

**Edition Tsunami**

**Le Manuel Du Resident**

**Dermatologie**

**Exclusivité 2009**





Assembled By Tsunami

من صنع إليكم معروفا فكافئوه

Assembled By

فإن لم تجدوا مما تكافئون

Assembled By Tsunami

فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه

Assembled By

Assembled By Tsunami

Copyright



# Cellules immunocompétentes

G. Girolomoni, G. Zambruno, J. Kanitakis

*La peau constitue un microenvironnement complexe dans lequel plusieurs types cellulaires participent à l'initiation et la régulation de réponses immunitaires et inflammatoires. Les cellules dendritiques cutanées, cellules présentatrices d'antigène, jouent un rôle essentiel pour l'induction de réponses immunitaires assurées par les lymphocytes T et pour la réactivation ultérieure de ces cellules ; cependant, dans des conditions homéostatiques, le rôle principal des cellules dendritiques est le maintien d'une tolérance aux antigènes du soi et aux antigènes étrangers inoffensifs. Les lymphocytes T spécifiques d'antigène ayant pénétré dans la peau acquièrent la capacité de recirculer dans celle-ci, grâce à l'expression de récepteurs de « domiciliation » (homing) spécifiques. Les kératinocytes sont capables de sécréter des cytokines et des chimiokines très importantes pour la régulation des cellules dendritiques, ainsi que pour le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires ; de plus, ils peuvent moduler directement l'activation des cellules T par le biais de molécules d'adhésion et d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les mastocytes et les terminaisons nerveuses peptidergiques forment une unité capable de libérer rapidement des facteurs impliqués dans l'initiation de la phase vasculaire de l'inflammation aiguë, mais régulent également, en coopération avec les cellules endothéliales, les réponses immunitaires à médiation cellulaire.*

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Système immunitaire cutané ; Cellules dendritiques ; Lymphocytes T ; Kératinocytes ; Mastocytes ; Neurones peptidergiques ; Cellules endothéliales

## Plan

■ Introduction	1
■ Cellules dendritiques	1
■ Lymphocytes T : fonctions effectrices et circulation leucocytaire	5
■ Kératinocytes	7
■ Mastocytes et neurones peptidergiques	8
■ Cellules endothéliales	8

## ■ Introduction

En plus de son rôle de barrière de protection de l'organisme contre des agents nocifs chimiques ou physiques du milieu extérieur, la peau joue un rôle fondamental de défense grâce à sa capacité à générer des réponses contrôlées inflammatoires et immunitaires contre des micro-organismes, champignons, virus et bactéries. Cette capacité dépend de l'action coordonnée de ses constituants cellulaires qui sont mutuellement régulés par des interactions de leurs membranes plasmiques et par la sécrétion de molécules de signalisation. Cette fonction cutanée, désignée système immunitaire cutané (SIC), repose sur l'activité de plusieurs types cellulaires, dont certains résident en permanence dans la peau alors que d'autres sont recirculants ou recrutés ad hoc. Les principaux constituants du SIC sont les

cellules dendritiques, les monocytes, les lymphocytes T, les kératinocytes, les mastocytes, les neurones peptidergiques et les cellules endothéliales vasculaires.

## ■ Cellules dendritiques

Le but du système immunitaire est de protéger l'organisme contre des agents infectieux. Chez les animaux vertébrés, les réponses immunitaires dépendent de l'activation de deux mécanismes étroitement intriqués et interdépendants, l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée constitue une première ligne de défense, mais intervient également dans l'induction et la modulation des réponses immunitaires adaptatives. L'immunité adaptative cible les agents pathogènes par l'intermédiaire de cellules effectrices spécifiques d'antigène et de cellules mémoire qui protègent contre une réinfection par le même micro-organisme. Les cellules impliquées dans l'immunité adaptative exercent en plus une fonction régulatrice visant à prévenir le déclenchement de maladies auto-immunes. Les cellules de l'immunité adaptative responsables de ces fonctions sont les lymphocytes car ils possèdent des récepteurs membranaires spécifiques d'antigènes et peuvent se différencier en cellules effectrices, cellules mémoire ou cellules régulatrices. Les lymphocytes T traduisent la reconnaissance antigénique en mécanismes effecteurs assurés par les lymphocytes B (précurseurs des plasmocytes produisant les anticorps), les macrophages et les lymphocytes T (cytotoxiques). Toutefois, les antigènes à l'état natif ne sont pas reconnus par les lymphocytes T et n'induisent pas de réponse immune ; pour ce faire, ils doivent être présentés à la surface de cellules spécialisées, les cellules

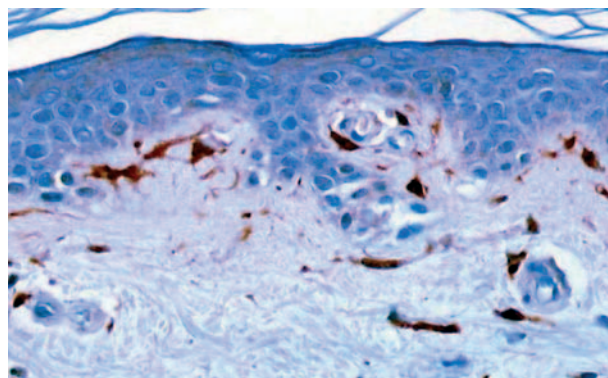


présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA apprennent les antigènes exogènes et présentent à leur surface des fragments antigéniques en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), de classe I ou II, qui stimulent les lymphocytes CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>, respectivement. Les lymphocytes T reconnaissent le complexe antigène-molécule CMH par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques appelés *T-cell receptors* (TCR).

Les *cellules dendritiques* (CD) représentent une population hétérogène de leucocytes spécialisés présentant l'antigène, dont le rôle principal est l'induction et la régulation de réponses immunitaires adaptatives. [1] Plusieurs sous-types de CD existent chez l'homme, comme les cellules de Langerhans (CL) des épithéliums stratifiés et les CD interstitielles présentes dans la plupart des tissus. Ces deux types cellulaires sont issus de précurseurs médullaires, bien que des observations chez l'animal [2] et plus récemment chez l'homme [3] suggèrent que, dans des conditions physiologiques, les CL sont renouvelées à partir de cellules présentes dans la peau. Les CD plasmocytoïdes représentent un autre sous-type de CD récemment découvert ; elles sont présentes dans le sang circulant et dans des tissus périphériques, comme la peau et les ganglions lymphatiques. [4] Les CD activent et modèlent les réponses immunitaires adaptatives en captant de façon efficace des antigènes exogènes, en migrant depuis les tissus vers les organes lymphoïdes périphériques où résident les cellules T naïves, en exprimant des quantités élevées de molécules du CMH et de molécules costimulatrices, et en sécrétant des cytokines. En plus, les CD interviennent dans l'activation d'autres types cellulaires, comme les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles (NK). Toutes les fonctions des CD sont soumises à un contrôle subtil qui permet le développement de réponses immunitaires protectrices, tout en prévenant les réponses indésirables ou exagérées.

Les CD dérivent d'un précurseur médullaire CD34<sup>+</sup> commun aux polynucléaires et aux macrophages ; cependant, il existe chez l'homme une unité de formation de colonies de CD distincte qui est à l'origine de colonies pures de CD. Le *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) est le facteur de croissance le plus important pour l'ontogénie des CD, bien que d'autres facteurs contribuent aussi à leur développement, comme le *Flt-3 ligand*, facteur de cellules souches, le *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  et l'interleukine (IL) 6. Le *transforming growth factor* (TGF)  $\beta$ 1 est indispensable à la différenciation des CL. Une post-unité de formation de colonies intermédiaire CD14<sup>+</sup> a été décrite, qui peut se différencier selon la voie des CD ou des CL en présence de GM-CSF/TNF $\alpha$  ou de GM-CSF/TNF $\alpha$ /TGF $\beta$ 1, respectivement, ou selon la voie des macrophages en présence de macrophage-CSF. Les CD et leurs précurseurs colonisent plusieurs tissus et organes par la circulation sanguine. De plus, les monocytes sanguins et les cellules CD34<sup>+</sup> peuvent être orientés à se différencier in vitro en CD ou en CL sous l'influence de cytokines particulières. La possibilité de produire des CD à partir de ces précurseurs a ouvert la voie à l'utilisation thérapeutique des CD comme modificateurs de la réponse immunitaire. Les CD plasmocytoïdes sont issues d'un précurseur lymphoïde, et leurs précurseurs immédiats expriment fortement la chaîne alpha du récepteur de l'IL-3 (CD123).

Les CD sont présentes dans la plupart des organes et tissus, notamment ceux qui sont en contact avec le milieu extérieur, comme la peau et les muqueuses. Dans l'épiderme et les muqueuses, les CL forment un réseau dans les couches suprabasales, bien adapté à la captation d'antigènes du milieu extérieur. Le derme contient quelques CL, ainsi que des CD interstitielles (dendrocytes dermiques) exprimant dans leur cytoplasme le facteur XIIIa (transglutaminase) (Fig. 1). En plus, la peau peut contenir des CD présentant le phénotype de CD dérivant de monocytes ; ces cellules sont rares dans la peau normale, mais leur nombre augmente considérablement dans certaines dermatoses inflammatoires, comme la dermatite atopique. Dans d'autres maladies inflammatoires cutanées (par exemple, lupus érythémateux, lichen plan, dermite allergique de contact, psoriasis), le derme contient un nombre considérable de CD plasmocytoïdes. Dans les organes solides (cœur, foie, rein, muscles striés), les CD sont localisées dans le tissu



**Figure 1.** Cellules dendritiques dermiques exprimant le facteur XIIIa (immunoperoxydase).

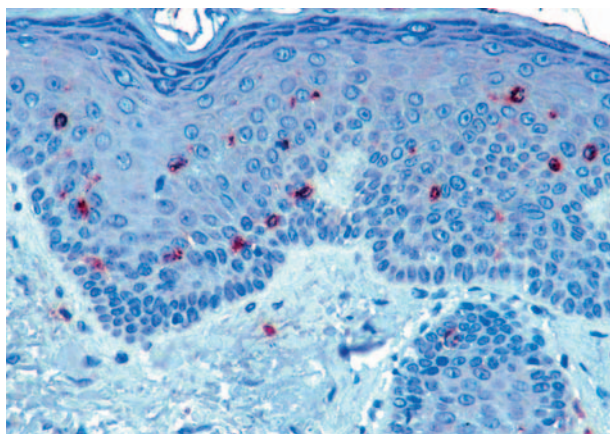


**Figure 2.** Granules de Birbeck, marqueurs ultrastructuraux spécifiques des cellules de Langerhans (microscopie électronique).

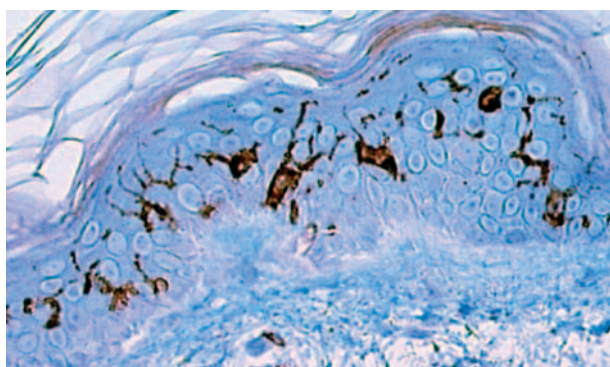
conjonctif interstitiel, particulièrement en position périvasculaire. Dans les organes lymphoïdes, les CD sont nombreuses dans les zones T, [5] alors que les CD plasmocytoïdes se regroupent autour des veinules à cellules endothéliales hautes (*high endothelial cell venules*). Le sang contient à la fois des CD différenciées et leurs précurseurs.

Les CD sont hétérogènes sur le plan morphologique et fonctionnel. Les CL et les CD interstitielles ont une forme irrégulière et de nombreuses projections cytoplasmiques en voile très mobiles, qui favorisent les contacts avec les cellules voisines. Les CD plasmocytoïdes sont plus petites, de forme ovale, et possèdent un noyau arrondi et un cytoplasme basophile abondant, ressemblant ainsi à des plasmocytes. [4] Les CD myéloïdes ont un cytoplasme clair, riche en mitochondries. Les CL possèdent un organe ultrastructural cytoplasmique spécifique, le granule de Birbeck (Fig. 2), qui semble impliqué dans le processus d'endocytose. Les CD expriment de façon constitutive des molécules du CMH de classe I et II, qui présentent des antigènes peptidiques à des lymphocytes CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>, respectivement. Les CL cutanées et muqueuses expriment également l'antigène CD207 ou langérine (Fig. 3), protéine associée au granule de Birbeck, ainsi que les antigènes de la famille du gène CD1 (Fig. 4) ; il s'agit de molécules apparentées aux molécules de classe I du CMH impliquées dans la présentation d'antigènes microbiens (glyco-) lipidiques. [6] La membrane plasmique des CD contient également de nombreuses molécules (par exemple, *intercellular cell-adhesion molecule* [ICAM] 1) qui permettent l'adhésion à des cellules T ou qui agissent comme molécules costimulatrices dans l'activation de cellules T (par exemple CD80 et CD86). Les CD expriment de faibles quantités de CD4, de la molécule CD-SIGN/CD209 et de





**Figure 3.** Cellules de Langerhans de l'épiderme humain, exprimant l'antigène CD207/langérine (immunoperoxydase).



**Figure 4.** Cellules de Langerhans de l'épiderme humain, exprimant l'antigène CD1a (immunoperoxydase).

récepteurs aux chimiokines CCR5 et CXCR4, qui les rendent susceptibles à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). En effet, les CD de la muqueuse génitale font partie des cibles potentielles de l'infection VIH de transmission sexuelle. D'autres marqueurs caractéristiques des CD sont l'antigène CD83, la protéine S100 $\beta$  et la fascine, même si leurs fonctions ne sont pas encore bien connues. Les CD n'expriment pas (ou très peu) les marqueurs des macrophages, comme le récepteur à haute affinité des immunoglobulines (Ig) G (Fc $\gamma$ RI) ou les antigènes CD14 et CD68.

Le phénotype membranaire et les propriétés fonctionnelles des CD varient considérablement selon leur lignée d'origine et le stade de différenciation ou d'activation. [1] Les CD des tissus normaux sont immatures ; elles possèdent une forte capacité de captation antigénique, mais un faible pouvoir de stimulation des cellules T. Les CD matures ont un pouvoir de captation antigénique réduit, mais leur capacité de présentation antigénique est fortement augmentée. Par conséquent, les CD immatures ont une activité de phagocytose et d'endocytose, et expriment fortement des récepteurs membranaires impliqués dans la captation d'antigènes, comme le récepteur du mannose et les récepteurs des Ig, Fc $\gamma$ RII, Fc $\epsilon$ RI et Fc $\epsilon$ RII ; en revanche, les molécules du CMH de classe II sont faiblement exprimées, et ceci de façon majoritairement intracellulaire. Les molécules d'adhésion et de costimulation sont aussi faiblement exprimées. À l'opposé, les CD matures ont une capacité de phagocytose et d'endocytose faible, et expriment faiblement le Fc $\epsilon$ RII, le Fc $\gamma$ RI et le récepteur du mannose ; en revanche, elles expriment fortement les molécules du CMH de classe II chargées avec des peptides présentés à la membrane cellulaire. Parallèlement, l'expression du CD40, et des molécules d'adhésion et de costimulation, est augmentée.

Une propriété importante des CD est leur capacité de mobilité et de migration, qui leur permet d'émigrer depuis les tissus périphériques vers les organes lymphoïdes où recirculent les

cellules T naïves. L'émigration sélective des CD et leur persistance dans les tissus sont étroitement contrôlées. Des facteurs chimiotactiques sécrétés par les tissus-cibles jouent un rôle important dans la circulation des CD. Les CD immatures expriment des récepteurs de substances chimioattractives (comme le C5a et les protéines chimioattractives des monocytes) sécrétées pendant les étapes précoces des réactions inflammatoires, ce qui leur permet de migrer vers les tissus inflammatoires. Après maturation, l'expression de ces récepteurs diminue, parallèlement à l'augmentation de l'expression de CCR7 qui permet le chimiotactisme vers les tissus lymphoïdes secondaires où sont exprimés les ligands correspondants. [7] Les CD plasmocytoides sanguins expriment la L-sélectine (CD62-L) responsable de la domiciliation (*homing*) aux ganglions lymphatiques par l'intermédiaire des veinules à cellules endothéliales hautes (*high endothelial cell venules*) exprimant la molécule CD62. De plus, d'autres molécules membranaires sont impliquées dans la migration des CD. Ainsi, l'expression de l'antigène CLA (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*) permet aux CD d'atteindre la peau après interaction avec la E-sélectine exprimée par les cellules endothéliales dermiques activées ; la E-cadhérine est impliquée dans l'adhésion des CL aux kératinocytes, et les isoformes de l'antigène CD44 dans l'adhérence des CD aux zones paracorticales des ganglions lymphatiques. Les signaux qui activent les CD modifient l'expression de récepteurs aux chimiokines, de la E-cadhérine, du CD44 et des intégrines  $\beta$ 1, et induisent une réorganisation du cytosquelette d'actine. Les facteurs qui induisent la maturation fonctionnelle des CD en CPA sont donc les mêmes que ceux qui induisent l'accumulation à des sites d'inflammation ou qui provoquent l'émigration des CD des tissus périphériques (par exemple, la peau) vers les ganglions lymphatiques.

La maturation des CD est initiée par des signaux du microenvironnement, et survient fréquemment au cours d'une réponse inflammatoire. Certaines cytokines sécrétées dans les tissus inflammatoires (comme les interférons [IFN] de type I, le TNF $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et la prostaglandine E $_2$ ) stimulent la maturation des CD. L'invasion des tissus par des micro-organismes pathogènes est perçue par des récepteurs *Toll-like* (TLR). Il s'agit d'une famille de récepteurs membranaires dont les membres sont différemment exprimés par les sous-populations de CD et qui, après engagement, provoquent la maturation des CD [8]. Les membres de la famille TLR reconnaissent des groupes de molécules très conservées associées à des agents pathogènes comme les composants de la paroi bactérienne (par exemple, lipopolysaccharides et acide lipotéichoïque), des motifs non méthylés de CpG présents sur l'acide désoxyribonucléique génomique bactérien, ou de l'acide ribonucléique double-brin produit lors de la réplication virale dans les cellules infectées. Les CD peuvent aussi être activées par les FcR après liaison de complexes immuns. De plus, la nécrose ou l'apoptose massive de cellules adjacentes activent les CD. Bien que les facteurs activateurs des CD sécrétés par les cellules lésées soient de nature variée, la maturation des CD s'effectue en présence de nucléotides extracellulaires, comme l'adénosine triphosphate reconnue par des récepteurs purinergiques des CD, ou des protéines de choc thermique (*heat shock proteins* [HSP]) faisant intervenir les TLR et l'antigène CD91. Ces molécules sont des composants intracellulaires ubiquitaires abondants et sont libérées par les cellules lésées. Les CD peuvent donc être considérées comme des capteurs d'informations tissulaires (présence d'agents pathogènes, état d'inflammation ou lésions cellulaires) nécessaires à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative appropriée. L'intégration de ces signaux, qui peuvent agir en synergie ou en régulation réciproque, fait que les CD reprogramment des voies de stimulation qui ont des effets différents sur les cellules T. Le contact des CD avec les cellules T initie un dialogue qui aboutit à la maturation des CD. Les cellules T sécrètent des cytokines et expriment des molécules membranaires qui stimulent la capacité de présentation antigénique des CPA, ou qui augmentent leur longévité. Plusieurs



couples de ligands/récepteurs interviennent dans la liaison CD-cellules T, en particulier des membres de la famille du TNF comme CD40/CD40-ligand (CD40-L), OX40-L/OX40, et RANK-RANK-L récepteur. Bien que ce fait n'ait pas encore été formellement démontré, il paraît très probable que, lorsqu'une CD a stimulé une cellule T, elle subit une mort apoptotique. En effet, les CD n'ont jamais été détectées dans les vaisseaux lymphatiques efférents des ganglions lymphatiques. La repopulation tissulaire de CD est réalisée grâce au flux continu de CD et/ou de leurs précurseurs par la circulation sanguine. [2]

La présentation d'antigènes solubles aux lymphocytes T comporte un ensemble d'étapes qui comprennent la captation de l'antigène et sa fragmentation, puis la formation de complexes stables peptides-molécules du CMH qui s'accumulent à la surface de la CPA. Ces étapes sont coordonnées : la captation antigénique et l'apprêtement se font préférentiellement par des CD immatures, alors que la stimulation des cellules T est l'apanage de CD matures. Ces événements ont lieu à des sites distincts, le premier dans les tissus périphériques et le second dans les organes lymphoïdes secondaires, du moins en ce qui concerne la réponse immunitaire primaire. Les CD peuvent capter des antigènes par phagocytose (bactéries, fragments cellulaires, corps apoptotiques) ou pinocytose. L'expression des récepteurs du mannose et d'Ig (FcγRII, FcεRI, FcεRII) permet la captation efficace d'antigènes mannosylés ou fucosylés, et de complexes antigène-anticorps, respectivement. Les lymphocytes T sont activés lorsque leurs TCR se lient à des ligands exprimés sur la membrane des CPA. Les ligands naturels sont des complexes peptidiques associés à des molécules du CMH ou des superantigènes bactériens. Le nombre de molécules de TCR sur les cellules T, la force d'interaction entre le TCR et le peptide associé au CMH, et la durée de stimulation du TCR, sont des éléments déterminants pour la sensibilité de la cellule T à l'activation. Les cellules T naïves nécessitent une stimulation par le TCR plus prolongée et une densité antigénique supérieure à celle nécessitée par les cellules T mémoire ou effectrices, probablement parce que la cinétique des événements biochimiques liés à l'activation est plus lente au sein des cellules naïves. À l'opposé, les cellules effectrices T expriment davantage de molécules d'adhésion et s'engagent plus facilement, mais ont tendance à s'épuiser et à subir une apoptose lorsque la signalisation par la voie du TCR est prolongée. Des signaux costimulateurs, comme par exemple ceux délivrés par les molécules B7, diminuent le seuil d'activation et rendent ainsi les cellules T plus sensibles à la stimulation antigénique. Les molécules B7 des CPA interagissent avec l'antigène CD28 exprimé de façon constitutive par les cellules T ; la stimulation par la voie CD28 conduit à une costimulation positive et protège les cellules T effectrices contre la mort apoptotique. Les CD matures qui expriment de fortes quantités de molécules d'adhésion et de costimulation peuvent former des regroupements stables avec les cellules T et peuvent induire facilement l'activation des cellules T, même en présence de faibles quantités de complexes peptide-CMH et de TCR interactifs. La maturation des CD représente donc un événement crucial à l'initiation des réactions immunitaires. En fonction de leur capacité d'induire une costimulation optimale et d'activer les cellules T naïves, les CPA se distinguent en CPA professionnelles (CD matures) et en CPA non professionnelles, qui correspondent à toutes les autres cellules exprimant des molécules du CMH de classe II. De façon remarquable, l'engagement du TCR en l'absence de costimulation non seulement n'aboutit pas à l'activation des cellules T naïves, mais les rend au contraire anergiques à une stimulation antigénique ultérieure, même si celle-ci se fait de façon appropriée. En revanche, les cellules T effectrices sont moins dépendantes de la costimulation et peuvent interagir de façon efficace aussi avec des CPA non professionnelles. Lorsque les CD deviennent matures, elles captent, apprêtent et présentent aux cellules T à la fois des antigènes étrangers et des antigènes du soi ; cependant, seules les cellules T spécifiques des antigènes étrangers sont activées. Ceci est dû en partie à la sélection du répertoire des cellules T dans le thymus, où les cellules T

autoréactives sont éliminées (tolérance centrale). Toutefois, les cellules T reconnaissant des antigènes du soi qui ne sont pas exprimés dans le thymus peuvent échapper à cette sélection. Les CD jouent un rôle important dans la tolérance périphérique aux antigènes du soi. [9] En réalité, quelques CD immatures ayant capté des protéines solubles issues de tissus normaux migrent continuellement vers les ganglions lymphatiques où elles induisent une anergie ou une délétion de cellules T autoréactives naïves. De plus, la stimulation des cellules T par des CD immatures peut aboutir à la différenciation d'une sous-population de cellules T régulatrices qui suppriment des réactions auto-immunes ou des réactions dirigées contre des antigènes exogènes inoffensifs. [10] Les CD qui favorisent la tolérance plutôt que l'activation immunitaire sont qualifiées de « tolérogènes ». [9] La réponse cellulaire de type T induit une importante expansion des cellules T spécifiques d'antigène. Cette phase est toujours suivie d'une étape de régulation négative qui aboutit à l'élimination de la majorité des cellules T effectrices. Ce processus met en jeu un ensemble de molécules, particulièrement des membres de la famille du TNF, comme le couple Fas/Fas-L. Bien que l'expression de Fas-L par des CD myéloïdes ait été rapportée, le rôle de ces cellules dans l'inhibition de la réponse cellulaire T n'est pas bien connu. L'antigène *cytotoxic T lymphocyte antigen* (CTLA) 4 homologue de l'antigène CD28, joue un rôle important dans l'arrêt de la progression des réponses immunitaires par le biais d'un signal de costimulation inhibiteur. CTLA-4 est exprimé de façon transitoire par les cellules T après leur activation et se lie aux molécules B7 des CPA avec une affinité supérieure par rapport au CD28. Par conséquent, les ligands de B7 induisent initialement l'activation des cellules T médiée par le CD28, mais inhibent ensuite la réponse des cellules T en se liant au CTLA-4. De plus, lorsque les molécules B7 sont faiblement exprimées (comme par exemple sur des CD immatures ou des CPA non professionnelles), les signaux médiés par le CTLA-4 semblent prédominer sur ceux délivrés par CD28, et limitent l'expansion excessive des cellules T activées.

Les *cytokines* sont des molécules essentielles de communication entre les cellules du système immunitaire. Comme la plupart des types cellulaires, les CD quiescentes synthétisent de très faibles quantités de cytokines. En revanche, les CD activées ou en voie de maturation produisent un ensemble de cytokines et de chimiokines importantes, capables d'agir selon un mode autocrine et/ou paracrine sur les CD mêmes ou sur les lymphocytes T. Les CD d'origine variée sécrètent à la fois de l'IL-1β et du TNFα après stimulation par des lipopolysaccharides, des bactéries et des haptènes très réactifs, ou après interaction avec des cellules T. L'IL-1 et le TNFα induisent la maturation des CD et stimulent l'émigration des CD tissulaires vers les ganglions lymphatiques. Les cellules T sont hétérogènes, et se distinguent en plusieurs sous-types selon le profil de sécrétion cytokinique et leur rôle dans les réponses immunitaires. [11] Les cellules CD4<sup>+</sup> TH1 sécrètent de l'IL-2 et de l'IFNγ, et jouent un rôle majeur dans la défense contre des pathogènes intracellulaires et dans l'induction de réactions immunitaires à médiation cellulaire ; à l'opposé, les cellules CD4<sup>+</sup> TH2 sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-5 qui jouent un rôle important dans la défense contre certaines infections parasitaires, l'immunité humorale et les maladies allergiques. Le microenvironnement cytokinique est le facteur le plus important régissant la différenciation des cellules précurseurs en cellules TH1 ou TH2. Les membres de la famille de l'IL-12 (IL-12p70, IL-23 et IL-27) ainsi que l'IL-18 stimulent la différenciation des cellules T en cellules TH1, alors que l'IL-4 et l'IL-13 favorisent la différenciation en cellules TH2. Les CD sont probablement les sources initiales principales d'IL-12p70, d'IL-23 et d'IL-27, et contrôlent ainsi également la qualité de la réponse immunitaire. Les micro-organismes et la liaison de l'antigène CD40, présent sur la membrane des CD, sont des inducteurs puissants de la production d'IL-12p70. La plupart des facteurs qui activent les CD induisent également la production et la sécrétion d'IL-10 par les CD, cette cytokine exerçant une activité inhibitrice prédominante sur ces mêmes CD. En particulier, l'IL-10 maintient les CD dans un état immature (capteur d'antigène) et inhibe l'expression de molécules costimulatrices.

De plus, l'IL-10 peut agir directement sur les cellules T et induire un état d'hyporéactivité. La production d'IL-10 peut donc être considérée comme un moyen pour limiter la maturation des CD et, plus généralement, le développement d'une réponse immunitaire exagérée. Les CD plasmocytoides sont la source principale d'IFN de type I comme l'IFN $\alpha$ .<sup>[4]</sup> Cette cytokine joue un rôle fondamental dans les réponses contre les infections virales car elle inhibe la prolifération cellulaire et, partant, la réplication virale. En plus, l'IFN $\alpha$  augmente l'expression des antigènes CMH de classe I et l'activité cytolytique des cellules NK vis-à-vis de cellules infectées par des virus ; elle agit également comme un signal puissant de maturation des CD myéloïdes.

Les *chimiokines* sont une grande famille de peptides de petite taille, abondamment produites par les CD, qui orientent la migration des leucocytes.<sup>[7]</sup> Les CD immatures sécrètent de façon constitutive la chimiokine CCL22 (*macrophage-derived chemokine* [MCD]) et la CCL17/TARC (*thymus- and activation-regulated chemokine*). Aux étapes initiales de maturation, les CD produisent de quantités importantes de chimiokines inflammatoires, comme les chimiokines CCL2/MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*), CCL3/MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein*), CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*), CXCL8/IL-8 et CXCL10/IP-10 (*interferon-inducible protein 10*), qui maintiennent le recrutement, dans les tissus inflammatoires, de CD circulantes immatures, de précurseurs de CD, de monocytes, de polynucléaires neutrophiles et de cellules T. Au fur et à mesure de leur maturation, les CD perdent progressivement la capacité de produire des chimiokines inflammatoires ; elles sécrètent des chimiokines lymphoïdes, comme la CCL19/MIP-3 $\beta$ , et augmentent l'expression de CCL22 et CCL17, fournissant des signaux chimiotactiques pour les CD matures et les cellules T vers les organes lymphoïdes secondaires. CCL19 attire des cellules T naïves qui expriment CCR7, alors que TARC et MCD agissent sur des cellules T de type 2 naïves ou récemment activées exprimant CCR4. CCL25 est spécifiquement exprimée par des CD thymiques, et exerce une activité chimiotactique sur les macrophages, les CD et les thymocytes, mais pas sur les lymphocytes circulants. Cette molécule est donc importante pour le développement des cellules T et d'une tolérance centrale.

Le rôle des CD dans les réactions immunitaires a été largement étudié in vitro et dans des modèles animaux, et de nombreuses données suggèrent qu'elles ont une participation active dans des processus physiologiques et pathologiques, également chez l'homme. Les CD sont essentielles dans l'élaboration de réponses immunitaires protectrices contre des agents infectieux, qu'ils soient de nature bactérienne (*Chlamydomydia*, *Borrelia* et mycobactéries), parasitaire (leishmaniose), virale (herpès, VIH, rougeole) ou fongique (*Cetida*). Les CD sont étroitement impliquées dans la pathogenèse de différentes maladies allergiques, comme la dermite atopique, la rhinite allergique et l'asthme. Au cours de ces maladies, les CD peuvent présenter efficacement des allergènes associés à des IgE spécifiques grâce à l'expression de Fc $\epsilon$ RI. Les CD cutanées sont essentielles à l'initiation de la dermite allergique de contact à des haptènes.<sup>[10]</sup> Les CD sont les CPA les plus efficaces également pour des autoantigènes, et ceci explique leur implication dans l'initiation ou l'aggravation de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I, la thyroïdite et le psoriasis. Les CD joueraient un rôle majeur dans le rejet d'allogreffes. En effet, les peptides provenant de molécules allogéniques du CMH portées par les CD de l'allogreffe sont des inducteurs très puissants de la réponse immunitaire, qui aboutit au rejet du greffon. Enfin, les CD jouent un rôle important dans les défenses antitumorales. La plupart des tumeurs malignes expriment des antigènes immunogènes, sans pour autant induire de réponses antitumorales efficaces. En effet, les cellules tumorales sont capables d'inhiber la maturation et les fonctions des CD, et donc le développement d'une réponse cytotoxique antitumorale spécifique. Le rôle central des CD dans le système immunitaire

leur confère un statut de cible importante et d'outil pour la manipulation des réactions immunitaires nocives ou protectrices. La possibilité de générer des CD autologues en grandes quantités à partir de précurseurs facilitera leur utilisation comme adjuvants naturels pour induire ou stimuler des réponses immunitaires antitumorales.<sup>[12]</sup>

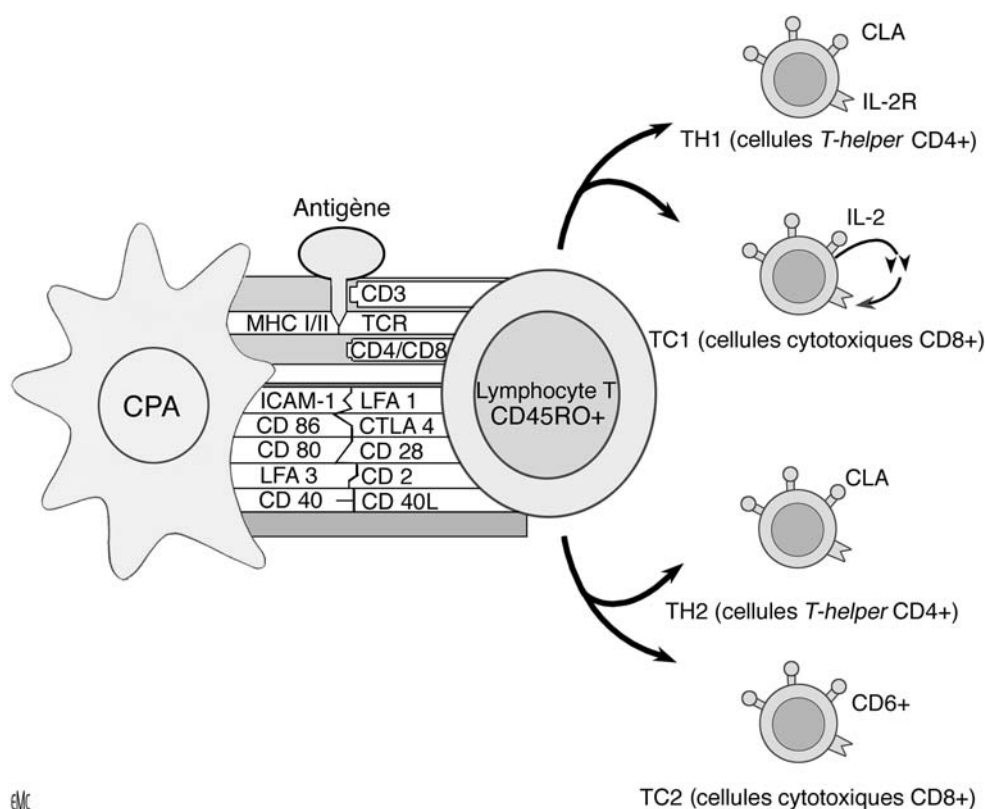
## ■ Lymphocytes T : fonctions effectrices et circulation leucocytaire (Fig. 5)

Les lymphocytes T sont les cellules effectrices des réactions immunitaires adaptatives, et surveillent en permanence la peau à la recherche d'antigènes présentés par les CPA. La peau humaine normale contient un nombre variable de lymphocytes T dans l'épiderme et le derme, localisés essentiellement autour des vaisseaux sanguins. Contrairement à l'épiderme murin, qui contient un nombre important de lymphocytes T dendritiques  $\gamma/\delta^+$ , et bien que de rares cas de lymphomes T cutanés  $\gamma/\delta^+$  existent chez l'homme, les lymphocytes présents dans la peau humaine normale expriment le phénotype TCR  $\alpha/\beta^+$ , et sont majoritairement de phénotype CD4 $^+$ . La grande majorité des cellules T impliquées dans les réactions immunitaires cutanées possède un phénotype mémoire/effecteur, et exprime un répertoire précis de récepteurs de chimiokines et de domiciliation, acquis lors de la conversion des cellules naïves en cellules T-mémoire. Les cellules T domiciliées dans la peau exercent leurs fonctions effectrices en sécrétant des médiateurs pro-inflammatoires (essentiellement cytokines et chimiokines) et/ou en exerçant une activité cytotoxique contre diverses cibles cellulaires, parmi lesquelles les kératinocytes sont les mieux connus.<sup>[13]</sup> L'arrêt des fonctions des cellules T est assuré par divers mécanismes, qui comprennent la mort induite par l'activation cellulaire (*activation-induced cell death* [AICD]) des cellules T effectrices et l'intervention de sous-populations de cellules T-régulatrices (Treg), qui inhibent les CPA ou les cellules T. Les cellules T domiciliées dans la peau représentent un système de défense puissant contre des agents infectieux pénétrant dans la peau, mais peuvent aussi être à l'origine de réactions immunopathologiques, comme la dermite allergique de contact, les toxidermies, les dermatoses inflammatoires chroniques ou les maladies auto-immunes.<sup>[11]</sup>

Il existe des sous-populations distinctes de cellules T effectrices qui dérivent de précurseurs communs. La différenciation en cellules de type 1 et 2 concerne aussi bien les cellules CD4 (TH1, TH2) que les cellules CD8 (TC1, TC2). La polarisation TH1/TC1 induite par l'IL-12 est médiée par des signaux de transduction et des activateurs de transcription (STAT) 4 par le biais d'un mécanisme T-bet-dépendant. L'IFN $\gamma$  et l'IL-18 contribuent au développement TH1/TC1 en stimulant l'expression d'IL-12R sur les cellules T. La source d'IL-4 et IL-13 pour l'engagement TH2/TC2 n'est pas entièrement élucidée, mais ne correspond pas aux CPA professionnelles. L'IL-4 induit la polarisation TH2 en activant la voie de signalisation médiée par le facteur de transcription STAT-6. GATA-3 est induit sélectivement lors de la polarisation TH2, par un mécanisme dépendant de STAT-6 et NF-kB. GATA-3 augmente l'expression des gènes de l'IL-4, IL-5 et IL-13.<sup>[14, 15]</sup>

La cytotoxicité médiée par les lymphocytes représente le mécanisme le plus efficace pour l'élimination de cellules infectées par des bactéries ou des virus, ou modifiées par des mutations ou des agressions chimiques. De plus, la mort suicidaire ou fratricide des cellules T (AICD) est un mécanisme important pour empêcher l'activation incontrôlée des cellules T et pour terminer la réponse immunitaire. Deux voies majeures de cytotoxicité sont connues : l'exocytose de granules et la cytolysse associée à la membrane plasmique, c'est-à-dire la voie Fas-ligand (Fas-L ou CD95L) /Fas (CD95). La voie d'exocytose des granules prédomine chez les lymphocytes T CD8 $^+$  et les cellules NK, alors que la voie Fas/Fas-L semble plus fréquente dans la cytotoxicité médiée par les cellules T CD4 $^+$ . Les granules





**Figure 5.** Interactions moléculaires entre une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et un lymphocyte T lors de la présentation antigénique. Différenciation des lymphocytes T en TH1, TC1, TH2 ou TC2.

cytotoxiques contiennent la perforine, les granzymes A et B (parmi d'autres granzymes), qui sont produites par les cellules T rapidement après activation du TCR et stockées dans le cytoplasme. Après activation des cellules T, le contenu des granules cytotoxiques est sécrété dans l'espace intercellulaire entre la cellule tueuse et sa cible. En présence d'ions calcium, la perforine se polymérise et s'insère dans la membrane plasmique, facilitant ainsi la pénétration des granzymes dans la cellule cible. Le granzyme B est une protéase à sérine qui induit l'apoptose des cellules cibles en activant la cascade des caspases. À l'opposé, le granzyme A est une tryptase qui induit l'apoptose par un mécanisme indépendant des caspases. Fas-L est un membre de la famille du TNF qui peut induire l'apoptose de cellules cibles exprimant le Fas. Par rapport au Fas, dont l'expression cellulaire est large, l'expression de Fas-L est limitée aux lymphocytes T qui, après stimulation du TCR, augmentent la synthèse et le transport vers la membrane plasmique de Fas-L. L'engagement de Fas induit une activation de plusieurs caspases capables de dégrader des protéines du cytosquelette, des lamines nucléaires et de l'acide désoxyribonucléique, et induit finalement une apoptose. Les cellules T induisent des lésions épidermiques (spongiose) au cours de la dermatite allergique de contact et de la dermatite atopique en exerçant un effet cytotoxique direct (essentiellement par le biais des cellules CD8+) sur les kératinocytes ou d'autres cellules résidentes, et en libérant des cytokines (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-4) qui activent les cellules endothéliales et induisent une production de chimiokines et de cytokines par les cellules résidentes cutanées. [13, 16, 17]

La prévention de réponses immunitaires excessives ou indésirables reste une fonction essentielle du système immunitaire. Elle est assurée soit par des mécanismes non spécifiques (par exemple, AICD), soit par l'intervention active de cellules Treg spécialisées. La plupart des cellules Treg identifiées à ce jour sont CD4+, mais il existe également des sous-populations de cellules CD8+ à activité Treg. Les Treg inhibent la réponse immunitaire par deux voies principales, la libération de cytokines anti-inflammatoires et des mécanismes dépendant de contacts intercellulaires directs. [18-20] Les cellules Treg productrices d'IL-10, également nommées T régulatrices 1 (Tr1), ont été caractérisées in vitro et isolées à partir de divers tissus, dont la peau. Après engagement du TCR, les Tr1 sécrètent de fortes

quantités d'IL-10 et peu ou pas d'IFN $\gamma$  ou d'IL-4. Plusieurs études ont montré une synthèse augmentée de TGF $\beta$  par les cellules Tr1, qui pourrait renforcer l'immunosuppression induite par l'IL-10. Les cellules Tr1 prolifèrent peu après activation in vitro, et exercent une fonction suppressive en inhibant la capacité de présentation antigénique des CD et des macrophages. Les cellules Tr1 expriment plusieurs marqueurs associés à la polarisation TH1, comme la chaîne IL-12R $\beta$ 2, le CD26 et le gène d'activation lymphocytaire (LAG)-3. Les cellules Tr1 peuvent être produites in vitro en cultivant des précurseurs de cellules T naïves en présence d'IL-10 et d'IFN $\alpha$ , après stimulation avec des antigènes présentés par des CD immatures ou préalablement traitées par des corticoïdes ou des rayons ultraviolets B. L'importance de l'IL-10 et des Tr1 dans la régulation des réactions d'hypersensibilité de contact chez la souris et de la dermatite allergique de contact chez l'homme a été largement démontrée. Les cellules Treg CD4+/CD25+ représentent un autre sous-groupe de Treg, qui inhibe les réponses des cellules T par un mécanisme dépendant de contacts intercellulaires et indépendant des cytokines. Les cellules Treg CD25+ représentent de 5 à 10 % des cellules CD4+ circulantes, expriment fortement CTLA-4 et sont spontanément anergiques à la stimulation mitogène in vitro. L'expression du gène *FoxP3*, qui code pour un facteur de transcription nommé scurfine, est corrélée positivement avec le développement de cellules CD25+, à la fois dans le thymus et les organes périphériques. Il est admis actuellement que les cellules Treg CD25+ représentent une lignée distincte de lymphocytes T d'origine thymique, qui sont impliquées dans la tolérance périphérique vis-à-vis d'antigènes du soi. Cependant, des données de plus en plus nombreuses suggèrent qu'une sous-population de cellules Treg CD25+ participe également à la régulation de réponses immunes vis-à-vis d'antigènes exogènes. Il a été récemment démontré que des cellules T circulantes CD4+/CD25+/CLA+ sont impliquées dans la régulation de la réponse au nickel chez des sujets non allergiques. [10]

La recirculation sélective des leucocytes dans les tissus périphériques est sous le contrôle de l'expression de récepteurs de chimiokines et de domiciliation, ainsi que de l'expression de molécules d'adhésion et de facteurs chimiotactiques sécrétés par les cellules présentes dans les tissus. Les mécanismes qui

régissent l'extravasation des lymphocytes T dans la peau normale, ainsi que les interactions entre les cellules endothéliales et les cellules T impliquées dans ce processus ne sont pas bien connus. La domiciliation des cellules T dans la peau inflammatoire est essentiellement contrôlée par l'expression de CLA et de la glycoprotéine-ligand de la P-sélectine (PSGL) 1, qui se lient aux sélectines E et P des cellules endothéliales activées. [14, 21] Les leucocytes « roulants » sont ensuite exposés à des chimiokines liées sur des glycosaminoglycanes héparinoïdes de la membrane des cellules endothéliales. Le CCR4 intervient dans la liaison des cellules T à la molécule CCL17 exprimée abondamment par les cellules endothéliales au cours d'états inflammatoires. L'engagement de récepteurs de chimiokines induit des modifications conformationnelles et l'activation des intégrines leucocytaires LFA-1 et  $\alpha 4 \beta 1$ , qui se lient aux molécules ICAM-1 et VCAM-1 des cellules endothéliales et favorisent l'adhésion ferme, et finalement l'extravasation des cellules T. Le CLA est un récepteur de domiciliation spécifique à la peau ; il est exprimé par la majorité des cellules T au cours de dermatoses inflammatoires ou néoplasiques, et par environ 15 % des cellules T circulantes. L'hypothèse actuellement admise stipule que l'expression de CLA est acquise par des cellules T spécifiques d'antigènes ayant pénétré par la peau, et qu'elle confère à ces cellules la capacité de recirculer dans la peau, où l'antigène spécifique a le plus de chances d'être rencontré.

Les chimiokines sont des facteurs essentiels qui contrôlent les cellules T et le recrutement des leucocytes en général. [22, 23] Les leucocytes expriment différents récepteurs de chimiokines en fonction de leur état de différenciation et d'activation, et peuvent utiliser des récepteurs différents pour accomplir des fonctions distinctes (par exemple, franchir la barrière endothéliale ou migrer à travers le tissu interstitiel). En particulier, les cellules T naïves ou mémoire, ainsi que les cellules TH1 ou TH2, expriment un ensemble de récepteurs de chimiokines différents et sont donc sensibles à des chimiokines distinctes. [24] Les lymphocytes T naïfs sont domiciliés dans les ganglions lymphatiques essentiellement grâce à l'expression du CCR7, qui se lie à des chimiokines des organes lymphoïdes secondaires (SLC/CCL21) produites par les cellules endothéliales des veinules endothéliales hautes. L'interaction CCR7-SLC augmente l'adhésivité de l'intégrine  $\alpha L \beta 2$  à l'ICAM 1 et 2 des cellules endothéliales, favorisant ainsi le processus d'adhésion ferme et de transmigration des cellules T. Lorsque les cellules T ont franchi l'endothélium des veinules à cellules endothéliales hautes, leur interaction avec les CD est favorisée par les CCL19/MIP-3b et CCL18/DC-CK1/PARC, qui sont sécrétés par les CD et qui attirent les lymphocytes T naïfs par le biais de la reconnaissance du récepteur CCR7. En plus, les CD sont la source principale de CCL22/MDC et de CCL17/TARC, ligands du CCR4 exprimé à la membrane des cellules T nouvellement activées. Les cellules T réorganisent ensuite entièrement leur profil de récepteurs de chimiokines et acquièrent de nouvelles capacités de migration qui leur permettent de se loger dans les tissus périphériques. L'acquisition de récepteurs de chimiokines distincts est parallèle à la différenciation et la polarisation cytokinique des cellules T. Les lymphocytes de type 1 expriment abondamment CXCR3 et CCR5 ; les lymphocytes de type 2 expriment CCR3, CCR4 et CCR8, alors que les Tr1 coexpriment à la fois des récepteurs associés aux cellules TH1 et TH2, avec des niveaux élevés de CCR8 et des quantités modérées de CCR7. [22] CCR8 et CCR4 sont aussi fortement exprimés par les cellules Treg CD4+ CD25+. Ces données suggèrent que l'axe CCR8-I-309/CCL1 joue un rôle important dans le recrutement de multiples sous-populations de cellules T impliquées dans le contrôle périphérique des réponses immunitaires. À l'opposé, les cellules TC1 et TC2 expriment CCR4 plus faiblement que les cellules TH1 et TH2. Il en ressort que l'expression locale de chimiokines lors d'un processus inflammatoire peut aboutir à l'accumulation sélective de sous-populations différentes de cellules T. [22] Les lymphocytes CD4+ qui recherchent la peau expriment CCR4 indépendamment de leur profil de sécrétion cytokinique. [25] Le CCR6, bien qu'exprimé aussi par les lymphocytes T migrant vers l'intestin, est connu comme un récepteur chimioquinique important qui favorise la migration des cellules T vers

la peau. En particulier, les cellules endothéliales de la microcirculation dermique activées par le TNF $\alpha$  produisent de fortes quantités de CCL20/MIP3a, qui est fondamental à l'arrêt des cellules mémoire CCR6+. [26] Finalement, CCL27/CTACK est une chimiokine spécifique de tissu, produite essentiellement par les kératinocytes épidermiques, qui recrute des lymphocytes T CCR10+ domiciliés dans la peau vers des sites inflammatoires. [22] Il est important de noter que l'activation des cellules T est associée à une régulation négative de la plupart des récepteurs des chimiokines inflammatoires, à l'exception de CCR4 et CCR8, qui sont transitoirement augmentés. La régulation négative des récepteurs favorise la conversion de l'état migratoire vers un état de stabilité, permettant aux lymphocytes T d'exercer leurs fonctions effectrices.

## ■ Kératinocytes

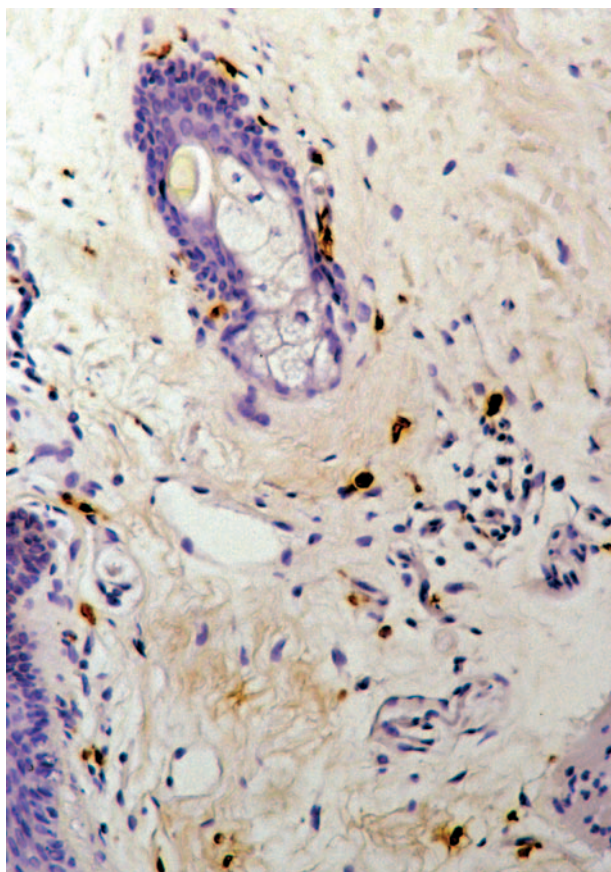
Les kératinocytes (KC), longtemps considérés comme des cibles passives de l'agression immunologique par les lymphocytes T présents dans la peau lésionnelle, participent en fait activement aux réactions immunitaires cutanées. [27] Les KC sont sensibles à divers signaux exogènes et endogènes ; ils sont par ailleurs capables de synthétiser et de sécréter un ensemble de cytokines pro- ou anti-inflammatoires, des chimiokines qui attirent des cellules inflammatoires, et peuvent exprimer des molécules membranaires qui contrôlent le maintien et l'activation des cellules T dans l'épiderme. Les KC produisent plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\alpha$ , le TNF $\alpha$ , l'IL-6, le GM-CSF et l'IL-15, qui à leur tour agissent sur les CD et les cellules T. Les KC sécrètent également des cytokines anti-inflammatoires comme l'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (qui régule, avec l'expression de récepteurs IL-1 fonctionnellement distincts, les effets de l'IL-1) et la  *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone* (MSH). Les KC peuvent aussi produire des chimiokines qui attirent des leucocytes et des cellules inflammatoires dans la peau. [22] Ces chimiokines sont soit sécrétées de façon constitutive (par exemple, IL-8, Gro- $\alpha$  et CCL27-CTACK), soit produites après stimulation par des cytokines. MCP-1, RANTES, IP-10 et MIP-1 $\beta$  sont des chimiokines induites. Une caractéristique pertinente des KC au cours de dermatoses inflammatoires est leur capacité à exprimer des molécules d'adhésion qui retiennent les leucocytes dans l'épiderme. La molécule membranaire la mieux caractérisée parmi celles-ci est ICAM-1, dont l'expression peut être induite à la fois in vitro et in vivo par l'IFN $\gamma$ , et de façon moindre par l'IL-17 et le TNF $\alpha$ . L'IFN $\gamma$  et l'IL-17 sont produits principalement par les lymphocytes T, alors que le TNF $\alpha$  est produit par plusieurs cellules, comme les monocytes, les CD, les cellules T, les mastocytes et les KC. L'ICAM-1 exprimée par les KC représente un mécanisme important pour la rétention des cellules T dans l'épiderme et un signal costimulateur efficace pour l'activation des lymphocytes CD4+ et CD8+. [13] Parallèlement à l'expression membranaire, les KC sécrètent une forme soluble d'ICAM-1 (sICAM-1), capable d'inhiber l'adhésion ou de promouvoir le détachement entre leucocytes et KC exprimant ICAM-1. Les KC stimulés par l'IFN $\gamma$  expriment davantage de CD40 membranaire et des molécules CMH de classe I, et expriment de novo des molécules CMH de classe II. L'antigène CD40 exprimé sur les KC peut agir comme molécule costimulatrice pour l'activation de cellules T allogéniques, et la signalisation par le biais du CD40 stimule la synthèse d'IL-6. Les KC exprimant les molécules CMH de classe II acquièrent la capacité de présenter des antigènes aux cellules T effectrices, et ceci peut être important dans certaines dermatoses à médiation immune. De plus, les KC stimulés par l'IFN $\gamma$  surexpriment les molécules CMH de classe I et deviennent des cibles de réactions cytotoxiques médiées par des cellules T CD8+. [13] L'expression altérée de médiateurs de l'inflammation ou de leurs récepteurs par les KC intervient dans la pathogenèse de dermatoses chroniques inflammatoires génétiquement déterminées, comme le psoriasis et la dermite atopique.



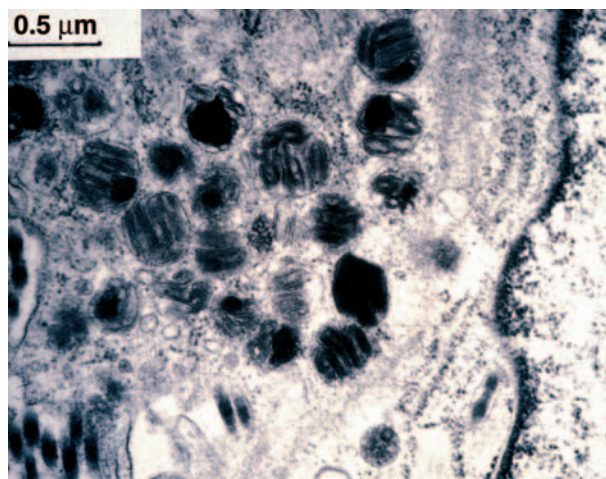
## ■ Mastocytes et neurones peptidergiques

Les mastocytes représentent un groupe de cellules hétérogènes différentes des basophiles qui jouent un rôle important dans l'inflammation et l'allergie, ainsi que dans l'immunité innée et adaptative. [28, 29] Le derme normal contient un type particulier de mastocytes localisés autour des vaisseaux sanguins et des annexes épidermiques à proximité de terminaisons nerveuses (Fig. 6). Les mastocytes expriment certains récepteurs qui permettent un sondage subtil du microenvironnement. Après engagement, ces récepteurs transmettent des signaux d'activation qui provoquent la dégranulation des mastocytes et/ou la synthèse de différents médiateurs. Les granules des mastocytes (Fig. 7) contiennent de nombreux médiateurs préformés liés par des forces ioniques à une matrice de protéoglycanes, comme l'histamine, des protéases et des cytokines. Concernant l'initiation de l'inflammation cutanée, les mastocytes sont capables de sécréter facilement de l'IL-1 préformée et du TNF $\alpha$ , molécules qui à leur tour peuvent activer les cellules endothéliales et ainsi favoriser le recrutement de leucocytes. Les médiateurs synthétisés après activation sont les eicosanoïdes, certaines cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) et chimiokines (IL-8, RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ), ainsi que des facteurs de croissance. Plusieurs molécules peuvent provoquer la dégranulation des mastocytes et leur activation, comme des fractions du complément (C3a, C5a), des produits bactériens, des cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, *stem cell factor*), et la liaison croisée de Fc $\epsilon$ RI. Il est intéressant de noter que des stimuli différents induisent la production et la sécrétion de médiateurs distincts. Les mastocytes sont impliqués dans différents types de réponses, comme les réactions allergiques, les défenses contre des agents infectieux, le remodelage du tissu conjonctif et les réponses immunitaires à médiation cellulaire.

Les neurones périphériques (sensitifs ou autonomes), après stimulation par des signaux nocifs et des médiateurs chimiques, peuvent sécréter dans les terminaisons nerveuses plusieurs



**Figure 6.** Mastocytes dermiques exprimant la tryptase (immunoperoxydase).

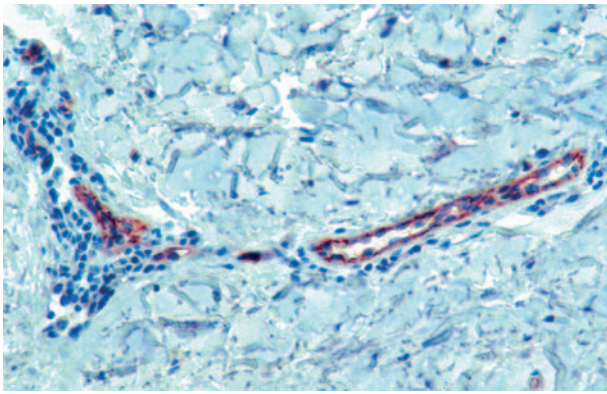


**Figure 7.** Mastocyte dermique contenant des granules cytoplasmiques caractéristiques (microscopie électronique).

neuropeptides, comme la substance P (SP), le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) et la somatostatine. [30] Ces neuropeptides modulent la composante vasculaire des réponses inflammatoires à des agents chimiques et physiques (inflammation neurogène). Les neuropeptides peuvent également, même à de très faibles concentrations, provoquer la dégranulation des mastocytes, et interviennent ainsi dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. Plusieurs études suggèrent que les neuropeptides peuvent aussi réguler des réactions immunitaires, comme l'activation des macrophages, la production de cytokines, et la prolifération et la migration des lymphocytes, ce qui laisse entrevoir leur intervention également dans les réactions à médiation cellulaire. Les neuropeptides ont cependant des effets variables et parfois opposés sur des fonctions immunes particulières. Ainsi, la SP exerce un effet stimulateur sur l'activation des macrophages et la prolifération des lymphocytes, alors que le VIP, la somatostatine et le CGRP inhibent ces fonctions. Ceci est intéressant car plusieurs neuropeptides peuvent être sécrétés simultanément par les mêmes terminaisons nerveuses. Les fibres nerveuses contenant le CGRP peuvent être observées en contact étroit avec les CL dans l'épiderme humain, et la préincubation des CL avec le CGRP inhibe leur capacité de présentation antigénique. Le VIP est un médiateur à action suppressive potentielle qui peut être épuisé par la capsaïcine. Ce peptide est abondant dans la peau, les fibres cholinergiques étant probablement sa source principale ; cependant, une immunoréactivité VIP-like a également été démontrée dans les fibres sensitives. Le VIP inhibe la fonction des macrophages, ainsi que la prolifération et la migration des lymphocytes T. Les neurones sensitifs peuvent aussi être activés par des protéinases à sérine, par l'intermédiaire de récepteurs activés par les protéinases (*proteinase-activated receptors* [PAR]) 1 et 2, induisant une sécrétion de CGRP et de SP. En effet, des données récentes suggèrent que les protéinases à sérine (comme la thrombine, la cathepsine G, la tryptase et la trypsine), en plus de dégrader des protéines et des peptides, exercent aussi des effets importants sur les réponses inflammatoires et immunitaires. [31] Ces enzymes sont capables notamment de moduler la sécrétion de cytokines, la migration cellulaire, le recrutement de leucocytes et l'activation des cellules endothéliales. Ces effets sont au moins partiellement médiés par le clivage et l'activation de PAR, récepteurs couplés à la protéine G activés après clivage protéolytique.

## ■ Cellules endothéliales

Les fonctions des cellules endothéliales vasculaires (CEV) concernent la régulation de la formation et le remodelage des vaisseaux, la fluidité et le flux sanguins, l'hémostase, la perméabilité sélective (*permselectivity*), la circulation leucocytaire et l'inflammation, ainsi que l'activation et la différenciation des cellules T. La plupart de ces fonctions interviennent dans le



**Figure 8.** Cellules endothéliales exprimant l'antigène PECAM/CD31 dans une peau inflammatoire (immunoperoxydase).

développement et la régulation des réactions inflammatoires et immunitaires survenant dans la peau. L'angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité vasculaire interviennent in vivo dans des états inflammatoires cutanés variés, notamment le psoriasis. De plus, les facteurs proangiogènes de la famille du *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF) et les facteurs antiangiogènes de la famille de la thrombospondine modulent l'intensité et la durée des réactions d'hypersensibilité retardée chez la souris, en agissant sur la perméabilité vasculaire, la néoangiogenèse et l'influx de cellules inflammatoires.<sup>[32]</sup> La perméabilité sélective des CEV, qui permet un passage contrôlé de macromolécules du torrent circulatoire vers le derme, est également modifiée au cours de réactions inflammatoires par des cytokines sécrétées par les cellules T, comme l'IFN $\gamma$ , le TNF $\alpha$  et l'IL-1.<sup>[32]</sup> Ceci aboutit à la fuite de liquide initialement des veinules postcapillaires et ensuite également des capillaires. Les CEV artériolaires contrôlent le flux sanguin par l'intermédiaire de molécules sécrétées, comme la prostaglandine (PGI $_2$ ) et l'oxyde nitrique, dont la synthèse et l'activité sont augmentées au cours d'états inflammatoires cutanés, provoquant une augmentation du flux sanguin dermique.<sup>[33, 34]</sup> Cependant, le rôle le plus important des CEV dans les réactions inflammatoires consiste en la régulation du recrutement et de l'activation leucocytaires.<sup>[23, 35]</sup> Alors que les CEV quiescentes n'interagissent pas avec les leucocytes circulants, en présence de cytokines pro-inflammatoires ou après liaison du CD40 par le CD40L/CD154 exprimé sur les cellules T, les CEV acquièrent la capacité de se lier aux leucocytes et de les activer par le biais d'une expression augmentée de molécules d'adhésion leucocytaire et de chimiokines (cf. supra). Les phénomènes de roulement leucocytaire, d'adhésion et de transmigration qui en découlent conduisent à l'extravasation de granulocytes, de monocytes et de lymphocytes, et à leur passage dans le derme où ces cellules exercent leurs fonctions immunes. Plusieurs arguments plaident en faveur d'un rôle des CEV dans la surveillance immunitaire par le biais de la présentation antigénique à des cellules T mémoire :

- les CEV expriment in vivo de façon constitutive les molécules CMH de classe I et II, cette expression étant augmentée par l'IFN $\gamma$  sécrété par les cellules T ;
- les CEV peuvent exprimer également des molécules costimulatrices (en particulier CD40 et LFA-3) et des molécules d'adhésion comme les ICAM-1 et -2, *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM) et VCAM-1 nécessaires à l'activation des cellules T lors de la présentation antigénique (Fig. 8) ;
- les CEV sont capables de présenter in vitro des antigènes à des cellules T mémoire ;
- il existe des arguments indirects dans des modèles animaux suggérant que les CEV stimulent le rejet d'allogreffe.<sup>[33]</sup>

Enfin, les CEV activées à leur tour produisent et sécrètent plusieurs cytokines, comme les IFN  $\alpha$  et  $\beta$ , les IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, IL-18, des chimiokines (IL-8, MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , IP-10) et des facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF, GM-CSF) qui participent à l'activation des leucocytes et des cellules dermiques.

## “ Points forts

- La peau joue un rôle fondamental de défense grâce à sa capacité à générer des réponses contrôlées inflammatoires et immunitaires contre des micro-organismes, champignons, virus et bactéries.
- Les antigènes à l'état natif ne sont pas reconnus par les lymphocytes T et n'induisent pas de réponse immunitaire ; pour ce faire, ils doivent être présentés à la surface de cellules spécialisées, les cellules présentatrices d'antigène.
- Le phénotype membranaire et les propriétés fonctionnelles des cellules dendritiques varient considérablement selon le stade de différenciation ou d'activation.
- La présentation d'antigènes solubles aux lymphocytes T comporte un ensemble d'étapes qui comprennent la captation de l'antigène et sa fragmentation, puis la formation de complexes stables peptides-molécules du CMH qui s'accumulent à la surface de la cellule présentant l'antigène.
- Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigène les plus efficaces, également pour des autoantigènes, et ceci explique leur implication dans l'initiation ou l'aggravation de maladies auto-immunes.
- Les cellules tumorales sont capables d'inhiber la maturation et les fonctions des cellules dendritiques, et donc le développement d'une réponse cytotoxique antitumorale spécifique.
- Les lymphocytes présents dans la peau humaine normale expriment le phénotype TCR  $\alpha/\beta^+$ , et sont majoritairement de phénotype CD4 $^+$  ; les lymphocytes B sont très rares dans la peau normale.
- Les kératinocytes, longtemps considérés comme des cibles passives de l'agression immunologique par les lymphocytes T, participent en fait activement aux réactions immunitaires cutanées.
- Les mastocytes représentent un groupe de cellules hétérogènes différents des basophiles qui jouent un rôle important dans l'inflammation et l'allergie, ainsi que dans l'immunité innée et adaptative.
- Les neuropeptides sécrétés par les neurones périphériques sont capables de moduler la composante vasculaire des réponses inflammatoires, provoquer la dégranulation des mastocytes, intervenir dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, l'activation des macrophages, la production de cytokines, et la prolifération et la migration des lymphocytes.
- Le rôle le plus important des cellules endothéliales vasculaires dans les réactions inflammatoires consiste en la régulation du recrutement et de l'activation des leucocytes.



## ■ Références

- [1] Guernonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Thery C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002;**20**:621-67.
- [2] Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I, et al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nat Immunol* 2002;**3**:1135-41.
- [3] Kanitakis J, Petruzzio P, Dubernard JM. Turnover of epidermal Langerhans cells. *N Engl J Med* 2004;**351**:2661-2.
- [4] Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* 2004;**5**:1219-26.



- [5] Lindquist RL, Shakar G, Dudziak D, Wadernann H, Eisenreich T, Dustin ML, et al. Visualizing dendritic cell networks in vivo. *Nat Immunol* 2004;**5**:1243-50.
- [6] Mizimoto N, Takashima A. CD1 and langerin: acting as more than Langerhans cell markers. *J Clin Invest* 2004;**113**:658-60.
- [7] McColl SR. Chemokines and dendritic cells: a crucial alliance. *Immunol Cell Biol* 2002;**80**:489-96.
- [8] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;**21**:335-76.
- [9] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003;**21**:685-711.
- [10] Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, Sebastiani S, De Pittà O, Girolomoni G. Human CD25+ regulatory T-cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, non allergic individuals. *J Immunol* 2003;**171**:5760-8.
- [11] Cavani A, Di Nuzzo S, Girolomoni G, De Panfilis G. T lymphocytes of the skin. In: Bos JD, editor. *Skin immune system*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2004. p. 101-22.
- [12] Woods GM, Malley RC, Muller HK. The skin immune system and the challenge of tumour immunosurveillance. *Eur J Dermatol* 2005;**15**: 63-9.
- [13] Traidl C, Sebastiani S, Albanesi C, Merk HF, Puddu P, Girolomoni G, et al. Disparate cytotoxic activity of nickel-specific CD8+ and CD4+ T-cells subsets against keratinocytes. *J Immunol* 2000;**165**:3058-64.
- [14] Grogan JL, Locksley RM. T-helper cell differentiation: on again, off again. *Curr Opin Immunol* 2002;**14**:366-72.
- [15] Farrar JD, Asnagli H, Murphy KM. T helper subset development: role of instruction, selection and transcription. *J Clin Invest* 2002;**109**: 431-5.
- [16] Russell JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2002;**20**:323-70.
- [17] Raja SM, Metkar SS, Froelich CJ. Cytotoxic granule-mediated apoptosis: unravelling the complex mechanism. *Curr Opin Immunol* 2003;**15**:528-32.
- [18] Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003;**3**:253-7.
- [19] Cavani A, Ottaviani C, Nasorri F, Sebastiani S, Girolomoni G. Immunoregulation of hapten and drug induced immune responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;**3**:243-7.
- [20] Girolomoni G, Gisondi P, Ottaviani C, Cavani A. Immunoregulation of allergic contact dermatitis. *J Dermatol* 2004;**31**:264-70.
- [21] Boehncke WH, Schon MP, Girolomoni G, Bos JD, Thestrup-Pedersen K, Cavani A, et al. Leukocyte extravasation as a target for antiinflammatory therapy. Which molecule to choose? *Exp Dermatol* 2005;**14**:70-80.
- [22] Pastore S, Mascia F, Dattilo C, Mariotti F, Girolomoni G. Chemokine networks in inflammatory skin diseases. *Eur J Dermatol* 2004;**14**: 203-8.
- [23] Schön MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 2003;**121**:951-62.
- [24] Sebastiani S, Albanesi C, Nasorri F, Girolomoni G, Cavani A. Nickel-specific CD8+ and CD4+ T cells display distinct migratory response to chemokines produced during allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:1052-8.
- [25] Baekkevold ES, Wurbel MA, Kivisäkk P, Wain CM, Power CA, Haraldsen G, et al. A role for CCR4 in development of mature circulating cutaneous T-helper memory cell populations. *J Exp Med* 2005;**201**:1045-51.
- [26] Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol* 2003;**4**: 835-42.
- [27] Albanesi C, Scarponi C, Giustizieri ML, Girolomoni G. Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;**4**:329-34.
- [28] Frossi B, De Carli M, Pucillo C. The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol* 2004;**75**:579-85.
- [29] Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piloponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;**23**: 749-86.
- [30] Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003;**139**: 1479-88.
- [31] Steinhoff M, Buddenkotte J, Shpacovitch V, Rattenholl A, Moormann C, Vergnolle N, et al. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr Rev* 2005;**26**:1-43.
- [32] Kunstfeld R, Hirakawa S, Hong YK, Schacht V, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, et al. Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia. *Blood* 2004;**104**:1048-57.
- [33] Choi J, Enis DR, Koh KP, Shiao SL, Pober JS. T lymphocyte-endothelial cell interactions. *Annu Rev Immunol* 2002;**20**:683-709.
- [34] Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005;**15**:1-1.
- [35] Cook-Mills JM, Deem TL. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;**77**:487-95.

## Pour en savoir plus

- Bos JD, editor. *Skin immune system 3<sup>rd</sup> edition*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2004.
- Cavani A, Girolomoni G. In: *Immune mechanisms in allergic contact dermatitis*. États-Unis: Landes Bioscience: Georgetown, Texas; 2005.
- Schmitt D, editor. *La cellule de Langerhans humaine*. Paris: Editions INSERM; 2003.
- Thivolet J, Nicolas JF, (coordonnateurs). *Immunologie cutanée. Tome 1. Les bases*. Montrouge: EJD Book series. John Libbey Eurotext; 2002.
- Bérard F, Thivolet J, Nicolas JF, (coordonnateurs). *Immunologie cutanée. Tome 2. Les cellules du système immunitaire cutané*. Montrouge: EJD Book series, John Libbey Eurotext; 2003.

G. Girolomoni, Professeur de dermatologie.

Département des sciences biomédicales et chirurgicales, section de dermatologie, Université de Vérone, Piazza Stephani 1, 37134 Vérone, Italie.

G. Zambruno, Dermatologue, directeur du laboratoire de biologie cellulaire.

Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Via dei Monti di Creta 104, Rome, Italie.

J. Kanitakis, Professeur associé de dermatologie, praticien hospitalier (jean.kanitakis@chu-lyon.fr).

Clinique dermatologique, hôpital Edouard Herriot (Pavillon R), place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Girolomoni G., Zambruno G., Kanitakis J. Cellules immunocompétentes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-020-D-10, 2005, Dermatologie, 98-015-B-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Kératinisation épidermique

J Viac  
M Haftek

**Résumé.** – L'épiderme exerce une fonction barrière de protection contre son environnement et ses agressions par un processus complexe de différenciation des kératinocytes, qui aboutit à l'élaboration d'une couche cornée hautement protectrice. Ce programme correspond à l'expression de nombreux gènes spécifiques activés puis réprimés de manière séquentielle et coordonnée, et implique de nombreux facteurs de transcription, enzymes, lipides et protéines structurales. Une des modifications majeures du processus de différenciation épidermique concerne l'expression des kératines, filaments structuraux présents dans le cytoplasme de tous les kératinocytes. Parmi les protéines associées aux kératines, la filaggrine participe à la formation d'une matrice interfilamenteuse, au niveau de la couche cornée, et ses produits de dégradation contribuent au maintien de l'hydratation cutanée. Les jonctions assurent la cohésion cellulaire et l'organisation spatiale du cytosquelette cellulaire, et jouent un rôle fondamental dans la stratification des kératinocytes. De nombreuses protéines transmembranaires et intracellulaires constituent ces jonctions, qui sont des zones d'ancrage pour les tonofilaments de kératine. Dans les dernières étapes de la différenciation kératinocytaire, la plupart des constituants intracellulaires sont dégradés par protéolyse, alors qu'apparaît une nouvelle structure, l'enveloppe cornée, à laquelle sont associées de nombreuses protéines rendues insolubles par la formation de ponts grâce à l'action de transglutaminases spécifiques et calcium dépendantes. Un ciment intercellulaire lipidique, notamment constitué de céramides, confère à la couche cornée ses propriétés imperméables. La desquamation, régulée par des protéases spécifiques et compensée par un apport constant de cellules épidermiques, contribue à l'homéostasie épidermique. De nombreux facteurs de croissance, le calcium, les dérivés des vitamines A et D<sub>3</sub> sont d'importants régulateurs de la prolifération et de la différenciation kératinocytaires.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** kératinocytes, kératines, filaggrine, involucrine, desmosomes, enveloppe cornée, lipides, barrière épidermique, couche cornée.

## Introduction

La peau joue un rôle protecteur essentiel pour le corps humain grâce à un revêtement continu, fin, souple et résistant, l'épiderme, qui exerce une fonction barrière, en empêchant la fuite de fluides plasmatiques et la pénétration de micro-organismes et d'éléments agressifs de l'environnement. L'épiderme montre une polarité marquée tant au niveau structural que fonctionnel. Son rôle protecteur est assuré par sa partie la plus superficielle, la couche cornée, dont l'organisation résulte de modifications biochimiques, métaboliques et morphologiques qui concernent les principales cellules épidermiques que sont les kératinocytes, dans leur évolution depuis leur situation basale au contact du derme, jusqu'à leur position externe superficielle.

De nombreuses modifications sont impliquées dans le programme de différenciation du kératinocyte en tant qu'élément cellulaire avec synthèse de protéines de structures spécifiques, changements dans la forme des cellules et transformation en cornéocytes (mort

cellulaire programmée), aboutissant à la desquamation. D'autres modifications correspondent à l'arrangement des espaces intercornéocytaires, assuré en partie par un ciment lipidique spécifiquement adapté à l'établissement d'une barrière hydrophobe efficace.

La kératinisation épidermique implique donc divers programmes de synthèses complémentaires, protéiques et lipidiques, associés à d'importants changements morphologiques, aboutissant d'une part à la cornification et à la fonction barrière propre à l'épiderme, et d'autre part à la desquamation.

## Aspects histologiques généraux

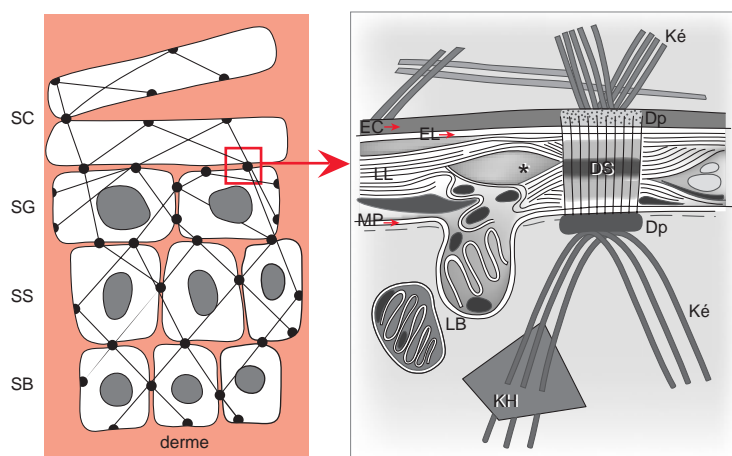
L'épiderme, épithélium malpighien auquel sont appendus des annexes, follicules pilosébacés et glandes sudorales, est constitué en majorité de cellules épithéliales d'origine ectodermique, les kératinocytes (90 %). Les autres cellules épidermiques comprennent les cellules de Langerhans, les mélanocytes et les cellules de Merkel. L'épaisseur de l'épiderme varie en fonction de la topographie (50 µm sur les paupières à 1 mm sur les régions palmoplantaires) et de l'âge (atrophie sénile). C'est un tissu en renouvellement permanent, dans lequel le nombre de cellules reste relativement constant. Il se compose d'un compartiment germinatif (couche

Jacqueline Viac : Ingénieur de recherche des Universités.

Marek Haftek : Directeur de recherche au CNRS, médecin dermatologue.

Inserm U 346, clinique dermatologique, hôpital Edouard Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.





**1** Schéma de la kératinisation épidermique. L'épiderme est composé de couches successives de kératinocytes qui se différencient progressivement au travers des assises basale (stratum basale [SB]), épineuse (stratum spinosum [SS]), granuleuse (stratum granulosum [SG]) et cornée (stratum corneum [SC]). La desquamation des cornéocytes à la surface de l'épiderme est compensée par les mitoses dans l'assise basale. L'étape clé dans la formation de la barrière épidermique se situe à l'interface entre les couches granuleuse (SG) et cornée (SC) (cf agrandissement). Les kératinosomes (lamellar bodies [LB]), produits dans les kératinocytes granuleux, fusionnent avec la membrane plasmique (MP) et déversent leur contenu (protéines, lipides et hydrolases) dans les espaces extracellulaires. L'organisation spontanée des lamelles lipidiques (LL) contribue aux déplacements latéraux des compartiments hydrophiles (\*) et facilite l'acheminement des enzymes protéolytiques vers les desmosomes (DS). Ceux-ci changent d'aspect en devenant les cornéodesmosomes. Dans les cornéocytes, la plaque desmosomale exprimant la desmoplakine (Dp) est incorporée à l'enveloppe cornée (EC) et l'enveloppe lipidique (EL) remplace à ce niveau la membrane plasmique des cellules nucléées. Les grains de kératohyaline (KH), déposés sur les faisceaux de kératine (Ké) dans la couche granuleuse, sont dispersés dans la couche cornée et la protéolyse de la filaggrine en acides aminés libres contribue à l'hydratation de la couche cornée.

basale) où s'effectuent des mitoses, et d'un compartiment de différenciation (couches épineuse, granuleuse et cornée) où les kératinocytes subissent des transformations progressives, pour finalement constituer les cornéocytes qui desquament à la surface de la peau (fig 1).

Les *kératinocytes de l'assise basale*, cellules cylindriques ou cubiques, établissent une liaison solide avec le derme sous-jacent par l'intermédiaire d'une membrane basale dont ils élaborent les principaux constituants (laminines, fibronectine, collagènes IV et VII, chondroïtines sulfates...), et à laquelle ils sont rattachés par des contacts focaux et des hémidesmosomes régulièrement espacés à leur pôle basal. Le cytoplasme des cellules basales contient de nombreux mélanosomes, des mitochondries et des paquets peu denses de filaments de kératine. Les cellules basales assurent à l'épiderme son renouvellement par la présence de cellules souches (10 % environ), qui génèrent une population de cellules amplificatrices de mitoses [3]. Les autres kératinocytes basaux, dérivés des cellules souches, représentent les cellules d'amplification transitoire, qui expriment le programme de différenciation terminale et sont à l'origine des cellules suprabasales. Les cellules souches ne quittent pas le compartiment basal. Elles expriment plus fortement les intégrines  $\beta 1$  et ont été récemment rapportées pour exprimer spécifiquement le facteur de transcription p63 [19].

La *couche épineuse* est constituée de quatre à huit assises de cellules polyédriques, de taille plus importante que les kératinocytes de l'assise basale. Elles sont reliées entre elles par de très nombreux desmosomes, qui confèrent à ces cellules un aspect épineux. Ces cellules présentent un cytoplasme plus volumineux, des paquets de tonofilaments mieux organisés, et des organites cytoplasmiques plus nombreux. Dans les assises supérieures apparaissent les corps lamellaires (kératinosomes ou corps de Odland). Ces constituants ovales de 100 à 200 nm sont issus des vésicules golgiennes. Ils contiennent des hydrolases et un empilement de feuillettes lipidiques. Les cellules épineuses s'aplatissent progressivement pour donner naissance à une ou deux assises de *cellules granuleuses* caractérisées

par la présence dans leur cytoplasme de granules denses polygonaux ou ovoïdes, basophiles (grains de kératohyaline). Les gros granules sont traversés par des filaments de kératine et sont formés par l'agrégation de profilaggrine, précurseur de la filaggrine, protéine matricielle des cornéocytes. Au cours de la différenciation, les kératinosomes grossissent, se rapprochent de la partie apicale de la membrane plasmique avec laquelle ils fusionnent, et leur contenu est déversé dans l'espace intercellulaire entre les couches granuleuse et cornée. La transition entre ces dernières couches est caractérisée par une série de transformations importantes, avec autolyse des noyaux et des organites cellulaires et formation de l'enveloppe cornée sous la membrane plasmique. La *couche cornée*, dont l'épaisseur varie selon les régions corporelles, est constituée d'un empilement de cellules anucléées très aplaties, les cornéocytes. Le cytoplasme de ces cellules est occupé par des filaments de kératine inclus dans une matrice amorphe, limitée en périphérie par une paroi épaisse, l'enveloppe cornée, doublée d'une paroi lipidique qui remplace la membrane plasmique. Au niveau de la couche la plus superficielle, les jonctions entre cornéocytes sont dégradées, la cohésion cellulaire disparaît et les cornéocytes desquament.

**La différenciation épidermique est donc un processus de maturation continu et orienté, qui comporte des changements morphologiques et d'importantes modifications biochimiques qui concernent les kératines et leurs protéines associées, les protéines de jonction, l'enveloppe cornée, les lipides intercellulaires, et qui aboutit à la formation de la couche protectrice superficielle constamment renouvelée.**

## Kératines et protéines associées

### RAPPEL SUR LES KÉRATINES

Les kératines représentent une vaste famille multigénique de filaments intermédiaires exprimés par les cellules épithéliales, et considérés comme leur marqueur principal de différenciation. Ces protéines insolubles sont représentées par 20 polypeptides de poids moléculaires (PM) et points isoélectriques différents, appelés K1 à K20. Ces protéines, exprimées par paires, forment des hétérodimères qui s'associent pour former des tonofilaments de 10 nm de diamètre.

Les kératines sont des protéines fibreuses de structure  $\alpha$ -hélicoïdale. Elles sont classées en deux groupes sur la base de leur comportement en électrophorèse bidimensionnelle. Les kératines de type I (K9 à K20) correspondent aux protéines les plus légères (40-64 kDa) et les plus acides, et sont codées par des gènes présents sur le chromosome 17. Les kératines de type II (K1 à K8) sont plus lourdes (52,5-67 kDa), plus basiques et sont codées par des gènes portés par le chromosome 12. La structure secondaire des polypeptides de kératine met en évidence un « core » central  $\alpha$ -hélicoïdal d'environ 310 résidus, flanqué de part et d'autre de domaines N- et C-terminaux qui varient en longueur et séquence. La classification des kératines en types repose essentiellement sur les séquences internes des segments  $\alpha$ -hélicoïdaux. L'organisation structurale des filaments de kératine est un processus dynamique et complexe : la sous-unité de base est un dimère formé par l'enroulement  $\alpha$ -hélicoïdal selon un axe parallèle de deux polypeptides, l'un acide, l'autre basique (on parle de paire) ; des structures tétramériques (protofilaments) sont réalisées à partir de deux sous-unités associées de façon antiparallèle, le filament intermédiaire étant constitué de huit protofilaments enroulés en une superhélice de 32 polypeptides.

### KÉRATINES ÉPIDERMIQUES

Au niveau cutané, les kératines représentent le composant majeur des kératinocytes. Elles sont présentes dans toutes les couches de l'épiderme et au niveau des phanères, mais pour ces dernières, leur composition est différente (kératines dites « dures »). La

différenciation épidermique s'accompagne de modifications qualitatives et quantitatives de l'expression des kératines, avec une densification progressive des faisceaux de filaments (30 % des protéines dans les cellules basales à 85 % dans les cellules de la couche cornée) et des modifications physicochimiques (établissement de ponts disulfures au niveau de la couche cornée). En outre, l'expression des kératines varie en fonction du degré de maturation des cellules épidermiques [15]. Des combinaisons spécifiques de gènes de kératines de type I et de type II sont exprimées et régulées de manière très précise [16]. Dans l'assise basale, les kératinocytes synthétisent la paire de kératines K5 et K14, et plus irrégulièrement la kératine K15. Avec l'initiation du programme de différenciation, apparaissent les kératines de différenciation terminale K1 et K10 et, dans la couche granuleuse, la kératine additionnelle K2e. En cas d'hyperprolifération, les kératines K6, K16 et K17 sont exprimées. L'épiderme palmaire et plantaire contient une sous-unité particulière K9 exprimée par certains kératinocytes suprabasaux, qui expriment aussi K10 [8].

L'étude de souris transgéniques exprimant des kératines mutées a mis en évidence le rôle important des filaments de kératines de l'épiderme, qui fournissent un support structural flexible et résistant, en l'absence duquel les kératinocytes ne peuvent maintenir leur intégrité lorsqu'ils sont soumis à une friction mécanique légère. Les gènes de kératine peuvent être porteurs de mutations dans la population humaine, entraînant pour un certain nombre d'entre eux des maladies bulleuses héréditaires de la peau [13].

### PROTÉINES ASSOCIÉES

Parmi les protéines associées aux kératines, la filaggrine assure des fonctions importantes dans la maturation de la couche cornée. Le précurseur, la profilaggrine, est stocké au niveau de la couche granuleuse dans une sous-population de grains de kératohyaline ; c'est une protéine (PM > 450 kDa) riche en acides aminés basiques (histidine) et en résidus phosphate dont les domaines N- et C-terminaux lient le calcium [10]. La filaggrine est présente dans les assises profondes de la couche cornée. Elle s'associe aux tonofilaments de kératine et contribue à leur agrégation. Sa composition en acides aminés est similaire à celle de la profilaggrine, mais les phosphates sont éliminés lors de la conversion profilaggrine-filaggrine. Elle donne par protéolyse un mélange d'acides aminés libres et de dérivés (acide urocanique et acide pyrrolidone carboxylique) présents dans la partie superficielle de la couche cornée, et qui contribuent à son hydratation.

## Jonctions

Les jonctions jouent un rôle essentiel dans la cohésion épidermique et dans les fonctions de communication intercellulaire. Elles comprennent essentiellement des jonctions *gap*, des desmosomes et des jonctions d'adhésion. Les protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junction*) sont détectées dans l'épiderme, mais ne semblent pas constituer des jonctions fonctionnelles. Au niveau de l'assise basale, les kératinocytes sont ancrés à la jonction dermoépidermique par des *hémidesmosomes*, attachés aux filaments de kératine par de nombreuses molécules (antigènes de la pemphigoïde bulleuse 230 et 180 kDa, intégrine  $\alpha 6 \beta 4$ ...) et par des contacts focaux discrets (assurant une connexion aux microfilaments d'actine à travers la chaîne  $\beta 1$  des intégrines) [18]. Sur leurs membranes latérales, les kératinocytes basaux expriment les intégrines  $\alpha 2 \beta 1$  et  $\alpha 3 \beta 1$ , qui contribuent à leur attachement mutuel à ce niveau. Lorsque les kératinocytes quittent le compartiment prolifératif, ils perdent ces molécules de surface.

Les *jonctions « gap »* sont des canaux à ouverture variable formés par des protéines spécialisées, les connexines, permettant des communications entre cellules jointives. Leur rôle dans la coordination du processus de la kératinisation reste peu connu [20].

Les « *jonctions d'adhésion* » ressemblent aux desmosomes, mais diffèrent sur le plan biochimique et fonctionnel. Elles sont

constituées de cadhérines classiques associées à des microfilaments d'actine, ce qui leur confère des propriétés de cohésion et de signalisation intercellulaire. Leur contribution dans le processus de différenciation reste à préciser. Les jonctions les mieux connues sont les desmosomes.

### MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DES DESMOSOMES

La cohésion interkératinocytaire est mécaniquement assurée par des jonctions solides appelées desmosomes qui correspondent aux ponts intercellulaires particulièrement visibles dans les couches suprabasales de l'épiderme. Ces constituants des kératinocytes sont des structures symétriques constituées de trois parties. Les deux parties cytoplasmiques ou plaques desmosomales sont des structures denses, formées sur les feuillettes internes de membranes plasmiques des cellules en contact. Sur les plaques, viennent s'insérer les filaments de kératine et les protéines jonctionnelles transmembranaires. Ces dernières forment une portion extracellulaire du desmosome, la desmoglea ou « core » qui, en présence d'ions calcium, assure la fonction d'adhésion intercellulaire. Les desmosomes réunissent les cytosquelettes des kératinocytes en une suprastructure tissulaire, conférant à l'épiderme ses propriétés biomécaniques exceptionnelles [4]. Certains composants des desmosomes sont impliqués dans de nombreuses dermatoses auto-immunes.

### MOLÉCULES ASSOCIÉES AUX DESMOSOMES

De nombreuses protéines calcium-dépendantes constituant les desmosomes ont été identifiées [14]. Les protéines transmembranaires sont les cadhérines desmosomales qui comprennent les desmoglénines (Dsg 1-3) et les desmocollines (Dsc 1-3). Ces molécules glycosylées, largement exposées à la face externe de la membrane plasmique, interviennent dans l'adhésion intercellulaire en association avec des protéines cytoplasmiques de la famille des caténines (plakoglobine,  $\beta$ -caténine) et d'autres molécules de type « armadillo » (plakophilines 1-3). Les protéines non glycosylées de la plaque desmosomale comprennent les desmoplakines I et II, la desmoyokine, la kératocalmine, des protéines de la famille des plectines [21] et autres molécules dont les rôles ne sont pas élucidés. Le nombre et la taille des desmosomes augmentent au cours de la différenciation épidermique, renforçant la cohésion générale à l'échelle tissulaire [11]. Les associations entre cadhérines, protéines de la plaque et éléments du cytosquelette sont contrôlées par des kinases et des phosphatases membranaires [15].

### CORNÉODESMOSOMES

Au niveau de la couche cornée, la plaque desmosomale disparaît, intégrée dans l'enveloppe cornée. Les desmosomes changent d'aspect et sont biochimiquement modifiés pour devenir des cornéodesmosomes, qui expriment une protéine spécifique, la cornéodesmosine [9]. Celle-ci est synthétisée par les kératinocytes granuleux, et est sécrétée dans l'espace intercellulaire pour être incorporée aux desmosomes avant transformation en cornéodesmosomes. Cette protéine basique, phosphorylée et glycosylée, est liée par liaisons covalentes et ponts disulfures à la face externe des enveloppes cornées. Ses régions N- et C-terminales présentent des structures en boucles qui contribuent à ses propriétés adhésives [23].

## Couche cornée

La cornification correspond aux dernières étapes de la différenciation épidermique, et à un processus de mort cellulaire programmée particulier qui aboutit à la desquamation, et à laquelle participent de nombreuses hydrolases. Pour un territoire cutané donné, l'épaisseur de la couche cornée est constante en raison du nombre de cornéocytes qui se détachent de la surface, et qui est strictement



compensé par la formation de nouveaux cornéocytes dont le nombre est lui-même déterminé par le taux de prolifération des kératinocytes basaux. La couche cornée comprend essentiellement deux compartiments, l'un riche en protéines et hydrophile représenté par les cornéocytes, l'autre formé en majorité de lipides et hydrophobe, et représenté par l'espace intercornéocytaire [17].

### CORNÉOCYTES ET ENVELOPPE CORNÉE

Les cornéocytes contiennent essentiellement une matrice dense enserrant des filaments au sein d'une enveloppe protéique caractéristique, l'enveloppe cornée. Cette paroi, apposée à la face interne de la membrane plasmique, présente une structure hautement résistante, qui résulte de l'établissement de ponts disulfures et de liaisons covalentes ou ponts iso-peptidiques  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamyl) lysine entre différents précurseurs protéiques, sous l'action d'enzymes, les transglutaminases, présentes préférentiellement au niveau de la couche granuleuse, et activées par une augmentation du calcium cytosolique [25].

De nombreuses protéines, associées à la membrane des kératinocytes ou stockées dans les grains de kératohyaline, participent à l'élaboration de l'enveloppe cornée [24]. L'*involucrine* (68 kDa), riche en glutamine et lysine, est exprimée dans la partie supérieure de la couche épineuse et dans la couche granuleuse. Elle se trouve liée aux desmoplakines, et avec l'envoplakine et la périplakine, elle constitue un support à l'enveloppe cornée [27]. La *kératolinine* (36 kDa) ou cystatine A, riche en glutamine, résulte de la polymérisation de monomères de 6 kDa. Les *cornifines* ou *small proline-rich proteins* (SPRP) sont exprimées dans les couches épineuse et granuleuse avec la trichohyaline (248 kDa) et la *cystein-rich protein* (CRP) (16 kDa). Ces molécules, dans les stades ultimes de la différenciation kératinocytaire, sont rendues insolubles par l'établissement de liaisons covalentes sous l'action des transglutaminases épidermiques, pour être intégrées à l'enveloppe cornée. Le précurseur majeur de l'enveloppe des cornéocytes, la *loricrine* (26 kDa), est localisée à la face interne de la paroi des cornéocytes. Particulièrement riche en glycine (47 %), sérine et cystéine, cette protéine est hautement insoluble [12]. D'autres précurseurs comme les pancornulines et la scielline ont aussi été décrits.

### LIPIDES INTERCELLULAIRES

Les lipides des espaces intercornéocytaires dérivent de glycolipides et de phospholipides synthétisés par les kératinocytes épineux et granuleux [1]. Ils consolident la cohésion des cornéocytes et confèrent à la couche cornée ses propriétés imperméables. Le contenu lipidique de l'épiderme est le résultat final de la lipogenèse kératinocytaire et sébacée. Il est relativement constant pour un site donné, mais varie selon la localisation (face, bras, paume de main). Dans l'épiderme normal, un mélange de lipides neutres et polaires prédomine dans les couches profondes et est progressivement remplacé par un contenu plus apolaire, incluant des céramides, des stérols libres et des acides gras libres, ainsi que des quantités variables de triglycérides, esters de stérol et autres composants non polaires. Il existe une relation particulière entre la composition du ciment lipidique intercellulaire et la qualité de la fonction barrière de la couche cornée [27]. Les céramides ont un rôle primordial dans la fonction d'imperméabilité à l'eau. Les lipides synthétisés par les kératinocytes sont acheminés à la surface par les kératinosomes. Ils sont sécrétés dans les espaces intercellulaires et s'auto-organisent sous l'action d'enzymes, dont la phospholipase A2, en feuillets continus alignés parallèlement aux membranes cellulaires des cornéocytes. Le nombre de lamelles lipidiques extracellulaires et le degré de leur organisation augmentent progressivement des assises profondes aux assises les plus superficielles de la couche cornée où le ciment lipidique se fissure. Les espaces intercornéocytaires les plus superficiels contiennent des triglycérides et du squalène sécrétés par les glandes sébacées.

### DESQUAMATION

La dégradation définitive des jonctions protéiques, cadhérines desmosomales et cornéodesmosine, sous l'action d'enzymes protéolytiques, aboutit au détachement complet et à la desquamation des cornéocytes superficiels [23]. Cette étape ultime du processus de différenciation épidermique est réalisée par des protéases spécifiques, dont la mieux connue est l'enzyme chymotryptique du stratum corneum (SCCE : *stratum corneum chymotryptic enzyme*) [6]. Cette sérine protéase est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif sécrété dans l'espace intercellulaire à l'interface entre couches granuleuse et cornée. Des inhibiteurs de protéases sont aussi présents au niveau de la couche cornée et contribuent à la régulation de la desquamation. Une autre enzyme, la desquamine (40 kDa), issue d'un précurseur, la « pré-desquamine », se fixe sur des glycoprotéines de la surface des cornéocytes. Elle possède une activité nucléasique [22] et de type trypsine, et joue un rôle important dans la desquamation [2]. De nombreuses glycosidases endogènes, issues des kératinosomes, contribuent à diminuer le niveau de glycosylation des structures jonctionnelles et à amplifier leur dissociation au niveau de la couche cornée. Il est probable que le degré d'hydratation et le niveau d'expression de certains lipides des espaces intercornéocytaires, comme le sulfate de cholestérol, jouent aussi un rôle dans cette régulation.

### Principaux facteurs de régulation de la kératinisation épidermique

L'équilibre entre prolifération et différenciation des kératinocytes est fondamental, pour assurer une architecture correcte à l'épiderme et lui conférer une fonction barrière normale. Cet équilibre est conditionné par un grand nombre de facteurs diffusibles (facteurs de croissance et de différenciation, calcium extracellulaire, cytokines, hormones, vitamines...) produits par les cellules épidermiques elles-mêmes, mais aussi par les interactions entre kératinocytes et cellules dermiques, pouvant agir en synergie ou de manière antagoniste [26]. Les études de transplantation, de cicatrisation, et les cultures de kératinocytes sur diverses matrices ont permis d'apprécier les effets de ces facteurs qui peuvent agir de manière autocrine ou exercer des effets paracrines pour moduler la différenciation en activant la transcription de gènes spécifiques. Les kératinocytes activés sous l'effet de facteurs environnementaux ont un programme de différenciation perturbé [7].

Les facteurs de croissance représentent d'importants médiateurs de la communication intercellulaire et exercent un rôle régulateur par le biais de récepteurs membranaires qui ont une activité tyrosine kinase. *Epidermal growth factor* (EGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *transforming growth factor* (TGF)  $\alpha$  et  $\beta$  sont actuellement les mieux connus. Parmi les dérivés vitaminiques, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) sont d'importants régulateurs de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire. In vitro, ils inhibent la différenciation terminale des kératinocytes par inhibition de l'expression des kératines K1 et K10 et réduction de l'expression de la filaggrine et de la loricrine. In vivo, ils régulent l'expression des kératines associées à l'hyperprolifération kératinocytaire. Ils exercent des effets sur la glycosylation et ont une incidence sur la cohésion kératinocytaire. Les rétinoïdes agissent après transport vers le noyau par une protéine vectrice cytoplasmique, puis liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques appartenant à la famille des récepteurs des stéroïdes. Ces composés ont montré leur efficacité pour corriger de nombreux troubles de la kératinisation. Plus récemment, les dérivés de la vitamine D ont été aussi utilisés, car ils agissent sur le cycle cellulaire en diminuant les cellules en phase S et influent sur la différenciation en augmentant l'activité transglutaminase. Les dérivés de la vitamine D peuvent être synthétisés par les kératinocytes sous l'action des ultraviolets (UV) et leurs mécanismes d'action sont similaires à ceux des hormones stéroïdes.

## Conclusion

La kératinisation épidermique implique des processus coordonnés de division et de différenciation des kératinocytes. L'épiderme se renouvelle grâce à l'existence d'une population particulière de cellules souches. Il conserve une épaisseur constante par desquamation, au terme du processus de différenciation, par dégradation des feuillettes lipoprotéiques cornéocytaires et digestion enzymatique des cornéodesmosomes. L'ensemble de ces phénomènes est coordonné et intégré dans le processus dynamique de la différenciation kératinocytaire auquel participe un grand nombre de gènes et de molécules. De nombreux signaux contribuent à l'induction d'une différenciation, dont les plus importants comprennent un blocage de l'activité mitotique, une

diminution puis une perte de l'expression des intégrines, l'acquisition de composants desmosomiaux et de protéines de jonction sous l'influence de kinases et phosphatases membranaires, une modification de la perméabilité de la membrane plasmique, afflux de calcium intracellulaire et activation des transglutaminases. Les schémas de régulation sont complexes ; ils peuvent être modifiés sous l'influence de nombreux signaux endogènes (interactions dermoépidermiques, facteurs d'origine endothéliale, médiateurs de l'inflammation...), ou de facteurs exogènes (UV, virus...). De manière très générale, toute rupture de l'homéostasie épidermique s'accompagne d'anomalies dans l'expression du programme de différenciation épidermique. L'étude de ce programme, la connaissance des gènes impliqués et leur régulation ont permis une meilleure compréhension de la kératinisation épidermique normale et des désordres associés.

## Références

- [1] Bonté F, Saunois A, Pinguet P, Meybeck A. Existence of a lipid gradient in the upper stratum corneum and its possible biological significance. *Arch Dermatol Res* 1997 ; 289 : 78-82
- [2] Brysk MM, Bell T, Brysk T, Selvanayagan P, Rajaraman S. Enzymatic activity of desquamin. *Exp Cell Res* 1994 ; 214 : 22-26
- [3] Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, Hengge U, Bickenbach. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. *Exp Dermatol* 1999 ; 8 : 80-88
- [4] Cowin P, Burke B. Cytoskeleton-membrane interactions. *Curr Opin Cell Biol* 1996 ; 8 : 56-65
- [5] Eckert RL, Crish JF, Robinson NA. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. *Physiol Rev* 1997 ; 77 : 397-424
- [6] Ekholm E, Egelrud T. Expression of stratum corneum chymotryptic enzyme in relation to other markers of epidermal differentiation in a skin explant model. *Exp Dermatol* 2000 ; 9 : 65-70
- [7] Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 633-640
- [8] Fuchs E. Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995 ; 11 : 123-153
- [9] Guerrin M, Simon M, Montezin M, Haftek M, Vincent C, Serre G. Expression cloning of human corneodesmosin proves its identity with the product of the S gene and allows improved characterization of its processing during keratinocyte differentiation. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 22640-22647
- [10] Harding CR, Scott IR. Histidine rich proteins (filaggrins): structural and functional heterogeneity during epidermal differentiation. *J Mol Biol* 1983 ; 170 : 651-673
- [11] Haftek M. Analyse structurale et moléculaire de la fonction barrière de l'épiderme. In : Schmitt D éd. *Biologie de la peau humaine*. Paris : éditions INSERM, 2000 : 23-29
- [12] Hohl D, Mehrel T, Lichti U, Turner ML, Roop DR, Steinert PM. Characterization of human Iorocrin. Structure and function of a new class of epidermal cell envelope protein. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 6626-6636
- [13] Irvine AD, McLean WH. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 815-828
- [14] Kowalczyk AP, Bornslaeger EA, Norvell SM, Palka HL, Green KJ. Desmosomes: intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments. *Int Rev Cytol* 1999 ; 185 : 237-302
- [15] McMillan JR, Shimizu H. Desmosomes: structure and function in normal and diseased epidermis. *J Dermatol* 2001 ; 28 : 291-298
- [16] Mischke D. The complexity of gene families involved in epithelial differentiation. Keratin genes and the epidermal differentiation complex. *Subcell Biochem* 1998 ; 31 : 71-104
- [17] Nemes Z, Steinert PM. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med* 1999 ; 31 : 5-19
- [18] Nievers MG, Schaapveld RQ, Sonnenberg A. Biology and function of hemidesmosomes. *Marix Biol* 1999 ; 18 : 5-17
- [19] Pellegrini G, Dellambra E, Golisano O, Martinelli E, Fantozzi I, Bondanza S et al. p63 identifies keratinocyte stem cells *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 3156-3161
- [20] Richard G. Connexins: a connection with the skin. *Exp Dermatol* 2000 ; 9 : 77-96
- [21] Ruhrberg C, Hajibagheri MA, Parry DA, Watt FM. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakins family and forms complexes with envoplakin. *J Cell Biol* 1997 ; 139 : 1835-1849
- [22] Selvanayagam P, Lei G, Bell T, Ram S, Brysk H, Rajaraman S et al. Desquamin is an epidermal ribonuclease. *J Cell Biochem* 1998 ; 68 : 74-82
- [23] Simon M, Jonca N, Guerrin M, Haftek M, Bernard D, Caubet C et al. Refined characterization of corneodesmosin proteolysis during terminal differentiation of human epidermis and its relationship to desquamation. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 20292-20299
- [24] Steinert PM, Marekov LN. Initiation of assembly of the cell envelope barrier structure of stratified squamous epithelia. *Mol Biol Cell* 1999 ; 10 : 4247-4261
- [25] Steven AC, Steinert PM. Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes. *J Cell Sci* 1994 ; 107 : 693-700
- [26] Werner S, Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol* 2001 ; 11 : 143-146
- [27] Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol [suppl]* 2000 ; 208 : 7-11



# Lésions élémentaires de la peau : sémiologie cutanée

D Lipsker  
O Chosidow  
E Grosshans

**Résumé.** – La peau répond aux agressions et aux maladies qu'elle subit par un nombre limité de modifications visibles et/ou palpables, appelées lésions élémentaires, et grâce auxquelles il est possible de décrire toute affection cutanée. Pour être classée en lésion élémentaire, une lésion cutanée doit être facilement reconnaissable sans être confondue avec une autre lésion élémentaire. Pourtant, il n'existe pas de consensus sur la signification des différents termes et des différences entre les écoles dermatologiques latines, germaniques et anglo-saxonnes subsistent. Dans cet article, nous décrivons les lésions élémentaires en les classant en fonction du caractère palpable et/ou de la présence d'altération à la surface des lésions.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** examen clinique, peau, lésions élémentaires, diagnostic, arrangement, distribution, morphologie.

## Introduction

Le diagnostic en dermatologie repose, tout comme dans les autres spécialités médicales, sur l'interrogatoire, l'examen physique et des investigations complémentaires. Toutefois, l'accessibilité immédiate de la peau à l'inspection et à la palpation permet, plus qu'ailleurs, de se fonder sur les seules données de l'examen physique pour élaborer un diagnostic. Celui-ci peut être facilement complété par un examen histopathologique, permettant une démarche anatomoclinique dans toutes les situations où le diagnostic ne s'impose pas dès l'examen clinique. Il ne faut pas pour autant sous-estimer le rôle de l'interrogatoire qui reste primordial pour poser certains diagnostics ou pour déterminer les mécanismes de causalité (dermatoses de contact...).

L'analyse de certains caractères d'une lésion, comme par exemple sa forme, sa taille, sa surface ou sa couleur a permis d'individualiser des « lésions élémentaires » qui sont les modes de réponse de la peau aux différentes maladies et aux agressions qu'elle subit. Toute lésion cutanée résulte de l'association d'une ou de plusieurs de ces lésions élémentaires. Il s'agit des lésions les plus simples auxquelles on peut ramener les diverses affections cutanées et à l'aide desquelles on peut les décrire. Pour être classée en lésion élémentaire, la lésion doit pouvoir être individualisée assez facilement sans être confondue avec une autre lésion. L'association de plusieurs lésions élémentaires peut réaliser de véritables syndromes. Ces lésions élémentaires constituent un « alphabet » que le médecin doit apprendre à lire pour être capable de faire le diagnostic d'une maladie qui touche la peau. En pratique, les mécanismes de raisonnement qui permettent de poser un diagnostic à partir de l'analyse visuelle d'une lésion sont doubles :

– un mécanisme analogique, où le médecin reconnaît une maladie qu'il a déjà observée ;

– un mécanisme analytique, où le médecin reconnaît une ou plusieurs lésions élémentaires qui auront parfois une certaine distribution et/ou configuration et/ou évolution et qui lui permettront de formuler un ou plusieurs diagnostics, sans qu'il ait nécessairement observé cette dermatose au préalable.

Très peu de publications récentes soulignent l'importance de l'examen morphologique et de l'utilisation de termes descriptifs [2, 6, 13, 14, 16]. Parmi les ouvrages dermatologiques de référence, certains n'accordent qu'une place limitée à la description des lésions cutanées [4], alors que d'autres y consacrent un chapitre entier [5, 8, 9, 15, 17, 19, 20, 22, 24]. D'autres ouvrages, au contraire, sont consacrés au diagnostic différentiel dermatologique à partir des lésions élémentaires, sans que celles-ci y soient d'ailleurs nécessairement bien définies [3, 7, 10, 11, 21, 23].

La plupart proposent un examen de la peau en trois temps :

- distribution des lésions ;
- arrangement des lésions ;
- morphologie des lésions individuelles.

Il est habituel de débiter l'examen clinique en précisant la distribution et l'arrangement des lésions avant de déterminer leur morphologie. En effet, une certaine distribution (exemple : photodistribution) ou un certain arrangement (exemple : métamérique) des lésions peuvent suggérer un diagnostic, indépendamment de la nature de la lésion élémentaire (tableau I).

Pour les jeunes dermatologues et les non-spécialistes, une des difficultés rencontrées dans l'apprentissage des lésions élémentaires est l'absence de définition standardisée d'un pays à l'autre et parfois même, à l'intérieur d'un pays, d'un ouvrage de dermatologie à l'autre [16]. Une certaine confusion persiste malgré une tentative consensuelle de la ligue internationale des sociétés dermatologiques [26]. Ce comité a surtout montré les différences de terminologie importantes qui existaient entre les écoles dermatologiques latine, anglo-saxonne et germanique pour des termes aussi élémentaires que « papule » ou « plaque ».

Dan Lipsker : praticien hospitalier universitaire.

Édouard Grosshans : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique dermatologique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

Olivier Chosidow : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne (Professeur Herson), hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Tableau I. – Éléments du diagnostic différentiel en dermatologie.

<b>I - Distribution</b> (incluant les muqueuses, le cuir chevelu et les ongles) <i>A - Extension</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- localisée (plis, paumes et plantes, siège, surface articulaire, régions génitales, ...)</li><li>- métamérique</li><li>- régionale</li><li>- généralisée</li><li>- universelle</li></ul> <i>B - Caractéristique</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- photodistribution</li><li>- zones exposées (aux points de pression, aux frottements, aux aéroallergènes...)</li><li>- distribution folliculaire</li><li>- distribution aux régions séborrhéiques</li><li>- distribution aux régions apocrines</li><li>- distribution « endogène » (symétrie, atteinte simultanée de plusieurs plis)</li><li>- zones « bastions » de certaines dermatoses (psoriasis, lichen, gale, syphilis secondaire, atopie, dermatite hépétoforme...)</li></ul>
<b>II - Arrangement des différentes lésions</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- isolé</li><li>- groupé</li><li>- en « bouquet »</li><li>- discoïde, nummulaire</li><li>- annulaire</li><li>- en « cocarde »</li><li>- circiné</li><li>- polycyclique</li><li>- pétaloïde</li><li>- linéaire</li><li>- stellaire</li><li>- ovale et/ou digité</li><li>- serpigineux</li><li>- corymbique</li><li>- réticulé et cribriforme</li></ul>
<b>III - Existe-t-il des signes fonctionnels ?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- prurit</li><li>- douleur</li><li>- odeur</li><li>- hypersudation/anhidrose</li></ul>

Certains ouvrages <sup>[9, 20]</sup> distinguent les lésions élémentaires primaires, qui apparaissent de novo, comme les macules, les papules ou les bulles, des lésions secondaires, comme une ulcération, une croûte ou une desquamation qui résultent de l'évolution des premières. Dans d'autres ouvrages <sup>[5, 8, 15, 24]</sup>, cette distinction n'est pas faite. De même, l'importance des différents aspects de la palpation, comme la consistance, la température, la mobilité, la sensibilité ou la profondeur d'une lésion est parfois soulignée <sup>[1, 14, 22]</sup>, alors qu'elle n'est même pas mentionnée ailleurs <sup>[5, 20]</sup>. Sams et Lynch <sup>[19]</sup> insistent sur l'importance de la couleur des lésions dans l'élaboration du diagnostic différentiel. Enfin, il faut garder à l'esprit que les lésions élémentaires peuvent être évolutives. Ainsi, dans l'urticaire, les lésions élémentaires sont papuleuses, de distribution aléatoire, groupées en figures polycycliques, d'évolution migratrice et fugace. Dans la varicelle, les lésions élémentaires sont vésiculeuses, de distribution cutanéomuqueuse, sans configuration remarquable, évoluant vers l'ombilication et la formation de croûtes. L'évolution est soit intrinsèque à la lésion élémentaire (exemple : fugacité d'une papule œdémateuse), soit la progression vers une lésion secondaire (exemple : évolution vers la pustule ombiliquée et la croûte d'une vésicule virale).

Nous proposons de classer les lésions élémentaires principalement en fonction de deux critères :

- le caractère palpable ou non de la lésion ;
- la présence d'altération à la surface de la lésion.

D'autres éléments comme la consistance, la température ou la sensibilité des lésions doivent également être appréciés au cours de l'examen clinique. Le tableau II montre les éléments sémiologiques qu'il faut préciser dans la description d'une lésion élémentaire.

Tableau II. – Éléments de description d'une lésion dermatologique.

<b>I - Identification de la lésion élémentaire</b>
<b>II - Disposition et limites de la lésion élémentaire</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- ronde, ovale, polygonale, en « cocarde », annulaire, linéaire, ombilication...</li><li>- plan, en « dôme », sessile, pédiculé, acuminé</li><li>- bien limitée, mal limitée</li></ul>
<b>III - Taille de la lésion</b>
<b>IV - Couleur de la lésion</b>
<b>V - Anomalies de la surface</b>
<b>VI - Consistance de la lésion</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- normale</li><li>- molle</li><li>- ferme</li><li>- élastique</li><li>- dure</li><li>- infiltrée</li></ul>
<b>VII - Profondeur de la lésion</b>

Lésions primaires

LÉSION NON PALPABLE : LA MACULE

Il s'agit d'une lésion visible mais non palpable. Elle résulte d'une modification localisée de la couleur de la peau sans altération visible de sa surface. Le comité international pour la nomenclature dermatologique n'a pas défini la taille des macules, qui varie habituellement entre 5 et 20 mm selon les ouvrages. Une macule peut résulter d'une anomalie siégeant exclusivement dans l'épiderme (exemple : vitiligo, lentigine), dans le derme (exemple : pétéchie, éruption morbilliforme), ou dans l'épiderme et le derme (exemple : dyschromie postinflammatoire). Les macules sont classées selon leur couleur et les effets de la vitropression. Les macules dyschromiques peuvent être blanches (exemple : vitiligo) (*fig 1A*), pigmentaires (exemple : lentigo), bleu-gris (exemple : tache mongolique) ou jaune (exemple : xanthome plan). L'*examen en lumière de Wood* accentue les modifications pigmentaires épidermiques, alors que les macules dermiques restent inchangées. Les macules rouges méritent une mention spéciale du fait de leurs particularités sémiologiques et de leur fréquence. Elles peuvent résulter d'une vasodilatation active ou passive (exemple : exanthème, cyanose) ou par accumulation sanguine intravasculaire (exemple : angiome). Elles disparaissent alors à la vitropression, par opposition aux macules érythémateuses qui résultent de dépôts extravasculaires et qui persistent à la vitropression.

L'érythème est une rougeur localisée ou diffuse de la peau, s'effaçant à la vitropression, permanent ou paroxystique, parfois réticulé (*livedo*), parfois bleuté (érythrocyanose). La couleur varie du rose pâle au rouge foncé. L'érythème diffus associe volontiers des lésions planes et des lésions palpables (papules) réalisant ainsi, lorsqu'il est d'apparition brutale, un *exanthème maculopapuleux* (*fig 1B*). Lorsque les lésions qui constituent l'exanthème sont des macules rouges qui ont tendance à confluer tout en respectant des intervalles de peau saine, on parle d'*exanthème morbilliforme*. Lorsqu'il s'agit de lésions de couleur rose bien individualisées mesurant en général moins de 2 cm, on parle de *roséole*. Lorsqu'il s'agit d'une rougeur intense, diffuse, qui conflue sans laisser d'intervalle de peau saine et qui donne l'impression d'un granité à la palpation, on parle d'exanthème scarlatiniforme. Enfin, un érythème diffus, d'évolution prolongée, grave, touchant plus de 90 % de la surface corporelle, s'accompagnant d'emblée ou très rapidement d'une desquamation, est appelé une *érythrodermie*.

La *cyanose* correspond à une modification de la couleur de la peau réalisant une teinte bleu violacée, avec abaissement de la température locale, touchant souvent les extrémités et les muqueuses.

Certaines lésions rouges non palpables correspondent à une dilatation permanente des petits vaisseaux du derme superficiel sous





**1** Lésions maculeuses et maculopapuleuses.  
A. Macule blanche ou achromique avec îlots de repigmentation autour des follicules pileux au cours d'un vitiligo.  
B. Exanthème maculopapuleux au cours d'une toxidermie.  
C. Télangiectasies résultant d'une dilatation des vaisseaux superficiels du derme et disparaissant à la vitropression.  
D. Purpura pétéchiial et palpable au cours d'une vasculite leucocytoclasique.

la forme petites lignes sinueuses de quelques millimètres se vidant facilement à la vitropression : il s'agit de *télangiectasies* (fig 1C). La *poikilodermie* est définie par l'association d'une atrophie cutanée, d'une pigmentation réticulée et de télangiectasies.

Une rougeur permanente, ne s'effaçant pas à la vitropression, témoignant d'une hémorragie intracutanée est appelée *purpura*. Le purpura peut être circonscrit ou étendu et passer successivement par différentes teintes allant du rouge au bleu, au vert, au jaune, pour laisser persister à sa suite, de façon passagère ou durable, une séquelle brune. On appelle *pétéchies* des lésions purpuriques limitées de petites dimensions ; *vibices* des stries linéaires purpuriques plus ou moins larges et plus ou moins allongées ; *ecchymoses* des plaques purpuriques étendues, à contours plus ou moins irréguliers, comportant souvent des teintes variées. Le purpura peut parfois être palpable (papule purpurique) (fig 1D).

Parfois, une lésion non palpable peut conserver une couleur normale mais devenir visible du fait d'une transparence inhabituelle de la peau, laissant apparaître les vaisseaux, devenant lisse et prenant un aspect en « papier cigarette » : il s'agit alors d'une *macule atrophique*. Pour certains auteurs, les lésions planes squameuses (exemple : pityriasis versicolor) sont classées parmi les macules. Le tableau III donne une classification des macules.

LÉSIONS PALPABLES

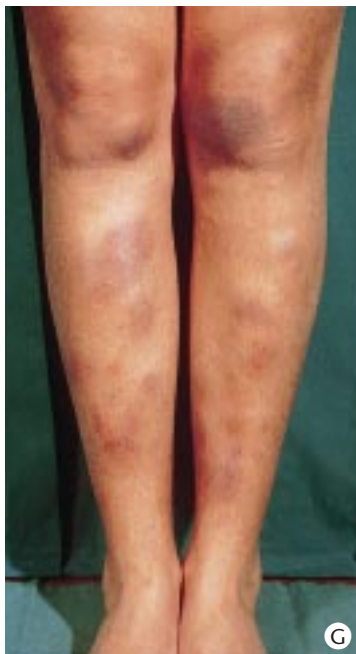
Elles sont perceptibles lorsqu'on promène la pulpe des doigts parallèlement à la surface des téguments en exerçant une pression variable, alors même qu'elles sont parfois invisibles. Dès lors qu'une lésion est palpable, il faut déterminer si la lésion est palpable en soi ou si elle est palpable du fait d'une altération de la surface cutanée ou pour ces deux raisons (cf infra).

Nous envisagerons d'abord les lésions dont le caractère palpable ne résulte pas d'une altération de la surface de la peau. Il existe

Tableau III. – Classification des macules.

<b>I - Macule dyschromique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- hypopigmentée</li><li>- hyperpigmentée</li><li>- bleu-gris</li><li>- jaune</li></ul>
<b>II - Macule érythémateuse</b> <p><i>Disparaissant à la vitropression</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• par dilatation vasculaire dermique : télangiectasie, angiome</li><li>• par vasodilatation active ou passive : érythème ou cyanose<ul style="list-style-type: none"><li>- permanente</li><li>- localisée</li><li>- annulaire, serpigneuse</li><li>- photodistribuée</li><li>- livedo</li><li>- généralisée</li><li>- oedémateuse</li><li>- transitoire</li><li>- bouffées vasomotrices</li><li>- acosyndromes</li><li>- livedo</li><li>- certains exanthèmes : érythème marginé, maladie de Still</li></ul></li></ul> <p><i>Persistant à la vitropression : purpura</i></p>
<b>III - Macule atrophique</b>

plusieurs types de lésions palpables que l'on distingue en fonction de leur contenu (liquidien, solide), de leur taille et de leur localisation cutanée (superficielle, profonde). Les mécanismes qui sont à l'origine de ces lésions peuvent être déterminés par l'examen histopathologique seulement : oedème, infiltration par des cellules inflammatoires ou tumorales, substances de surcharge (amylose, mucine...).



## 2 Lésions palpables solides.

A. Multiples papules en « dôme », confluentes par endroits, au cours d'une amylose papuleuse.

B. Papules regroupées en « anneau » au cours d'un granulome annulaire.

C. Deux plaques érythémateuses des jambes au cours d'un syndrome de Sweet.

D. Plaque de lichénification réalisant un épaissement de la peau avec exagération de ses sillons. À noter également la présence d'érosions linéaires liées au grattage.

E. Multiples nodules et tumeurs au cours d'un mycosis fongicoïde.

F. Nodule arrondi à centre ulcéré et kératosique au cours d'un kératoacanthome.

G. Noueurs des deux jambes au cours d'un érythème noueux.

H. Végétations vénériennes.

I. Végétation à surface kératosique, définissant la verrucosité, au cours d'une verrue périunguëale.

## ■ Lésions solides

La *papule* est habituellement définie comme une lésion palpable de petite taille, de contenu non liquidien. Sa taille ne doit pas dépasser 10 mm dans la terminologie latine et 5 mm pour les anglo-saxons et les allemands. Il s'agit en général de lésions surélevées dépassant le niveau de la peau adjacente (fig 2A). Vue d'en haut, une papule peut être ronde, ovale, ombiliquée (petite dépression centrale) ou polygonale. Vue de profil, elle peut être plane, en « dôme », sessile, pédiculée ou acuminée. La surface peut être lisse, érosive, ulcérée ou nécrotique, recouverte de squames, de croûtes ou de squames-croûtes. Enfin, la distribution peut être folliculaire ou non. Le tableau IV propose une classification des papules. Les papules par

prolifération ou dépôts épidermiques (exemple : verrue plane) ont habituellement des limites nettes, alors que les papules dermiques (exemple : granulome annulaire) sont moins bien limitées (fig 2B). Les papules doivent être distinguées des autres lésions palpables qui sont plus grandes (nodule, tumeur), enchassées dans le derme (tubercule), situées plus profondément (noueur), de contenu liquidien (vésicule, bulle) ou qui résultent principalement d'altérations de la surface de la lésion (corne, kératose). Ces dernières peuvent également être dénommées papules kératosiques.

Le terme de *plaque* est parfois employé pour désigner des lésions en relief plus étendues en surface qu'en hauteur et mesurant plus de 1 cm (exemple : syndrome de Sweet) (fig 2C).



Tableau IV. – Classification des papules.

Papule épidermique
- non folliculaire
- folliculaire
Papule dermique
- œdémateuse
- purpurique
- dysmétabolique, de surcharge
- cellulaire
Papule dermoépidermique

La *lichénification* consiste en un épaissement de la peau avec exagération de ses sillons, qui rend apparent son quadrillage normal. Dans les petits losanges ainsi dessinés se développent des papules plus ou moins saillantes. On note souvent une pigmentation brun jaunâtre ou violine, de petites squames adhérentes et des excoriations. Elle résulte d'un prurit compliqué de grattages répétés (fig 2D).

Le *tubercule* est une lésion palpable intradermique sans ou avec peu de relief. Ces lésions sont souvent d'évolution chronique ou ont tendance en régressant à laisser une cicatrice (exemple : lupus tuberculeux). Elles sont circonscrites et mobiles par rapport à l'hypoderme.

Le *nodule* est une masse palpable, non liquidienne, mesurant plus de 10 mm. Généralement, on entend par nodule une lésion ronde ou hémisphérique (exemple : dermatofibrome, xanthome tubéreux, carcinome basocellulaire nodulaire) (fig 2E, F). Certains auteurs appellent tout nodule dépassant 20 mm une tumeur. Les tumeurs ne possèdent en général pas de caractère inflammatoire et ont tendance à croître.

Habituellement, les nodules sont de siège dermique et/ou hypodermique. La peau normale est mobile sur l'hypoderme. Si on peut faire glisser la peau sur le nodule, celui-ci est de siège hypodermique. Si, au contraire, celui-ci semble solidaire de la peau en surface (il se mobilise en bloc avec elle), le nodule est de siège dermique ou dermohypodermique. Tout nodule de grande taille (souvent plus de 5 cm), à extension hypodermique, est appelé *nouure* (fig 2G). C'est la palpation profonde qui permet de déceler ces lésions à leur début. Il faut exercer une assez forte pression et, entre le pouce et les doigts repliés en « crochet », saisir assez profondément l'induration sous-cutanée pour en apprécier ses caractéristiques : dimension, consistance, sensibilité,... Les *gommages* sont des productions hypodermiques qui se présentent à leur phase de crudité comme une nouure, mais passent ensuite par une phase de ramollissement débutant au centre de la gomme, pour aboutir à l'ulcération avec issue d'un liquide (gommeux) bien particulier (exemple : gomme syphilitique).

Les *végétations* sont des excroissances d'allure filiforme, digitée ou lobulée, ramifiées en « chou-fleur », de consistance molle. La surface de la lésion est formée d'un épiderme aminci et rosé, ou est couverte d'érosions suintantes et d'ulcérations (exemple : végétation vénérienne, iodide) (fig 2H). Elles saignent facilement après un léger traumatisme. Les *verrucosités* sont des végétations dont la surface est recouverte d'un enduit cornée, hyperkératosique souvent grisâtre, plus ou moins épais (exemple : verrue vulgaire, kératose séborrhéique) (fig 2I).

Un *cordon* est une lésion plus facilement palpable que visible et dont la sensation lors de la palpation évoque une corde ou une ficelle. Ces lésions sont linéaires et plus ou moins sinueuses. Leur taille est très variable. La reconnaissance aisée de ces cordons justifie qu'ils soient classés parmi les lésions élémentaires. On y trouve des lésions aussi diverses que le cordon palpable d'une thrombose veineuse superficielle ou d'une artérite temporale, ou encore le cordon palpable au cours de la dermatite granulomateuse interstitielle.

Un *sillon* est un petit tunnel dans la peau qui héberge habituellement un parasite. Il s'agit souvent de lésions millimétriques à peine visibles et/ou palpables.



3 Lésions palpables de contenu liquidien.  
A. Vésicule au cours d'une dyshidrose.  
B. Bulles au cours d'un pemphigus.  
C. Pustules ombiliquées au cours d'une varicelle.  
D. Multiples pustules non folliculaires sur fond érythémateux au cours d'une pustulose exanthématique.

Enfin, une *sclérose cutanée* (cf infra) est une anomalie de la consistance de la peau avant tout palpable, de même que l'œdème.

■ Lésions de contenu liquidien

Il s'agit d'une lésion le plus souvent palpable qui soulève la peau en formant une cavité qui contient un liquide. Les lésions dont le contenu est liquidien sont distinguées en fonction de leur taille et de l'aspect du liquide. Ainsi une lésion liquidienne, dont le liquide est clair, mesurant moins de 3 mm est appelée *vésicule*, et elle est appelée *bulle* lorsqu'elle dépasse 5 mm.

Pour distinguer les vésicules des petites papules dont le contenu est solide, il est parfois nécessaire de perforer le toit de la vésicule avec un vaccinostyle pour s'assurer du contenu liquidien. Les vésicules sont parfois évidentes, réalisant une lésion translucide qui peut être arrondie (hémisphérique) (fig 3A), conique (acuminée) ou avoir une dépression centrale (ombiliquée). Mais elles sont souvent fragiles et passagères, pouvant se rompre en réalisant un suintement, des érosions, des croûtes à bords arrondis, émiettés ou polycycliques. Lorsqu'elles sont microscopiques, les vésicules peuvent réaliser des aspects cliniques apparemment érythémato-squaméux ou papuleux.

On distingue les *bulles sous-épidermiques*, dont le toit est solide et qui peuvent reposer sur une peau normale, érythémateuse ou urticarienne (exemple : pemphigoïde ou porphyrie cutanée tardive), des *bulles épidermiques*, fragiles, souvent spontanément rompues, se présentant alors comme une érosion bordée d'une collerette (exemple : pemphigus). Les bulles peuvent contenir un liquide clair (fig 3B), louche ou hémorragique. En cas de lésion bulleuse très superficielle, sous-cornée, la fragilité de la lésion est extrême, expliquant la présentation habituelle postbulleuse arrondie et squamocroûteuse (exemple : impétigo bulleux).

Lorsque le liquide contenu dans la lésion est d'emblée trouble ou purulent, on parle de *pustule*. Parmi les pustules, on distingue les

lésions folliculaires, qui sont acuminées et centrées par un poil (exemple : folliculite) des lésions non folliculaires, en général plus planes et non acuminées (fig 3C). Ce deuxième type de pustule est en général de siège intraépidermique, très superficiel, sous-corné, ne laissant parfois apparaître que des microérosions circulaires (exemple : psoriasis pustuleux) (fig 3D). Parfois, la collection décante au sein de l'élément pustuleux en formant un niveau ou hypopion (exemple : pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson).

## Altérations de la surface de la peau

Une *érosion* est une perte de la partie superficielle de la peau (l'épiderme) qui guérit sans laisser de cicatrice. Il s'agit d'une lésion humide, suintante, se recouvrant secondairement d'une croûte, et dont le plancher est recouvert de multiples petits points rouges (0,1 à 0,2 mm) correspondant aux papilles dermiques. Le terme d'*excoriation* est parfois employé pour désigner une érosion secondaire à un traumatisme, le plus souvent le grattage. Une *fissure* est une érosion linéaire. Une *ulcération* est une perte de substance cutanée plus profonde qui touche l'épiderme et le derme et qui, si elle guérit, laissera une cicatrice. Les papilles dermiques ne sont plus visibles et l'ulcération peut se recouvrir d'un enduit fibrineux, d'une croûte sérosanglante (une ulcération peut saigner) ou d'une plaque noire (nécrose). La différence entre ces deux lésions repose donc sur la profondeur de la perte de substance. Un *ulcère* est une perte de substance chronique sans tendance à la guérison spontanée. Les ulcérations aux points de pression réalisent les *escarres*. Une *fistule* est un pertuis cutané, de profondeur variable, qui correspond à une communication anormale d'une structure profonde à la surface de la peau. La fistule laisse souvent sourdre un liquide clair, louche ou purulent.

Les *squames* se définissent comme des lamelles de cellules cornées à la surface de la peau. Elles sont peu adhérentes et se détachent facilement. Elles sont spontanément visibles ou apparaissent après un grattage à l'aide d'une curette à bord mousse. Il est aussi possible de frotter la peau à l'aide d'un morceau de tissu noir ce qui les rend apparents. Il est classique de distinguer :

- des *squames scarlatiniformes* : squames en grands lambeaux traduisant une production cornée brutale, intense et transitoire. Elle est typique au cours de la scarlatine, du syndrome de Kawasaki, du syndrome du choc toxique, de certaines toxidermies et en fin d'évolution de nombreux exanthèmes ;
- des *squames en « collerette »* : squames fines, adhérentes au centre mais non en périphérie, recouvrant une lésion inflammatoire (exemple : pityriasis rosé de Gibert) ;
- des *squames pityriasiformes* : petites squames fines, peu adhérentes, blanchâtres et farineuses. Elles sont typiques du pityriasis capitis (pellicules du cuir chevelu), mais elles peuvent se voir dans la plupart des dermatoses érythématosquameuses communes ;
- des *squames ichtyosiformes* : grandes squames polygonales comme des écailles de poisson. Les éléments squameux se détachent habituellement d'un tégument très sec ;
- des *squames psoriasiformes* : squames blanches, brillantes, lamellaires, argentées, larges et nombreuses. Elles correspondent à une parakératose sur le plan histologique et sont caractéristiques du psoriasis.

Une *kératose* se définit comme un épaississement corné plus large qu'épais. Elle se caractérise sur le plan clinique par des lésions circonscrites ou diffuses très adhérentes et dures à la palpation. La sensation à la palpation est tout à fait particulière, car la kératose donne à la peau une impression de dureté rigide qui s'avère irréductible à la pression du doigt. Au frottement s'ajoute une impression de rugosité. L'exploration à la curette confirme l'impression de dureté ; c'est tout juste si l'on parvient à détacher quelques squames.

Une *corne* est une kératose plus épaisse ou plus haute que large.



4 Altérations de la surface de la peau. Gangrène en plaque superficielle au cours d'une angiodermite nécrotique.

Une *croûte* est un dessèchement superficiel d'un exsudat, d'une sécrétion, d'une nécrose ou d'une hémorragie cutanée. Elle donne lieu à une sensation de rugosité à la palpation. Elle adhère plus ou moins aux lésions qu'elle recouvre, mais contrairement aux kératoses, elle peut toujours être détachée à la curette. Il faut toujours faire tomber la croûte pour examiner la lésion qu'elle recouvre (ulcération, tumeur...).

La *gangrène* et la *nécrose* désignent une portion de tissu cutanée non viable qui tend à s'éliminer. Elles se caractérisent par une perte de la sensibilité selon tous les modes, un refroidissement puis, secondairement, une coloration noire et la formation d'un sillon d'élimination entre les tissus nécrosés et les tissus sains (fig 4).

La description précise des altérations de la surface d'une lésion permet de prévoir une partie des modifications histologiques sous-jacentes. Ces altérations indiquent ce qui se passe dans l'épiderme et dans la couche cornée. Une surface cutanée normale signe l'absence de lésions épidermiques (en dehors des anomalies de la pigmentation), traduisant que le processus pathologique a lieu dans le derme et/ou l'hypoderme.

## Modifications de la consistance de la peau

Enfin, certaines lésions sont essentiellement dues à une modification de la consistance de la peau qui devient trop ou pas assez souple. Ces lésions sont surtout apparentes à la palpation. L'*atrophie cutanée* se définit par la diminution ou la disparition de tout ou partie des éléments constitutifs de la peau (épiderme, derme, hypoderme ou deux, voire trois compartiments). Elle se présente comme un amincissement du tégument qui se ride au pincement superficiel, perdant son élasticité, son relief et prenant un aspect lisse et nacré. Les vaisseaux dermiques sont souvent visibles. L'atrophie de l'hypoderme provoque une dépression visible sur la surface cutanée.

L'altération ou la disparition du tissu élastique entraîne une perte de l'élasticité de la peau. La peau devient alors lâche et ne retrouve plus son aspect initial après un pincement, mais garde la marque qu'on lui a imprégné. Il se forme des ridules, des rides, voire un authentique cutis laxa (relâchement de la peau qui pend et qui ne revient pas sur elle quand on l'étire). Toutes ces lésions correspondent à des plis cutanés permanents dans une topographie où la peau n'est habituellement pas constamment plissée. Parfois, c'est seulement au palper qu'on peut détecter l'atrophie. Ainsi, la palpation de l'*anétodermie* donne au doigt la sensation de pénétrer dans une véritable dépression, alors qu'à l'inspection la peau, à cet endroit, semble au contraire faire saillie.



La *sclérose* est une augmentation de consistance des éléments constitutifs du derme et parfois de l’hypoderme, rendant le glissement des téguments plus difficile. Le tégument est induré et perd sa souplesse normale. L’atrophie s’associe souvent à une sclérose cutanée pour donner lieu à un état scléroatrophique. Les cicatrices peuvent ainsi être atrophiques, scléroatrophiques ou au contraire hypertrophiques.

Le tableau V propose une démarche diagnostique et une classification des différentes lésions élémentaires.

Autres signes

La reconnaissance des lésions élémentaires nécessite une inspection attentive, aidée d’une palpation. Quelques moyens simples permettent d’affiner le diagnostic et de progresser plus vite dans le diagnostic différentiel.

La *vitropression* consiste à appliquer fermement un objet transparent (verre ou plastique) contre la lésion cutanée, permettant ainsi de la « vider » de son sang (la pression exercée chassant le sang des vaisseaux superficiels). Les érythèmes vasoactifs sont ainsi blanchis puisqu’ils résultent exclusivement d’une vasodilatation. Cette technique permet également de voir la véritable couleur de certaines lésions très vascularisées, dont la couleur reste souvent cachée par la teinte rouge vive de l’hémoglobine (exemple : *nævus* de Spitz, généralement rouge et dont la teinte brune apparaît seulement après vitropression). Parfois, la vitropression de certaines lésions laisse apparaître une couleur jaune brun ; ces lésions sont dites « lupoides » (exemple : *lupus tuberculeux*, *sarcoïdose*...).

L’examen en lumière de Wood consiste à examiner en lumière « ultraviolette » (400 nm) la peau à l’obscurité. La pigmentation cutanée est exagérée, accentuant ainsi le contraste entre la peau normale et des zones dépigmentées (exemple : *vitiligo*, *leucodermies* chimiques, *piébalisme*). Cette technique peut être utilisée pour une recherche rapide de porphyrines dans les urines, qui apparaissent roses après acidification en lumière de Wood. Enfin, l’examen en lumière de Wood fait apparaître une fluorescence caractéristique dans plusieurs dermatoses infectieuses : fluorescence rouge corail dans l’érythrasma, fluorescence verte dans les dermatophytoses à *Microsporum* et le favus, fluorescence jaune-vert dans les infections à *Pseudomonas*. L’application d’une solution de tétracycline ou de fluorescéine suivie d’un examen en lumière de Wood permet une recherche des sillons en cas de suspicion de gale.

L’application de certaines substances sur la peau permet parfois d’obtenir des renseignements utiles :

- l’application d’une goutte d’huile remplace l’air entre les squames et modifie les propriétés de réfraction de la kératine. Ceci est particulièrement intéressant pour chercher les stries de Wickham du lichen ;
- l’application d’encre de Chine suivie d’un lavage permet la recherche de sillons scabieux sans avoir recours à la lumière de Wood.

La *palpation linéaire ferme* à l’aide d’une pointe mousse permet de rechercher un dermographisme. La friction de certaines lésions provoque une réaction urticaire, appelée *signe de Darier*, caractéristique des mastocytoses.

Une *traction de la peau* normale et/ou péribulleuse permet parfois de provoquer un décollement cutané : ce signe de Nikolsky se produit dans les maladies bulleuses intraépidermique, dans la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et dans certaines maladies bulleuses jonctionnelles (épidermolyse bulleuse acquise). Une bulle qui s’étend alors que l’on exerce une pression verticale sur son sommet est un équivalent de ce signe.

Une *pression verticale* permet aussi de rechercher la dépressibilité d’un œdème (signe du « godet »), d’apprécier un temps de recoloration capillaire (le temps qu’il faut pour obtenir une couleur normale, rose, de la peau après blanchiment par la pression), de rechercher des altérations du derme dans certaines lésions, comme dans les neurofibromes ou les anétodermies qui sont dépressibles.

Tableau V. – Démarche diagnostique pour identifier une lésion élémentaire.
Est-ce que la lésion est palpable ?
Lésion visible, mais non palpable : la macule Lésion hyperpigmentée Lésion hypopigmentée Lésion bleutée Lésion jaune Lésion érythémateuse Macule atrophique
Lésion palpable
Est-ce que la surface de la lésion est normale ?
La peau normale est lisse et son microrelief (il s’agit des petits plis dus aux papilles dermiques) est visible
Lésion palpable dont la surface est normale
Lésion à contenu solide - papule • plaque • lichénification • végétation (parfois humide et érosif) - tubercule - nodule • tumeur • nouure • gomme
Lésion à contenu liquide (la surface de la peau est surélevée) - vésicule - bulle - pustule
Lésion palpable dont la surface est altérée
L’épiderme est absent - érosion - excoriation - fissure et rhagade - ulcération et ulcère
La peau est recouverte d’une substance qui se détache - squames, squames adhérentes (différente de la kératose [cf infra] par l’absence de dureté à la palpation) - croûte - nécrose (elle peut être adhérente)
La peau (couche cornée) est épaissie, donnant une impression de dureté à la palpation - corne, kératose - verrucosité
La peau est amincie (le microrelief a disparu et la peau devient transparente) - atrophie - poikilodermie - cicatrice
Est-ce que la consistance de la peau est normale ?
Modification de la consistance de la peau
La peau est trop dure et glisse mal - sclérose
La peau est trop lâche - ridule, ride - cutis laxa - anétodermie
La peau est boudinée - œdème - myxoœdème
Est-ce que la température et la sensibilité de la peau sont normales ?
La peau est insensible à tous les modes et froide - gangrène et nécrose
La peau est froide mais conserve une sensibilité normale - hypoperfusion
La peau est chaude et sensible - inflammation
Lésions intriquées
Toutes associations de deux ou plusieurs des signes précédents (exemple : lésion érythématosquameuse, papule nécrotique, scléroatrophie, etc.)

Le *pincement de la peau* permet, l’épiderme et derme étant mobiles sur l’hypoderme, de localiser les lésions sous-cutanées au-dessus

desquelles la peau se laisse normalement plisser. Les nodules intradermiques, comme les dermatofibromes, peuvent également être localisés ainsi car le plissement de la peau entraîne la formation de fossettes au-dessus des lésions. Enfin, le pincement permet parfois l'extrusion d'un matériel blanc, visqueux, par les orifices pilaires (exemple : le signe de Kribich de la mucinose folliculaire).

Le *grattage*, par l'ongle ou à l'aide d'une curette mousse (de Brocq), de certaines lésions permet de faire apparaître la desquamation caractéristique du psoriasis (signes de la « bougie » et de la « rosée sanglante ») ou de provoquer un purpura linéaire (exemple : amylose).

L'examen à la loupe dermatologique de 10  $\delta$  permet d'affiner l'inspection et de mieux reconnaître les altérations de la surface des lésions.

La *dermatoscopie* pour l'examen des lésions en immersion et épillumination, permet, après application d'une goutte d'huile, de réaliser une inspection au travers de la couche cornée qui devient transparente. Elle est surtout intéressante pour l'étude des lésions pigmentées, car elle permet une analyse du réseau pigmentaire épidermique.

Le *prurit* est le seul signe fonctionnel spécifique de la peau. C'est une sensation qui provoque le besoin de se gratter. Il peut être localisé (exemple : cuir chevelu), régional (exemple : un membre) ou diffus. Sa chronologie et ses circonstances d'apparition doivent être précisées : diurne, nocturne, à l'effort, à l'eau... Son intensité rend compte de la gêne entraînée et on peut distinguer trois niveaux :

- intermittent, tolérable... ;
- permanent, durable mais résistant, surtout diurne... ;
- incoercible, irrésistible, insomniant...

Un prurit peut être lésionnel, entraînant alors des signes sur la peau comme par exemple les nodules du prurigo. Des lésions de grattage non spécifiques sont fréquentes : érosions linéaires, papules excoriées, lichénification, pigmentation... Il peut aussi s'intégrer dans une dermatose prurigineuse et accompagner des lésions dermatologiques plus spécifiques, qu'il faut toujours rechercher. Parfois elles sont évidentes comme dans l'urticaire, mais parfois elles peuvent être discrètes comme les sillons scabieux. Le prurit est dit *sine materia* en l'absence de toute lésion dermatologique élémentaire.

## Références

- [1] Arndt KA, Robinson JK, Leboit PE, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery. An integrated program in dermatology. Philadelphia : WB Saunders, 1996
- [2] Ashton R. Teaching non-dermatologists to examine the skin: a review of the literature and some recommendations. *Br J Dermatol* 1994 ; 132 : 221-225
- [3] Ashton R, Leppard B. Differential diagnosis in dermatology. Oxford : Radcliffe medical press, 1992
- [4] Belaïch S. Le livre de l'interne. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1994
- [5] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin : Springer-Verlag, 1991 ; 1-9
- [6] Brooks GJ, Ashton RE, Pethybridge RJ. DERMIS: a computer system for assisting primary-care physicians with dermatological diagnosis. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 614-619
- [7] Callen JP, Greer KE, Hood AF, Paller AS, Swinyer LJ. Color atlas of dermatology. Philadelphia : WB Saunders, 1993
- [8] Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of dermatology. Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1998 : 123-137
- [9] Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in general medicine. New York : McGraw-Hill, 1993 : 27-55
- [10] Ghatan EY. Dermatological differential diagnosis and pearls. New York : The parthenon publishing group, 1994
- [11] Goldsmith LA, Lazarus GS, Sharp MD. Adult and pediatric dermatology: a color guide to diagnosis and treatment. Philadelphia : FA Davis, 1997
- [12] Guillet G, Cartier H. Dermatologie. Guide pratique. Thoiry : éditions heures de France, 1999
- [13] Jackson R. Morphology revisited. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 77-81
- [14] Lawrence CM, Cox NH. Physical signs in dermatology. Color atlas and text. London : Wolfe publishing, 1993
- [15] Lemarchand-Venencie F, Saurat JH. Lésions élémentaires en dermatologie. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-220-A-05, 1980
- [16] Lewis EJ, Dahl MV, Lewis CA. On standard definitions: 33 years hence. [Letter]. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1169
- [17] Morand JJ, Koepfel MC, Sayag J. Guide illustré de diagnostic en dermatologie et vénéréologie. Tomes I et II. Paris : Ellipses, 1996 : 35-40
- [18] Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM. Textbook of pediatric dermatology. Philadelphia : Grune and Stratton, 1989
- [19] Sams WM, Lynch PJ. Principles and practice of dermatology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990 : 15-38
- [20] Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Dermatologie et vénéréologie. Paris : Masson, 1999 : 3-7
- [21] Schmoeckel C. Lexikon und Differentialdiagnose der klinischen Dermatologie. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1994
- [22] Schulmann E. Traité de dermatologie clinique et thérapeutique. Paris : Doin, 1933 : 170-225
- [23] Shelley WB, Shelley DE. Advanced dermatologic diagnosis. Philadelphia : WB Saunders, 1992
- [24] Touraine R, Revuz J. Abrégé de dermatologie clinique et vénéréologie. Paris : Maloine, 1991 : 1-12
- [25] Weston WL, Lane AT, Morelli JG. Color textbook of pediatric dermatology. St Louis : CV Mosby, 1996
- [26] Winkelmann RK. Glossary of basic dermatologic lesions. Committee on nomenclature, International league of dermatological societies. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1987 ; 130 : 1-16



# Notions d'épidémiologie utiles en dermatologie

S Bastuji-Garin

**Résumé.** – L'épidémiologie est l'étude de la distribution des états morbides dans les populations (épidémiologie descriptive), ainsi que des influences qui déterminent cette distribution (épidémiologie explicative). Les principaux indicateurs utilisés dans les études descriptives sont les taux de mortalité, d'incidence et la prévalence. Les informations sont recueillies à partir d'enregistrements systématiques ou par des enquêtes spécifiques. Ces enquêtes sont définies par la nature de la population étudiée, la chronologie et l'objectif descriptif ou analytique. L'objectif de l'épidémiologie analytique est de montrer une association causale entre une exposition et une maladie. Un facteur est associé à une maladie s'il existe un lien statistique entre cette dernière et l'exposition. La force de l'association est estimée par le risque relatif ou l'odds ratio. Les autres mesures du risque sont le risque attribuable (proportion de cas imputable à l'exposition dans la population) et la fraction étiologique (proportion de cas imputable parmi les exposés). Pour interpréter une enquête explicative, il est nécessaire de vérifier que la liaison entre l'exposition et la maladie est significative, que l'étude ne présente pas de biais majeur et de rechercher des arguments en faveur de la causalité.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

En dermatologie, comme dans toute discipline médicale, la connaissance des notions de base en épidémiologie est nécessaire pour comprendre et critiquer la littérature médicale.

Jusqu'aux années 1950, l'épidémiologie essentiellement centrée sur les maladies infectieuses s'intéressait aux phénomènes morbides se traduisant par une augmentation rapide et localisée du nombre de cas d'une pathologie. Les liens de causalité entre un facteur et une maladie étaient établis à partir des principes suivants : présence de l'agent infectieux dans l'organisme et existence d'une source de contamination et d'une voie de pénétration. Avec l'étude des cancers, puis des pathologies cardiovasculaires, l'épidémiologie a abordé des phénomènes morbides plus complexes, plus dispersés dans l'espace et le temps et avec des liens de causalité plus difficiles à établir. Ainsi, l'épidémiologie n'est plus réduite à l'étude des maladies transmissibles, il s'agit de l'étude des états de santé des populations, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution. Un certain nombre de principes et méthodes ont été formalisés, permettant à l'épidémiologie de jouer un grand rôle dans le domaine de la recherche étiologique des pathologies multifactorielles. Schématiquement, l'épidémiologie a trois types d'objectifs :

- la description qui étudie la distribution et l'ampleur des phénomènes morbides à l'aide d'indicateurs précis et décrit les populations atteintes ;
- la recherche étiologique (épidémiologie analytique) qui teste des hypothèses sur le rôle de certains facteurs dans l'apparition des maladies ;

– et l'évaluation qui mesure l'impact d'une intervention sanitaire, ou d'une thérapeutique. Cet impact est mesuré en taux de survie, morbidité ou encore qualité de vie.

Ce chapitre sera consacré à l'épidémiologie descriptive et analytique.

## Épidémiologie descriptive

L'épidémiologie descriptive étudie la fréquence et la répartition des paramètres de santé ou des facteurs de risque dans les populations. Elle fournit ainsi des éléments indispensables à la connaissance de l'importance relative des problèmes de santé pour la prise de décisions et à l'orientation de la recherche étiologique. Par exemple, la relation inverse entre les taux d'incidence des cancers cutanés et la latitude parmi les populations caucasiennes a fait suspecter le rôle du soleil dans la genèse de ces cancers. Les informations utilisées pour les études descriptives sont recueillies de façon systématique ou par des enquêtes spécifiques ponctuelles. Différents indicateurs sont utilisés pour décrire l'état de santé d'une population, les plus simples étant la « fréquence » des pathologies (morbidité) et leur mortalité.

### PRINCIPAUX INDICATEURS DE SANTÉ

#### ■ Indices de morbidité

Pour mesurer l'importance d'une maladie dans la population, on s'intéresse rarement au nombre absolu de cas. En effet, ce dernier est utile pour évaluer les moyens de prise en charge médicale à mobiliser, mais ne permet pas de faire des comparaisons temporelles ou entre les populations. On préfère systématiquement des mesures relatives rapportant le nombre de malades, ou de décès, à une population de référence. Les indicateurs de morbidité (prévalence et incidence) permettent de mesurer le risque de maladie dans la population.

Sylvie Bastuji-Garin : Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier, unité évaluation-études, santé publique, université Paris XII, hôpital Henri-Mondor S1, avenue du Maréchal de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Tableau I. – Taux d'incidence du pemphigus dans différents pays [7, 10, 13, 29].

Région de référence	Population	Nombre de cas	Période d'étude	Cas/M/an [IC95 %]
Connecticut [29]	757 800	12	1972-77	4,2 [2-7]
Population juive	30 625	76		32 [9-83]
Population non juive	727 175	8		2,9 [1-6]
Finlande [13]	4 760 000	36	1969-78	1
Île-de-France [7]	8 355 960	87	1985-90	1,7 [1-2]
Goiás (Brésil) [10]	4 441 482	2 700	1952-70	30
Tunisie [7]	4 909 449	198	1986-91	6,7 [6-8]

Prévalence

La prévalence est le nombre total de malades présents dans une population à un moment donné, rapporté à l'effectif de cette population au même instant. La prévalence est une mesure importante en santé publique car elle permet d'évaluer les besoins de prise en charge médicale. Sa valeur intègre à la fois la durée de la maladie et sa « vitesse d'apparition ». Plus la maladie est longue, plus la prévalence est élevée. Ainsi, une augmentation de la mortalité peut diminuer la prévalence d'une maladie, et l'introduction de thérapeutiques prolongeant la survie l'augmenter.

Incidence

Le taux d'incidence quantifie la « production » de nouveaux cas de maladie dans la population. Le taux d'incidence est le nombre de cas nouveaux apparus dans une population par unité de temps, rapporté à l'effectif de cette même population. Le taux d'incidence est souvent exprimé en « personnes-temps », généralement « personnes-années ». Si 150 cas sont apparus dans une population de 1 500 000 personnes sur une période de 1 an, l'incidence annuelle sera de  $150 / 1\,500\,000 = 10$  pour 100 000 personnes-années, si ces 150 cas sont apparus dans cette population sur une période de 2 ans, l'incidence annuelle sera de  $150 / (1\,500\,000 \times 2) = 5$  pour 100 000 personnes-années. En aucun cas les indices de morbidité ne peuvent être exprimés en nombre de cas, celui-ci doit toujours être rapporté à l'effectif de la population durant la période de référence. Il faut être vigilant vis-à-vis des estimations faites à partir des cas observés dans un service hospitalier car celles-ci risquent d'être entachées de deux biais :

- le recrutement dans la population de malades n'est pas toujours exhaustif et la marge d'erreur est inconnue ;
- la population de drainage d'un service est rarement bien connue.

Chaque estimation de taux de morbidité devrait être présentée avec son intervalle de confiance et l'effectif de la population étudiée. Cet effectif permet d'évaluer l'ampleur de l'étude ; l'intervalle de confiance est l'intervalle dans lequel la vraie valeur du taux a 95 % de chance de se trouver. Prenons pour exemple le pemphigus dont les taux d'incidence observés dans différents pays figurent dans le tableau I. Dans le Connecticut, le taux observé est de 4,2 cas/M/an, mais ce taux est en fait compris entre 2 et 7, limites de l'intervalle de confiance à 95 % [29]. Plus la taille de l'échantillon est importante, plus l'intervalle de confiance sera petit, c'est-à-dire l'estimation précise. L'analyse des intervalles de confiance permet en outre de savoir rapidement si les taux de deux pays sont significativement différents ; en effet, si la différence est significative, les intervalles de confiance ne se chevauchent pas. On voit sur le tableau I que le taux global observé dans le Connecticut ne diffère pas du taux francilien. En revanche, le taux d'incidence observé dans la population juive est significativement supérieur à celui de la population non juive, de même le taux observé en Tunisie est significativement supérieur au taux observé en Île-de-France [7, 29].

Taux de mortalité

Le taux brut de mortalité sur une année donnée est le nombre de décès enregistrés dans une population rapporté à l'effectif moyen de cette population. Les effectifs sont calculés à partir des données

du recensement le plus proche. En France, en 1993, le taux brut de mortalité était de 9,0 pour 1 000 habitants sur l'ensemble de la population, de 12,4 pour 1 000 chez l'homme et de 6,8 pour 1 000 chez la femme [17]. Ce taux peut aussi être calculé pour une pathologie particulière, ou pour une population définie sur des critères géographiques, d'âge, de sexe...

Si on s'intéresse à une pathologie particulière (on prendra pour exemple les cancers), on utilisera un taux spécifique, trois sont fréquemment utilisés : le taux de mortalité par cause, la part de mortalité et la létalité.

Le *taux de mortalité* par cancers est le nombre de décès attribués aux cancers pendant une année, rapporté à la population moyenne (et non aux décès) au cours de l'année considérée, ce taux était en 1993 de 3,77 pour 1 000 chez l'homme et de 1,67 chez la femme [17].

En revanche, la *part de la mortalité* due aux cancers est le nombre de décès attribués aux cancers pendant une année, rapporté au nombre total de décès dans la même population durant la même période (rapport du taux de mortalité pour une cause au taux global de mortalité) ; en 1993, ce taux était de 30,4 % chez l'homme et de 24,5 % chez la femme [17]. Ce taux est appelé PMR (*proportionate mortality ratio*) dans la littérature anglo-saxonne.

Le nombre de personnes décédées par cancer rapporté à la population atteinte de cancer est la *létalité*, mais ce taux est parfois appelé « mortalité par cancers » ce qui introduit quelque confusion.

Les taux de mortalité (de même que les taux d'incidence) tous âges confondus dépendent de la structure d'âge de la population. Si on compare les taux bruts de mortalité (toutes causes confondues) entre le Limousin et le reste de la France, on observera une surmortalité dans le Limousin. Cette surmortalité est simplement liée au fait que la mortalité augmente avec l'âge et que la population du Limousin est plus âgée. Pour « éliminer l'effet de l'âge », on peut calculer des taux spécifiques de mortalité par tranche d'âge, en rapportant le nombre de décès enregistrés dans une tranche d'âge donnée à l'effectif moyen de cette tranche d'âge, tout ceci pendant une période de référence. Le taux d'incidence de la pemphigoïde avait été estimé à sept nouveaux cas/M/an sur l'ensemble de la population [8]. Cependant, les cas étant survenus dans la population âgée, si on rapporte le nombre de cas à cette population, le taux est alors de 50 cas/M/an [2]. Plus souvent, pour n'étudier qu'un seul taux et pas une multitude de taux selon l'âge, on calcule des *taux standardisés* sur l'âge en utilisant une population de référence. Trois populations standards ont été définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : la population mondiale, européenne et africaine [8]. Les taux standardisés ainsi obtenus sont comparables, même si les structures d'âge des populations sont très différentes [2, 9].

Le *taux de mortalité infantile*, défini par le nombre de décès survenus avant l'âge de 1 an au cours d'une année, rapporté au nombre de naissances vivantes de cette année, est très utilisé comme indicateur de développement sanitaire et économique d'un pays. En France, ce taux était de 13,8 en 1975, 8,3 en 1985 et de 5,6 en 1994 [17].

Espérance de vie

L'espérance de vie à la naissance est le nombre moyen d'années restant à vivre à un nouveau-né. Cependant, ce nombre moyen peut être calculé à n'importe quel âge. En France, entre 1975 et 1994, l'espérance de vie à la naissance a augmenté de 4 ans, passant chez l'homme de 69 à 73,3 ans et chez la femme de 76,9 à 81,5 ans [17]. En raison de la surmortalité masculine, les hommes meurent en moyenne 8 ans plus tôt que les femmes, la population âgée est essentiellement féminine et les projections réalisées par l'OMS montrent que l'espérance de vie chez la femme dans les pays à économie de marché sera proche de 90 ans en 2020, ce qui accentuera le déséquilibre du sex-ratio [19]. L'augmentation de l'espérance de vie associée à la baisse de la natalité est responsable du vieillissement démographique.

SOURCES DE DONNÉES. RECUEIL DE L'INFORMATION

Les informations descriptives sont recueillies par des enregistrements systématiques ou par des enquêtes spécifiques.



## ■ **Statistiques sanitaires et enregistrements systématiques**

Les statistiques de mortalité sont disponibles dans la plupart des pays et permettent d'analyser les grandes tendances de la mortalité et donc les principaux problèmes de santé. En France, l'enregistrement des décès se fait dans le cadre des statistiques d'état civil à partir des bulletins de décès. Les renseignements d'ordre démographique sont exploités par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) ; les causes médicales de décès sont centralisées et analysées par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Au niveau international, les causes de décès sont publiées par l'OMS et les Nations Unies. Récemment, l'OMS a publié des statistiques de mortalité pour la majorité des pays <sup>[18]</sup>.

Les statistiques de morbidité sont recueillies de manière moins systématique. Le service médical de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) recueille des informations sur les maladies de longue durée donnant droit à la prise en charge à 100 %, ainsi que sur les accidents du travail et les maladies professionnelles. La Direction générale de la santé (DGS) dispose des informations sur les maladies à déclaration obligatoire et sur les causes d'hospitalisation en court séjour. Le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) publie chaque semaine les cas déclarés pour certaines maladies transmissibles ainsi que la situation épidémiologique pour certaines pathologies. Les données de morbidité par cancer sont colligées dans quelques registres départementaux. Un registre est une structure capable d'établir un recensement exhaustif des malades atteints d'une pathologie donnée dans une population définie sur une base géographique déterminée. Dans le domaine de la dermatologie, les données concernant les cancers cutanés sont disponibles à partir de certains registres (Haut-Rhin, Bas-Rhin, Doubs...). Les statistiques d'incidence des cancers sont régulièrement publiées par le Centre international de recherches sur le cancer à partir des données des registres des cancers existant dans le monde <sup>[14, 21]</sup>.

Parmi les enregistrements systématiques, on peut citer à titre d'exemple le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) et la pharmacovigilance. Le PMSI recueille, lors de chaque séjour hospitalier, les caractéristiques sociodémographiques des patients, la durée d'hospitalisation, le mode d'entrée et de sortie, les pathologies traitées et les actes pratiqués. La pharmacovigilance concerne l'enregistrement des accidents médicamenteux. Tout médecin qui constate un effet inattendu susceptible d'être dû à un médicament doit en faire la déclaration au centre régional de pharmacovigilance, ce point est important pour les dermatologues fréquemment confrontés aux toxidermies.

## ■ **Enquêtes spécifiques**

Ces enquêtes sont réalisées pour répondre à une question précise. Schématiquement, on différencie les enquêtes selon la nature de la population étudiée, la chronologie et l'objectif descriptif ou analytique <sup>[1, 9]</sup>.

Les enquêtes peuvent être réalisées sur l'ensemble de la population étudiée ou sur un échantillon représentatif. Une enquête réalisée sur la totalité de la population cible, population à laquelle doivent s'appliquer les résultats de l'enquête, est une *enquête exhaustive*. Ces enquêtes de logistique lourde sont très onéreuses ; elles ne sont réalisées que pour des pathologies relativement rares, et lorsqu'il existe un moyen pas trop compliqué d'atteindre l'ensemble de la population. Dans l'enquête d'incidence sur le pemphigus tunisien, le drainage quasi systématique des patients vers l'un des cinq centres hospitalo-universitaires a permis de réaliser une enquête proche de l'exhaustivité sur l'ensemble de la Tunisie à partir du seul recrutement hospitalier <sup>[7]</sup>. La diffusion de l'immunofluorescence en pratique de ville ne permet plus de réaliser une telle étude. Les *enquêtes par échantillonnage* sont réalisées sur des sujets extraits de la population cible par sondage. Ces enquêtes sont plus simples,

mais la constitution de l'échantillon demande une grande rigueur afin qu'il ne soit pas biaisé et réellement représentatif de la population cible.

Selon la chronologie, on individualise les enquêtes : transversales, rétrospectives et prospectives. Une *enquête transversale* permet une vision instantanée d'une situation épidémiologique. Selon l'objectif de l'étude, elle permet d'estimer la prévalence d'une pathologie et/ou la fréquence d'exposition. Si on s'intéresse à la prévalence des toxidermies en milieu hospitalier, on peut réaliser une enquête « un jour donné » auprès de tous les patients hospitalisés et enregistrer le nombre d'accidents cutanés médicamenteux. Le principe d'une *enquête prospective* est de surveiller une cohorte pendant une période définie. Une cohorte est constituée par un groupe de sujets ayant vécu le même événement pendant la même période de temps (en pratique, il s'agit d'individus dont les caractéristiques d'âge, de sexe, d'exposition à un facteur sont connues). Par exemple, suivi d'une cohorte de patients sous PUVAthérapie et, ainsi, on rapporte le nombre de cancers cutanés au nombre d'exposés <sup>[31]</sup>. Cependant, ce type d'étude n'est possible que pour des événements relativement fréquents. Par exemple en matière de toxidermies, si la prévalence de l'accident recherché est de l'ordre de 1 à 3 % (fréquence des éruptions maculopapuleuses chez les patients traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou par inhibiteurs de l'enzyme de conversion <sup>[24]</sup>) il faudra suivre une cohorte de plus de 2 500 patients prenant le médicament considéré pour analyser une cinquantaine de cas. Dans une *enquête rétrospective*, on étudie des événements (maladie, exposition) survenus dans le passé. Les enquêtes sur le syndrome de Lyell réalisées en France et en Allemagne en sont des exemples <sup>[25, 28]</sup>. Ces enquêtes, non comparatives, c'est-à-dire ne comprenant pas de groupe témoin, ne permettaient pas d'évaluer le rôle respectif des médicaments <sup>[3]</sup>. Les enquêtes réalisées pour estimer le taux d'incidence du pemphigus en Île-de-France et en Tunisie étaient rétrospectives car le recrutement ne concernait que les cas diagnostiqués antérieurement <sup>[7]</sup>. Les enquêtes d'incidence réalisées en France et en Allemagne sur les dermatoses bulleuses de la jonction étaient prospectives par leur recrutement <sup>[8, 33]</sup>. L'étude de Roger et al sur les affections prurigineuses de la grossesse <sup>[23]</sup> était prospective dans son recrutement des patients et longitudinale, car comprenant le suivi d'une cohorte. Il en était de même pour l'étude publiée par Stern et al sur les cancers cutanés observés chez les patients traités par PUVA <sup>[31]</sup>. Une étude transversale est d'organisation aisée, de coût faible, mais l'information rapidement disponible est limitée en raison du caractère ponctuel de l'étude. Une étude prospective est d'organisation difficile, onéreuse, l'information précise n'est disponible qu'au terme du suivi de la cohorte, mais surtout il est difficile de limiter le nombre de perdus de vue. Ces enquêtes sont le plus souvent réalisées quand les populations étudiées sont captives, par exemple suivi obstétrical de femmes enceintes, suivi de patients sous PUVA, du personnel d'une entreprise... Les enquêtes rétrospectives sont en pratique courante les plus fréquentes, car plus faciles, moins chères, et l'information est rapidement obtenue. Cependant, le recueil rétrospectif des données ne permet pas toujours d'obtenir une information de qualité.

## ■ **Études de variations**

La surveillance systématique des taux de morbidité ou de mortalité et de leurs variations permet de connaître les phénomènes de santé, mais aussi de suggérer des hypothèses sur les étiologies des maladies, hypothèses qui pourront être testées par des enquêtes analytiques. Les variations étudiées sont temporelles (par exemple corrélations entre l'augmentation d'incidence des cancers cutanés et les modifications comportementales face au soleil) et/ou géographiques (taux d'incidence des cancers cutanés et latitude) <sup>[11, 12]</sup>.

Epidémiologie analytique

L'épidémiologie analytique permet de tester des hypothèses formulées à partir de l'expérimentation et/ou des enquêtes descriptives. Dans les *enquêtes étiologiques* il s'agit de comparer des groupes de sujets pour mettre en évidence l'association entre une maladie et une exposition, ou pour connaître de façon plus précise les modalités de cette association. Ainsi, ces enquêtes sont comparatives, ceci peut être illustré par l'exemple de la pemphigoïde. Dans l'expérience des cliniciens, la consommation de médicaments cardiovasculaires semblait très importante parmi les patients hospitalisés pour pemphigoïde. Cependant, cette population étant âgée (âge moyen de 74 et 82 ans dans les études d'incidence [8, 33]), la consommation de médicaments cardiovasculaires est a priori importante et doit être comparée à celle d'une population du même âge. Les *enquêtes d'observation* sont les seules possibles en épidémiologie, car, pour des raisons éthiques, l'exposition des sujets ne peut être choisie par l'investigateur. Par exemple, on peut comparer les populations qui ont eu des brûlures solaires et celles qui n'en ont pas eu, mais on ne peut décider d'exposer de manière délibérée des sujets au soleil et d'en protéger d'autres. Les enquêtes d'observation ont l'avantage de refléter fidèlement la situation de la population étudiée, mais l'interprétation des résultats en termes de causalité est difficile. Aux questions des cliniciens « des médicaments cardiovasculaires favorisent-ils la survenue de pemphigoïde ? », « le phénobarbital provoque-t-il des syndromes de Lyell ? », « l'exposition solaire dans l'enfance est-elle responsable de mélanome ? », l'épidémiologiste répondra « la pemphigoïde est-elle plus fréquente chez les patients qui prennent ces médicaments que chez ceux qui n'en prennent pas ? », « le syndrome de Lyell est-il plus fréquent chez les patients qui prennent du phénobarbital que chez ceux qui n'en consomment pas ? », « le mélanome est-il plus fréquent chez les patients qui ont eu des brûlures solaires dans l'enfance que chez ceux qui n'en ont pas eu ? ». Ainsi, on recherchera un lien statistique entre le facteur de risque supposé (médicaments, soleil) et la maladie étudiée, et on estimera l'ampleur du risque. Trois types d'enquêtes sont théoriquement possibles pour répondre aux questions posées.

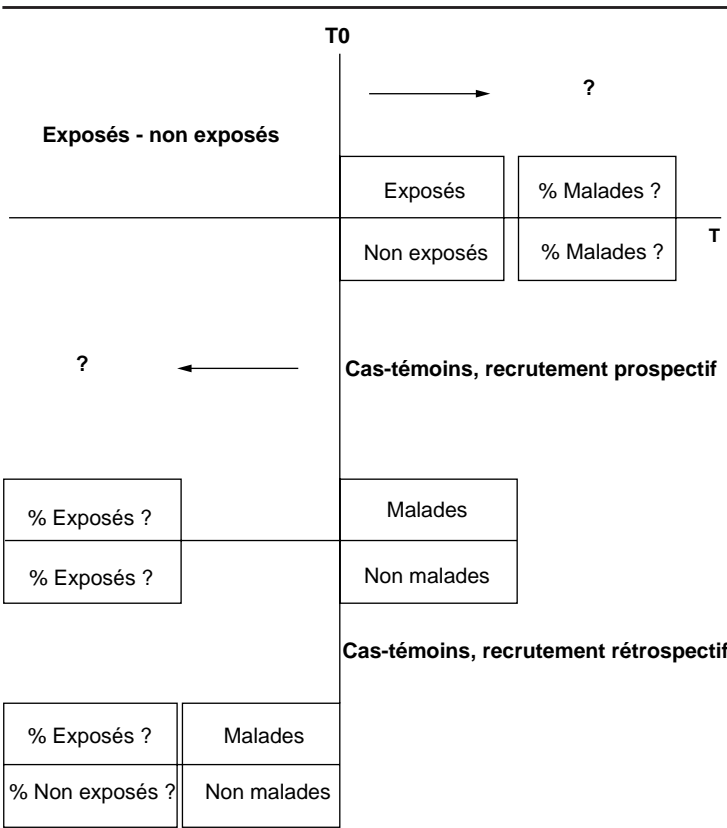
DIFFÉRENTS TYPES D'ENQUÊTE

■ Enquêtes exposés-non exposés

On constitue deux groupes de sujets, l'un exposé (par exemple brûlures solaires), l'autre non exposé (absence de brûlure), on les surveille durant une période de temps au cours de laquelle on enregistre tous les cas de mélanome et on compare la proportion de mélanome dans les deux groupes. Il est clair que ce type d'étude prospective est réservé aux maladies fréquentes pour lesquelles le délai entre l'exposition au facteur suspecté et la maladie est relativement court. En ce qui concerne le mélanome, le faible taux d'incidence (environ 4 pour 100 000 en France) et le délai important entre l'exposition et le cancer rendent ce type d'enquête irréalisable. En ce qui concerne le syndrome de Lyell, le délai entre la prise médicamenteuse et la maladie est court, mais le taux d'incidence proche de 0,1 cas pour 100 000 ne permet pas non plus ce type d'étude car un suivi de cohortes de plusieurs millions de personnes serait nécessaire. Ce type d'enquête permet d'analyser plusieurs maladies à la fois, mais une seule exposition (recherche d'accidents médicamenteux quelle que soit leur nature dans une cohorte de patients traités par phénobarbital).

■ Enquêtes sur échantillon représentatif

On constitue par tirage au sort un échantillon représentatif de la population étudiée et on recherche dans cette population les sujets exposés (brûlures solaires, consommateurs de phénobarbital, de médicaments cardiovasculaires...) et ceux qui ne le sont pas. On surveille cette population et on enregistre au cours du temps la



**1** Chronologie des enquêtes.  
*Enquête exposés-non exposés.* Suivi comparatif de deux cohortes : on choisit une cohorte d'exposés et une cohorte de non exposés et on détecte l'apparition de la maladie au cours du temps dans chaque groupe (étude prospective).  
*Enquêtes cas-témoins :* on choisit un groupe de malades et un groupe indemne de l'affection étudiée et on regarde dans leur passé s'ils ont été exposés au facteur étudié (étude rétrospective).

survenue de la maladie étudiée. Ce type d'étude permet d'estimer à la fois la fréquence de la maladie et celle de l'exposition, mais ne peut être réalisé que si la maladie et l'exposition sont fréquentes. Dans le domaine de la dermatologie, ce type d'enquête peut être réalisé pour étudier l'eczéma de contact dans une entreprise où une grande partie des employés seraient exposés à un facteur. Ces deux types d'enquête (échantillon représentatif et exposé-non exposé) sont prospectifs (suivi de cohortes).

■ Enquêtes cas-témoins

On constitue un groupe de patients ayant la maladie étudiée (pemphigoïde, Lyell, mélanome) (les cas), et un groupe de sujets indemnes de cette affection (les témoins). On recherche si les cas et témoins ont été exposés au facteur étudié avant le début de la maladie (respectivement médicaments cardiovasculaires, phénobarbital ou brûlures solaires) et on compare la proportion de sujets exposés dans les deux groupes. Ces enquêtes sont rétrospectives car elles recherchent une exposition dans le passé. Cependant, l'inclusion des cas et témoins peut être prospective ou rétrospective. Dans les enquêtes cas-témoins sur le pemphigus au Brésil, le syndrome de Lyell et la pemphigoïde, l'inclusion des cas et témoins était prospective [5, 16, 26]. L'enquête cas-témoins est la seule réalisable quand la maladie est rare. La figure 1 récapitule la chronologie des différents types d'enquête.

Le choix du type d'enquête dépend de la fréquence de la maladie, de celle de l'exposition et des moyens disponibles (logistiques, temps et financiers). Les enquêtes exposés-non exposés sont particulièrement intéressantes si l'exposition est rare. Elles permettent un recueil précis de l'information sur l'exposition et une estimation peu biaisée du facteur de risque. Cependant, elles sont longues et onéreuses et le suivi prolongé expose au risque majeur de perdre de vue des patients. Les enquêtes sur échantillon représentatif apportent l'information la plus complète (estimation



Tableau II. – Mesure de la relation entre une maladie et une exposition.

	M	M'	
E±	a	b	a + b
E-	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

M : malade ; M' : non malade ; E : exposé ; E' : non-exposé ; a : nombre de malades exposés ; b : nombre de non malades exposés ; c : nombre de malades non exposés ; d : nombre de non malades non exposés ; P0 : probabilité d'être malade si on n'est pas exposé = P(M/E-) ; P1 : probabilité d'être malade si on est exposé = P(M/E+) ; risque relatif : RR = P1/P0 = (a/a+b)/(c/c+d) ; odds ratio : OR = ad/bc.

simultanée du taux d'incidence et/ou de la prévalence de la maladie, de la fréquence d'exposition et de son rôle) mais ne sont réalisables que si la maladie et l'exposition sont fréquentes. Elles requièrent des effectifs importants et présentent les mêmes inconvénients que les précédentes. Les enquêtes cas-témoins sont plus rapides et moins onéreuses, elles sont intéressantes si la maladie est rare (maladies bulleuses par exemple) et permettent l'étude simultanée de plusieurs facteurs de risque. La détermination rétrospective de l'exposition est parfois difficile à établir, elle peut être source de biais majeur et le choix des témoins est difficile. Chaque fois que possible, l'inclusion des cas et témoins doit être prospective.

MESURE DE L'ASSOCIATION ENTRE UNE MALADIE ET UNE EXPOSITION

Un facteur est associé à une maladie s'il existe un lien statistique entre la maladie et l'exposition, cette association est recherchée par un test du Chi2 réalisé à partir du tableau II. Si la maladie est significativement plus fréquente chez les exposés que chez les non-exposés [ $P(M/E+) \gg P(M/E-)$  ;  $p < 0,05$ ] on parle d'association positive ; dans le cas inverse, maladie significativement moins fréquente chez les exposés que chez les non-exposés [ $P(M/E+) \ll P(M/E-)$  ;  $p < 0,05$ ] on parle d'association négative. Les termes de facteur étiologique, facteur de risque (association positive) et surtout de facteur protecteur (association négative) ne doivent être employés que s'il existe des arguments en faveur de la causalité (cf infra). L'importance du degré de signification (valeur du  $p$  obtenue par le Chi2) reflète la confiance que l'on peut accorder aux résultats, mais ne mesure en aucun cas l'intensité du risque. Prenons pour exemple l'étude des facteurs de risque médicamenteux de la pemphigoïde [5], une association significative était observée pour les antialdostérones ( $p < 0,01$ ) et les neuroleptiques ( $p < 0,03$ ). L'interprétation du degré de signification est la suivante : la première association a moins de 1 % de risque d'être observée par simple effet du hasard, la deuxième, moins de 3 %, mais ceci ne préjuge en rien de l'intensité des risques respectifs.

■ Principales mesures du risque : risque relatif et odds ratio

Les patients traités par antialdostérones (AA) ont un risque d'avoir une pemphigoïde (PB). Ce risque, appelé *risque absolu*, est la probabilité d'être malade si on est exposé au facteur étudié :  $P1 = [P(PB+/AA+)]$ . Cependant, tous les patients ayant une pemphigoïde n'ont pas forcément pris d'antialdostérones avant le début de leur maladie, il existe donc un risque de base. Le *risque de base* est la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé au facteur :  $P0 = [P(PB+/AA-)]$  (PB chez les patients n'ayant pas pris d'antialdostérones). Il est clair qu'on ne peut mesurer le risque associé à une exposition sans tenir compte du risque de base. Deux modèles ont été proposés : un modèle additif si le facteur ajoute un risque au risque de base et un modèle multiplicatif si le facteur multiplie le risque de base. L'*excès de risque* ou risque en excès (RE). Si on considère un modèle additif, le risque lié au facteur sera estimé par le risque en excès, qui est la différence entre le risque absolu et le risque de base.  $RE = P1 - P0 = P(PB+/AA+) - P(PB+/AA-)$ . Cette mesure du risque n'est pas

fréquemment utilisée. L'absence de relation entre la maladie et le facteur correspond à un excès de risque peu différent de 0. Le *risque relatif* (RR). Dans un modèle multiplicatif, le risque est estimé par le rapport entre la probabilité d'être malade si on est exposé et la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé.  $RR = P1/P0 = P(PB+/AA+) / P(PB+/AA-)$ . L'absence de relation entre la maladie et le facteur correspond à un risque relatif peu différent de 1. L'*odds ratio* (OR). Dans le même modèle que précédemment, l'odds ratio ou risque relatif approché estime le risque relatif quand la maladie est rare (PB, syndrome de Lyell). Il représente le rapport des « chances » (ou rapport de cotes des Canadiens) d'être ou non malade selon l'existence ou l'absence d'exposition. Dans les enquêtes cas-témoins, le nombre de cas et témoins étant fixé par l'expérimentateur, seul l'odds ratio peut être estimé. Selon les notations utilisées dans le tableau I, l'odds ratio se calcule de la façon suivante :  $OR = ad/bc$ . Le risque dans la population est estimé par une enquête réalisée sur un échantillon donné ; si un autre échantillon similaire avait été sélectionné, l'estimation du risque serait un peu différente. Ainsi, on calcule un intervalle de confiance à 95 % qui définit les limites entre lesquelles la vraie valeur du risque a 95 % de chance de se situer. En règle générale, quand un facteur est significatif (ie significativement différent de 1,  $p < 0,05$ ) son intervalle de confiance à 95 % ne comporte pas la valeur 1. Dans l'enquête sur la pemphigoïde [5], le risque pour les antialdostérones était de 3,1 avec un intervalle de confiance de 1,3 à 7,1, cela signifie que les patients qui prennent des antialdostérones ont en moyenne 3,1 fois plus de risque de faire une pemphigoïde que les autres, mais que la vraie valeur du risque se situe entre 1,3 et 7,1. Le risque pour les thiazidiques n'était pas significatif ( $OR = 1,7$  ; IC 95 % de 0,9 à 3,2). Donc, à la question de l'épidémiologiste « la pemphigoïde est-elle plus fréquente chez les patients qui prennent des antialdostérones que chez les autres ? », la réponse est positive car le test du Chi2 comparant  $P(PB+/AA+)$  et  $P(PB+/AA-)$  est significatif ( $p < 0,05$ ) et le risque associé aux antialdostérones est estimé par l'odds ratio car il s'agit d'une enquête cas-témoins. ■ Mesures d'impact Le risque relatif et l'odds ratio mesurent l'intensité du lien entre le facteur de risque et la maladie, mais ne reflètent pas l'importance du risque dans la population. En termes de santé publique, il est important d'estimer la proportion de cas imputée au facteur et donc le nombre de cas qui seraient évités si l'exposition était supprimée. Cette mesure est appelée *risque attribuable* (RA), ou *fraction de risque attribuable*, ou *fraction étiologique* dans la population (FERpop) :  $RA = FERpop = F(RR-1)/(F(RR-1) + 1)$  où F est la fréquence de l'exposition. Dans une enquête cas-témoins, le risque relatif est estimé par l'odds ratio, et F est estimé par la prévalence de l'exposition chez les témoins. Ce risque ne doit être calculé que si le risque relatif est élevé, et s'il existe des arguments pour une nature causale de la relation (cf infra). Pour illustrer l'importance du risque attribuable et sa différence avec le risque relatif, prenons deux études, l'une concernant le mélanome [32] et l'autre le Lyell [26]. Les antécédents de brûlures solaires sévères entre 15 et 20 ans chez la femme étaient associés à un risque de mélanome de 1,9 avec un intervalle de confiance de 1,1 à 3,4 ; la prévalence des brûlures était de 19 % [32]. Le risque de Lyell associé à la prise d'oxicams était de 22 avec un intervalle de confiance de 6,2 à 74 [26], donc significativement supérieur au précédent. La prévalence de la prise d'oxicams était de 0,3 %. On peut ainsi calculer, pour le mélanome et pour le syndrome de Lyell, le risque attribuable à l'exposition, respectivement :  $RA = 0,146$  et  $0,059$ . Ainsi, 14,6 % des mélanomes chez la femme seraient attribués aux brûlures solaires et seulement 5,9 % des syndromes de Lyell seraient attribués aux oxicams. Si on tient compte des taux d'incidence de chacune de ces deux maladies, la suppression de telles brûlures permettrait d'éviter environ 300 mélanomes chaque année chez la femme, alors que la suppression des oxicams ne permettrait d'éviter que 4,8 syndromes

de Lyell sur l'ensemble de la population. Ces calculs très approchés montrent cependant la différence entre les deux risques.

On peut aussi s'intéresser à la proportion de cas attribuables au facteur parmi les exposés, cette question est importante en pharmacovigilance : « Quelle proportion de syndromes de Lyell observés chez des patients prenant cet AINS (exposés) est effectivement attribuable à cet AINS ? » La réponse sera la fraction étiologique (FE) ou fraction attribuable du risque chez les exposés :  $FE = FAR = (RR - 1)/RR$ . La fraction étiologique est la proportion de malades chez les exposés qui serait évitée si l'exposition était supprimée (proportion de cas effectivement attribuable à l'exposition parmi les exposés).

En fait, les terminologies utilisées sont très variables et ce qui est appelé risque attribuable par certains est appelé fraction étiologique pour d'autres et vice versa. L'analyse de la population considérée (la population dans son ensemble ou seulement les exposés) permet cependant de se repérer.

### BIAS DANS LES ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le biais est la « bête noire » de l'épidémiologiste, il désigne toute erreur systématique qui altère la représentativité des résultats, et est donc susceptible de masquer, renforcer, voire créer une liaison entre un facteur et une maladie. La présence de biais majeurs peut invalider la totalité des résultats d'une étude. Les sources de biais sont multiples, on les classe habituellement en trois groupes : biais de sélection, de classification et facteurs de confusion. Seuls les principaux biais seront décrits ici, mais beaucoup d'autres ont été identifiés [1, 9, 22, 27].

#### ■ Biais de sélection

On parle de biais de sélection quand le choix de la population d'étude est responsable d'une mauvaise estimation d'un des paramètres étudiés (facteur de risque ou maladie). Dans les enquêtes cas-témoins, deux situations sources de tels biais sont fréquemment observées. Les enquêtes portant sur les cas prévalents incluent les cas qui ont survécu et qui n'ont pas été perdus de vue au moment de l'enquête, si la survie et/ou le suivi médical ultérieur est lié au facteur étudié, le biais sera majeur. Le recrutement hospitalier est source de biais, car l'admission résulte de facteurs liés au malade (gravité de la maladie, lieu de résidence, catégorie socioprofessionnelle...) et au service (renommée, spécialisation...) qui sont difficilement contrôlables.

Le choix des non exposés dans les études prospectives et celui des témoins dans les études rétrospectives est également source de biais. Idéalement, les non exposés doivent être représentatifs des non malades de la population source et les témoins représentatifs des non malades de la population source d'où sont issus les cas. Le principe est que chaque groupe soit représentatif de la population à laquelle on veut extrapoler les résultats. Obtenir un échantillon représentatif de la population source implique de réaliser un tirage au sort sur une liste exhaustive de cette population, mais une telle liste est rarement disponible et le recrutement aléatoire en population générale est excessivement difficile et engendre de nombreux refus. Pour pallier ces biais, différentes techniques sont utilisées. Par ailleurs, il est nécessaire que le groupe de référence (non exposés ou témoins) soit similaire au groupe étudié (exposés ou cas) pour un certain nombre de paramètres (au minimum l'âge et le sexe...), c'est ce que l'on appelle *l'appariement*. Dans les enquêtes exposés-non exposés, le suivi des deux groupes doit être strictement identique. Il y a biais quand la stratégie diagnostique varie avec l'exposition. Certaines études concluant à une association significative entre pemphigoïde et cancer, association très controversée, comparaient la prévalence du cancer parmi les pemphigoïdes à celle attendue dans la population générale du même âge. Cependant, les pemphigoïdes ayant subi des investigations (radiographies, scanner...) destinées à dépister le cancer, il était logique d'observer plus de cancer que dans la population témoin qui n'avait pas bénéficié de telles investigations [12].

#### ■ Biais de classification

Un tel biais est secondaire à une erreur systématique dans la mesure de l'exposition et/ou la détermination de la maladie. Ce biais est majeur si la détermination de l'exposition est faite en fonction de la maladie ou si le diagnostic de maladie est réalisé en fonction de l'exposition. Par exemple, dans l'étude cas-témoins sur le syndrome de Lyell, on recherchait la prise antérieure du médicament chez les cas et les témoins. Il est clair que la prise de médicaments avait déjà été activement recherchée chez les cas avant l'arrivée des enquêteurs et qu'il n'en était pas de même pour les témoins (biais de rappel). De même, si l'enquêteur connaît l'objectif de l'étude, il peut être tenté de faire un interrogatoire plus poussé chez les cas (biais d'interrogatoire) que chez les témoins. Le protocole doit être construit de manière à réduire le plus possible ces biais (interrogatoire systématique avec une liste de médicaments, de symptômes, etc).

#### ■ Facteur de confusion

Un facteur de confusion est un facteur qui est lié à la fois à la maladie et à l'exposition étudiée. Il y a confusion si la relation brute entre exposition et maladie n'est pas la même que celle obtenue dans les différentes classes du facteur de confusion. Différentes procédures au moment de la réalisation du protocole (appariement) et dans l'analyse (ajustement) permettent de réduire les biais liés à la confusion. Cependant, quand deux expositions sont étroitement intriquées l'interprétation devient difficile, c'est le cas du débat actuel en matière de mélanome, soleil et antisolaire. Certaines études montrent une association entre l'utilisation d'antisolaire et la survenue de mélanomes, mais il est clair que cette utilisation dépend de l'exposition et du phototype, cette utilisation étant d'autant plus importante que l'exposition est intense et le sujet de phototype clair et donc à risque de mélanome [6, 20].

### INTERPRÉTATION DES ENQUÊTES ÉTIOLOGIQUES ET CAUSALITÉ

Une relation de causalité n'est discutée que s'il existe une association significative entre la maladie et l'exposition. Pour interpréter une enquête étiologique, il est nécessaire de répondre aux questions suivantes.

- La liaison entre l'exposition et la maladie est-elle significative ?
- L'étude présente-t-elle des biais susceptibles d'expliquer ou de masquer la relation ?
- A-t-on recherché et pris en compte les facteurs de confusion ?
- La relation est-elle de nature causale ?

Les enquêtes d'observation ne permettent pas d'affirmer la causalité, mais il existe un certain consensus sur des conditions de causalité. La causalité est d'autant plus probable que plusieurs des propositions suivantes sont vérifiées :

- la cause présumée précède l'effet dans le temps (prise de phénobarbital antérieure au Lyell, infections à *human papilloma virus* [hPV] précédant les cancers cervicaux [15, 26], mais ceci est parfois difficile à établir, par exemple l'alcool favorise-t-il la poussée de psoriasis ou bien cette dernière, par son caractère affichant et désespérant, induit-elle une augmentation de la consommation ?) ;
- relation forte avec un risque relatif élevé (OR = 45 pour la relation phénobarbital-Lyell) ;
- existence d'une relation dose-effet (PUVA et carcinomes cutanés [30]) ;
- effet de la suppression ou diminution du facteur de risque ;
- variations cohérentes du facteur et de la maladie dans l'espace et le temps ;



- constance de l'association dans différentes populations (association retrouvée dans différents pays) ;
- cohérence avec les expérimentations animales ;
- concordance de plusieurs études.

Par exemple, on ne peut actuellement conclure au rôle des antialdostérones dans la survenue de pemphigoiïde, car le risque n'est pas majeur et cette association n'avait pas été observée antérieurement<sup>[5]</sup>. En revanche, il existe de nombreux arguments pour la causalité en matière de soleil et cancers cutanés, surtout pour les carcinomes : précession de la cause, relation dose-effet pour les carcinomes, corrélations spatiales (latitude), constance de

l'association dans différents pays, concordance de plusieurs études et cohérence avec l'expérimentation animale pour les carcinomes.

## Conclusion

*Ainsi, la description de phénomènes (pathologies, populations atteintes, expositions) conduit à générer des hypothèses qui doivent être testées par des études analytiques appropriées. L'interprétation d'une enquête épidémiologique et la recherche de causalité nécessitent une méthodologie rigoureuse et appropriée.*

## Références

- [1] Bastuji-Garin S. Interprétation d'une enquête épidémiologique, types d'enquêtes, notions de biais, causalité. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 997-1003
- [2] Bastuji-Garin S. Acquired autoimmune bullous skin diseases. In : Grob JJ, Stern RS, Mackie RM, Weinstock WA eds. *Epidemiology, causes and prevention of skin diseases*. Oxford : Blackwell Science, 1997 : 334-341
- [3] Bastuji-Garin S. Pourquoi y a-t-il une différence entre les enquêtes de pharmacovigilance et les enquêtes cas-témoins en matière de toxi-dermies, de pemphigoides ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 824-825
- [4] Bastuji-Garin S, Durand-Zaleski I. Mesures de l'état de santé de la population. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1281-1286
- [5] Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 272-276
- [6] Bastuji-Garin S, Revuz J. Soleil et mélanome. *La Recherche* 1998 ; 311 : 6-7
- [7] Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Noura R, Jomaa B et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 302-305
- [8] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbellé B, Denoeux JP et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 48-52
- [9] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B et al. *Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris : INSERM, 1993
- [10] Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 4-12
- [11] Elwood JM. Melanoma and sun exposure. In : Grob JJ, Stern RS, Mackie RM, Weinstock WA eds. *Epidemiology, causes and prevention of skin diseases*. Oxford : Blackwell Science, 1997 : 48-50
- [12] Gallagher RP. Sun exposure and non melanocytic skin cancer. In : Grob JJ, Stern RS, Mackie RM, Weinstock WA eds. *Epidemiology, causes and prevention of skin diseases*. Oxford : Blackwell Science, 1997 : 72-76
- [13] Hietanen J, Salo OP. Pemphigus : an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982 ; 62 : 491-496
- [14] Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H. *Épidémiologie des cancers*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1997 : 15-108
- [15] Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilloma virus infection. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1272-1278
- [16] Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H et al. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 847-850
- [17] Ministère du Travail et des Affaires Sociales. *Annuaire des statistiques sanitaires et sociales*. SESI, 1996
- [18] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by causes for height regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997 ; 349 : 1269-1276
- [19] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by causes 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997 ; 349 : 1498-1504
- [20] Naylor MF, Farmer KC. The case for sunscreens. A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1146-1154
- [21] Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer incidence in five continents. Lyon : IARC, 1992 : 1-1033
- [22] Raphael K. Recall bias: a proposal for assessment and control. *Int J Epidemiol* 1987 ; 16 : 167-170
- [23] Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechot JF et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 734-739
- [24] Roujeau JC. Drug-induced skin reactions. In : Grob JJ, Stern RS, Mackie RM, Weinstock WA eds. *Epidemiology, causes and prevention of skin diseases*. Oxford : Blackwell Science, 1997 : 323-333
- [25] Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Pensio D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 37-42
- [26] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1600-1007
- [27] Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979 ; 32 : 51-63
- [28] Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf H, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 839-842
- [29] Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1035-1037
- [30] Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1156-1161
- [31] Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA et al. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 809-813
- [32] Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Bronstein BR, Mihn et al. Non familial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 1989 ; 84 : 199-204
- [33] Zillikens D, Wever S, Roth A, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 957-958

# Physiologie de la cicatrisation cutanée

P Senet  
S Meaume  
L Dubertret

**Résumé.** – La cicatrisation cutanée normale d'une plaie aiguë commence par l'hémostase plaquettaire, la formation du caillot et un afflux de cellules inflammatoires sous l'influence de cytokines. La détersion de la plaie s'effectue pendant la phase inflammatoire, suivie de la phase proliférative regroupant la formation du tissu de granulation et la réépithélialisation. Le remodelage de la matrice extracellulaire et la maturation de la cicatrice peuvent durer plusieurs années. Chez le fœtus, la cicatrisation s'effectue rapidement, sans tissu de granulation ni signe inflammatoire, restituant une peau sans cicatrice. Chez le sujet âgé, la cicatrisation est plus lente que chez le sujet jeune, aboutissant à une cicatrice plus esthétique mais de moins bonne résistance mécanique. Des anomalies de la cicatrisation se rencontrent : excès du processus (botryomycome, chéloïdes), mauvaise qualité (cicatrices rétractiles) ou déficit (plaies chroniques). Une surinfection clinique évidente de la plaie, un déficit en oxygène ou un défaut de perfusion, la présence d'une malnutrition et le stress peuvent occasionner des retards à la cicatrisation, de même que les pathologies vasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les déficits immunitaires, les anomalies génétiques et les troubles de l'hémostase et de la coagulation. Divers traitements sont susceptibles d'interférer avec la cicatrisation : corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens, irradiations et chimiothérapies anticancéreuses.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La peau isole et protège l'organisme contre le milieu extérieur. Lorsqu'elle subit une brèche (plaie aiguë) ou une altération (plaie chronique), le processus de cicatrisation met en jeu un grand nombre de variétés cellulaires dont les interactions sont régulées par les cytokines. Les progrès de nos connaissances nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre le rôle des différents types cellulaires pendant les phases de prolifération, de migration cellulaire, de synthèse matricielle et de contraction ainsi que le rôle essentiel des différentes cytokines. Après une blessure, la cicatrisation cutanée permet la reconstruction d'un épithélium stratifié (l'épiderme), de la jonction dermoépidermique, du derme et de sa vascularisation. La survenue d'un dysfonctionnement au cours de ce processus aboutit, soit à un retard de cicatrisation et à l'évolution vers une plaie chronique, soit à une cicatrice pathologique comme les chéloïdes.

## Cicatrisation cutanée normale

### PLAIES AIGÜES

L'analyse morphologique des sites donneurs de greffe pour l'homme et l'utilisation de modèles animaux pour les plaies aiguës ont permis

de séparer trois grandes étapes dans la cicatrisation cutanée. Au cours de la première phase, vasculaire et inflammatoire, se crée un caillot de fibrine dans la plaie tandis que sont recrutées des cellules inflammatoires qui assureront par la suite la détersion de la plaie. La deuxième phase est celle de la réparation tissulaire dermique et épidermique aboutissant à l'épithélialisation de la plaie. La dernière phase, moins connue, est celle du remodelage de la matrice extracellulaire et de la maturation de la cicatrice. Ces phases complexes se chevauchent dans le temps<sup>[46]</sup>.

### ■ Phase initiale vasculaire et inflammatoire

Le clou plaquettaire arrête le saignement, rapidement consolidé par la formation du caillot dit « thrombus blanc ». La migration des cellules participant à la réaction inflammatoire va ensuite s'effectuer.

#### Étape vasculaire

Dans le cas d'une plaie aiguë, la lésion met à nu le sous-endothélium vasculaire et provoque l'adhésion plaquettaire. C'est essentiellement par l'intermédiaire du facteur Willebrand, glycoprotéine de haut poids moléculaire appartenant à la famille des intégrines, que se fait cette fixation.

La thrombine et le collagène extravasculaire contribuent également à l'agrégation et à l'activation des plaquettes incluses dans le caillot. Les plaquettes activées libèrent, à partir des granules, des lysosomes et des corps denses des protéines comme la thrombospondine, la fibronectine, le *platelet factor-4* (PF-4), des protéases et des métabolites de l'acide arachidonique. L'extravasation sanguine apporte en outre de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine, produit final des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation<sup>[45]</sup>. En plus de l'hémostase qu'il assure, le caillot initial sert de matrice provisoire

Patricia Senet : Chef de clinique-assistante.

Louis Dubertret : Professeur des Universités.

Service de dermatologie, institut de recherche sur la peau, pavillon Bazin, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Sylvie Meaume : Praticien hospitalier, service de gériatrie, hôpital Charles Foix, 94200 Ivry-sur-Seine, France.



permettant, grâce à la présence de fibronectine, de thrombine et de thrombospondine, la migration des cellules pro-inflammatoires, dermiques et épidermiques sur le site de la plaie. En outre, le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie. Parmi ces cytokines, le *platelet-derived growth factor* (PDGF), le *basic fibroblast growth factor* (bFGF) et le *transforming growth factor  $\alpha$  et  $\beta$*  (TGF $\alpha$ ,  $\beta$ ) sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ce sont ces cellules qui vont lutter contre l'infection, déterger la plaie et jouer un rôle nutritionnel local. Les plaquettes et les macrophages, à ce stade, sont les principales sources de cytokines et de facteurs chimiotactiques [15].

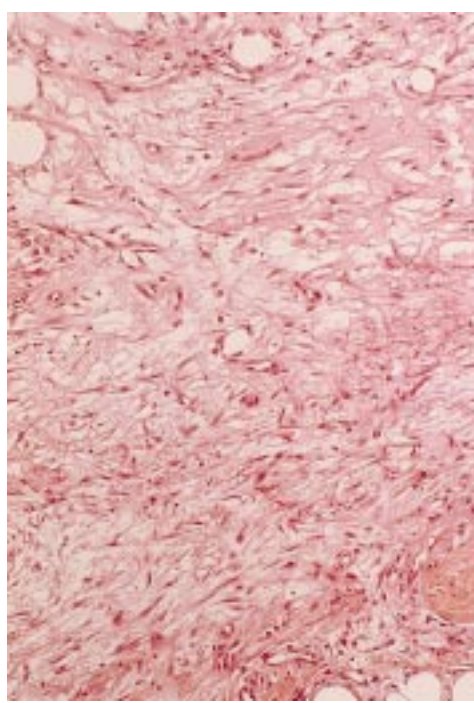
### Étape inflammatoire

À une phase de vasoconstriction rapide, indispensable à l'hémostase immédiate, succède une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie. Cette vasodilatation est médiée par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines. Les neutrophiles et les monocytes sont attirés dans la plaie, non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine [45, 46, 55]. Grâce aux médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines, les sélectines, molécules d'adhésion, sont exprimées à la surface des cellules endothéliales pour permettre de ralentir et de capter les neutrophiles. L'expression des  $\beta 2$  intégrines par les leucocytes permet ensuite un renforcement de leurs interactions avec les cellules endothéliales et leur diapédèse dans la plaie [24]. Les neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie. Libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases, ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie [73]. Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale, avant d'être phagocytés par les macrophages présents dans la plaie. Récemment, il a été montré qu'ils produisaient également des cytokines pro-inflammatoires participant au recrutement et à la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes [37]. Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des neutrophiles. Une fois dans le milieu tissulaire, ils se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire, par les intégrines. Les macrophages jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leur capacité de phagocytose ; ils participent également au remodelage matriciel. Mais ils sont surtout, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines dont l'*insulin growth factor 1* (IGF1), le TGF $\beta$ , le *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) et le PDGF. Ces substances amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des neutrophiles. Vers le 5<sup>e</sup>-7<sup>e</sup> jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant [45].

### ■ Phase de réparation tissulaire

#### Formation du tissu de granulation

Elle dure 10 à 15 jours et correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette phase est largement dépendante des cytokines. La migration des fibroblastes dans la plaie est précoce (48<sup>e</sup> heure) (fig 1), favorisée par l'expression sur la membrane des fibroblastes de récepteurs de la famille des intégrines pour les composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, vitronectine, collagène etc). La migration et la prolifération des fibroblastes sont sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment l'IGF1, l'EGF, le TNF $\alpha$ , le TGF $\beta$  et le PDGF-BB mais également par les fibroblastes eux-mêmes (stimulation autocrine). Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée au début principalement de collagène III puis de



**1** Fibrose « jeune » avec prolifération de fibroblastes et trame fibrillaire lâche en périphérie d'une perte de substance (hématoxyline-éosine-safran  $\times 100$ ).

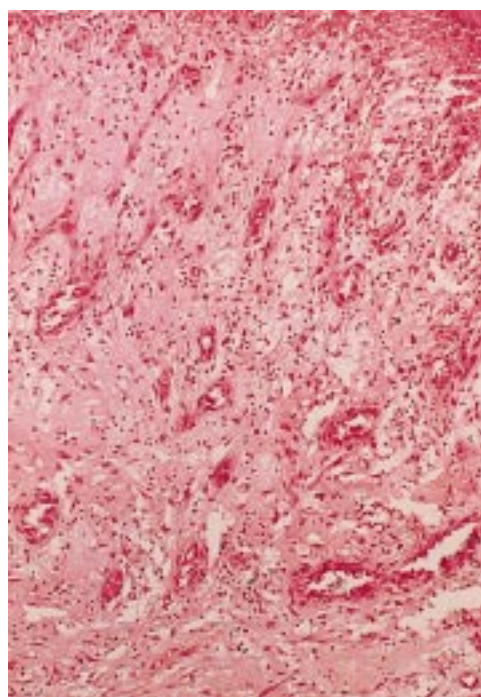
collagène I, de fibronectine, de protéoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate). Ils participent également au remodelage matriciel en produisant des enzymes protéolytiques dont les métalloprotéinases (collagénase ou MMP-1, gélatinase ou MMP-2, stromélysine ou MMP-3), favorisant aussi la migration cellulaire dans la matrice. Les différents composants de la matrice extracellulaire favorisent la migration des cellules nécessaires à la réparation tissulaire puis leur attachement sur la plaie et même leur prolifération [15, 45]. La matrice sert également de réservoir de facteurs de croissance qui s'adsorbent sur les héparane sulfates. Il existe des signaux négatifs limitant la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène comme l'interféron  $\gamma$  et la matrice de collagène elle-même. Une interaction dynamique et réciproque se manifeste entre la matrice extracellulaire et les fibroblastes : ces derniers participent à la synthèse et au remodelage matriciel tandis que la matrice extracellulaire agit en modulant les différentes fonctions des fibroblastes. La matrice et les cellules s'orientent selon les forces de traction auxquelles sont soumises la plaie et la cicatrice [46].

La migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches, sous la dépendance du bFGF synthétisé par les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales, du TGF $\beta$  et de composants de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et les protéoglycanes. Elle est également stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie et facilitée par les protéases dégradant la matrice extracellulaire. L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu) (fig 2), visible in vivo vers le 5<sup>e</sup> jour [15, 55, 73].

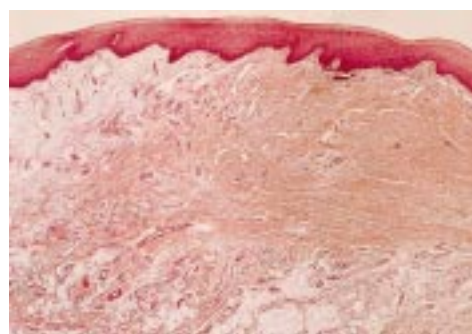
La contraction de la plaie contribue à rapprocher les berges et est étroitement liée à la formation du tissu de granulation. Cette contraction est due à la transformation de certains fibroblastes en myofibroblastes capables de se contracter et de transmettre leur activité contractile au tissu environnant par interaction entre les protéines du cytosquelette et de la matrice extracellulaire [18, 55, 73].

#### Épithélialisation

La réépithélialisation se déroule en plusieurs phases : la migration des cellules épithéliales à partir des berges ou des annexes, leur multiplication puis la différenciation de l'épiderme ainsi reformé. La synthèse de la jonction dermoépidermique est concomitante grâce aux interactions derme-épiderme [55]. L'épithélialisation est déterminante dans les plaies peu profondes comme les brûlures superficielles ou les dermabrasions. Les kératinocytes migrent sur



**2** Bourgeon charnu inflammatoire avec fibrine en surface, angiogenèse (A), trame fibrillaire œdémateuse et infiltrat inflammatoire (hématoxyline-éosine-safran  $\times 100$ ).



**3** Cicatrice fibreuse avec organisation conjonctive différente du tissu original (hématoxyline-éosine-safran  $\times 40$ ).

les composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine) en s'orientant eux-mêmes sur les fibres de collagène selon un phénomène appelé *contact guidance* [45, 46]. Leur phénotype est celui de cellules basaloïdes, émettant des pseudopodes. Ils n'expriment plus, lors de la phase de migration, certaines intégrines comme  $\alpha\beta 4$  permettant leur attachement à la laminine de la membrane basale, mais des intégrines récepteurs des composants de la matrice provisoire comme l' $\alpha 2\beta 1$ , l' $\alpha 5\beta 1$ , récepteurs du collagène et de la fibronectine. Ces complexes d'adhésion sont connectés au cytosquelette d'actine des kératinocytes permettant la migration des cellules [46, 75]. Lorsque la plaie est fermée par une monocouche de kératinocytes, ceux-ci arrêtent leur migration, se multiplient et se différencient [46]. Ils acquièrent alors leur phénotype de différenciation habituelle, synthétisent les kératines, la fillagrine, l'involucrine, etc. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF, le *keratinocyte growth factor* (KGF) et les TGF $\alpha$  et  $\beta$  sont les principaux stimuli de la phase d'épithélialisation. Leurs actions sur la prolifération et/ou la locomotion des kératinocytes, sur la régulation de l'expression des molécules d'adhésion ont été observées in vitro. Ces facteurs, produits par les fibroblastes ou les kératinocytes de façon auto- ou paracrine, sont largement présents dans la plaie à ce stade de la cicatrisation. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes.

### ■ Phase de maturation

Le remodelage de la matrice extracellulaire passe par une phase inflammatoire et proliférative durant jusqu'à 2 mois après la fermeture de la plaie, suivie par une phase de régression qui peut persister jusqu'à 2 ans. Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en fibroblastes par des phénomènes d'apoptose, une structure collagénique plus dense apparaît tandis que le réseau vasculaire s'organise. La contraction de la plaie est achevée vers le 21<sup>e</sup> jour. Le contenu en collagène est maximal à cette date, mais la résistance de la cicatrice à l'étirement n'atteint qu'environ 15 % de celle de la peau normale [45]. Le remodelage matriciel va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 90 % de sa force finale vers la 6<sup>e</sup> semaine [45]. Initialement nécessaires à la migration et à la prolifération cellulaire, la fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement lysés et remplacés par les collagènes, les fibres élastiques et les glycosaminoglycans (dermatane sulfate, chondroïtine 4 sulfate), constituant une matrice plus résistante aux forces de traction. Les collagénases (métalloprotéinases) et leurs

inhibiteurs (*tissue inhibitors of metalloproteinases* ou TIMP), les protéases synthétisées par les fibroblastes, les polynucléaires et les macrophages principalement, interviennent de façon importante dans les phénomènes de remodelage matriciel, en favorisant la lyse et la synthèse de nouvelles molécules de la matrice, mieux orientées. L'âge, les forces de tension, la pression influencent la synthèse et l'organisation des molécules de collagène. Les cicatrices sont néanmoins dans tous les cas, moins résistantes et moins élastiques que la peau normale, en partie à cause d'un certain déficit en élastine et aussi en raison de la reconstitution d'une matrice extracellulaire relativement désorganisée (fig 3).

### CICATRISATION CHEZ LE FŒTUS

Chez le fœtus, pendant les deux premiers tiers de la gestation, la cicatrisation cutanée est rapide, sans tissu de granulation ni signe inflammatoire restituant une peau « sans cicatrice ». Les mécanismes responsables de cette cicatrisation « idéale », étudiés sur des modèles animaux, sont encore mal connus [53]. L'environnement intra-utérin ne semble pas influencer les capacités de cicatrisation comme l'ont montré des expériences de transplantation de peau adulte sur le fœtus [54]. Une des différences essentielles observées lors de la cicatrisation fœtale par rapport à celle de l'adulte est l'absence de phase aiguë inflammatoire [46]. Les différences de composition de la matrice extracellulaire entre l'adulte et le fœtus sont certainement très importantes, pouvant agir sur la migration, la prolifération et la différenciation des cellules. En effet, l'acide hyaluronique, abondant dans le derme fœtal, inhibe l'agrégation plaquettaire à la phase initiale de la cicatrisation, diminuant ainsi la libération de facteurs de croissance dans la plaie et la phase inflammatoire [53]. Sa dégradation dans certains modèles expérimentaux est également associée à l'évolution sur un mode fibreux de la cicatrisation chez le fœtus [54]. Par ailleurs, la matrice de collagène est synthétisée plus rapidement que chez l'adulte, sans dépôts excessifs ni désorganisation des fibres avec un ratio collagène III sur collagène I qui diminue tout au long de la gestation [54]. Les cellules fœtales sont capables de répondre normalement au TGF $\beta$  et au PDGF ayant des actions profibrotiques, mais ces facteurs de croissance, libérés à la phase vasculaire et inflammatoire de la cicatrisation, sont relativement diminués in vivo chez le fœtus dans le sérum et dans la plaie.

### CICATRISATION CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Les études effectuées chez l'animal et chez l'homme suggèrent que l'âge entraîne des troubles de la cicatrisation. Il n'existe aucun modèle animal standardisé pour l'étude de la cicatrisation chez le sujet âgé. Les études entreprises chez l'homme doivent tenir compte des facteurs associés à l'âge, pathologies multiples et prises médicamenteuses en particulier qui peuvent également influencer la cicatrisation. Les capacités et la qualité de cicatrisation sont souvent dépendantes de ces comorbidités [25]. Plusieurs études chez des volontaires ont montré une diminution de la vitesse d'épithélialisation chez les sujets âgés sains par rapport aux sujets jeunes, dans le cas de plaies superficielles ou de bulles de succion [16, 34]. De façon plus générale, la cicatrisation chez les sujets âgés semble caractérisée par une diminution de la réponse inflammatoire



et de la prolifération des fibroblastes. Le ralentissement de la synthèse du collagène, de l'angiogenèse et de l'épithélialisation peut être dû à une diminution des capacités cellulaires à produire et à répondre aux facteurs de croissance. En effet, chez l'animal, les fonctions des macrophages, la prolifération des cellules endothéliales et les capacités prolifératives et de synthèse des fibroblastes semblent diminuées avec l'âge [25]. La synthèse et la dégradation du collagène est moindre chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais le collagène semble mieux organisé, restituant une cicatrice souvent moins visible que chez le sujet jeune et exceptionnellement chéloïde [16, 25, 34]. La phase inflammatoire est retardée ainsi que l'épithélialisation [1, 16, 25, 34]. Chez l'homme, des études rétrospectives et prospectives sur les cicatrices postopératoires de chirurgie digestive semblent indiquer une moins bonne résistance mécanique des cicatrices incisionnelles chez le sujet âgé [25].

## Cicatrisation pathologique

Les cicatrices pathologiques peuvent être un retard du processus (plaies chroniques), une altération (cicatrices rétractiles) ou un excès de celui-ci : botryomycome, chéloïdes.

### CICATRISATION EXCESSIVE

Les chéloïdes sont des pseudotumeurs cutanées intradermiques fibreuses, exubérantes avec des extensions en « pattes de crabe ». Elles récidivent malheureusement en cas d'ablation chirurgicale. Elles s'opposent aux cicatrices hypertrophiques qui sont limitées à la zone traumatisée, ne présentent pas d'extension et ont tendance à la régression spontanée. Les chéloïdes présentent d'abord l'aspect de cicatrices hypertrophiques (cicatrice épaissie, érythémateuse) mais elles continuent d'évoluer après le 6<sup>e</sup> mois. Elles surviennent après des plaies chirurgicales, des traumatismes, des brûlures ou de simples réactions inflammatoires (folliculite d'acné). Leur apparition spontanée est discutée. Lors de leur formation, les chéloïdes présentent une activité fibroblastique excessive responsable d'une production importante de fibres collagènes épaissies et hyalinisées (fig 4). La matrice extracellulaire est abondante et à terme, la cellularité est faible. Les nodules de collagènes ainsi formés peuvent refouler les structures avoisinantes. Leur pathogénie est encore mal élucidée, impliquant des anomalies du métabolisme du TGF $\beta$  et de l'équilibre des collagénases, de leurs inhibiteurs et de production du collagène [7, 48, 70]. Les chéloïdes sont plus fréquentes dans la population à peau noire et sont plus volontiers associées à certaines pathologies comme l'acné conglobata ou les réactions à corps étrangers.

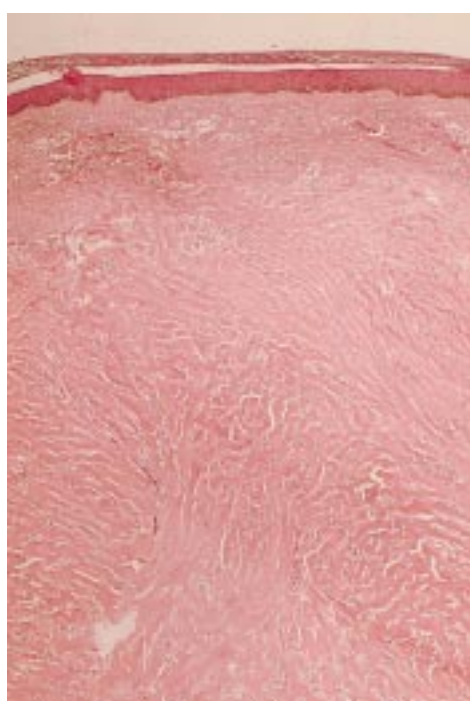
Le botryomycome est une petite tumeur vasculaire inflammatoire pédiculée non épidermée, correspondant histologiquement à une prolifération endothéliocapillaire excessive et inflammatoire empêchant l'épithélialisation. Son exérèse permet l'épidermisation et la fin de la cicatrisation. Ce fait illustre un aspect du contrôle de la prolifération des fibroblastes et sans doute des cellules endothéliales par les kératinocytes.

### CICATRICES RÉTRACTILES

Les rétractions excessives sont souvent le résultat d'une plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions physiologiques de la région. Elles surviennent fréquemment après des brûlures profondes. Elles peuvent avoir des répercussions fonctionnelles importantes, notamment sur la mobilité des membres. La physiopathologie précise est mal connue. La présence dans le tissu de granulation de fibroblastes provenant du fascia et les tractions mécaniques exercées sur les fibroblastes stimulent fortement la synthèse de collagène et augmentent le rapport inhibiteurs des collagénases/collagénases.

### RETARDS À LA CICATRISATION

Les étiologies des retards à la cicatrisation sont nombreuses. Plusieurs facteurs locaux ou généraux peuvent entraver le déroulement normal des différentes phases de la cicatrisation [7, 73].



**4** Cicatrice chéloïde. Épais trousseaux de fibres de collagène hyalinisées à disposition nodulaire (hématoxyline-éosine-safran  $\times 40$ ).

### ■ Micro-organismes

La présence de micro-organismes dans les plaies chroniques est très fréquente et peut aider au recrutement cellulaire (phagocytes) lors de la phase inflammatoire [43]. Cependant, une prolifération bactérienne excessive absorbe de l'oxygène, abaisse le pH de la plaie, entraîne la production de toxines et consomme du complément. Tous ces facteurs peuvent amener une lyse cellulaire, dégrader la matrice extracellulaire, favoriser les microthromboses et ainsi retarder ou compromettre la cicatrisation. Il est essentiel de bien distinguer la colonisation d'une plaie par des micro-organismes et son infection. La colonisation de la plaie existe dès qu'il y a effraction épidermique. Au taux inférieur à  $10^5$  germes par gramme de tissu, il est exceptionnel que cette flore de surface entraîne des dégâts infectieux au niveau de la plaie [63]. Néanmoins, cette contamination n'est pas tout à fait sans conséquence car les micro-organismes sont en compétition avec les cellules pour les nutriments et l'oxygène. Elle prédispose au retard de cicatrisation et au risque d'infection. L'infection proprement dite correspond à une véritable invasion des tissus par les micro-organismes. Le diagnostic est en règle facile cliniquement lorsqu'il y a des phénomènes inflammatoires et présence de pus. Un retard de cicatrisation peut révéler cette infection cutanée [61]. La confirmation du diagnostic et l'identification du germe responsable de l'infection sont apportées par la culture d'une biopsie de la plaie qui montre la présence de plus de  $10^5$  germes par gramme de tissu [35, 67]. Une exception doit être faite pour le streptocoque  $\beta$ -hémolytique où le nombre de germes requis pour poser le diagnostic d'infection est moindre ( $10^3$ ) [61]. Une plaie contaminée avec  $10^2$  germes par gramme de tissu au moins subit une activation des leucocytes et de la phase initiale de la cicatrisation [43]. Un certain nombre de facteurs contribuent à favoriser la prolifération bactérienne dans une plaie : la présence de tissu dévitalisé (nécrose et fibrine), la présence de sang (hématome), l'existence d'un abcès, une plaie de grande taille [18]. L'incontinence fécale est aussi associée à un retard de cicatrisation dans le cas de plaies du siège, chez les patients incontinents, par le biais de son large inoculum bactérien [4].

### ■ Déficit en oxygène et défaut de perfusion

Le déficit en oxygénation ou en perfusion des tissus est un des principaux facteurs responsables d'un retard de cicatrisation. L'oxygène est effectivement nécessaire à la synthèse d'un collagène stable et de bonne qualité. Dans un environnement hypoxique, le dépôt de collagène au niveau de la matrice est d'abord ralenti puis

arrêté si l'hypoxie se poursuit. En revanche, la destruction du collagène se poursuit malgré l'hypoxie et la plaie peut ainsi s'agrandir ou se rouvrir [68]. L'hypoxie inhibe également la phagocytose et le nombre de germes dans la plaie augmente. D'un autre côté, l'hypoxie stimule la prolifération fibroblastique, les sécrétions macrophagiques de substances angiogénétiques ainsi que la libération de TGF $\beta$ , d'endothéline-1 et de facteurs de croissance endothéliaux [22, 44]. Il paraît important de noter qu'une oxygénation adéquate n'inhibe pas ces processus et que l'oxygène est en fait nécessaire pour avoir une cicatrisation fonctionnelle [22, 44]. On doit distinguer l'hypoxémie qui peut retentir ou non sur la cicatrisation et l'hypoxie dont l'effet délétère est constant sur celle-ci. Pour évaluer la quantité d'oxygène dans les vaisseaux, on mesure l'oxygène lié à l'hémoglobine (saturation d'hémoglobine) et l'oxygène dissous dans le sang (la mesure des gaz du sang). Dans les tissus, seul l'oxygène libre est actif. La mesure de l'oxygène libre tissulaire peut se faire, soit directement grâce à une électrode sous-cutanée [74], soit indirectement par la mesure au niveau capillaire de la pression en oxygène transcutané (TcPO $_2$ ) par un capteur transcutané [62]. Comme la majorité de l'oxygène du sang est transportée par l'hémoglobine, il serait logique de penser que l'anémie entraîne un retard de cicatrisation. Paradoxalement, les résultats de plusieurs études [31, 39, 40] ne semblent pas corroborer cette hypothèse, l'anémie paraît sans conséquence sur la cicatrisation, tant que la volémie est conservée [31]. Dans ces études, le taux d'hydroxyproline, composant majeur du collagène, n'est pas diminué en cas d'anémie [39, 40]. Le tabagisme, qui entraîne à la fois une hypoxémie et une hypoxie, est rendu responsable également de retard de cicatrisation. La nicotine produit une vasoconstriction, augmente l'adhésivité des plaquettes et le risque de microthromboses et d'ischémie. Le monoxyde de carbone aggrave la situation, en liant l'hémoglobine, en réduisant le nombre de sites de liaison pour l'oxygène et en diminuant la saturation en oxygène. Enfin, le cyanide d'hydrogène inhibe le système enzymatique nécessaire au métabolisme oxydatif et au transport de l'oxygène [65]. Les chirurgiens se posent la question de la légitimité des interventions de type esthétique chez les fumeurs et fumeuses et de la durée de la période durant laquelle le tabac doit être arrêté avant et après l'intervention [12]. L'hypovolémie est responsable de retard de cicatrisation [22, 44, 65]. En l'absence d'un traitement précoce, sa persistance entraîne une diminution de la production de collagène et de l'activité leucocytaire. L'utilisation de sondes sous-cutanées d'oxygène [74] permet de détecter des hypovolémies infracliniques. À l'aide de cette électrode (optode), Chang et al [14] ont noté, chez un certain nombre de patients, une hypoxie tissulaire malgré l'augmentation progressive de l'oxygène ambiant. Chez ces malades, l'oxygénation normale a pu être restituée par la simple administration d'un bolus de liquide, prouvant l'influence de l'hypovolémie. D'autres travaux sont venus confirmer que l'hypoxie tissulaire en postopératoire immédiat est restituée par une perfusion supplémentaire [29, 40]. Ces études n'ont cependant pas été réalisées en cas de plaies chroniques (escarres, ulcères de jambe,...). Certains auteurs ont mis en garde contre les effets néfastes d'un excès de perfusion sur les tissus [32]. Leur expérience chez le rat montre une diminution de l'oxygénation lorsqu'il y a une inflation hydrosodée dans les tissus. Cette notion doit être prise en compte en cas d'ulcère de jambe où des œdèmes des membres inférieurs sont fréquents et semblent aggraver les dégâts tissulaires. Le traitement par la contention et la surélévation des membres inférieurs s'efforce de réduire cet œdème afin de favoriser la cicatrisation des ulcères ou prévenir leur apparition. Peu de travaux ont été effectués pour confirmer ces notions. Dans une étude limitée à huit sujets, Nemeth n'a pu réussir à montrer que la compression pneumatique faite sur des œdèmes augmentait l'oxygénation tissulaire [50].

### ■ Malnutrition

Un certain nombre d'études, essentiellement réalisées chez l'animal ou in vitro, mettent en évidence que la malnutrition protéinoénergétique et la carence en certains nutriments spécifiques peuvent affecter la cicatrisation.

Les carences protéino-caloriques sont celles qui auraient le plus de conséquences. Elles altèrent toutes les phases de la cicatrisation : prolifération des fibroblastes, synthèse de protéoglycanes et de collagène, angiogenèse, remodelage du collagène [3, 69]. La malnutrition protéinoénergétique altère également la phagocytose, augmentant ainsi le risque d'infection [58]. L'administration chez l'animal ou chez l'homme de certains acides aminés (arginine, glutamine) a entraîné des modifications dans la cicatrisation [6, 51, 66]. Certaines études ont été réalisées chez l'homme mais le plus souvent avec de petits effectifs et de façon non randomisée [69]. En cas de carence en hydrates de carbone, le catabolisme azoté est majoré. Les protéines ne servent plus à la synthèse de collagène, mais sont déviées vers le métabolisme énergétique et la production de glucose, indispensable au bon fonctionnement des leucocytes pour la phagocytose [69]. Pour qu'une carence lipidique ait un effet, il faut qu'elle soit telle qu'elle entraîne une carence en vitamines liposolubles ou en acides gras essentiels [68]. Le déficit en vitamine A peut avoir pour conséquence une réponse inflammatoire inadaptée ; l'excès de vitamine A peut entraîner une réponse inflammatoire excessive et dans les deux cas retarder la cicatrisation. La carence en vitamine A est aussi responsable d'un retard d'épithélialisation, d'un retard à la fermeture des plaies, elle diminue la synthèse de collagène et la maturation de celui-ci [68]. Elle est responsable d'une altération de la production de macrophages qui diminue la résistance à l'infection. L'effet de la vitamine E sur la cicatrisation est controversé [69]. Le déficit en vitamine C a pour conséquence une diminution de la production de collagène par les fibroblastes, une augmentation de la fragilité capillaire, et une augmentation du risque infectieux [57]. Chez l'animal, de fortes doses de vitamine C ont un impact positif sur la cicatrisation [71] mais chez l'homme aucune conclusion définitive ne peut être faite actuellement en dehors des grands états carenciels [41]. La carence en vitamine K entraîne des saignements et des hématomes chez l'animal au niveau des plaies. Il est habituel de la rechercher et de la compenser avant tout geste chirurgical.

Certains oligoéléments tels que le zinc, le cuivre et le manganèse sont nécessaires en petite quantité pour la synthèse de collagène. Bien que les différents travaux publiés jusqu'ici ne permettent pas de conclure de façon définitive [26], il semble que la carence en zinc puisse entraîner un retard de cicatrisation et que la correction de ce déficit soit susceptible de restaurer une cicatrisation normale [26, 38].

L'étude attentive des essais réalisés chez l'homme ayant des plaies ne permet pas d'affirmer que les carences nutritionnelles ont des conséquences sur la cicatrisation et que leur supplémentation les corrige [3]. La majorité des études sur la nutrition et les plaies chroniques chez l'homme ont été effectuées chez des patients souvent âgés, porteurs d'escarres [10, 23]. Même si dans la littérature il existe beaucoup de publications évoquant une corrélation entre des déficits nutritionnels plus ou moins complexes et l'existence ou le développement d'escarres, ces travaux n'ont pas pour autant démontré de façon claire une relation de cause à effet entre le statut nutritionnel et/ou les ingesta et le développement ou la cicatrisation des escarres. Quelques études montrent l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle protéino-calorique dans le cas de plaies aiguës, chirurgicales [17, 30]. Il n'existe pas de données semblables en matière de plaies chroniques [23]. Dans le cas des escarres, plusieurs études sont disponibles, mais les résultats sont souvent contradictoires [38]. Les ulcères de jambe, les plaies d'amputation, les plaies des diabétiques ont été beaucoup moins étudiés et il est encore moins possible de conclure dans ces cas. *En l'état actuel des connaissances, en dehors d'états carenciels avérés, il semble qu'il n'y a pas lieu d'administrer des vitamines ou des oligoéléments en cas de plaie pour prévenir ou corriger un éventuel retard de cicatrisation* [69]. La correction d'une dénutrition protéino-calorique ne doit pas pour autant être négligée chez les personnes âgées porteuses de plaies chroniques. Indépendamment de l'existence ou non d'une plaie, elle permet de réduire la mortalité et la morbidité dans cette population [13, 72].



## ■ Stress

Le stress a été identifié comme un cofacteur potentiel susceptible d'entraver la cicatrisation. Le mécanisme d'action proposé est celui d'une stimulation sympathique avec libération de substances vasoconstrictives. Bien qu'il s'agisse d'une étude portant sur un nombre réduit de patients, Braden, explorant le stress causé à des personnes âgées transférées d'une unité aiguë vers une unité de soins de longue durée, a observé que ceux qui n'augmentent pas leur cortisolémie ne développent pas d'escarre, alors que ceux qui ont un taux élevé de cortisol en développent [9]. De même, Holden-Lund a montré que différentes techniques de relaxation influent sur la sécrétion de cortisol de patients porteurs de plaies chroniques [33]. Il n'existe pas, en revanche, d'éléments objectifs pour dire que la douleur est un cofacteur retardant la cicatrisation. Des essais de stimulation électrique (*transcutaneous electrical nerve stimulation* [TENS]) [28] et de musicothérapie [5] ont montré que ces techniques pouvaient diminuer la douleur chez les malades porteurs de plaies aiguës postopératoires sans pour autant accélérer la cicatrisation de leurs plaies.

## ■ Pathologies associées

### Pathologies vasculaires

Les patients souffrant d'une maladie affectant les vaisseaux diminuent leurs aptitudes à cicatrifier. Dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, c'est l'hypoxie due à l'artériosclérose qui est responsable de ce retard de cicatrisation [21]. Les mécanismes sont plus complexes dans l'insuffisance veineuse, où s'associent plusieurs éléments : ralentissement circulatoire avec hypoxie de consommation, formation de manchons fibrineux péri-capillaires pouvant altérer la diffusion de l'oxygène, anomalies rhéologiques telles qu'une hyperagréabilité plaquettaire, diminution de la fibrinolyse locale, piégeage leucocytaire. Ce dernier processus peut être à l'origine du relargage d'enzymes protéolytiques, de cytokines (TNF $\alpha$ ) et de radicaux superoxydes responsables d'altérations endothéliales et de destruction tissulaire. L'importance relative de ces différents facteurs reste néanmoins discutée [41].

### Diabète

Il est classique de dire que les diabétiques présentent fréquemment des retards de cicatrisation. Le contrôle de la glycémie semble essentiel pour une cicatrisation normale [64]. L'hyperglycémie altère les fonctions leucocytaires, diminue la phagocytose et le chimiotactisme, et accroît le risque infectieux [64]. Certains déficits associés en facteurs de croissance peuvent retarder la cicatrisation [2, 64]. L'altération des fibres du système neurovégétatif chez le diabétique entraîne des shunts artérioloveineux responsables d'une hypoxie cutanée par exclusion des capillaires cutanés [11]. Les lésions du système sympathique provoquent aussi des altérations trophiques des parois vasculaires [11, 56]. L'atteinte sensitive modifie les zones d'appui et entraîne un remaniement de l'architecture du pied et la survenue de traumatismes [56]. L'ensemble de ces facteurs expose le pied des patients diabétiques à des plaies chroniques, souvent difficiles à cicatrifier, se compliquant fréquemment et pouvant conduire à l'amputation.

### Insuffisance rénale chronique

L'urémie a, depuis toujours, été considérée comme un cofacteur pouvant entraîner un retard de cicatrisation, dont le mécanisme exact n'est pas connu [68]. Néanmoins, certains travaux ont mis en évidence une altération du collagène et une diminution du tissu de granulation chez les insuffisants rénaux [68].

### Déficits immunitaires

Les patients atteints de déficits immunitaires, qu'il s'agisse de sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de patients cancéreux ou recevant des traitements immuno-

suppresseurs, présentent presque toujours des défauts de cicatrisation. On note chez ces sujets une altération de la qualité de la phase inflammatoire, ainsi que des anomalies des possibilités de détersion des débris nécrotiques et/ou de la résistance aux infections [68].

### Anomalies génétiques

Le syndrome d'Ehlers-Danlos et les déficits congénitaux en prolidase affectent la synthèse du collagène.

### Troubles de la coagulation et pathologies hématologiques

Les déficits en facteurs de la coagulation et les thrombopénies compromettent la formation du caillot initial et de la matrice provisoire de fibrine. Les états d'hypercoagulabilité et d'hyperviscosité qui existent dans les syndromes myéloprolifératifs entraînent également des retards à la cicatrisation.

## ■ Traitements

Nous ne citerons que quelques thérapeutiques pour lesquelles l'impact sur la cicatrisation est étayé par des travaux scientifiques et qui peuvent avoir des conséquences pratiques pour le médecin praticien.

### Corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les *corticostéroïdes* administrés par voie systémique et à forte dose retardent la cicatrisation [36]. Cet effet est essentiellement lié à leur action anti-inflammatoire (diminution de la migration leucocytaire, inhibition lymphocytaire, diminution de la phagocytose macrophagique, diminution de la production d'anticorps et des phénomènes de présentation de l'antigène) et à leur action inhibitrice sur la prolifération fibroblastique, la synthèse de collagène et l'épithélialisation [68]. L'impact des corticoïdes est plus important s'ils sont administrés à forte dose et précocement car ils altèrent la phase inflammatoire initiale. [69]. Les corticoïdes locaux inhibent la phase de bourgeonnement des plaies. Cependant, il ne semble pas que tous les dermocorticoïdes aient le même effet [19]. Certains corticoïdes, de classe faible, administrés à petites doses chez l'animal, seraient même susceptibles d'améliorer la cicatrisation [8].

Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* entraînent une vasoconstriction et suppriment la réponse inflammatoire. Ils diminuent la synthèse de collagène et la contraction des plaies. Ils interfèrent enfin avec la migration leucocytaire et augmentent le risque infectieux [47]. Malgré l'observation isolée d'un retard de cicatrisation important chez un patient sous anti-inflammatoires non stéroïdiens [60], il n'est pas clairement établi qu'ils aient un impact chez l'homme aux doses où ils sont habituellement utilisés en thérapeutique [69]. Il est néanmoins habituel de les arrêter lors d'un geste chirurgical en raison du risque hémorragique potentiel [69].

### Irradiations

Les effets des radiations sur les tissus dépendent des doses administrées et du type de radiation. Généralement, aucune altération cutanée n'apparaît dans les 6 premiers mois suivant l'irradiation. Au cours des 6 mois qui suivent, des altérations vasculaires infracliniques apparaissent et une fibrose se constitue. Entre la fin de la 1<sup>re</sup> année et la 6<sup>e</sup> année, le tissu irradié est hypoperfusé, l'atrophie de la peau et la fibrose s'accroissent. Plus tardivement, les tissus continuent de se détériorer, de plus en plus en profondeur [49].

### Chimiothérapies anticancéreuses

Il est généralement admis qu'elles retardent la cicatrisation, surtout si elles sont administrées au moment de la phase inflammatoire [69]. Néanmoins, une étude récente chez des patientes opérées de cancer du sein n'a pas montré de différences entre le taux de complications cutanées survenant chez celles qui recevaient une chimiothérapie précoce, par rapport à celles qui ne la recevaient pas [42].

### Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux ont été rendus responsables d'effets délétères dans la cicatrisation de certaines plaies. On les accuse de freiner l'activité leucocytaire en diminuant l'opsonisation <sup>[20]</sup>, d'inhiber les défenses anti-infectieuses, et de favoriser la prolifération bactérienne <sup>[59]</sup>. Pourtant, il n'a pas été observé de différence d'infection ou de nécrose chez des sujets ayant reçu une anesthésie locale par infiltration de lidocaïne 1 % et ceux traités avec la crème Emla® en application locale <sup>[52]</sup>. L'efficacité de la crème Emla® sur la douleur et l'absence d'effet délétère dans la cicatrisation des ulcères de jambe a par ailleurs été confirmée par d'autres travaux <sup>[27]</sup>.

### Conclusion

Les progrès effectués en cytologie, en histologie et en immunologie au cours des dernières années sont considérables. Leur abondance et leur diversité ne sauraient néanmoins faire oublier leur caractère fragmentaire.

Il semblerait présomptueux de proposer à l'heure actuelle un schéma cohérent et exhaustif du processus de cicatrisation.

Quelques notions pratiques peuvent néanmoins être retenues. L'examen isolé de la plaie, aiguë ou chronique, ne suffit pas à définir la thérapeutique.

Il ne faut pas négliger d'évaluer, par un interrogatoire simple, un examen clinique attentif et quelques examens complémentaires, les cofacteurs pouvant intervenir dans la cicatrisation. C'est ainsi qu'il est utile de corriger l'état nutritionnel, la volémie, l'oxygénation tissulaire pour améliorer le traitement d'une escarre ou d'un ulcère de jambe. Les traitements associés doivent être pris en compte, diminués ou même suspendus, dans le cas des plaies chroniques mais aussi avant d'envisager une intervention chirurgicale où se posera un problème de cicatrisation cutanée. Malgré nos efforts, les limites de nos possibilités apparaissent cependant rapidement : il est plus facile, en chirurgie esthétique, de prévenir un éventuel retard de cicatrisation en recommandant au patient de ne plus fumer ou d'interrompre certains traitements, que de traiter les redoutables et parfois imprévisibles chéloïdes... Bien des études sont encore nécessaires pour nous permettre de maîtriser le difficile problème de la cicatrisation !

### Références ➤

## Références

- [1] Ahcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during cutaneous wound healing. *Lab Invest* 1998 ; 78 : 47-58
- [2] Alberson S, Hummel RP, Breeden M et al. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. *Surgery* 1993 ; 114 : 368-372
- [3] Albina JE. Nutrition and wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994 ; 18 : 367-376
- [4] Allman RM, Laprade CA, Noel LB, Walker JM, Moorer CA, Dear MR et al. Pressure sores among hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 337-342
- [5] Angus JE, Faux S. The effect of music on adult postoperative patients' pain during a nursing procedure. In : Funk SG, Tournquist EM, Champagne MT eds. Key aspects of recovery: management of pain, fatigue and nausea. New York : Springer-Verlag, 1989 : 166-172
- [6] Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocytes immune response in humans. *Surgery* 1990 ; 108 : 331-336
- [7] Berbis P. Impasses de la cicatrisation cutanée. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 1776-1780
- [8] Bodnor NS, Kiss-Buris ST. Novel soft steroids; effect on cell growth in vitro and on wound healing in the mouse. *Steroids* 1991 ; 58 : 434-439
- [9] Braden BJ. The relationship between emotional stress and pressure sore formation among elderly recently relocated to a nursing home. In : Funk SG, Tournquist EM, Champagne MT eds. Key aspects of recovery: improving nutrition, rest and mobility. New York : Springer-Verlag, 1990 : 188-196
- [10] Breslow R. Nutritional status and dietary intake of patients with pressure ulcers: review of research literature 1943-1989. *Decubitus* 1991 ; 4 : 16-21
- [11] Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic function in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerves complications. *Diabetes Metab Rev* 1994 ; 10 : 189-224
- [12] Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing and face-lift. *Clin Dermatol* 1998 ; 16 : 575-578
- [13] Chandra RK. The relation between immunology, nutrition and disease in elderly people. *Age Aging* 1990 ; 19 : 25-31
- [14] Chang N, Goodson WH, Gottrup F, Hunt TK. Direct measurement of wound and tissue oxygen tension in post-operative patients. *Ann Surg* 1983 ; 197 : 470-478
- [15] Clark RA. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 647-666
- [16] Cook JL, Dzubow LM. Aging of the skin. Implications for cutaneous surgery. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1273-1277
- [17] Delany HM, Demetriou AA, Teh E, Levenson SM. Effect of early postoperative nutritional support on skin wound and colon anastomosis healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 ; 14 : 357-361
- [18] Desmoulière A, Gabbiani G, Clark RA. The molecular and cellular biology of wound repair. New York : Plenum press, 1996 : 391-423
- [19] Dostal GH, Gamelli RL. The different effect of corticosteroids on wound dysruption strength in mice. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 636-640
- [20] Eriksson AS, Sinclair R, Cassuto J, Thomsen P. Influence of lidocaine on leukocyte function in the surgical wound. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 74-78
- [21] Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 721-725
- [22] Falanga V, Grinnel F, Gilcrest B et al. Experimental approaches to chronic wounds. *Wound Rep Reg* 1995 ; 3 : 132-140
- [23] Finucane TE. Malnutrition, tube feeding and pressure sores: data are incomplete. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 447-452
- [24] Freemont AJ. Demystified: adhesion molecules. *Mol Pathol* 1998 ; 51 : 175-184
- [25] Gerstein DA, Phillips TJ, Rogers GS et al. Wound healing and aging. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 749-757
- [26] Haley JV. Zinc sulfate and wound healing. *J Surg Res* 1979 ; 27 : 168-174
- [27] Hansson O, Holm J, Lillieborg S et al. Repeated treatment with lidocaine/prilocaine cream (Emla®) as a topical anesthetic for cleansing of venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73 : 231-233
- [28] Hargreave A, Lander J. Use of transcutaneous electrical nerve stimulation for post operative pain. *Nurs Res* 1989 ; 38 : 159-161
- [29] Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds. *Eur J Surg* 1992 ; 158 : 521-526
- [30] Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1987 ; 74 : 320-323
- [31] Heughan C, Grisilis G, Hunt TK. The effect of anemia on wound healing. *Ann Surg* 1974 ; 179 : 163-167
- [32] Heughan C, Ninikoski J, Hunt TK. Effect of excessive infusion of saline solution on tissue oxygen transport. *Surg Gynecol Obstet* 1972 ; 135 : 257-260
- [33] Holden-Lund C. Effect of relaxation with guided imagery on surgical stress and wound healing. *Res Nurs Health* 1988 ; 11 : 235-244
- [34] Holt DR, Kirk SJ. Effect of age on wound healing in healthy human beings. *Surgery* 1992 ; 112 : 293-298
- [35] Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definition of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992 ; 20 : 271-274
- [36] Howes EL, Plotz CM, Blunt JW et al. Retardation of wound healing by cortisone. *Surgery* 1950 ; 28 : 177-181
- [37] Hubner G, Brauchie M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996 ; 8 : 548-556
- [38] Jacquot JM, Fardjad S, Kotzki N et al. Nutrition et escarres. In : Colin D, Barrois B, Pélissier J éd. L'escarre. Paris : Masson, 1998 : 230-241
- [39] Jensen JA, Goodson WH, Vasconez LO, Hunt TK. Wound healing in anemia. *West J Med* 1986 ; 144 : 465-467
- [40] Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation with wound healing in surgical patients. *Am Surg* 1991 ; 214 : 605-613
- [41] Keller KL, Fenske NA. Use of vitamin A, C and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 (4 pt 1) : 611-625
- [42] Kolb BA, Buller RE, Connor JP, DiSaia PJ, Berman ML. Effects of early postoperative chemotherapy on wound healing. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 988-992
- [43] Laato M, Lehtonen OP, Ninikoski J. Granulation tissue formation in experimental wounds inoculated with *Staphylococcus aureus*. *Acta Chir Scand* 1985 ; 151 : 313-318
- [44] Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990 ; 17 : 463-472
- [45] Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998 ; 25 : 321-340
- [46] Martin P. Wound healing: aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997 ; 276 : 75-81
- [47] Mastboom WJ, Hendriks T, VanElteren P, de Boer HH. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 236-240
- [48] Murray JC. Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol* 1994 ; 12 : 27-37
- [49] Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. *Clin Plast Surg* 1993 ; 20 : 465-472
- [50] Nemeth A, Phalange V, Alstalt S et al. Ulcerated edematous limbs: effects of edema removal on transcutaneous oxygen measurement. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 191-196
- [51] Nirgotis JG, Hennessey PJ, Andrassy RJ. The effects of an arginine-free enteral diet on wound healing and immune function in the surgical rat. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 936-940
- [52] Nykanen D, Kisson N, Rieder M, Armstrong R. Comparison of a topical mixture of lidocaine et prilocaine (Emla®) versus 1 % lidocaine infiltration on wound healing. *Pediatr Emerg Care* 1991 ; 7 : 15-17
- [53] Olutoye OO, Barone EJ, Yager DR, Uchida T, Cohen IK, Diegelmann RF. Hyaluronic acid inhibits fetal platelet function: implications in scarless healing. *J Pediatr Surg* 1997 ; 32 : 1037-1040
- [54] Olutoye OO, Cohen IK. Fetal wound healing. An overview. *Wound Rep Reg* 1996 ; 4 : 66-74
- [55] Ortonne JP, Clévy JP. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 1733-1737
- [56] Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *J Diab Care* 1990 ; 13 : 513-521
- [57] Pollack SV. Systemic drug and nutritional aspects on wound healing. *Clin Dermatol* 1984 ; 2 : 68-80
- [58] Pollack SV. Wound healing: a review. III. Nutritional factors affecting wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1979 ; 5 : 615-619
- [59] Powell DM, Rodeheaver GT, Foreman PA, Hankins CL, Bellian KT, Zimmer CA et al. Damage to tissue defences by Emla® cream. *J Emerg Med* 1991 ; 9 : 205-209
- [60] Prosper SA, Fenske NA, Burnett SM. Compromised wound repair caused by perioperative use of ibuprofen. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1173
- [61] Robson MC, Stenberg BD, Hegger J. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990 ; 17 : 485-492
- [62] Rooke TA. The use of transcutaneous oximetry in the non-invasive vascular laboratory. *Int Angiol* 1992 ; 11 : 36-40
- [63] Rudensky B, Lipshits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. *South Med J* 1992 ; 85 : 901-903
- [64] Silhi N. Diabetes and wound healing. *J Wound Care* 1998 ; 7 : 47-51
- [65] Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992 ; 93 (suppl 1A) : 22S-24S
- [66] Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 ; 14 (suppl 4) : 94S-99S
- [67] Stotts NA. Determination of bacterial burden in wounds. *Adv Wound Care* 1995 ; 8 (suppl 4) : 46-52
- [68] Stotts NA, Wipketevis D. Co-factors in impaired wound healing. In : Krasner D, Kane D eds. Chronic wound care. New York : Health Management Publications, 1997 : 64-72
- [69] Teifer NR, Moy RL. Drug and nutrient aspects of wound healing. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 729-737
- [70] Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 1998 ; 4 : 19-24
- [71] Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Aprahamian M, Bruch JF et al. Effect of panthothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. *Eur Surg Res* 1995 ; 27 : 158-166
- [72] Volkert D, Krusc W, Oster P, Schlierf G. Malnutrition in geriatric patient: diagnostic and prognostic significance of nutritional parameters. *Ann Nutr Metabol* 1992 ; 36 : 97-112
- [73] Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. *Adv Dermatol* 1995 ; 10 : 77-97
- [74] Wipke-Tevis DD. Subcutaneous tissue oximetry: implication for wound healing and monitoring critically ill patients. *Crit Care Clin North Am* 1995 ; 7 : 275-285
- [75] Woodley DT, Chen JD, Kim JP et al. Re-epithelialization. Human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 641-646



# Physiologie de la sécrétion sébacée

C Piérard-Franchimont  
GE Piérard

**Résumé.** — Trois types de follicules pilosébacés sont reconnus selon le volume de la glande sébacée et la taille du poil. Les follicules sébacés comportent une glande sébacée volumineuse et très active. Ils se retrouvent principalement sur le visage et le haut du tronc. La maturation des sébocytes est caractérisée par la synthèse du sébum qui est riche en triglycérides, cires et squalène. Alors que la sécrétion de sébum au niveau de la glande ne peut être estimée directement, l'excrétion sébacée à la surface de la peau après le transit dans le réservoir infundibulaire peut être mesurée par plusieurs méthodes biométaboliques non invasives. Selon la méthode choisie, il est possible de quantifier le niveau courant, le débit sébacé provoqué, le temps de reconstitution, le flux sébacé individuel, la densité de follicules sébacés actifs et le débit continu de sécrétion sébacée. L'excrétion sébacée est régulée par divers facteurs physicochimiques et par diverses hormones dont les principales sont les androgènes. Il est également possible d'influencer pharmacologiquement le flux de sébum par des médications orales parmi lesquelles l'acide 13-cis-rétinoïque. Divers topiques peuvent réduire transitoirement l'excrétion sébacée.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Glande sébacée

### RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

La glande sébacée est issue de l'ébauche pileaire, qui elle-même provient de la couche germinative de l'épiderme vers la 9<sup>e</sup> semaine de la vie embryonnaire. Deux ou trois renflements apparaissent sur la face postérieure de l'ébauche pileaire vers la 12<sup>e</sup> semaine. L'excroissance inférieure sert d'attache aux muscles arrecteurs, le renflement moyen correspond à l'ébauche sébacée et l'appendice supérieur est à l'origine des glandes apocrines.

L'ébauche sébacée se développe rapidement dans l'angle obtus formé par l'épiderme et le futur follicule pileux. Les cellules centrales métabolisent leur glycogène et synthétisent des lipides. Au cours de son développement, la glande sébacée peut devenir multilobulaire. La sécrétion sébacée débute entre la 13<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de la vie fœtale. Les cellules différenciées chargées de lipides migrent alors dans la lumière du collet de la glande, se lysent et, par l'intermédiaire de l'infundibulum, sont évacuées vers la surface de l'épiderme. La sécrétion sébacée est donc de type holocrine. Le sébum arrivé en surface est un des constituants du vernix caseosa. Les glandes sébacées restent actives et de grande taille jusqu'à la naissance.

### FOLLICULES PILOSÉBACÉS

Trois types de follicules pilosébacés sont individualisés sous les termes de follicule terminal, follicule duveteux et follicule sébacé. La taille des glandes sébacées est souvent inversement proportionnelle à celle des poils correspondants.

Le follicule sébacé de Horner est une structure anatomique propre à l'homme. Aucune espèce animale n'en est pourvue. Il a pour caractéristique d'être formé par une glande sébacée multilobulaire et de grande taille débouchant par plusieurs canaux sébacés dans un large réservoir d'excrétion, l'infundibulum, de large diamètre par rapport au poil qui l'habite. Ces follicules sébacés sont distribués au visage, et plus particulièrement sur le front, le nez, les joues et le menton, ainsi que sur la partie haute de la poitrine, la nuque, les épaules et le dos.

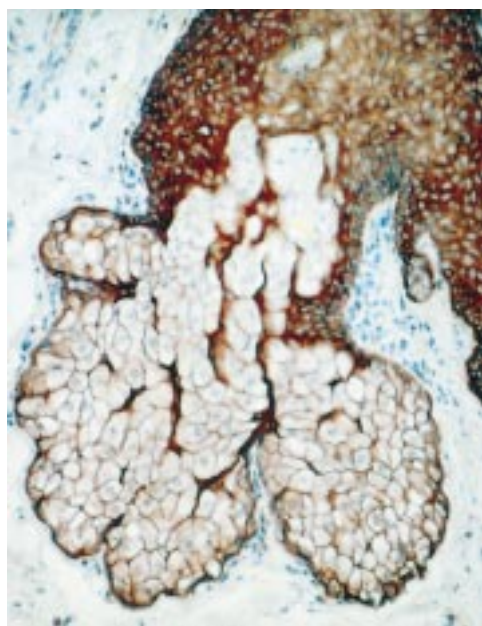
Le follicule sébacé est nettement différent du follicule pilosébacé du cuir chevelu, où le cheveu est de plus grand diamètre par rapport au calibre du canal infundibulaire, et où les glandes sébacées sont moins développées. Cette relation volumétrique est inversée dans l'alopecie androgénétique<sup>[56]</sup>. Le follicule pileux donnant naissance aux poils follets des membres est lui aussi distinct, caractérisé par la petite taille à la fois du poil, de l'infundibulum et de la glande sébacée.

Le volume et la forme d'une glande sébacée ne sont pas fixes. Un lobule sébacé peut diminuer de volume pendant qu'un autre lobule se développe à son voisinage, augmente de volume puis régresse à son tour. Cette notion fondamentale souligne l'importance des variations du contingent cellulaire de chaque lobule sébacé et même de chaque glande, traduisant probablement des changements de rythme sécrétoire<sup>[44]</sup>. Si l'alimentation ne semble pas affecter l'excrétion de sébum, la diète prolongée la diminue nettement<sup>[63]</sup>.

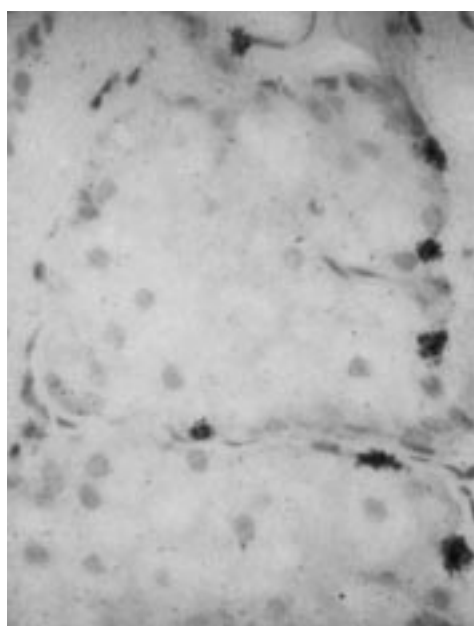
### RÉPARTITION DE DENSITÉ DES GLANDES SÉBACÉES

La densité des glandes sébacées sur le corps n'est pas uniforme. Les follicules sébacés se trouvent dans les zones de densité la plus grande, c'est-à-dire au niveau de la face où le nombre de glandes atteint 300 à 900/cm<sup>2</sup><sup>[17]</sup>, et de la partie haute du thorax et du dos (environ 100/cm<sup>2</sup>). Ensuite, par zones de densité décroissante, citons le bas du dos, l'abdomen et les membres. Les paumes, les plantes et la lèvre inférieure sont dépourvues de glandes sébacées et

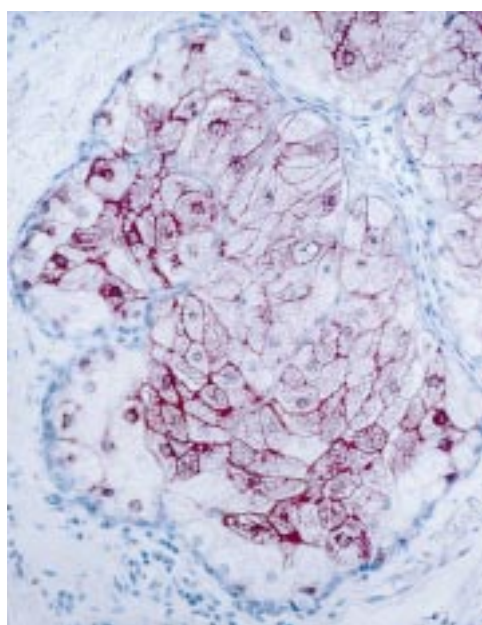
Claudine Piérard-Franchimont : Maître de conférences, chef de laboratoire.  
Gérald E Piérard : Professeur.  
Service de dermatopathologie, centre hospitalier universitaire du Sart Tilman, université de Liège, B-4000 Liège, Belgique.



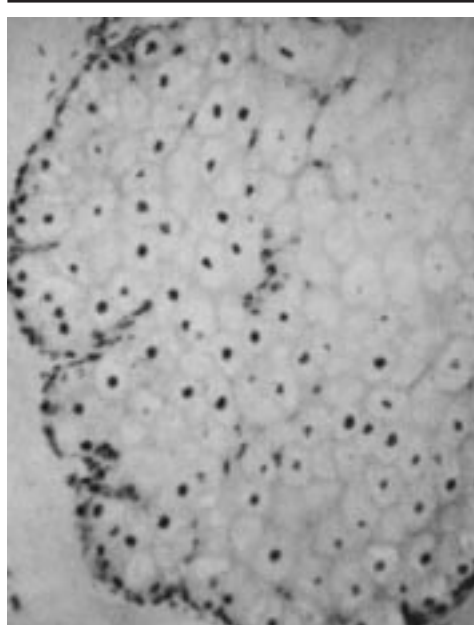
**1** Glande sébacée formée de sébocytes matures et de cellules basaloïdes, localisées en périphérie et en traversées minces intralobulaires (immunohistochimie, anticorps anticytokeratines de haut poids moléculaire).



**3** Cellules prolifératives en phase de synthèse d'acide désoxyribonucléique, localisées en périphérie du lobule sébacé et dans les feuillettes de cellules basaloïdes cloisonnant la glande (autoradiographie, thymidine tritiée).



**2** Glande sébacée (immunohistochimie, anticorps anti-antigène épithélial membranaire).



**4** Tous les sébocytes, immatures et matures, synthétisent de l'acide ribonucléique et sont donc biologiquement actifs (autoradiographie, uridine tritiée).

constituent donc des zones privilégiées pour des études comparatives. Globalement, l'être humain possède environ 2 000 000 de glandes sébacées annexées à 6 000 000 de poils et de cheveux.

La densité des glandes sébacées et leur stimulation influencent en grande partie la quantité de sébum et la nature des micro-organismes présents à la surface de la peau [35, 81].

### STRUCTURE DE LA GLANDE SÉBACÉE

La glande sébacée comporte de nombreuses assises cellulaires (fig 1). En périphérie se trouve la couche germinative qui repose sur la membrane basale. En continuité directe avec cette couche germinative périphérique, on retrouve des feuillettes de cellules indifférenciées cloisonnant partiellement la glande. Ces cellules font partie intégrante du compartiment germinatif. Les cellules sébacées (fig 2) naissent de la division des cellules indifférenciées, proches par leur structure des cellules basales de l'épiderme (fig 3). Les sébocytes issus de leur prolifération migrent vers le centre de la glande et acquièrent l'ensemble de l'équipement enzymatique qui permet la synthèse des lipides typiques du sébum (fig 4). Ils finissent par se rompre en libérant leur contenu dans le canal folliculaire par l'intermédiaire du canal sébacé. Il est ainsi possible de distinguer

trois types cellulaires : les cellules indifférenciées près de la membrane basale, les cellules indifférenciées situées dans les cloisons irrégulières à l'intérieur des lobules, et les cellules différenciées et matures chargées de lipides. Par ailleurs, des cellules de Langerhans et des mélanocytes existent à proximité de la membrane basale. Leurs fonctions à ce niveau sont mal connues.

Le canal sébacé, ainsi que l'infra-infundibulum, sont constitués d'un épithélium kératinisant caractérisé par l'absence de couche granuleuse. Les cellules sont peu adhérentes entre elles à l'état normal. L'accentuation de cette adhérence et l'augmentation de la kératinisation créent le bouchon infra-infundibulaire responsable de la formation du comédon typique de l'acné. L'acro-infundibulum a une structure analogue à celle de l'épiderme interfolliculaire.

### DYNAMIQUE CELLULAIRE

Chez l'adulte, la proportion de cellules basales en phase de synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) se situe entre 5 et 10 % [62]. Dans le compartiment germinatif suprabasal, cette proportion est habituellement moins élevée. Elle peut varier entre 1 et 7 %. Les différences observées entre les glandes voisines sont cependant très grandes. Le temps de transit des sébocytes au sein de la glande est



variable et complexe <sup>[24]</sup>. En moyenne, il avoisine 2 à 3 semaines. Dans les glandes volumineuses, les sébocytes se rompent à l'intérieur de la glande bien avant son abouchement dans le canal sébacé. En revanche, au niveau des petites glandes, la rupture des parois cellulaires des sébocytes se fait en dehors de la glande, au sein même du canal sébacé.

## Sébum

### COMPOSITION CHIMIQUE DU SÉBUM

Natif, le sébum est constitué de cires (25 %), de triglycérides (60 %) et de squalène (15 %). À ce sébum, s'ajoutent à la surface de la peau les lipides d'origine épidermique de types stérols, céramides, triglycérides, esters de stérols <sup>[65]</sup>.

#### ■ Stérols libres et estérifiés

Ces substances sont bien souvent considérées sous le vocable cholestérol. Si ce composé est présent dans le sébum, tous les intermédiaires de sa synthèse le sont également. Ils représentent des marqueurs de la différenciation de l'épiderme.

#### ■ Triglycérides

Les triglycérides ont une origine essentiellement sébacée. Cette classe d'éléments représente le constituant majeur du sébum à la surface de la peau. La grande majorité des acides gras constitutifs des triglycérides sont constitués d'une chaîne de 10 à 20 atomes de carbone. Ils s'avèrent d'une remarquable complexité, associant des différences dans les longueurs de la chaîne, dans les ramifications, leur méthylation, la position et le nombre de doubles liaisons. Ces triglycérides complexes, libérés par la glande, sont la cible de micro-organismes résidant dans le canal pilosébacé. Les lipases de ces bactéries vont libérer les di- et monoglycérides, ainsi que des acides gras libres et du glycérol.

#### ■ Squalène

Le squalène est un marqueur de la sécrétion sébacée. Ce composé est un précurseur dans la synthèse du cholestérol qui, dans tous les autres tissus, apparaît seulement à l'état de trace. Sa forte concentration, estimée de 10 à 15 % dans le sébum, est interprétée comme étant le reflet de l'inhibition de la transformation du squalène en cholestérol dans la glande sébacée.

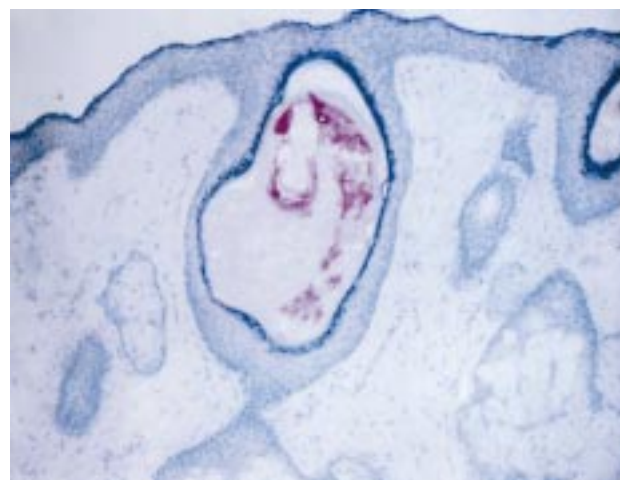
#### ■ Cires

Les esters d'acide et d'alcool gras à longue chaîne sont synthétisés puis libérés par la glande. Deux types de cires apparaissent selon l'origine de la liaison ester : les monoesters et les diesters.

### VARIABILITÉ DE LA COMPOSITION DU SÉBUM

Le mélange complexe des lipides du sébum est remarquable. Plusieurs centaines de composants chimiques distincts peuvent y être dénombrés. Grâce aux techniques actuellement disponibles, il semble que peu de paramètres et de situations pathologiques puissent influencer considérablement la composition globale du sébum chez un individu. Cependant, l'hydrolyse des triglycérides en acides gras sous l'influence de lipases bactériennes est responsable d'une certaine variabilité de la composition du sébum. Dans les cas d'hyperandrogénie, le taux de squalène peut s'élever comme un reflet de l'activation sécrétrice de la glande. Pour certains auteurs, le cycle menstruel se traduirait par une augmentation du cholestérol dans le sébum durant la phase ovulatoire.

Des études chromatographiques apportent des arguments plaçant pour une modification de la composition chimique du sébum chez les patients acnéiques <sup>[66]</sup>. Le sébum dans l'acné renfermerait une concentration anormalement élevée en lipides polaires résultant en



5 Réservoir infundibulaire renfermant un abondant matériel kératinisé et des colonies bactériennes lipophiles (immunohistochimie, anticorps anti-*Corynebacterium* spp).

grande partie de l'oxydation du squalène. Il pourrait également y avoir une déficience en acides gras essentiels <sup>[22]</sup>. La diminution relative en acide linoléique dans le sébum et les kératinocytes de la paroi de l'infundibulum favoriserait la comédogenèse <sup>[37]</sup>.

Des modifications ont été également rapportées chez des patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui auraient des taux accrus de triglycérides et de squalène, avec une diminution des acides gras libres <sup>[79]</sup>.

### SÉCRÉTION ET EXCRÉTION DU SÉBUM

Le sébum produit par la glande sébacée transite et est modifié au sein du réservoir que représente l'infundibulum. Diverses influences peuvent s'exercer sur ce réservoir sans que la glande elle-même y soit sensible. Dès lors, deux notions différentes peuvent être considérées, la sécrétion et l'excrétion sébacées.

La sécrétion sébacée désigne le résultat de l'activité glandulaire, c'est-à-dire le débit de sébum synthétisé et transitant par le canal sébacé. L'excrétion sébacée désigne la quantité de sébum s'écoulant de l'ostium folliculaire après stockage ou modification dans le réservoir infundibulaire (fig 5). Seul ce dernier paramètre peut être mesuré par des méthodes non invasives in vivo <sup>[28, 78]</sup>. À la suite de son excrétion folliculaire, le sébum s'étale à la surface de la peau et est en partie collecté dans la couche cornée pour être ensuite résorbé <sup>[4]</sup>. Il en résulte que le sébum peut être qualifié de libre dans le réservoir folliculaire et à la surface de la peau, alors qu'il est lié lorsqu'il pénètre la couche cornée.

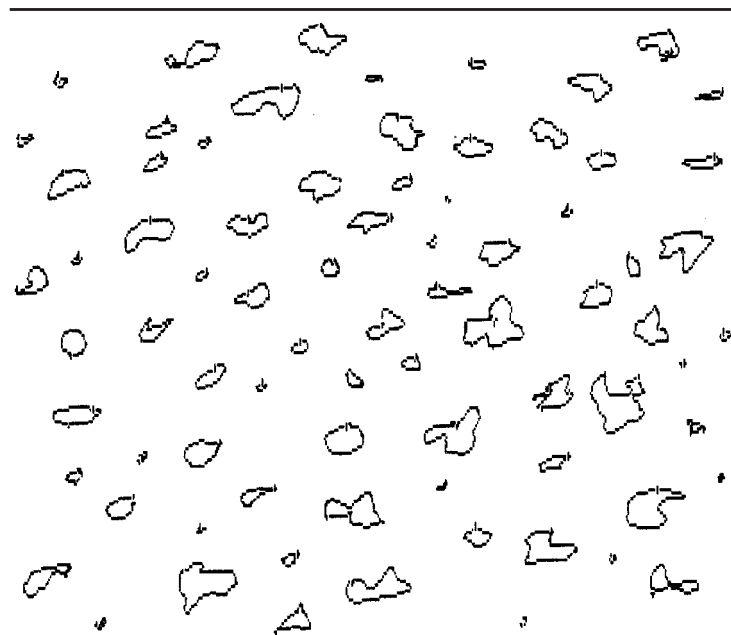
Cinq méthodes principales sont actuellement disponibles pour évaluer la quantité de sébum excrétée à la surface de la peau.

#### ■ Extraction par solvants

La méthode par extraction consiste à appliquer sur la peau une cupule contenant un solvant neutre des lipides, et à la maintenir en place pendant un temps déterminé. La quantité de sébum récoltée peut être alors mesurée. La même manœuvre peut être recommencée après une période déterminée. Cette technique enlève une grande partie du sébum libre, c'est-à-dire le sébum de la surface de la peau, ainsi qu'un volume variable de sébum contenu dans le réservoir folliculaire. Les lipides recueillis sont pesés ou étudiés par chromatographie <sup>[31]</sup>.

#### ■ Méthode gravimétrique

La méthode gravimétrique <sup>[13, 16, 74]</sup> et ses variantes consistent à enlever les lipides de la surface de la peau, puis à placer à ce niveau des papiers à cigarettes ou une plaque de bentonite <sup>[23]</sup> destinés à absorber le sébum sortant des orifices folliculaires. Le dispositif est maintenu en place pendant une période déterminée. On peut évaluer la quantité de sébum par pesée après extraction chimique.



6 Analyse informatisée d'images d'un film liposensible permettant le comptage des follicules sébacés actifs et l'évaluation du flux sébacé individuel issu de chaque glande.

### ■ Méthode photométrique

Elle consiste à transférer le sébum de la surface cutanée sur un verre dépoli ou un polymère liposensible, soit en une manipulation unique, soit par une série de prélèvements itératifs au même endroit, et à recommencer après un temps défini la même manœuvre. C'est à partir de cette méthode que la méthode pionnière et standardisée du Lipomètre® a été mise au point [67, 68]. Le Sebumeter® (C + K Electronic, Cologne) est l'appareil disponible commercialement qui utilise le même principe de mesure.

### ■ Méthode du film liposensible

Elle consiste en l'application sur la peau préalablement dégraissée d'une languette d'un film polymérique hydrophobe microporeux absorbant les lipides [36, 40, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 71]. Trois présentations existent sur le marché, d'une part le Sebutape® (Cuderm Corp, Dallas), et d'autre part le Sebufix® (C + K Electronic, Cologne) et l'Instant Sebutape®. Le matériel reste en place pendant une période prédéterminée, de l'ordre de 30 à 60 minutes pour le Sebutape®, alors qu'il n'est que de quelques secondes pour le Sebufix® et l'Instant Sebutape®. Ces deux derniers permettent d'étudier spécifiquement le sébum libre contenu dans l'acro-infundibulum. Les techniques d'analyse informatisée d'images [43, 48] ou de chromamétrie [49, 50] peuvent y être appliquées pour des évaluations quantitatives objectives. Cela permet une étude précise du nombre et de l'activité individuelle des follicules sébacés (fig 6).

### ■ Méthode colorimétrique

Les lipides absorbés sur un papier et colorés par l'acide osmique sont quantifiés par une technique photoélectrique. Une variante consiste à colorer une biopsie de surface avec un colorant des lipides et à en réaliser une mesure par colorimétrie.

## VARIABLES QUANTITATIVES DE L'EXCRÉTION DU SÉBUM

Six variables peuvent être considérées. Il s'agit du niveau courant (*casual level*), du taux d'excrétion sébacée encore appelé débit sébacé provoqué (*sebum excretion rate*), du temps de reconstitution (*replacement time*), du flux sébacé individuel synonyme du taux d'excrétion folliculaire (*follicular excretion rate*), du nombre de follicules sébacés actifs et du débit continu de sécrétion sébacée (*sustainable rate of sebum secretion*).

### ■ Niveau courant

Il représente la quantité totale de lipides libres à la surface cutanée à un instant donné. Il est souvent bien corrélé avec l'aspect clinique

de la peau. Les quantités qui peuvent être recueillies sur le front varient habituellement entre 100 et 600 mg/cm<sup>2</sup>. Elles sont beaucoup plus faibles sur d'autres endroits du corps. Pour des études précises, cette variable est relativement peu fiable. En effet, elle est soumise au risque de multiples artefacts et, en particulier, celui lié aux évènements ayant précédé la mesure. Le fait d'avoir essuyé machinalement la zone testée peut entraîner des variations majeures. Les variables suivantes sont plus reproductibles.

### ■ Taux d'excrétion sébacée

Également appelé débit sébacé provoqué, il représente la quantité de sébum sortant des réservoirs folliculaires en une période de temps définie [15, 16, 55]. Ce débit, chez un individu normoséborrhéique, est de l'ordre de 0,8 à 1 µg/cm<sup>2</sup>/min sur le front, alors qu'il est souvent inférieur à 0,4 µg/cm<sup>2</sup>/min sur le cuir chevelu [3, 58, 69, 72]. Ce paramètre est relativement stable dans le temps pour un même site chez un même individu placé dans des conditions standardisées [45]. Il dépend du débit de sécrétion des glandes sébacées et du volume du réservoir infundibulaire. En cas de séborrhée, le débit sébacé peut atteindre des valeurs supérieures à 2,5 µg/cm<sup>2</sup>/min.

### ■ Temps de reconstitution

Le temps de reconstitution du film lipidique de surface correspond à la période nécessaire à la reformation du niveau courant après dégraissage de la peau. Il se situe aux environs de 4 heures pour un sujet normoséborrhéique.

### ■ Flux sébacé individuel

Également appelé taux d'excrétion folliculaire, il est évalué par morphométrie sur les films liposensibles. Aucune des autres techniques de prélèvement ne permet une telle évaluation à l'échelle de chaque follicule. Il existe normalement une hétérogénéité entre des follicules adjacents, le plus grand nombre de ceux-ci ayant un flux sébacé faible [43, 45]. Ce paramètre dépend à la fois de la production de sébum par la glande et du volume du réservoir infundibulaire.

### ■ Densité de follicules sébacés actifs

Le nombre de follicules sébacés actifs par unité de surface peut être évalué sur les films liposensibles. On en retrouve habituellement de 150 à 250/cm<sup>2</sup> sur le front. Ce chiffre paraît inférieur au nombre de glandes sébacées, ce qui implique que certaines d'entre elles sont à certains moments en phase quiescente.

### ■ Débit continu de sécrétion sébacée

Il peut être calculé par la méthode du gel de bentonite et correspond à un plateau stable d'excrétion de sébum, obtenu après une collecte préalable du sébum entreposé dans le réservoir infundibulaire pendant une douzaine d'heures [33].

## RÉGULATION DE L'EXCRÉTION SÉBACÉE

### ■ Régulation physicochimique

Le débit d'excrétion sébacée dépend des propriétés physicochimiques du sébum. Des variations de ses composants moléculaires et de la température cutanée influeraient sur la viscosité et l'écoulement des lipides à la surface de la peau [14, 16]. Cela pourrait expliquer les variations de l'excrétion sébacée constatées au cours de l'année [59] et du cycle menstruel [9, 60]. Un rythme circadien atteignant son acmé en fin de matinée a été rapporté [11, 77], avec des variations intra- et interindividuelles très importantes.

Le calibre de l'ostium folliculaire peut modifier le flux selon la loi de Poiseuille. Celle-ci établit une relation inversement proportionnelle entre le flux et la quatrième puissance du rayon



d'un tube. Il n'y a pas de relation entre la production de sébum et la croissance de poils follets<sup>[5, 6]</sup>, alors qu'il existe souvent une relation entre l'intensité de la séborrhée et la sévérité d'une alopecie androgénétique<sup>[56, 58]</sup>. Des modifications de la kératinisation et de l'état d'hydratation des cornéocytes<sup>[2]</sup>, qui surviennent au cours du cycle menstruel<sup>[60, 82]</sup>, après occlusion ou photochimiothérapie<sup>[81]</sup> ainsi qu'au cours de l'acné et de la dermite séborrhéique, influencent vraisemblablement l'écoulement de sébum.

La possibilité d'une régulation par rétrocontrôle a été évoquée et reste controversée. Elle repose sur le fait que le niveau courant d'un individu au cours de la journée révèle une valeur relativement stable, mais très inférieure à ce que le débit sébacé provoqué laisserait prévoir. L'atteinte d'un plateau de regraissage, reflet d'un état d'équilibre, a parfois été interprétée comme une régulation du débit sébacé par la quantité de sébum présente sur la peau, donc par le niveau courant. Il a été postulé que les tensions de surface des lipides exercent une contre-pression équilibrant la poussée et le flux d'excrétion des lipides. Si ce phénomène de régulation existe réellement, il est douteux qu'il puisse concerner l'activité de la glande sébacée elle-même, eu égard aux grandes différences de temps entre la formation des sébocytes, la sécrétion et l'excrétion. Seul le réservoir folliculaire, siège de l'excrétion, devrait être concerné par ce mécanisme de rétrocontrôle.

### ■ Régulation hormonale

Le contrôle hormonal de la régulation de la prolifération des sébocytes et de la sécrétion sébacée est évident, et se traduit par des variations quantitatives d'excrétion sébacée survenant avec l'âge, le sexe, la grossesse et diverses pathologies, en particulier endocriniennes<sup>[1, 10, 11, 12, 21, 52, 61, 64]</sup>.

À la naissance, se produit une forte poussée séborrhéique qui peut se maintenir environ 1 mois, et qui disparaît progressivement pour atteindre son niveau minimal vers l'âge de 6 mois. Ces variations observées chez le nourrisson ne sont pas entièrement expliquées par des variations des taux circulants d'androgènes<sup>[1]</sup>. Entre ce moment et l'âge de 7 ans, la formation de sébum reste faible. Celle-ci va augmenter sous l'influence des androgènes surrénaliens puis gonadiques jusqu'à l'âge de 12 à 15 ans environ, puis va rester stable pour décliner au cours du vieillissement<sup>[64]</sup>.

La glande sébacée se comporte comme un tissu de type sexuel secondaire<sup>[39, 48]</sup>. À l'âge adulte, la production sébacée est en moyenne plus élevée chez l'homme que chez la femme. Les androgènes représentent le principal stimulus. Chez l'homme, le principal androgène est la testostérone libre circulante d'origine testiculaire, alors que chez la femme le stimulus principal de la glande semble être la delta-4-androstènedione d'origine ovarienne, et la déhydroépiandrostérone (DHEA) d'origine surrénalienne. La testostérone se transforme au niveau des glandes sébacées en dihydrotestostérone (DHT) par l'intervention d'une enzyme spécifique, la 5-alpha-réductase de type I. D'autres enzymes interviennent également pour transformer des androgènes faibles en androgènes progressivement plus forts. Aussitôt formée, la DHT, couplée à un récepteur cytosolique, gagne le noyau du sébocyte où elle se fixe à un récepteur spécifique. Dans la peau, l'activité de la 5-alpha-réductase est plus importante dans les lobules sébacés que dans les autres tissus. De plus, les glandes sébacées des zones séborrhéiques expriment cette activité enzymatique de manière plus importante que celles des autres territoires cutanés<sup>[76]</sup>.

Si l'alpharéduction des androgènes est l'élément dominant de la dépendance hormonale des sébocytes, d'autres hormones jouent également un rôle direct ou indirect sur la fonction des glandes sébacées. Les progestatifs endogènes ou de synthèse peuvent se lier aux récepteurs aux androgènes. Ils se comportent comme des agonistes ou des antagonistes. C'est le rapport d'affinité relative pour les récepteurs à la progestérone et aux androgènes qui permet de classer ces hormones relativement à leur effet antiséborrhéique potentiel.

Les œstrogènes agissent en augmentant le taux plasmatique de SHBG (*sex hormone binding globulin*), protéine transporteuse des

œstrogènes et de la testostérone, ce qui diminue la fraction de testostérone libre utilisable. Les œstrogènes agissent ensuite au sein de la cellule sébacée, probablement sur le complexe DHT-cytosol. Cette action, dépendante de leur concentration, est moins forte que celle des androgènes et peut être aisément annihilée par ces derniers. Les glucocorticoïdes en excès augmentent la séborrhée par un mécanisme indirect de réduction du taux plasmatique de SHBG. Chez la femme, des perturbations de l'ovulation par les corticoïdes sont elles-mêmes responsables d'une hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle.

L'hormone de croissance exerce un rôle régulateur dans la sécrétion sébacée. Elle agit directement par l'intermédiaire de son récepteur spécifique<sup>[41]</sup> et indirectement par la voie d'une sécrétion hépatique et locale de l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*).

### ■ Régulation pharmacologique

#### Médications orales

Parmi les médicaments oraux, l'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) exerce, sans conteste, un effet inhibiteur puissant sur l'activité des glandes sébacées<sup>[26, 42, 73, 75]</sup>. L'effet séboatrophiant résulte du frein direct à la différenciation des sébocytes et, plus accessoirement, d'un possible effet antiandrogène périphérique par inhibition de la 5-alpha-réductase et diminution de la capacité de liaison des récepteurs aux androgènes<sup>[8]</sup>. La diminution de la sécrétion sébacée se manifeste après quelques jours et atteint son maximum après 3 à 4 semaines de traitement. L'intensité de la sébosuppression et sa rémanence sont d'autant plus marquées que la posologie a été élevée. En revanche, l'acide all-trans-rétinoïque et l'acide 9-cis-rétinoïque ont un effet sébosuppresseur moindre que l'isotrétinoïne<sup>[26, 34]</sup>.

L'acétate de cyprotérone est un antiandrogène interférant dans la liaison de la DHT avec son récepteur. À doses adéquates, il diminue la sécrétion sébacée<sup>[32]</sup>. Cependant, il possède en outre des effets antigonadotropes et gestagènes, rendant son utilisation, dans une telle indication, impossible chez l'homme, et parfois délicate chez la femme. Les pilules anticonceptionnelles renfermant un progestatif tel le gestodène ou le norgestimate peuvent exercer un effet séborégulateur<sup>[47]</sup>.

Le finastéride est un inhibiteur de la 5-alpha-réductase de type 2. Il peut avoir un effet indirect sur la glande sébacée par réduction des taux plasmatiques de DHT. Un inhibiteur de l'isoenzyme de type I aurait une action plus spécifique dans le contrôle de l'activité sébacée.

La spironolactone, à une posologie de 100 à 200 mg, exerce des propriétés antiandrogènes qui peuvent être mises à profit pour réduire la sécrétion sébacée<sup>[30]</sup>, mais ses effets secondaires en limitent l'utilisation.

L'effet de la minocycline, par le biais d'une comédolyse, est controversé<sup>[7, 48]</sup>.

#### Médications topiques

L'effet sébosuppresseur le plus puissant actuellement rapporté pour un produit topique est lié à l'utilisation d'agents astringents présents dans des antitranspirants<sup>[50]</sup>. Il s'agit probablement d'un frein à l'écoulement du sébum au niveau du collet infundibulaire. L'acétate de cyprotérone en application topique s'est révélé inactif, mais une récente étude avec une lotion liposomiale rapporte des résultats positifs dans l'acné. Des controverses existent concernant l'effet de la spironolactone<sup>[80, 83]</sup>, du peroxyde de benzoyle<sup>[18, 25, 27, 29, 53, 70]</sup> et du kétoconazole<sup>[20, 56]</sup>. Les corticoïdes topiques puissants et le zinc auraient un effet freinateur modeste sur la séborrhée<sup>[19, 38, 49, 57]</sup>. L'élubiol, qui est un dérivé imidazolé freinant la synthèse du cholestérol et modulant l'effet des rétinoïdes endogènes, exerce un effet séborégulateur en réduisant la délivrance de sébum à la surface de la peau<sup>[46, 54]</sup>. Parmi les shampooings, rares sont ceux qui peuvent revendiquer un effet séborégulateur, même modeste. La plupart n'ont aucune influence sur la séborrhée du cuir chevelu<sup>[55, 56]</sup>. Quelques-uns peuvent même favoriser une séborrhée dite réactionnelle.

## Références

- [1] Agache P, Blanc D, Barrand C, Laurent R. Sebum levels during the first year of life. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 643-649
- [2] Aisen E, Shafran A, Gilhar A. Sebum and water content in the skin of aged immobilized patients. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 142-143
- [3] Black D, Lagarde JM, Auzoux C, Gall Y. An improved method for the measurement of scalp sebum. *Curr Probl Dermatol* 1998 ; 26 : 61-68
- [4] Blanc D, Saint Léger D, Brandt J, Constans S, Agache P. An original procedure for quantification of cutaneous resorption of sebum. *Arch Dermatol Res* 1989 ; 281 : 346-350
- [5] Blume U, Ferracin J, Verschoore M, Czernielewski JM, Schaefer H. Physiology of the vellus hair follicle: hair growth and sebum excretion. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 21-28
- [6] Blume U, Verschoore M, Poncet M, Czernielewski J, Orfanos CE, Schaefer H. The vellus hair follicle in acne: hair growth and sebum excretion. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 23-27
- [7] Bodokh I, Jacomet Y, Lacour JP, Ortonne JP. Minocycline induces an increase in the number of excreting pilosebaceous follicles in acne vulgaris. A randomised study. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 255-259
- [8] Boudou P, Soliman H, Chivot M. Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor levels in male acneic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1158-1161
- [9] Burton JL, Cartledge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1973 ; 53 : 81-84
- [10] Burton JL, Cunliffe WJ, Millard DG, Shuster S. Effect of pregnancy on sebum excretion. *Br Med J* 1970 ; 2 : 769-771
- [11] Burton JL, Cunliffe WJ, Shuster S. Circadian rhythm in sebum excretion. *Br J Dermatol* 1970 ; 82 : 497
- [12] Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996 ; 193 : 289-294
- [13] Chivot M, Zeziola F, Saurat JH. The rate of sebum excretion in man. A study on the reproducibility and the accuracy of the gravimetric method. *Br J Dermatol* 1981 ; 105 : 701-705
- [14] Corner RW. Sebaceous gland activity of young men in the Antarctic. *Br J Dermatol* 1966 ; 78 : 444-450
- [15] Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williams B. Variations in skin surface lipid composition and sebum excretion rate with time. *Acta Derm Venereol* 1973 ; 53 : 271-274
- [16] Cunliffe WJ, Burton JL, Shuster S. The effect of local temperature variations on the sebaceous excretion rate. *Br J Dermatol* 1970 ; 83 : 650-654
- [17] Cunliffe WJ, Perera WD, Thackray P, Williams M, Forster RA, Williams SM. Pilo-sebaceous duct physiology. III. Observations on the number and size of pilo-sebaceous ducts in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 153-156
- [18] Cunliffe WJ, Stainton C, Forster RA. Topical benzoyl peroxide increases the sebum excretion rate in patients with acne. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 577-579
- [19] Demetree JW, Safer LF, Artis WM. The effect of zinc on the sebum secretion rate. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 166
- [20] Dobrev H, Zissova L. Effect of ketoconazole 2 % shampoo on scalp sebum level in patients with seborrheic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 132-134
- [21] Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Changes in sebum secretion and the sebaceous gland. *Dermatol Clin* 1986 ; 14 : 419-423
- [22] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 221-225
- [23] Downing DT, Stranieri AM, Strauss JS. The effect of accumulated lipids on measurements of sebum secretion in human skin. *J Invest Dermatol* 1982 ; 79 : 226-228
- [24] Downing DT, Strauss JS. On the mechanism of sebaceous excretion. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 272 : 343-349
- [25] Fanta D, Muller M. Effect of benzoyl peroxide on skin surface lipids. *Dermatologica* 1979 ; 158 : 55
- [26] Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 513-515
- [27] Gloor M, Klump H, Wirth H. Cytokinetic studies on the sebosuppressive effect of drugs using the example of benzoyl peroxide. *Arch Dermatol Res* 1980 ; 267 : 97-99
- [28] Goffin V, El Fekih N, Deleixhe-Mauhin F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Non-invasive evaluations of sebum excretion. *G Int Dermatol Ped* 1992 ; 4 : 187-190
- [29] Goldstein JA, Pochi PE. Failure of benzoyl peroxide to decrease sebaceous gland secretion in acne. *Dermatologica* 1981 ; 162 : 287-291
- [30] Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 209-214
- [31] Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *J Invest Dermatol* 1970 ; 54 : 240-247
- [32] Hansted B, Reymann F. Cyproterone acetate in the treatment of acne vulgaris in adult females. *Dermatologica* 1982 ; 164 : 117-126
- [33] Harris HH, Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Sustainable rates of sebum excretion in acne patients and matched normal control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 200-203
- [34] Hommel L, Geiger JM, Harms M, Saurat JH. Sebum excretion rate in subjects treated with oral all-trans-retinoic acid. *Dermatology* 1996 ; 193 : 127-130
- [35] Kearney JN, Ingham E, Cunliffe WJ, Holland KT. Correlation between human skin bacteria and skin lipids. *Br J Dermatol* 1984 ; 110 : 593-599
- [36] Kligman AM, Miller DL, McGinley KJ. Sebustape: a device for visualizing and measuring human sebaceous secretion. *J Soc Cosmet Chem* 1986 ; 37 : 369-374
- [37] Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 56-58
- [38] Lévêque JL, Piérard-Franchimont C, de Rigal J, Saint-Léger D, Piérard GE. Effect of topical corticosteroids on the human sebum production assessed by two different methods. *Arch Dermatol Res* 1991 ; 283 : 372-376
- [39] Martignoni E, Godi L, Pacchetti C, Berardesca E, Vignoli GP, Albani G et al. Is seborrhea a sign of autonomic impairment in Parkinson's disease? *J Neural Transm* 1997 ; 104 : 1295-1304
- [40] Nordström KM, Schmus HG, McGinley KJ, Leyden JJ. Measurement of sebum output using a lipid absorbent tape. *J Invest Dermatol* 1986 ; 87 : 260-263
- [41] Oakes SR, Haynes KM, Waters MJ, Herington AC, Werther GA. Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 1368-1373
- [42] Orfanos CE, Zouboulis CH. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 140-147
- [43] Piérard GE. Follicle to follicle heterogeneity of sebum excretion. *Dermatologica* 1986 ; 173 : 61-65
- [44] Piérard GE. Is there a rhythm in the secretion rate of sebaceous follicles. *J Appl Cosmetol* 1987 ; 5 : 37-40
- [45] Piérard GE. Rate and topography of follicular sebum excretion. *Dermatologica* 1987 ; 175 : 280-283
- [46] Piérard GE, Cauwenbergh G. Modulation of sebum excretion from the follicular reservoir by a dichlorophenyl-imidazolidinone. *Int J Cosmet Sci* 1996 ; 18 : 219-228
- [47] Piérard GE, Nikkels-Tassoudji N, Goffin V, Gaspard U, Slachmuylders P, Lacante P. Acne improvement in young women using a low-dose triphasic oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol (Tri-minulet). Interim evaluation of an open, non-controlled clinical study combined with objective biometrical methods. *Gynecol Endocrinol* 1996 ; 10 (suppl 5) : 61-66
- [48] Piérard GE, Piérard-Franchimont C. The Sebustape technique as an aid for monitoring androgen-dependent disorders. *Eur J Med* 1992 ; 1 : 109-112
- [49] Piérard GE, Piérard-Franchimont C. Effect of a topical erythromycin-zinc formulation on sebum delivery. Evaluation by a combined photometric-multi-step samplings with Sebustape. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 410-413
- [50] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Kligman A. Kinetics of sebum excretion evaluated by the Sebustape-Chromameter technique. *Skin Pharmacol* 1993 ; 6 : 38-40
- [51] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lê T. Seborrhoea in acne-prone and acne-free patients. *Dermatologica* 1987 ; 175 : 5-9
- [52] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lê T, Lapière CM. Patterns of follicular sebum excretion rate during lifetime. *Arch Dermatol Res* 1987 ; 279 (suppl) : S104-S107
- [53] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Saint-Léger D, Lévêque JL. Sébum et séborrhée. *Rev Med Liège* 1985 ; 40 : 197-203
- [54] Piérard GE, Ries G, Cauwenbergh G. New insight in the topical management of excessive sebum flow at the skin surface. *Dermatology* 1998 ; 196 : 126-129
- [55] Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE. Sebum flow dynamics and anti-dandruff shampoos. *J Soc Cosmet Chem* 1997 ; 48 : 117-121
- [56] Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Wallace R, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: effect of long term use in androgenic alopecia. *Dermatology* 1998 ; 196 : 474-477
- [57] Piérard-Franchimont C, Goffin V, Visser JN, Jacoby H, Piérard GE. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. *Eur J Clin Pharmacol* 1995 ; 49 : 57-60
- [58] Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Approche physiopathologique de la séborrhée du cuir chevelu. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 451-453
- [59] Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Kligman A. Seasonal modulation of the sebum excretion. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 21-22
- [60] Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Kligman A. Rhythm of sebum excretion during the menstrual cycle. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 211-213
- [61] Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Saint-Léger D, Lévêque JL, Kligman A. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne. *Dermatologica* 1991 ; 183 : 120-122
- [62] Plewig G, Kligman AM. Proliferative activity of the sebaceous glands of the aged. *J Invest Dermatol* 1978 ; 70 : 314-317
- [63] Pochi PE, Downing DT, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J Invest Dermatol* 1970 ; 55 : 303-309
- [64] Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age related changes in sebaceous glands activity. *J Invest Dermatol* 1979 ; 73 : 108-111
- [65] Saint-Léger D. Les lipides cutanés de surface chez l'homme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 379-392
- [66] Saint-Léger D, Bague A, Lefebvre E, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene oxides in skin surface and intracommedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 543-552
- [67] Saint-Léger D, Berrebi C, Duboz C, Agache P. The Lipometre®: an easy tool for rapid quantitation of skin surface lipids (SSL) in man. *Arch Dermatol Res* 1979 ; 265 : 79-85
- [68] Saint-Léger D, Cohen E. Practical study of qualitative and quantitative sebum excretion on the human forehead. *Br J Dermatol* 1985 ; 113 : 551-557
- [69] Saint-Léger D, Lévêque JL. A comparative study of refatting kinetics on the scalp and forehead. *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 669-675
- [70] Schmidt JB, Neumann R, Knobler R, Spona J. Sebum suppression by benzoylperoxide. *Dermatologica* 1985 ; 170 : 165-169
- [71] Serup J. Formation of oiliness and sebum output - comparison of a lipid-absorbant and occlusive tape method with photometry. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 258-263
- [72] Simpson NB, Martin AR. A more reliable photometric technique for the measurement of scalp sebum excretion. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 647-652
- [73] Stewart ME, Benoit AM, Stranieri AM, Rapini RP, Strauss JS, Downing DT. Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 532-538
- [74] Strauss JS, Pochi PE. The quantitative gravimetric determination of sebum production. *J Invest Dermatol* 1961 ; 36 : 293-298
- [75] Strauss JS, Stranivi AM, Farrell LN, Downing DT. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 1980 ; 74 : 66-67
- [76] Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1-5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 209-214
- [77] Verschoore M, Poncet M, Krebs B, Ortonne JP. Circadian variations in the number of actively secreting sebaceous follicles and androgen circadian rhythms. *Chronobiol Int* 1993 ; 10 : 349-359
- [78] Verschoore M, Schalla W. Mesure de l'excrétion sébacée chez l'homme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 609-613
- [79] Vidal C, Girard PM, Domp Martin D, Bosson JL, Mettra C, Gros Lambert P et al. Seborrheic dermatitis and HIV infection. Qualitative analysis of skin surface lipids in men seropositive and seronegative for HIV. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1106-1110
- [80] Walton S, Cunliffe WJ, Lookingbill P, Keczkes K. Lack of effect of topical spironolactone on sebum excretion. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 261-264
- [81] Weissmann A, Noble WC. Photochemotherapy of psoriasis. Effect on bacteria and surface lipids in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 1980 ; 102 : 185
- [82] Williams M, Cunliffe WJ, Gould D. Pilo-sebaceous duct physiology. I. Effect of hydration on pilosebaceous duct orifice. *Br J Dermatol* 1974 ; 90 : 631-635
- [83] Yamamoto A, Ito M. Topical spironolactone reduces sebum secretion rates in young adults. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 243-246

# Physiologie de la sécrétion sudorale eccrine

P Agache  
V Candas

**Résumé.** – Deux à trois millions de glandes eccrines parsèment le corps humain, prêtes à déverser à sa surface de quelques millilitres à plusieurs litres par heure d'un liquide aqueux hypotonique dont l'étalement sur la peau, en modifiant son état de surface, sera le support de rôles physiologiques majeurs. Tel apparaît globalement le système sudoral eccrine de l'homme, unique chez les mammifères par l'importance de son développement <sup>[14]</sup>.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** sécrétion sudorale, glande eccrine, sueur, hidroméiose.

## Introduction

La glande est un tube borgne, dont la moitié distale pelotonnée est logée dans un golfe hypodermique au sein du derme profond, et dont la moitié proximale, rectiligne dans son trajet dermique, est enroulée en vrille dans sa traversée de l'épiderme (fig 1). Sa longueur totale est d'environ 5 mm <sup>[31]</sup>, mais peut varier d'un facteur de 2 à 5 selon les individus et parallèlement à sa production : 2 à 20 nL/min <sup>[26]</sup>. Les glandes eccrines revêtent la totalité du corps, à l'exception des lèvres, du gland et de la face interne du prépuce, du clitoris et des petites lèvres <sup>[14]</sup>. Le nombre de glandes est définitif à la naissance. Leur densité est la plus forte sur les paumes et plantes, le front et les joues. Pour les autres zones corporelles, la séquence indiquée au tableau I <sup>[28]</sup> n'est pas toujours respectée. D'ailleurs, le compte précis a peu d'importance car environ 50 % des glandes semblent ne pas fonctionner et sont inexcitables pharmacologiquement <sup>[15]</sup>. Cette inactivité peut résulter d'un blocage naturel et spontané du canal excréteur dans son trajet intraépidermique, car le *stripping* du stratum corneum augmente à la fois le débit sudoral et le nombre d'orifices sécrétants <sup>[9]</sup>.

## Méthodes d'études de la sécrétion sudorale

In vivo, on peut simplement observer l'issue pulsatile de sueur au stéréomicroscope, par épi-illumination et sans coloration. Cette technique, utilisée pour la première fois par Galilée <sup>[14]</sup>, permet aujourd'hui l'enregistrement du phénomène et, grâce à l'analyse d'image, sa quantification. On peut aussi repérer les orifices sudoraux sur des moulages de la surface cutanée en polymère siliconé examinés au microscope électronique à balayage : ils sont situés sur les plateaux délimités par les sillons, mais jamais dans ces

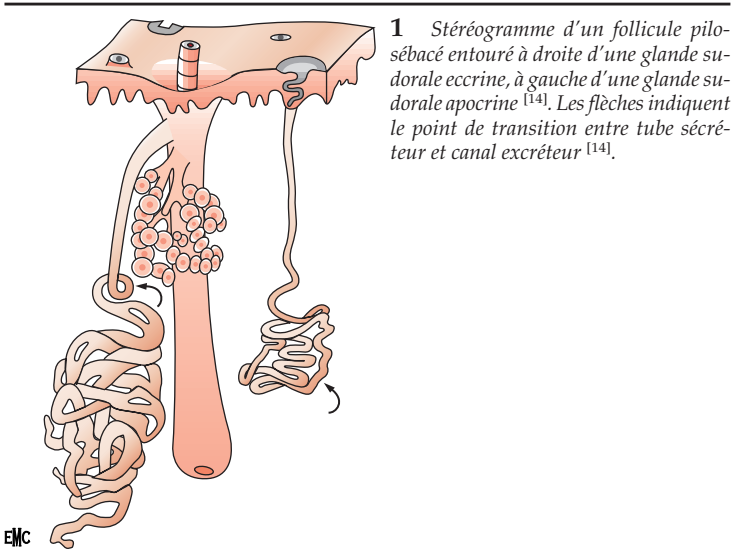


Tableau I. – Nombre d'orifices sudoraux par centimètre carré (moyenne et son erreur standard) observés sur le versant épidermique après séparation dermoépidermique <sup>[28]</sup>.

Plantes	620 ± 120
Front	360 ± 50
Joues	320 ± 60
Dos du pied	250 ± 5
Avant-bras	225 ± 25
Abdomen + aine	190 ± 5
Poitrine	175 ± 35
Dos + fesses	160 ± 30
Mollet	150 ± 15
Bras	150 ± 20
Cuisse	120 ± 10

derniers, ni aux orifices folliculaires. En cas de transpiration, une gouttelette de sueur (ou de vapeur d'eau) peut se constituer durant le temps de polymérisation du matériau de moulage ; elle témoigne de l'activité de la glande et peut permettre sa mesure <sup>[32]</sup>. Parmi les

Pierre Agache : Professeur émérite de dermatologie, faculté de médecine et de pharmacie, 25030 Besançon, France.  
Victor Candas : Directeur de recherches au CNRS, centre d'études de physiologie appliquée, rue Becquerel, 67200 Strasbourg, France.



nombreuses colorations porales, les plus courantes sont basées sur la présence d'eau (papier imprégné d'iode et d'amidon), d'ammoniaque (bleu de bromophénol), d'acides aminés (ninhydrine). Elles fournissent la distribution des glandes sécrétantes et, pour peu que l'on laisse le contact quelques secondes, une estimation (en unités arbitraires) du débit sudoral quantifiable par analyse d'image. L'impédance de la surface cutanée diminue beaucoup lors de la sécrétion sudorale et permet d'estimer celle-ci (réponse dite électrodermale). La mesure plus précise du débit sudoral nécessite le recours à des techniques plus complexes : pose de capsules dans lesquelles on fait passer un courant d'azote ou d'air d'humidité connue (le changement de celle-ci étant mesuré par un hygromètre), recueil et pesée de la sueur du sujet placé dans une baignoire adaptée.

Les études physiologiques *in vitro* utilisent des glandes sudorales de rat, de singe ou d'origine humaine, isolées par microdissection, et maintenues dans un milieu de survie [24]. Cette technique a permis des progrès considérables dans l'élucidation du fonctionnement biochimique du tube sudoral.

Pour recueillir de la sueur, on peut recourir à l'enveloppement dans un sac de plastique (paumes et plantes), à l'hyperthermie par l'exercice physique ou l'environnement thermique (sauna, cabine de PUVAthérapie), ou à l'utilisation d'agents pharmacologiques. Ces derniers sont principalement les substances cholinergiques et adrénergiques. Ils peuvent être administrés par voie intradermique ou, mieux, par ionophorèse.

Le recueil de la sueur pour analyse est délicat car il faut éviter une concentration artificielle due à l'évaporation de l'eau, et une contamination par les substances présentes à la surface de la peau ; à cet effet, certains ont collecté la sueur d'un seul canal après l'avoir entouré de vaseline. Sato et Dobson [25] ont montré que l'on pouvait connaître la composition de la sueur primitive et estimer *in vivo* la capacité de résorption saline du tube excréteur en traçant la courbe d'excrétion du sel en fonction de celle de la quantité totale de sueur lors d'une sudation cholinergique prolongée.

## Formation de la sueur

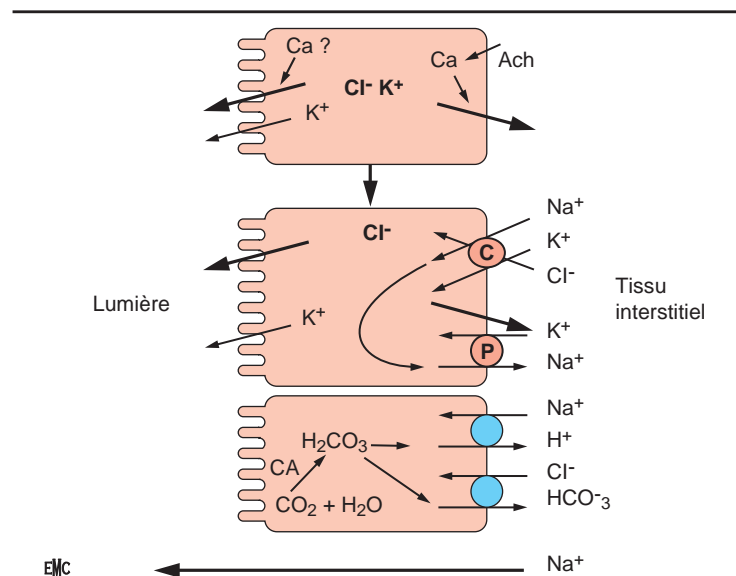
Elle comprend deux étapes : la sécrétion, qui aboutit à une sueur primitive, simple ultrafiltrat plasmatique ; puis, dans le canal excréteur, une modification de composition par réabsorption du Na et sécrétion de  $\text{NH}_4$ , aboutissant à la sueur définitive.

### SUEUR PRIMITIVE

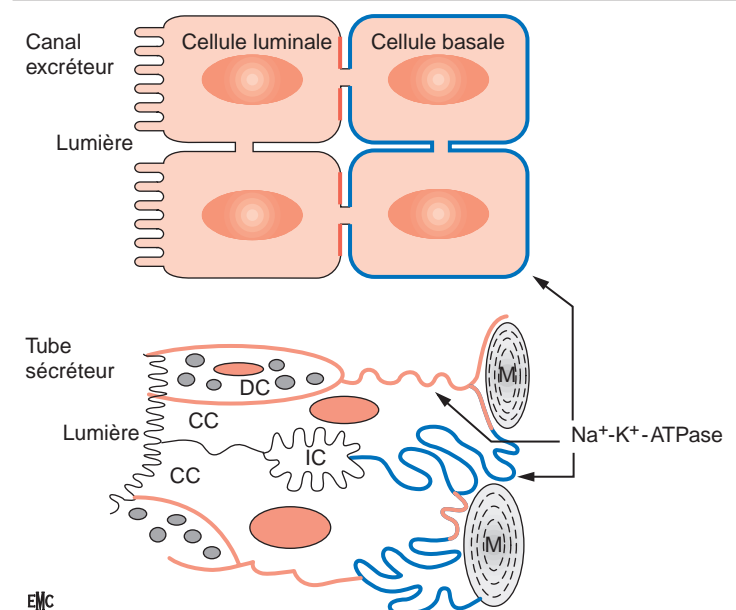
La partie sécrétrice comporte des cellules claires (séreuses) et des cellules sombres (muqueuses) selon l'aspect en microscopie optique. Les cellules claires sont le siège de production de la sueur primitive. Toutefois, à cette sécrétion séreuse s'ajoute un composant mucoïde comportant des mucopolysaccharides, sécrété par les cellules sombres. La production de la sueur primitive résulte d'une variation des perméabilités transmembranaires selon le schéma de la figure 2.

Au début de la stimulation par l'acétylcholine,  $\text{K}^+$  quitte la cellule par sa face basale et  $\text{Cl}^-$  par sa face luminale, suite à l'activation de leurs canaux spécifiques (fig 2A). Puis, durant la sudation (fig 2B), un cotransporteur permet à  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$  d'entrer passivement [30] dans la cellule en raison du potentiel électrochimique décroissant pour  $\text{Na}^+$ . L'ion  $\text{Cl}^-$  est transféré dans la lumière. Les deux autres retournent d'où ils venaient (recyclage),  $\text{Na}^+$  grâce aux pompes à sodium. L'ion  $\text{Na}^+$  passe dans la lumière par les espaces intercellulaires. Des échanges de  $\text{H}^+$  contre  $\text{Na}^+$  et de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  contre  $\text{Cl}^-$  peuvent aussi être impliqués (fig 2C). Le cotransporteur, clé du mécanisme, est sensible aux diurétiques de l'anse tels que le furosémide et le bumétamide. L'activation initiale par l'acétylcholine passerait par l'augmentation de la concentration cellulaire en  $\text{Ca}^{++}$  libre.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique inhibent aussi la sudation. L'énergie nécessaire aux pompes à sodium est fournie par une



**2** Schéma des transports ioniques lors de la production de sueur primitive par la cellule claire [26]. Phase initiale transitoire ; Ach : acétylcholine. Phase de sudation ; C : cotransporteur ionique ; P : pompe à sodium. Phase de sudation : échanges ioniques supplémentaires. CA : anhydrase carbonique. Flèches minces : échanges ioniques actifs. Flèches épaisses : échanges ioniques passifs.



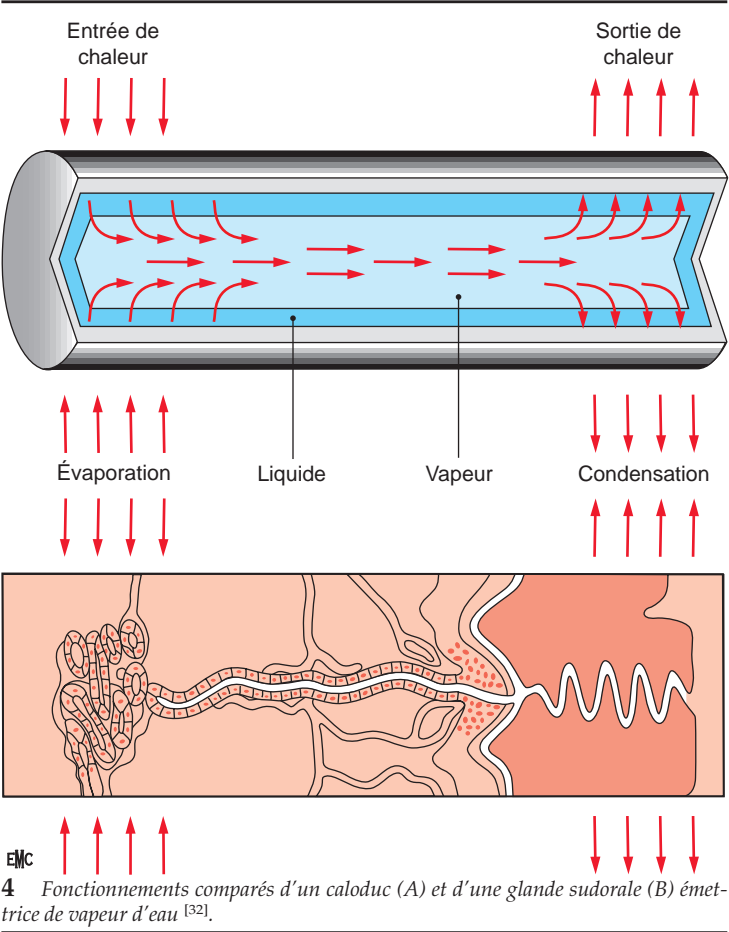
**3** Localisation des pompes à sodium (adénosine triphosphatase [ATPase]- $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -dépendante) membranaires (traits violets : forte densité ; traits rouges : faible densité) [26]. CC : cellule claire ; DC : cellule sombre ; IC : canalicule intercellulaire ; M : cellule myoépithéliale.

glycolyse (production de  $\text{CO}_2$  et de lactates). Les cellules claires, riches en glycogène, perdent celui-ci après une sudation, constatation faite également par les histologistes. Cependant, le glucose sanguin reste le substrat énergétique essentiel [24]. La sueur primitive est donc plus riche en lactates que le plasma.

### ÉLABORATION DE LA SUEUR DÉFINITIVE

La densité de la sueur définitive est inférieure à celle de la sueur primitive car tout au long du canal excréteur intradermique se produisent des phénomènes de réabsorption et de sécrétion. L'ion  $\text{Na}^+$  est réabsorbé par une paroi imperméable à l'eau, d'où dilution de la sueur. Il est ensuite expulsé vers l'interstitium par les pompes à sodium dont la localisation immunohistochimique est présentée figure 3.

Le débit de réabsorption du sodium est cependant limité ; de sorte qu'en cas de sudation profuse, les capacités de réabsorption sont



débordées et la concentration de la sueur finale en sodium (NaCl) augmente linéairement avec la quantité de sueur émise [25]. La sueur devient salée après un effort violent et prolongé. La diminution de la capacité de résorption du sodium est une des caractéristiques de la mucoviscidose, où le « test à la sueur » révèle une concentration en NaCl excessive, même pour une sudation à faible débit.

Excrétion sudorale

L'excrétion sudurale est pulsatile. Il suffit d'examiner la pulpe digitale sous un microscope pour voir apparaître à intervalles réguliers au niveau des pores une microgouttelette brillante qui s'évapore en quelques secondes. La fréquence va de 0,3 à 12 sécrétions par minute selon les individus, circonstances et régions corporelles. Elle pourrait relever de la contraction des cellules myoépithéliales périphériques distendues par l'afflux de liquide.

Nadel et al [18] puis Thiele et al [31, 32] ont émis l'hypothèse que les glandes sudorales pourraient être actives, même en l'absence de sudation visible, selon le mécanisme du caloduc (*heat pipe*). Dans ce modèle, la sueur s'évapore à la partie proximale du canal excréteur, et la vapeur d'eau chemine dans le canal vers la surface. Au cours de son ascension, néanmoins, une partie va se condenser en contact de parois plus froides, puisqu'il existe dans la peau un gradient thermique non négligeable. L'eau de condensation redescend dans le canal par capillarité ou électro-osmose (en raison du gradient de concentration de NaCl entre les extrémités du canal) (fig 4), et le cycle recommence. Le résultat est un transfert de chaleur vers la surface à très grande efficacité et coût énergétique pratiquement nul. Les calculs de Nadel et al [18], puis de Thiele et al [31] montrent que ce mécanisme suffirait à évacuer environ 30 W, soit 40 % de la thermogenèse du métabolisme basal (75 à 85 W).

Tableau II. – Composition comparée de la sueur et du plasma, d'après [26].

	Sueur	Plasma
Densité	< 1,006	1,03
Osmolalité (mOsm/L)	150	280
pH	5 à 7	7,38
Protéines totales (mg/mL)	0,15 à 0,25	70 à 80
Glucose (µg/mL)	2 à 5	700 à 1 000
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	< 40	140
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	< 20	103
CO <sub>3</sub> H (mmol/L)	15 à 20	20 à 25
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4 à 20	4 à 5
Urée (mg/mL)	0,15 à 0,25	0,15 à 0,25
Lactales (mmol/L)	10 à 15	< 2
Ammoniaque (mmol/L)	0,5 à 8	0,025 à 0,16

Composition de la sueur définitive

(tableau II) [22, 26]

La sueur est un ultrafiltrat plasmatique appauvri en NaCl et en glucose, sans protéine plasmatique mais additionné de petites quantités de polypeptides et protéines de faible poids moléculaire d'origine sudoripare (notamment des sialomucines, des enzymes protéolytiques et de l'*epidermal growth factor* [EGF], probablement sécrétés par les cellules sombres), acidifié (acides lactique et pyruvique) et enrichi en ammoniaque. Son delta cryoscopique de 0,33 °C atteste de sa dilution par rapport au plasma (0,56 °C). La concentration élevée en ammoniaque provient d'une excrétion de NH<sub>3</sub> par le tube excréteur, qui croît avec l'acidité de la sueur [26]. Lactates et pyruvates proviennent de l'utilisation énergétique du glucose par les cellules. Urée, K<sup>+</sup>, CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> sont à des concentrations voisines de celles du plasma.

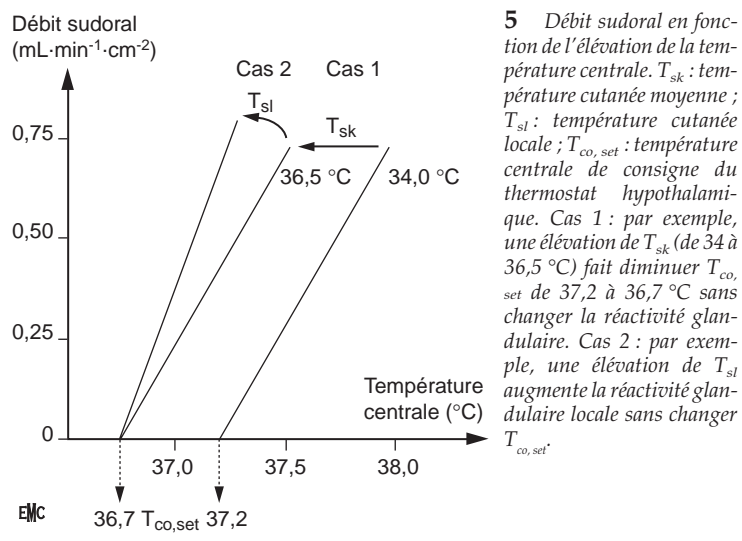
Régulation de la sudation

Le seul moyen dont l'homme dispose pour lutter contre la chaleur lorsque la température extérieure est supérieure à celle de la neutralité thermique, est la mise en œuvre de la sudation. Mais seule l'évaporation de cette sudation est efficace, d'où la mise en œuvre par l'organisme de deux mécanismes complémentaires, l'un tendant à favoriser l'étalement de la sueur sur la surface cutanée (abaissement de sa tension de surface), l'autre à réduire autant que possible le ruissellement de la sueur (hidroméiose). Le contrôle et la régulation de la température corporelle se font au niveau du « thermostat », situé dans l'hypothalamus antérieur (zone préoptique) par référence à sa « température de consigne » [18]. Les voies efférentes, bien qu'empruntant le système orthosympathique, sont cholinergiques. Si la température du sang qui irrigue le thermostat devient supérieure à la température de consigne, les réactions de lutte contre la chaleur sont déclenchées, et l'intensité de la sudation est une fonction linéaire de la différence (fig 5) (abscisse) et de la réactivité de la glande (fig 5) (pente de la droite).

Une élévation de la température cutanée moyenne peut abaisser le point de consigne : le début de la transpiration est plus précoce (fig 5) (cas 1), ou inversement le refroidissement de la peau peut l'élever (aux sports d'hiver, on transpire moins vite) [17]. De plus, une élévation de la température cutanée locale (sans changement de la température cutanée moyenne) peut augmenter la réactivité glandulaire locale (fig 5) (cas 2, la pente de la droite augmente), ou inversement. Néanmoins, il n'est pas impossible d'observer paradoxalement un débit sudoral plus intense sur une zone moins chaude [1].

Débit sudoral

L'activité glandulaire sudorale est marquée par une extraordinaire variabilité. Les débits peuvent atteindre 3 mg·min<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup> au niveau



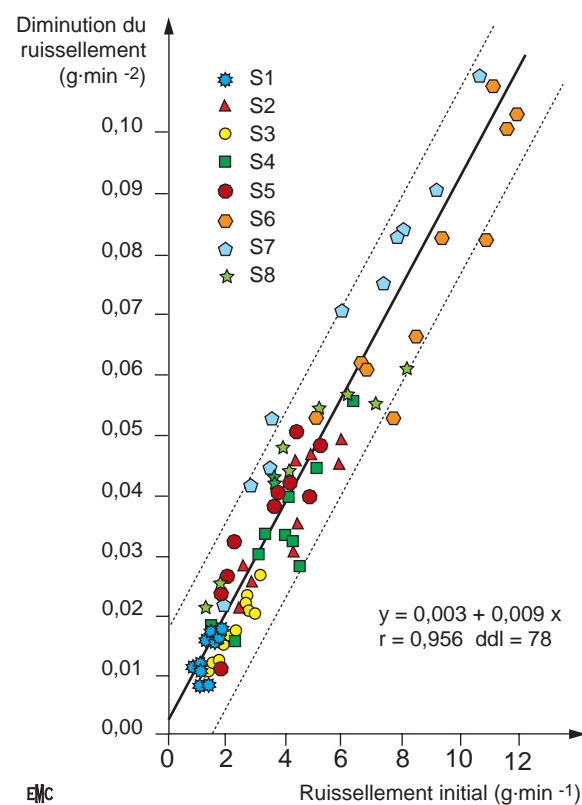
**5** Débit sudoral en fonction de l'élévation de la température centrale.  $T_{sk}$  : température cutanée moyenne ;  $T_{sl}$  : température cutanée locale ;  $T_{co, set}$  : température centrale de consigne du thermostat hypothalamique. Cas 1 : par exemple, une élévation de  $T_{sk}$  (de 34 à 36,5 °C) fait diminuer  $T_{co, set}$  de 37,2 à 36,7 °C sans changer la réactivité glandulaire. Cas 2 : par exemple, une élévation de  $T_{sl}$  augmente la réactivité glandulaire locale sans changer

du front et des mains [7]. Lors du travail à la chaleur, on trouve des valeurs moyennes de  $2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  [8] alors qu'au repos, elles sont de l'ordre de  $1 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  [13]. On ne sait pas encore si l'augmentation du débit sudoral global correspond à une augmentation des capacités de toutes les zones cutanées (origine centrale) ou à un effet local (entraînement glandulaire) ou à une redistribution des activités sudorales, vers les extrémités notamment [11]. En effet, les différents segments corporels n'ont pas la même densité de glandes sudorales, vraisemblablement du fait que les zones cutanées, équipées du même nombre de glandes chez le nouveau-né, voient ensuite leur surface se développer différemment.

#### FACTEURS BIOLOGIQUES

L'âge est un facteur important. De 1 à 6 jours après la naissance, l'ionophorèse de pilocarpine induit une faible sudation. Le débit double à 1 à 2 mois et reste à ce niveau durant la petite enfance. Il augmente de nouveau à la puberté et jusque vers 40 ans, puis décroît à la sénescence. Cependant, l'entraînement sudoral (par activité physique ou par exposition quotidienne à la chaleur [12]) stimule les capacités sécrétoires et permet de maintenir, même avec l'âge, un débit de sueur semblable à celui observé chez des adultes plus jeunes. Le mécanisme de cette acclimatation reste débattu : augmentation de la sensibilité hypothalamique [19] ; augmentation de la sensibilité des glandes [5, 6]. Dès la puberté et pendant toute l'existence, le débit sudoral apparaît supérieur d'environ un tiers dans le sexe masculin [15] ; cependant, selon nous, cette différence ne semble dépendre que du poids ou de la taille qui reflètent les besoins sudoraux réels. La sensibilité des glandes eccrines aux stimuli sudorigènes, thermiques ou pharmacologiques, augmente l'été. En environnement chaud et humide, donc de réduction de l'évaporation, il est possible que la sudation devienne excessive et noie la surface cutanée comme les canaux excréteurs. Le gonflement du stratum corneum hyperhydraté peut alors comprimer la portion spiralée du canal et réduire la sudation.

Le phénomène dit d'hydroméiose (en grec : réduction de sueur) correspond à une diminution du débit global de sueur au cours d'une sudation profuse. Comme le montre la figure 6, le ralentissement du ruissellement est proportionnel au débit de ruissellement, et non au débit sudoral total, donc n'altère pas le débit évaporatoire total [3]. Ceci prouve que le phénomène d'hydroméiose ne traduit ni une fatigue sudorale, ni une déshydratation, ni un moyen d'économiser l'eau corporelle (cette économie n'en est que la conséquence). Le mécanisme intime de l'hydroméiose n'est pas connu ; il ne semble pas assujéti à l'augmentation des hormones de conservation de l'eau [2], ni même à un mécanisme central, mais plutôt à des phénomènes physiques à la surface de la peau (l'occlusion canalaire par exemple). L'hydroméiose peut être



**6** Diminution du ruissellement (ordonnée) en fonction du débit de ruissellement initial (abscisse). S1 à S8 : sujets [3].

considérée comme reflétant la fin de la « sursudation » nécessaire à la mouillure complète de la surface cutanée, ceci pour permettre un maximum d'évaporation [4]. L'humidité de la surface cutanée est par la suite maintenue par une sudation continue mais à débit moindre. Ceci expliquerait, entre autres, pourquoi les indigènes des pays chauds ne présentent pas de « sursudation ».

À l'opposé, une stimulation pharmacologique répétée et excessive peut engendrer une « fatigue » sudorale, caractérisée par une diminution du nombre des glandes actives et de leur débit [15].

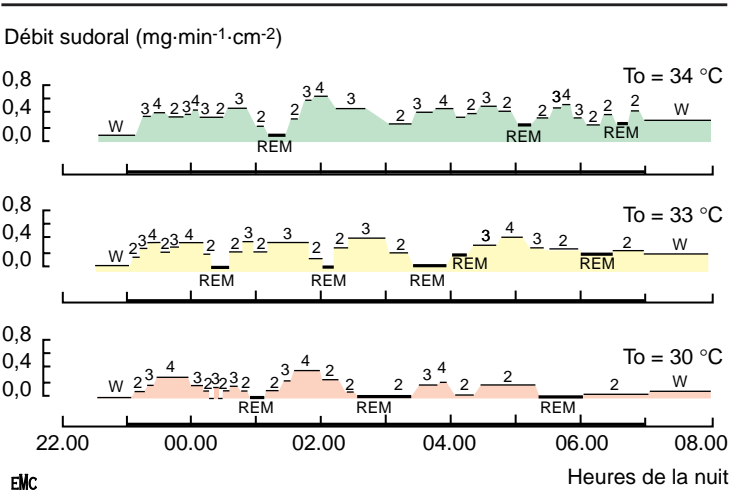
#### AUTRES FACTEURS

La sensibilité du système nerveux central peut être modifiée par des facteurs non thermiques. Si l'alcool semble avoir peu d'effet [8], les antipyrétiques (type acide acétylsalicylique) sont dépresseurs. L'osmoconcentration plasmatique (ou l'injection de NaCl) réduit l'activité sudorale, et inversement en cas d'osmodilution. Par ailleurs, l'hypovolémie réduit le débit sudoral alors que l'hypervolémie n'est pas stimulante. Dans le cas de maintien de débits sudoraux élevés sans prise suffisante de boisson, la déshydratation qui en résulte s'accompagne d'hypovolémie et d'osmoconcentration, deux facteurs agissant de façon synergique négativement sur la commande centrale sudorale : la réduction d'évaporation qui s'ensuit peut conduire au coup de chaleur. L'hyponatrémie trouvée chez des sujets ayant abusivement consommé de l'eau minérale sous effort à la chaleur est sans conséquence thermophysique mais peut entraîner des fuites sodiques dues à la sudation, entraînant des pertes de performance irréversibles.

#### SUDATION PSYCHIQUE, SUDATION RÉFLEXE, SUDATION NOCTURNE

Outre la sudation dite « thermique » qui trouve son origine dans l'information du système thermorégulateur, on connaît la sudation psychique ou psychogénique qui reflète surtout l'émotion, la peur, le « stress ». Elle peut être localisée au niveau des paumes, du front (« sueur froide ») ou généralisée (froideur dans le dos). Aux paumes





7 Évolution du débit sudoral thoracique pendant le sommeil à trois températures ambiantes ( $T_o$ ) différentes. En abscisse : heures de la nuit. W : éveil ; REM : sommeil paradoxal ; 2 : sommeil lent léger ; 3, 4 : sommeil à ondes lentes. On remarque que la sudation croît avec  $T_o$  et est maximale durant les phases 3, 4 [23].

et plantes, la sudation psychique, grâce à la disposition régulière des pores sudoraux au sommet des crêtes dermatoglyphiques, augmente le coefficient de friction de la peau et de ce fait améliore la préhension et l'adhérence au sol, ce qui chez l'homme primitif vivant dans un environnement sec, était spécialement important.

Il existe également une sudation réflexe de vitesse de réponse très rapide (2 à 7 s) [20] suite à l'ingestion de boisson chez le sujet mal hydraté : ce réflexe potohidrotique, indépendant de la température du fluide ingéré, disparaît après réhydratation. En matière d'influence réflexe, on peut citer aussi l'effet exercé par une pression unilatérale sur le thorax sous-axillaire, qui renforce la sudation du même côté en inhibant la sudation controlatérale [30].

Bien que plus faible qu'à l'état de veille [21], une sudation thermogénique survient fréquemment lors du sommeil. Maximale aux stades 1 et 2 ou dans la phase à ondes lentes, elle diminue ou s'annule lors du sommeil paradoxal [10, 23] (fig 7). Même en condition de thermoneutralité, la présence épisodique de bouffées sudorales à certains stades du sommeil (stades 1 et 2 ou paradoxal) témoigne des fluctuations de la valeur du point de consigne hypothalamique, vraisemblablement sous des influences hormonales [16]. En dehors de toute stimulation thermique, la sudation associée à des rêves de type émotionnel est une sudation psychogénique [29].

### Sudation pharmacologique

L'acétylcholine libérée par les terminaisons orthosympathiques du plexus nerveux pérисudoral est le stimulant physiologique de la

sudation. Les substances cholinergiques ont le même effet. Pour une stimulation expérimentale, l'acétylcholine n'est pas utilisable en raison de sa rapide destruction in situ par la cholinestérase. On utilise l'acétyl- $\beta$ -méthylcholine (Mecholyl®), la carbamylcholine (Carbachol®) ou la pilocarpine. Toutes ces substances agissent aussi bien par voie systémique que locale. Leur effet est supprimé par les anticholinergiques et notamment l'atropine.

L'adrénaline et les substances  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques déterminent également une réponse sudorale. Cependant, ces substances agissent surtout par voie locale. On pense que lors d'administration systémique, la vasoconstriction pérисudorale précède et empêche la sudation, probablement par « asphyxie » cellulaire. La réponse adrénergique est beaucoup moins intense que la réponse cholinergique et n'est pas facilitée par une élévation de la température cutanée [26]. Elle ne semble pas physiologique chez l'homme où elle ne représente qu'un vestige phylogénétique, alors qu'elle est physiologique chez la plupart des mammifères.

Le vasoactive intestinal peptide (VIP) stimule aussi la sécrétion sudorale et amplifie la sécrétion adrénergique en stimulant l'accumulation d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique dans les cellules sudoripares.

### Conclusion

Le système sudoral humain est unique parmi les espèces animales tant par sa richesse que par son mécanisme d'induction cholinergique. Sa température centrale au repos étant de 37 °C, il fallait une capacité d'évacuation thermique puissante et rapide pour permettre des efforts physiques considérables et dans un climat tropical, sans qu'elle ne s'élève de plus de 4 °C. Tout le système semble organisé pour permettre une évaporation maximale sur une surface maximale, avec le souci d'économiser l'eau corporelle. En dehors de ces situations extrêmes, les débits sudoraux montrent de surprenantes variations qui ont rendu son étude in vivo difficile et parfois hasardeuse. D'un point de vue pratique, les mesures semi-quantitatives, avec ou sans ionophorèse de pilocarpine, par repérage des pores sudoraux et analyse d'image, restent pour le clinicien le meilleur moyen de détecter un trouble de la sudation. Bien entendu, la sueur a aussi d'autres fonctions que la thermorégulation. Aux paumes et plantes, elle est un facteur important d'adhérence aux objets ou au sol. Ailleurs, elle contribue à l'acidité de la surface cutanée, ce qui a d'importantes conséquences sur la flore résidente. Les lactates facilitent la desquamation épidermique. Par sa faible énergie de surface, la sueur abaisse celle de la peau et de ce fait la rend plus mouillable. Enfin, elle excrète certaines substances (griséofulvine, kétoconazole), permettant leur action thérapeutique à la surface cutanée [26].

### Références ➤

Références

[1] Amoros C. Influences de la charge thermique et de l'état de vigilance sur la réponse sudorale à des stimulations thermiques locales. [thèse], Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1987 : 1-181

[2] Candas V. Adaptation to extreme environments: thermophysiological changes in man during humid heat acclimation. In : Dejours P ed. Comparative physiology of environmental adaptation (vol 2). Basel : Karger, 1987 : 76-93

[3] Candas V, Brandenberger G, Lutz-Bucher B, Follenius M, Libert JP. Endocrine concomitants of sweating and sweat depression. *Eur J Appl Physiol* 1984 ; 52 : 225-229

[4] Candas V, Libert JP, Vogt JJ. Effect of hidromeiosis on sweat drippage during acclimation to humid heat. *Eur J Appl Physiol* 1980 ; 44 : 123-133

[5] Chen WY, Elizondo RS. Peripheral modification of thermoregulatory function during heat acclimation. *J Appl Physiol* 1974 ; 37 : 367-373

[6] Collins KJ, Crockford GW, Weiner JS. The local training effect of secretory activity on the response of eccrine sweat glands. *J Physiol* 1966 ; 184 : 203-214

[7] Cotter JD, Patterson MJ, Taylor NA. The topography of eccrine sweating in humans during exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995 ; 71 : 549-554

[8] Desruelle AV, Boisvert P, Candas V. Alcohol and its variable effect on human thermoregulatory response to exercise in a warm environment. *Eur J Appl Physiol* 1996 ; 74 : 572-574

[9] Gordon BI, Maibach HI. On the mechanism of the inactive eccrine human sweat gland. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 66-68

[10] Hénane R, Buguet A, Roussel B, Bittel J. Variations in evaporation and body temperatures during sleep in man. *J Appl Physiol* 1977 ; 42 : 50-55

[11] Höfler W. Changes in regional distribution of sweating during acclimatization to heat. *J Appl Physiol* 1968 ; 25 : 503-506

[12] Ladell SS. Assessment of group acclimation to heat and humidity. *J Physiol* 1951 ; 115 : 296-312

[13] Libert JP, Candas V, Vogt JJ, Mairiaux PH. Central and peripheral inputs in sweating regulation during thermal transients. *J Appl Physiol* 1982 ; 52 : 1147-1152

[14] Montagna W. The structure and function of skin. New York : Academic Press, 1962 : 312-373

[15] Montagna W, Parakkal PF. The structure and function of skin; New York : Academic Press, 1974 : 366-411

[16] Muzet A, Libert JP. Effects of ambient temperature on sleep in man. In : Koella WP, Ruther E, Schulz H eds. Stuttgart : Gustav Fisher Verlag, 1985 : 74-76

[17] Nadel ER, Bullard RW, Stowijk JA. Importance of skin temperature in the regulation of sweating. *J Appl Physiol* 1971 ; 31 : 80-87

[18] Nadel ER, Mitchell JW, Saltin B, Stowijk JA. Peripheral modifications to the central drive for sweating. *J Appl Physiol* 1971 ; 31 : 828-833

[19] Nadel ER, Pandolf KB, Roberts MF, Stolwijk JA. Mechanisms of thermal acclimation to exercise and heat. *J Appl Physiol* 1974 ; 37 : 515-520

[20] Nicolaidis S. Réflexe poto-hidrotique et son rôle dans la régulation thermique et hydrominérale. *Arch Sci Physiol* 1970 ; 24 : 397-408

[21] Ogawa T, Satoh T, Tagaki T. Sweating during night sleep. *Jpn J Physiol* 1967 ; 17 : 135-148

[22] Robinson S, Robinson AM. Chemical composition of sweat. *Physiol Rev* 1954 ; 34 : 202-220

[23] Sagot JC, Amoros C, Candas V, Libert JP. Sweating responses and body temperatures during nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol* 1987 ; 252 : R462-R470

[24] Sato K. The physiology and biochemistry of the eccrine sweat gland. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1977 ; 79 : 51-131

[25] Sato K, Dobson RL. Enzymatic basis for the active transport of sodium in the duct and the secretory portion of the eccrine sweat gland. *J Invest Dermatol* 1970 ; 55 : 53-56

[26] Sato K, Kang WH, Sato F. Eccrine sweat glands. In : Goldsmith LA ed. Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin. Oxford : Oxford University Press, 1991 : 741-762

[27] Slegers JF. The influx and outflux of sodium in the sweat gland. *Dermatologica* 1966 ; 132 : 152-174

[28] Szabo G. The number of eccrine sweat glands in human skin. In : Montagna W, Ellis RA, Silver AF eds. Advances in biology of the skin (vol 3). Eccrine sweat glands and eccrine sweating. Oxford : Pergamon Press, 1962 : 1-5

[29] Tagaki K. Physiological and behavioral temperature regulation : sweating during sleep. In : Hardy, Gagge, Stolwijk, Thomas eds. ch 45 : 669-675

[30] Tagaki K, Sagurai T. A sweat reflex due to pressure on the body surface. *Jpn J Physiol* 1950 ; 1 : 22-28

[31] Thiele FA, Reay DA, Mali JW, De Jongh GJ. A possible contribution to heat transfer through human skin by the eccrine (atrichial) sweat gland. In : Stüttgen G, Spier H, Schwarz E eds. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten : Ergänzungswerks Band I/4B : Normal and pathologic physiology of the skin III. Berlin : Springer-Verlag, 1981 : 123-190

[32] Thiele FA, Van Sneden KG. Relationship between skin temperature and the insensible perspiration of the human skin. *J Invest Dermatol* 1966 ; 47 : 307-312

# Physiologie du système pigmentaire

F Mantoux  
JP Ortonne

**Résumé.** – La couleur de la peau résulte chez l'homme de la synthèse et de la distribution de mélanines dans l'épiderme et les follicules pileux. Il s'agit de pigments produits par les mélanocytes, cellules spécialisées dérivées des crêtes neurales. Les mélanines forment un groupe de composés hétérogènes ayant des propriétés physicochimiques et photobiologiques distinctes. Le principal stimulus de la mélanogenèse chez l'homme est le rayonnement solaire ultraviolet. Il est admis que le principal rôle biologique des mélanines est la protection contre les effets délétères du rayonnement solaire. Des données récentes suggèrent cependant que les fonctions des mélanines et du système pigmentaire sont beaucoup plus complexes. Les mélanocytes sont en effet capables de synthétiser et sécréter de nombreux facteurs de croissance et cytokines ; il est donc probable qu'ils interviennent dans des voies de régulation biologiques distinctes de la mélanogenèse. Dans les dix dernières années, de nombreux gènes de régulation de la coloration du pelage chez la souris ont été identifiés et clonés, et leurs homologues humains caractérisés. Ceci a conduit à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires intervenant dans les processus de pigmentation normale et anormale chez l'homme.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** mélanocyte, mélanocytogenèse, mélanine, mélanogenèse, tyrosinase,  $\alpha$ MSH (alpha melanocyte stimulating hormone), agouti, mélanosome, pigmentation, ultraviolets.

## Introduction

La couleur de la peau, des cheveux et des poils résulte de l'activité sécrétrice de cellules spécialisées, les mélanocytes. Ces cellules situées dans la couche basale de l'épiderme et dans le bulbe des follicules pileux ont les mélanoblastes pour précurseurs. Ces cellules migrent précocement durant la vie embryonnaire depuis les crêtes neurales jusqu'à leurs différents territoires définitifs, puis se multiplient et se différencient en mélanocytes, avec acquisition de la capacité à synthétiser et distribuer dans ces tissus des pigments particuliers, les mélanines. La synthèse des mélanines met en jeu une série de réactions enzymatiques, et se déroule à l'intérieur d'organites spécialisés des mélanocytes, les mélanosomes. Durant cette synthèse, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires, puis transférés vers les kératinocytes, où ils vont subir une dégradation progressive.

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets, ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques...).

## Embryogenèse du système pigmentaire (mélanocytogenèse)

Les mélanocytes ont pour précurseurs les mélanoblastes, cellules dérivées de la crête neurale. Les crêtes neurales sont deux structures transitoires situées à la partie dorsale du tube neural, d'où dérivent, outre les mélanocytes, plusieurs lignées cellulaires, telles que des cellules de soutien du système nerveux, certains neurones (ganglions spinaux, ganglions entériques...), les cellules de la médullosurrénale et certaines cellules osseuses et mésenchymateuses du squelette facial<sup>[33]</sup>.

Ces cellules ont des précurseurs communs totipotents qui se différencient progressivement durant leur migration des crêtes neurales jusqu'à leur(s) territoire(s) cible(s). Ces précurseurs quittent les crêtes neurales par leur partie postérieure et se dirigent vers une « zone d'attente » située en arrière de la partie dorsale des somites en formation. Chez l'oiseau, il a été montré que la détermination vers un phénotype mélanocytaire des cellules pluripotentes intervenait très précocement, avant même l'arrivée dans cette région<sup>[7]</sup>. L'événement moléculaire responsable de ce phénomène reste inconnu. La plupart des cellules vont ensuite migrer à la face interne des somites selon une voie ventromédiale. Seuls les mélanoblastes empruntent un trajet différent et cheminent selon une voie dorsolatérale entre l'ectoderme et le dermomyotome. Dès la huitième semaine de vie embryonnaire chez l'homme, ils vont pénétrer et proliférer dans le mésoderme sous-épidermique, puis coloniser l'épiderme et les follicules pileux. Ils vont alors rapidement

F Mantoux : Assistant-chef de clinique.

Jean-Paul Ortonne : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de dermatologie, hôpital Archet 2, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France.



Tableau I. – Gènes intervenant dans la pigmentation cutanée.

Locus murin	Produit du gène et fonction(s) connue(s) ou supposée(s)	Maladie humaine
Gènes intervenant dans l’embryogenèse du système mélanocytaire		
<i>Spotch</i>	PAX-3 : facteur de transcription/activation du promoteur du MITF	WS de types 1 et 3
<i>Microphthalmia</i>	Microphthalmia : facteur de transcription	WS de type 2
<i>Lethal spotting</i>	Endothéline 3 : facteur de croissance	WS de type 4
<i>Piebald-lethal</i>	Récepteur B aux endothélines	WS de type 4
<i>Dominant megacolon</i>	SOX-10 : modulateur transcriptionnel/ activation du promoteur du MITF	WS de type 4
<i>White spotting</i>	c-Kit : récepteur membranaire à tyrosine kinase (récepteur du MGF)	Piébaldisme
<i>Steel</i>	MGF- : facteur de croissance	-
Gènes intervenant dans la synthèse des mélanines et la régulation de la mélanogenèse		
<i>Albino</i>	Tyrosinase : enzyme de la mélanogenèse	AOC de type 1
<i>Pink-eyed dilution</i>	Protéine P : régulation du pH des mélanosomes	AOC de type 2
<i>Brown</i>	TRP-1 : enzyme de la mélanogenèse	AOC de type 3
<i>Slaty</i>	TRP-2 : enzyme de la mélanogenèse	-
<i>Underwhite</i>	MATP : transporteur transmembranaire	AOC de type 4
<i>OA1</i>	OA1 : protéine de la membrane des mélanosomes	AO de type 1
<i>Silver</i>	Pmel-17 : protéine de la matrice des mélanosomes	Cheveux argentés ?
<i>Mottled</i>	ATP7A : transporteur transmembranaire du cuivre	Maladie de Menkes
<i>Extension</i>	MCR-1 : récepteur à la MSH	Syndrome <i>red hair-fair skin</i>
<i>Agouti</i>	Protéine agouti : facteur inhibiteur de la mélanogenèse	-
Gènes contrôlant la structure et les fonctions des mélanosomes		
<i>OA1</i>	Protéine OA1 de la membrane des mélanosomes : rôle ?	AO de type 1
<i>Beige</i>	Protéine CHS-1 de la membrane des mélanosomes : rôle ?	Syndrome de Chediak-Higashi de type 1
<i>Pallid</i>	Pallidine ou syntaxine 13 : protéine de la membrane des mélanosomes	-
<i>Pale ear</i>	Protéine HPS-1 : protéine de la membrane des mélanosomes : régulation de l’adressage intracellulaire des mélanosomes ?	Syndrome de Hermansky-Pudlak de type 1
<i>Pearl</i>	Sous-unité β 3A de la protéine adaptatrice AP-3	Syndrome de Hermansky-Pudlak de type 2
<i>Cocoa</i>	Protéine HPS-3 : régulation de l’adressage intracellulaire des mélanosomes ?	Syndrome de Hermansky-Pudlak de type 3
<i>Light Ear</i>	Protéine HPS-4 : régulation de l’adressage intracellulaire des mélanosomes ?	Syndrome de Hermansky-Pudlak de type 4
Gènes impliqués dans le transport et la translocation des mélanosomes		
<i>Dilute</i>	Myosine V : transport des mélanosomes	Syndrome de Griscelli-Prunieras de type 1
<i>Ashen</i>	Rab-27 : transport des mélanosomes	Syndrome de Griscelli-Prunieras de type 2
<i>Leaden</i>	Mélanophiline	?
	PAR-2 : récepteur à sept domaines transmembranaires de la membrane des kératinocytes impliqué dans le processus de cytophagocytose des mélanosomes	-

MITF : Microphthalmia ; MGF: *mast cell growth factor* ; AOC: albinisme oculocutané ; AO : albinisme oculaire ; TRP: *tyrosinase related protein* ; WS : Waardenburg syndrome ; PAR : *protease-activated-receptor* ; MATP : *membrane associated transporter protein* ; MSH : *melanocyte stimulating hormone* ; HPS : Hermansky-Pudlak syndrome ; CHS : Chediak-Higashi syndrome.

se différencier en mélanocytes matures, avec apparition d’expansions cytoplasmiques appelées dendrites mélanocytaires et début de synthèse des mélanines.

En empruntant des voies de migration identiques, des mélanoblastes vont aussi coloniser certaines structures oculaires (choroïde, stroma ciliaire et irien), auditives (organe vestibulaire, strie vasculaire du canal cochléaire) et nerveuses (leptoméninges). Seuls les mélanocytes de l’épithélium pigmenté de la rétine, qui dérivent de l’ectoderme neuronal de la partie antérieure du tube neural, empruntent une voie différente.

L’étude des hypomélanoses génétiques animales et humaines a conduit à l’identification de nombreux facteurs impliqués dans le contrôle de la mélanocytogenèse (*tableau I*).

**c-Kit**

C’est un récepteur membranaire exprimé à la surface des mélanoblastes, ayant pour ligand le *stem cell factor* (SCF) ou *mast cell growth factor* (MGF). Chez l’homme, des mutations du gène de c-Kit sont responsables du piébaldisme, affection se caractérisant par une absence de mélanocytes dans les zones les plus éloignées du point de départ des mélanoblastes (parties médianes du corps et des extrémités). Ceci fait évoquer un rôle du couple c-Kit/SCF dans la migration et/ou la survie des mélanoblastes<sup>[52]</sup>. Certains travaux récents suggèrent qu’ils auraient une fonction antiapoptotique sur les cellules mélanocytaires en migration<sup>[25]</sup>.

### Microphtalmia (MITF)

C'est une protéine faisant partie d'une famille de facteurs de transcription impliqués dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire et la régulation du développement. Chez l'homme, des mutations du gène du MITF ont été détectées chez des patients atteints de syndrome de Waardenburg de type II-A, qui se manifeste par une surdité et une hypomélanose localisée par absence de mélanocytes cutanés, iriens et pileux. La transfection de fibroblastes en culture avec un vecteur codant MITF conduit à l'expression de marqueurs de différenciation mélanocytaire (tyrosinase, *tyrosinase related protein* TRP-1 ou TRP-2) et modifie la morphologie de ces cellules vers un phénotype dendritique [53].

### PAX-3

C'est un facteur de transcription dont l'action n'est pas clairement établie. Une interaction PAX-3-MITF serait en jeu : PAX-3 stimulerait l'expression de MITF en se liant directement sur son promoteur [58]. Des mutations du gène PAX-3 humain ont été trouvées au cours de syndrome de Waardenburg de types I et III.

### Endothéline-3 (EDN3)

C'est un peptide vasoconstricteur dont le récepteur (EDNRB) est largement exprimé par les mélanoblastes. Il a été montré que l'EDN3 est in vitro un puissant mitogène des cellules pluripotentes des crêtes neurales et un inducteur de la différenciation de ces cellules vers les lignées mélanocytaire et gliale [31]. Chez l'homme, des mutations des gènes de l'EDN3 et de l'EDNRB sont à l'origine de syndrome de Waardenburg de type IV, qui associe une dépigmentation par absence de mélanocytes et un mégacôlon par absence de cellules gliales coliques [57].

### SOX-10

Chez l'homme, des mutations du gène de SOX-10 ont été rapportées au cours de syndrome de Waardenburg de type IV. SOX-10 est un facteur de transcription impliqué dans le développement et la survie des mélanoblastes, qui agit indirectement sur ces cellules en stimulant l'expression du MITF en coopération avec PAX-3. Cette action passe par la transactivation concomitante par SOX-10 et PAX-3 du promoteur du gène du MITF [8].

## Aspects cellulaires et subcellulaires du système pigmentaire

### DONNÉES MORPHOLOGIQUES

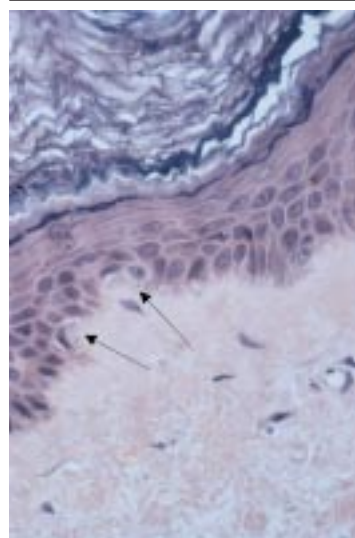
#### ■ Microscopie photonique

##### Colorations standards

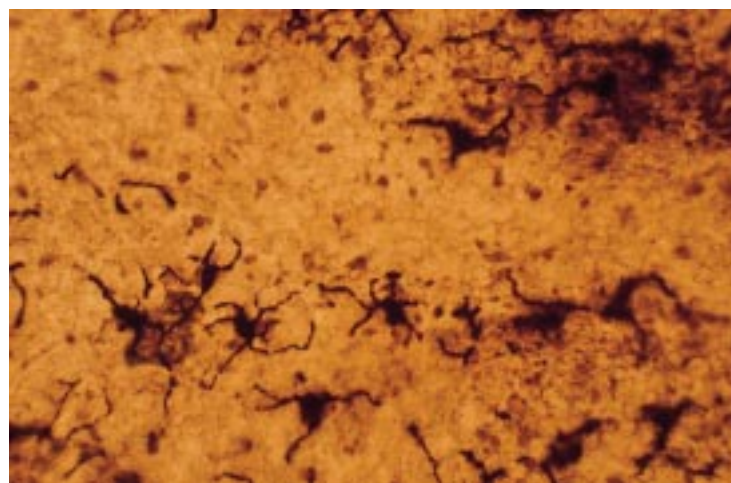
Sur les préparations de peau totale colorées par l'hématoxyline-éosine-safran, les mélanocytes apparaissent comme des cellules claires et globuleuses localisées dans l'assise basale de l'épiderme (fig 1). Deux méthodes permettent de mieux les visualiser : l'utilisation de colorations argentiques qui colorent chimiquement les mélanines en noir, et la dihydroxyphénylalanine (dopa)-réaction qui consiste à incuber les tissus non fixés dans une solution de dopa pour stimuler la production de mélanines. Les mélanocytes apparaissent alors sous la forme de cellules dendritiques brunes ou noires possédant des prolongements cytoplasmiques s'insinuant vers le haut entre les kératinocytes des assises suprabasales (fig 2).

##### Immunohistochimie

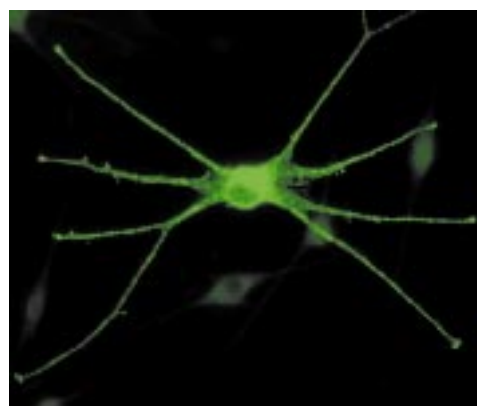
Les mélanocytes sont spécifiquement reconnus grâce à l'expression de l'antigène Melan-A/MART-1, de la tyrosinase et de TRP-1 (fig 3). Les mélanocytes expriment aussi de façon constitutive la protéine S100ab et la vimentine. L'anticorps HMB-45 reconnaît la



1 Mélanocytes dans l'assise basale de l'épiderme (flèches) (coloration hématoxyline-éosine-safran).



2 Dopa-réaction d'un épiderme normal en coupe horizontale.



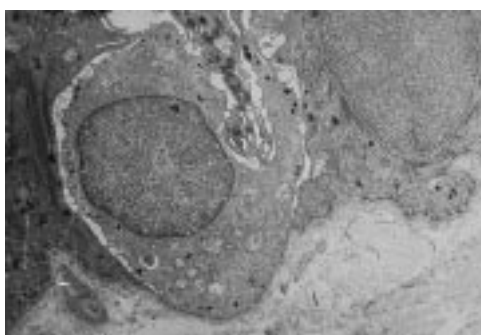
3 Examen en immunofluorescence (anticorps anti-tyrosinase related protein [TRP]-1) d'un mélanocyte humain normal en culture.

glycoprotéine pmel-17. Il est exprimé dans les mélanoblastes, les mélanocytes du bulbe pileux et les mélanocytes épidermiques activés (mais pas par ceux de l'épiderme adulte normal).

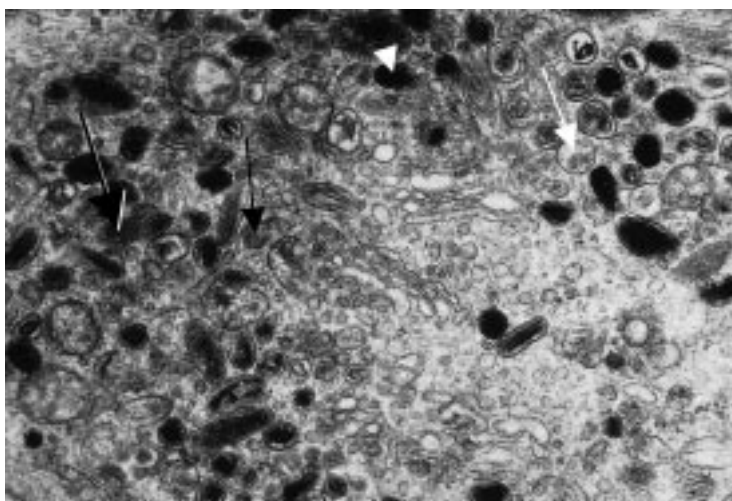
#### ■ Microscopie électronique

##### Morphologie des mélanocytes

Ils se distinguent des autres cellules de l'épiderme par les caractères négatifs suivants (fig 4) : absence de tonofilaments, de desmosomes et de granules de Langerhans, et surtout par la présence d'un organite spécifique, le mélanosome. Le cytoplasme du mélanocyte est plus clair que celui des autres cellules épidermiques et contient un appareil de Golgi souvent bien développé et de nombreuses



4 Microscopie électronique centrée sur un mélanocyte épidermique.



5 Microscopie électronique de la région périnucléaire d'un mélanocyte épidermique (flèche blanche : mélanosome stade I ; flèche d'épaisseur moyenne : mélanosome stade II ; flèche épaisse : mélanosome stade III ; tête de flèche : mélanosome stade IV).

lamelles ergastoplasmiques siégeant dans le corps cellulaire. Il existe aussi un réseau abondant de microtubules disposés parallèlement au grand axe des dendrites mélanocytaires. Le noyau des mélanocytes est en général bien arrondi, contenant une chromatine fine et un nucléole bien visible.

La morphologie des mélanocytes folliculaires est tout à fait comparable à celle des mélanocytes épidermiques. Des modifications mélanocytaires sont cependant observées durant le cycle pilaire, à type d'augmentation du volume cytoplasmique, de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique granuleux, et d'accroissement du nombre de mélanosomes au début de la phase anagène.

### Morphologie des mélanosomes

Les mélanosomes ont une morphologie différente selon le type de pigments synthétisés : les eumélanosomes sont les plus répandus et synthétisent des eumélanines ; les phaeomélanosomes produisent eux des phaeomélanines. Durant la synthèse des mélanines, les mélanosomes subissent de plus une maturation morphologique classée schématiquement en quatre stades évolutifs selon l'aspect observé en microscopie électronique.

#### • Eumélanosomes (fig 5)

- Stade I : vésicule sphérique limitée par une membrane et contenant un matériau granulaire fin ou filamenteux à forme hélicoïdale selon une périodicité de l'ordre de 20 nm.
- Stade II : structure ovoïde ou arrondie qui contient des filaments avec ou sans ponts croisés.
- Stade III : la structure interne est identique à celle des mélanosomes stade II, mais la synthèse des mélanines est active, ce qui se manifeste par l'apparition d'un matériau dense aux électrons sur la matrice filamenteuse.

– Stade IV : l'organite est ovulaire, opaque aux électrons et les structures internes se font complètement invisibles. Des « corps vésiculoglobulaires » clairs sont présents à la surface des mélanosomes où ils forment des protrusions localisées.

#### • Phaeomélanosomes

Il est aussi possible d'individualiser quatre types évolutifs de phaeomélanosomes. Ils se distinguent des eumélanosomes par une morphologie arrondie jusqu'au stade IV, une absence de matrice filamenteuse, et une mélanisation prenant place à l'intérieur de microvésicules, qui vont peu à peu s'obscurcir, conférant au final à l'organite un aspect granuleux irrégulier.

### POPULATION MÉLANOCYTAIRE DE LA PEAU HUMAINE ADULTE

Chez les mammifères, le système mélanocytaire peut être considéré comme un système essentiellement bicompartimental avec un compartiment épidermique et un compartiment folliculaire. Il existe un troisième compartiment extracutané, très minoritaire correspondant aux mélanocytes des muqueuses, semi-muqueuses et des yeux.

Chez un homme adulte, la masse mélanocytaire active et fonctionnelle de la peau peut être estimée de 1 à 1,5 cm<sup>3</sup>.

#### ■ Compartiment épidermique

Chez les humains, le compartiment épidermique est largement prédominant. L'activité mitotique basale des mélanocytes épidermiques est faible comparativement à celle des kératinocytes et s'accroît après irradiation par les ultraviolets (UV). Les mélanocytes se distribuent de façon homogène, à intervalle de distance régulier, ce qui permet presque de distinguer un territoire pour chaque cellule pigmentaire. Ils siègent dans la couche basale de l'épiderme, avec en moyenne un mélanocyte tous les 10 à 15 kératinocytes basaux, et émettent des prolongements cellulaires, les dendrites, qui vont entrer en contact avec les kératinocytes voisins et suprabasaux. Chaque mélanocyte établit ainsi des contacts avec une moyenne de 30 à 40 kératinocytes. Cet ensemble de cellules constitue une unité fonctionnelle, l'unité épidermique de mélanisation (UEM), concept qui, bien que très schématique, permet de modéliser les interactions mélanocytes-kératinocytes.

La densité de mélanocytes épidermiques mélaniquement actifs (dopa-positif) varie d'un point à l'autre du tégument. Elle est plus élevée sur la face, les avant-bras et la région génitale (2 000/mm<sup>2</sup>) que sur le reste du corps (900-1 500/mm<sup>2</sup>). Il est important de noter que la densité mélanocytaire au niveau d'un site anatomique donné est approximativement identique quel que soit le phototype des sujets étudiés. Les différences de pigmentation cutanée entre individus ne sont donc pas fonction du nombre d'UEM, mais liées à la quantité de mélanosomes dans chaque UEM. Le mode de distribution de ces mélanosomes dans les kératinocytes (isolé versus agrégats) aurait aussi une influence sur la coloration finale du tégument. Les variations de densité mélanocytaire interindividuelles dépendent de plusieurs facteurs :

- génétiques : le nombre de mélanocytes actifs et leur répartition sur le tégument sont génétiquement prédéterminés [26] ;
- environnementaux : une exposition unique aux radiations UV accroît le nombre de mélanocytes épidermiques actifs. Des expositions répétées entraîneraient une activation irréversible des cellules pigmentaires, ce qui expliquerait en partie les variations interindividuelles de densité mélanocytaire [16] ;
- sénescence : on observe avec l'âge une décroissance de la population de mélanocytes actifs. Dans les zones exposées, aussi bien que non exposées aux UV, cette perte a été estimée à environ 8 % tous les 10 ans. Il n'est pas établi si cette décroissance est liée à une véritable disparition des mélanocytes ou à une transformation de ceux-ci en une forme inactive (mélanocytes dopa-négatifs) [16] ;



– hormonaux : un (ou des) facteurs hormonal(aux) pourrai(en)t expliquer la grande densité mélanocytaire des organes génitaux externes masculins.

■ **Compartiment folliculaire**

Dans les follicules pileux actifs, les mélanocytes siègent au niveau de l’infundibulum de la paroi de la tige pileaire et dans la partie supérieure du bulbe pileaire au contact du sommet de la papille dermique. L’utilisation d’anticorps spécifiques des mélanocytes a aussi permis d’identifier une population de mélanocytes amélaniques (dopa-négatifs) à la partie moyenne et inférieure de la gaine épithéliale [4]. Des mélanocytes actifs ont aussi été détectés à ce niveau après photochimiothérapie, dermabrasion et exposition aux UV et aux rayons X [43].

La croissance et l’activité mélanogénique des mélanocytes sont étroitement liées aux phases du cycle pileaire. Au début de la phase anagène, des mélanocytes situés à la partie supérieure du bulbe pileaire vont proliférer et commencer à produire du pigment, qui va être transféré aux kératinocytes issus de la papille folliculaire lors de leur ascension vers le cortex et la médullaire de la tige pileaire. La mélanogenèse prend fin avant la fin de la phase anagène avec, pour conséquence, une absence de pigmentation de la partie proximale de la tige pileaire. Durant la phase suivante, c’est-à-dire la phase catagène, l’involution folliculaire propre à cette partie du cycle pileaire s’accompagne d’une disparition des mélanocytes bulbaires. Au début de la phase anagène suivante, une recolonisation mélanocytaire précoce du bulbe pileaire est observée. L’origine des mélanocytes impliqués dans cette recolonisation n’est pas clairement établie. Le réservoir mélanocytaire pourrait être constitué par les mélanocytes amélaniques situés au niveau de la protubérance de la gaine épithéliale externe et/ou par des mélanocytes du germe pileaire ayant survécu à l’involution folliculaire de la phase catagène précédente. La détection par microscopie électronique et immunohistochimie de mélanocytes amélaniques dans la capsule épithéliale en phase catagène et dans le germe pileaire en phase télogène plaide pour cette dernière hypothèse [14]. Les facteurs intervenant dans la repopulation mélanocytaire des bulbes pileaires au cours des cycles pileaires successifs sont mal connus. Certains travaux suggèrent un rôle central du SCF et de son récepteur c-Kit dans ce phénomène [9].

Comme dans l’épiderme, le nombre de mélanocytes folliculaires va en décroissant avec l’âge, entraînant à partir de la troisième décennie un grisonnement, puis à terme un blanchiment complet de la chevelure. Les mécanismes en jeu ont peu été étudiés. Une apoptose mélanocytaire impliquant la famille d’oncogènes Bcl-2 pourrait intervenir dans ce phénomène de dépopulation mélanocytaire [43].

**ADHÉSION ET MOBILITÉ MÉLANOCYTAIRE**

Le positionnement des mélanocytes dans l’épiderme est stabilisé par des interactions avec les kératinocytes et certains constituants de la membrane basale. La cadhérine-E, qui est exprimée in vitro par les mélanocytes et les kératinocytes, semble jouer un rôle important dans les interactions mélanocyte-kératinocyte [54]. Plusieurs intégrines interviennent aussi dans les interactions mélanocytes-kératinocytes et mélanocytes-composants de la membrane basale. L’expression des intégrines par les mélanocytes est restreinte à certains isotypes particuliers, en particulier  $\alpha$ v- $\beta$ 1 et  $\alpha$ 3- $\beta$ 1. Ceci suggère des interactions étroites avec certains composants de la membrane basale, comme la laminine 5, le collagène et la fibronectine [20]. Les intégrines jouent aussi un rôle dans la migration in vitro des mélanocytes [63]. Enfin, comme les fibroblastes et les kératinocytes, les mélanocytes sont capables in vitro de synthétiser certains composants protéiques de la matrice extracellulaire. En modifiant ainsi leur microenvironnement, ils pourraient être capables de moduler eux-mêmes leur capacité d’adhésion et de migration.

**Mécanismes de synthèse et de distribution des mélanines**

**MÉLANOGENÈSE**

■ **Principaux types de mélanine**

Les mélanines sont des polymères. Elles ne constituent pas à proprement parler une classe chimique bien définie. Il s’agit plutôt d’un ensemble de molécules proches présentant différents degrés de polymérisation et d’oxydation [45]. Bien que la couleur du pigment et leur solubilité dans les solvants ne soient pas spécifiques, ces propriétés physicochimiques sont utilisées pour classer les mélanines en deux grands types, les eumélanines et les phaeomélanines (tableau II) :

- les eumélanines sont des mélanines de haut poids moléculaire, de couleur brune ou noire, insolubles dans la plupart des solvants. Elles résultent de la polymérisation oxydative de divers précurseurs indoliques à structure cyclique dérivés de la dopaquinone, en particulier la 5,6-dihydroxyindole (DHI). Leur couleur noire ou foncée découle de leur structure cyclique qui piège la lumière ;
- les phaeomélanines sont des mélanines de coloration jaune orangé, solubles dans les bases, ayant des teneurs élevées en azote et en soufre. Elles proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas ;
- les mélanines « mixtes » : la classification biochimique des mélanines en deux types bien distincts est schématique. Il a été montré qu’une copolymérisation impliquant des monomères d’eumélanines et de phaeomélanines peut survenir in vivo, avec un mélange en quantité variable des deux types de pigments.

■ **Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogenèse**

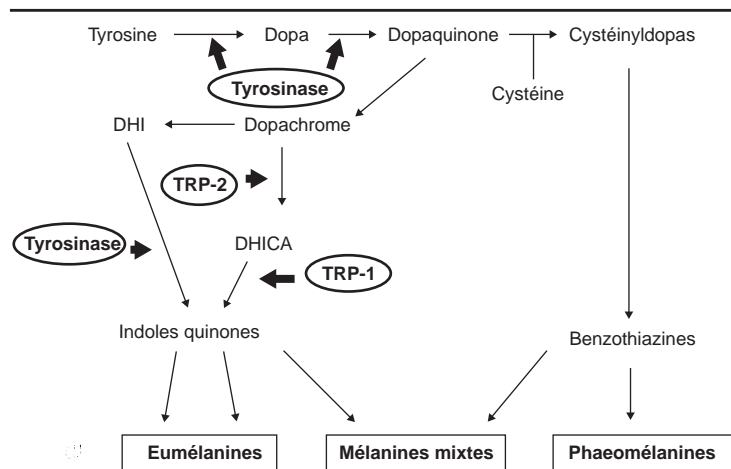
La mélanogenèse résulte d’une succession de réactions catalysées par différentes enzymes dont les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP-1 et la TRP-2 (fig 6). Cette synthèse a pour substrat un acide aminé, la tyrosine, qui est transformé successivement en 3-4 dopa, puis en dopaquinone sous l’action de la tyrosinase. Les voies de synthèse divergent ensuite, impliquant TRP-1 et TRP-2 dans l’eumélanogenèse, et l’incorporation de dérivés soufrés dans la phaeomélanogenèse.

**Tyrosinase, TRP-1 et TRP-2**

Ces trois enzymes sont des protéines transmembranaires siégeant dans la paroi des mélanosomes. Bien que codées par des gènes distincts, elles possèdent environ 40 % d’homologie de séquence, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction telles que leur partie C-terminale (peptide signal), leur domaine transmembranaire, deux sites de liaison au cuivre et deux régions riches en cystéines. Elles sont synthétisées sous forme de protéines avoisinant les 55 kDa, qui vont subir des modifications post-traductionnelles dans l’appareil de Golgi, avant d’être délivrées aux mélanosomes sous forme de protéines matures glycosylées d’approximativement 75 kDa [30].

Tableau II. – Différences entre eumélanines et phaeomélanines.

Propriétés	Eumélanines	Phaeomélanines
<b>Mélanines</b>		
Couleur	Noire ou brune	Jaune/orangé ou brun clair
Solubilité	Insoluble (acide ou base)	Soluble dans les bases
Unité structurale	5,6-dihydroxyindole	1,4-benzothiazinyl
Teneur en azote	6-9 %	8-10 %
Teneur en soufre	0-1 %	9-12 %
Précurseur(s)	Tyrosine	Tyrosine/Cystéine
<b>Mélanosomes</b>		
Forme	Hélicoïdale	Sphérique
Structure	Lamellaire ou filamenteuse	Microvésiculeux ou microgranuleux



6 Synthèse des mélanines. TRP-2 : tyrosinase related protein 2 ou dopachrome tautomérase ; TRP-1 : tyrosinase related protein 1 ou DHICA oxydase ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : acide 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique.

– La tyrosinase est codée par le locus *albino*, présent sur le chromosome 11 chez l'homme. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Elle constitue ainsi l'enzyme limitante de la mélanogénèse [21]. Une activité DHI oxydase lui a également été associée. De nombreuses mutations au locus *albino*, correspondant aux albinismes oculocutanés de type 1, sont connues chez l'homme.

– La TRP-1 est codée par le locus *Brown* (chromosome 9 chez l'homme). Sa fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-DHI-2 carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2 carboxylique [28]. Des mutations de TRP-1 ont été identifiées chez l'homme et sont responsables de l'albinisme oculocutané de type 3.

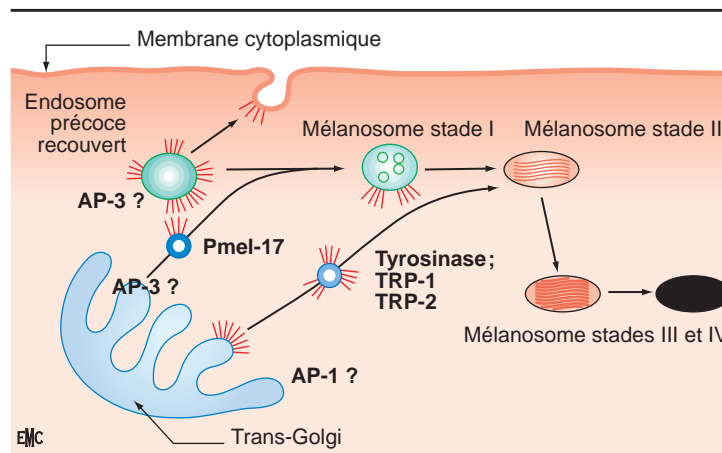
– La TRP-2 ou dopachrome tautomérase (DCT) est codée par le locus *slaty* (chromosome 13 chez l'homme). Elle possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP-2, la dopachrome peut cependant être spontanément convertie en 5,6-DHI [56].

#### Autres protéines impliquées dans la mélanogénèse

– La protéine P : c'est une protéine de 110 kDa de la membrane des mélanosomes, codée par le gène situé au locus *pink-eyed dilution* (chromosome 15 chez l'homme). Des mutations de ce gène sont responsables chez l'homme de l'albinisme oculocutané de type 2, et entraînent chez la souris une réduction importante du dépôt des eumélanines mais pas des phaeomélanines, suggérant que la protéine P participe à la régulation de l'eumélanogénèse [32]. Des travaux récents ont montré que la protéine P intervient dans la régulation du pH des mélanosomes et contrôle ainsi indirectement la mélanogénèse [10]. En effet, les variations de pH dans la lumière des mélanosomes influent directement sur leur activité mélanogénique [5].

– Pmel-17 : c'est une protéine de 110 kDa de la matrice des mélanosomes codée par le locus *silver* (chromosome 12 chez l'homme). Son rôle est mal connu : elle intervient dans la régulation de la mélanogénèse, comme l'atteste l'existence d'hypopigmentation chez les souris souffrant de mutation au locus *silver*, mais n'aurait pas de fonction enzymatique propre. Pmel-17 pourrait avoir pour fonction de réguler les étapes finales de la mélanogénèse, en stabilisant les DHI et les DHICA (activité « stabiline ») et favorisant leur incorporation dans les mélanines [13].

– *Membrane associated transporter protein* (MATP) : c'est une protéine de la paroi des mélanosomes dont la fonction exacte est inconnue. L'étude de sa séquence peptidique indique qu'il s'agit d'une protéine à 12 domaines transmembranaires, laissant à penser qu'elle pourrait avoir une fonction de transporteur membranaire [38]. Des mutations du gène de MATP ont été identifiées chez l'homme et sont responsables de l'albinisme oculocutané de type 4.



7 Biogenèse des mélanosomes.

Les prémélanosomes se forment par enrichissement progressif des endosomes recouverts en protéines structurales (exemple : *pmel-17*). Les mélanosomes matures se forment de la même façon par fusion de vésicules transportant la machinerie enzymatique de la mélanogénèse (tyrosinase ; tyrosinase related protein [TRP]-1 ; TRP-2) avec les prémélanosomes. La mise en jeu de mécanismes de tri et d'adressage propres à chacune de ces voies est représentée sur la figure, de même que les sites d'action potentiels de certaines protéines. AP-1/AP-3 : complexe adaptateur 1 et 3 ; spicules rouges : clathrine.

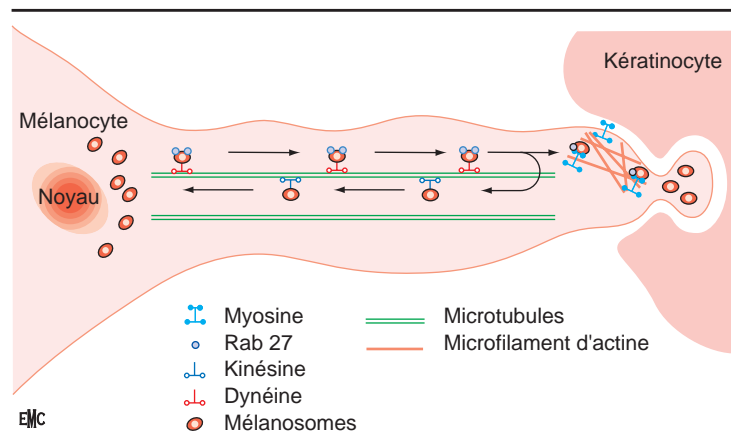
#### BIOGÈNESE, TRANSPORT, TRANSLOCATION ET DÉGRADATION DES MÉLANOSOMES

La synthèse des mélanines s'effectue dans les mélanosomes, organites cytoplasmiques spécifiques des mélanocytes appartenant à la lignée lysosomiale. Durant la mélanogénèse, les mélanosomes subissent une maturation morphologique (cf supra) et sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Dans l'épiderme et les follicules pileux, ils sont ensuite transférés aux kératinocytes, où ils sont digérés et leur contenu dispersé.

#### ■ Biogenèse des mélanosomes

La biosynthèse des mélanosomes est un processus complexe se déroulant dans la région périnucléaire des mélanocytes : les mélanosomes matures de stades III et IV résultent de la fusion de prémélanosomes (mélanosomes stades I et II) contenant les protéines de structure spécifiques des mélanosomes, avec des vésicules recouvertes de clathrine en provenance directe du trans-Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogénèse (tyrosinase ; TRP-1 ; TRP-2) [36] (fig 7). Contrairement à ce que suggéraient les observations morphologiques anciennes, les prémélanosomes ne dérivent pas du réticulum endoplasmique lisse : ils se forment à partir d'endosomes particuliers, les « endosomes recouverts », qui semblent dériver des endosomes précoces et correspondre à une forme intermédiaire entre endosomes précoces et tardifs. La formation des prémélanosomes se fait par enrichissement progressif des « endosomes recouverts » en protéines structurales des mélanosomes (telles que *pmel-17*). Celles-ci sont acheminées dans des vésicules dérivées du trans-Golgi vers les endosomes recouverts avec lesquels elles vont fusionner [46]. D'autres vésicules, recouvertes de clathrine, issues elles aussi du trans-Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogénèse, vont ensuite venir fusionner avec les prémélanosomes pour former les mélanosomes matures. La synthèse des mélanines peut alors débuter [42]. Les protéines spécifiques des mélanosomes proviennent donc toutes du trans-Golgi, mais sont incorporées aux mélanosomes par des voies différentes (transport direct ou via les endosomes précoces des protéines de structure aux « endosomes recouverts », et transport des enzymes de la mélanogénèse directement du trans-Golgi vers les mélanosomes stade II), ce qui suppose la mise en jeu de mécanismes de tri et d'adressage propres à chacune de ces voies. Plusieurs protéines impliquées dans la biogenèse des mélanosomes et de divers organites issus de la lignée lysosomiale, tels que les granules denses plaquettaires et les granules lysosomiaux leucocytaires, ont été identifiées :

– HPS-1 est une protéine des mélanosomes codée par le locus *Pale ear* chez la souris et dont certaines mutations sont responsables chez



### 8 Transport des mélanosomes.

Les mélanosomes seraient d'abord transportés via les microtubules vers l'extrémité des dendrites, avec à leur surface des protéines Rab27 inactives (forme GDP [guanosine diphosphate]). Sous l'action d'un facteur d'échange non encore identifié, ces protéines passeraient alors sous forme active (forme GTP [guanosine triphosphate]) et se lieraient à leur effecteur, la mélanophiline (non représentée). Arrivés à l'extrémité des dendrites, les mélanosomes dotés de complexes Rab27/mélanophiline actifs se lieraient à la myosine Va et seraient transportés via le réseau d'actine sous-cortical vers la pointe des dendrites.

l'homme du syndrome de Hermansky-Pudlak de type 1, qui associe une hypopigmentation cutanéophanérienne, un syndrome hémorragique par déficit en corps denses plaquettaires et des manifestations liées à une accumulation intracellulaire de lysosomes. HPS-1 est une protéine cytosolique, de structure originale, ne partageant aucune homologie avec d'autres protéines connues. Elle interviendrait dans la biogenèse des prémélanosomes par un mécanisme pour l'instant inconnu [40].

– AP-3 est un complexe adaptateur interagissant avec la clathrine. Il se localise aux endosomes précoces et interviendrait dans le tri et le transport des protéines du réseau post-golgien et/ou du compartiment endosomal vers les mélanosomes [62]. Des mutations du gène codant la sous-unité  $\beta 3A$  de AP-3 sont responsables du syndrome de Hermansky-Pudlak de type 2.

– CHS-1 est une protéine de la membrane des mélanosomes codée par le locus *Beige* chez la souris. Elle interviendrait dans l'organellonogénèse en régulant négativement la fusion de certains organites intracellulaires, comme les mélanosomes [44]. Des mutations de CHS-1 ont été rapportées chez l'homme au cours du syndrome de Chediak-Higashi de type 1, qui se caractérise par un albinisme partiel, un déficit immunitaire sévère, et la présence de mélanosomes et de granules intracytoplasmiques géants dans les mélanocytes et les leucocytes.

### ■ Transport des mélanosomes

Après leur synthèse dans la région périnucléaire, et tandis que s'élaborent en leur sein les mélanines, les mélanosomes vont être transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Il s'agit d'un transport actif biphasique via le cytosquelette (fig 8) : les mélanosomes sont d'abord transportés de l'espace périnucléaire jusqu'à la partie distale du corps des dendrites par le réseau de microtubules, puis transférés jusqu'à la pointe de ces derniers via le cytosquelette d'actine. Récemment, il a été montré in vitro que les mélanosomes des mélanocytes humains normaux étaient aussi animés de mouvements rétrogrades depuis les dendrites vers le noyau [11].

Les protéines motrices induisant le déplacement des mélanosomes, en liant d'un côté ces organites et de l'autre le cytosquelette, sont en cours d'identification. Deux moteurs moléculaires associés aux microtubules, la kinésine et la dynéine, participeraient respectivement au transport antérograde et rétrograde des mélanosomes dans le corps des dendrites [11, 19]. Arrivés à la partie distale du corps des dendrites, les mélanosomes sont « capturés » par liaison à une myosine non conventionnelle, la myosine Va, qui

assure ensuite, via le réseau d'actine, leur transport vers la pointe des dendrites. En pathologie humaine, des mutations du gène de la myosine Va ont été rapportées au cours du syndrome de Griscelli-Prunieras de type 1, maladie associant une hypopigmentation cutanéophanérienne et des troubles neurologiques. Certains cas de syndrome de Griscelli-Prunieras se caractérisent en plus par un déficit immunitaire sévère (syndrome de Griscelli-Prunieras de type 2) [37]. Ils ont été rapportés à des mutations d'un gène codant une petite protéine G appelée Rab27a. Cette protéine nécessaire au transport périphérique des mélanosomes [6] assurerait la liaison physique entre myosine Va et mélanosomes à l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Cette liaison ferait intervenir une troisième molécule récemment identifiée, la mélanophiline. Il s'agit d'une protéine de la famille *synaptogamine like-protein* (slp), qui jouerait un rôle de molécule adaptatrice en liant d'un côté Rab27 et de l'autre la myosine Va [59].

### ■ Translocation des mélanosomes aux kératinocytes

Après avoir atteint la pointe des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer ce phénomène :

- un relargage des mélanosomes dans l'espace intercellulaire, suivi d'une endocytose par les kératinocytes ;
- un transfert des mélanosomes par une communication directe entre les deux types cellulaires ;
- un processus de cytophagocytose des extrémités dendritiques par les kératinocytes. Les études morphologiques in vitro, par microscopie électronique et vidéomicroscopie, plaident pour cette dernière hypothèse [41, 61]. Dans un premier temps, une expansion cytoplasmique dendritique contenant de nombreux mélanosomes entre en contact avec la membrane du kératinocyte, qui va former un repli, puis une invagination. Celle-ci va se refermer pour former une vacuole à deux membranes. Tandis que les vacuoles sont transférées vers l'espace périnucléaire des kératinocytes, la membrane interne, correspondant à la membrane cytoplasmique du mélanocyte, ainsi que la membrane externe des mélanosomes sont dégradées. Récemment, divers arguments expérimentaux sont venus conforter cette hypothèse, et souligner le rôle central dans ce phénomène d'un récepteur de la membrane des kératinocytes appelé *protease-activated-receptor 2* (PAR-2) [50]. PAR-2 est un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine G, activée par clivage enzymatique d'une partie de son domaine extramembranaire. Il a été montré in vitro et in vivo que :

- l'activation de PAR-2 était accrue après irradiations répétées par les UVB ;
- l'activation et l'inhibition de PAR-2 conduisaient respectivement à un accroissement et à une diminution de la pigmentation épidermique ;
- cet effet est dépendant d'une modulation de la cytophagocytose des mélanosomes par les kératinocytes et passe vraisemblablement par des réarrangements de l'actine sous-cortical.

### ■ Distribution et dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes

Dans les kératinocytes, les mélanosomes sont contenus dans des lysosomes secondaires et se distribuent, soit de façon isolée, soit groupés en complexes. Il semble que la taille, et peut-être la composition chimique des mélanosomes, déterminent le mode de distribution intrakératinocytaire des mélanosomes [29]. Ainsi, dans l'épiderme, les mélanosomes de grande taille (supérieure à 1  $\mu m$ ) restent isolés, tandis que les mélanosomes de plus petite taille se groupent en complexes. La taille des mélanosomes dans les kératinocytes varie selon l'origine raciale des sujets : chez les sujets caucasiens, les mélanosomes épidermiques sont de petite taille et se distribuent donc en complexes, tandis que les sujets de race noire ont des mélanosomes de grande taille se répartissant donc de façon isolée dans les kératinocytes [55].



Régulation de la mélanogenèse

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE

L'étude des génodermatoses hypopigmentaires humaines et des effets des mutations murines sur la coloration du pelage a permis l'identification d'un très grand nombre de gènes impliqués dans les processus de pigmentation cutanée. Une liste non exhaustive de ces gènes, de la fonction des protéines produites et des maladies humaines correspondantes est présentée dans le tableau I.

RAYONNEMENTS ULTRAVIOLETS

In vivo, les rayonnements UVA et UVB de la lumière solaire sont les principaux stimulants de la mélanogenèse. Ils induisent aussi une augmentation de la dendricité et du nombre de mélanocytes. Ils peuvent agir sur les mélanocytes directement ou indirectement en induisant la sécrétion de facteurs paracrines et autocrines par les kératinocytes et les mélanocytes eux-mêmes.

■ Effets directs des ultraviolets

L'irradiation de culture de mélanocytes par les UVB entraîne une néosynthèse des mélanines, qui démontre que les UV agissent directement sur les mélanocytes. Cet effet est médié par une augmentation de l'expression et de l'activité de la tyrosinase [18]. Le principal mécanisme moléculaire en cause passerait par des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN) induits par les radiations UV, en particulier par la formation de dimères de thymidine. Il a été montré que l'addition de dimères de thymidine (qui sont généralement excisés par des enzymes de réparation) à des mélanocytes en culture non irradiés, ou l'application topique de ces dimères sur la peau d'un cobaye, stimulent la mélanogenèse d'une façon analogue à celle induite par les UVB [15].

■ Effets indirects des ultraviolets

Les milieux conditionnés de kératinocytes stimulent la croissance et la synthèse des mélanines de mélanocytes en culture. Ces effets sont amplifiés lorsque les kératinocytes sont préalablement irradiés par les UV, suggérant que des substances sécrétées par les kératinocytes jouent un rôle prépondérant dans la croissance et la différenciation mélanocytaire. De nombreux facteurs kératinocytaires activateurs de la mélanogenèse, dont la sécrétion est augmentée par les UV, ont ainsi été identifiés [1] (tableau III). Nous en étudierons trois d'entre eux, l'alpha melanocyte stimulating hormone (αMSH), l'adrenocorticotrop hormone (ACTH) et le monoxyde d'azote (NO), et parlerons aussi d'un quatrième facteur paracrine à action inhibitrice, l'agouti signaling protein (ASP).

Tableau III. – Facteurs paracrines intervenant dans la régulation de la mélanogenèse.

Facteurs	Activité sur la mélanogenèse	Activité sur la croissance mélanocytaire
ACTH	++++	+/-
MSH	++++	+/-
Monoxyde d'azote (NO)	+++	o
Agouti signaling protein (ASP)	Inhibition de l'eumélanogenèse*	?
Mastocyte growth factor (MGF)	+	+
Hepatocyte growth factor (HGF)	o	++
Endothéline 1	++	++
Basic fibroblast growth factor (bFGF)	o	++

\* chez la souris.

Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote ou NO est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO synthases à partir d'un acide aminé, l'arginine. Il a été montré in vitro que le NO stimule la mélanogenèse et que la stimulation de la mélanogenèse par les UVB est inhibée en présence d'inhibiteurs de NO synthase [48]. Dans l'épiderme, une NO synthase de type neuronal est activée par les UV, conduisant à une augmentation de la synthèse de NO par les kératinocytes et les mélanocytes. Les effets du NO sont liés à l'activation d'une guanylate cyclase mélanocytaire, conduisant à une augmentation de la production d'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc). L'utilisation d'inhibiteur de guanylate cyclase bloque la stimulation de la mélanogenèse induite par les UVB et par le NO. Ces travaux montrent que le NO est impliqué dans une régulation paracrine et autocrine de la mélanogenèse via une augmentation du contenu intramélanocytaire en GMPc [47]. Le NO n'a, en revanche, aucun effet sur la croissance mélanocytaire.

αMSH et ACTH

L'αMSH et l'ACTH sont des hormones polypeptidiques générées par le clivage d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). L'administration d'un analogue synthétique de l'αMSH, la norleucine-4, D-phénylalanine-αMSH (NDP-MSH) à des sujets sains induit une pigmentation cutanée sans exposition au soleil [35]. De plus, il est admis que les hyperpigmentations cutanées observées dans la maladie d'Addison et la maladie de Cushing centrale sont liées à une augmentation du taux plasmatique d'ACTH. Malgré ces données cliniques, l'implication de l'αMSH dans le processus physiologique de pigmentation est incertain car :

- la glande pituitaire humaine n'a pas de pars intermedia, zone où est produite l'αMSH chez les vertébrés ;
- le taux circulant d'αMSH chez les sujets sains est très faible ;
- les mélanocytes humains en culture sont relativement peu sensibles à l'αMSH.

La découverte récente de la capacité de synthèse et de sécrétion de peptides dérivés du POMC et de l'αMSH par les kératinocytes humains en culture suggère néanmoins que ces hormones pourraient avoir un rôle physiologique dans la mélanogenèse, en particulier d'ordre constitutif et induit par les UV [49]. L'αMSH et la NDP-MSH entraînent sur les mélanocytes humains en culture une augmentation de la mélanogenèse, une stimulation de l'activité de la tyrosinase, de TRP-1 et TRP-2, et ont dans certaines conditions une action mitogène [2, 23]. La NDP-MSH induit une augmentation de la teneur en eumélanines de mélanocytes humains en culture et a des effets moindres et variables sur le contenu en phaeomélanines. Les effets de l'αMSH sont initiés par liaison de l'hormone à un récepteur transmembranaire exprimé à la surface des mélanocytes appelé MCR-1. Les mutations murines au locus *extention* (qui code MCR-1) conduisant à un récepteur non fonctionnel, donnent des souris au pelage jaune plutôt que marron, donc contenant plus de phaeomélanines que d'eumélanines. Chez l'homme, il semble que le phénotype roux soit associé à des variations alléliques du récepteur MCR-1 entraînant une diminution de l'affinité du récepteur pour l'αMSH [60]. Ces différentes données suggèrent que l'αMSH agirait dans la régulation de la mélanogenèse chez l'homme, en favorisant préférentiellement la synthèse des eumélanines aux dépens de celle des phaeomélanines [23].

Protéine agouti

La protéine agouti (ou *agouti signaling protein*) est un antagoniste de l'αMSH, qui agit par compétition au récepteur MCR-1. Il a été montré in vitro sur des mélanocytes murins que cet effet antagoniste bloque la différenciation mélanocytaire et l'eumélanogenèse induites par l'αMSH [3]. Ceci se traduit in vivo chez les souris surexprimant agouti (mutation dominantes *lethal yellow* et *viable yellow*) une synthèse préférentielle de phaeomélanines au détriment des eumélanines, avec pour conséquence des animaux au pelage

jaune [27]. Ces souris présentent aussi une obésité avec hyperinsulinisme, par inhibition d'un autre type de récepteur de la famille MCR, le récepteur MCR-4 [24].

## Rôle physiologique des mélanines

### PIGMENTATION CONSTITUTIONNELLE DE LA PEAU, DES CHEVEUX ET DES POILS

Les variations raciales de couleur de la peau ne dépendent pas du nombre de mélanocytes, qui est à peu près identique chez tous les humains quelle que soit leur origine ethnique. Elles sont fonction du nombre, de la forme et du mode de distribution des granules pigmentaires, ainsi que des types chimiques de mélanines produites [39]. Les mélanosomes sont plus nombreux, de plus grande taille, avec une proportion de mélanosomes de stade IV plus importante chez les sujets à peau noire ou foncée. Dans les peaux foncées, des mélanosomes sont de plus retrouvés dans toutes les couches de l'épiderme, y compris dans le stratum corneum. Il y a cependant un gradient de distribution des granules, avec une densité plus élevée dans la couche basale. Dans les peaux blanches, il est rare d'observer des mélanosomes au-delà de la moitié supérieure de la couche du corps muqueux. Il existe très peu de données disponibles étudiant les rapports entre le type chimique de mélanine et les variations de couleur de la peau. Bien que les eumélanines soient prédominantes, des phaeomélanines sont aussi produites par les mélanocytes épidermiques.

Dans les cheveux et les poils, les mélanines synthétisées seraient principalement des eumélanines pour les cheveux foncés, tandis qu'il s'agirait de phaeomélanines dans les cheveux roux [43].

### PIGMENTATION FACULTATIVE

La pigmentation facultative ou bronzage a deux composantes, immédiate et retardée [17] :

- la pigmentation facultative immédiate apparaît pendant l'exposition solaire aux UV, est d'emblée maximale, et s'atténue en quelques minutes à quelques jours. Elle ne fait pas appel à une augmentation de synthèse de mélanines, mais à une redistribution des mélanosomes de l'espace périnucléaire vers les dendrites. Le changement de coloration de la peau est en général modeste et quasi invisible chez les sujets à peau claire. La fonction biologique de ce processus, qui n'a aucun effet photoprotecteur mesurable, est inconnue ;

- la pigmentation facultative retardée apparaît 3 à 4 jours après une exposition unique aux UV, atteint son maximum en 10 à 28 jours et persiste plusieurs semaines à plusieurs mois. Elle procède d'une augmentation du nombre de mélanocytes, de mélanosomes et de la quantité de mélanine produite. La dose d'UV requise pour obtenir une pigmentation retardée est en général équivalente à celle nécessaire pour observer un érythème solaire, bien que chez les sujets à peau foncée bronzant facilement, une dose moindre puisse

être suffisante. Ce type de pigmentation a une valeur photoprotectrice, qui peut augmenter d'un facteur 3 à 4 la dose érythémateuse minimale.

### ACTION PHOTOPROTECTRICE DES MÉLANINES

L'action photoprotectrice des mélanines est suggérée par la faible incidence des cancers cutanés et la rareté de l'érythème solaire chez les sujets à peau foncée, et inversement leur grande fréquence et les effets marqués du vieillissement cutané induit par les UV observés chez les sujets roux à peau claire.

Les mélanines agissent de deux façons :

- de manière directe comme un filtre solaire inerte en diffractant et/ou réfléchissant le rayonnement UV. Lors d'une irradiation, les mélanosomes vont se regrouper (phénomène de *capping*) au-dessus du noyau des kératinocytes et des mélanocytes, protégeant ainsi l'ADN de la cellule ;

- de façon indirecte en neutralisant les radicaux libres et autres espèces chimiques réactives induites par les UV, molécules susceptibles d'induire des altérations cellulaires.

Il a cependant été montré expérimentalement que les mélanines ne sont pas des filtres solaires très efficaces. Leur coefficient de protection est en effet estimé entre 1,5 et 2 *sun protective factor* (SPF), ce qui équivaut à un blocage de 40 à 50 % seulement du rayonnement UV [12]. Il faut souligner de plus que les phaeomélanines elles-mêmes peuvent donner naissance, sous l'action des UV, à des radicaux libres susceptibles d'endommager les composants cellulaires et d'avoir des effets mutagènes [22]. Ceci pourrait expliquer en partie l'incidence plus élevée de cancers cutanés chez les sujets à peau claire et cheveux roux.

### MÉLANOCYTES ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les mélanocytes expriment à leur surface les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et diverses molécules d'adhésion, et sont capables de sécréter de multiples cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor* [TNF]  $\alpha$ , *transforming growth factor* (TGF)  $\alpha$ , interleukines 1, 3, 6, 8...). Ils sont aussi doués de phagocytose et contiennent des organites, les mélanosomes, pouvant avoir des fonctions proches des lysosomes. Il a été montré que les mélanocytes ont des fonctions de présentation antigénique en association avec les molécules du CMH de classe II [34]. Ces différentes données suggèrent que le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans la régulation des processus immunitaires cutanés.

### MÉLANOCYTES ET CHÉLATION D'AGENTS TOXIQUES

De nombreux agents chimiques et pharmacologiques s'accumulent dans les tissus contenant des mélanines tels que la peau, la strie vasculaire de la cochlée, l'épithélium pigmenté de la rétine et la choroïde oculaire [51]. Certains auteurs ont suggéré qu'en chélatant ces agents toxiques, les mélanocytes pourraient avoir une fonction protectrice vis-à-vis des effets délétères de ces produits [64].

## Références ➤

## Références

- [1] Abdel-Malek Z. Regulation of human pigmentation by ultraviolet light and by endocrine, paracrine and autocrine hormones. In : Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds. The pigmentary system: physiology and pathophysiology. New York : Oxford University Press, 1998 : 115-122
- [2] Abdel-Malek Z, Swope VB, Suzuki I, Akcali C, Harriger MD, Boyce ST et al. Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 1789-1793
- [3] Aberdam E, Bertolotto C, Sviderskaya EV, de Thillot V, Hemesath TJ, Fisher DE et al. Involvement of microphthalmia in the inhibition of melanocyte lineage differentiation and of melanogenesis by agouti signal protein. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 19560-19565
- [4] Akiyama M, Dale BA, Sun TT, Holbrook KA. Characterization of hair follicle bulge in human fetal skin: the human fetal bulge is a pool of undifferentiated keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 844-850
- [5] Ancans J, Tobin DJ, Hoogduijn MJ, Smit NP, Wakamatsu K, Thody AJ. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phaeomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp Cell Res* 2001 ; 268 : 26-35
- [6] Bahadoran P, Aberdam E, Mantoux F, Busca R, Bille K, Yalman N et al. Rab27a: A key to melanosome transport in human melanocytes. *J Cell Biol* 2001 ; 152 : 843-850
- [7] Barsh GS. The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends Genet* 1996 ; 12 : 299-305
- [8] Bondurand N, Pingault V, Goerich DE, Lemort N, Sock E, Caignec CL et al. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1907-1917
- [9] Botchkareva NV, Khlgatian M, Longley BJ, Botchkarev VA, Gilchrist BA. SCF/c-kit signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit. *FASEB J* 2001 ; 15 : 645-658
- [10] Brilliant MH. The mouse p (pink-eyed dilution) and human P genes, oculocutaneous albinism type 2 (OCA2), and melanosomal pH. *Pigment Cell Res* 2001 ; 14 : 86-93
- [11] Byers HR, Yaar M, Eller MS, Jalbert NL, Gilchrist BA. Role of cytoplasmic dynein in melanosome transport in human melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 990-997
- [12] Cesarini JP, Msika P. Photoprotection from UV-induced pigmentation and melanin introduced in sunscreens. In : Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB eds. Melanin: its role in human photoprotection. Overland Park : Valdenmar Publishing Company, 1995 : 2329-2344
- [13] Chakraborty AK, Platt JT, Kim KK, Kwon BS, Bennett DC, Pawelek JM. Polymerization of 5, 6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid to melanin by the pmel 17/silver locus protein. *Eur J Biochem* 1996 ; 236 : 180-188
- [14] Commo S, Bernard BA. Melanocyte subpopulation turnover during the human hair cycle: an immunohistochemical study. *Pigment Cell Res* 2000 ; 13 : 253-259
- [15] Eller MS, Ostrom K, Gilchrist BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 1087-1092
- [16] Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol* 1979 ; 73 : 141-143
- [17] Gilchrist BA, ParjHY, Eller MS, Yarr M. The photobiology of the tanning response. In : Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds. The pigmentary system: physiology and pathophysiology. New York : Oxford University Press, 1998 : 359-372
- [18] Gilchrist BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol* 1996 ; 63 : 1-10
- [19] Hara M, Yaar M, Byers HR, Goukassian D, Fine RE, Gonsalves J et al. Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 438-443
- [20] Hara M, Yaar M, Tang A, Eller MS, Reenstra W, Gilchrist BA. Role of integrins in melanocyte attachment and dendricity. *J Cell Sci* 1994 ; 107 (Pt 10) : 2739-2748
- [21] Hearing VJ, Tsukamoto K. Enzymatic control of pigmentation in mammals. *FASEB J* 1991 ; 5 : 2902-2909
- [22] Hill HZ. The function of melanin or six blind people examine an elephant. *Bioessays* 1992 ; 14 : 49-56
- [23] Hunt G, Kyne S, Wakamatsu K, Ito S, Thody AJ. Nle4DPhe7 alpha-melanocyte-stimulating hormone increases the eumelanin:phaeomelanin ratio in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 83-85
- [24] Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997 ; 88 : 131-141
- [25] Ito M, Kawa Y, Ono H, Okura M, Baba T, Kubota Y et al. Removal of stem cell factor or addition of monoclonal anti-c-KIT antibody induces apoptosis in murine melanocyte precursors. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 796-801
- [26] Jimbow K, Quevedo TB, Fitzpatrick TB. Biology of melanocytes. In : Fitzpatrick TB ed. Dermatology in general medicine. New York : McGraw Hill, 1993 : 261-289
- [27] Klebig ML, Wilkinson JE, Geisler JC, Woychik RP. Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 92 : 4728-4732
- [28] Kobayashi T, Urabe K, Winder A, Jimenez-Cervantes C, Imokawa G, Brewington T et al. Tyrosinase related protein 1 (TRP1) functions as a DHICA oxidase in melanin biosynthesis. *Embo J* 1994 ; 13 : 5818-5825
- [29] Konrad K, Wolff K. Hyperpigmentation, melanosome size, and distribution patterns of melanosomes. *Arch Dermatol* 1973 ; 107 : 853-860
- [30] Kwon BS. Pigmentation genes: the tyrosinase gene family and the pmel 17 gene family. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 (suppl 1) : 1345-1405
- [31] Lahav R, Dupin E, Lecoil L, Glavieux C, Champeval D, Ziller C et al. Endothelin 3 selectively promotes survival and proliferation of neural crest-derived glial and melanocytic precursors in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 14214-14219
- [32] Lamoreux ML, Zhou BK, Rosemblatt S, Orlov SJ. The pinkeye-dilution protein and the eumelanin/phaeomelanin switch: in support of a unifying hypothesis. *Pigment Cell Res* 1995 ; 8 : 263-270
- [33] Le Douarin N. The neural crest. Cambridge : Cambridge University Press, 1992
- [34] LePoole IC, Mutis T. A novel antigen-presenting function of melanocytes and its possible relationship to hypopigmentary disorders. *J Immunol* 1993 ; 151 : 7284-7292
- [35] Levine N, Sheftel SN, Eytan T, Dorr RT, Hadley ME, Weinrach JC et al. Induction of skin tanning by subcutaneous administration of a potent synthetic melanotropin. *JAMA* 1991 ; 266 : 2730-2736
- [36] Marks MS, Seabro MC. The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 738-748
- [37] Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 173-176
- [38] Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 981-988
- [39] Nordlund JJ, Ortonne JP. The normal color of the skin. In : Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds. The pigmentary system: physiology and pathophysiology. New York : Oxford University Press, 1998 : 475-487
- [40] Oh J, Liu ZX, Feng GH, Raposo G, Spritz RA. The Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) protein is part of a high molecular weight complex involved in biogenesis of early melanosomes. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 375-385
- [41] Okazaki K, Uzuka M, Morikawa F, Toda K, Seiji M. Transfer mechanism of melanosomes in epidermal cell culture. *J Invest Dermatol* 1976 ; 67 : 541-547
- [42] Orlov JS. The biogenesis of melanosomes. In : Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds. The pigmentary system: physiology and pathophysiology. New York : Oxford University Press, 1998 : 97-106
- [43] Ortonne JP, Prota G. Hair melanins and hair color: ultrastructural and biochemical aspects. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 (suppl 1) : 82S-89S
- [44] Perou CM, Leslie JD, Green W, Li L, Ward DM, Kaplan J. The Beige/Chediak-Higashi syndrome gene encodes a widely expressed cytosolic protein. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 29790-29794
- [45] Prota G. The chemistry of melanins and melanogenesis. *Fortschr Chem Org Naturst* 1995 ; 64 : 93-148
- [46] Raposo G, Tenza D, Murphy DM, Berson JF, Marks MS. Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes, and lysosomes in pigmented melanocytic cells. *J Cell Biol* 2001 ; 152 : 809-824
- [47] Romero-Graillet C, Aberdam E, Biagoli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 28052-28056
- [48] Romero-Graillet C, Aberdam E, Clement M, Ortonne JP, Ballotti R. Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 635-642
- [49] Schauer E, Trautinger F, Kock A, Schwarz A, Bhardwaj R, Simon M et al. Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2258-2262
- [50] Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res* 2001 ; 14 : 236-242
- [51] Slominski A, Paus R, Schadendorf D. Melanocytes as "sensory" and regulatory cells in the epidermis. *J Theor Biol* 1993 ; 164 : 103-120
- [52] Spritz RA, Holmes SA, Itin P, Kuster W. Novel mutations of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 22-25
- [53] Tachibana M, Takeda K, Nobukuni Y, Urabe K, Long JE, Meyers KA et al. Ectopic expression of MITF, a gene for Waardenburg syndrome type 2, converts fibroblasts to cells with melanocyte characteristics. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 50-54
- [54] Tang A, Eller MS, Hara M, Yaar M, Hirohashi S, Gilchrist BA. E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *J Cell Sci* 1994 ; 107 (Pt 4) : 983-992
- [55] Toda K, Pathak MA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Quevedo WC Jr. Alteration of racial differences in melanosome distribution in human epidermis after exposure to ultraviolet light. *Nat New Biol* 1972 ; 236 : 143-145
- [56] Tsukamoto K, Jackson IJ, Urabe K, Montague PM, Hearing VJ. A second tyrosinase-related protein, TRP-2, is a melanogenic enzyme termed DOPAchrome tautomerase. *Embo J* 1992 ; 11 : 519-526
- [57] Verheij JB, Kunze J, Osinga J, van Essen AJ, Hofstra RM. ABCD syndrome is caused by a homozygous mutation in the EDNRB gene. *Am J Med Genet* 2002 ; 108 : 223-225
- [58] Watanabe A, Takeda K, Ploplis B, Tachibana M. Epistatic relationship between Waardenburg syndrome genes MITF and PAX3. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 283-286
- [59] Wu XS, Rao K, Zhang H, Wang F, Sellers JR, Matesic LE et al. Identification of an organelle receptor for myosin-Va. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 271-278
- [60] Xu X, Thornwall M, Lundin LG, Chhajlani V. Val92Met variant of the melanocyte stimulating hormone receptor gene. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 384
- [61] Yamamoto O, Bhawan J. Three modes of melanosome transfers in Caucasian facial skin: hypothesis based on an ultrastructural study. *Pigment Cell Res* 1994 ; 7 : 158-169
- [62] Yang W, Li C, Ward DM, Kaplan J, Mansour SL. Defective organellar membrane protein trafficking in Ap3b1-deficient cells. *J Cell Sci* 2000 ; 113 : 4077-4086
- [63] Zambruno G, Marchisio PC, Melchiori A, Bondanza S, Cancedda R, De Luca M. Expression of integrin receptors and their role in adhesion, spreading and migration of normal human melanocytes. *J Cell Sci* 1993 ; 105 (Pt 1) : 179-190
- [64] Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I. Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 ; 36 : 1875-1884



# Vieillissement cutané : aspects cliniques-traitement

P Berbis

**Résumé.** — La peau du sujet âgé est fine et pâle, sèche, atrophique dans son ensemble. La perte de l'élasticité s'exprime par un relâchement, particulièrement net au niveau du visage (paupières, cou, joues). La fragilité s'exprime par du purpura (Bateman). L'héliodermie se développe par définition sur les zones chroniquement exposées aux radiations ultraviolettes. Elle est caractérisée par les manifestations cliniques de l'élastose : rides, pseudo-colloïd milium, élastoïdose à kystes et comédons. Lentigos, mélanose de Dubreuilh (lentigo malin), kératoses actiniques peuvent être observés.

La plupart des traitements disponibles actuellement s'adressent à la prise en charge de l'héliodermie. La trétinoïne (acide rétinoïque [AR]) topique a fait l'objet de nombreux travaux, fondamentaux et cliniques, qui démontrent son efficacité en application quotidienne sur plusieurs mois. L'amélioration porte principalement sur la rugosité et les ridules. L'efficacité est beaucoup moins nette sur les rides profondes. Au plan microscopique, on observe à court terme des modifications épidermiques, à long terme une augmentation de la teneur dermique en collagène et une régression partielle de l'élastose.

Les alpha-hydroxy-acides (AHA-acides de fruits) possèdent des propriétés hydratantes à faible concentration, utilisées dans les cosmétiques (< 15 %). À plus forte concentration, certains sont utilisés dans les peelings. Les antiradicalaires sont conceptuellement intéressants compte tenu du rôle présumé important des radicaux libres oxygénés dans les dommages cellulaires conduisant à l'héliodermie. Plusieurs travaux ont montré l'effet photoprotecteur de la vitamine E, de la vitamine C et du sélénium sur des modèles expérimentaux. Des études cliniques contrôlées sont nécessaires pour confirmer leur intérêt dans l'héliodermie. Les peelings peuvent être proposés dans les formes sévères d'héliodermie. L'indication des molécules (acide glycolique, acide trichloracétique [ATA]) et des concentrations obéit à des règles strictes. Le laser CO<sub>2</sub> pulsé est actuellement disponible dans le traitement des rides profondes et semble donner des résultats intéressants dans des équipes expérimentées, de même que la dermabrasion. Les traitements cosmétologiques visent principalement à lutter contre la sécheresse cutanée. La photoprotection est indispensable pour éviter toute aggravation de l'héliodermie. Les techniques chirurgicales (lifting) n'ont été que citées. Le traitement substitutif de la ménopause (œstrogènes) améliore l'atrophie cutanée.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Aspects cliniques

### VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE

L'élément principal est l'amincissement du tégument : la peau du sujet âgé est fine, pâle, sèche par endroits. L'atrophie sénile s'exprime de manière particulièrement nette au niveau de certaines zones, comme les jambes où l'épiderme est en « pelure d'oignon », en « papier à cigarette », fin, plissé, laissant transparaître le réseau vasculaire sous-jacent. La perte de l'élasticité s'exprime par un relâchement d'ensemble, plus évident pour certaines zones. Au niveau du visage, cette ptôse est responsable de l'aspect tombant des paupières, des joues et du relâchement des téguments du cou. La peau sénile est très fragile dans son ensemble. Le prurit diffus, parfois intense, est un symptôme tout à fait courant chez le sujet âgé. Bien que son déterminisme soit encore imparfaitement connu, probablement multifactoriel, il est clair que la xérose (parfois

accompagnée d'une fine desmaquation) caractérisant la peau sénile en constitue un élément étiologique important. Le traitement de ce prurit sénile, faisant appel principalement à des émollients, est souvent difficile.

La peau du sujet âgé voit se développer quelques lésions bénignes, en nombre variable selon les individus : angiomes rubis, kératoses séborrhéiques, acrochordons (cou, plis axillaires, plis inguinaux). Aux paupières, on observe parfois des xanthélasma ou des hidradénomes.

La ménopause aggrave, par la carence œstrogénique qu'elle entraîne, l'atrophie cutanée induite par la sénescence. Il existe par ailleurs une sécheresse des muqueuses génitales, subissant également un phénomène d'atrophie. Le climat d'hyperandrogénie relative est responsable d'un certain degré d'hirsutisme et d'alopécie de type androgénique (variations individuelles).

### HÉLIODERMIE

Les manifestations de l'héliodermie s'expriment par définition au niveau des zones chroniquement exposées au rayonnement solaire (visage, cou, dos des mains).

Philippe Berbis : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de dermatologie, hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13915 Marseille cedex 20, France.



1 Purpura de Bateman.



2 Pseudocicatrices stellaires.



3 Rides du front.



4 Rides du menton.



5 Rides péribuccales et hyperpigmentation.

Certaines zones sont particulièrement exposées : front, pommettes, région de la patte d'oie, région péribuccale, menton.

La peau apparaît épaissie, terne, rêche, jaunâtre. Cet épaississement s'exprime particulièrement au niveau des orifices pilaires, dilatés. L'ensemble de ces manifestations confère à la peau un aspect citrin (Milian). Aux zones de microtraumatismes réguliers (dos des mains, faces d'extension des avant-bras), on observe des macules purpuriques à bords irréguliers, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre (purpura de Bateman) (fig 1). Coexistant avec ces macules purpuriques, on note des lésions d'allure cicatricielle, blanchâtres, aux contours irréguliers (pseudocicatrices stellaires de Colomb) (fig 2). Pour certains, les pseudocicatrices stellaires succéderaient au purpura de Bateman. Un aspect particulier s'observe au cou : les faces latérales présentent un aspect atrophique, télangiectasique, avec dilatation des follicules pilosébacés (« peau de poulet »). L'ensemble est connu sous le terme d'erythrosis interfollicularis colli.

### ■ Élastose

Elle se traduit cliniquement par l'apparition de rides <sup>[22]</sup> (fig 3, 4). Les ridules, très superficielles, s'effacent lorsque l'on tend légèrement l'épiderme entre deux doigts. Elles sont particulièrement nettes au niveau des joues, surtout chez la femme, où elles confèrent un aspect réticulé parfois important. Les rides profondes (dites rides d'expression) sont liées à la traction répétée des muscles peauciers sur une peau ayant perdu ses propriétés élastiques. Elles se

développent donc de façon perpendiculaire à l'axe de contraction des muscles : rides verticales du front, de la zone péribuccale (fig 5) (lèvre supérieure particulièrement), rides de la patte d'oie, zones périorbitaires. Au niveau de la nuque, la peau élastosique est parfois très épaisse, jaunâtre, parcourue de rides très profondes, donnant un aspect quadrillé (nuque rhomboïdale). Cet ensemble symptomatique s'observe volontiers chez des sujets (hommes surtout) ayant travaillé pendant de longues années en extérieur.

Certains sujets, particulièrement ceux de phototype clair, présentent des télangiectasies importantes avec aspect de couperose (fig 6).

L'élastose dermique peut prendre divers aspects parfois moins typiques <sup>[7]</sup>.

### « Pseudo-colloid milium »

Ce sont des papules jaunâtres d'allure translucide, siégeant au front. Au plan microscopique, elles apparaissent comme des masses éosinophiles ou basophiles occupant le derme papillaire. Leur origine est discutée (anomalie de synthèse du fibroblaste ou tissu élastosique dégradé ?).



6 Atrophie cutanée.



7 Adénomes sébacés.



8 Mélanose de Dubreuilh.



9 Kératoses actiniques.

### Élastome en plaques du nez de Dubreuilh

### Nodules élastosiques des oreilles

Ce sont des papules translucides de 4 à 6 mm de diamètre devant être biopsées, l'aspect de certains carcinomes basocellulaires étant proche cliniquement.

### Granulome actinique de O'Brien d'allure annulaire

Il s'agit d'un infiltrat histiocytaire et gigantomacrophagaire « digérant » le tissu élastosique.

### Aspects spécifiques aux orifices pilaires

L'élastodermose à kystes et comédons (Favre et Racouchot) se rencontre au niveau des zones périorbitaires, principalement chez l'homme, et semble-t-il surtout chez le fumeur<sup>[40]</sup>. L'aspect est celui de gros comédons pigmentés, groupés en nappe, surmontant des zones particulièrement élastosiques, de manière bilatérale et symétrique. À d'autres endroits, des aspects pseudocomédoniens traduiront un trichostasis spinulosa (aspect de plusieurs duvets agglomérés sortant d'un même orifice pilaire). Des adénomes sébacés résultent de l'hyperplasie des glandes sébacées groupées en masses appendues à un follicule pileux. Ils se traduisent par des papules d'allure rosée, ombiliquées (fig 7). Ici encore, l'important sera de ne pas les confondre avec un carcinome basocellulaire.

### ■ Troubles pigmentaires

La peau héliodermique présente, particulièrement au visage et au dos des mains, des macules hyperpigmentées, mélaniques, aux bords irréguliers, de couleur variable (allant du marron clair au marron foncé). De quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, ces lentigos solaires ou séniles<sup>[35]</sup> s'expriment au plan histologique par une hyperplasie épidermique associée à des

mélanocytes non ou peu augmentés en nombre, mais exprimant au plan ultrastructural des signes d'hyperactivité. Ces taches pigmentaires banales et bénignes ne devront pas être confondues avec le lentigo malin ou mélanose de Dubreuilh dont l'évolution et le pronostic non traité sont tout autres. Le lentigo malin s'observe principalement au niveau du visage (joues ++) mais a également été rapporté aux membres. Le pic de fréquence se situe entre la septième et la huitième décennie mais des cas plus précoces peuvent s'observer. Il existe une prépondérance féminine<sup>[14]</sup>. La lésion apparaît comme une tache pigmentaire unique de grande taille (pouvant parfois, selon l'évolution, atteindre plusieurs centimètres), aux bords assez mal limités, de teinte hétérogène (allant du marron clair au marron foncé) (fig 8). L'évolution se fait par extension progressive, en surface puis en profondeur, avec apparition de nodules pigmentés. Le lentigo malin est un mélanome, intraépidermique dans un premier temps, puis invasif. On comprendra l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces. L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix.

### ■ Kératoses actiniques

Bien que ne faisant pas partie de la définition stricto sensu de l'héliodermie (regroupant les manifestations cutanées bénignes imputables à l'exposition solaire chronique), elles méritent cependant d'être connues compte tenu de leur fréquence, de leur déterminisme commun avec l'héliodermie (radiations ultraviolettes), et de leur caractère précarcinomateux. Elles se traduisent par des lésions kératosiques rosées ou grisâtres, papuleuses, confluant parfois en plaques (fig 9). Leur topographie préférentielle les caractérise également : front, crâne (sujets chauves), régions malaires, dos des mains. Elles doivent être reconnues et traitées (applications d'azote liquide). Elles peuvent évoluer, non traitées, vers des carcinomes (principalement spinocellulaires).



## ASPECTS CLINIQUES DU VIEILLISSEMENT DES PHANÈRES

Les cheveux deviennent plus fins, grisonnent puis blanchissent, et se raréfient (variations individuelles). Dans l'ensemble, les poils se raréfient. Chez l'homme, au niveau de certaines zones (sourcils, conduits auditifs), on assiste au contraire à une augmentation de la pousse des poils.

Les ongles des mains sont amincis et présentent des striations longitudinales. À l'inverse, les ongles des orteils s'épaississent avec l'âge, conduisant parfois à de véritables onychogriphoses.

## ÉVALUATION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

### ■ Mesures physiques

La mesure de l'épaisseur cutanée par échographie [58] est intéressante pour évaluer le bénéfice d'un traitement (AR, substitution oestrogénique chez la femme ménopausée). La mesure des propriétés biomécaniques se fait grâce à diverses techniques complémentaires non invasives [48]. La ballistométrie évalue l'élasticité cutanée en mesurant l'amplitude des rebonds d'un poids de 5 grammes retombant d'une certaine hauteur. Différentes techniques étudient les propriétés d'extension en faisant effectuer des rotations axiales à la surface de la peau. D'autres mesurent les propriétés de déformation par des techniques de traction ou de compression (indentomètre). L'ensemble de ces mesures montre que la peau héliodermique perd son élasticité et son extensibilité. Elles comportent des limites liées à des problèmes de standardisation et de sensibilité.

Les modifications du flux cutané sanguin (notamment sous traitement par AR) sont mesurées par laser-doppler. La profilométrie étudie, par analyse d'images computerisées, le relief d'une zone cutanée (« patte-d'oie » généralement). Elle permet de quantifier notamment la diminution des ridules sous traitement [32].

### ■ Évaluation clinique

Il n'y a pas de système d'évaluation clinique idéal. Selon les auteurs et les protocoles, sont mis en avant : les échelles visuelles analogiques, les scores cliniques, les photographies standardisées (problème de reproductibilité des conditions techniques), les échelles photographiques de sévérité [31].

## Traitement

La plupart des traitements qui vont être détaillés ci-après s'adressent à la prise en charge de l'héliodermie.

### TRÉTINOÏNE TOPIQUE (VITAMINE A ACIDE, AR)

Utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement topique des acnés comédoniennes, la trétinoïne (AR) a vu son intérêt accru par l'observation, au début des années 1980, de son efficacité dans le traitement de l'héliodermie. Depuis, de nombreux travaux ont confirmé ces observations princeps et précisé les modalités d'action et de prescription de la molécule dans cette indication.

### ■ Rationnel pharmacologique

L'AR est un dérivé métabolique de la vitamine A (rétinol) possédant des propriétés antiprolifératives et différenciantes sur des épidermes pathologiques [2]. L'AR stimule, in vitro, la production de *transforming growth factor-β* (TGF-β) par le kératinocyte [29, 39]. Cette cytokine est connue pour stimuler la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste [37]. L'application topique d'AR à des souris *hairless* (sans poils) irradiées par des rayons ultraviolets (UV) stimule la synthèse de collagène dermique [63] en augmentant l'expression des gènes codant pour les collagènes I et III. L'importance des UV-B dans cet effet stimulant a été mis en

avant [12]. L'application topique d'AR inhibe la stimulation de la synthèse de métalloprotéinases dermiques (collagénase, gélatinase, stromélysine) induite par irradiation UV [24]. En revanche, l'AR n'influence pas la synthèse des glycosaminoglycans (GAG) [11].

Ses propriétés pharmacologiques constituent donc un rationnel fort d'utilisation dans le traitement du vieillissement cutané.

### ■ Bases expérimentales

Kligman a développé un modèle murin d'héliodermie [42]. Des souris *hairless* irradiées par des UV-B trois fois par semaine développent, après 30 semaines, des modifications cutanées tout à fait comparables à celles observées au cours de l'héliodermie. Un traitement par AR topique (0,05 %) entraîne une réparation des anomalies induites par les UV : diminution significative des nappes d'élastose dermique, augmentation du nombre et stimulation de l'activité des fibroblastes, restauration d'un collagène non dystrophique au sein du derme papillaire, normalisation de la microvascularisation, apparition de signes de différenciation épidermique (couche granuleuse), observation d'un matériel granulaire, bleu alcian positif, au sein du stratum corneum. [23]

Des études immunohistochimiques ont très bien objectivé les dépôts de collagène III et de collagène VII (fibrilles d'ancrage) au sein du derme papillaire [63]. Ces modifications n'ont pas été observées lorsqu'un émollient simple était appliqué.

### ■ Études cliniques

#### Modifications macroscopiques

Kligman et al [41] ont rapporté dès 1986 les améliorations observées chez l'homme héliodermique traité par AR topique (0,05 % le soir - 6 à 12 mois). Ils rapportent chez les patients traités un épaississement épidermique, une certaine réversibilité des aspects de dysplasie épidermique, une augmentation de la teneur en collagène dermique. Entre 1988 et 1990, trois études contrôlées, randomisées, conduites en double insu, ont montré l'efficacité d'un traitement par AR (0,05 % et 0,1 %) pendant 6 mois [45, 46, 75]. La première modification clinique, apparaissant dès la première semaine de traitement, est un aspect plus rosé, plus lisse, plus brillant de la surface de la peau. Ces aspects correspondent aux modifications épidermiques très précoces (épaississement, compaction du stratum corneum, dépôt mucineux épidermique).

Après 6 mois de traitement, le score global de sévérité est amélioré d'environ une unité (échelle de 0 à 9). Près de huit patients sur dix présentent une amélioration significative [70]. La différence est, dans toutes les études, statistiquement significativement supérieure aux résultats obtenus par l'excipient seul. L'amélioration porte principalement sur les éléments suivants : rugosité, ridules, aspect terne et pigmenté. Cette amélioration s'observe dès la fin du premier mois de traitement [74].

L'effet est beaucoup moins observable, voire nul, concernant les rides profondes et la perte d'élasticité, non modifiées quelle que soit la durée du traitement. Les dilatations capillaires répondent peu au traitement. L'éclaircissement des macules hyperpigmentées est peu objectif avec la concentration 0,05 %. Une étude a montré une certaine efficacité sur ce paramètre avec la concentration 0,1 % [59] (concentration non disponible sous forme de crème en France).

De nombreux arguments sont venus infirmer l'hypothèse émise initialement par certains d'un effet transitoire imputable en fait au phénomène d'irritation induit par l'AR : réversion des anomalies histologiques, poursuite de l'amélioration alors même que les effets irritatifs s'estompent puis disparaissent, diminution de l'infiltrat inflammatoire périvasculaire sous AR. La stratification de la réponse thérapeutique en fonction des effets irritatifs a confirmé que l'AR agissait indépendamment de tout effet irritatif [71]. Les études en laser-doppler vélocimétrie ont montré un accroissement du flux cutané sanguin.

Les études en profilométrie avec analyse d'image (répliques d'empreintes effectuées au niveau de la patte d'oie) ont bien démontré la réduction significative de la profondeur et du nombre de ridules chez les patients traités [32].

### Relation concentration-effet

Les premières études contrôlées effectuées aux États-Unis ont évalué une crème à 0,1 % d'AR. En France, seules les concentrations à 0,025 % et à 0,05 % sont disponibles sous forme de crème. L'équivalence, à terme, est établie entre 0,05 % et 0,1 %. En revanche, l'utilisation de concentrations plus faibles entraîne des résultats inférieurs. La concentration à 0,01 % n'est pas différente de l'excipient [74]. La concentration à 0,025 % peut constituer une première ligne thérapeutique chez les sujets particulièrement sensibles aux effets secondaires ou un relais [9]. La concentration de 0,05 % reste cependant celle recommandée dans le traitement de l'héliodermie.

### Relation effet-durée du traitement

L'effet bénéfique maximal semble être observé à 6 mois. L'amélioration est par la suite beaucoup moins objective. Il ne semble pas exister de phénomène d'échappement thérapeutique, même après application au long cours (4 ans) [3].

### Nécessité d'un traitement d'entretien

Elle a été parfaitement démontrée. L'étude rapportée par Thorne [70] a évalué le maintien d'un effet bénéfique après 1 an de traitement quotidien par une crème à 0,05 % d'AR. À 6 mois, ce maintien satisfaisant est observé chez 77 % des patients ayant maintenu les applications à raison de trois fois par semaine, chez 68 % des patients ayant maintenu les applications à raison d'une fois par semaine, et chez 47 % seulement des patients ayant arrêté le traitement. Il n'y a pas cependant d'« effet rebond » et la réapparition des signes d'héliodermie se fait progressivement.

### Modifications microscopiques

#### • À moyen terme (6 mois)

Les modifications sont avant tout épidermiques : augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, apparition de signes de différenciation (stratum granulosum), aspect plus compact de la couche cornée, répartition plus homogène de la mélanine au sein de l'épiderme, cependant sans diminution significative du contenu en mélanine [43, 75].

#### • À long terme (1 à 4 ans)

Les modifications épidermiques apparaissent moins nettes (en dehors du contenu en mélanine qui diminue régulièrement) ; des modifications dermiques apparaissent. Bhawan et al [3] ont quantifié les modifications microscopiques par rapport aux aspects initiaux après 4 ans de traitement. L'épaisseur de l'épiderme est diminuée de 11 %, le contenu en mélanine de 81 %.

La couche granuleuse n'apparaît pas modifiée de façon significative, le stratum corneum devenant plus compact. Au niveau du derme, une réduction de 34 % de la zone occupée par l'élastose est constatée. L'inflammation périvasculaire diminue. Une augmentation très nette de la teneur dermique en collagène a été rapportée [30]. En microscopie électronique, on observe une augmentation du nombre des fibroblastes qui présentent des signes d'activité métabolique. Les fibres collagènes apparaissent mieux agencées, moins effilochées. Les atypies kératinocytaires régressent également [28].

### Tolérance

Des effets secondaires à type d'irritation (érythème, œdème modéré, aspect desquamatif) s'observent principalement au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, principalement chez les sujets au teint clair. L'intensité en est généralement modérée, conduisant à un espacement des applications (ou à l'utilisation d'une forme moins dosée, à 0,025 %) mais très rarement à l'arrêt du traitement. L'utilisation systématique d'émollients est très utile en association. L'application à proximité des zones péri-orificielles est à proscrire en raison du risque d'irritation. Dans la revue de Thorne [70], colligeant

619 patients traités par AR 0,05 % pendant 6 à 18 mois, seuls 5 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'une intolérance. Enfin, en raison du caractère tératogène des rétinoïdes, et même si l'absorption transcutanée de l'AR topique semble très faible, l'utilisation de ce traitement est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse.

L'isotrétinoïne (isomère 13 cis de l'AR) topique (0,05 puis 0,1 %) présenterait une efficacité comparable à celle de la trétinoïne topique [64]. Le rétinaldéhyde topique a fait la preuve d'un intérêt dans des études préliminaires [56].

### ALPHA-HYDROXY-ACIDES (AHA)

Ce sont des acides organiques possédant une fonction OH (hydroxyle) fixée en position alpha sur une fonction COOH-acide (carboxylique). Ces acides alphahydroxylés sont présents à l'état naturel dans certains fruits, d'où leur nom d'acides de fruits (raisin, citron, pomme, orange, poire, canne à sucre). Parmi les plus utilisés, citons : l'acide glycolique (possédant la chaîne la plus courte, deux atomes de carbone, et la plus grande efficacité kératolytique), l'acide lactique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide mandélique. Seule leur forme libre ayant un effet kératolytique, on conçoit l'importance du pH de la formulation. À faible concentration (< 10 %), les AHA diminuent la cohésion cornéocytaire en agissant sur les couches profondes du stratum corneum. Entre 20 et 25 %, ils exercent des effets sur l'épiderme, et probablement sur le derme [19]. Ils stimulent notamment la synthèse des GAG en inhibant certaines enzymes intervenant dans la glycolyse [68]. À très forte concentration (40 % et plus), ils entraînent une épidermolyse totale et doivent donc être utilisés sous contrôle médical direct (cf infra).

Leur rationnel d'utilisation, à faibles concentrations, dans le traitement du vieillissement cutané repose essentiellement sur leurs propriétés hydratantes et faiblement kératolytiques. De nombreuses préparations commerciales à usage cosmétique contiennent de l'acide glycolique ou de l'acide lactique à des concentrations maximales de 15 %.

À la concentration de 5 %, l'acide lactique a des effets uniquement épidermiques. À la concentration de 12 % (application deux fois par jour pendant 3 mois) Smith [66] a montré une diminution des ridules. Utilisant une concentration de 25 % d'AHA, Ditre et al [19] ont montré, après 6 mois d'application biquotidienne : une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et du derme papillaire, la restauration d'un aspect festonné de la basale, une amélioration du réseau élastique dermique, une densification des faisceaux collagènes. Ces éléments constituent des bases intéressantes à l'utilisation des AHA dans le traitement du vieillissement cutané, mais des études contrôlées doivent être menées pour affirmer pleinement leur intérêt.

L'étude contrôlée de Stiller et al [68] comparant des topiques d'AHA à la concentration de 8 % (acide glycolique ou acide lactique) chez 74 patients présentant une héliodermie d'intensité modérée a montré une amélioration significative portant sur la sévérité globale, l'hyperpigmentation, la rugosité (22 semaines de traitement, deux fois par jour). D'autres études sont nécessaires.

À ces concentrations, la tolérance est généralement bonne, des sensations d'irritation plus ou moins importantes s'observant parfois, fonction de la concentration, du pH et de la sensibilité individuelle.

### ANTIRADICALAIRES

#### ■ Rationnel

La responsabilité des radicaux libres oxygénés dans le déterminisme du vieillissement cutané, et notamment de l'héliodermie, est actuellement bien argumentée (cf supra). Leur action délétère porte sur l'ADN, les membranes cellulaires et des protéines de structure. L'action des UV diminue de surcroît le taux cutané de la plupart des enzymes impliquées dans la défense antiradicalaire. Il existe un

très grand nombre de publications qui démontrent, sur des modèles expérimentaux, l'effet protecteur de molécules antiradicalaires sur des dommages photo-induits. Ces molécules sont intégrées dans des compléments alimentaires ou dans des préparations cosmétiques à visée anti-âge. Leur intérêt dans le traitement des signes du vieillissement cutané ou de l'héliodermie reste cependant à démontrer formellement, l'absence d'études correctes contrastant avec la multiplicité des messages publicitaires.

### ■ **Vitamine E**

C'est un antioxydant naturel liposoluble majeur. L'alphatocophérol est le composé actif. En topique, il diminue chez l'animal la quantité de radicaux libres induits par les UV<sup>[38]</sup> et prévient l'apparition de nécroses kératinocytaires (*sunburn cells*)<sup>[60]</sup>.

### ■ **Flavonoïdes**

Ils regroupent diverses molécules. Le flavophérol (complexe flavonoïde naturel des extraits de sylibum, plante de la famille du chardon) protège vis-à-vis de la peroxydation lipidique induite par les UV sur fibroblastes humains en culture et in vivo chez la souris irradiée par les UV-B<sup>[6]</sup>. Cette molécule a également démontré son efficacité sur un modèle expérimental de vieillissement induit chez le lapin par l'administration d'un inhibiteur de la catalase (aminotriazole), en augmentant, après application topique, les concentrations en élastine et en collagène<sup>[26]</sup>. D'autres flavonoïdes, tel le tocotriénol contenu dans l'huile de palme<sup>[73]</sup>, ont démontré leur efficacité sur la prévention des effets des radicaux libres sur des modèles expérimentaux.

### ■ **Vitamine C (acide ascorbique)**

Elle stimule la synthèse de collagène par le fibroblaste en culture<sup>[13, 20]</sup>. Son utilisation en topique (10 %) exerce un effet protecteur chez le porc contre certaines altérations induites par les UV<sup>[17]</sup>. L'utilisation de l'acide ascorbique en topique se heurte cependant à d'importants problèmes de photo-oxydation.

### ■ **Sélénium**

Il est impliqué fortement dans l'action antiradicalaire de la glutathion peroxydase. Son administration per os chez la souris *hairless* protège significativement contre les dommages photo-induits<sup>[69]</sup>. Chez l'homme, l'administration de sélénium réduit la formation de *sunburn cells* sur l'effet des UV<sup>[44]</sup>.

### ■ **Superoxyde dismutase**

C'est une enzyme impliquée dans les défenses antiradicalaires naturelles : son application topique, encapsulée dans des liposomes<sup>[49]</sup> a également un effet préventif sur la formation de *sunburn cells* chez l'animal.

Au total, si l'utilisation d'antiradicalaires mérite certainement d'être étudiée dans la prévention et le traitement du vieillissement cutané, force est de constater que l'absence de travaux convaincants dans ces indications chez l'homme rend leur intérêt encore plus conceptuel que pratique.

## PEELINGS

### ■ **Principe. Rationnel**

L'application d'un exfoliant chimique sur la peau entraîne une destruction épidermique et parfois dermique (selon la molécule et la concentration) permettant, par le phénomène de cicatrisation ainsi déclenché, la constitution d'un derme et d'un épiderme que l'on suppose de meilleure qualité. L'analyse de la peau après peeling a montré l'apparition d'un collagène de type I et des signes d'activité fibroblastique<sup>[52]</sup>. Mais peu de modifications semblent devoir être observées au sein du réseau élastique<sup>[27]</sup>.

Les peelings superficiels détruisent l'épiderme dans son ensemble, parfois le derme superficiel si le temps d'exposition est prolongé

(acide glycolique)<sup>[51]</sup>. Ce sont les peelings les plus utilisés à l'heure actuelle : acide glycolique (50 à 70 %)<sup>[54]</sup>, acide trichloracétique (ATA) (10 à 25 %), solution de Jessner (acide salicylique + acide lactique + résorcinol), résorcinol, AR. Les peelings moyens (ATA 40 %) détruisent l'épiderme, le derme papillaire et le derme réticulaire<sup>[5]</sup>. Les peelings profonds (phénol) sont peu utilisés et exposent à des complications cardiaques.

Il faut insister sur le fait qu'un peeling est un acte médical complexe nécessitant, de la part d'un opérateur, une solide formation et une bonne expérience, les complications pouvant être sévères (cf infra).

### ■ **Indications**

Les peelings superficiels, les plus utilisés, agissent principalement sur l'hyperpigmentation, la rugosité, les fines ridules caractérisant l'héliodermie. Ils ont peu d'intérêt sur les rides profondes, même répétées. Les solutions sont appliquées avec prudence par unités cosmétiques (joue droite, joue gauche, front...) en étant particulièrement prudent au niveau des zones péri-orificielles. Après un temps d'application extrêmement bien défini, la solution est neutralisée. Les concentrations utilisées et les temps d'application doivent être progressivement augmentés en fonction de la tolérance en respectant un délai obligatoire de quelques semaines entre les séances<sup>[15, 51, 67]</sup>.

Les peelings moyens ou les peelings combinés (solution de Jessner avant un peeling superficiel<sup>[50, 51]</sup>) sont indiqués face à des formes plus sévères d'héliodermie<sup>[36]</sup>.

### ■ **Contre-indications. Précautions**

Les peelings sont contre-indiqués en cas de photodermatose, en cas d'herpès évolutif, d'antécédent de chéloïdes, de chirurgie récente (dermabrasion). Des précautions doivent être prises chez les sujets de phototype foncé en raison des risques d'hyperpigmentation postinflammatoire. L'utilisation d'émollients et de photoprotecteurs est indispensable en postpeeling. La réalisation des peelings doit se faire à distance des périodes ensoleillées.

### ■ **Complications**

#### Hyperpigmentation

C'est l'effet secondaire le plus fréquent et ce d'autant que le peeling a été plus profond.

#### Hypopigmentation

Elle est très rare, mais de mauvais pronostic.

#### Érythème persistant

Durant 2 à 3 semaines, il se rencontre surtout avec l'ATA.

#### Surinfections

Bactériennes, virales, elles nécessitent une prévention systématique chez les sujets prédisposés.

#### Cicatrices hypertrophiques

## LASER

Le développement du laser CO<sub>2</sub> pulsé (*resurfacing*<sup>[18]</sup>) a constitué un progrès important dans le traitement des rides de l'héliodermie.

### ■ **Rationnel**

Les radiations du laser CO<sub>2</sub> (longueur d'onde : 10 600 nm) sont absorbées par l'eau. Compte tenu de la richesse en eau de la peau (65 %), plus de 99 % de l'énergie laser est stoppée par l'absorption dans une profondeur de 20 à 30 µm, conduisant à un dommage thermique de 40 à 120 µm<sup>[33]</sup>. Une zone d'élastose dermique peut mesurer de 100 à 500 µm de profondeur<sup>[25]</sup>. L'avantage des lasers



pulsés (temps d'exposition inférieur à la milliseconde) est de délivrer une haute énergie (énergie fluente de l'ordre de 5 J/cm<sup>2</sup> [33]) en un minimum de temps, et donc de diminuer le risque cicatriciel. Le développement de systèmes computerisés permet de répartir de manière plus efficace et plus harmonieuse les impacts (2 à 3 mm par impact) [33].

### ■ **Indications. Mécanismes d'action**

L'utilisation du laser CO<sub>2</sub> pulsé permet un lissage, un « resurfaçage » de la peau héliodermique et la destruction des rides. Le mécanisme d'action est plurifactoriel [61] : destruction thermique du tissu élastosique, rétraction du collagène dermique, dépôt d'un collagène nouvellement synthétisé.

Les analyses histologiques effectuées au décours des séances ont montré [16, 61] :

- à court terme : une destruction de l'ensemble de l'épiderme et d'une partie du derme superficiel. Après un seul passage, l'effet est équivalent à un peeling moyen [33] ;
- à moyen terme : une diminution de l'élastose, l'apparition d'un collagène nouvellement synthétisé au sein du derme superficiel, la normalisation de la polarité des kératinocytes basaux, la restitution d'un aspect ondulé de la jonction dermoépidermique.

### ■ **Résultats**

Plusieurs équipes ont rapporté les résultats de leur expérience [25, 34, 65, 72]. Dans l'indication de la ridectomie des zones périorbitaires, périorales et de la glabellle, l'amélioration est évaluée à 50 % (analyses photographiques, évolution de scores de sévérité, études profilométriques). La réépithélialisation postopératoire s'observe en 7 à 14 jours. L'efficacité semble constante, même dans les formes les plus sévères d'héliodermie. Il semble nécessaire cependant d'avoir un recul plus important (suivi moyen des patients au cours des études publiées : 3 mois) afin d'apprécier définitivement la rémanence de l'effet thérapeutique et l'incidence d'éventuels effets secondaires d'apparition retardée (hypopigmentation [33]).

### ■ **Effets secondaires**

Un érythème facial persistant (supérieur à 2 mois) s'observe dans 50 % des cas. Une hyperpigmentation transitoire est rapportée dans un tiers des cas [61]. Une hypopigmentation focale est rare (destruction profonde). Le suivi postopératoire doit être rigoureux (émollients, photoprotecteurs). La prévention d'un herpès chez les sujets prédisposés doit être systématique.

## **DERMABRASION** [1, 54]

Elle consiste en un meulage mécanique de la surface cutanée, au moyen d'un appareil rotatif abrasif tournant à grande vitesse. Ce traitement doit être effectué par un opérateur très expérimenté, de façon minutieuse. Elle permet de niveler le relief cutané, de manière plus ou moins nette en fonction de sa profondeur (pouvant aller jusqu'au derme moyen). Elle est particulièrement indiquée dans les formes sévères d'héliodermie, avec rides profondes. Elle permet par ailleurs de détruire dans certains cas les lésions associées à l'héliodermie, notamment lentigos solaires et kératoses actiniques. L'efficacité est parfois spectaculaire dans les mains d'opérateurs entraînés.

Des analyses histologiques ont montré, après dermabrasion, une diminution très significative de l'élastose dermique, une élévation des taux de collagène dermique (type I et type III) ainsi que des concentrations de TGF-β, traduisant une intense activité fibroblastique.

La prise en charge postopératoire doit être rigoureuse (pansements gras, hydrocolloïdes). Ici encore, la prévention de la surinfection herpétique devra être systématique chez les sujets prédisposés. Une photoprotection devra être assurée pendant plusieurs mois après dermabrasion.

Les complications sont variées : hyperpigmentation postinflammatoire, achromies, érythème persistant, cicatrices hypertrophiques (contre-indication chez les patients présentant des antécédents de chéloïdes ou ayant été traités récemment par rétinoïdes par voie générale).

## **COSMÉTIQUES HYDRATANTS**

Ils s'adressent principalement au traitement de la sécheresse cutanée liée au vieillissement intrinsèque. De nombreuses préparations cosmétiques sont actuellement disponibles et comportent, dans leur formule, des molécules dont le rôle actif dans le maintien de l'hydratation du stratum corneum est démontré. Le maintien de l'hydratation peut se faire en freinant l'évaporation de l'eau intrinsèque, en restaurant la composition lipidique optimale du stratum corneum (préparations comportant des céramides) ou en se substituant à elle (produits occlusifs [vaseline, paraffine, cires, alcools gras], filmogènes hydrophiles [chitosane, chitine]).

Cette hydratation peut se faire également en apportant de l'eau exogène et en la fixant au sein du stratum corneum : substances hygroscopiques (urée, polyols [glycérol, allantoe vera]). Rappelons que les AHA, à faible concentration, possèdent un effet hydratant.

## **PHOTOPROTECTION**

Le rôle des UV dans le déterminisme de l'héliodermie est désormais bien établi.

Il est donc indispensable de mettre en route, parallèlement à toute prise en charge thérapeutique, une photoprotection efficace. L'application régulière d'écrans solaires protégeant contre les UV apparaît à cet égard de première importance, afin d'éviter toute aggravation de l'héliodermie. Certains travaux semblent même indiquer l'existence d'une certaine réversibilité de l'élastose grâce à une photoprotection régulière [4].

## **TECHNIQUES CHIRURGICALES**

Elles ne sont pas détaillées ici. Citons simplement les principales techniques : lifting classique, lifting frontal, lifting endoscopique.

## **TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE ET VIEILLESSE CUTANÉE**

L'hypo-œstrogénie accentue l'atrophie cutanée due à la sénescence. Plusieurs auteurs ont évalué l'influence de l'œstrogénothérapie substitutive sur ce paramètre [8, 10, 46, 57, 62].

La substitution œstrogénique augmente l'épaisseur cutanée, stimule la synthèse du collagène, de l'acide hyaluronique, augmente la teneur en collagène de la peau, et notamment en collagène III, augmente le nombre et améliore l'orientation des fibres élastiques du derme. L'influence sur le microrelief cutané est plus discutée. Une étude épidémiologique récente conduite sur une grande échelle (3 875 femmes) [21] a montré que le risque de développement de rides était significativement inférieur chez les femmes ménopausées utilisant des œstrogènes (données ajustées sur l'âge, les habitudes solaires, le tabagisme).

## Références

- [1] Benedetto A, Griffin T, Benedetto E, Humeniuk H. Dermabrasion: therapy and prophylaxis of the photoaged face. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 439-447
- [2] Berbis P, Hesse S, Privat Y. Rétinoides. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-902-A10, 1993 ; 1-11
- [3] Bhawan J, Olsen E, Lufan L, Thorne E, Schwab B, Gilchrist B. Histologic evaluation of the long-term effects of tretinoin on photodamaged skin. *J Dermatol Sci* 1996 ; 11 : 177-182
- [4] Boyd A, Naylor M, Cameron G, Pearce A, Gaskell S, Neldner K. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes dermatoheliosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 941-946
- [5] Brody HJ. The art of chemical peeling. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 ; 15 : 918-921
- [6] Cadi R, Beani JC, Richard MJ, Bonnot D, Favier A, Amblard P. Effet protecteur du flavopérol vis-à-vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse expérimentale induite par les UVB chez la souris hairless. *Nouv Dermatol* 1993 ; 12 : 82-87
- [7] Calderone D, Fenske N. The clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 1016-1034
- [8] Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996 ; 193 : 289-294
- [9] Caputo R, Monti M, Rigoni C, Pinelli S, Motta S, Barbareschi M. Experience with tretinoin therapy in temperate regions. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 (suppl 41) : 51-53
- [10] Castelo-Branco C, Duran M, Gonzales-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992 ; 15 : 113-119
- [11] Chen S, Beehler B, Sugimoto G, Trampusch K. Effects of all trans retinoic acid on glycosamino-glycan synthesis in photodamaged hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 1993 ; 103 : 237-239
- [12] Chen S, Kiss I, Transposch K. The priming effect of ultraviolet B radiation on retinoic acid-stimulated collagen synthesis in the mouse photodamage model. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992 ; 9 : 104-108
- [13] Chung J, Youn S, Kwon O, Cho K, Youn J, Eun H. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid, transforming growth factor-beta and interferon-gamma in human dermal fibroblasts cultured in three-dimensional collagen gel are photoaging and aging-independent. *J Dermatol Sci* 1997 ; 15 : 188-200
- [14] Cohen L. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 923-936
- [15] Collins P. Trichloroacetic peels revisited. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 ; 15 : 933-940
- [16] Cotton J, Hood A, Gonin R, Beeson W, Hanke C. Histologic evaluation of preauricular and postauricular human skin after high energy, short-pulse carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 425-428
- [17] Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 247-253
- [18] David L, Sarne A, Unger W. Rapid laser scanning for facial resurfacing. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 1031-1036
- [19] Ditre C, Griffin T, Murphy G, Sreki H, Telegan B, Johnson WC et al. Effects of alpha hydroxyacids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 187-195
- [20] Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age-related response of human dermal fibroblasts to L-ascorbic acid: study of type I and III collagen synthesis. *C R Acad Sci* 1996 ; 319 : 1127-1132
- [21] Dunn L, Damesyn M, Moore A, Reuben D, Greendale G. Does estrogen prevent skin aging? Results from the first National Health and nutrition examination survey. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 339-342
- [22] Ellis D, Masri H. The effect of facial animation on the aging upper half of the face. *Arch Otolaryngol* 1986 ; 115 : 710-713
- [23] Fisher G, Tavakkol A, Griffith C, Elder J, Zang Q, Fink L et al. Differential modulation of transforming growth factor beta1 expression and mucin deposition by retinoic acid and sodium lauryl sulfate in human skin. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 102-108
- [24] Fisher G, Wang Z, Datta S, Vanari J, Kang S, Voorhees J. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1419-1428
- [25] Fitzpatrick R, Goldman W, Satier N, Tope W. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photoaged skin. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 395-402
- [26] Frances C, Boissac C, Mary I, Bonne C, Branchet MC. Étude morphométrique du collagène et du tissu élastique dermique de lapin après ingestion d'un inhibiteur de catalase. Effets des applications cutanées d'un cosmétique contenant du flavopérol. *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 : 94-96
- [27] Giese S, McKinney P, Roth SI, Zukowski M. The effect of chemosurgical peels and dermabrasion on dermal elastic tissue. *Plast Reconstr Surg* 1997 ; 100 : 489-498
- [28] Gilchrist B. Treatment of photodamaged with topical tretinoin: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 527-536
- [29] Glick AB, Flanders K, Danielpour D, Yupsa S, Sporn M. Retinoic acid induced transforming growth factor-beta2 in cultured keratinocytes and mouse epidermis. *Cell Regul* 1989 ; 1 : 87-97
- [30] Griffiths C, Russman A, Majumdar G, Singer R, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 530-535
- [31] Griffiths C, Wang TS, Hamilton TA, Voorhees JJ, Ellis CN. A photometric scale for the assessment of cutaneous photodamage. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 347-351
- [32] Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ. Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 531-537
- [33] Hroza G, Dover J. Laser skin resurfacing. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 451-455
- [34] Hu C, Nguyen Q, Lowe NJ, Griffin ME, Lask G. Laser resurfacing in pigmented skin. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 1035-1037
- [35] Hulze E. Pigmented lesions as a sign of photodamage. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 (suppl 41) : 48-50
- [36] Humphreys T, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 638-644
- [37] Ignatz R, Massagne J. Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the ECM. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 4337-4345
- [38] Jurkiewicz BA, Bisset DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 484-488
- [39] Kang S, Fisher G, Voorhees J. Photoaging and topical tretinoin. Therapy, pathogenesis, prevention. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1280-1284
- [40] Keough G, Laws R, Elston D. Favre Racouchot syndrome: a case for smoker's comedones. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 796-797
- [41] Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 836-859
- [42] Kligman LH, Duo CH, Kligman AM. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connect Tissue Res* 1984 ; 12 : 139-150
- [43] Kotrajaras R, Kligman AM. The effect of topical tretinoin on photodamaged skin: the Thai experience. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 302-309
- [44] LaRuche C, Cesarini JP. Protective effect of oral selenium plus copper associated with vitamin complex on sunburn cell formation in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 232-235
- [45] Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid in the treatment of solar elastotic degeneration. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 91-98
- [46] Leyden J, Grove G, Grove M, Thorne E, Lufano L. Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 638-644
- [47] Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, Langevin M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 642-649
- [48] Marks R, Edwards C. The measurement of photodamage. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 (suppl 41) : 7-13
- [49] Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Decreased skin superoxide dismutase activity by a single exposure of ultraviolet radiation is reduced by liposomal superoxide dismutase pretreatment. *J Invest Dermatol* 1987 ; 89 : 111-112
- [50] Monheit GD. The Jessner's-trichloroacetic acid peel. An enhanced medium-depth chemical peel. *Dermatol Clin* 1995 ; 13 : 277-283
- [51] Moy L. Chemical peels. In : Lask GP, Moy L eds. Principles and techniques of cutaneous surgery. New York : Mc Graw Hill, 1996 : 505-517
- [52] Nelson B, Fader DJ, Gillard M, Majumdar G, Johnson TM. Pilot histologic and structural study of the effects of medium-depth chemical facial peels or dermal collagen in patients with actinically damaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 472-478
- [53] Nelson B, Majumdar G, Griffiths C, Gillard M, Dixon A, Tavakkol A et al. Clinical improvement following dermabrasion of photoaged skin correlates with synthesis of collagen I. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1136-1142
- [54] Nelson B, Metz R, Majumdar G, Hamilton T, Gillard M, Railan D et al. A comparison of wire brush and diamond fraise superficial dermabrasion for photoaged skin. A clinical, immunohistologic, and biochemical study. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 235-243
- [55] Newman N, Newman A, Moy LS, Babapour R, Harris AG, Moy RL. Clinical improvement of photoaged skin with 50 % glycolic acid. A double-blind vehicle-controlled study. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 455-460
- [56] Ochando N, Lagarde JM, Couval E, Black D, Ane MP, Gall Y. Évaluation clinique et paraclinique des effets du rétinaldéhyde topique dans le photovieillessement cutané. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 525-535
- [57] Punnonen R, Vaagalurathil P, Teisala K. Local estril treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gynaecol* 1987 ; 76 : 39-41
- [58] Quan MB, Edwards C, Marks R. Non invasive in vivo techniques to differentiate photodamage and ageing in human skin. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 416-419
- [59] Rafal E, Griffiths C, Ditre C, Finkel L, Hamilton T, Ellis S et al. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamage. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 368-374
- [60] Ritter EF, Axelrod M, Minn KW, Eades E, Rudner AM, Serafin D. Modulation of ultraviolet light-induced epidermal damage: beneficial effects of tocopherol. *Plast Reconstr Surg* 1997 ; 100 : 973-980
- [61] Ross E, Grossman M, Duke D, Greveling J. Long-term results after CO<sub>2</sub> laser skin resurfacing: a comparison of scanned and pulsed systems. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 709-718
- [62] Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 669-674
- [63] Schwartz E, Croickshank F, Mezick J, Kligman L. Topical all-trans-retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 975-978
- [64] Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong R. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 (suppl) : S15-S18
- [65] Shim E, Tse Y, Velasquez E, Kamino H, Levine V, Ashinoff R. Short-pulse carbon dioxide laser resurfacing in the treatment of rhytides and scars. A clinical and histopathological study. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 113-117
- [66] Smith WP. Epidermal and dermal effects topical lactic acid. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 388-391
- [67] Stegman SJ, Tromovitch TA. Chemical peels in cosmetic dermatologic surgery. In : Stegman SJ ed. Cosmetic dermatologic surgery. Chicago : Year Book publisher. 1984 : 27-46
- [68] Stiller M, Bartolone J, Stern R, Smith S, Kollis N, Gillies R. Topical 8 % glycolic acid and 8 % L-lactic acid creams for the treatment of damaged skin. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 631-636
- [69] Thorling EB, Overvad K, Bjerring P. Oral selenium inhibits skin reactions to UV light in hairless mice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983 ; 91 : 81-83
- [70] Thorne E. Long-term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : (suppl 41) : 31-36
- [71] Thorne E, Lufano L, Broateng F, Sampson AR. Effect of tretinoin emollient cream on photodamaged skin: relationship between clinical improvement and skin irritation. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 655-656
- [72] Waldorf H, Kanvar A, Geronemus R. Skin resurfacing of fine to deep rhytides using a char-free carbon dioxide laser in 47 patients. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 940-946
- [73] Weber C, Podda M, Rallis M, Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Efficacy of topically applied tocopherols and tocotrienols in protection of murine skin from oxidative damage induced by UV-irradiation. *Free Radic Biol Med* 1997 ; 22 : 761-769
- [74] Weinstein G, Nigra T, Pochi P, Savin R, Allan A, Benik K et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 659-665
- [75] Weiss J, Ellis C, Headington J, Tincoff T, Hamilton T, Voorhees J. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988 ; 259 : 527-532

# Biologie moléculaire en dermatologie

O. Dereure

*L'avènement de la biologie moléculaire, étude de la structure et des fonctions des macromolécules biologiques et plus particulièrement des acides nucléiques, a révolutionné la biologie et notamment la génétique et a permis, entre autres, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des affections à transmission génétique mais également de certaines affections acquises. La dermatologie a, au même titre que d'autres disciplines médicales, largement bénéficié de ces techniques toujours plus performantes et faciles d'accès, tant en ce qui concerne le diagnostic que la compréhension d'affections très diverses, génodermatoses au premier chef mais aussi maladies acquises, tumorales, infectieuses ou inflammatoires. Parallèlement, le diagnostic prénatal se met progressivement en place dans les génodermatoses les plus sévères.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Biologie moléculaire ; Génétique ; Dermatologie ; Mutations ; Génodermatoses

## Plan

■ Introduction. Définition. Buts généraux de la biologie moléculaire	1
■ Acides nucléiques : structure et moyens d'étude	2
Structure et fonction des acides nucléiques	2
Techniques d'analyse des acides nucléiques	3
Modifications de séquences et conséquences-mutation	6
■ Biologie moléculaire : stratégies en médecine	7
Identification des gènes impliqués dans les affections génétiques	7
Utilisation de la biologie moléculaire comme outil diagnostique	8
Recherche systématique des mutations	8
■ Biologie moléculaire : applications en dermatologie (autres que traitements et génétique moléculaire)	9
Physiopathologie des affections acquises	9
Diagnostic	9
Autres applications	11

## ■ Introduction. Définition. Buts généraux de la biologie moléculaire

La biologie moléculaire est la branche de la biologie qui se consacre à l'étude de la structure et des fonctions des macromolécules biologiques ainsi qu'aux relations qui les lient. Ses principaux sujets d'étude sont donc les acides nucléiques (acide désoxyribonucléique [ADN] et acide ribonucléique [ARN]), ainsi que les protéines. Ces trois types de macromolécules sont bien sûr étroitement associés, au sein du fonctionnement cellulaire, à l'échelon moléculaire puisque l'ADN est le support de l'information génétique qui aboutit à la synthèse de protéines en passant par la production, finement régulée, des ARN messagers (ARNm) qui constituent l'intermédiaire obligatoire entre ces deux types de macromolécules selon un schéma désormais bien connu et de mieux en mieux compris. La biologie moléculaire est depuis longtemps sortie des laboratoires de recherche pour

devenir un outil d'une puissance remarquable en médecine, tant en ce qui concerne les applications en diagnostic que les progrès qu'elle autorise en matière de compréhension des maladies génétiques transmissibles mais aussi, de plus en plus, de certaines affections acquises, en particulier tumorales. Les applications thérapeutiques sont plus lentes à se dessiner mais restent potentiellement intéressantes notamment les espoirs de la thérapie génique. La dermatologie n'a pas échappé à ce vaste mouvement avec un nombre sans cesse croissant de publications concernant les applications très variées de la biologie moléculaire dans cette discipline, mouvement qui a notamment abouti à l'identification de l'origine génétique précise d'un nombre toujours plus important de génodermatoses humaines. C'est surtout l'étude des acides nucléiques qui revêt, pour l'instant, une importance particulière en médecine et le terme de biologie moléculaire a fini par sous-entendre l'étude quasi exclusive de ces derniers (et avant tout du support proprement dit de l'information génétique, l'ADN) même s'il s'agit en fait d'une conception un peu réductrice.

Deux types principaux d'applications de la biologie moléculaire en médecine, et donc en dermatologie, semblent se dessiner et sont d'ailleurs dans certains cas interdépendants :

- la recherche systématique des anomalies de l'information génétique (donc de l'ADN) dans les maladies génétiques et dans certaines affections acquises, notamment tumorales et inflammatoires afin de progresser dans la compréhension de ces affections, en particulier par l'identification des anomalies protéiques induites et de leurs conséquences physiopathologiques, à l'échelon moléculaire puis cellulaire et enfin tissulaire (relations génotype-phénotype). Une « chasse aux gènes » systématique a donc été initiée, particulièrement fructueuse en dermatologie et, même si beaucoup de travail reste à accomplir dans l'étude des relations génotype-phénotype, nos connaissances en physiologie cutanée ont tiré un grand bénéfice de l'analyse moléculaire des génodermatoses ;
- le diagnostic de certaines affections tant acquises (infections, maladies néoplasiques) que génétiques (diagnostic pré- et



postnatal) grâce à l'étude de certaines séquences d'acides nucléiques intéressantes (ADN surtout) au sein des échantillons biologiques, séquences et anomalies souvent identifiées grâce aux études physiopathologiques « fondamentales » qui permettent donc de rechercher des altérations très précises.

Un troisième type d'application est théoriquement représenté par les progrès thérapeutiques autorisés par cette accumulation de connaissances fondamentales et physiopathologiques, soit directe (thérapie génique), soit indirecte (correction des anomalies de fonctionnement par d'autres moyens). Cette approche reste toutefois très réduite, pour l'instant, aux applications in vitro et à quelques timides tentatives in vivo, d'autant plus qu'elle est confrontée à des questions éthiques d'une acuité inusitée. Seul l'avenir permettra de savoir si ce versant thérapeutique viendra couronner un édifice déjà impressionnant.

## “ Point fort

La biologie moléculaire permet une analyse très fine des macromolécules biologiques et notamment des acides nucléiques par des techniques variées et de plus en plus fiables. Ses applications en médecine ont largement dépassé les laboratoires de recherche et font désormais partie de la pratique quotidienne. La structure et les fonctions des acides nucléiques, les techniques de base et l'interprétation des résultats doivent donc être connues des praticiens et notamment des dermatologues en raison des multiples indications de ces méthodes tant en diagnostic qu'en recherche fondamentale, voire en thérapeutique.

## ■ Acides nucléiques : structure et moyens d'étude

L'arsenal technique permettant l'analyse des acides nucléiques est très riche, et les différentes méthodes mettent souvent à profit la structure de ces acides, notamment le dogme de la complémentarité des bases.

### Structure et fonction des acides nucléiques

#### Acide désoxyribonucléique

L'ADN est un polymère constitué de l'enchaînement, souvent sur de très grandes longueurs, de nucléotides, monomères constitués d'acide phosphorique, de désoxyribose d'une « base azotée ». En fonction du type de base azotée (pyrimidique : cytosine ou thymine ; purique : adénine ou guanine), quatre types de nucléotides sont possibles et l'ordre de leur enchaînement le long de la molécule d'ADN définit la séquence ou structure primaire de la molécule. Celle-ci est en fait le plus souvent (sauf chez certains virus) constituée de deux brins polynucléotidiques antiparallèles organisés en double hélice (Watson et Crick 1953), les bases azotées des deux brins se faisant face dans la partie interne de cette double hélice et s'appariant par des liaisons faibles assez facilement rompues, notamment par la chaleur dans les conditions expérimentales (dénaturation). Cet appariement est régi par une complémentarité très stricte entre les bases, notamment pour des raisons stériques et chimiques : adénine/thymine et guanine/cytosine ; seule une complémentarité exacte entre deux brins permet une liaison assez étroite entre les deux brins et cette propriété est largement mise à profit dans l'analyse de l'ADN. Dans les cellules, l'ADN est organisé en très longues molécules enroulées puis surenroulées à de nombreux degrés sous forme de structures plus ou moins compactes appelées chromosomes ou chromatine et est associé à de très nombreuses protéines structurales

(notamment histones) et fonctionnelles (impliquées dans la réplication ou duplication de l'ADN lors de la mitose, dans la transcription aboutissant à la synthèse d'ARN messagers ([ARNm]) ou dans la surveillance de sa structure avec notamment présence de complexes de réparation qui identifient et corrigent les modifications indues de séquence.

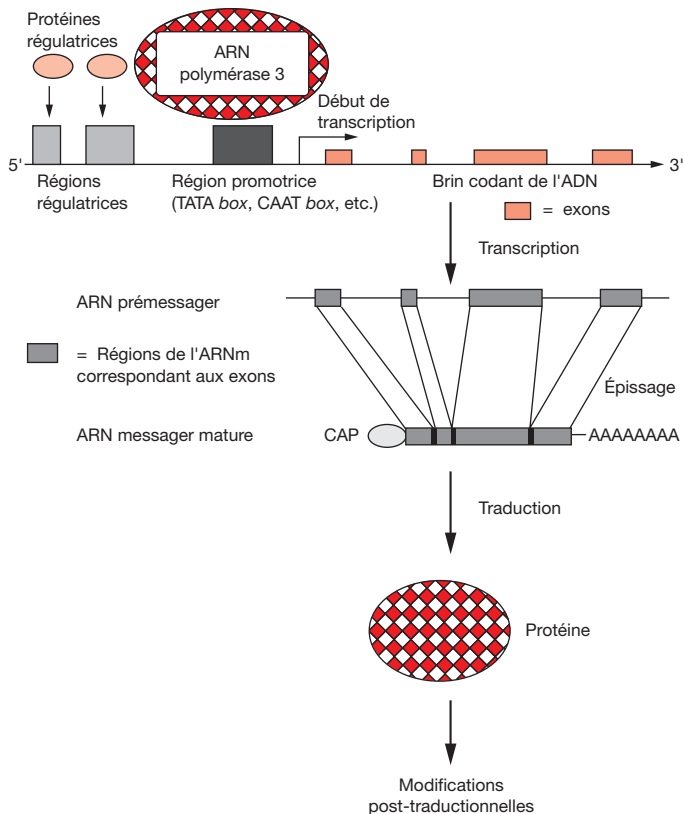
#### Acide ribonucléique

L'ARN a une structure proche, polymère polynucléotidique où le ribose remplace le désoxyribose et l'uracyle la thymine. Toutefois, les molécules d'ARN sont en général de type monobrin, beaucoup plus courtes que les molécules d'ADN et repliées sur elles-mêmes grâce à des appariements entre bases du même brin sous forme de structures secondaires. Les règles d'appariement entre molécules d'ARN suivent les mêmes règles que les appariements ADN-ADN en ce qui concerne la complémentarité des bases. Des appariements ADN-ARN sont également possibles, notamment lors du phénomène de transcription. La taille d'un fragment d'acide nucléique s'exprime en nombre de bases ou de paires de bases, souvent en fait de l'ordre du millier (kb) ou du million (Mb).

#### Stockage et transfert de l'information génétique

L'ADN est le véhicule de l'information génétique puisque la séquence des bases sur un brin, le brin « codant », est un code qui est ensuite finalement traduit par la cellule en un enchaînement précis d'acides aminés constituant une protéine selon un « code génétique » universel à tous les êtres vivants et qui utilise une combinatoire fondée sur des groupes de trois bases consécutives le long de la séquence codante d'ADN (triplets ou codons). Le passage du langage génétique au langage protéique « effecteur » est assuré par une étape intermédiaire de synthèse d'une copie en miroir de la séquence codante sous la forme d'un brin d'ARNm qui quitte l'ADN après cette étape de transcription ou passage d'un langage génétique ADN à un langage génétique ARN. L'ARNm est alors traduit en protéine selon la règle un codon (trois bases) = un acide aminé, dans des structures de type ribosomes dans les cellules eucaryotes, grâce à un édifice enzymatique complexe. C'est donc la séquence de l'ADN qui détermine le profil protéique et donc phénotypique d'une cellule et en fait l'ensemble de son fonctionnement.

Tout l'ADN d'une cellule n'est pas codant pour des protéines. Seule une fraction de cet ADN est en fait réellement codant et « exprimé » en protéines (2 % du génome humain seulement est codant !). Les séquences codantes sont organisées en unités structurales appelées « gènes », disséminées le long de la molécule et séparées par des séquences non codantes pour des protéines. Ces gènes sont organisés de façon assez stéréotypée avec une séquence promotrice non codante en amont immédiat du début de la séquence codante et qui représente le point d'ancrage initial de l'ARN polymérase, puis les séquences codantes proprement dites ou exons, souvent séparées par des séquences non codantes ou introns qui peuvent être très longues. Un gène donné est présent en deux exemplaires dans le génome, un sur chaque chromosome d'une paire d'autosomes ; ces gènes existent souvent en fait sous plusieurs versions (de deux à plusieurs dizaines) légèrement différentes appelées allèles, qui codent pour une protéine identique ou également légèrement différente dans sa structure et sa fonction. Un génome est donc hétérozygote ou homozygote pour un gène donné selon que les allèles présents sont identiques ou différents. Les ARN messagers ne sont bien sûr produits qu'en regard des gènes et incluent initialement une copie des introns qui doit ensuite être éliminée (« épissage ») pour ne plus conserver qu'une copie de la séquence codante proprement dite (donc des exons) dans l'ARNm terminal, mature, prêt à être traduit en protéine (Fig. 1). En général, un gène ne code que pour une protéine ou pour une famille de protéines très proches les unes des autres par exemple après épissage différentiel de l'ARNm initial. En dehors des gènes, la molécule d'ADN est constituée de séquences non codantes dont la fonction est variable : séquences régulatrices, cibles de protéines qui se fixent sur



**Figure 1.** Structure et fonctionnement du génome eucaryote. ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique.

l'ADN et qui régulent la transcription, séquences hautement répétées telles les microsatellites, ou séquences muettes de fonction discutée.

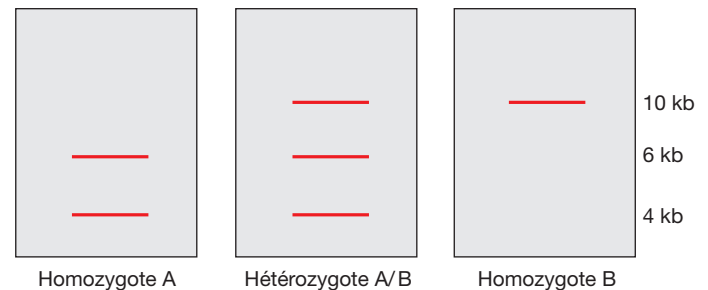
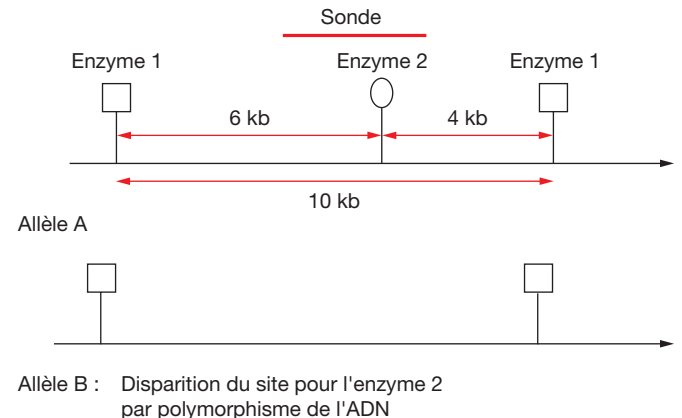
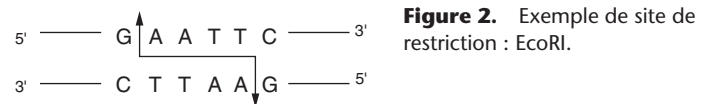
La clé de voûte de cet édifice est constituée par la régulation de l'expression ou transcription des gènes, qui détermine le profil protéique et donc morphologique et fonctionnel (phénotype) de la cellule correspondante à chaque instant de sa vie. La demi-vie des ARNm est en effet assez brève et seule la régulation de leur synthèse est vraiment efficace pour déterminer le niveau d'activité de la protéine correspondante dans la cellule. Cette régulation est complexe, encore très incomplètement connue et fait notamment intervenir des facteurs de transcriptions protéiques qui se lient à des séquences d'ADN situées en dehors des gènes proprement dits et qui régulent la transcription des gènes-cibles. L'étude de ces phénomènes de régulation, qui déterminent notamment la différenciation cellulaire, constitue sans doute le défi majeur des années à venir après le décryptage des génomes proprement dits qui ne représente en fait qu'une étape préalable.

## Techniques d'analyse des acides nucléiques

Elles sont avant tout fondées sur quelques propriétés des acides nucléiques : dogme de l'appariement des bases ; présence de séquences d'ADN particulières pouvant être coupées par des enzymes dites de « restriction » (sites de restriction) ; possibilité de faire migrer des fragments d'acide nucléique au sein de gels tridimensionnels sous l'effet de champs électriques ; possibilité de synthétiser in vitro des fragments d'acide nucléique « en miroir », complémentaires, en regard d'une matrice monobrin ; dénaturation = séparation des deux brins d'ADN sous l'effet de la chaleur avec renaturation spontanée quand la température baisse. Les principales méthodes utilisées en biologie moléculaire « appliquée » sont les suivantes.

### Techniques d'extraction des acides nucléiques des tissus (sang, biopsie, cultures cellulaires, etc.)

L'ADN est une molécule très stable et qui peut être extraite facilement des tissus frais mais aussi d'« archives » (blocs



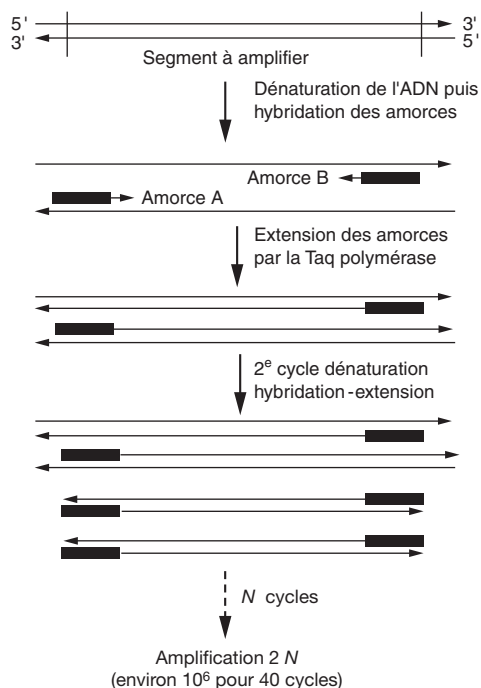
Analyse en Southern-Blot

**Figure 3.** Principe des restriction fragments length polymorphism (RFLP). ADN : acide désoxyribonucléique.

congelés ou paraffinés) par des techniques actuellement très fiables et rapides ; la fixation utilisée en histologie empêche toutefois l'extraction de longs fragments. L'ARN est beaucoup plus instable par essence que l'ADN et très sensible aux ARNases tissulaires ; son extraction doit donc être très précautionneuse, et menée sur des tissus congelés aussi vite que possible (quelques minutes au plus) après prélèvement. La manipulation ultérieure des échantillons doit également être très soignée pour obtenir des résultats significatifs.

## Techniques faisant appel aux sites de restriction

Les molécules d'ADN génomique peuvent être coupées en des endroits bien précis, sur des séquences spécifiques de quelques paires de bases, par des enzymes utilisés à l'origine par les bactéries pour inactiver les séquences nucléiques virales (Fig. 2). Les fragments issus de cette digestion ont une taille qui dépend de l'emplacement des sites, variables en fonction du polymorphisme de l'ADN donc entre chaque individu même à l'intérieur d'une même espèce. On peut mettre à profit cette propriété simplement pour découper l'ADN en fragments plus facilement manipulables pour migration ou clonage, pour identifier les individus à partir d'un extrait d'ADN génomique, ou pour identifier la présence ou l'absence d'une séquence particulière (mutation connue au préalable par exemple ou simple polymorphisme physiologique de la séquence d'ADN) qui fait apparaître ou non un site de restriction précis par exemple au sein d'un fragment amplifié au préalable ou lui-même issu d'une digestion précédente par un autre enzyme (étude des fragments issus de la digestion ou restriction fragments length polymorphism [RFLP]) (Fig. 3). On peut donc identifier l'absence ou la présence d'un site polymorphe cible d'un enzyme précis, site qui, en lui-même, n'a pas d'importance



**Figure 4.** Réaction de polymérisation en chaîne (*polymerase chain reaction* [PCR]). ADN : acide désoxyribonucléique.

particulière, mais qui peut être proche d'une région (locus) d'intérêt de l'ADN comme par exemple un locus portant un gène encore inconnu mais apparemment associé à une affection génétique. On peut alors « pister » ce gène ou ce locus pathologique dans une famille en recherchant la présence ou l'absence de divers sites de restriction proches de ce locus, voire situés dans le locus en question. La possibilité de recombinaisons méiotiques impose d'utiliser plusieurs sites, situés au plus près du locus pathologique, mais les conclusions ne pourront être que probabilistes. Cette technique est utilisée dans le diagnostic prénatal quand le gène en cause dans une affection génétique est encore inconnu. On l'utilise aussi pour « pister » un gène pathologique dans une famille afin de localiser le locus pathologique dans une région aussi réduite que possible de l'ADN génomique avant d'identifier des gènes « candidats ». Une technique assez proche de la cartographie de l'ADN est représentée par l'utilisation de séquences simples hautement répétées, les microsatellites. Le nombre de répétitions au sein d'un microsatellite est variable selon les échantillons d'ADN et un microsatellite se comporte un peu comme un site de restriction permettant de « marquer » le fragment d'ADN qui le contient grâce à sa taille qui dépend du nombre de répétitions ; le polymorphisme est encore plus important que pour les sites de restriction rendant ce « marquage » encore plus précis, notamment pour le suivi d'un gène pathologique au fil des générations dans les maladies génétiques monogéniques.

## Techniques d'amplification

### Réaction de la polymérase en chaîne

La plus connue est celle de la réaction de la polymérisation en chaîne ou PCR qui permet de synthétiser des centaines de milliers de séquences d'ADN identiques à partir d'une séquence-matrice initiale. L'amplification est obtenue grâce à la répétition de 30 à 40 cycles environ de duplication du fragment-source, cycles constitués de la répétition d'une succession de dénaturation du fragment-source séparé en deux brins, hybridation d'amorces spécifiques (c'est-à-dire de séquences monobrans oligonucléotidiques strictement complémentaires des extrémités du fragment-source à dupliquer) puis synthèse d'un brin complémentaire en regard de chacun des brins du fragment-source et ainsi de suite (Fig. 4). Le succès de la réaction est ensuite vérifié par migration des séquences issues de l'amplification (amplicons), en principes toutes identiques en taille et en séquence, sur un gel d'électrophorèse, où elles apparaissent sous

forme d'une bande de la taille attendue. La PCR est parfois dite « emboîtée » ou *nested PCR* quand deux réactions de PCR successives sont utilisées, utilisant deux couples d'amorces dont l'un s'hybride sur des séquences internes au fragment issu de la première séquence d'amplification ; cette technique est très sensible (peut-être trop !) et ses résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution. Une autre technique d'amplification moins usitée est la réaction de ligation en chaîne. La PCR n'est souvent en fait que la première étape de l'analyse d'un fragment d'ADN avant clonage, séquençage, hybridation sur support ou une des techniques de détection de mutations, toutes méthodes qui sont nettement plus faciles et plus fiables quand on les applique à un grand nombre d'exemplaires de la même séquence. Quoique de plus en plus fiable avec l'amélioration des enzymes de polymérisation (taq polymérase le plus souvent), l'amplification est d'autant plus sujette à des erreurs de « copie » que le fragment-cible est plus long ; toutefois, la qualité des techniques autorise actuellement l'amplification d'environ 5 kb sans grand risque d'erreur.

### Polymérisation en chaîne après transcription inverse

La même technique peut en fait s'appliquer aux ARNm en passant par une étape préalable de copie de l'ARN en ADN qui est alors un ADN dit « complémentaire » (ADNc) qui n'est constitué que par des séquences exoniques du gène correspondant, grâce à une transcriptase inverse, analogue à celle des rétrovirus comme *human T-cell lymphoma virus* (HTLV-1) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette technique appelée polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR) est très largement utilisée pour détecter la présence de l'ARNm en question (la réaction d'amplification ne fonctionnant que si l'ARNm initial est présent dans l'échantillon analysé) aussi bien que pour analyser ensuite la séquence de l'ADNc par exemple pour détecter la présence d'une séquence anormale. Cela permet de se passer de l'étude des introns parfois très longs et moins souvent la cible de mutations quand on analyse un gène dans une situation pathologique donnée.

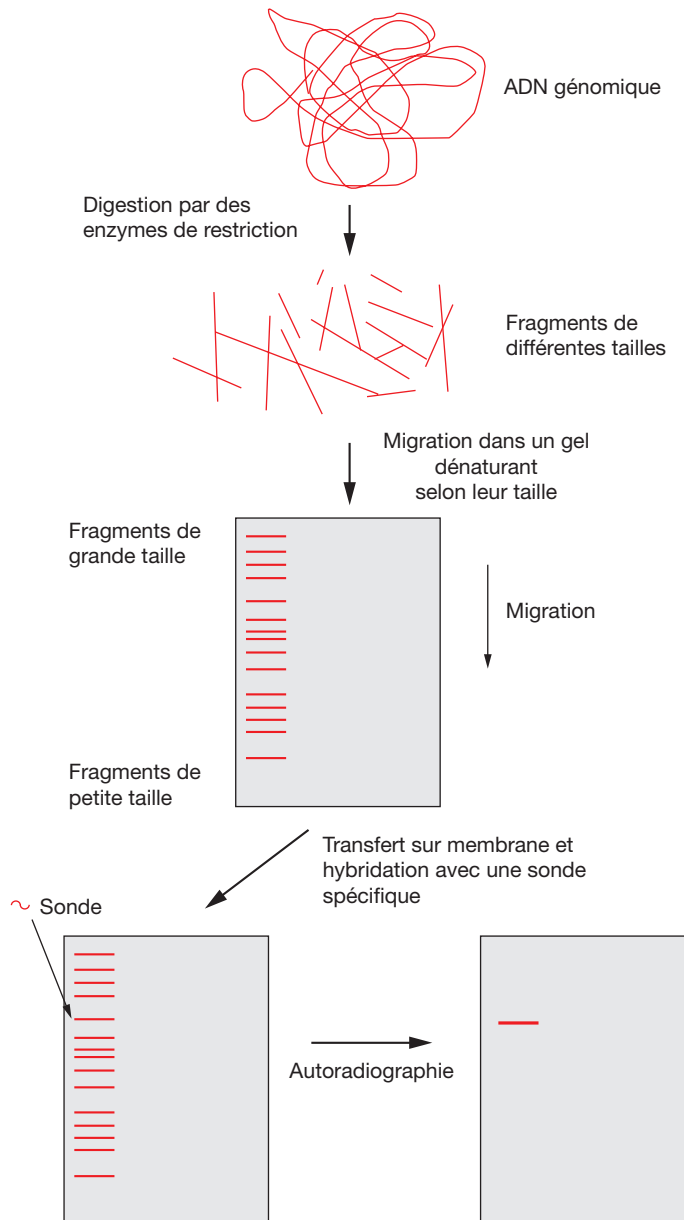
### Techniques de « Blot »

Elles permettent de mettre en évidence la présence d'un fragment d'acide nucléique bien précis, de séquence connue, par hybridation de ce fragment avec une « sonde » moléculaire spécifique qui est un petit oligomère polynucléotidique monobrin strictement complémentaire d'une région du fragment recherché et marqué de façon à être ensuite repérable facilement (radioactivité ou marqueur « froid » par exemple biotine ou digoxigénine). L'hybridation spécifique fragment recherché-sonde a lieu après migration électrophorétique sur un gel de l'échantillon d'acides nucléiques à analyser puis transfert des fragments ainsi séparés (essentiellement selon leur taille) sur une membrane en nylon (« Blot » proprement dit). Le couple fragment recherché-sonde, stable, persiste après lavage et peut être repéré grâce au marquage de la sonde. On peut ainsi mettre en évidence la présence d'un fragment d'ADN génomique notamment issu d'une digestion enzymatique et vérifier sa taille par comparaison avec un fragment de référence de taille connue (Southern-Blot) (Fig. 5), vérifier l'hybridation d'un amplicon, contrôler la présence d'un ARNm et estimer sa quantité (Northern-Blot). Une variante de ces méthodes est une hybridation sur membrane d'un échantillon d'acide nucléique avec une sonde sans séparation/migration préalable des différents fragments ; la réponse est alors uniquement en termes de présence/absence mais sans contrôle de taille.

### Techniques de clonage

Leur but est l'introduction d'un fragment d'acide nucléique (en général ADN) dans un « vecteur », c'est-à-dire un ADN plasmidique ou viral (phage, rétrovirus, etc.) ou encore un chromosome artificiel de levure (*yeast artificial chromosome* [YAC]). Le fragment d'intérêt peut à tout moment être clivé de son vecteur par un enzyme de restriction adapté, isolé et analysé. On peut ainsi amplifier, conserver, séquencer et, d'une façon générale, analyser plus facilement et de façon plus fiable le fragment en question qui peut être par exemple un amplicon





**Figure 5.** Southern-Blot. ADN : acide désoxyribonucléique.

issu d'une PCR (séquence classique extraction-amplification-clonage-séquençage). Le clonage permet également de constituer des banques d'acides nucléiques.

### Techniques de séquençage

Il est possible de déterminer la séquence de bases d'un acide nucléique (ADN génomique ou complémentaire à partir d'un ARNm) par des techniques désormais très largement automatisées et très rapides. L'ensemble du génome humain a ainsi été séquencé et cartographié pratiquement en totalité même si tous les gènes (environ 30 000 à 40 000 gènes) n'ont pas encore été identifiés. On peut ainsi par exemple analyser très précisément un amplicon et vérifier par comparaison avec une banque de donnée de type Blast (voir la rubrique « Pour en savoir plus ») qu'il s'agit bien du fragment attendu. On peut ainsi identifier sur la séquence mutation et polymorphisme, repérer un « cadre de lecture » d'une protéine pour identifier un gène jusque-là inconnu, etc.

### Techniques de détection des mutations

Celles-ci sont très variées et le choix s'effectue en fonction du type de mutation recherchée : modifications importantes ou plus ponctuelles. Elles nécessitent souvent une amplification, voire un clonage préalable de la région à analyser. On peut ainsi utiliser Southern-Blot ou électrophorèse en champs pulsés pour

les modifications portant sur de fragments de grande taille ; amplification-clonage-séquençage pour une analyse directe des fragments d'ADN ; recherche directe d'une modification précise et connue au préalable par le profil de restriction relatif à un enzyme donné (création ou disparition d'un site), par PCR utilisant des amorces ne s'hybridant que sur la séquence normale ou mutée (ce qui conditionne le succès de la réaction) ou par hybridation sur membrane avec des sondes correspondant aux séquences normales et mutées ; analyse des fragments amplifiés par une technique de détection non spécifique mais très précise de type SSCP (polymorphisme de conformation des simples brins) ou DGGE (électrophorèse sur un gel caractérisé par un gradient de conditions dénaturantes) où le profil de migration dépend de la séquence en bases, une modification d'une base suffisant souvent à faire varier ce profil ; analyse indirecte en « encadrant » la mutation, portant sur un gène encore à découvrir, par des sites polymorphes tels les sites de restriction ou les microsatellites.

### “ Point fort

Les techniques de prélèvements et les limites de ces méthodes doivent notamment être bien connues afin d'éviter des erreurs, des gestes inutiles et des interprétations abusives parfois lourdes de conséquences pour des raisons diverses (traitements indus, inquiétudes générées chez les patients, faux espoirs, diagnostics écartés de façon erronée, etc.). Notamment, l'absence d'anomalie détectée ne signifie pas qu'elle n'est pas présente, mais qu'elle est inférieure au seuil de détection de la méthode, tandis que certaines variations de séquences correspondent à des polymorphismes sans conséquence et non à des mutations délétères. À l'inverse, un résultat positif (par exemple amplification d'une séquence) doit être interprété avec précaution en raison de l'extrême sensibilité de certaines méthodes et la biologie moléculaire n'est alors, dans certains cas, qu'un élément d'un faisceau d'arguments.

### Banques

Les banques d'acide nucléique sont dérivées des méthodes de clonage. Des fragments d'ADN génomique ou complémentaire (produit par rétrotranscription des ARNm) sont intégrés dans des vecteurs en général viraux (phages), chaque exemplaire du vecteur contenant en principe un fragment différent. Si suffisamment d'exemplaires du vecteur sont utilisés lors de la constitution de la banque, toutes les régions de l'ADN génomique et tous les ADNc sont intégrés au moins une fois dans un vecteur. La banque est ensuite conservée sous un volume très réduit puis peut être utilisée après « étalement » pour identifier un fragment d'ADN génomique ou complémentaire à partir d'un fragment complémentaire de taille variable issu par exemple d'un microséquençage d'une protéine ou d'une séquence « consensus » ou d'une amplification préalable (criblage de banque). Certaines banques sont également dites d'expression car elles permettent la transcription et la traduction du fragment d'ADN cloné en protéine ou au moins en polypeptide ; on peut alors s'en servir pour identifier la cible précise d'une maladie auto-immune en incubant les produits d'expression de la banque avec le sérum des patients. Ces banques sont très utilisées pour la détermination de la structure d'un gène en utilisant par exemple un ADNc pour cribler une banque d'ADN génomique.

## Microarrays <sup>[1]</sup>

Les microarrays ou « puces » (*chips*) à ADN permettent d'étudier le niveau d'expression de milliers de gènes simultanément. Le principe est une hybridation des ADN complémentaires, marqués au préalable, produits à partir des ARNm d'un échantillon par rétrotranscription, avec des petits fragments d'ADN spécifiques d'un certain nombre de gènes précis, fragments fixés sur un support solide sous forme de *spots* sur une petite plaque de quelques cm<sup>2</sup> et pouvant contenir plusieurs milliers de spots microscopiques. Ces fragments sont d'ailleurs souvent intégrés à la plaque-support par des techniques dérivées de celles utilisées pour la fabrication des microprocesseurs ou puces d'ordinateur (d'où le nom de la technique) ; la quantité d'ADNc et donc l'activité relative d'un gène est alors estimée en fonction de l'intensité relative du marquage, « lue » par un rayon laser, sur le spot correspondant au gène dont l'expression est étudiée. Ces variations de marquage sont souvent traduites en termes colorimétriques et permettent de classer les gènes étudiés en fonction de leur expression, en réalisant un véritable « profil » très précis. Les microarrays sont souvent thématiques (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, cytokines, gènes impliqués dans l'apoptose, etc.) et permettent donc une étude très précise du transcriptome d'une cellule ou d'un tissu. On peut se servir de cette méthode puissante mais délicate pour éclairer la physiopathologie moléculaire des tumeurs (quels gènes sont surexprimés, sous-exprimés, voire éteints ?), établir des corrélations pronostic-profil d'expression, reclasser nosologiquement certaines affections ou encore identifier des cibles spécifiques pour les biothérapies ciblées.

## Modèles animaux

L'étude des affections génétiques humaines tire bénéfice de certains modèles animaux spontanés qui miment le phénotype pathologique humain et dont la mutation responsable est connue ; il reste ensuite à déterminer l'équivalent humain du gène muté chez l'animal. On peut aussi créer des animaux transgéniques où un gène artificiellement modifié est introduit chez l'embryon et remplace la version normale, étudier les modifications phénotypiques induites et vérifier une hypothèse physiopathologique concernant un lien génotype-phénotype. Des animaux *knock-out* (KO) sont également utilisés, où l'expression d'un gène particulier est « éteinte » dans un organe précis pour mimer l'impact de mutations inactivatrices.

## Interférence d'acide ribonucléique

Cette méthode développée récemment est dérivée d'une propriété très ancienne des cellules eucaryotes normales, qui peuvent reconnaître et détruire les ARN double brins. Cette propriété a probablement été développée au cours du temps afin de lutter contre les infections virales puisque de nombreux virus utilisent des ARN double brins au cours de leur cycle de parasitisme cellulaire. On peut « mimer » artificiellement cette fonction cellulaire en introduisant dans la cellule à étudier des petits oligonucléotides d'ARN double brin (*small interfering RNA* ou *siRNA*) qui vont s'hybrider avec un ARNm de séquence complémentaire, l'ensemble aboutissant à la destruction du complexe double-brin ainsi formé et donc à la disparition de l'ARNm. On peut ainsi « éteindre » spécifiquement l'expression d'un gène à l'échelon cellulaire en faisant disparaître ses ARNm, ce qui permet d'étudier les conséquences phénotypiques de cette extinction. Cette technologie très intéressante permet de découvrir des gènes intéressants dans la physiopathologie de diverses affections, mais aussi d'identifier des gènes-cibles en thérapeutique, gènes dont l'inhibition d'expression est corrélée à la disparition du phénotype pathologique. On peut également utiliser des banques de *siRNA* pour permettre des criblages rapides et automatisés des gènes d'intérêt en pathologie humaine.

## Méthodes « morphologiques »

Elles sont destinées à repérer la présence d'un fragment d'acide nucléique précis (ADN notamment nucléaire ou ARN) de séquence connue sur une coupe tissulaire, grâce, là encore, à

une hybridation avec une sonde moléculaire complémentaire spécifique et marquée par un radio-isotope ou un marqueur non radioactif (biotine, marqueur fluorescent comme dans la technique *fluorescent in situ hybridization* [FISH]). Ces techniques sont utilisées pour rechercher et localiser des ARNm (hybridation *in situ*) ou pour analyser des séquences chromosomiques par FISH (nombre, localisation, etc.).

## Modifications de séquences et conséquences-mutation

### Modifications des séquences nucléotidiques

Le génome des êtres vivants est sujet à des variations liées à des facteurs multiples : erreurs de réplication, recombinaison méiotique, intervention de facteurs mutagènes chimiques ou physiques, intégration de séquences étrangères apportées par exemple par des virus s'intégrant dans le matériel génétique (rétrovirus surtout). Ces variations aboutissent à un certain degré de polymorphisme de l'information génétique en fonction des individus y compris au sein d'une même espèce, polymorphisme qui n'est en général pas associé à des conséquences néfastes (voire qui n'entraîne aucune conséquence en termes de phénotype), mais qui est responsable des variations phénotypiques entre individus liées à des variations de fonction de la protéine codée, variations qui restent toutefois dans le cadre d'une activité normale. Ce polymorphisme est par exemple détectable par les variations de sites de restriction qu'il entraîne, avec un profil de migration particulier à chaque individu des fragments d'ADN issus de la digestion par l'enzyme correspondant. À ce polymorphisme physiologique et d'ailleurs parfois favorable (mutations à effets positifs apportant un avantage sélectif en termes d'évolution) s'oppose la notion de mutation délétère où la variation de séquences d'ADN entraîne des modifications de la protéine codée qui ne lui permettent plus d'assurer une fonction normale. Ces mutations pathogènes sont de plusieurs types :

- délétions ou insertions, de plus ou moins grande taille, portant sur une ou quelques base(s) (microdélétions ou insertions) jusqu'à de très longs fragments ;
- translocations avec rupture de séquence et fusion de fragments d'ADN qui n'étaient pas associés antérieurement ;
- substitution d'une ou plusieurs bases de la séquence normale par d'autres bases avec des mutations « faux-sens » qui entraînent des modifications de l'acide aminé codé ou « non-sens » avec apparition d'un codon-stop prématuré et donc d'une protéine tronquée ; il peut également s'agir de modifications des sites d'épissage de l'ARN pré-messager avec adjonction ou disparition de fragments polypeptidiques sur la protéine codée.

### Conséquences phénotypiques des mutations

Les conséquences en termes de protéines de ces mutations sont variables :

- absence totale ou diminution importante de synthèse de la protéine codée par effet hémiallélique, ou élimination plus rapide de l'ARNm qui devient instable ;
- synthèse d'une protéine plus ou moins largement tronquée par apparition prématurée d'un codon-stop, que celui-ci soit directement lié à la mutation ou qu'il apparaisse en aval de celle-ci en raison d'un déplacement du cadre de lecture (*frameshift*) où les codons sont « décalés » dans leur lecture ;
- protéine dont une partie plus ou moins cruciale de la séquence primaire est modifiée avec altération de séquence secondaire, tertiaire et donc de sa fonction de façon variable selon la région de la molécule intéressée par la modification, certaines régions ayant une importance capitale par exemple pour le repliement dans l'espace et/ou le site catalytique d'un enzyme ou de liaison à un ligand ;
- protéine de fusion liée à une translocation, etc.

Il faut noter qu'une modification de fonction par une mutation ne se fait pas toujours dans le sens d'une inactivation avec perte plus ou moins importante de fonction. Il peut également s'agir au contraire d'un gain d'affinité, d'une activité qui devient

dérégulée « constitutive », c'est-à-dire permanente indépendamment par exemple de la liaison à un ligand ou qui ne répond plus à l'influence inhibitrice d'une molécule régulatrice (comme pour certains proto-oncogènes cellulaires) ou encore d'une activité conservée mais qui peut s'exercer au sein d'un autre compartiment cellulaire par translocation anormale de la protéine.

L'expression des mutations délétères en termes de phénotype pathologique est variable en fonction de la mutation et du gène en cause. Dans certains cas, la mutation d'un seul allèle suffit pour que le phénotype pathologique apparaisse ; elle est alors dite « dominant négative ». Plusieurs raisons peuvent sous-tendre cette situation :

- mutation sur un gonosome chez l'homme ;
- protéine mutée se liant à la protéine normale et gênant sa fonction (ex. : épidermolyse bulleuse dystrophique dominante) ;
- simple effet quantitatif, la baisse de 50 % d'activité suffisant à faire apparaître l'anomalie etc.

Dans d'autres cas, il faut que les deux allèles soient porteurs de mutations significatives, identiques (homozygotes pour la mutation) ou non (hétérozygotes composites) ; ce modèle se traduit par une transmission autosomique récessive.

Un modèle particulier est celui des « deux coups » de Knudson, particulièrement adapté aux maladies tumorales génétiquement transmises liées à des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs. Dans ce modèle, toutes les cellules d'un individu hébergent un allèle muté du gène suppresseur de tumeur en cause, hérité d'un ascendant (premier coup). Cette mutation hémizygotique n'est pas suffisante pour entraîner l'apparition du phénotype tumoral, la version normale de l'allèle sur l'autre chromosome de la paire assurant une activité suppressive de tumeur efficace. Toutefois, le phénotype tumoral peut apparaître si cet allèle normal est accidentellement muté dans une des cellules de l'organisme (second coup) notamment par un mécanisme de perte d'hétérozygotie (délétion localisée d'un fragment d'ADN comprenant notamment le locus du gène en cause) (Fig. 6). La localisation de ces délétions permet d'ailleurs de cerner le locus du gène responsable dans les maladies tumorales familiales.

Une grande partie de l'activité de biologie moléculaire en médecine est dévolue à la recherche des mutations délétères responsables des maladies génétiques et de certaines maladies acquises notamment tumorales afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause.

## ■ Biologie moléculaire : stratégies en médecine

L'étude du matériel génétique (ADN) ou de son expression (ARNm et ADNc, plus rarement protéine) est essentiellement utilisée en médecine dans deux types de stratégie : soit détection éventuellement complétée par une quantification d'un matériel génétique étranger à l'organisme dont l'échantillon est issu, soit recherche de modifications de signification d'ailleurs variable du matériel génétique de l'organisme étudié. La première stratégie est surtout utilisée pour la recherche d'agents infectieux et fait notamment appel aux techniques de RT-PCR et séquençage mais également aux techniques morphologiques (hybridation *in situ*). La seconde stratégie est plus complexe et adaptée à la recherche des mécanismes physiopathologiques, ainsi qu'au diagnostic des maladies génétiques transmissibles, mais également de certaines affections acquises notamment tumorales. Dans ces situations, les techniques visent à rechercher des modifications de séquences connues d'acides nucléiques, portant sur des segments plus ou moins importants, ou au moins à estimer la probabilité de leur présence quand ces séquences ne sont pas connues avec précision par exemple par étude de liaison avec des marqueurs polymorphes du génome (sites de restriction, microsatellites) notamment pour le diagnostic prénatal. Ces techniques ne sont bien sûr pas spécifiques à la dermatologie « moléculaire », mais celle-ci en profite très largement.

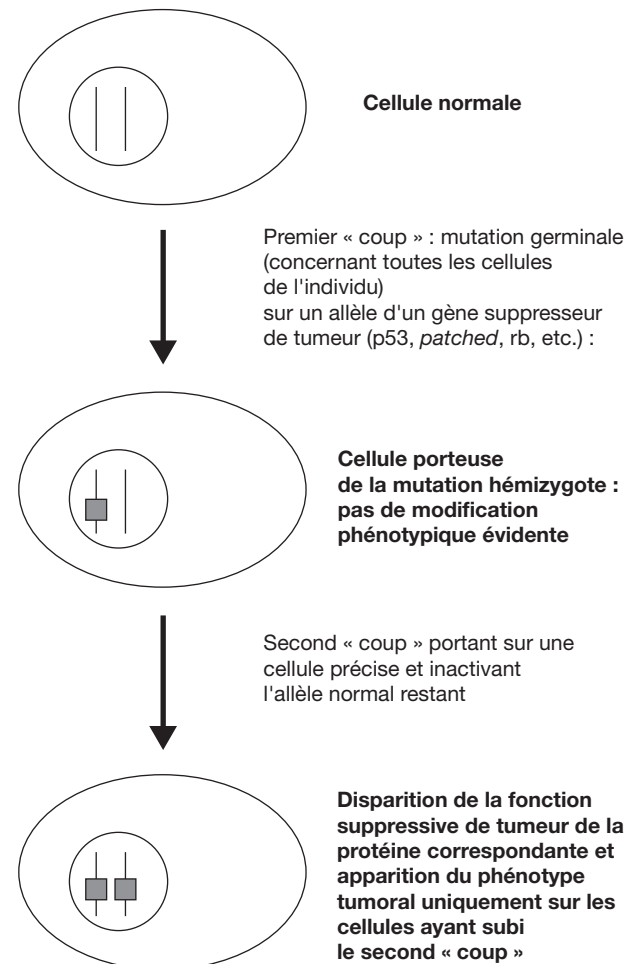


Figure 6. Modèle de carcinogenèse à deux « coups » de Knudson.

Un préalable essentiel pour ces deux stratégies est la connaissance des séquences-cibles des différentes techniques d'étude du matériel génétique et tout particulièrement des gènes. Les génomes des agents infectieux sont progressivement séquencés et cartographiés, ce qui permet à des programmes informatiques spécialisés de choisir des séquences spécifiques utilisées comme cibles des méthodes d'amplification. En ce qui concerne les maladies génétiques transmissibles ou somatiques « sporadiques », l'identification du ou des gènes en cause est bien sûr capitale pour la compréhension de la maladie, pour passer aux applications diagnostiques, voire élaborer des thérapeutiques spécifiques.

## Identification des gènes impliqués dans les affections génétiques

L'identification d'un gène dont les modifications sont responsables d'une affection est souvent improprement appelée « clonage du gène de la maladie X ». Elle peut s'effectuer de différentes façons, notamment par localisation très fine du locus pathologique (zone chromosomique où se situe le gène responsable) grâce aux études de coségrégation au sein d'une famille atteinte du phénotype pathologique avec des marqueurs polymorphes du génome comme les sites de restriction ou des microsatellites, marqueurs dont la topographie est bien connue grâce à une cartographie préalable du génome. Ce type d'étude est d'autant plus fiable que la famille est « informative », avec de nombreux membres atteints sur plusieurs générations. Le ou (les) marqueur(s) transmis avec la plus forte fréquence en même temps que l'affection a (ont) le plus de chance d'être à « faible distance génétique » du gène en cause et permet(tent) d'encadrer une région chromosomique qui contient vraisemblablement le gène recherché. Celui-ci est enfin identifié :



- soit par séquençage systématique de toute la région isolée ;
- soit par recherche de cadres ouverts de lecture sur cette région (grâce au séquençage préalable, actuellement disponible pour tout le génome humain) ;
- soit par étude systématique des différents « gènes candidats » déjà connus que peut contenir cette région.

Une autre possibilité est un « criblage » de banques d'ADN génomique ou d'ADN complémentaire par des amorces dérivées d'une microséquence connue ou de la séquence en acides aminés de la protéine en cause. Un spectre mutationnel est ensuite établi avec éventuellement mise en évidence de « points chauds » où les mutations sont particulièrement fréquentes, recherche des causes de ces mutations (agents chimiques, physiques, insertion de matériel étranger, etc.) dans les anomalies somatiques notamment pour les gènes impliqués dans l'oncogenèse moléculaire et recherche de corrélations génotype-phénotype. L'expression du gène identifié est analysée dans différents tissus normaux ou pathologiques par Northern-Blot ou RT-PCR.

## Utilisation de la biologie moléculaire comme outil diagnostique

### Confirmer un diagnostic

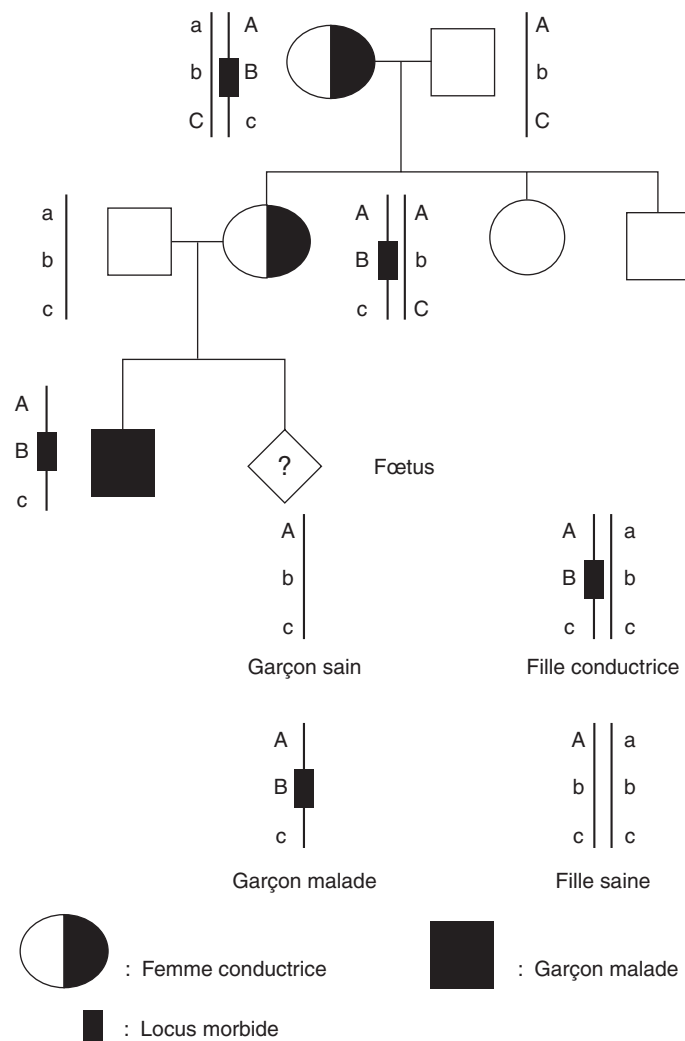
Ces connaissances peuvent ensuite être utilisées pour rechercher des mutations d'un ou plusieurs gènes précis afin de confirmer un diagnostic, avec recherche d'une ou plusieurs mutations précises car déjà identifiées dans la famille en question ou en général dans l'affection en cause, ou au contraire étude de l'ensemble du gène, exon après exon ce qui est bien entendu beaucoup plus long et fastidieux et ne se justifie que dans certaines situations. Les techniques utilisées sont alors de type amplification/séquençage, identification de sites de restriction, Southern-Blot, etc.

### Diagnostic prénatal des maladies génétiques transmissibles

Une autre application diagnostique importante est bien sûr le diagnostic prénatal des maladies génétiques transmissibles. [2] Plusieurs cas de figure sont possibles. Si la mutation en cause est déjà connue de façon précise chez un membre de la famille, elle peut être recherchée très précocement, directement et rapidement chez l'embryon par biopsie d'une villosité choriale à 5 semaines de grossesse ou même directement sur l'embryon dans le cas d'un dépistage préimplantatoire ; il s'agit de loin du cas le plus favorable car il permet une réponse rapide compatible avec les délais légaux de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et il est donc important de bien identifier au préalable la mutation en cause en cas de désir de grossesse dans les affections d'une certaine gravité où un dépistage prénatal est souhaitable. Si le gène responsable est connu mais pas la mutation en cause et si la grossesse est déjà en cours, ce gène doit être étudié chez l'embryon mais la recherche de la mutation est obligatoirement plus longue que dans le cas précédent, avec un délai de réponse qui dépasse parfois ceux de l'IVG et oblige à une interruption thérapeutique de grossesse (ITG). On peut alors s'aider des études de liaison de grossesse entre les haplotypes correspondant aux marqueurs polymorphes (sites de restriction ou microsatellites) d'une part et de la maladie d'autre part, en utilisant les marqueurs les plus informatifs juxtagéniques ou même intragéniques si possible identifiés au préalable dans la famille en question, à condition que celle-ci soit « informative » ; la réponse peut alors être assez rapide mais elle n'est que probabiliste (Fig. 7). Enfin, dans le cas où le gène est inconnu, seule cette technique indirecte fondée sur les liaisons génétiques est possible.

### Identification des génotypes à risque

Une autre stratégie d'utilisation de la biologie moléculaire, en plein développement, est représentée par le diagnostic postnatal des génotypes à risque au sein des maladies tumorales héréditaires, notamment celles qui sont liées à des mutations de gènes



**Figure 7.** Diagnostic prénatal par restriction fragments length polymorphism (RFLP) intra- et extragéniques (encadrant le locus morbide) (cas d'une transmission liée à l'X) a, b, c, A, B, C : allèles correspondant aux RFLP utilisés.

suppresseurs de tumeur qui suivent un modèle à deux coups de type Knudson avec mutation germinale d'un allèle et perte d'hétérozygotie somatique aléatoire du second allèle. Quand une telle mutation germinale a été identifiée dans une famille où un certain nombre de membres ont développé la tumeur en question, il est potentiellement intéressant de déterminer si un membre donné « naïf » possède la mutation germinale en cause afin de le déclarer « à risque élevé » pour la tumeur et donc de le prévenir, et lui proposer les méthodes de dépistage et de prévention adaptées. Cette prise en charge nécessite la mise en place de consultations d'oncogénétique spécialisées où la nécessité de réaliser l'exploration moléculaire pour un individu donné est évaluée en fonction du contexte, du niveau de demande du consultant et des conséquences pratiques éventuelles (qui ne sont pas toujours évidentes). De telles consultations sont disponibles dans un certain nombre de centres hospitalo-universitaires et doivent fonctionner en collaboration étroite avec la discipline concernée.

### Recherche systématique des mutations

Enfin, un dernier cas de figure est la recherche systématique de mutations au sein d'un gène connu au préalable et dont on a des raisons de penser que des modifications de la protéine codée pourraient être impliquées dans la physiopathologie d'une affection congénitale, familiale ou non, ou acquise. Le gène en question est alors étudié chez les patients, en général par des techniques d'amplification-séquençage. Dans le cas des gènes de grande taille, le séquençage systématique des amplifions peut se révéler très coûteux et fastidieux et des techniques

de détection de modifications de séquence par rapport à la normale peuvent être utilisées telles le Southern-Blot, l'électrophorèse en champ pulsé ou les techniques cytogénétiques fines de type FISH pour les modifications portant sur de grands segments, ou des méthodes de type SSCP ou DGGE pour les modifications plus limitées. En cas de mise en évidence d'une séquence dont le comportement est différent de la normale, le séquençage est alors réalisé pour identifier précisément les modifications dont la signification est ensuite analysée. La recherche en oncogénèse moléculaire a beaucoup bénéficié de ces techniques, avec recherche de mutations de proto-oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs, gouvernant l'apoptose ou impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN (mutations induites par des agents physiques, erreurs de réplication, etc.).

## ■ Biologie moléculaire : applications en dermatologie (autres que traitements et génétique moléculaire)

### Physiopathologie des affections acquises

Ce sont surtout les affections tumorales bénignes ou malignes qui ont bénéficié de ce type d'approche, afin de mieux comprendre les mécanismes oncogénétiques et peut-être de développer des traitements plus spécifiques :

- mutations inactivatrices fréquentes du gène suppresseur de tumeur p53 (véritable « gardien du génome ») dans les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, les mutations portant très souvent une « signature » UV-induite (dimères de thymine) ;
- mutations plus rares des acteurs de la voie sonic hedgehog/patched/smoothed/gli-1 dans ces tumeurs épithéliales et ce, même si cette voie pourrait jouer un rôle important, voire prépondérant dans l'oncogénèse des carcinomes basocellulaires, notamment par une hyperexpression du facteur de transcription gli-1 quels que soient les mécanismes sous-tendant cette activation ; [3-5]
- translocation (17;22) dans les dermatofibrosarcomes de type Darier-Ferrand faisant fusionner les gènes codant pour le collagène I et le *platelet derived growth factor* (PDGF), suggérant un mécanisme de dérégulation de la sécrétion d'une molécule à activité autocrine et paracrine de type facteur de croissance ; [6]
- mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeurs *cyld* dans des tumeurs annexielles bénignes ou malignes ; [7]
- mutations rares de CDKN2A (p16) [8, 9] et apparemment plus fréquentes (quoique de signification discutée) de *raf* dans les mélanomes sporadiques ; [10-12]
- mutations (à effet stabilisant sur la protéine), du gène *CTNNB1* codant pour la bêta-caténine, protéine impliquée dans la transmission des messages de la voie dépendant de wnt, dans les pilomatricomes surtout quand ils sont multiples ; [13]
- mutations de *c-kit* codant pour le récepteur au *mast cell growth factor* ou *stem cell factor* dans certaines mastocytoses cutanées ou cutanéoviscérales ;
- mutations de la ménine dans certaines tumeurs cutanées bénignes à composante fibroblastique.

### Diagnostic

La biologie moléculaire peut également se comporter comme un très puissant outil diagnostique dans certaines situations, selon des principes détaillés au chapitre « Stratégies en médecine ».

### Affections acquises

#### Maladies infectieuses

Une des principales applications diagnostiques de la biologie moléculaire est l'identification d'agents infectieux au sein d'un

échantillon biologique notamment par PCR ou RT-PCR où la cible de l'amplification est un fragment spécifique d'acide nucléique de l'agent en cause, amplification qui n'est efficace que si et seulement si l'agent en question, ou en tout cas son ADN ou un de ses ARNm, est présent dans l'échantillon analysé. On peut également utiliser des techniques morphologiques de type hybridation in situ sur coupe. Compte tenu des erreurs d'amplification, une analyse plus précise du produit d'amplification par séquençage ou hybridation par une sonde marquée spécifique est souvent souhaitable pour confirmer un éventuel résultat positif. Cette technique présente plusieurs avantages : rapidité, spécificité, nécessité d'une très faible quantité d'échantillon et d'agent infectieux, analyse de la « charge » en agent infectieux par RT-PCR en temps réel, analyse très précise de la souche en cause, notamment pour les études épidémiologiques. En revanche, les prélèvements pour étude de l'ARN doivent être faits dans des conditions très strictes (congélation immédiate si possible) et la très grande puissance de la méthode est génératrice de faux positifs par présence de contaminants même en quantité infime ou par hybridation non spécifique des amorces parfois mal choisies. Par ailleurs, la présence d'un fragment d'acide nucléique, même assez long, n'implique pas toujours celle de l'agent infectieux complet, actif et pathogène dans l'échantillon. Les conclusions doivent donc être prudentes. Enfin, le résultat du traitement anti-infectieux peut être analysé soit par disparition du signal en amplification, soit par réduction de la charge infectieuse telle qu'elle est appréciée par RT-PCR en temps réel.

Les infections intéressant le dermatologue et pouvant bénéficier de ces méthodes sont :

- bactériennes notamment mycobactériennes actuellement en raison des difficultés de la microbiologie « classique » pour ces bactéries, en particulier dans certaines entités douteuses telles les hypodermes nodulaires (ex. : « érythème induré de Bazin » d'étiologie très discutée) ; il peut s'agir soit de détection directe des acides nucléiques bactériens dans l'échantillon biologique (biopsie cutanée) analysé, soit de l'identification de la souche sur une culture positive. [14-16] Les infections à *Borrelia* et les rickettsies peuvent également bénéficier de ces méthodes. En revanche, les germes plus « banals » ne sont pas encore identifiés en routine par cette méthode qui reste assez onéreuse, mais des techniques automatisées se développent actuellement ;
- virales : identification en routine de la présence de virus dans le sang (hépatite B, C, VIH, cytomégalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV], *human herpes virus 6* [HHV6], HHV8, parvovirus B19 ; HTLV-1), ainsi qu'analyse de leur sous-type précis et de leur quantité par RT-PCR quantitative en temps réel mais également dans les lésions cutanées (*human papilloma virus* [HPV] avec identification du groupe ; *herpes simplex virus* [HSV] 1 et 2 ; EBV ; CMV ; HHV8 dans la maladie de Kaposi ; HTLV-1) ; [17-20] d'autres virus peuvent être recherchés à des fins plus de recherche par exemple parvovirus B19, HHV6 et 7, etc. Les techniques d'hybridation in situ peuvent également être employées, notamment pour les virus HPV avec identification de groupe ou de type en utilisant des sondes spécifiques. Il peut également être vérifié, notamment par Southern-Blot, le caractère monoclonal de l'intégration d'un provirus dans l'ADN des cellules de l'échantillon, par exemple des séquences EBV ou HTLV-1 dans des lésions de lymphome cutané, une telle intégration monoclonale représentant un argument très fort en faveur du rôle physiopathologique direct du virus dans l'oncogénèse moléculaire. Des séquences virales « dégénérées » peuvent également être recherchées dans certaines affections cutanées où le rôle d'un virus est suspecté (cas des séquences de type HTLV dans les lymphomes cutanés T épidermotropes) ;
- parasitaires : identification de la présence de leishmanies sur une biopsie cutanée, beaucoup plus rapide que la culture, et identification de la souche ; [21]
- mycosiques : identification d'une souche à partir d'une culture positive ou analyse directe d'un échantillon par PCR ou RT-PCR y compris pour les infections métropolitaines « banales ». [22-24] Toutefois, ces techniques sont encore peu

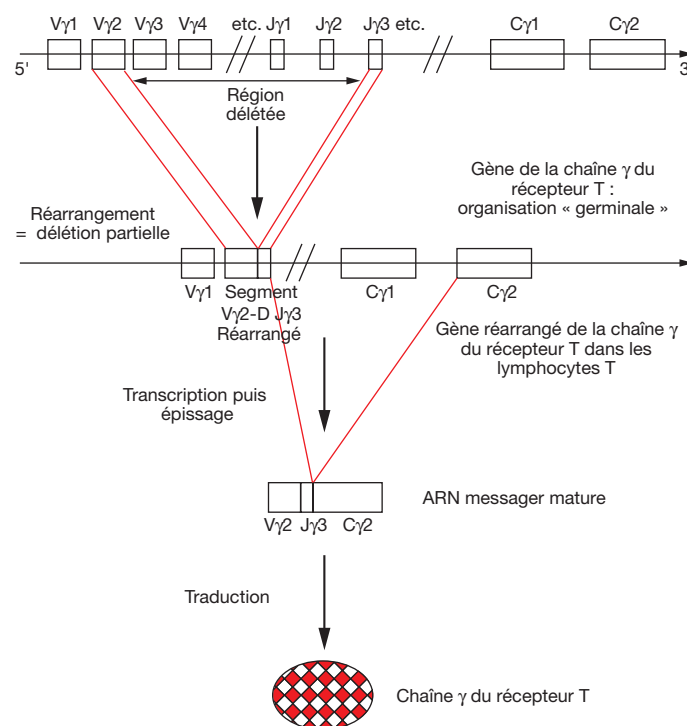
concurrentielles par rapport aux mises en culture et examens directs « classiques » sauf quand un résultat rapide est nécessaire, ce qui est rarement le cas.

### Maladies tumorales sporadiques

Les tumeurs bénignes induites par des virus HPV comme la tumeur de Buschke-Löwenstein (HPV 6 et 11) et des pseudotumeurs d'origine infectieuse (lymphocytome cutané bénin, pseudolymphomes EBV-induits, etc.) peuvent être facilement identifiées par les méthodes d'amplification.

En ce qui concerne les tumeurs malignes sporadiques, le diagnostic moléculaire bénéficie surtout actuellement à quatre types d'affections cutanées :

- tumeurs épithéliales : recherche de la présence d'HPV notamment dans des situations d'immunodépression (exemple maladies de Bowen et carcinomes épidermoïdes des extrémités, et notamment des régions sous-unguéales, liés à certains sous-types d'HPV chez les greffés rénaux), mais également chez des sujets immunocompétents avec recherche de groupes « à risque » ; [25, 26] recherche de l'expression de cytokératines épithéliales dans les ganglions, qui est en général le témoin d'un envahissement ganglionnaire même quand l'examen histologique est négatif ;
- recherche du produit de fusion des gènes codant pour le collagène I et le PDGFbb, issue d'une translocation (17;22), par PCR sur le gène de fusion lui-même ou par RT-PCR sur le transcript de fusion, dans les tumeurs de Darier-Ferrand où cette translocation est présente dans plus de 50 % des cas ; [27]
- recherche de la présence d'ARNm spécifiques des cellules pigmentées ou mélaniques par RT-PCR sur le sang périphérique ou des échantillons tissulaires (ganglion sentinelle notamment) dans les mélanomes afin d'identifier la présence de cellules tumorales en trop faible nombre pour être mises en évidence par les techniques conventionnelles [28-32] ou pour vérifier l'expression d'une protéine précise qui pourra être cible d'une éventuelle vaccination ; ces techniques concernent essentiellement les ARNm des gènes codant pour la tyrosine ou certaines molécules de surface telles Mart-1/mélan-A ou NA17 ;
- lymphomes cutanés par recherche dans les lésions cutanées et dans le sang d'un réarrangement clonal dominant soit sur le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines G (IgH) (lymphomes B), soit sur le gène de la chaîne bêta ou gamma (plus facile) du récepteur à l'antigène des lymphocytes T (TCR) (lymphome T). Cette recherche de clone dominant tire parti du réarrangement des fragments V, J, voire D de ces gènes lors de la maturation des lymphocytes, réarrangement qui se fait selon une combinatoire aléatoire entre ces différents fragments (Fig. 8). Le gène réarrangé est alors analysé par PCR sur une région dont la taille et la séquence varient en fonction du réarrangement utilisé par le lymphocyte, et les amplicons obtenus (un type d'amplicon par réarrangement et donc par clone lymphocytaire) sont ensuite analysés par migration sur un gel qui permet de séparer ces amplicons. [33] Plusieurs techniques d'analyse des amplicons sont disponibles, de sensibilité et de difficulté technique variables : SSCP, DGGE, analyse d'hétéroduplex ou migration sur un gel non dénaturant de type GeneScan. La présence très dominante d'un des amplicons définit la présence très dominante d'un clone lymphocytaire, ce qui est un argument fort en faveur de la présence d'un authentique lymphome dans les cas douteux. Cette méthode doit toutefois être utilisée avec précaution en diagnostic, associée à d'autres arguments cliniques, histologiques et immunologiques. En revanche, elle peut permettre de « suivre » l'évolution du clone malin (disparition avec le traitement, passage sanguin, voire ganglionnaire et/ou médullaire, réapparition, etc.). Par ailleurs, la biologie moléculaire permet d'affiner le diagnostic en recherchant des anomalies caractéristiques de certains lymphomes telles la recherche d'une zone de fusion ou de son transcript par (RT)-PCR, recherche qui n'est positive que si la translocation correspondante est présente (IgH/bcl-2 dans les lymphomes folliculaires ganglionnaires, fusion alk/npn présente



**Figure 8.** Organisation et fonctionnement du gène de la chaîne γ du récepteur T des lymphocytes. ARN : acide ribonucléique.

dans les lymphomes CD30 ganglionnaires et en principe absente dans les lymphomes CD30<sup>+</sup> cutanés primitifs, etc.) ; [34] une recherche du transcript de fusion peut également être réalisée sur coupe par hybridation in situ.

### Affections génétiques

#### Maladies tumorales d'origine génétique

Toutes les maladies tumorales ou apparentées (phacomatoses) d'origine génétique peuvent potentiellement être diagnostiquées par des méthodes de biologie moléculaire, à condition bien sûr que le gène en cause soit connu de façon précise. Pour celles qui suivent un modèle à « deux coups » de type Knudson notamment, la mutation germinale portant sur un des allèles du gène peut être recherchée sur un simple prélèvement sanguin. La recherche des mutations en cause est plus ou moins facile selon que les mutations sont « privées » (individuelles à une famille) ou « publiques » (assez similaires quelles que soient les familles en cause), ou encore qu'un propositus de la famille a déjà été analysé antérieurement. Par ailleurs, une perte d'hétérozygotie peut être mise en évidence sur le locus correspondant à l'autre allèle dans le tissu tumoral lui-même, notamment en analysant les polymorphismes de la région en question par rapport à un tissu sain.

En pratique toutefois, seules certaines affections tumorales ou à fort potentiel tumoral cutané d'origine génétique sont accessibles à un diagnostic moléculaire en semi-routine, notamment recherche de mutations germinales du gène *PATCHED* dans la naevomatose basocellulaire et du gène *CDKN2A* dans les mélanomes familiaux, cela chez le patient, mais aussi chez les membres de sa famille dans le cadre de consultations spécialisées d'oncogénétique (afin d'apprécier le risque tumoral chez un membre apparemment indemne). Le diagnostic moléculaire des différents groupes de XP et de la NF1 (étude en cours des relations génotype-phénotype) est également possible. Ce diagnostic est alors assuré par un laboratoire agréé dont l'activité diagnostique est reconnue et séparée de l'activité de recherche. La demande est effectuée par un médecin référent après signature d'un accord par le patient et la réponse est rendue au médecin référent qui doit en retour informer le patient du résultat et de ses conséquences.

Dans de rares cas, c'est l'analyse d'autres acides nucléiques que ceux du patient qui apporte un argument diagnostique en



faveur d'une affection héréditaire, comme la recherche du génome d'HPV de groupes particuliers notamment 5 dans l'épidermodysplasie verruciforme.

### Autres génodermatoses

Les génodermatoses à la fois les plus fréquentes et les plus graves sont également accessibles à un diagnostic moléculaire assuré par un nombre restreint de laboratoires dont l'activité diagnostique est, là encore, agréée et statutairement précise. Cette activité concerne essentiellement les épidermolyses bulleuses surtout jonctionnelles et dystrophiques, les troubles graves de la kératinisation et de la différenciation (ichthyoses lamellaires et syndromiques, maladie de Darier, syndrome de Netherton, certaines kératodermies plamoplantaires, etc.), les dysplasies conjonctives, l'incontinentia pigmenti, le pseudo-xanthome élastique, certaines fièvres héréditaires périodiques, un certain nombre de troubles pigmentaires (albinisme, syndrome LEOPARD), etc. Le diagnostic moléculaire de ces affections peut être postnatal, confirmant et précisant l'impression clinique, ou prénatal, selon les méthodes exposées au chapitre correspondant. Le diagnostic prénatal doit être particulièrement encadré sur le plan statutaire et notamment de l'agrément et doit s'intégrer dans une démarche plus générale de conseil génétique qui n'est pour l'instant assurée que par un très petit nombre d'équipes en France en ce qui concerne les génodermatoses. Là encore, le diagnostic est plus ou moins facile et prend plus ou moins longtemps en fonction du gène, des mutations en cause, et des analyses antérieures au sein d'une famille donnée. Le diagnostic prénatal tire indiscutablement un bénéfice important de l'analyse préalable des membres atteints, ce qui justifie un caractère plus systématique de ces analyses ; le diagnostic moléculaire permet également d'affiner progressivement l'étude des relations génotype-phénotype dont l'impact pronostique pratique commence à se dessiner.

## “ Point fort

En dehors du décryptage progressif de la base génétique des génodermatoses, les principales applications de la biologie moléculaire en dermatologie concernent des secteurs entiers de la discipline tels le diagnostic rapide et fiable d'un nombre croissant de maladies infectieuses surtout bactériennes et virales, le diagnostic et le suivi de certaines affections tumorales acquises (lymphomes, mélanome, dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand) le diagnostic postnatal et parfois prénatal de nombreuses génodermatoses, notamment avec prédisposition aux tumeurs (incluant le dépistage des sujets à risque dans la famille d'un patient atteint). Tout l'enjeu est de bien faire l'adéquation entre ce qu'il est intéressant et possible en pratique de rechercher chez un patient donné (la recherche d'une anomalie précise est toujours préférable), et les résultats et leurs conséquences pratiques, cela en dehors de la recherche fondamentale où les enjeux sont bien différents puisque les résultats n'ont souvent aucune conséquence pratique immédiate. Le praticien doit donc bien connaître les indications et les limites des diverses explorations actuellement proposées et juger de leur intérêt pratique au cas par cas, et doit, dans certains cas, évaluer le rapport coût/efficacité notamment par comparaison à des techniques plus « classiques » moins onéreuses mais parfois moins fiables.

### Autres applications

Le groupage *human leucocyte antigen* (HLA), notamment en ce qui concerne les HLA de classe II, peut être effectué de façon

très précise par les méthodes de biologie moléculaire notamment par les techniques d'hybridation sur filtre ou Dot-Blot direct ou inverse où l'ADN du patient est mis en contact avec des oligonucléotides spécifiques variés correspondant aux différents allèles des locus étudiés. Ce diagnostic génotypique est rapide, très précis et permet de différencier des allèles qui ne diffèrent parfois que d'une seule base dans leur séquence. De plus, ce diagnostic peut être effectué sur toute cellule alors que le sérodiagnostic, beaucoup moins précis, exige la présence de la protéine à la surface de la cellule, ce qui n'est pas le cas de toutes les cellules notamment pour les molécules de classe II. Une telle précision est importante, notamment pour la sélection des donneurs de greffes d'organe.

Les cibles moléculaires des maladies auto-immunes peuvent être très précisément identifiées par criblage de banques d'expression par des anticorps extraits du sérum des patients, ce qui permet de connaître le gène codant pour la protéine-cible et donc la structure et la localisation tissulaire (par Northern-Blot ou RT-PCR) de celle-ci. Cette technique a par exemple permis d'identifier les cibles moléculaires des différents types de maladies bulleuses auto-immunes. [35]

La génétique moléculaire permet également la production par génie génétique de protéines recombinantes pures et en grande quantité, de grand intérêt diagnostique (réactifs pour *enzyme linked immunoabsorbent assay* [ELISA]) ou thérapeutique (facteurs de coagulation, hormones, facteurs de croissance, enzymes, etc.).

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire a permis une progression exponentielle de la compréhension des bases génétiques de la plupart des génodermatoses même si beaucoup reste à faire sur le plan de la compréhension des mécanismes physiopathologiques et des relations génotype-phénotype. [36] Ces données sont détaillées au chapitre « Génétique moléculaire en dermatologie ».

Enfin, la nosologie et la physiopathologie des tumeurs commencent à tirer bénéfice de l'exploitation des données issues de l'étude des transcriptomes des cellules tumorales par les méthodes de microarrays qui permettent de suspecter le rôle oncogénique des modifications de certains gènes [37, 38] ou encore de rapprocher des entités auparavant considérées comme bien séparées et d'entrevoir les mécanismes de l'oncogenèse moléculaire. L'importance pronostique de ces profils d'expression commence également à se dessiner au fur et à mesure que les données s'accumulent et aboutissent à des résultats qui sont également détaillés dans le chapitre « Génétique moléculaire en dermatologie ».

## ■ Références

- [1] Sellheyer K, Belbin TJ. DNA microarrays: from structural genomics to functional genomics. The applications of gene chips in dermatology and dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:681-92.
- [2] Ashton GH, Eady RA, McGrath JA. Prenatal diagnosis for inherited skin diseases. *Clin Dermatol* 2000;**18**:643-8.
- [3] Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2001;**137**:1486-92.
- [4] Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002;**146**(suppl1):17-9.
- [5] Moles JP, Moyret C, Guillot B, Jeanteur P, Guilhou JJ, Theillet C, et al. p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene* 1993;**8**:583-8.
- [6] Simon MP, Navarro M, Roux D, Pouyssegur J. Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB generated by the translocation t(17;22)(q22;q13.1) in Dermatofibrosarcoma protuberans (DP). *Oncogene* 2001;**20**:2965-75.
- [7] Leonard N, Chaggar R, Jones C, Takahashi M, Nikitopoulou A, Lakhani SR. Loss of heterozygosity at cylindromatosis gene locus, CYLD, in sporadic skin adnexal tumours. *J Clin Pathol* 2001;**54**: 689-92.

- [8] Sharpless E, Chin L. The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene* 2003;**22**:3092-8.
- [9] Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol* 2001;**137**:1493-6.
- [10] Sasaki Y, Niu C, Makino R, Kudo C, Sun C, Watanabe H, et al. BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype. *J Invest Dermatol* 2004;**123**:177-83.
- [11] Mihic-Probst D, Perren A, Schmid S, Saremaslani P, Komminoth P, Heitz PU. Absence of BRAF gene mutations differentiates spitz nevi from malignant melanoma. *Anticancer Res* 2004;**24**:2415-8.
- [12] Deichmann M, Thome M, Benner A, Naher H. B-raf exon 15 mutations are common in primary melanoma resection specimens but not associated with clinical outcome. *Oncology* 2004;**66**:411-9.
- [13] Chan EF. Pilomatricomas contain activating mutations in beta-catenin. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:701-2.
- [14] Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002;**3**:319-28.
- [15] Collina G, Morandi L, Lanzoni A, Reggiani M. Atypical cutaneous mycobacteriosis diagnosed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2002;**147**:781-4.
- [16] Li XJ, Wu QX, Zeng XS. Nontuberculous mycobacterial cutaneous infection confirmed by biochemical tests, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis and sequencing of hsp65 gene. *Br J Dermatol* 2003;**149**:642-6.
- [17] Foldes-Papp Z, Egerer R, Birch-Hirschfeld E, Striebel HM, Demel U, Tilz GP, et al. Detection of multiple human herpes viruses by DNA microarray technology. *Mol Diagn* 2004;**8**:1-9.
- [18] Darragh TM, Egbert BM, Berger TG, Yen TS. Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:23-6.
- [19] Kemeny L, Gyulai R, Kiss M, Nagy F, Dobozy A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8: a new virus in human pathology. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:107-13.
- [20] Nuovo M, Nuovo G. Utility of HHV8 RNA detection for differentiating Kaposi's sarcoma from its mimics. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:248-55.
- [21] de Oliveira CI, Bafica A, Oliveira F, Favali CB, Correa T, Freitas LA, et al. Clinical utility of polymerase chain reaction-based detection of Leishmania in the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:149-53.
- [22] Kanbe T, Suzuki Y, Kamiya A, Mochizuki T, Fujihiro M, Kikuchi A. PCR-based identification of common dermatophyte species using primer sets specific for the DNA topoisomerase II genes. *J Dermatol Sci* 2003;**32**:151-61.
- [23] Kamiya A, Kikuchi A, Tomita Y, Kanbe T. PCR and PCR-RFLP techniques targeting the DNA topoisomerase II gene for rapid clinical diagnosis of the etiologic agent of dermatophytosis. *J Dermatol Sci* 2004;**34**:35-48.
- [24] Deak R, Bodai L, Aarts HJ, Maraz A. Development of a novel, simple and rapid molecular identification system for clinical Candida species. *Med Mycol* 2004;**42**:311-8.
- [25] Iftner A, Klug SJ, Garbe C, Blum A, Stancu A, Wilczynski SP, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res* 2003;**63**:7515-9.
- [26] Clavel CE, Huu VP, Durlach AP, Birembaut PL, Bernard PM, Derancourt CG. Mucosal oncogenic human papillomaviruses and extragenital Bowen disease. *Cancer* 1999;**86**:282-7.
- [27] Gokden N, Dehner LP, Zhu X, Pfeifer JD. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol* 2003;**30**:190-5.
- [28] Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG. Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction--staged sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3989-96.
- [29] Enk CD, Lotem M, Gimon Z, Hochberg M. Molecular detection of MART-1, tyrosinase and MIA in peripheral blood, lymph nodes and metastatic sites of stage III/IV melanoma patients. *Melanoma Res* 2004;**14**:361-5.
- [30] Quaglino P, Savoia P, Osella-Abate S, Bernengo MG. RT-PCR tyrosinase expression in the peripheral blood of melanoma patients. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;**4**:727-41.
- [31] Mocellin S, Del Fiore P, Guarnieri L, Scalera R, Foletto M, Chiarion V, et al. Molecular detection of circulating tumor cells is an independent prognostic factor in patients with high-risk cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2004;**111**:741-5.
- [32] Quaglino P, Savoia P, Fierro MT, Osella-Abate S, Bernengo MG. Clinical significance of sequential tyrosinase expression in the peripheral blood of disease-free melanoma patients: a review of literature data. *Melanoma Res* 2004;**14**:S17-S19.
- [33] Holm N, Flaig MJ, Yazdi AS, Sander CA. The value of molecular analysis by PCR in the diagnosis of cutaneous lymphocytic infiltrates. *J Cutan Pathol* 2002;**29**:447-52.
- [34] Wood GS. Analysis of the t(2;5) (p23;q35) translocation in CD30+ primary cutaneous lymphoproliferative disorders and Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1998;**29**:93-101.
- [35] Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;**67**:869-77.
- [36] Pulkkinen L, Ringpfeil F, Uitto J. Progress in heritable skin diseases: molecular bases and clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:91-104.
- [37] Pavey S, Johansson P, Packer L, Taylor J, Stark M, Pollock PM, et al. Microarray expression profiling in melanoma reveals a BRAF mutation signature. *Oncogene* 2004;**23**:4060-7.
- [38] Alonso SR, Ortiz P, Pollan M, Perez-Gomez B, Sanchez L, Acuna MJ, et al. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: a tissue microarray-based study. *Am J Pathol* 2004;**164**:193-203.

## Pour en savoir plus

Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). outils et banques de données pour la recherche et l'analyse de séquences nucléotidiques ou peptidiques : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>.

Structure et fonction des acides nucléiques, ouvrage en ligne : Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. New York: WH Freeman and Co; 2002.

Techniques d'analyse des acides nucléiques, ouvrage en ligne : Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics* 2, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford (UK): BIOS Scientific Publishers Ltd; 1999.

## ■ Glossaire

ADN : acide désoxyribonucléique.

ARN : acide ribonucléique.

Génotype : ensemble des gènes d'un individu.

Phénotype : ensemble des traits morphologiques et fonctionnels d'un individu déterminé par son génotype.

Thérapie génique : correction des anomalies de fonctionnement de la protéine mutée dans la maladie génétique, par intervention directe en remplaçant le gène muté par un gène normal.

Transcription : synthèse de l'ARN messager, passage d'un langage génétique ADN à un langage génétique ARN.

ARN messager (ARNm) : copie en miroir de la séquence codante sous la forme d'un brin d'acide ribonucléique.

Brin codant : séquence d'ADN à laquelle l'ARNm est identique.

Codon : groupe de trois bases consécutives le long de la séquence codante d'ADN, correspondant à un acide aminé.

Exon : séquence nucléotidique codante proprement dite.

Intron : séquence nucléotidique non codante.

Épissage : élimination des introns de l'ARNm.

Allèles : différentes versions d'un gène.

Hétérozygote : se dit d'un gène pour lequel les deux allèles présents sont différents.

Homozygote : se dit d'un gène pour lequel les deux allèles présents sont identiques.

Enzyme de restriction : enzymes utilisés à l'origine par les bactéries pour inactiver les séquences nucléiques virales.

Site de restriction : séquences nucléotidiques, souvent palindromiques, reconnues par les enzymes de restriction.

Locus : position d'un gène sur le chromosome.

**PCR (polymerase chain reaction)** : technique d'amplification de l'ADN, utilisant des amorces spécifiques et des ADN polymérases résistantes à la chaleur pour permettre d'effectuer plusieurs cycles de réplication de l'ADN en alternance avec des périodes de chauffage pendant lesquelles l'ADN est dénaturé.

**ADN complémentaire (ADNc)** : séquence d'ADN produite en utilisant l'ARNm comme matrice, qui n'est donc constitué que de séquences exoniques du gène correspondant.

**Transcriptase inverse** : enzyme initialement découverte chez les rétrovirus, qui permet de synthétiser une molécule d'ADN double brin en utilisant l'ARNm comme matrice.

**Southern-Blot** : technique de détection de fragments d'ADN séparés par électrophorèse puis transférés par capillarité sur un support solide ; les fragments ainsi immobilisés sont détectés à

l'aide de sondes spécifiques marquées ; cette technique porte le nom de son inventeur, EM Southern.

**Northern-Blot** : technique de détection de fragments d'ARN séparés par électrophorèse puis transférés par capillarité sur un support solide ; les fragments ainsi immobilisés sont détectés à l'aide de sondes spécifiques marquées.

**Plasmide** : chez les bactéries, ADN circulaire se répliquant indépendamment de l'ADN génomique et souvent porteur de gène de résistance.

**YAC (yeast artificial chromosome)** : chromosome artificiel de levure, utilisé comme vecteur dans le clonage de fragments d'ADN de très grande taille.

**Knock-out (KO)** : se dit d'animaux transgéniques dans lesquels un gène a été invalidé ou éteint.

**Gonosome** : chromosome sexuel (X ou Y chez l'homme).

---

O. Dereure, Praticien hospitalier\* (o-dereure@chu-montpellier.fr).

Service de dermatologie, hôpital Saint-Eloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dereure O. Biologie moléculaire en dermatologie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-110-A-10, 2005.

**Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)**



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Dermatoscopie

E Lemonnier  
RP Braun  
J Guillod  
JH Saurat

**Résumé.** — La dermatoscopie est une nouvelle approche dans le diagnostic clinique des lésions pigmentées. Une goutte d'huile à immersion est déposée à la surface de la lésion pour diminuer la réfraction par la couche cornée de la lumière. L'image dermatoscopique se forme par absorption et réflexion de la lumière au niveau des cellules chargées en mélanine. Cette image est la traduction en deux dimensions de l'organisation tridimensionnelle de l'épiderme, de la jonction dermoépidermique et du derme papillaire. Un agrandissement  $\times 10$  est obtenu avec le dermatoscope, instrument simple, facile à utiliser.

La sémiologie dermatoscopique de toutes les lésions pigmentées n'est pas définitivement arrêtée, mais un certain nombre de critères permet à un utilisateur entraîné de poser un diagnostic. Il est souvent facile de différencier une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire. On peut également distinguer les naevus entre eux, des mélanomes malins à extension superficielle.

Ainsi, le dermatoscope permet d'augmenter nos performances diagnostiques devant une lésion pigmentée. L'association à un système de prises et d'archivage des images permet un suivi temporel chez les patients porteurs de nombreux naevus pour lesquels une excision systématique est illusoire. Cependant, l'histologie fournit le seul critère diagnostique dans l'état actuel des connaissances.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

L'augmentation de l'incidence du mélanome est un fait observé dans de nombreux pays et ne concerne que les sujets de race blanche. Si elle oscille de 3 à 8 % par an selon les pays, le taux de mortalité n'a le plus souvent pas augmenté dans les mêmes proportions en raison d'un meilleur taux de survie. Cette amélioration ne peut être attribuée qu'à un diagnostic et un traitement plus précoces en l'absence de progrès thérapeutique décisif.

Le diagnostic précoce des mélanomes est particulièrement important puisque la mortalité est directement corrélée à l'épaisseur de la tumeur, laquelle dépend, dans la majorité des cas, de la durée d'évolution. Quels sont les signes précoces d'un mélanome ? Comment distinguer parmi les nombreuses lésions pigmentées celles qui sont des mélanomes sans multiplier les excisions inutiles ?

Le diagnostic clinique de mélanome est visuel ainsi qu'anamnestique et repose sur la forme, la taille et les couleurs de la lésion pigmentée. Bien que l'œil humain ait un grand pouvoir de discrimination pour chacun de ces éléments, un diagnostic correct n'est posé que dans 60 à 75 % des cas,<sup>[7]</sup> et ce score est encore plus faible pour les médecins non entraînés. Les erreurs proviennent de la subjectivité de notre analyse, et du peu de spécificité et/ou de sensibilité des éléments que nous analysons.

Afin d'améliorer ces performances, divers auteurs ont proposé,

depuis plusieurs décennies, l'utilisation d'une technique de microscopie de surface pour l'examen des couches superficielles de la peau. Une sémiologie a été progressivement élaborée et ces 5 à 10 dernières années ont vu se multiplier les publications visant à démontrer la pertinence de la méthode<sup>[2]</sup>, en particulier pour l'analyse des lésions pigmentées de la peau. En pratique, à l'aide d'une source lumineuse épiluminescente, la surface cutanée peut être observée au travers d'un système optique dont les grossissements varient de  $\times 10$  à 60. Un appareil simple comme le dermatoscope offre un grossissement standard de  $\times 10$ . Cependant, certaines techniques de vidéomicroscopie offrent des grossissements nettement supérieurs ( $\times 100$ , 200, 400, 1000)<sup>[6, 15]</sup>.

## Histoire de la microscopie de surface<sup>[11]</sup>

1893. Unna applique à la peau la technique d'observation par microscopie avec huile d'immersion, constatant que l'application d'un film d'huile rend les couches superficielles de l'épiderme beaucoup plus translucides.

1920. Apparition des premières descriptions détaillées de microscopie de surface par Saphier qui utilise pour la première fois le terme de « dermatoscopie ».

Années 1950. Développement de la dermatoscopie aux États-Unis par Goldmann qui décrit l'intérêt de cette technique dans plusieurs dermatoses et tumeurs cutanées.

1971. MacKie reconnaît clairement dans un premier temps l'avantage de la dermatoscopie dans l'amélioration du diagnostic préopératoire, devant des lésions pigmentées suspectes, notamment pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes.

Éric Lemonnier : Ancien attaché, responsable du département de vidéomicroscopie du service de dermatologie, hôpital cantonal universitaire, rue Micheli du Crest, 1205 Genève, Suisse.  
Ralph Braun : Interne, service de dermatologie, HUG, 1204 Genève, Suisse.  
Joël Guillod : Chef de clinique, service de dermatologie, CHUV, 1011 Lausanne, Suisse.  
Jean-Hilaire Saurat : Professeur.

À partir des années 1980. Apparition de plusieurs équipes en Europe : les groupes de Vienne et Innsbruck en Autriche et Tübingen, Hambourg et Munich en Allemagne.

À partir des années 1990. Nouveau développement de la dermatoscopie avec l'utilisation de la vidéomicroscopie permettant des grossissements allant jusqu'à  $\times 1000$  et l'obtention d'images digitalisées pouvant être stockées.

## Principe et outils de la microscopie de surface

La dermatoscopie ou microscopie de surface est une technique non invasive d'examen des lésions pigmentées de la peau in vivo. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage incident, dont le rayonnement est absorbé et/ou réfléchi par la mélanine qui est le principal pigment présent dans l'épiderme. Pour améliorer l'observation, on applique à la surface de la lésion une goutte d'huile d'immersion que l'on recouvre d'une petite lamelle de verre. Ceci contribue à diminuer les phénomènes de réfraction et de diffraction de la lumière en regard de l'interface épiderme-air, et permet également d'augmenter la pénétration de la lumière au travers de la couche cornée. On peut ainsi observer jusqu'à la jonction dermoépidermique, voire parfois plus loin si la lésion est peu pigmentée. L'image résulte ainsi de la distribution et de l'accumulation de la mélanine dans les différentes cellules de l'épiderme et du derme. Autrement dit, par l'intermédiaire de la distribution de la mélanine, on recueille une image tridimensionnelle de l'épiderme, de la jonction dermoépidermique et du derme papillaire. Notons qu'il est également possible d'observer par microscopie de surface d'autres pigments comme l'hémoglobine, l'hémosidérine, ou des pigments exogènes comme ceux utilisés pour les tatouages [16].

Parmi les différents systèmes de microscopie de surface développés, le dermatoscope [4], fabriqué par la firme Heine est actuellement l'instrument le plus utilisé. Cet appareil, dont le principe est dérivé de l'ophtalmoscope, peu encombrant, grossit  $\times 10$  la lésion. Le Dermaphot® (Heine) effectue des diapositives correspondant à l'image du dermatoscope. D'autres instruments existent comme les stéréomicroscopes, sorte de loupes binoculaires, permettant des grossissements allant de  $\times 10$  à  $\times 80$ , mais plus encombrants et moins maniables. Enfin, le vidéomicroscope est un système associant une source lumineuse conduite par des fibres optiques à une caméra vidéo. Il permet d'obtenir des images digitalisées avec des facteurs de grossissement allant de  $\times 10$  à  $\times 1000$ . Ce système peut également être couplé à un système informatique permettant l'archivage des données [6].

## Examen dermatoscopique

Avant de commencer l'examen, la détermination du phototype est indispensable à l'interprétation des images.

Il est souhaitable d'examiner l'ensemble des lésions mélanocytaires chez le patient de façon à apprécier le type de nævus. En effet, chaque patient semble exprimer une population nævique qui présente des éléments vidéomicroscopiques communs. Ainsi, cette reconnaissance facilite le repérage des lésions « atypiques » qui pourront être analysées avec plus d'attention.

L'analyse de ces lésions doit tenir compte de la saison [20] où est pratiqué l'examen et de la localisation sur le tégument. En effet, l'image d'une lésion du visage diffère de celle d'une paume, d'une plante ou du dos.

Enfin, l'image peut être archivée soit photographiée (dermaphot), soit digitalisée et sauvegardée. Si une lésion présente suffisamment

de critères, elle est excisée et les images sont utilisées pour une confrontation vidéohistologique. En cas de doute, la lésion est recontrôlée à 6 mois ou 1 an et la nouvelle image obtenue est alors comparée à l'ancienne à la recherche de modifications [11].

## Sémiologie dermatoscopique

L'analyse d'une image dermatoscopique doit être systématique [14, 22]. On étudie dans un premier temps la forme, le contour de la lésion et les couleurs puis, dans un deuxième temps, on recherche le réseau pigmenté pour en analyser les caractères.

### RÉSEAU PIGMENTÉ

Le réseau forme un dessin réticulaire de couleur brune, allant du brun clair au brun foncé, qui se présente en une succession de lignes pigmentées (les mailles) et de surfaces claires (les entre-mailles).

*Les mailles* correspondent aux crêtes épidermiques et la pigmentation à l'empilement des kératinocytes chargés en pigment mélanique de la couche basale. En effet, nous avons observé que ce réseau est présent au sein de l'épiderme après séparation de l'épiderme et du derme au moyen d'une enzyme, la dispase [10]. *L'entre-mailles* correspond au sommet de la papille dermique. Le réseau se caractérise par son degré de pigmentation, la largeur, la régularité, la continuité de ses mailles et la répartition au centre ou en périphérie de la lésion. Sa présence signe une lésion mélanocytaire. Les modifications du réseau concernent essentiellement les nævus atypiques. Il s'agit de l'apparition de nouvelles mailles en périphérie signant un agrandissement de la lésion qui permet d'affirmer ou de confirmer le diagnostic de nævus atypique. Il existe également des modifications de la pigmentation qui sont corrélées au phototype et à la saison où a lieu le contrôle. Des modifications concernant la taille des mailles et des entre-mailles sont synonymes de mélanome malin.

### MOTTES

Les mottes apparaissent comme des zones le plus souvent arrondies de couleur bleu violacé et dont les limites apparaissent floues. Cette couleur serait due à un effet Tyndall où les petites longueurs d'ondes, notamment le bleu, semblent être mieux réfléchies lors du passage à travers les couches de la peau. Les mottes correspondent histologiquement à du pigment mélanique situé dans le derme papillaire ou moyen, mais toujours sous la jonction dermoépidermique. Il peut s'agir de mélanophages, dont l'aspect vidéomicroscopique au fort grossissement est celui de grains de poivre (*peppering*). Ce pigment constituant les mottes peut aussi correspondre à des mélanocytes au sein des thèques et apparaître plus compact sur l'image au fort grossissement [25].

Ainsi, toute modification portant sur les mottes intervient sur le degré de pigmentation du nævus via la charge en pigments au sein des mélanocytes ou des mélanosomes. Les mottes se caractérisent par leur taille, leur nombre, leur pigmentation et leur répartition au centre ou en périphérie. La charge en pigment des mottes est donc corrélée à la saison donc à l'exposition solaire et au phototype du patient. Au cours des modifications touchant l'architecture des nævus atypiques et de Spitz, il existe également des variations de l'intensité de la pigmentation des mottes.

### GLOBULES BRUNS

Les globules bruns sont des structures rondes ou ovales, d'un diamètre de 100 à 300  $\mu\text{m}$ , de couleur brune. Ils s'observent au niveau des entre-mailles ou des mailles du réseau. Sur les mailles, les globules bruns correspondent histologiquement à un nid de

mélanocytes au sein de la jonction dermoépidermique ou immédiatement sous l'épiderme [8, 18, 23]. Entre les mailles, ils traduisent la présence d'un nid de mélanocytes en regard du sommet de la papille. Les globules bruns se caractérisent par leur taille, leur nombre, leur siège en regard des mailles ou des entre-mailles et leur répartition au centre ou en périphérie. Une réduction du nombre de ces globules bruns peut s'observer lors des modifications architecturales des nævus atypiques.

### POINTS NOIRS

Les points noirs correspondent à de petites structures punctiformes de 30 à 100 µm, de couleur noire, voire brun-noir bien limitées. Ils traduisent une accumulation focale de pigments mélaniques ou de mélanocytes pigmentés dans les couches suprabasales de l'épiderme. Ces structures apparaissent d'autant plus nettes et noires qu'elles sont superficielles, c'est-à-dire dans la couche cornée. Ceci peut être confirmé en arrachant la couche cornée au moyen d'un scotch ou d'une colle de cyanoacrylate [5]. Parfois les points noirs se regroupent et constituent une nappe ou tache noire allant de quelques centaines de micromètres à 1 ou 2 mm, qui lorsqu'elle recouvre tout ou une partie de la lésion pigmentée, rend difficile l'analyse dermatoscopique. Le recours alors au *strip* (arrachage de la couche cornée comme mentionné ci-dessus) permet de dégager les structures pour les analyser en vue d'un diagnostic. Nous avons montré [5] que les points noirs siègent le plus souvent en regard des mailles du réseau, suggérant la présence d'unités fonctionnelles mélanocytes-kératinocytes au niveau des crêtes épidermiques. Ils se caractérisent par leur taille, leur nombre et leur répartition au centre ou en périphérie. Le nombre des points noirs augmente avec l'exposition solaire et le phototype du patient.

### VOILE GRIS-BLANC

Il se définit comme une structure trouble, opaline, comparable à de la brume, de couleur blanche, voire grise, recouvrant une partie de la lésion. Cette structure, lorsqu'elle apparaît diffuse, traduit histologiquement une hyperkératose et une augmentation de la granuleuse. Localisé, ce voile correspond alors à une fibrose ou une cicatrice, ce d'autant qu'il recouvre une zone dépigmentée. Une modification de ce voile s'associe avec les changements architecturaux du nævus atypique et du nævus de Spitz. On la retrouve également lors des changements de la pigmentation induits par le soleil.

### ZONE ROUGE-ROSÉ

Elle se définit comme une aire dont la couleur se situe entre le rouge et le rose. On ne voit habituellement pas de structure vasculaire au sein de cette zone. Bien que la corrélation histologique n'ait pas été approfondie, il semble que cette zone corresponde néanmoins à une vasodilatation des petits capillaires du derme papillaire avec hyperhémie traduisant souvent une inflammation ; cela peut également être le reflet d'une néovascularisation, comme on peut le voir au sein des zones de régression. Cet aspect est différent de la dilatation capillaire de la papille dermique qui se présente en dermatoscopie comme un peloton vasculaire au centre de la papille. De même, les télangiectasies correspondent à une dilatation du plexus horizontal et apparaissent comme de petits vaisseaux tortueux vus horizontalement. L'apparition d'une zone rouge-rosé se voit lors des modifications architecturales du nævus atypique et du nævus de Spitz et après une période d'exposition solaire, le plus souvent chez les sujets de phototype clair, précédant l'apparition de la pigmentation nævique.

### ZONE BLEU-VIOLACÉ

Cette zone se définit par un cordon bleu-violacé situé la plupart du temps sous les mailles du réseau. Elle diffère des mottes par l'absence d'élément figuré arrondi ou ovalaire bien défini. La

correspondance histologique est équivalente à celle des mottes. On va donc rencontrer préférentiellement cette structure dans des lésions qui présentent un réseau. L'intensité de la pigmentation varie selon la période du contrôle et le phototype du patient. D'autre part, les modifications particulières générées par un nævus atypique se répercutent également sur la zone bleu-violacé en majorant la teinte et/ou la surface.

### ZONE DÉPIGMENTÉE

Elle correspond à une aire sans pigment par rapport au reste de la lésion. Histologiquement, elle correspond à une zone sans pigment mélanique associée ou non à une fibrose [1]. Son apparition associée à un voile gris-blanc se retrouve au sein du nævus atypique qui se modifie et au sein du mélanome correspondant histologiquement à une zone de régression.

### PSEUDOPODES ET COURANT RADIAIRE

Les pseudopodes s'observent en périphérie et correspondent à une extension digitiforme de mailles très pigmentées du réseau. Le courant radiaire correspond à une extension périphérique le plus souvent linéaire de certaines mailles du réseau. Parfois, si la lésion est peu pigmentée le courant radiaire peut être vu à l'intérieur de la lésion du centre vers la périphérie. Sur le plan histologique, les pseudopodes traduisent la confluence des nids de mélanocytes pigmentés jonctionnels et le courant radiaire, leur croissance radiaire [1, 18]. Ces deux signes dermatoscopiques correspondant à la phase de croissance horizontale du mélanome sont donc synonymes de malignité [21].

### ANALYSE DE LA PROFONDEUR

L'image observée en dermatoscopie est une image horizontale et la profondeur est donnée par les différentes couleurs et la netteté des structures. Ainsi, tout ce qui est en surface apparaît noir ou brun-noir et les limites sont très nettes. Tout ce qui est au niveau de la membrane basale apparaît brun plus ou moins foncé (c'est la couleur du réseau). Si les crêtes épidermiques sont profondes, l'empilement des kératinocytes chargés de pigment rend la pigmentation plus intense que si ces crêtes sont peu profondes ou plates. D'autre part, la charge en pigment via le phototype et la saison intervient également dans l'intensité de la pigmentation du réseau. Les limites de ces structures sont moins nettes. Tout ce qui est au niveau du derme papillaire et superficiel apparaît bleu-violacé avec une limite floue. Plus on descend vers le derme moyen, plus la limite est floue et plus la couleur bleu-violacé s'éclaircit pour devenir bleu clair et blanche.

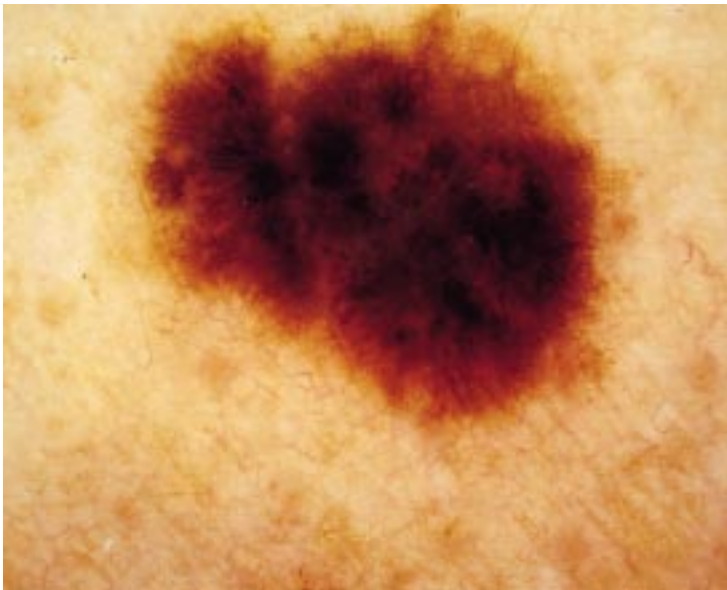
## Diagnostic dermatoscopique (tableau I)

L'organisation des éléments sémiologiques au sein d'une lésion pigmentée permet à l'observateur entraîné de porter des diagnostics avec une grande pertinence, anticipant la confirmation histopathologique lorsque la lésion ainsi analysée requiert l'exérèse, ou autorise l'abstention, avec ou sans surveillance selon le type de lésion (fig 1 à 10).

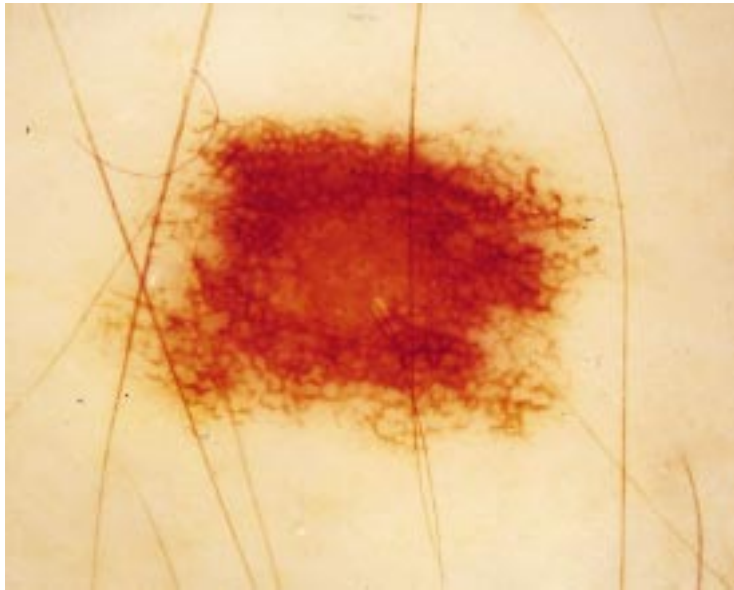
## Dermatoscopie et dermatologie en pratique

L'examen dermatoscopique est devenu, quelles qu'aient été les résistances initiales, notamment en France, un examen incontournable face à une lésion pigmentée.

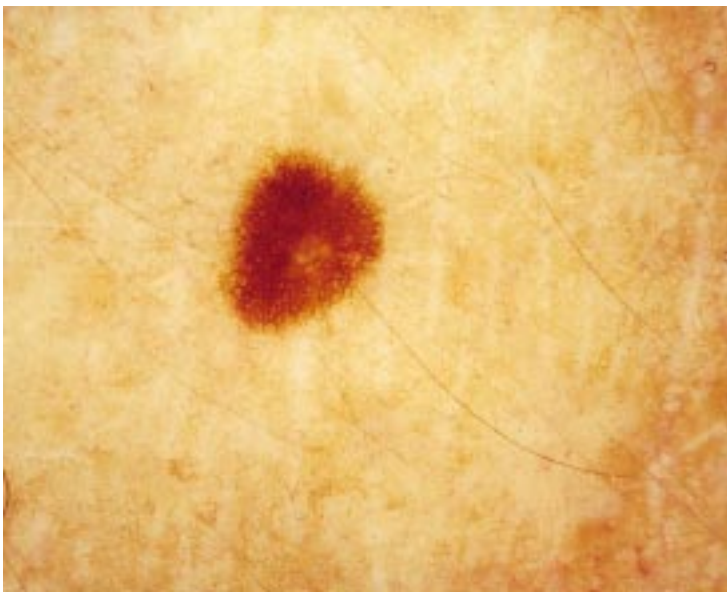




1 *Nævus dysplasique ou atypique.*



2 *Nævus nævocellulaire composé.*



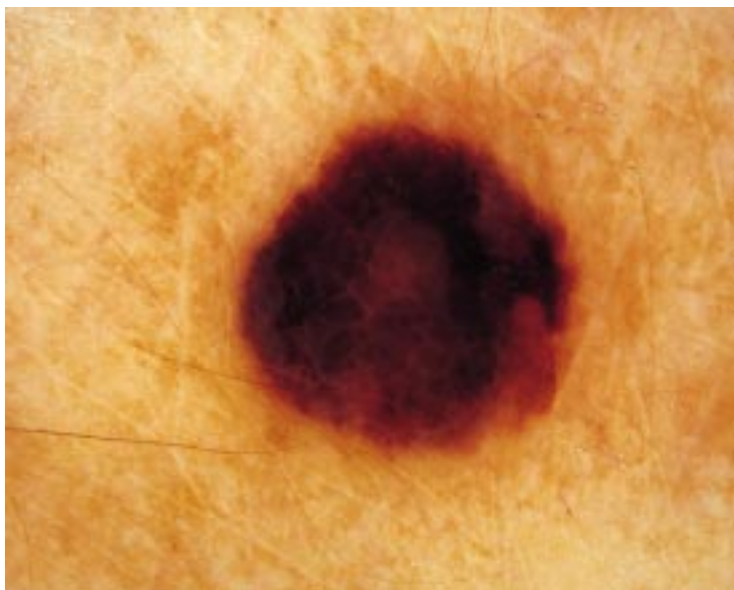
3 *Lentigo.*



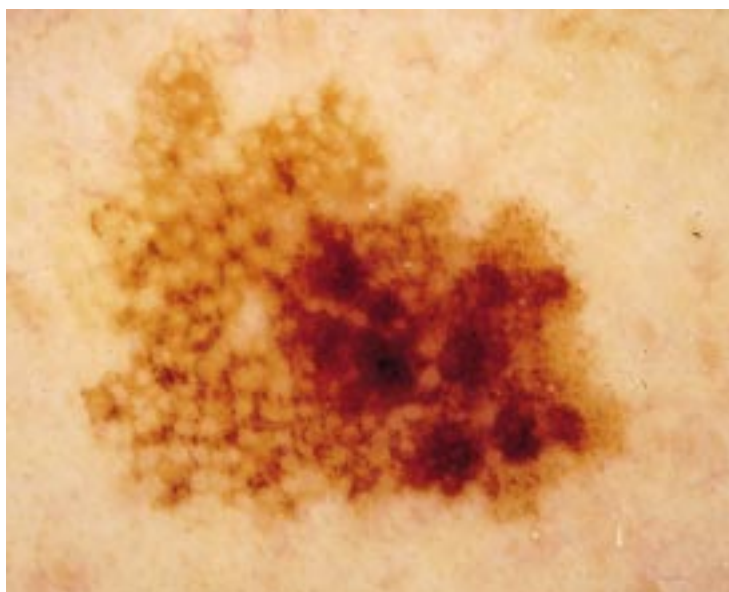
4 *Nævus de Spitz.*



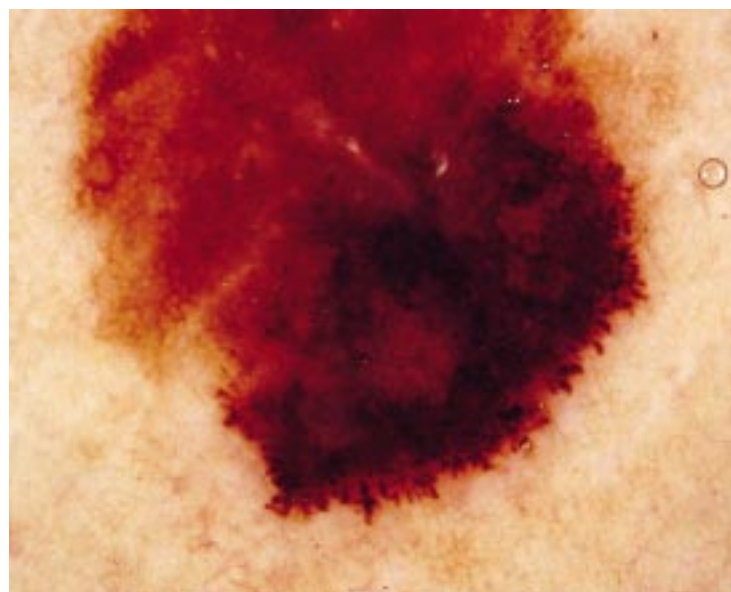
5 *Nævus bleu.*



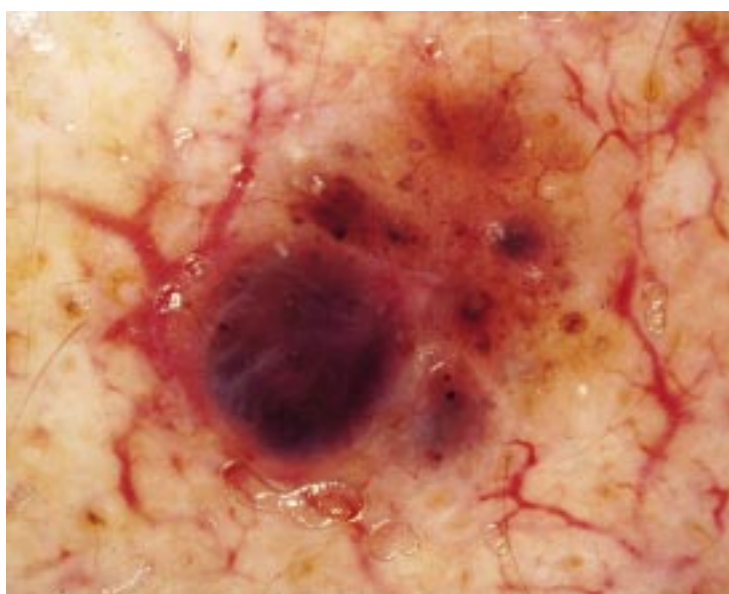
6 *Mélanome malin nodulaire.*



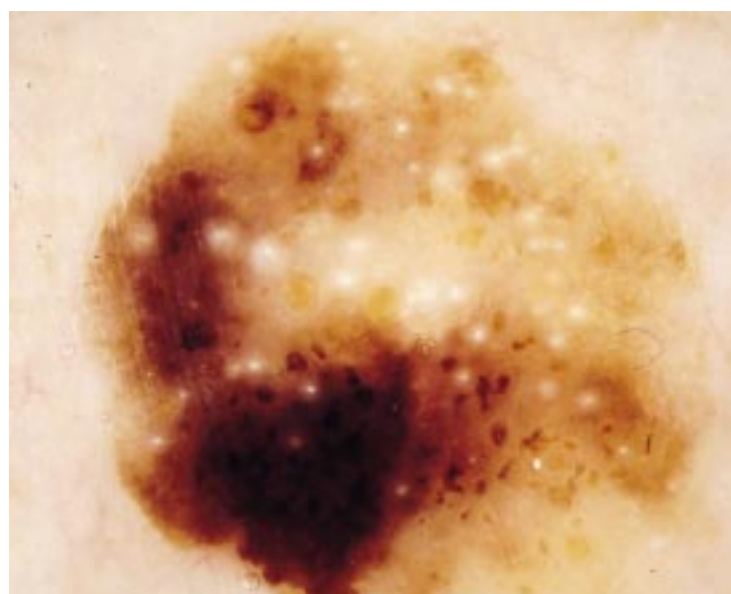
7 Mélanome malin sur mélanose de Dubreuilh.



8 Superficial spreading melanoma (SSM) sur nævus dysplasique ou atypique.



9 Carcinome basocellulaire pigmenté.



10 Kératose séborrhéique.

Les résistances résultaient non pas de soucis d'économies, puisque la méthode ne nécessite pas de matériel coûteux, mais d'une crainte devant l'organisation d'une formation hautement spécifique, dans un contexte où la spécificité et la sensibilité des signes n'étaient pas établies, alors que la responsabilité de l'observateur est engagée dans le diagnostic d'une lésion potentiellement mortelle. C'est pourquoi il est important que les dermatologues se forment à cette technique en utilisant régulièrement le dermatoscope devant toute lésion pigmentée <sup>[12]</sup>.

La méthode est pourtant incontournable dans la pratique quotidienne d'un dermatologue ; elle augmente la pertinence diagnostique et limite les excisions inutiles. Un certain nombre de critères d'observation ont été définis <sup>[1]</sup>. Les signes observés à l'aide du dermatoscope permettent d'améliorer la performance diagnostique des lésions pigmentées <sup>[13]</sup>. Il est ainsi possible de faire

la distinction de façon relativement sûre entre une lésion d'origine mélanocytaire, une kératose séborrhéique, un carcinome basocellulaire pigmenté <sup>[17]</sup> ou une lésion vasculaire comme un hémangiome capillaire. Il est également possible de dépister les nævus dysplasiques. De même, des signes évocateurs de mélanome <sup>[13, 24]</sup> ont été identifiés, permettant d'augmenter la performance de l'examen dermatoscopique de 5 à 10 % par rapport à l'examen clinique, mais leur sensibilité et leur spécificité sont encore à l'étude. Néanmoins, une étude montre que l'association examen clinique et dermatoscopique a une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % <sup>[19]</sup>.

Un autre avantage est de pouvoir bénéficier d'un système de capture d'images (appareil photo dermatoscopique [Dermaphot®], ou enregistrement vidéo avec système informatique d'archivage des données). Ceci est particulièrement utile chez les patients à risque



Tableau I. – Diagnostic dermatoscopique.

Nævus dysplasique (fig 1)
Lésion asymétrique, bordure irrégulière Réseau pigmenté irrégulier, interrompu par endroits, s’effaçant progressivement à la périphérie mais parfois s’arrêtant brutalement Mailles de taille et couleur hétérogènes, entre-mailles de taille hétérogène Hétérochromie Voile gris-rosé Dépigmentation en périphérie Globules bruns de taille irrégulière, irrégulièrement distribués, prédominant en périphérie
Nævus jonctionnel
Réseau pigmenté sur toute la lésion parfois très marqué, régulier non interrompu, s’effaçant progressivement Lésion symétrique à bordure régulière Zone bleu-violacé soulignant les mailles du réseau Globules bruns de taille homogène, régulièrement distribués plutôt en relation avec les mailles Peu d’hétérochromie Points noirs plutôt au centre de la lésion en regard des mailles du réseau
Nævus composé (fig 2)
Réseau pigmenté régulier, non interrompu, s’effaçant progressivement avec une bordure régulière et parfois, au centre de la lésion, disparition du réseau et aspect de pseudoréseau inversé Mottes au centre de la lésion Points noirs au centre de la lésion Hétérochromie possible
Lentigo simplex (fig 3)
Réseau pigmenté régulier, non interrompu, s’effaçant progressivement parfois brutalement Mailles de taille homogène avec double contour Entre-mailles de taille homogène Points noirs, tache brun-noir masquant le centre
Nævus de Spitz (fig 4)
Réseau pigmenté régulier très marqué s’arrêtant brutalement en périphérie ou pseudoréseau inversé, bordure bien limitée Globules bruns de taille homogène ou mottes sur toute la lésion Points noirs au centre de la lésion Pelotons vasculaires parfois prédominants
Nævus dermique
Pas de réseau pigmenté Pseudoréseau inversé parfois Parfois points rouges ou anses capillaires Pigmentation brune ou bleu-violacé Lésion symétrique à bord bien limité
Nævus bleu (fig 5)
Pas de réseau pigmenté Pas de pseudoréseau inversé Limites floues de la lésion Pigmentation homogène bleuâtre Pigmentation du follicule pileux Pas de point noir
Mélanome malin (fig 6, 7, 8)
Lésion asymétrique, bordure irrégulière, arrêt brutal de la pigmentation en périphérie, pseudopodes Hétérochromie souvent très prononcée, parfois pigmentation au sein des annexes Réseau à mailles très irrégulières, hyperpigmentées, entre-mailles irrégulières parfois non visibles Zone sans pigment
Carcinome basocellulaire (fig 9)
Vaisseaux tangentiels en périphérie de la lésion Pigmentation bleu-violacé bien limitée avec un aspect « peigné » dessinant une image en « feuille d’érable » ou multicentrique Voile gris-blanc
Kératose séborrhéique (fig 10)
Lésion aux limites nettes, arrêt brutal de la pigmentation Aspect cérébriforme, pseudokystes et globes cornés Anses capillaires tortueuses

de développer un mélanome malin et couverts de multiples lésions mélanocytaires qui rendent une excision systématique illusoire. En effet, une comparaison des images stockées lors de chaque consultation permet un suivi temporel des lésions mélanocytaires bénignes et l’objectivation de deux types de modifications morphologiques. L’une concerne la structure même du nævus comme pour le nævus atypique, le nævus de Spitz et le nævus de Sutton, l’autre touche la pigmentation. Nous avons également objectivé un lien entre les saisons, le phototype et l’évolution de l’intensité de la pigmentation. Ainsi, sous l’effet du soleil, tous les nævus modifient leur charge en pigments sans que leur structure se modifie. Cela se traduit vidéomicroscopiquement par une majoration des points noirs, des mottes, de la zone bleu-violacé, plutôt au centre pour les nævus composés et/ou jonctionnels et les lentigos, plutôt de façon diffuse sur toute la lésion pour les nævus atypiques. Des modifications plus spécifiques ont été observées. Le nævus atypique peut évoluer en modifiant sa structure, ce qui s’exprime par des changements en regard du réseau, la création de nouvelles mailles en périphérie, l’apparition d’une zone rouge-rosé, d’une zone dépigmentée et parfois d’un voile gris-blanc. La mise en évidence de telles modifications au cours du contrôle d’une lésion mélanocytaire pour laquelle se posait le problème du diagnostic de nævus atypique, confirme ce diagnostic avec une corrélation « vidéohistologique » de 100 %. Cette évolution traduisant la croissance d’un nævus et/ou un changement de teinte, constitue à notre avis, une indication à l’exérèse du nævus, bien que ces modifications ne soient pas encore cliniquement perceptibles [3]. Ainsi, l’observation prospective des lésions pigmentées chez des sujets porteurs de nævus dysplasiques multiples commence à fournir de nouveaux critères permettant de décider d’une attitude thérapeutique pour chaque lésion [3, 11].

En aucun cas, toutefois, l’examen dermatoscopique ne peut se substituer à l’histologie qui demeure la seule méthode permettant d’affirmer, in fine, la nature d’une lésion [13]. La dermatoscopie permet seulement d’accéder à des critères plus pertinents que l’examen clinique simple pour décider de l’excision ou non d’une lésion pigmentée.

Dermatoscopie d’avenir

L’examen vidéomicroscopique peut être utilisé dans les centres universitaires en tant que technique de référence et d’outil pour l’enseignement et la recherche.

L’intérêt de la vidéomicroscopie est de permettre des grossissements plus importants facilitant l’analyse de l’image, et d’associer un système informatique autorisant un archivage immédiat des données servant au suivi des lésions dans le temps. Cette association permet d’augmenter considérablement la pertinence diagnostique de la dermatoscopie.

La méthode permet aussi l’utilisation de la transmission d’images à distance (télémédecine). Nous avons d’ores et déjà établi une telle consultation. La qualité des images reçues permet l’analyse diagnostique, et le système offre l’occasion d’une interaction didactique avec le correspondant.

L’avenir est peut-être dans l’analyse des images ainsi transmises par une intelligence artificielle ; les recherches en cours indiquent qu’un long chemin reste à parcourir avant de pouvoir distinguer par intelligence artificielle un mélanome débutant d’une lésion bénigne.



## Références

- [1] Bahmer FA Fritsch P Kreusch J et al. Diagnostic criteria in epiluminescence microscopy. Consensus meeting of the professional committee of analytic morphology of the society of dermatologic research, 17 november 1989 in Hamburg. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1159-1162
- [2] Binder M Puespoeck-Schwarz M Steiner A et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: Short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 197-203
- [3] Braun RP Lemonnier E Guillot J Skaria A Salomon D Saurat. Two types of modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesion by digitized epiluminescence microscopy. En préparation
- [4] Braun-Falco O Stolz W Bilek P et al. The dermatoscope. A simplification of epiluminescent microscopy of pigmented skin changes. *Hautarzt* 1990 ; 41 : 131-136
- [5] Guillod J Skaria A Salomon D Saurat JH. Epiluminescent videomicroscopy: Black dots and brown globules revisited by stripping the stratum corneum. *J Am Acad dermatol* 1997 ; 36 : 371-377
- [6] Kenet RO Kang S Kenet B Fitzpatrick TB Sober AJ Barnhill RL et al. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. Grading protocol and atlas. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 157-174
- [7] Kopf AW Mintzis M Bart RS. Diagnosis accuracy in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 1291-1292
- [8] Kreusch J Rassner G. Structural analysis of melanocytic pigment nevi using epiluminescence microscopy. Review and personal experiences. *Hautarzt* 1990 ; 41 : 27-33
- [9] Kreusch J Rassner G. Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren. *Ein Bildatlas*. Stuttgart : Thieme, 1991
- [10] Krischer J Skaria A Guillod J Lemonnier E Salomon D Braun RP et al. Epiluminescent light microscopy of melanocytic lesions after dermoepidermal split. *Dermatology* 1997 ; 195 : 108-111
- [11] Lemonnier E. Suivi vidéomicroscopique des lésions mélanocytaires bénignes. [thèse], Angers, 1997
- [12] Menzies S Crotty K Ingvar C Mc Carthy W. An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions. Sydney: McGraw-Hill International Book, 1996
- [13] Pehamberger H Binder M Steiner A Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: Improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 356s-362s
- [14] Pehamberger H Steiner A Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions 1. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 571-583
- [15] Puppin D Salomon D Saurat JH. Amplified surface microscopy. Preliminary evaluation of 400 fold magnification in the surface microscopy of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 923-927
- [16] Salomon D Guillod J Skaria A Lemonnier E Saurat JH. La microscopie de surface : une nouvelle approche diagnostique des lésions pigmentées. *Med Hyg* 1996 ; 54 : 479-485
- [17] Soyer HP Kerl H. Microscopie de surface des tumeurs cutanées pigmentées. *Ann Dermatol Vénereol* 1993 ; 120 : 15-20
- [18] Soyer HP Smolle J Hödl S Pachernegg H Kerl H. Surface microscopy. A new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Am J Dermatopathol* 1989 ; 11 : 1-10
- [19] Soyer HP Smolle J Leitingner G Rieger E Kerl H et al. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995 ; 190 : 25-30
- [20] Stanganelli I Rafanelli S Bucci L. Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy pattern in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 460-464
- [21] Steiner A Pehamberger H Binder M Wolff K. Pigmented Spitz nevi : improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 697-701
- [22] Steiner A Pehamberger H Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 584-591
- [23] Stolz W Braun-Falco O Bilek P Landthaler M Cognetta A. Color atlas of dermatoscopy ; Oxford : Blackwell Science, 1993
- [24] Wolff K Binder M Pehamberger H. Epiluminescence microscopy : a new approach to the early detection of melanoma. *Adv Dermatol* 1994 ; 9 : 45-57
- [25] Yadav S Vossaert KA Kopf AW Silverman M Grin-Jorgensen C. Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 297-305

# Écosystème bactérien cutané

## Prélèvements bactériologiques en dermatologie

AS Lascaux  
J Revuz

**Résumé.** — La peau représente un vaste écosystème bactérien. Elle est colonisée à sa surface par de nombreux germes commensaux ou pathogènes. Certains sont toujours présents, tandis que d'autres sont retrouvés de façon transitoire. Il existe des mécanismes cutanés protecteurs qui limitent la colonisation et la survie des germes. La flore cutanée varie dans certaines conditions, jouant un rôle protecteur vis-à-vis de germes pathogènes, mais pouvant aussi être responsable d'infections. Différentes techniques de prélèvement permettent d'étudier les bactéries présentes sur la peau et de mettre en évidence les germes responsables d'infections. Le choix de la technique dépend de la pathologie cutanée et du germe suspecté. Les résultats de ces prélèvements sont à interpréter en tenant compte des bactéries composant la flore cutanée saprophyte. Certaines méthodes ne sont utilisées que pour étudier la flore cutanée normale.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Rôle de barrière de la peau

La peau est indispensable dans la défense contre les infections. Elle joue un rôle de barrière mécanique, chimique et bactérienne.

La cohésion des cellules de la couche cornée et le renouvellement rapide des kératinocytes limitent la colonisation bactérienne. Si certaines infections à *Staphylococcus (S.) aureus* peuvent survenir sur une peau saine, Leyden a montré qu'une rupture de la couche cornée était nécessaire pour induire une infection à streptocoque<sup>[17]</sup>. Des facteurs chimiques comme le degré de sécheresse de la peau ou l'acidité du pH cutané empêchent la colonisation par certains germes. La présence de substances antibactériennes dans les sécrétions sébacées joue un rôle important. La production, à partir des triglycérides du sébum, d'acides gras libres (acide oléique, acide palmitique ou acide stéarique) par les bactéries de la flore cutanée assure une protection efficace. En effet, certains acides gras libres ont un effet antibactérien sur le staphylocoque doré et les streptocoques et limitent la colonisation cutanée<sup>[21, 31]</sup>. Enfin, la peau possède un système immunitaire humoral et cellulaire qui peut influencer la composition de la flore cutanée. La sécrétion d'immunoglobulines (Ig) A et G dans la sueur prévient certaines infections. Les cellules T présentes dans la peau sont aussi des moyens de défense locaux contre les infections.

### Flore cutanée bactérienne

La peau normale est colonisée par de nombreux germes commensaux présents dans les couches épithéliales superficielles<sup>[16, 18, 26]</sup>. Comparativement à d'autres organes, comme le tube digestif, le nombre d'espèces bactériennes est limité.

La flore cutanée normale est un des principaux moyens de résistance aux infections. Plusieurs mécanismes sont responsables de cette résistance. La production d'antibiotiques ou de bactériocines par certaines bactéries de la flore joue un rôle dans la résistance aux infections en régulant la colonisation cutanée. Selwyn a montré que, chez des malades porteurs de lésions cutanées (eczéma et ulcères variqueux), le nombre de bactéries productrices d'antibiotiques augmente dans la flore cutanée résidente. Cette augmentation entraîne une diminution du nombre d'infections cutanées secondaires, à l'exception des infections à bacilles à Gram négatif, les antibiotiques produits par la flore cutanée normale n'étant pas actifs sur ces germes<sup>[29]</sup>. Singh et al<sup>[30]</sup> ont montré que l'éradication de la flore cutanée normale favorisait la survie du *S. aureus* sur la peau et le développement d'infections cutanées suggérant que la flore normale a un rôle de défense contre les infections. Enfin, on note une plus grande fréquence des infections à *S. aureus* chez le nouveau-né. À la naissance, le nouveau-né est stérile ou porteur de la flore de la filière génitale maternelle, composée majoritairement de *S. epidermidis*. Tant qu'il n'a pas encore acquis une flore cutanée résidente protectrice, il reste vulnérable aux infections, et la colonisation des gîtes (nez, omphalique) par *S. aureus* est rapide, favorisée par l'absence de flore saprophyte<sup>[27, 28]</sup>. Cela suggère fortement un rôle protecteur des staphylocoques résidents<sup>[9]</sup>.

La flore cutanée est classée en deux groupes<sup>[24]</sup> : la flore permanente composée de germes dont le nombre et la composition sont stables dans le temps et la flore transitoire provenant de l'environnement extérieur mais pouvant persister quelques temps sur la peau.

#### COMPOSITION DE LA FLORE PERMANENTE

Les germes aérobies (staphylocoques, corynébactéries) sont retrouvés dans la couche cornée, tandis que les anaérobies sont dans les invaginations infundibulopilaires.

#### ■ Staphylocoques et microcoques

Les staphylocoques sont divisés en deux groupes : les espèces à coagulase négative dont *S. epidermidis* est le chef de file et les espèces à coagulase positive représentées par *S. aureus*.

Anne-Sophie Lascaux : Chef de clinique-assistant, service d'immunologie clinique du Pr Sobel.  
Jean Revuz : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de dermatologie.  
Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

*S. epidermidis* est le principal germe aérobique de la flore cutanée (fréquence du portage chez l'adulte sain supérieure à 50 %), mais d'autres espèces de staphylocoques à coagulase négative sont retrouvées : *S. hominis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. saprophyticus* (souvent retrouvé sur le périnée), *S. capitis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus* et *S. cohnii*. Le rôle pathogène des staphylocoques à coagulase négative a été clairement démontré dans certaines situations : les infections sur prothèse ou sur cathéter central, les infections sur valves cardiaques artificielles et les infections de l'appareil urinaire<sup>[7]</sup>. La capacité de certains staphylocoques à produire des adhésines, permettant leur adhésion aux cathéters et aux surfaces métalliques est un facteur important de pathogénicité chez ces germes normalement non pathogènes.

L'homme a une résistance naturelle à la colonisation cutanée par *S. aureus*, et il s'agit surtout d'un portage transitoire bien que l'on retrouve, chez 20 à 40 % des individus, un portage nasal ou périméal chronique<sup>[3]</sup>. La distinction entre colonisation et infection est parfois difficile à faire sur la peau pathologique. *S. aureus* a été retrouvé en plus grande quantité chez des malades suivis pour dermatite atopique ou psoriasis<sup>[11, 12, 32]</sup>, mais il s'agit le plus souvent d'une colonisation, favorisée par l'inflammation, plus que de véritables surinfections, et la pathogénicité du germe est difficile à prouver.

Moins fréquents, les *Micrococcaceae* sont aussi retrouvés et deux espèces prédominent : *Micrococcus* (*M.*) *luteus* et *M. varians*. *M. luteus* est exceptionnellement responsable de pneumopathies, d'arthrites septiques et de méningites<sup>[6, 35]</sup>. Les autres microcoques sont rarement responsables d'infections.

### ■ Corynébactéries

Bactéries à Gram positif aéroanaérobies facultatives, elles colonisent surtout les régions des plis. L'espèce la plus fréquente est *Corynebacterium* (*C.*) *minutissimum*, retrouvée surtout dans les zones humides (plis axillaires, inguinaux et espaces interorteils), mais *C. xerosis*, *C. striatum* et *C. tenuis* sont aussi commensales de la peau. Ces germes jouent un rôle important dans l'équilibre de la flore cutanée. Un changement des conditions physiques ou chimiques (transpiration excessive, hygiène déficiente) perturbe l'équilibre de la flore et entraîne une augmentation des corynébactéries, responsables de l'érythrasma, de la trichomycose axillaire ou de la kératolyse plantaire ponctuée.

*C. jeikum* et *C. urealyticum* sont des espèces lipophiles qui colonisent les plis et sont retrouvées surtout chez les immunodéprimés. Mais 12 % des individus sains et près de 35 % des malades hospitalisés sont colonisés<sup>[1]</sup>.

*Brevibacterium epidermidis*, apparenté aux corynébactéries colonise les plis interdigitoplantaires. Son développement est favorisé par les infections à dermatophytes.

### ■ Propionibacterium

Bactérie à Gram positif anaérobie, *Propionibacterium* (*P.*) *acnes* est le principal germe qui colonise les glandes sébacées et les follicules pileux. Il est retrouvé chez 100 % des adultes sur le dos, le front et le cuir chevelu. La densité de *P. acnes* sur la peau est maximale au moment de la puberté, du fait d'une sécrétion sébacée accrue. De nombreux arguments tendent à prouver sa pathogénicité dans l'acné inflammatoire : il est retrouvé en plus grande quantité chez les adolescents ayant une acné inflammatoire, les traitements topiques ou systémiques supprimant le germe entraînent une amélioration clinique de l'acné et sa responsabilité dans l'activation des macrophages et du complément par la voie classique a été démontrée<sup>[15, 25, 34]</sup>. D'autres espèces sont aussi retrouvées comme *P. granulosum* et *P. avidum*.

### ■ Bactéries à Gram négatif

Elles sont retrouvées de façon inconstante car leur développement exige beaucoup d'humidité, et font donc surtout partie de la flore transitoire. Ce sont surtout *Acinetobacter* (*A.*) *johnsonii* et *A. lwoffii* qui proviennent de souches digestives, et sont isolés plus souvent

en été du fait d'une augmentation de la transpiration. Le portage cutané en milieu hospitalier est fréquent. Les *Acinetobacter* peuvent être responsables de nombreuses infections (endocardite, infections pulmonaires ou de l'appareil urinaire, méningites...) surtout chez les malades immunodéprimés.

Les folliculites à germes à Gram négatif sont le plus souvent dues à *Escherichia* (*E.*) *coli* et à différentes espèces de klebsielles. Il s'agit surtout de surinfections de lésions d'acné chez des malades recevant des traitements antibiotiques par voie orale au long cours ayant entraîné un déséquilibre de la flore<sup>[13]</sup>.

Enfin, les infections à Gram négatif des espaces interorteils sont dues aux espèces *Proteus* et *Pseudomonas* et sont favorisées par la macération.

### ■ Autres

La flore cutanée permanente comporte aussi des levures. *Malassezia* (*M.*) *furfur*, sous sa forme blastospore, colonise surtout les zones séborrhéiques, car sa croissance nécessite des lipides (surtout de l'acide oléique). Dans certaines circonstances (humidité, application d'huile, immunodépression...) *M. furfur*, autrefois dénommé *Pityrosporum ovale* ou *Pityrosporum orbiculare*, peut devenir pathogène. Il se trouve alors sur la peau dans sa forme mycélienne et sporulée, et c'est l'agent responsable du pityriasis versicolor. Chez les malades diabétiques, immunodéprimés ou recevant des traitements antibiotiques ou des corticostéroïdes, des folliculites pityrosporiques sont observées. Sa responsabilité dans la dermatite séborrhéique est discutée. *M. furfur* est aussi responsable de septicémies chez les prématurés recevant une alimentation parentérale lipidique par cathéter central<sup>[2, 23]</sup>.

De nombreuses espèces de *Candida*, saprophytes des muqueuses, peuvent coloniser la peau, surtout lorsqu'elle est lésée ou qu'il existe une pathologie sous-jacente. *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent retrouvée. On a montré une augmentation de la colonisation de la peau par *Candida* chez des malades diabétiques, immunodéprimés ou porteurs de maladies cutanées comme la dermatite atopique ou le psoriasis<sup>[22]</sup>.

## COMPOSITION DE LA FLORE CUTANÉE TRANSITOIRE

N'importe quel organisme présent dans l'environnement ou provenant des flores digestives, vaginales ou buccales, peut être retrouvé à un moment donné sur la peau. Les principales espèces sont les streptocoques  $\alpha$ - et  $\beta$ -hémolytiques, plus fréquents chez l'enfant, *S. aureus* et certains bacilles à Gram négatif.

Les streptocoques du groupe A ne font pas partie de la flore cutanée permanente. Leur présence sur la peau est le plus souvent un facteur prédisposant à une infection cutanée streptococcique. Ferrieri a montré que la colonisation de la peau normale précède le développement de lésions cutanées infectieuses dans la grande majorité des cas<sup>[5]</sup>. *S. pyogenes*, saprophyte du nasopharynx chez 10 % de la population, est rarement retrouvé sur la peau (0,5 à 1 % des individus), probablement à cause de l'effet inhibiteur d'acides gras insaturés<sup>[33]</sup>. L'isolement d'un streptocoque sur un prélèvement cutané doit être pris en considération et sa responsabilité dans la survenue d'une infection cutanée doit être systématiquement discutée. Les streptocoques du groupe B colonisent les muqueuses (anus, rectum, vagin), mais leur présence sur la peau normale n'a pas été étudiée. Ils sont responsables d'infections néonatales graves et, chez certains diabétiques ou chez les grands brûlés, de surinfections secondaires.

Le tableau I récapitule les différents germes retrouvés dans les flores cutanées permanente et transitoire et leur responsabilité dans les infections.

## FACTEURS MODIFIANT LA FLORE CUTANÉE NORMALE

De nombreux facteurs modifient la composition et la densité de la flore cutanée. L'âge et le sexe influencent la composition de la flore bactérienne. Ainsi, chez l'enfant, les microcoques, les corynébactéries



Tableau I.

Type de flore	Infections
<b>Flore permanente normale</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i>  <i>Micrococcus</i>  <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Corynebacterium spp</i>	Infections sur valves, cathéters ou prothèses Infections de l'appareil urinaire   Acné Érythrasma, trichomycose axillaire Kératolyse plantaire ponctuelle Intertrigo interorteils
<i>Brevibacterium</i> <i>Malassezia furfur</i> <i>Candida</i>	Pityriasis versicolor, folliculite Intertrigos, septicémies, onyxis, périonyxis
<b>Flore transitoire normale</b> <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i>	Folliculite, furoncles, cellulite, impétigo, ecthyma, sycosis, anthrax, panaris Érysipèle, impétigo, ecthyma, cellulite, vulvovaginites, fasciite nécrosante
BGN : <i>Acinetobacter</i> , <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia coli</i>	Endocardite, méningite Folliculite, intertrigo interorteils

et les bactéries à Gram négatif sont retrouvés plus souvent et en plus grand nombre que chez l'adulte. À la naissance, le nouveau-né porte la flore de la filière génitale maternelle, essentiellement composée de *S. epidermidis*. L'absence de flore cutanée favorise la colonisation par *S. aureus* et le risque d'infection à staphylocoque est accru [27, 28].

La flore bactérienne varie aussi selon la région du corps : dans les zones séborrhéiques et les plis, la densité bactérienne est plus élevée que sur la peau sèche.

Certains traitements modifient la flore cutanée. Les antibiotiques, utilisés par voie générale ou en application locale réduisent la flore saprophyte et augmentent la colonisation par des germes à Gram négatif résistants et par *C. albicans*. Ils favorisent aussi l'apparition de germes résistants dans la composition de la flore [19]. Les œstroprogestatifs augmentent la colonisation par les levures. La corticothérapie per os entraîne un changement de la flore cutanée et favorise le développement de germes de la flore transitoire aux dépens de la flore permanente [20, 26]. Les traitements oraux par rétinoïdes modifient aussi la flore, en diminuant la sécrétion sébacée et en entraînant un dessèchement cutané peu favorable à la croissance des germes [14].

D'autres facteurs peuvent modifier la flore cutanée comme l'influence du climat, de la profession (travail en atmosphère humide), l'utilisation de savons (rendant le pH cutané plus alcalin) et d'antiseptiques ou encore certaines pathologies comme le diabète, l'immunodépression ou la dialyse chronique qui favoriseraient le portage de *S. aureus*.

Prélèvements bactériologiques

Différentes méthodes sont utilisées pour réaliser des prélèvements bactériologiques. Le choix de la méthode dépend de la maladie dermatologique sous-jacente et des germes recherchés.

Les principales méthodes utilisées sont résumées dans le tableau II.

ÉCOUVILLONNAGE

Il consiste à prélever en frottant sur la peau un ou plusieurs écouvillons stériles qui sont ensuite mis en culture sur différents milieux. Sa réalisation est simple et non invasive. Cette méthode est utilisée dans les infections cutanées superficielles, pour rechercher un portage chronique de *S. aureus* dans les gîtes (narines, ombilic, périnée) ou dans certaines études épidémiologiques de la flore cutanée. Les résultats obtenus sont qualitatifs mais ne permettent pas de quantifier les germes retrouvés. Le nombre d'organismes

Tableau II.

Méthode de prélèvement	Circonstances d'utilisation
Écouvillon	Porte d'entrée Prélèvement de gîtes Infections cutanées superficielles
Ponction aiguille	Abcès Cellulite nécrosante Liquide de bulle
Biopsie au punch	Cellulites profondes Grands brûlés Infection à mycobactéries Parasitose ou mycose tropicale Infections de l'aplasique
Méthode de Kligman et Williamson	Étude de la flore cutanée sur peau normale (recherche)
Méthode de Count-Tact®	Syndrome de Lyell
	Pemphigus, pemphigoïde Étude de la flore dans dermatite atopique

retrouvé dépend de la durée de l'écouvillonnage, de la pression externe exercée sur l'écouvillon et du degré d'humidité de l'écouvillon.

PONCTION SOUS-CUTANÉE À L'AIGUILLE

Cette technique est utilisée dans les érysipèles ou les cellulites. Elle est facile à réaliser, pour ponctionner un liquide de bulle ou une collection de pus. Dans les hypodermes ou les cellulites, une injection de sérum physiologique avec aspiration est parfois nécessaire. La ponction est réalisée sans anesthésie préalable, et la peau doit être soigneusement désinfectée avant de piquer, pour éviter toute contamination par des germes de la flore cutanée. Dans les érysipèles, elle permet, dans 5 à 15 % des cas, d'obtenir le germe responsable en culture [8, 10]. Le faible rendement de cet examen suggère que le germe n'est pas présent en grande quantité dans les lésions, mais qu'il s'agit plutôt d'une réaction inflammatoire aux antigènes bactériens ou aux toxines. En revanche, c'est un examen très utile dans les cellulites nécrosantes, car il retrouve le germe en cause dans plus de 70 % des cas, permettant d'adapter l'antibiothérapie [10].

BIOPSIE CUTANÉE

C'est l'étude du broyat d'une biopsie profonde stérile que l'on ensemence sur différents milieux de culture en aérobiose et en anaérobiose. Elle permet une étude des germes présents dans l'hypoderme. Cette technique est utilisée chez les grands brûlés, pour rechercher des emboles septiques cutanés et, dans certaines cellulites profondes, pour orienter l'antibiothérapie. Elle permet aussi la recherche de mycobactéries atypiques par culture sur milieux spéciaux (Löwenstein-Jensen ou milieu Bactec®) ou par amplification génique (PCR : *polymerase chain reaction*) et la recherche de champignons (culture sur milieux Sabouraud-chloramphénicol-actidione) dans des lésions cutanées. Seule cette méthode permet une étude des germes profonds et n'est pas utile pour des études de la flore cutanée.

TECHNIQUE DU CYLINDRE DE KLIGMAN ET WILLIAMSON

Elle consiste à laver et à frotter avec une palette de caoutchouc stérilisable, une surface de peau délimitée par un cylindre de verre dans lequel se trouvent 2 mL d'un liquide de lavage approprié [37]. Les couches superficielles de l'épiderme sont ainsi détachées et le liquide de lavage est ensuite ensemencé immédiatement. Après

24 heures d'incubation, les colonies présentes sur les boîtes sont dénombrées (en unités formant colonies [UFC]/cm<sup>2</sup> de peau). Cette technique permet une étude rapide des différentes espèces de bactéries et une quantification précise de la flore cutanée en peau saine. Du fait de sa relative agressivité, elle n'est pas utilisable chez des patients souffrant d'une rupture de la barrière cutanée. Elle est surtout utilisée pour les études portant sur la flore cutanée en peau saine et n'est pas utilisable dans la pratique clinique quotidienne. Cette méthode a été comparée à la culture de biopsies cutanées [4]. Les résultats retrouvés sont concordants, prouvant que la technique de Kligman est très fiable pour l'étude de la flore cutanée.

### MÉTHODE D'EMPREINTES INDIRECTES PAR LA MOQUETTE

Une moquette stérile est appliquée sur la peau, puis six empreintes sont réalisées sur une boîte de gélose trypticase-soja pour chaque site cutané prélevé. Après 24 à 48 heures d'incubation, une étude semi-quantitative de la flore est réalisée et les résultats sont exprimés en total de croix correspondant à un nombre de colonies. Cette technique, utilisée pour réaliser des cartes bactériennes, est moins fiable que la précédente.

### MÉTHODE D'EMPREINTES DIRECTES PAR COUNT-TACT®

Cette méthode consiste à appliquer directement sur la peau une boîte faite de gélose biotrycase et de neutralisants (laboratoire Bio-Mérieux), en exerçant une pression modérée. Trois boîtes, contenant trois milieux différents sont appliquées sur une même zone, puis directement incubées à 35 °C pendant 24 à 48 heures. Cinq régions de la peau sont prélevées à chaque fois. La fréquence des prélèvements dépend de la maladie sous-jacente (toutes les 48 ou 72 heures dans les syndromes de Lyell), et permet de suivre les changements dans l'écologie bactérienne cutanée. Une numération globale (en UFC/boîte) et une identification des colonies est ensuite effectuée. Simple et rapide, c'est la technique utilisée pour réaliser des cartes bactériennes au cours des syndromes de Lyell ou des maladies bulleuses auto-immunes. Les résultats, surtout qualitatifs, permettent d'identifier les germes présents sur la peau et d'adapter, en urgence, l'antibiothérapie si l'on suspecte une infection à point de départ cutané. On l'utilise aussi dans les études de la flore cutanée chez les malades atopiques. Une étude a comparé cette technique et celle du cylindre de Kligman et Williamson [36]. Qualitativement la méthode d'empreintes directes est plus sensible que le prélèvement avec la technique du cylindre, probablement parce que la surface en contact avec la peau est plus grande. Dans les dermatoses étendues, la méthode d'empreintes directes paraît mieux adaptée.

## Références

- [1] Allen KD, Green HT. Infections due to a group JK corynebacterium. *J infect Dis* 1986; 13 : 41-44
- [2] Alpert G, Bell LM, Campos JM. Malassezia furfur fungemia in infancy. *Clin Pediatr* 1987; 26 : 528-531
- [3] Barth JH. Nasal carriage of staphylococci and streptococci. *Int J Dermatol* 1987; 26 : 24-26
- [4] Chevalier J, Mercier GM, Cremieux A. Evaluation of a standard scrubbing method for recovery of aerobic skin flora. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1987; 138 : 349-358
- [5] Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW et al. Natural history of impetigo I: site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. *J Clin Invest* 1972; 51 : 2851-2862
- [6] Fosse T, Peloux Y, Granthil C et al. Meningitis due to micrococcus luteus. *Infection* 1985; 13 : 280-281
- [7] Holt RJ. The pathologic role of coagulase negative staphylococci. *Br J Dermatol* 1972; 86 (suppl 8) : 42-49
- [8] Hook EW, Hooten TM, Horton CA, Coyle MB, Ramsey PG, Turck M et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1986; 146 : 295-297
- [9] Hurst V. Transmission of hospital staphylococci among newborn infants. *Pediatrics* 1959; 25 : 204-214
- [10] Lebre C, Girard-Pipau F, Roujeau JC, Revuz J, Saiag P, Chosidow O. Value of fine-needle aspiration in infectious cellulitis. *Arch Dermatol* 1996; 132 : 842-843
- [11] Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonisation in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119 : 189-198
- [12] Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90 : 525-530
- [13] Leyden JJ, Marples RR, Mills OH, Kligman AM. Gram-negative folliculitis: a complication of antibiotic therapy in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1973; 88 : 533-538
- [14] Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and Propionibacterium acnes in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982; 272 : 331-337
- [15] Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1975; 65 : 382-384
- [16] Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, Webster GF. Skin microflora. *J Invest Dermatol* 1987; 88 (suppl 3) : 65-72
- [17] Leyden JJ, Stewart R, Kligman AM. Experimental infections with group A streptococci in humans. *J Invest Dermatol* 1980; 75 : 196-201
- [18] Marples RR. Never methods of quantifying skin bacteria. In: Maibach HI, Aly R eds. Skin microbiology. Relevance to infection. New York : Springer-Verlag, 1981 : 45-61
- [19] Marples RR, Kligman AM. Ecological effects of oral antibiotics on the microflora of human skin. *Arch Dermatol* 1971; 103 : 148-153
- [20] Melby LD. Clinical pharmacology of systemic steroids. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17 : 511-527
- [21] Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR, Elias PM. In vitro and in vivo antistaphylococcal activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1988; 124 : 209-215
- [22] Noble WC. Microbiology of human skin. London : Lloyd-Luke, 1981
- [23] Powell DA, Aungst J, Snedden S et al. Broviac catheter-related Malassezia furfur sepsis in five infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1984; 105 : 987-990
- [24] Price PB. The bacteriology of normal skin: a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleansing. *J Infect Dis* 1938; 63 : 301-318
- [25] Rapaport M, Puhvel SM, Reisner RM. Evaluation of topical erythromycin and oral tetracyclin in acne vulgaris. *Cutis* 1982; 30 : 122-136
- [26] Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 : 367-390
- [27] Rotimi VO, Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol* 1981; 14 : 51-62
- [28] Sarkany I, Gaylarde CC. Bacterial colonisation of the skin of the newborn. *J Pathol Bacteriol* 1968; 95 : 115-122
- [29] Selwyn S. Natural antibiosis among skin bacteria as a primary defence against infection. *Br J Dermatol* 1975; 93 : 487-493
- [30] Singh G, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus infections in humans. *J Invest Dermatol* 1971; 57 : 149-162
- [31] Speert DP, Wannamaker DP, Gray. Bactericidal effect of oleic acid on group A streptococci mechanism of action. *Infect Immun* 1979; 26 : 1202-1210
- [32] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131 : 536-540
- [33] Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and the skin. *New Engl J Med* 1970; 282 : 23-31
- [34] Webster GF, Nilsson UR, McArthur WP. Activation of alternative pathway of complement in human serum by Propionibacterium acnes (Corynebacterium parvum) cell fractions. *Inflammation* 1981; 5 : 165-176
- [35] Wharton M, Rice JR, McCallum R, Gallis HA et al. Septic arthritis due to Micrococcus luteus [letter]. *J Rheumatol* 1986; 13 : 659-660
- [36] Williams RE, Gibson AG, Aitchison TC, Lever R, Mackie RM. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 123 : 493-501
- [37] Williamson PW, Kligman AM. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Derm* 1965; 45 : 498-503

# Examen mycologique en dermatologie

M. Feuilhade de Chauvin, C. Lacroix

*L'examen mycologique demeure l'outil indispensable pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'une dermatomycose, qu'elle soit superficielle ou sous-cutanée. Les dermatomycoses superficielles sont très fréquentes en pratique dermatologique mais leur symptomatologie est souvent commune avec d'autres affections ou infections cutanées. Il n'est donc pas possible de poser un diagnostic de certitude après un simple examen clinique. La réalisation d'un examen mycologique ne se discute pas lorsqu'un antifongique systémique doit être proposé comme dans le traitement d'une teigne du cuir chevelu et de la barbe ou d'une onychomycose. Il est indispensable lorsqu'un traitement prescrit sur l'aspect clinique des lésions est en échec ou si les lésions cutanées récidivent. Les mycoses sous-cutanées, beaucoup plus rares, sont souvent difficiles à traiter et nécessitent une identification correcte du champignon responsable. La qualité d'un examen mycologique dépend avant tout de la qualité du prélèvement sur le site infecté mais aussi de la compétence du biologiste dans la lecture de l'examen direct, dans l'identification du champignon isolé sur les milieux de culture et dans l'interprétation des résultats. Cet examen est peu traumatisant et d'un coût négligeable en regard de celui d'un traitement prescrit sur une erreur diagnostique. Sa positivité permet de prescrire un traitement adapté au champignon responsable. Sa négativité justifie d'envisager une autre étiologie des lésions observées.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Examen mycologique ; Prélèvement ; Dermatophytose ; Candidose ; Onychomycose ; Mycoses sous-cutanées

## Plan

■ Introduction	1
■ Les bonnes conditions de réalisation d'un examen mycologique	2
Recommandations	2
Interrogatoire et prise de connaissance du dossier du patient	2
Examen avec une lampe à rayons ultraviolets	2
■ Réalisation du prélèvement	2
Comment prélever les pieds ? La main ?	3
Comment prélever une lésion de la peau glabre ?	3
Comment prélever une teigne du cuir chevelu ou de la barbe ou une folliculite d'un autre site ?	3
Comment prélever un ongle ?	3
■ Examen direct du prélèvement au microscope	4
■ Culture	4
■ Interprétation du résultat	6
■ Cas particuliers	8
■ Conclusion	10

## ■ Introduction

L'examen mycologique est un outil indispensable dans le diagnostic d'une dermatomycose, qu'elle soit superficielle ou sous-cutanée, mais il doit être réalisé dans de bonnes conditions.

Il comporte plusieurs étapes :

- un interrogatoire et une prise de connaissance du dossier du patient ;
- examen en lumière ultraviolette si celui-ci est utile ;
- le prélèvement ;
- l'examen direct ;
- la culture ;
- l'interprétation des résultats.

Les dermatomycoses superficielles sont des infections fongiques très fréquentes en pratique dermatologique courante, relevant d'un traitement spécifique variable en fonction de l'agent fongique. Mais leur symptomatologie est souvent commune avec d'autres affections dermatologiques fréquentes, psoriasis, eczéma, pityriasis rosé de Gibert, staphylococcie, traumatisme unguéal... justifiables d'un traitement antagoniste ou d'une absence de traitement. C'est pourquoi prendre une décision thérapeutique sur l'examen clinique seul risque d'être préjudiciable pour le patient. L'examen mycologique s'impose chaque fois qu'un traitement antifongique systémique doit être proposé devant des lésions cutanées disséminées, une atteinte unguéale ou une atteinte pilaire, folliculite, teigne du cuir chevelu ou de la barbe. Il est également indispensable chaque fois qu'un traitement prescrit sur l'aspect clinique des lésions est en échec ou lorsque les lésions sont récidivantes. Il n'est pas acceptable de voir des patients traités depuis plusieurs mois par terbinafine pour une onychopathie traumatique ou des dermatophytoses de la peau glabre traitées depuis des mois, voire des années par corticothérapie locale ou même systémique ! Le coût



d'un examen mycologique est négligeable en comparaison de celui d'un traitement prescrit à tort sur une erreur de diagnostic.

Chez le patient immunodéprimé, diverses infections peuvent survenir dont les mycoses ne sont pas exclues. Toute lésion cutanée sur ce terrain doit bénéficier d'un examen mycologique au même titre qu'un examen bactériologique ou viral et des colorations spécifiques des agents fongiques doivent être demandées pour l'examen anatomopathologique.

## ■ Les bonnes conditions de réalisation d'un examen mycologique

### Recommandations

Le prélèvement est réalisé après une toilette au savon neutre le jour de l'examen et un brossage des ongles si ceux-ci doivent être prélevés, avant toute prescription d'antifongique. Une fenêtre thérapeutique est nécessaire s'ils ont été débutés : 4 semaines pour les traitements locaux et la griséofulvine per os, 3 mois pour les solutions filmogènes et la prescription de terbinafine orale.

### Interrogatoire et prise de connaissance du dossier du patient

Le médecin doit s'enquérir des facteurs favorisant le développement d'une mycose. Pour une mycose des pieds, il faut rechercher le port de chaussure de sécurité, la pratique de sports puisque 25 % environ des sportifs [1] sont atteints, des habitudes de vie favorables telles que l'utilisation de douches communes sur les lieux de travail, les rites religieux, la fréquentation de cure thermale... Pour une mycose de la peau glabre, un contact avec un animal, l'existence d'autres cas dans l'entourage ou la présence de lésions des pieds seront recherchées.

Dans tous les cas, il est important de noter la profession, les antécédents médicaux et la prise de médicaments tels qu'une corticothérapie, et enfin le pays d'origine ou l'existence de séjours prolongés dans d'autres zones du globe, en particulier en pays tropical ou subtropical [2].

L'aspect des cultures des dermatophytes peut être variable en fonction de l'origine géographique du champignon.

Ces données sont importantes dans la prise en compte épidémiologique des dermatophytoses et l'interprétation du résultat de l'examen mycologique (Tableau 1).

**Tableau 1.**  
Dermatophytes responsables de lésions de la peau glabre (en dehors du pied).

Nom du dermatophyte	Transmission	Origine géographique	Fréquence
<i>Trichophyton rubrum</i>	anthropophile	cosmopolite	+++
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var <i>interdigitale</i>	anthropophile	cosmopolite	++
<i>Epidermophyton floccosum</i>	anthropophile	cosmopolite	+
<i>Microsporum langeronii</i>	anthropophile	Afrique noire	++
<i>Trichophyton soudanense</i>	anthropophile	Afrique noire	++
<i>Trichophyton violaceum</i>	anthropophile	Maghreb, Moyen-Orient	+
<i>Trichophyton tonsurans</i>	anthropophile	Amérique, Angleterre, Caraïbes, en extension	++
<i>Microsporum canis</i>	zoophile	cosmopolite	+++
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var <i>mentagrophytes</i>	zoophile	cosmopolite	++
<i>Trichophyton ochraceum</i> = <i>Trichophyton verrucosum</i>	zoophile	cosmopolite	+
<i>Trichophyton erinacei</i> , <i>Microsporum persicolor</i> , <i>Trichophyton equinum</i>			
<i>Microsporum gypseum</i> , <i>Microsporum fulvum</i> , <i>Microsporum praecox</i>	géophile	cosmopolite	+

Fréquence : +++ = très fréquent, ++ = assez fréquent, + = rare.

## Examen avec une lampe à rayons ultraviolets

Il peut être utile avant d'effectuer le prélèvement.

### Fluorescence jaunâtre

Elle précise l'étendue d'un pityriasis versicolor et permet d'éliminer certains diagnostics différentiels : dartres achromiantes ou vitiligo (fluorescence blanche).

### Fluorescence rose corail

Elle indique la présence de corynébactéries responsables d'érythrasma lors d'un examen des plis. Cette infection bactérienne peut être responsable à elle seule des lésions cliniques ou être associée à une dermatomycose. Sa présence peut influencer la décision thérapeutique.

### Fluorescence vert-jaune des cheveux ou des poils

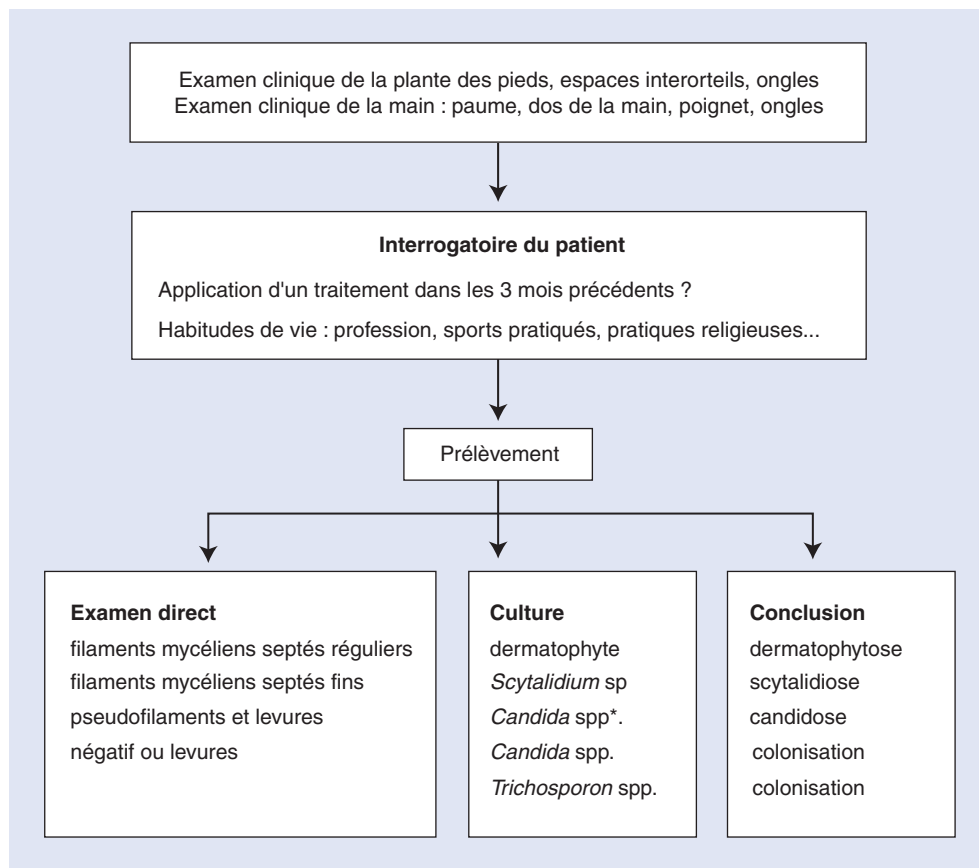
Elle évoque un parasitisme pileaire par un dermatophyte du genre *Microsporum* après avoir vérifié l'absence d'application d'un topique capable de produire une fluorescence. La présence d'une atteinte pileaire justifie la prescription d'un antifongique systémique.

## ■ Réalisation du prélèvement

C'est l'étape capitale : de sa qualité découle la qualité de l'ensemble de l'examen mycologique (examen direct et culture). Il doit être réalisé avec un grand soin et prend du temps. La technique doit être adaptée au type de lésion clinique. Il fait appel à une bonne connaissance de la clinique afin de sélectionner au mieux la zone à prélever, là où le champignon est bien vivant. Le matériel utilisé pour cet examen est simple et doit être stérile : instrument de grattage tel qu'un grattoir de Vidal, ciseaux, pince à ongle, pince à épiler, vaccinostyle ou instrument équivalent, boîte de Pétri.

Le prélèvement est parfois désagréable mais il n'est pas traumatisant.

Nous distinguons quatre situations pour lesquelles le patient consulte : lésions des pieds ou des mains, lésions de la peau glabre, lésions de folliculite du cuir chevelu ou de la barbe ou d'un autre site, atteinte unguéale.



**Figure 1.** Arbre décisionnel. Examen mycologique d'une lésion des pieds ou d'une main. \* *Candida albicans* est responsable dans plus de 95 % des cas.

## Comment prélever les pieds ? La main ?

(Fig. 1)

Les deux pieds doivent être examinés dans leur totalité. L'atteinte d'une seule main, paume, poignet, ongle doit évoquer le syndrome « une main, deux pieds » et nécessite d'examiner les pieds. Toute lésion suspecte fait individuellement l'objet d'un grattage avec un instrument stérile permettant d'obtenir toute la hauteur de la couche cornée dans laquelle se trouve le champignon (dermatophyte, *Scytalidium*, levure ou autre moisissure). Si la lésion est vésiculeuse ou bulleuse, le toit de la vésicule ou de la bulle doit être découpé car c'est là que se trouvent les filaments du dermatophyte. Chaque produit de grattage est recueilli dans une boîte de Pétri stérile.

## Comment prélever une lésion de la peau glabre ? (Fig. 2)

L'ensemble du tégument, y compris les pieds et le cuir chevelu, doit être examiné. Toute lésion individualisée par son siège ou son aspect clinique fait l'objet d'un prélèvement.

Le prélèvement s'effectue par grattage avec un instrument stérile au niveau de la bordure évolutive, érythémato-squamocroûteuse, d'extension centrifuge d'une dermatophytose (Fig. 3) ou sur la bordure desquamative « en dentelle » d'une candidose. Un grattage au centre de la lésion qui est en voie de guérison serait stérile. Si la lésion est pustuleuse, un recueil du pus avec un écouvillon stérile doit être réalisé.

En cas de suspicion d'un pityriasis versicolor, l'application d'un ruban adhésif transparent réalisant un stripping superficiel de la couche cornée reste la méthode de choix.

Si une folliculite à *Malassezia* sp. est suspectée, un recueil du contenu d'un follicule sera effectué avec un instrument tel qu'un vaccinostyle.

## Comment prélever une teigne du cuir chevelu ou de la barbe ou une folliculite d'un autre site ? (Fig. 4)

Après avoir procédé à un examen en lumière ultraviolette pour éliminer un parasitisme microsporique, un grattage de la zone infectée est réalisé afin de recueillir des squames et des cheveux ou des poils. Si le recueil des cheveux ou des poils est insuffisant au grattage, ils sont prélevés avec une pince à épiler.

Le prélèvement d'une teigne inflammatoire ou kérion justifie également un recueil du pus avec un écouvillon.

## Comment prélever un ongle ?

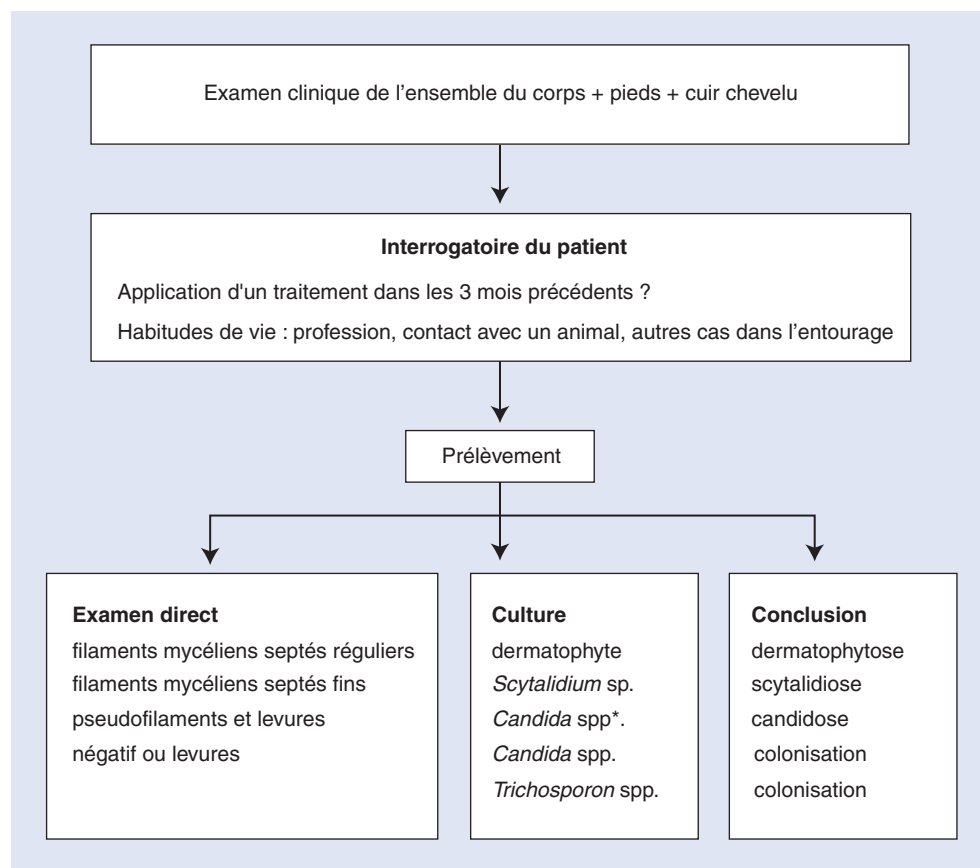
Quel que soit le type de l'onychopathie, le prélèvement doit être réalisé dans la zone où le champignon est vivant [3-5].

Si la lésion est une atteinte latérodistale, avec présence d'une hyperkératose sous-unguéale et détachement de la tablette du lit de l'ongle, il faut dans un premier temps découper la tablette unguéale jusqu'à la jonction ongle malade-ongle sain. Le deuxième temps consiste à gratter l'hyperkératose du lit de l'ongle à ce niveau (Fig. 5). Cette règle de « prélever à la jonction ongle sain-ongle malade » est également valable pour des atteintes limitées en largeur à type de fusée blanche ou jaune pouvant atteindre la zone matricielle (Fig. 6) ou pour des atteintes relevant d'une simple onycholyse.

S'il s'agit d'une leuconychie superficielle, un grattage de la leuconychie est pratiqué au cœur de celle-ci, dans la zone blanche et friable (Fig. 7).

S'il s'agit d'une leuconychie proximale profonde, il faut forer un trou dans la tablette unguéale pour parvenir au cœur de la leuconychie et faire le prélèvement à ce niveau.

S'il y a un périonyxis avec une atteinte des sillons latéraux comme on l'observe souvent dans les candidoses unguéales, il



**Figure 2.** Arbre décisionnel. Examen mycologique d'une lésion de la peau glabre.\* *Candida albicans* est responsable dans plus de 95 % des cas.



**Figure 3.** Technique de prélèvement d'une lésion de la peau glabre.

faut gratter sous le repli sus-unguéal, puis découper la zone latérale de la tablette et effectuer un grattage de l'hyperkératose sous-unguéale dans cette zone latérale (Fig. 8).

## ■ Examen direct du prélèvement au microscope

Il est réalisé entre lame et lamelle dans une solution potasse à 30-40 % ou mieux de noir chlorazol E, qui colore la paroi fongique en bleu-vert, pour les squames cutanées de la peau glabre et les fragments de l'appareil unguéal. Les cheveux et les poils sont examinés dans une solution de chloral-lactophénol. La lecture se fait au microscope optique.

Certains auteurs utilisent des colorants fluorescents (calcofluor) pour visualiser la paroi des champignons mais cette technique impose un microscope à fluorescence pour la lecture.

L'examen direct confirme l'origine mycosique de la lésion clinique et peut déjà orienter vers l'agent pathogène causal pour un œil averti. Son résultat peut être transmis aux cliniciens en quelques heures. Il permet de visualiser les filaments mycéliens

septés réguliers évocateurs d'une dermatophytose, ou les pseudofilaments avec présence de levures évocateurs d'une candidose, ceci quel que soit le site du prélèvement cutané (Fig. 9). De plus, dans les prélèvements unguéaux, des filaments dystrophiques avec de grosses vésicules sont évocateurs de fusariose ou d'acrémioniose, la présence de filaments grossiers et de têtes aspergillaires oriente vers une aspergillose unguéale, et la présence de spores en « montgolfière » caractérise une atteinte à *Scopulariopsis*... Parfois, les filaments mycéliens apparaissent « vides » et peuvent être considérés comme moribonds. Le biologiste doit le signaler car ceci permet d'interpréter la stérilité de la culture.

Dans les atteintes pilaires, le mode du parasitisme est également une aide au diagnostic : si le parasitisme est microsporique, l'agent responsable est un dermatophyte du genre *Microsporum*, si le parasitisme est endothrix, l'agent responsable est un dermatophyte du genre *Trichosporon* (Fig. 10).

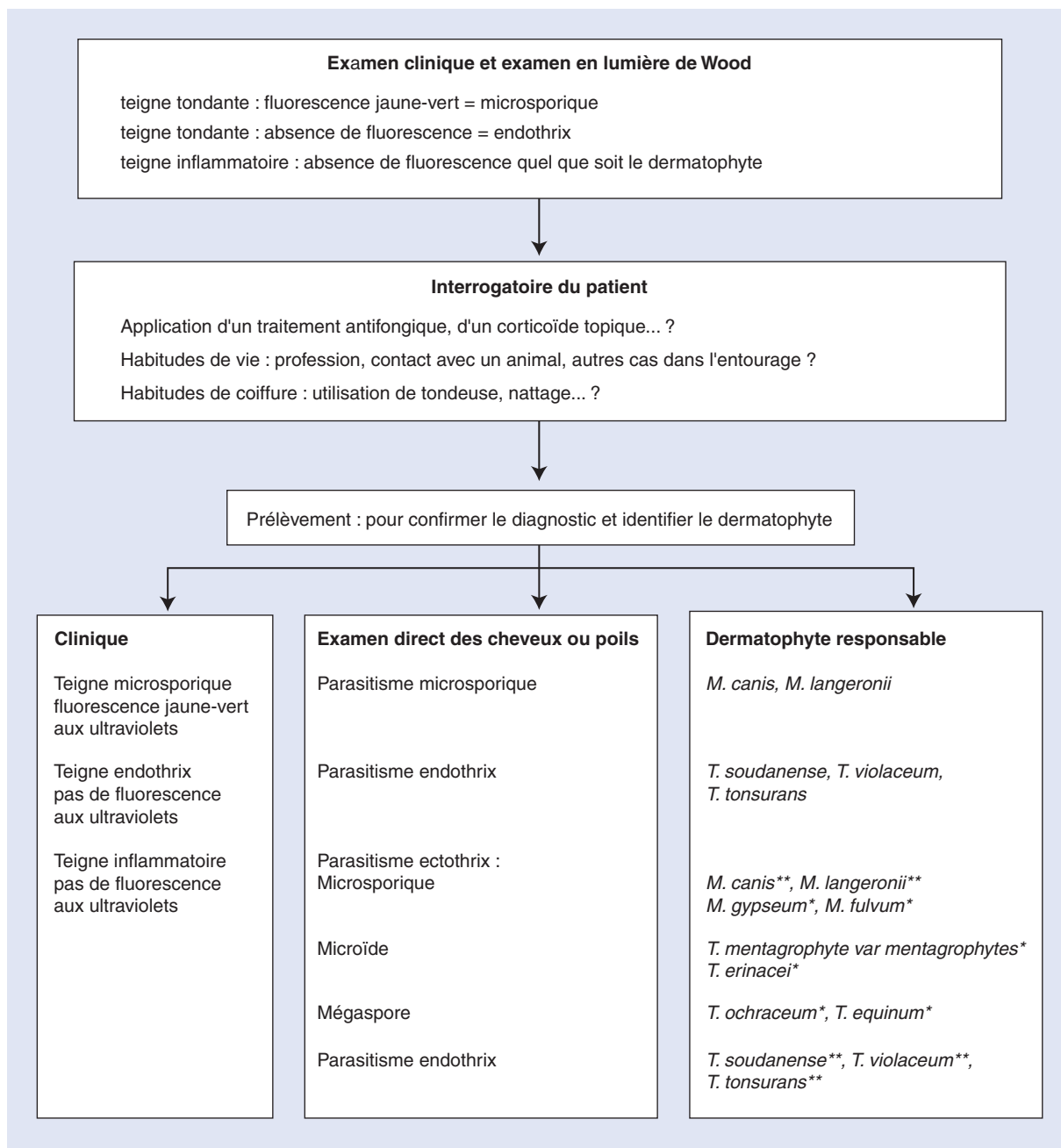
Le diagnostic de pityriasis versicolor est confirmé par la présence de spores en grappe et de courts filaments à paroi épaisse à l'examen microscopique du ruban de Cellophane (Fig. 11) et celui de folliculite à *Malassezia* sp. par la mise en évidence d'un paquet de spores de *Malassezia* sp. (aspect des spores en « assiettes creuses hexagonales ») obstruant un follicule pilosébacé.

## ■ Culture

Elle est indispensable pour préciser le nom du champignon pathogène. La date de rendu de l'examen varie en fonction de la rapidité de pousse du champignon.

Un examen incriminant *Malassezia* sp. comme agent pathogène est rendu en 24 heures sur le simple examen direct. La culture n'a aucun intérêt.

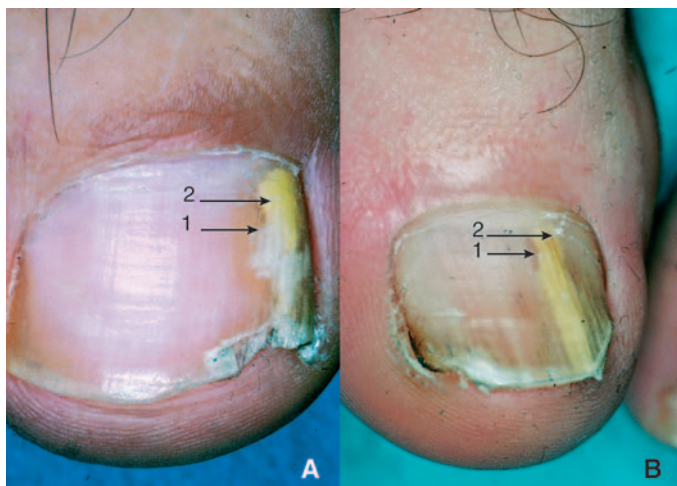




**Figure 4.** Arbre décisionnel. Examen mycologique d'une teigne du cuir chevelu ou de la barbe (*Trichophyton rubrum* est responsable de teigne de la barbe mais exceptionnellement d'une teigne du cuir chevelu). \* Toujours responsable de teigne inflammatoire ; \*\* parfois responsable de teigne inflammatoire, en particulier après application d'une corticothérapie locale.



**Figure 5.** Onychomycose latérodistale à dermatophyte : hyperkératose sous-unguéale et onycholyse. Prélèvement à la jonction ongle sain-ongle malade.



**Figure 6.** 1. Découpage à la pince à ongles jusqu'à la jonction ongle sain-ongle parasité ; 2. grattage du lit de l'ongle : obtention d'une poudre jaunâtre.

Le résultat complet d'un examen mycologique pour une recherche de candidose est rendu en 2 à 4 jours. L'identification du *Candida* nécessite des tests complémentaires (repiquage sur milieu chromogène, galerie d'utilisation des sucres).

La culture d'un dermatophyte est plus longue et demande 2 à 3 semaines ou davantage. Dans 90 % des cas, il s'agit de *Trichophyton rubrum* dont l'identification correcte des colonies sur les milieux de culture nécessite 3 semaines d'incubation.

Les milieux de culture recommandés sont les milieux gélosés de Sabouraud contenant des antibiotiques (gentamicine, chloramphénicol) et de la cycloheximide (actidione) afin de minimiser la pousse simultanée des bactéries et des moisissures contaminant la surface cutanée. C'est sur les milieux gélosés de Sabouraud, utilisés par les premiers mycologues, que les caractères d'identification des dermatophytes ont été précisés. Certains autres milieux de culture comme le Dermatophyte Test Medium® (DTM) ne sont pas recommandés et sont source d'erreur.

Cependant, certaines souches de champignons ne présentent pas les caractères usuels de reconnaissance lors de la primoculture. Il est alors nécessaire d'effectuer des repiquages sur des milieux spéciaux leur permettant d'exprimer leur fructification ou l'émission d'un pigment caractéristique. Ceci retarde d'autant le rendu de l'examen (milieu peptoné pour *Microsporum persicolor*, milieu pomme de terre dextrose agar pour le pigment jaune orangé de *Microsporum canis*, milieu de Borelli pour le pigment rouge de *Trichophyton rubrum*, milieu de Czapeck pour *Aspergillus*...).

Cette identification par la culture permet de mener au mieux l'enquête épidémiologique et de retrouver la source primaire de l'infection fongique (Fig. 12).



**Figure 8.** Onychomycose à *Candida albicans*. 1. Gratter sous le repli sus-unguéal avec un vaccinostyle ou avec un objet équivalent (pointe de ciseau...). 2. Découper à la pince à ongles les zones latérales et gratter le lit de l'ongle.

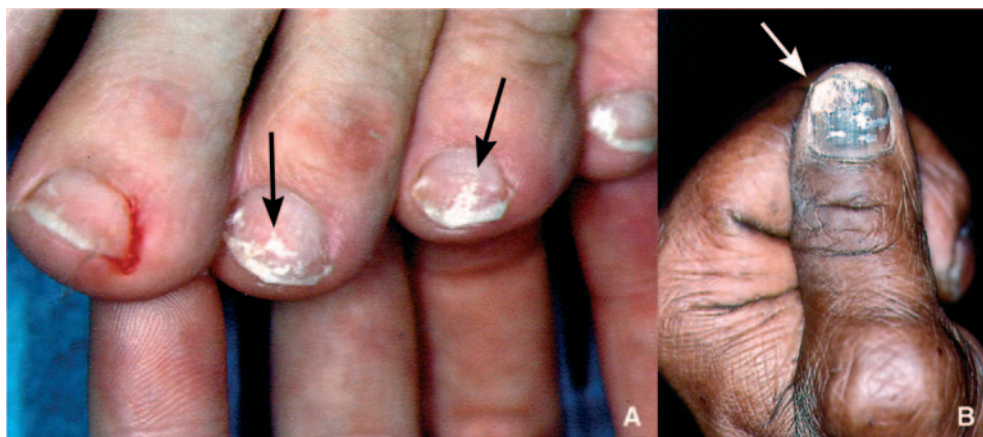
## ■ Interprétation du résultat

La réponse du biologiste doit être une aide à la prise de décision thérapeutique du clinicien.

La présence d'un dermatophyte sur les milieux de culture associée à celle de filaments mycéliens septés et réguliers confirme le diagnostic de dermatophytose sans ambiguïté.

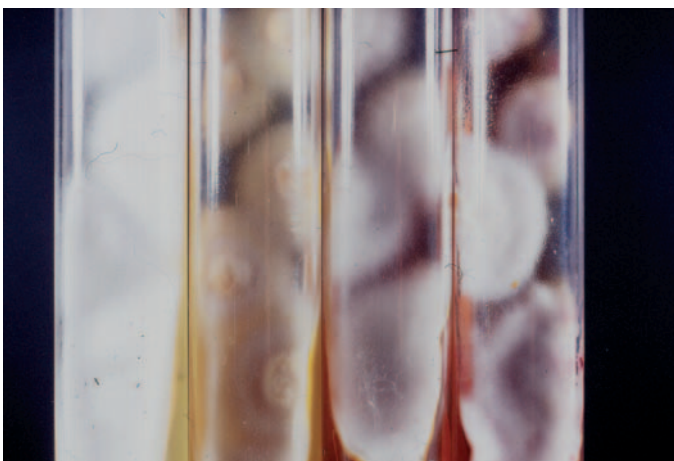
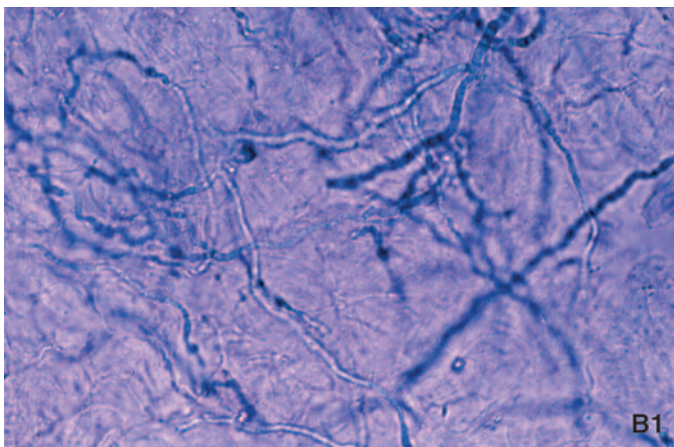
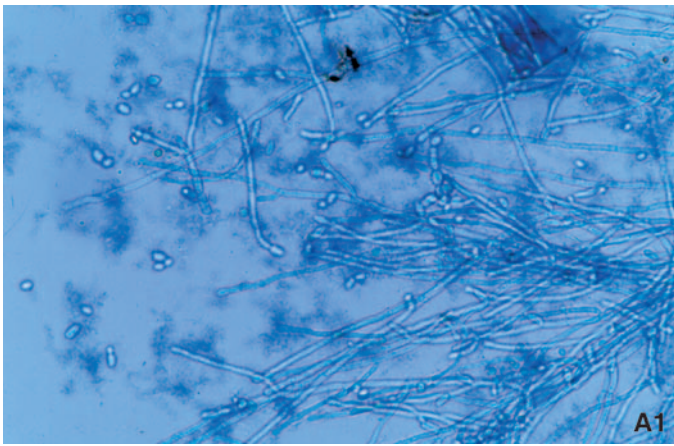
La présence de pseudofilaments à l'examen direct et l'isolement en culture de *Candida albicans*, qui n'est pas normalement présent sur une peau saine, confirment le diagnostic de candidose.

La situation est plus ambiguë s'il s'agit d'un *Candida non albicans* ou s'il s'agit d'une moisissure. *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Trichosporon* sp. appartiennent à la flore cutanée en particulier au niveau des pulpes des doigts et des orteils ou dans la région périnéale pour *Trichosporon* sp. L'examen direct est alors d'une grande aide pour distinguer leur rôle comme simples agents colonisateurs cutanés d'une affection dermatologique relevant d'une autre étiologie de celui d'un pathogène fongique. Isoler une moisissure d'un prélèvement cutané n'implique nullement sa pathogénicité. Les *Scytalidium* sp. (*Scytalidium dimidiatum* et *Scytalidium hyalinum*) représentent une exception car leur comportement naturel est identique à celui d'un dermatophyte. Leur présence sur les milieux de culture avec présence à l'examen direct de fins filaments septés permet de porter le diagnostic de scytalidiose. Les autres moisissures, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus*,



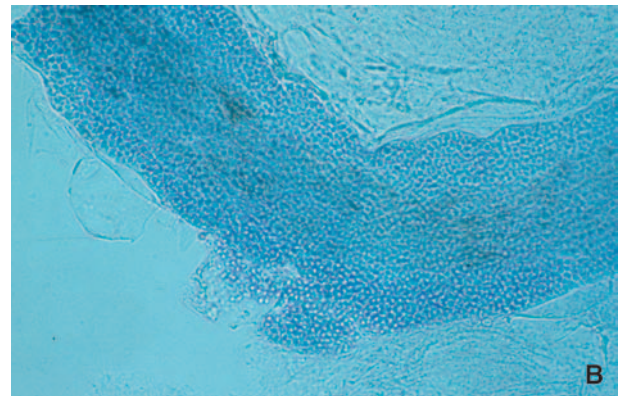
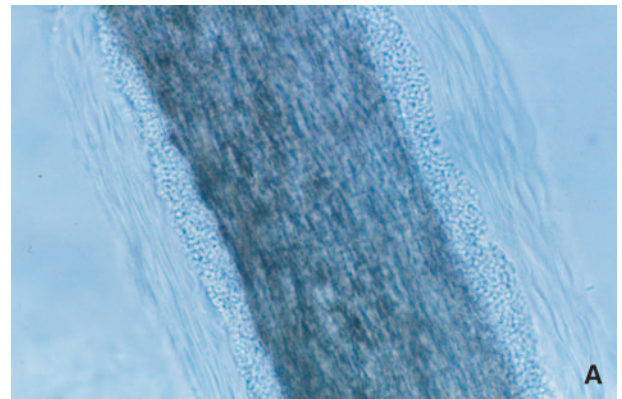
**Figure 7.** Après une toilette de la tablette avec de l'alcool, grattage superficiel avec un grattoir de Vidal ou un scalpel pour obtenir une poudre blanche. Ce geste est également thérapeutique.



**Figure 9.**

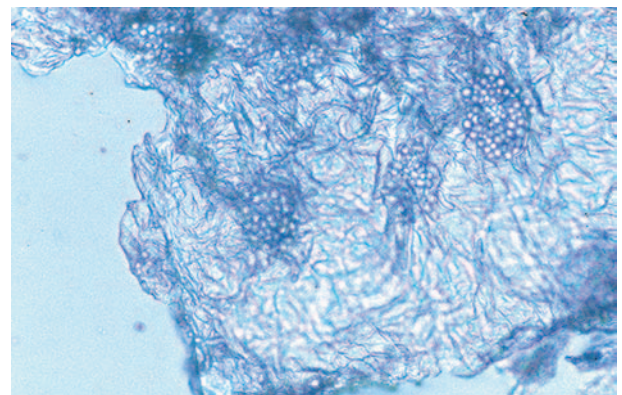
**A.** Candidose. Examen direct (noir chlorazol) : pseudofilaments et blastospores. Culture : colonies de levure.

**B.** Dermatophytose. Examen direct (noir chlorazol) : filaments mycéliens septés réguliers. Culture : colonies de *Trichophyton rubrum*.

**Figure 10.** Prélèvement d'une teigne du cuir chevelu : examen direct au microscope (coloration au noir chlorazol E).

**A.** Parasitisme microsporique.

**B.** Parasitisme endothrix.

**Figure 11.** Pour rechercher un pityriasis versicolor : après un léger grattage des lésions, appliquer un ruban de scotch transparent, et le coller sur une lame porte-objet. Présence de filaments et de spores en grappes.

*Penicillium*, ... omniprésentes dans notre environnement (plantes vertes, terre, zones humides...) sont capables de coloniser la tablette unguéale et la zone distale hyperkératosique d'une onychopathie d'étiologie traumatique, psoriasique ou autre. Porter le diagnostic d'onychomycose à moisissure n'est donc pas simple et impose de répéter le prélèvement unguéal. Le second prélèvement, pratiqué avec encore plus de soin que le premier, doit montrer à l'examen direct des filaments mycéliens compatibles avec la moisissure et la culture, réalisée sur plusieurs tubes de milieu gélosé de Sabouraud, doit permettre d'isoler la moisissure en culture pure sur tous les tubes en l'absence de colonies de dermatophyte (Fig. 13).

En dehors d'une biopsie réalisée à la jonction ongle sain-ongle malade et comportant le lit de l'ongle, un prélèvement histologique est peu contributif au diagnostic d'onychomycose car il est habituellement réalisé sur un découpage de la partie distale de la tablette unguéale. Il ne permet donc pas la





**Figure 12.** Toujours rechercher le foyer primaire associé.

distinction entre rôle de colonisateur et rôle d'agent pathogène d'une moisissure. Il n'apporte pas plus de renseignements qu'un examen mycologique direct effectué dans un laboratoire spécialisé en mycologie et ne préjuge pas de l'identification du champignon. C'est pourquoi l'examen mycologique classique (examen direct et culture) est reconnu comme l'examen de référence (le « gold standard »).

## ■ Cas particuliers

Il s'agit de l'aide du prélèvement mycologique au diagnostic d'une lésion cutanée évocatrice d'une mycose cutanée ou sous-cutanée dite « tropicale » (mycétome, chromomycose, histoplasmosse, blastomycose ...) ou d'une mycose cutanée opportuniste chez un patient présentant une immunodépression (cryptococcose, alternariose, infection à *Scopulariopsis*) (Fig. 14).

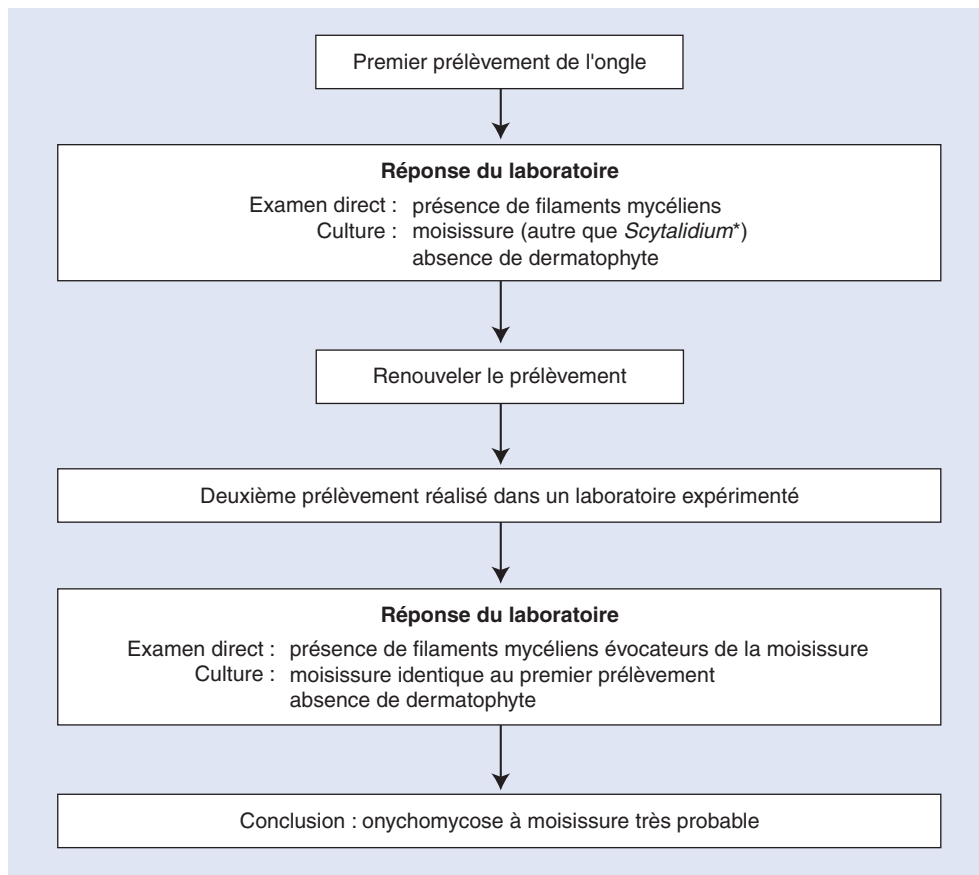
Mis à part le mycétome et la chromomycose dont la présentation clinique est assez évocatrice, il s'agit souvent

d'une lésion granulomateuse, parfois ulcérée dont le diagnostic étiologique ne peut être porté sur la symptomatologie.

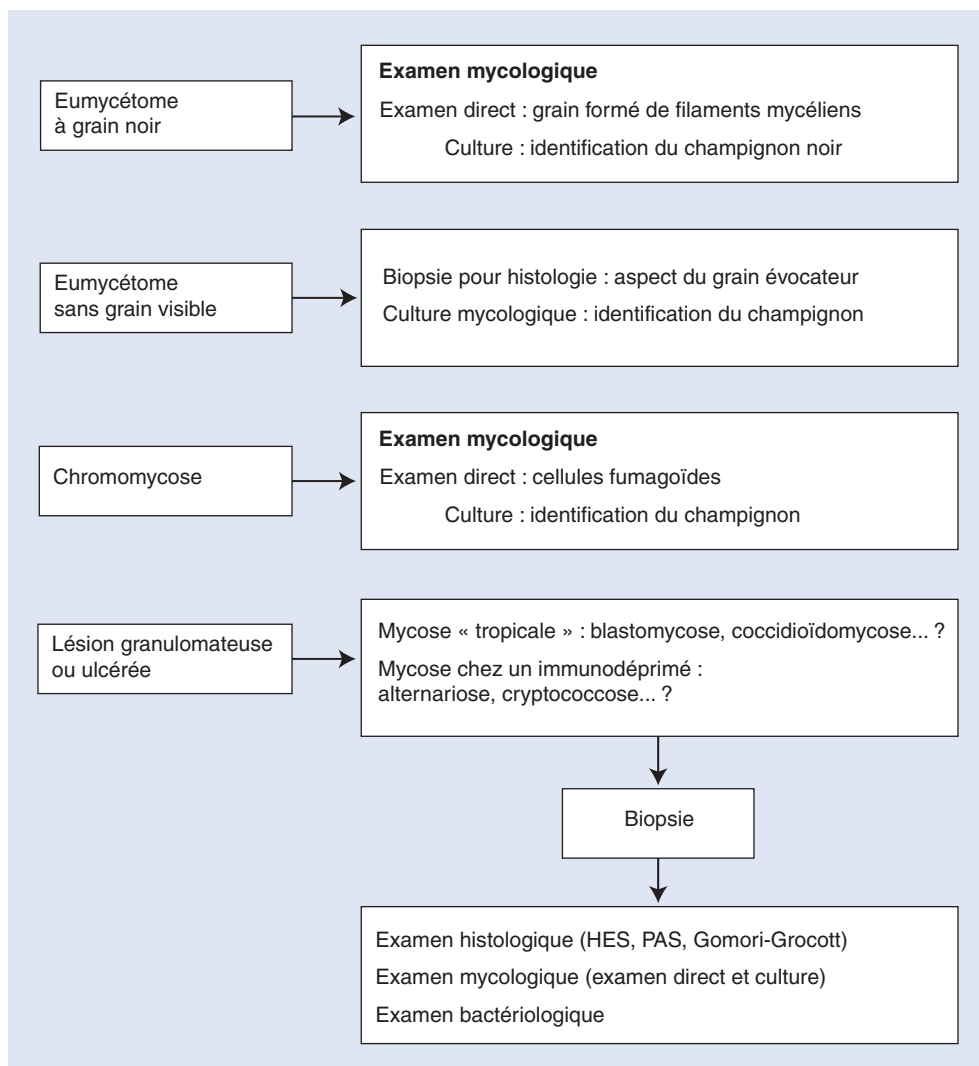
Un eumycétome est défini par l'émission de grains noirs ou blancs. Les grains noirs sont le plus souvent visibles dans le produit d'écoulement des fistules et peuvent être recueillis par le mycologue. L'examen direct au microscope confirme qu'ils sont constitués de filaments fongiques et la culture sur les milieux usuels de Sabouraud permet d'identifier l'espèce du champignon responsable. Si le mycétome n'est pas à grains noirs, une biopsie est justifiée pour pratiquer un examen histopathologique et une mise en culture (Fig. 15).

Une chromomycose est définie par la présence de cellules fumagoïdes (Fig. 16) dont la présence peut être rapidement confirmée par le mycologue après examen direct au microscope du produit de grattage des squames. Celui-ci est également mis en culture pour préciser le champignon responsable.

Dans les autres cas, une biopsie cutanée d'emblée est nécessaire. Cette biopsie est partagée en trois parties : une partie pour le laboratoire de bactériologie, une partie pour le laboratoire d'anatomopathologie et une partie pour le laboratoire de myco-

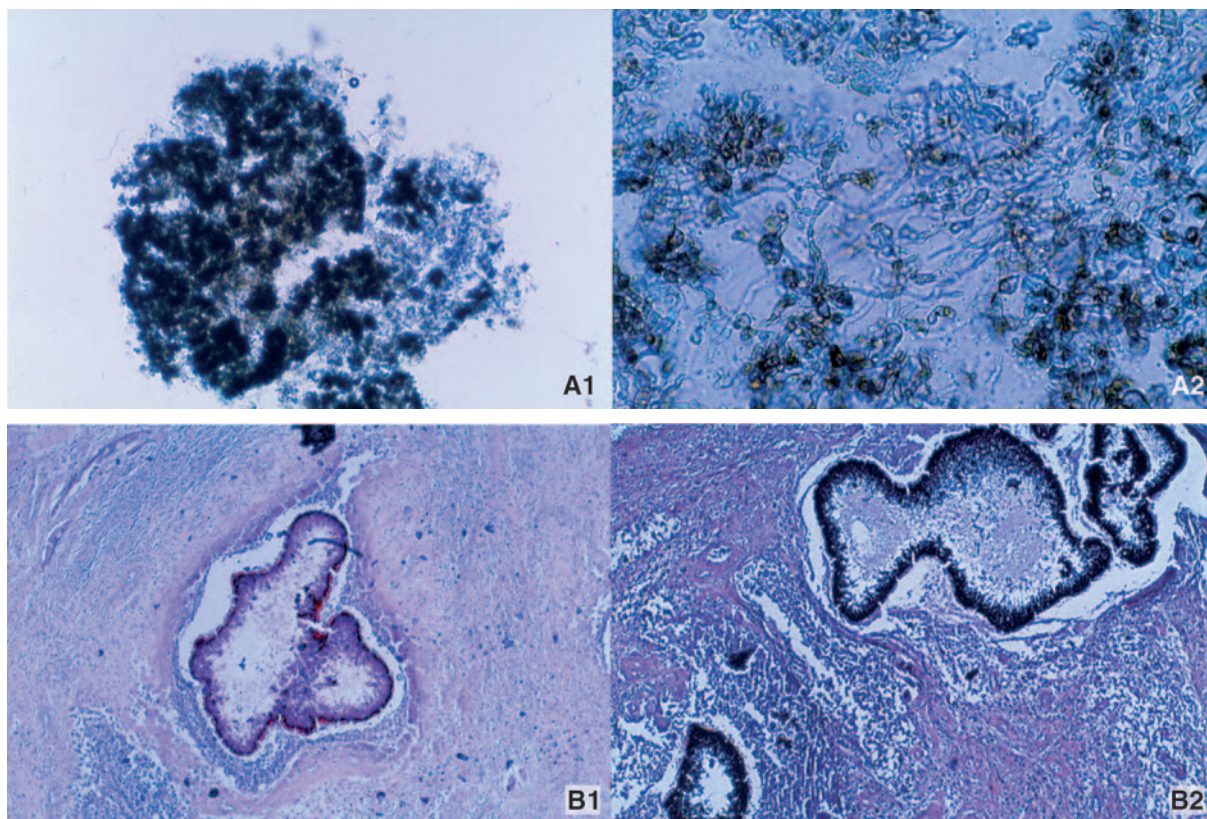


**Figure 13.** Arbre décisionnel. Onychomycose à moisissure. \* *Scytalidium dimidiatum* et *Scytalidium hyalinum* sont toujours pathogènes.



**Figure 14.** Arbre décisionnel. Mycoses dites « tropicales et opportunistes ».

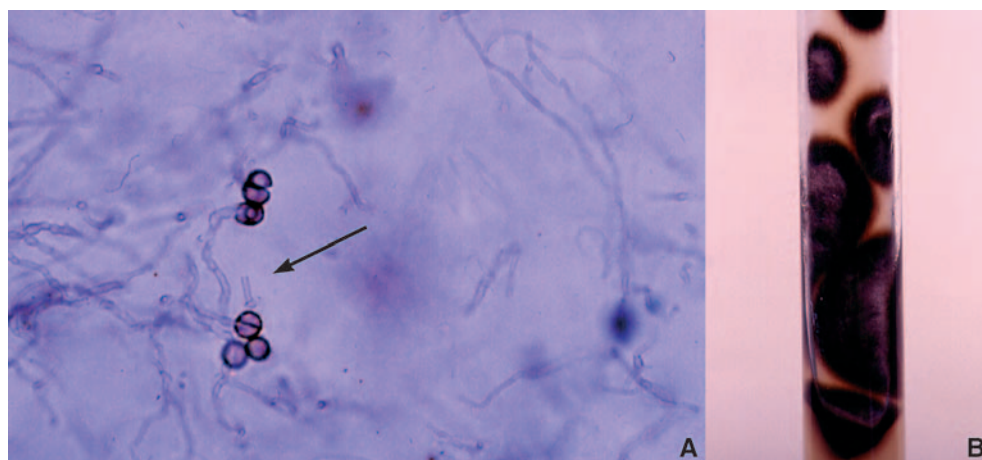




**Figure 15.** Mycetome à grains noirs.

**A.** Examen direct d'un grain noir au microscope.

**B.** Grain en histologie : coloration par l'acide périodique Schiff (PAS) et par le Gomori-Grocott.



**Figure 16.** Chromomycose.

**A.** Examen direct : cellules fumagoïdes.

**B.** Culture : champignon noir.

logie. Au laboratoire d'histopathologie, des colorations spécifiques (colorant la paroi des champignons), telles que la coloration argentique de Gomori-Grocott et la coloration par l'acide Schiff périodique (PAS) doivent être pratiquées. Une hypothèse diagnostique peut être portée sur l'aspect d'éléments fongiques visibles dans le tissu cutané prélevé. Cependant, cet examen ne permet pas de préciser le nom du champignon responsable.

Au laboratoire de mycologie, un examen direct au microscope et une culture sont pratiqués. L'examen direct permet immédiatement de confirmer la présence d'une mycose cutanée. L'identification du champignon responsable ne peut être connue que par l'étude des colonies fongiques qui ont poussé sur les milieux de culture. Une détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) est parfois utile pour choisir l'antifongique qui semble être le plus actif vis-à-vis du champignon responsable (souvent champignons noirs ou moisissures).

## ■ Conclusion

Le résultat d'un examen mycologique tel qu'il est adressé au clinicien doit prendre en compte l'aspect clinique des lésions, l'histoire personnelle et médicale du patient, les données de l'examen direct et de la culture. Ces données doivent être en parfaite harmonie.

Toute rupture de cette harmonie justifie de reprendre les différentes étapes de l'examen mycologique. Il faut refaire l'examen direct si celui-ci est négatif alors qu'un dermatophyte a poussé sur les milieux de culture. Il faut réensemencer des tubes de culture si celle-ci est stérile alors qu'il existe des filaments mycéliens apparemment vivants à l'examen direct. Cependant, la concordance n'est jamais de 100 %. D'après les études de la littérature, cette discordance, entre le résultat de l'examen direct et celui de la culture, peut aller de 60 % dans des laboratoires peu spécialisés à 4-6 % dans les laboratoires de



## “ Points forts

- L'examen mycologique s'impose chaque fois qu'un traitement antifongique systémique doit être proposé devant des lésions cutanées disséminées, une atteinte unguéale ou une atteinte pilaire, folliculite, teigne du cuir chevelu ou de la barbe. Il est également indispensable chaque fois qu'un traitement prescrit sur l'aspect clinique des lésions est en échec ou lorsque les lésions sont récidivantes.
- Le prélèvement est réalisé après une toilette au savon neutre le jour de l'examen et un brossage des ongles si ceux-ci doivent être prélevés, avant toute prescription d'antifongique. Une fenêtre thérapeutique est nécessaire s'ils ont été débutés : 4 semaines pour les traitements locaux et la griséofulvine per os, 3 mois pour les solutions filmogènes et la prescription de terbinafine orale.
- Le prélèvement est l'étape capitale : de sa qualité découle la qualité de l'ensemble de l'examen mycologique (examen direct et culture). Il doit être réalisé avec un grand soin et prend du temps. La technique doit être adaptée au type de lésion clinique. Il fait appel à une bonne connaissance de la clinique afin de sélectionner au mieux la zone à prélever, là où le champignon est bien vivant.
- L'examen direct confirme l'origine mycosique de la lésion clinique et peut déjà orienter vers l'agent pathogène causal pour un œil averti. Son résultat peut être transmis aux cliniciens en quelques heures.
- La culture est indispensable pour préciser le nom du champignon pathogène. La date de rendu de l'examen varie en fonction de la rapidité de pousse du champignon.

Un examen incriminant *Malassezia* sp. comme agent pathogène est rendu en 24 heures sur le simple examen direct. La culture n'a aucun intérêt.

Le résultat complet d'un examen mycologique pour une recherche de candidose est rendu en 2 à 4 jours. L'identification du *Candida* nécessite des tests complémentaires (repiquage sur milieu chromogène, galerie d'utilisation des sucres).

La culture d'un dermatophyte est plus longue et demande 2 à 3 semaines ou davantage. Dans 90 % des cas, il s'agit de *Trichophyton rubrum* dont l'identification correcte des colonies sur les milieux de culture nécessite 3 semaines d'incubation.

- Cette identification par la culture permet de mener au mieux l'enquête épidémiologique et de retrouver la source primaire de l'infection fongique.
- La réponse du biologiste doit être une aide à la prise de décision thérapeutique du clinicien.
- Le résultat d'un examen mycologique tel qu'il est adressé au clinicien doit prendre en compte l'aspect clinique des lésions, l'histoire personnelle et médicale du patient, les données de l'examen direct et de la culture. Ces données doivent être en parfaite harmonie.

mycologie les plus compétents. L'insatisfaction d'un clinicien à la vue du résultat d'un examen mycologique, en se confrontant aux lésions cliniques qu'il observe, doit le motiver pour renouveler cet examen. Il ne doit pas se contenter de son regard clinique pour proposer un traitement à son patient sans avoir obtenu une certitude diagnostique.

La plupart des soi-disant « échecs thérapeutiques » relèvent généralement d'une erreur diagnostique, d'un mauvais choix thérapeutique ou d'une prise en charge insuffisante du patient. Si des antifongiques très actifs sont disponibles, leur spectre d'activité peut néanmoins se limiter à certaines espèces fongiques. La griséofulvine, active uniquement sur les dermatophytes, demeure, de reconnaissance internationale, le meilleur traitement des teignes quel qu'en soit le dermatophyte responsable. La terbinafine est l'antifongique le plus efficace sur les dermatophytoses de la peau glabre et des ongles à l'exception des teignes mais son action est décevante dans les candidoses unguéales et nulle dans le pityriasis versicolor. Aucun antifongique systémique disponible en France ne permet de stériliser une onychomycose à moisissure.

L'efficacité du traitement d'une dermatomycose implique de choisir le ou les médicaments les mieux adaptés après avoir porté un diagnostic clinicobiologique correct reposant principalement sur les résultats du prélèvement mycologique.



## ■ Références

- [1] Lacroix C, Baspeyras M, De la Salmonière P, Benderdouche M, Couprie B, Accoceberry I, et al. Tinea pedis in european marathon runners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;**16**:139-42.
- [2] Feuilhade de Chauvin M, Lacroix C. Épidémiologie des teignes du cuir chevelu (mise au point). *Presse Med* 2001;**30**:499-504.
- [3] Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**(6Pt2):S3-S8.
- [4] Foulet F, Cremer G. Prélèvements et diagnostics mycologiques des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* 2003;**130**:1244-7.
- [5] Feuilhade de Chauvin M. New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;**19**(suppl1):20-4.

M. Feuilhade de Chauvin (martine.feuilhade-de-chauvin@sls.aphp.fr).

C. Lacroix.

Laboratoire de mycologie, Hôpital Saint Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Feuilhade de Chauvin M., Lacroix C. Examen mycologique en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-075-B-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Examens virologiques utiles en dermatologie

N Dupin  
P Bossi  
V Calvez

**Résumé.** – De nombreux virus ont une expression cutanée, le plus souvent sous forme de rash, mais également sous forme de lésion plus spécifique. Le diagnostic de nombreuses manifestations cutanées en rapport avec une infection virale peut, dans la majorité des cas, être suspecté cliniquement. L'aspect atypique d'une lésion peut néanmoins nécessiter une confirmation virologique. L'utilité d'une exploration virologique doit tenir compte de son aide au diagnostic de la dermatose, de son implication thérapeutique éventuelle en cas de positivité, de son intérêt dans le diagnostic d'une affection sous-jacente (comme pour les virus des hépatites et le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Il ne convient pas d'être systématique et de prescrire l'ensemble des examens virologiques à notre disposition : chaque examen prescrit doit être justifié. Les outils diagnostiques virologiques utiles en dermatologie sont nombreux et variés : cytodiagnostics, isolement du virus sur culture cellulaire, techniques immunoenzymatiques, sérologies, techniques de biologie moléculaire. Il ne faut pas oublier que l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée peut, dans certains cas, être spécifique d'un type de virus donné.

L'isolement viral sur culture cellulaire, quand cela est possible, représente l'examen de choix. L'effet cytopathogène oriente le diagnostic. La confirmation peut alors être réalisée avec l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques. Avec les nouvelles techniques de biologie moléculaire, une ère nouvelle s'ouvre pour les diagnostics virologiques en dermatologie.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La peau entretient une relation privilégiée avec les virus. La sémiologie dermatologique des infections virales est variée et recouvre bon nombre des lésions dermatologiques dites élémentaires. Les mécanismes impliqués dans le déclenchement des dermatoses virales sont parfois liés directement à l'effet cytopathique du virus sur les cellules de la peau comme pour les herpès simplex virus 1 et 2 et le virus varicelle-zona (*varicella zoster virus* [VZV]). Dans d'autres cas, les mécanismes sont plus complexes et résultent d'une action indirecte du virus sur la peau par le biais d'une réaction immunologique comme dans le cas des virus des hépatites B et C (c'est-à-dire vascularite avec cryoglobulinémie). Certains virus comme les papillomavirus humains (PVH), le virus HTLV-1 (*Human T-Cell leukemia/Lymphoma virus type 1*) et plus récemment l'herpès virus de type 8 (*human herpesvirus 8* ou HHV-8) sont impliqués dans des pathologies tumorales cutanées et muqueuses. Ces virus sont équipés de gènes impliqués dans les mécanismes de régulation cellulaire et représentent une cible thérapeutique potentielle pour ces néoplasies « viro-induites ».

Les virus responsables de lésions cutanées sont dominés par les infections secondaires au groupe des herpès virus. Cependant de

nombreux virus peuvent être responsables de lésions cutanées (*tableau I*). Quel que soit le virus incriminé, une notion d'épidémie, un bon interrogatoire et un examen clinique complet permettent fréquemment d'orienter le diagnostic virologique. L'utilité d'une exploration virologique doit tenir compte :

- de son aide au diagnostic de la dermatose ;
- de son implication thérapeutique éventuelle en cas de positivité ;
- de son intérêt dans le diagnostic d'une affection sous-jacente (comme pour les virus des hépatites et le VIH) (*tableau II*).

La justification du choix d'un examen en pratique virologique doit alors être judicieusement posée. Il ne convient pas d'être systématique et de prescrire l'ensemble des examens virologiques à notre disposition. Enfin, il faut garder en mémoire qu'un examen virologique est coûteux (*tableau III*) et qu'un résultat peut être long à obtenir, ne permettant ainsi qu'un diagnostic rétrospectif.

Les outils diagnostiques virologiques utiles en dermatologie sont nombreux et variés : cytodiagnostics et histologie, isolement du virus sur culture cellulaire, techniques immunoenzymatiques, sérologies, techniques de biologie moléculaire.

Deux approches permettent la mise en évidence de l'implication d'un virus dans une pathologie dermatologique<sup>[17, 20]</sup>. Le diagnostic direct permet de mettre en évidence le virus lui-même ou l'un de ses constituants. Ces différentes structures peuvent être retrouvées à l'état libre ou au niveau de cellules infectées. Le diagnostic indirect repose sur la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs constituants du virus. Enfin, il ne faut pas oublier que l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée peut, dans certains cas, être spécifique d'un type de virus donné.

Nicolas Dupin : Chef de clinique, service de dermatologie-vénérologie, hôpital Tarnier, 89, rue d'Assas, 75679 Paris cedex 14, France ; service de virologie, CERVI.

Philippe Bossi : Chef de clinique, service de maladies infectieuses.

Vincent Calvez : Assistant hospitalo-universitaire, service de virologie, CERVI.

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Tableau I. – Principaux virus responsables de lésions cutanées.			
Famille	Génome	Espèce virale	Dermatose
Adenoviridae	ADN db	Adénovirus	Exanthème
Herpesviridae	ADN db	Herpès simplex 1 et 2	Herpès Gingivostomatite Érythème polymorphe Ulcérations torpides Varicelle Zona Ulcérations chroniques
		Varicelle zona	Exanthème
		Cytomégalovirus	Syndrome mononucléosique Ulcérations péri-orificielles Vascularite leucocytoclasique
		Epstein-Barr	Syndrome mononucléosique Syndrome de Gianotti-Crosti Érythème polymorphe Pustulose exanthématique Ulcérations muqueuses aiguës Syndrome de Goujerot-Sjögren
		HHV-6 HHV-7 HHV-8	Exanthème subit Pityriasis rosé de Gibert ? Maladie de Kaposi
Papovaviridae	ADN bd	Papillomavirus (plus de 80 types)	Verrues Condylomes, maladie de Heck Épidermodysplasie verruciforme Carcinomes intraépithéliaux
Parvoviridae	ADN sb	Parvovirus B19	Mégalérythème épidémique Vascularite leucocytoclasique Éruption en « gants et chaussettes »
Poxviridae	ADN db	Orf	<i>Ecthyma contagiosum</i> Érythème polymorphe Dermite pustuleuse généralisée Nodules des trayeurs (lié à un parapoxvirus proche de l’Orf)
		Vaccine Molluscum contagiosum	Vaccine <i>Molluscum contagiosum</i>
Hepadnaviridae	ADN db	Hépatite B	Ictère, prurit chronique, urticaire Vascularite ± cryoglobulinémie Périartrite noueuse Porphyrie cutanée tardive Lichen plan ? Éruption en « gants et chaussettes » Dermohypodermite
Togaviridae	ARN sb	Hépatite C	Ictère, purit chronique, urticaire Vascularite ± cryoglobulinémie Porphyrie cutanée tardive Lichen plan ?
		Rubéole	Rubéole
Retroviridae	ARN sb (× 2)	VIH	Exanthème, ulcérations muqueuses Porphyrie cutanée tardive Réactivation de viroses cutanées Psoriasis de novo ? FLR
Flaviridae	ARN sb	Fièvre jaune	Ictère, hémorragies
Arenoviridae	ARN sb	Lassa	Hémorragies
Bunyaviridae	ARN sb	Hantaan	Hémorragies
Filoviridae	ARN sb	Ebola, Marburg	Hémorragies

db : double brin ; sb : simple brin ; PAN : périartérite noueuse ; FLR : syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ; Orf : dermatite pustuleuse contagieuse ovine .

Histologie cutanée et cytodiagnostic

L’histologie cutanée et le cytodiagnostic permettent, dans certains cas, de porter le diagnostic d’infection virale. Ces examens simples sont souvent d’un grand apport sur certains terrains (patients infectés par le VIH ou atteints d’une autre immunosuppression) où les lésions élémentaires peuvent revêtir un aspect atypique. Trois familles de virus sont identifiables par l’histologie cutanée : les herpès virus (fig 1), les poxvirus (fig 2) et les papovavirus. Les inclusions virales en sont les éléments morphologiques les plus caractéristiques. Ces inclusions virales sont nucléaires dans le cas

des herpès virus et des papovavirus et cytoplasmiques et basophiles dans les cas des poxvirus. On peut également observer des modifications cellulaires avec ballonnisation et acantholyse dans le cas des infections par un herpès virus ou de vacuolisations périnucléaires pour les koilocytes des condylomes. L’histologie peut également mettre en évidence des modifications architecturales épidermiques avec acanthose et papillomatose pour les papovavirus et aspect en « corbeille de fruits » (fig 2) pour les molluscum contagiosum.

Le cytodiagnostic est un examen simple, réalisable en quelques minutes. Il s’effectue par grattage au vaccinostyle du plancher d’une



Tableau II. – Principales situations dermatologiques nécessitant des explorations virologiques.

Terrain	Virus	Examens
Sujet tout. venant		
Vascularite	VHB	AgHBs/AcHBc
	VHC	Elisa
	VIH	Elisa
	± Parvo B19 (femme enceinte)	Elisa IgM, PCR
Porphyrie cutanée tardive	VHB	AgHBs/AcHBc
	VHC	Elisa
	VIH	Elisa
Psoriasis de novo	VIH	Elisa
Zona du sujet jeune	VIH	Elisa
Condylomes	VIH	Elisa
Herpès génital	VIH	Elisa
Patient immunodéprimé		
Ulcérations chroniques	HSV	Histologie
		Cytodiagnostic
	CMV	Isolement viral
		PCR ?
	VZV	Histologie
		Cytodiagnostic
Zona résistant	VZV	Isolement viral
		Antivirogramme
	VZV	PCR ?
	VZV	

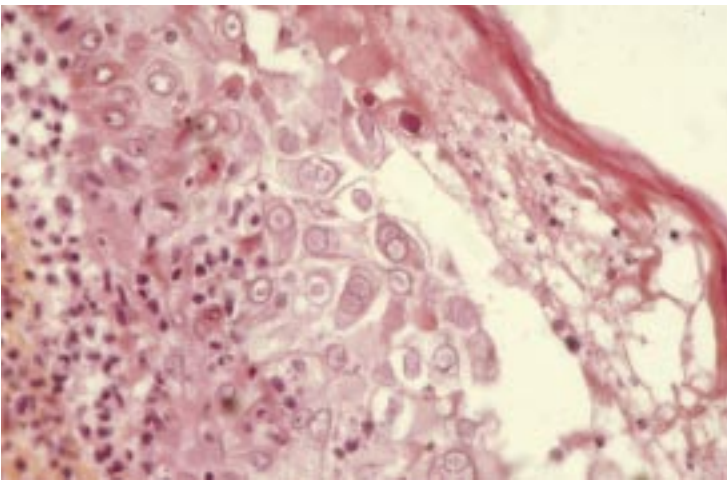
Elisa : Enzyme-linked immunosorbent assay ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; HSV : herpès simplex virus ; CMV : cytomégalovirus ; VZV : varicelle-zona virus ; PCR : polymerase chain reaction ; MST : maladie sexuellement transmissible

Tableau III. – Coûts hospitaliers des principaux examens utiles en dermatologie (décembre 1998).

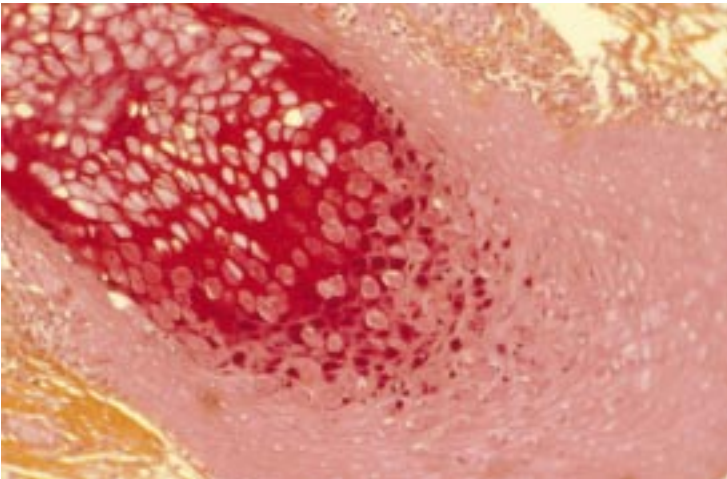
Examens virologiques	Coûts
Examens généraux	
Sérologies Elisa	126 FF
Culture sur cellules vero	180 FF
Cultures sur fibroblastes humains	180 FF
Antivirogramme	1 260 FF
Extraction ADN Qiagen®	900 FF
Extraction ARN Qiagen®	900 FF
PCR diagnostique	1 080 FF
PCR quantitative	2 700 FF
Examens spécifiques	
Antigénémie CMV	180 FF
Sérologie HHV -6 (IF)	126 FF
Culture HHV -6	1 080 FF
Sérologie HHV -8 (IF)	72 FF
Sérologie VHC	180 FF
HBVDNA	270 FF
Elisa VIH + Western Blot	126 + 324 = 450 FF

Elisa : Enzyme-linked immunosorbent assay ; PCR : polymerase chain reaction.

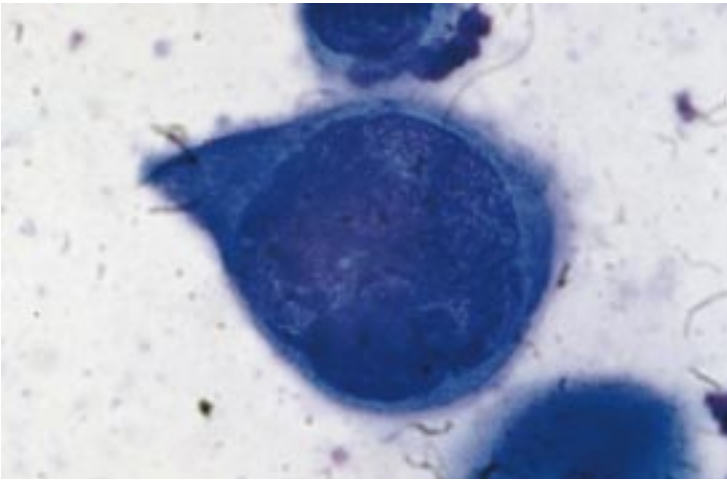
vésicule et étalement sur une lame. On utilise une colarion standard (Giemsa®) qui, en cas d’infection par un herpès simplex virus 1 ou 2, ou par le VZV, permet la visualisation de l’effet cytopathogène



1 Aspect histologique de lésions par un virus du groupe herpès avec présence de cellules volumineuses à noyau « vitreux » et inclusions éosinophiles (× 400, coloration par l'hématoxyline-éosine-safran [HES]) (cliché du docteur Jacqueline Guillemette).



2 Biopsie de molluscum contagiosum, aspect caractéristique en « corbeille de fruits » (× 400, coloration par l'hématoxyline-éosine-safran [HES]) (cliché du docteur Jacqueline Guillemette).



3 Cytodidagnostic de lésion par un virus du groupe herpès (× 1000, coloration May-Grünwald-Giemsa) (cliché du docteur Jacqueline Guillemette).

avec des cellules épithéliales de grande taille, acantholytiques, ballonnées et multinucléées (fig 3). Dans le cas des molluscum contagiosum, le cytodidagnostic permet d’observer les corpuscules intrakératinocytaires caractéristiques.

## Examens virologiques en dermatologie

### MÉTHODES DIRECTES

#### ■ Isolement du virus

L'isolement du virus sur culture cellulaire représente la méthode de choix et de référence pour de nombreux virus, permettant ainsi leur identification et leur typage<sup>[31]</sup>. En dermatologie, l'isolement d'un virus n'est concevable qu'à partir d'un liquide, vésiculaire ou bulleux, ou d'une lésion ulcérée. Les liquides doivent être ponctionnés à l'aide d'une fine aiguille et ensuite placés dans un liquide de transport approprié. Pour une lésion ulcérée, un écouvillonnage de la périphérie ou de la base de cette lésion doit être réalisé. Il est possible, après expression de l'écouvillon contre la paroi d'un tube de milieu de transport, d'ensemencer le virus sur culture cellulaire. Ces écouvillons peuvent également être étalés sur une lame que l'on sèche à l'air afin de réaliser un cytodagnostic. Dans tous les cas, ces prélèvements doivent être acheminés très rapidement au laboratoire, si possible dans de la glace, afin d'être inoculés immédiatement sur des cellules. Les milieux de transport habituellement utilisés sont constitués de protéines ou de sérum animal tamponnés et additionnés d'antibiotiques. Lorsque l'inoculation immédiate est impossible, un stockage à + 4 °C est envisageable pendant 48 heures, mais une congélation momentanée à - 70 °C est préférable.

Le choix des cellules dépend essentiellement du type de virus suspecté par la clinique. Les cultures cellulaires sont ensuite incubées à 37 °C.

Régulièrement, ces cultures sont examinées au microscope optique à la recherche d'un effet cytopathogène. Un effet cytopathogène observé sur un type de cellules donné permet d'orienter le diagnostic vers un groupe ou une famille de virus (fig 4A, B). De même, la rapidité d'apparition de cet effet peut orienter un diagnostic.

Mais le plus souvent, l'identification précise du virus n'est totalement confirmée que lorsque la culture cellulaire est couplée à des techniques de diagnostic indirect avec mise en évidence d'un antigène viral en utilisant un anticorps monoclonal par méthode d'immunofluorescence ou immunoenzymatique. Le succès de l'isolement viral dépend de la charge virale au lieu du prélèvement, de la qualité de ce prélèvement et des cellules utilisées pour la culture. La négativité d'un examen ne peut donc en aucun cas éliminer une étiologie virale à une pathologie cutanée. De plus, de nombreux virus ne poussent pas en culture de cellules comme les papillomavirus et la majorité des coxsackies.

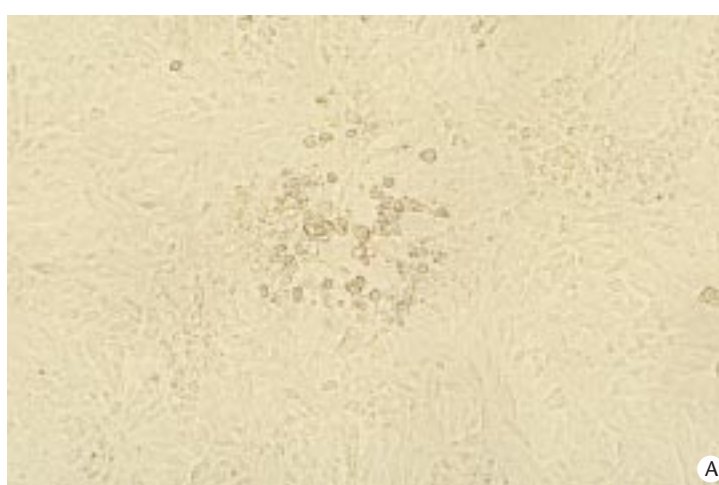
Enfin, il est à noter que dans certains cas, comme par exemple la récurrence d'un zona après traitement correctement entrepris, la culture virale permet de réaliser un antivirogramme. Ces méthodes doivent bien entendu n'être réservées qu'à des cas exceptionnels ou à la recherche.

#### ■ Microscopie électronique

Cet examen ne permet de visualiser des virus qu'à la condition que ceux-ci se trouvent en quantité importante (supérieure à 10<sup>6</sup> particules par mL). De plus, l'aspect observé n'est révélateur que de la famille de virus mais rarement de l'espèce : par exemple, l'aspect microscopique distingue les herpès virus mais ne fait pas la différence entre un herpès simplex et un VZV<sup>[18]</sup>. Les virus responsables de papillomatoses ou de molluscum contagiosum sont particulièrement bien observés en microscopie électronique. Mais cette technique est chère, nécessite un matériel imposant et ne s'applique qu'aux virus pour lesquels la culture ou les techniques immunologiques n'existent pas.

#### ■ Technique d'immunofluorescence

Cette technique permet de détecter les antigènes viraux situés en intracellulaire ou sous forme soluble à l'aide d'anticorps



4 A. Effet cytopathogène du virus varicelle-zona en foyer sur cellules fibroblastiques humaines (MRC5).  
B. Cellules rénales simiennes vero (cliché du docteur Anne-Marie Fillet).

monoclonaux spécifiques. Cette technique permet un diagnostic rapide. Elle peut être réalisée à partir du prélèvement lui-même ou sur culture cellulaire. La détection antigénique est particulièrement adaptée pour le diagnostic in situ des lésions dermatologiques d'origine virale. Les antigènes viraux peuvent être révélés de deux façons :

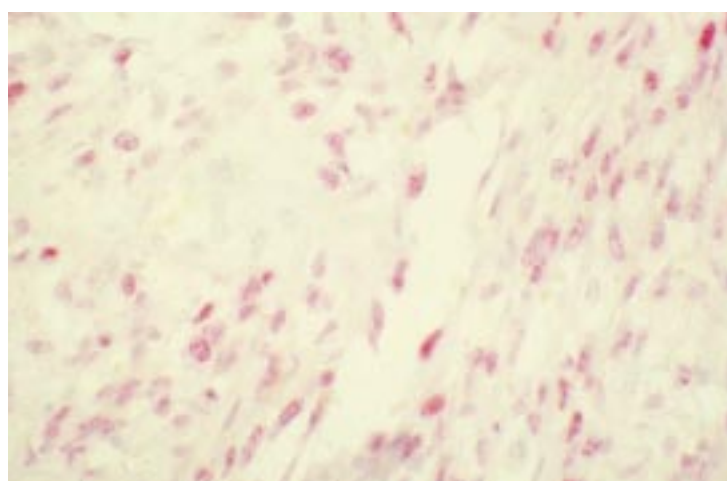
- par immunofluorescence directe où un anticorps fluorescent se fixe sur l'antigène viral ;
- par immunofluorescence indirecte où une anti-immunoglobuline fluorescente se fixe sur l'anticorps spécifique.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux détermine facilement et rapidement le type de virus responsable de lésions cutanées ou muqueuses comme un herpès virus<sup>[11]</sup>.

La positivité de cet examen dépend également de la qualité du prélèvement dermatologique et de l'expérience du lecteur des lames. Cet examen donne des résultats rapides mais est délicat à réaliser et n'est pas actuellement automatisé.

Les anticorps poly- ou monoclonaux peuvent également être utilisés sur des coupes de biopsies cutanées congelées ou fixées dans le formol. L'immunohistochimie est une technique morphologique de grande spécificité, permettant de distinguer une infection latente d'une infection lytique et de typer les cellules cibles infectées par le virus au sein de la lésion. Des anticorps poly- ou monoclonaux dirigés contre les herpès virus simplex 1 et 2, l'HHV-6 et le cytomégalovirus (CMV) sont disponibles dans le commerce. Récemment, utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène de latence de l'HHV-8, nous avons pu montrer que l'HHV-8 était présent dans les cellules fusiformes et dans les cellules endothéliales bordant les vaisseaux ectasiques au sein des lésions de Kaposi (fig 5)<sup>[12]</sup>.





**5** Aspect en immunohistochimie d'un nodule de Kaposi par l'anticorps dirigé contre la protéine de latence LNA-1 de l'HHV-8 (Human herpesvirus), plus de 90 % des cellules fusiformes ont un marquage nucléaire et piqueté ( $\times 40$ ) (cliché du docteur Nicolas Dupin).

## ■ Biologie moléculaire

### Hybridation moléculaire

L'hybridation moléculaire à l'aide de sondes nucléiques a été la seule technique capable de détecter certains virus non ou difficilement cultivables comme les PVH, le virus de l'hépatite B et plus récemment le virus de l'hépatite C. Les différentes techniques d'hybridation moléculaire permettent de mettre en évidence les acides nucléiques viraux dans des échantillons biologiques en utilisant des brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) complémentaires marqués par un radioélément (le plus souvent le phosphore 32 ou le soufre 35) ou un précurseur non radioactif (biotine ou digoxigénine).

Quatre techniques peuvent être utilisées. L'hybridation en taches, ou *dot-blot*, s'effectue sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon où les acides nucléiques extraits du prélèvement et la sonde marquée sont déposés. Le complexe acide nucléique-sonde marquée ainsi formé s'immobilise sur la membrane. Cette technique est de moins en moins employée en diagnostic virologique.

Dans la technique de Southern, après digestion par des enzymes de restriction les fragments d'ADN obtenus sont couplés à une sonde marquée [34]. Cette technique nécessite une grande quantité d'ADN relativement pur. Le Southern-blot permet de détecter et de caractériser certains virus. Dans le cas des PVH, des virus Epstein-Barr (EBV) et HHV-8, elle permet de révéler les modifications dans le génome et d'informer sur l'état intégré, épisomique (virus latent) ou linéaire (virus répliquatif) des séquences virales. Dans le cas de l'EBV et de l'HHV-8, le Southern-blot permet également d'analyser le caractère monoclonal ou polyclonal du génome [9]. Enfin, pour un grand nombre de virus, cette technique permet d'analyser les polymorphismes de restriction (RFLP) particulièrement utiles en épidémiologie moléculaire.

L'immunocapture sur phase solide (Hybrid Capture® System) consiste à effectuer une capture de l'hybride (sonde ARN/ADN viral cible) à l'aide d'un anticorps antihybride fixé sur un support solide. Cette technique est utilisée pour le diagnostic des infections à papillomavirus humains et pour la détection du CMV.

Enfin l'hybridation *in situ* (HIS) sur frottis cellulaires ou coupes tissulaires est largement utilisée en dermatologie, notamment pour l'exploration des lésions à PVH. L'HIS est une technique de grande spécificité mais de sensibilité réduite. Après avoir été fixé sur une lame, le tissu est rendu perméable à la sonde par un traitement aux protéases. Dans un second temps, le matériel cellulaire est dénaturé, soit par chauffage, soit par alcalinisation. L'hybridation se fait entre lame et lamelle, utilisant un volume minimal contenant la sonde complémentaire de la séquence à détecter. La dénaturation de la sonde et de l'acide nucléique viral est obtenue après exposition de

la lame à une température voisine de 100 °C. Un brusque refroidissement permet de maintenir la dénaturation. La renaturation est obtenue à basse température en présence de formamide qui abaisse la température de fusion de l'ADN. Autrefois laborieuse, l'HIS s'est considérablement simplifiée grâce à l'emploi des sondes isotopiques (digoxigénine). Cependant, du fait de sa sensibilité modeste, l'HIS tend à être supplantée par l'amplification *in situ* (*polymerase chain reaction* [PCR] *in situ*).

### Amplification génique [25]

L'amplification génique ou PCR permet d'amplifier de façon très importante l'acide nucléique recherché à l'aide d'une ADN polymérase et d'amorces spécifiques. La mise en évidence d'un fragment de l'acide nucléique spécifique d'un virus donné peut alors être visualisée après coloration ou par hybridation spécifique avec une sonde interne. L'amplification d'ARN viral est également possible (RT-PCR), mais nécessite une étape de transcription inverse avant l'amplification proprement dite. Le rendement de la PCR dépend essentiellement de la qualité de l'extraction des acides nucléiques. La PCR peut être réalisée à partir de biopsies cutanées au mieux conservées dans l'azote liquide, mais également à partir de coupes fixées dans le formol. Dans ce dernier cas, il est parfois nécessaire de recourir à une PCR « nichée » (*nested* PCR) qui expose, cependant, à un risque accru de contamination et qui ne peut être réservée qu'à des laboratoires expérimentés pour des programmes de recherche et non à usage diagnostique. La fixation des biopsies dans le liquide de Bouin ne permet pas la réalisation ultérieure d'explorations moléculaires type PCR et doit être proscrite dans cette indication. Différents protocoles d'extraction sont à la disposition du virologue et de nombreux kits d'extraction sont actuellement disponibles dans le commerce et permettent de raccourcir cette étape souvent fastidieuse. La fragilité de l'ARN (destruction par les Rnase) impose des conditions supplémentaires dans la préparation des échantillons pour la réalisation d'une amplification d'ARN (conservation des biopsies en azote liquide ou à - 70 °C, port de gants systématique tout le long de l'expérimentation, utilisation de réactifs Rnase *free*). La qualité de l'amplification doit être vérifiée grâce à l'amplification parallèle d'une séquence génomique cellulaire ubiquitaire (c'est-à-dire gène de la  $\beta$ -globine humaine pour l'ADN ; gène de la  $\beta$ -actine pour l'ARN) qui témoignera de la faisabilité de l'amplification d'acides nucléiques à partir du prélèvement étudié. Cette technique autorise la détection de nombreux types viraux au sein de lésions cutanées ou muqueuses.

Mais la positivité d'un examen aussi sensible ne permet pas toujours d'impliquer le virus dans le phénomène lésionnel observé. En effet, la positivité d'une PCR dans la peau peut être secondaire à une contamination par du virus circulant dans le compartiment sanguin. Par ailleurs, la PCR est une technique ultrasensible exposant aux risques de contamination interne au laboratoire. Les recommandations d'utilisation de la PCR doivent être rigoureusement observées afin d'éviter de tels écueils. Ces précautions d'utilisation doivent être respectées dès la préparation des échantillons qui seront analysés par PCR. On prendra soin de changer la lame du microtome entre chaque découpe de biopsie. Les extractions, la préparation des réactifs nécessaires à la PCR, la PCR proprement dite et la révélation des produits amplifiés doivent être réalisées dans des pièces différentes.

Afin de retenir le rôle possible d'un virus dans le déclenchement d'une dermatose, il est important de compléter les résultats de PCR par des techniques plus morphologiques de type immunohistochimique ou HIS. De même, la comparaison de la quantification de la charge virale en peau saine et en peau lésée par PCR semi-quantitative peut également être un élément en faveur du rôle du virus dans le déclenchement de la dermatose [13].

La PCR représente la technique virologique la plus sensible pour la recherche en dermatologie des virus herpès simplex, des VZV et des papillomavirus [25], elle a permis d'élucider certaines étiologies (HHV-8 et maladie de Kaposi) [4], de détecter et de caractériser certains rétrovirus endogènes.



**Amplification in situ** <sup>[28]</sup>

La PCR in situ est une combinaison entre PCR et HIS et consiste à amplifier des séquences génomiques à l'intérieur des cellules, puis à détecter in situ le produit amplifié, qui peut être détecté en microscopie optique à l'aide d'une sonde biotynilée, via le complexe streptavidine-phosphatase alcaline. Cette technique a récemment permis la détection de séquences d'HHV-8 dans les lésions de Kaposi. Il s'agit d'une technique de réalisation et d'interprétation délicates dont l'indication est réservée à la recherche.

**Techniques d'avenir**

- *Analyse de différence de représentation*

Récemment, l'HHV-8 a été découvert dans des lésions de Kaposi de patients séropositifs pour le VIH par l'analyse de différence de représentation (RDA) <sup>[4]</sup>. Cette technique repose sur le postulat qu'un agent externe de nature génomique (ADN ou ARN) soit présent dans un tissu cible et absent ou présent à une moindre concentration dans le tissu normal chez un même patient. La RDA est une technique de biologie moléculaire lourde consistant en différentes étapes d'hybridation, de dénaturation et d'amplification génomique <sup>[24]</sup>. Elle ne peut se concevoir que dans le cadre de programmes de recherche et pourrait voir son intérêt dans l'exploration de diverses dermatoses potentiellement induites par un virus.

- *Microdissection au laser*

La microdissection au laser ou *laser capture microdissection* (LCM) allie les compétences de l'examen microscopique et du laser pour cibler et capturer un groupe cellulaire, voire une cellule, au milieu d'un tissu <sup>[15, 26]</sup>. Elle peut se faire sur coupe congelée ou fixée après marquage éventuel. Les cellules capturées peuvent alors être placées dans des tubes stériles et étudiées par différentes techniques de biologie moléculaire. Cette technique d'avenir ne peut se concevoir que dans des programmes de recherche mais son champ d'application devra pouvoir s'étendre à la virologie et notamment aux affections dermatologiques viro-induites.

**MÉTHODES INDIRECTES**

- **Mise en évidence des anticorps sériques totaux**

**Technique Elisa**

Ces techniques immunoenzymatiques sont actuellement les plus utilisées. La fixation des anticorps sur les antigènes est révélée par une enzyme qui catalyse une réaction colorée. Le format le plus utilisé est l'Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*), dans lequel l'antigène est absorbé sur un support solide : puits d'une microplaque, bille ou membrane. La fixation de l'antigène sur ce support facilite les lavages qui séparent les différentes phases de fixation des anticorps sériques et des anticorps conjugués à l'enzyme. Cette technique est automatisée, a une grande sensibilité et donne des résultats très reproductibles. La lecture des réactions colorées par un spectrophotomètre donne des résultats plus objectifs que la lecture à l'œil et permet de quantifier la réaction à partir des densités optiques obtenues.

**Diagnostic sérologique**

À la suite de la pénétration d'un virus dans l'organisme, des anticorps spécifiques de ce virus apparaissent dans le sérum quelques semaines après le début de l'infection. Ces anticorps sont d'abord des immunoglobulines de type M (IgM) qui disparaissent en quelques semaines. Pratiquement au même moment, des immunoglobulines de type G (IgG) de même spécificité apparaissent. Celles-ci persistent ensuite pendant de longues années, voire toute la vie. Le diagnostic sérologique d'une infection aiguë récente et résolutive se fonde sur la dynamique d'apparition des anticorps : on cherche à démontrer, sur deux sérums successifs, une

séroconversion, c'est-à-dire le passage de la séro-négativité à la séro-positivité, ou une ascension significative (au moins d'un facteur 4) du titre des anticorps. La présence d'IgM témoigne aussi, classiquement, du caractère récent de l'infection. En aucun cas, la détermination du titre des anticorps dans un seul sérum ne conduit à un diagnostic d'infection récente ou ancienne, car le titre des anticorps dépend autant de la qualité de la réponse immune de chaque individu que de la chronologie de l'infection. En revanche, le diagnostic sérologique d'une infection chronique ne requiert qu'un seul prélèvement de sérum, puisque la seule présence des anticorps est synonyme de l'existence de l'infection comme dans le cas des infections à CMV et à VIH. La répétition des prélèvements est alors inutile.

- **Mise en évidence des anticorps dirigés contre certaines protéines virales**

L'Elisa manque parfois de spécificité du fait de la possibilité de réactions immunologiques croisées, de réactions immunologiques contre des molécules cellulaires contaminant les antigènes viraux et également de la possibilité de réactions non spécifiques entre des protéines sériques et certains constituants de la réaction. Il est donc utile, voire indispensable dans certaines situations (VIH), de visualiser la présence d'anticorps dirigés contre des protéines virales bien individualisées. Dans le Western-blot, les protéines virales ont été séparées par électrophorèse, transférées sur une membrane en conservant leur position respective. Le sérum à tester est incubé sur la membrane et la réaction antigène-anticorps est révélée dans un second temps par une réaction enzymatique de type Elisa. L'*immunoblot* utilise le même principe que le *Western-blot* à l'exception que les protéines virales ont été produites par génie génétique et secondairement déposées sur la membrane à des endroits bien précis.

**Applications en dermatologie****GROUPE DES HERPÈS VIRUS**

Les virus du groupe herpès sont fréquemment responsables de manifestations cutanéomuqueuses.

- **Herpès simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)**

L'examen clinique est souvent suffisant pour porter le diagnostic d'herpès cutané, voire le type 1 ou 2 en fonction de la localisation. Les examens virologiques visant à confirmer le diagnostic sont donc le plus fréquemment inutiles, sauf en cas d'herpès atypique, notamment chez les sujets immunodéprimés, ou en cas de primo-infection <sup>[5]</sup>. Les deux examens les plus utiles sont l'isolement du virus en culture et le diagnostic immunocytologique. Hormis dans le cas de la primo-infection et au cours d'études épidémiologiques, la sérologie herpétique n'est d'aucun intérêt.

**Examen direct**

Le cytodagnostic représente l'avantage d'être simple, peu coûteux et rapide. Il permet d'objectiver les cellules géantes multinucléées, typiques d'une infection par un herpès virus (*fig 3*) <sup>[29]</sup>. Mais cet aspect caractéristique de l'ensemble des herpès virus ne peut en aucun cas différencier un HSV-1 ou 2 d'un autre herpès virus tel le VZV. L'utilisation d'anticorps monoclonaux fluorescents directement sur le prélèvement permet de différencier les HSV-1 ou 2. Cependant, cette distinction est le plus souvent inutile en pratique dermatologique courante. Dans certains cas, l'histologie cutanée permet dans des formes atypiques (ulcérations géantes et chroniques chez les sujets immunodéprimés) d'apporter des éléments quasi formels en faveur d'une infection herpétique (*fig 1*) (cf supra).

**Isolement du virus en culture cellulaire**

L'inoculation du virus sur culture cellulaire (cellules vero pour les herpès simplex) doit être réalisée très rapidement après le prélèvement car le virus est très fragile. L'effet cytopathogène

typique est observé en 2 à 5 jours. La sensibilité des cultures cellulaires est meilleure lorsque l'isolement est réalisé à partir d'un liquide vésiculaire. Mais seule l'utilisation d'anticorps monoclonaux par technique d'immunofluorescence permet la distinction des HSV-1 ou 2 et de confirmer ainsi le diagnostic. Des cultures rapides avec coloration de l'antigène de l'HSV permettent l'obtention de résultats en 24 heures.

### Autres examens

Des techniques d'immunofluorescence avec des anticorps monoclonaux et la réalisation de PCR directement sur un liquide vésiculaire sont possibles mais restent d'indication limitée dans le cadre des infections à herpès simplex. Cependant, une étude récente illustre l'intérêt des explorations moléculaires dans la physiopathologie de l'érythème polymorphe postherpétique<sup>[21]</sup>. Utilisant différentes techniques de biologie moléculaire (PCR, PCR in situ et RT-PCR), les auteurs ont pu montrer l'expression d'HSV dans les kératinocytes au sein de lésions évolutives et cicatricielles et ainsi démontrer le rôle direct de l'HSV dans la survenue et la récurrence des lésions.

Comme pour l'ensemble des virus, la microscopie électronique est rarement utilisée. De plus, elle ne peut différencier un HSV-1 ou 2 d'un autre virus tel un VZV.

Les examens sérologiques n'ont aucun intérêt en cas d'herpès récurrent. Aucune modification du titre des anticorps n'est habituellement observée lors des différentes poussées. Il peut éventuellement se discuter en cas de primo-infection herpétique, de primo-infection grave chez un patient immunodéprimé (transplantation d'organe, chimiothérapies, syndrome d'immunodéficience acquise) ou atopique dans le cas d'une pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg. Il est à noter que cette dernière pathologie n'est pas l'apanage d'une primo-infection herpétique. Les tests actuels de détection des IgG et des IgM reposent sur des méthodes Elisa. Dans toutes ces situations de primo-infection, une ascension du titre d'anticorps doit être observée à deux prélèvements espacés de 15 jours. Il paraît clair que cet examen ne peut avoir qu'une valeur diagnostique rétrospective. Quelle que soit la technique utilisée, le seul intérêt de cet examen demeure pour les études séroépidémiologiques<sup>[7]</sup>.

### ■ Virus varicelle-zona

Le diagnostic de la varicelle et du zona reste également clinique. Les examens envisageables sont identiques à ceux décrits pour les HSV-1 et 2. Le cytodagnostic ne permet pas la distinction avec les autres virus du groupe herpès. Il est à noter que l'histologie cutanée, en dehors des modifications caractéristiques des herpès virus, peut montrer une vascularite dermique superficielle permettant d'orienter vers une infection par le VZV. Seule l'utilisation d'anticorps monoclonaux peut, par immunofluorescence sur liquide de vésicules ou en culture cellulaire, confirmer le diagnostic virologique. L'étude sérologique n'est pratiquement jamais réalisée et repose sur des techniques immunoenzymatiques. Elle peut présenter un intérêt pour le diagnostic rétrospectif d'une varicelle grave chez des sujets immunodéprimés. La sérologie n'a aucun intérêt en cas de zona. En cas de zona, l'isolement du virus en culture cellulaire peut, dans certains cas (sujets immunodéprimés ne répondant pas à un traitement par aciclovir), permettre la réalisation d'un antivirogramme utile pour décider d'une modification thérapeutique (passage au foscavir). Des stratégies de diagnostic de la résistance, appliquées au produit amplifié par PCR obtenu directement du prélèvement et permettant la détection de mutations spécifiques de résistance dans le gène de la thymidine kinase du VZV, devraient pouvoir remplacer la culture cellulaire qui représente une technique contraignante et lente<sup>[16]</sup>.

### ■ Cytomégalo virus

Le CMV peut être responsable de *rash* cutané morbilliforme ou scarlatiniforme pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome mononucléosique<sup>[23]</sup>. Des ulcérations cutanées péri-orificielles ou des

muqueuses ont également été décrites, essentiellement chez les sujets immunodéprimés. L'histologie cutanée permet parfois de retrouver un effet cytopathogène typique avec la présence de cellules de grande taille (cellules « cytomégalo »), présentant des inclusions intranucléaires basophiles ou éosinophiles entourées d'un halo clair. L'aspect cytologique des cellules infectées prend un aspect d'« œil d'oiseau ». Il s'agit, dans la majorité des cas, de cellules endothéliales. Il s'y associe parfois une vascularite dermique et une nécrose épithéliale. L'immunohistochimie utilisant des anticorps mono- ou polyclonaux permet de confirmer le diagnostic. Le CMV peut également être isolé à partir du sang (virémie) et d'ulcérations cutanées ou muqueuses. Le virus ne pousse que sur fibroblastes humains et l'effet cytopathogène n'apparaît généralement qu'après 7 jours de mise en culture. Une virémie positive à CMV, associée à une lésion cutanée ou muqueuse peut, dans certains cas, être un argument orientant le diagnostic étiologique, sans toutefois l'affirmer, et témoigne dans ce cas d'une infection systémique à CMV. Récemment, la mise au point d'une technique reposant sur la détection des antigènes viraux tend à supplanter l'intérêt de la virémie à CMV. L'antigénémie CMV repose sur la détection de la protéine ppUL83 (pp65) par un anticorps monoclonal dans les polynucléaires du sang périphérique. L'antigénémie CMV a la même valeur diagnostique que la virémie CMV mais présente l'avantage d'être une technique plus robuste donnant moins de faux négatifs que la culture<sup>[3]</sup>. Elle permet également un diagnostic rapide, particulièrement recherché chez les sujets immunodéprimés pour la décision de la mise en route d'une thérapeutique spécifique. Cet examen doit être réalisé dans les 3 heures qui suivent le prélèvement, du fait d'une dégradation rapide de l'antigène viral. Une virurie positive ne présente aucun intérêt diagnostique, cette dernière pouvant persister des mois, voire des années après une infection aiguë à CMV.

Les techniques sérologiques ne permettent que tardivement de poser un diagnostic de primo-infection. Leur intérêt diagnostique n'est donc que très limité.

### ■ Virus Epstein-Barr

Outre la mononucléose infectieuse (MNI), le virus Epstein-Barr (EBV) est responsable de *rash* morbilliforme, rubéoliforme, scarlatiniforme, roséoliforme ou urticarien. La manifestation clinique la plus fréquente au cours de la primo-infection à EBV est la MNI qui s'associe, dans près de 20 % des cas, à une éruption cutanée peu spécifique, hormis la constatation d'un œdème périorbitaire. Le rôle de l'EBV a pu être évoqué dans des cas de syndrome de Gianotti-Crosti, d'érythème polymorphe ou d'érythème noueux sans qu'une preuve formelle n'ait pu être apportée. Le rôle de l'EBV dans l'étiopathogénie des lymphomes cutanés est controversé. Des lésions muqueuses comme la leucoplasie chevelue des sujets sidéens et des ulcérations génitales ont été reliées à l'EBV. L'absence d'un lien établi entre l'EBV et une affection dermatologique grave et l'absence actuelle de thérapeutique efficace contre ce virus rend la pratique des explorations virologiques le plus souvent inutile, en dehors de protocoles de recherche.

Dans le cas d'une suspicion de MNI, la pratique d'un hémogramme permet de retrouver une hyperlymphocytose avec présence de grands lymphocytes atypiques (« syndrome mononucléosique »).

Les techniques sérologiques permettent de détecter des anticorps dirigés contre différents antigènes viraux. En cas de suspicion de primo-infection, seule la recherche d'anticorps de type IgM dirigés contre l'antigène de capsid (VCA) représente un intérêt diagnostique. Cependant, on peut parfois détecter des IgM anti-VCA en cas de réactivation chez l'immunodéprimé. À l'inverse, les anticorps anti-EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) ne sont détectés qu'après 2 à 3 mois et sont donc absents en cas de primo-infection.

L'analyse par Southern-blot des extrémités répétées du génome (*terminal repeat* [TR]) a permis de mieux discriminer une infection latente (génome épisomal) d'une réplication virale active (génome linéaire). Les techniques de *Southern-blot* et de PCR ont permis de reconnaître deux types viraux (EBV-1 et EBV-2), l'EBV-1 étant

largement plus répandu que l'EBV-2. Les techniques de quantification du génome EBV ont permis de mieux préciser les sujets à risque de développer un syndrome lymphoprolifératif au cours de la transplantation d'organes.

### ■ **Herpès virus humain 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7)**

#### HHV-6

La primo-infection à HHV-6 survient le plus communément vers 6 mois. L'HHV-6 est l'agent responsable de l'exanthème subit. Cependant, si en Europe et aux États-Unis la primo-infection est le plus souvent inapparente ou s'accompagne de fièvre sans *rash*, la survenue d'un exanthème subit est beaucoup plus fréquente au Japon (jusqu'à 60 %). L'hybridation moléculaire et la PCR permettent de distinguer deux types d'HHV-6 (le type A et le type B). Seul l'HHV-6B est associé à la survenue d'un exanthème subit. Le rôle d'HHV-6 initialement évoqué dans la survenue d'histiocytose langerhansienne n'a, par la suite, pas été retenu. Sur la base d'arguments sérologiques et de PCR, l'HHV-6 a été récemment évoqué comme cofacteur dans le déclenchement de toxidermies sévères.

Le diagnostic d'infection par HHV-6 repose sur l'isolement du virus à partir de lymphocytes sanguins [1]. Les lymphocytes sanguins du patient sont séparés sur gradient de Ficoll, puis stimulés par la phytohémagglutinine et l'interleukine-2, puis on effectue une coculture avec des lymphocytes humains activés ou du sang du cordon. L'effet cytopathogène apparaît après 5 jours et montre des cellules ballonnisantes et des syncytia. L'identification est par la suite réalisée grâce au recours à des anticorps monoclonaux en immunofluorescence ou par PCR.

Divers anticorps monoclonaux, dont certains disponibles dans le commerce, peuvent être utilisés sur coupe en immunohistochimie et permettent d'une part le typage du virus en cause et d'autre part la mise en évidence d'une réplication active.

Le diagnostic sérologique de l'infection par HHV-6 est délicat du fait d'une antigénicité croisée avec les virus CMV et HHV-7. La technique d'immunofluorescence sur des cellules infectées par l'HHV-6 est la méthode de choix mais est difficilement réalisable en routine. L'immunofluorescence permet de distinguer les IgM et les IgG. Cependant, la présence des IgM ne signe pas à elle seule une primo-infection car elle peut être observée au cours des réactivations. L'absence de technique standardisée rend difficile l'emploi de la sérologie pour le diagnostic d'une infection par HHV-6. Outre le typage moléculaire, la PCR réalisée à partir de divers prélèvements (lymphocytes du sang périphérique, salive, biopsies) reste l'examen de choix pour le diagnostic d'infection par HHV-6. Cependant, du fait de son caractère ubiquitaire, les données de la PCR ne sont pas suffisantes pour retenir l'implication de ce virus en pratique clinique. Le développement de techniques plus spécifiques permettant notamment la quantification du génome viral et la discrimination entre latence et réplication virale est nécessaire pour étudier le rôle pathogénique de l'HHV-6.

#### HHV-7

L'HHV-7 est également un virus ubiquitaire dont la prévalence est supérieure à 90 % chez l'adulte. La primo-infection par HHV-7 est légèrement plus tardive que celle par HHV-6 et n'est associée à aucun tableau dermatologique particulier. Récemment, des auteurs ont incriminé le rôle d'HHV-7 dans la survenue de pityriasis rosé de Gibert [10]. Dans les cas rapportés, il s'agissait plus probablement d'une réactivation virale que d'une véritable primo-infection et les arguments publiés à ce jour sont assez minces pour retenir son rôle dans cette affection. Du fait de son caractère ubiquitaire, on retrouve les mêmes problèmes que pour l'HHV-6 et son rôle causal direct dans la survenue d'un tableau clinique particulier n'a pas été démontré.

### ■ **Herpès virus humain 8 (HHV-8)**

Découvert initialement dans des lésions de Kaposi de malades séropositifs pour le VIH, le virus HHV-8 ou *Kaposi's sarcoma*

*associated herpesvirus* (KSHV) est associé à toutes les formes épidémiologiques de maladie de Kaposi [4, 13]. Il n'existe pas actuellement de techniques standardisées permettant le diagnostic d'infection par l'HHV-8. Les séquences virales sont détectées par PCR dans près de 100 % des lésions de Kaposi. Ces mêmes séquences sont mises en évidence dans les cellules mononucléées circulantes chez 50 à 70 % des malades atteints de Kaposi. Par ailleurs, plusieurs études ont montré qu'en cas de lésion angiomateuse atypique évocatrice de Kaposi, la PCR HHV-8 pratiquée dans les lésions permet d'apporter des éléments en faveur du diagnostic de Kaposi [22]. La recherche d'anticorps dirigés contre l'HHV-8 n'est pas réalisée en routine. Les techniques de première génération reposent sur l'immunofluorescence indirecte. Cette technique permet la détection d'anticorps dirigés contre un antigène nucléaire de latence (LNA-1) qui est spécifique de l'HHV-8, avec une fluorescence nucléaire en « mottes » tout à fait caractéristique. Cependant, comme le montrent les études d'expertise sérologique, des progrès sont à faire dans l'amélioration de la sensibilité des sérologies par la mise au point de méthodes de type Elisa, afin d'apprécier au mieux la prévalence de l'infection par HHV-8 dans la population générale et de mieux apprécier son rôle dans la maladie de Kaposi [32].

## AUTRES VIRUS

### ■ **Parvovirus B19**

Le parvovirus B19 est l'agent responsable du mégalérythème épidémique ou cinquième maladie. Le parvovirus B19 est également associé à la survenue de vascularite leucocytoclasique, d'éruption en « gants et chaussettes » et d'éruption pustuleuse à type de pustulose exanthématique. Le diagnostic repose sur la sérologie qui fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou d'immunocapture [2, 27, 37]. La présence d'IgM confirme le diagnostic et témoigne d'une infection récente, inférieure à 1 an. Chez l'immunodéprimé, la sérologie du parvovirus B19 peut être moins sensible et nécessite le recours à la PCR sur sérum. Chez la femme enceinte, la primo-infection du parvovirus B19 peut être responsable d'anasarque fœtoplacentaire et le recours à la PCR peut être nécessaire en cas de négativité des IgM lorsque l'on suspecte une primo-infection.

### ■ **Poxvirus et parapoxvirus**

Les poxvirus sont responsables d'éruption vésiculeuses cutanées. Le molluscum contagiosum en représente la forme la plus fréquemment observée. Le diagnostic est clinique. Le poxvirus ne peut se cultiver. Le diagnostic clinique peut cependant être confirmé par l'histologie. On y observe un épiderme acanthosique, où les cellules infectées, disposées comme des fruits dans une vasque, contiennent un volumineux corps d'inclusion intracytoplasmique hyalin éosinophile puis basophile (fig 2). Il s'agit du corpuscule du molluscum contagiosum qui résulte de l'aggrégation de particules virales.

La microscopie électronique est également un bon examen à visée diagnostique mais ne peut être réalisée en routine. Deux types de molluscum contagiosum ont été décrits à ce jour, sans qu'aucun des types ne soit associé à une forme particulière de l'atteinte cutanée. Aussi, le typage moléculaire n'est d'aucune utilité en pratique dermatologique courante.

Le nodule des « trayeurs » dû à un parapoxvirus doit être suspecté cliniquement. La confirmation du diagnostic utilise les mêmes examens que ceux utilisés pour le molluscum contagiosum.

L'Orf est également un parapoxvirus et est largement répandue chez les moutons et les chèvres. Le diagnostic repose sur la notion de contagion et le tableau clinique est dominé par la présence de lésions papuleuses avec un centre hémorragique, qui évoluent vers des lésions nodulaires à centre croûteux. La dissémination des lésions est possible et l'association à des érythèmes polymorphes n'est pas rare. L'histologie est le plus souvent typique avec la présence d'une hyperplasie épidermique associée à des modifications cytologiques



virales avec vacuolisation cytoplasmique et nucléaire et inclusions cytoplasmiques. Le derme est le siège d'une hyperplasie vasculaire tout à fait caractéristique. La microscopie électronique est le plus souvent inutile et montre des particules virales dans les cellules épidermiques.

### ■ **Virus Coxsackie**

Le principal virus responsable d'une pathologie dermatologique est le virus coxsackie A16. Il se manifeste par le syndrome pieds-mains-bouche ou par une herpangine. Celui-ci peut être isolé sur culture cellulaire à partir de vésicules cutanées. L'histologie des vésicules retrouve une dégénérescence ballonnisante des cellules épidermiques non spécifiques de ce type de virus. Enfin, la sérologie peut être réalisée : une augmentation du taux d'IgM sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle doit être observée.

### ■ **Rougeole**

Elle est caractérisée par un *rash* maculopapuleux. Le diagnostic de la rougeole est et reste avant tout clinique. Au cours de la phase éruptive, la présence de cellules géantes multinucléées dans des sécrétions nasales ou sur urine sont évocatrices du diagnostic. La recherche de telles cellules, tout comme l'isolement du virus à partir de sécrétions nasales, pulmonaires ou urinaires, ou la réalisation de tests sérologiques, n'ont aucun intérêt sauf en cas de rougeole atypique.

### ■ **Rubéole**

La rubéole, lorsqu'elle est cliniquement apparente, se manifeste par une éruption maculopapuleuse non spécifique. Seuls les examens sérologiques confirment le diagnostic. De nombreux tests sérologiques sont utilisables. La réaction d'inhibition d'hémagglutination représente la technique de choix<sup>[35]</sup>. De nombreuses autres techniques sont actuellement utilisées, notamment les méthodes immunoenzymatiques ou Elisa<sup>[36]</sup>. Le diagnostic, dans tous les cas, n'est confirmé qu'en présence d'IgM.

### ■ **Papillomavirus humains**

Les papillomavirus humains (PVH) infectent sélectivement la peau ou les muqueuses. Suivant le type de virus, les infections peuvent être asymptomatiques, responsables de verrues, ou être associées à de nombreux types de lésions bénignes ou malignes. Le diagnostic d'infection à PVH peut être, dans la majorité des cas, suspecté cliniquement. L'étude anatomopathologique des biopsies cutanées ou de prélèvements anaux ou cervicaux (frottis de Papanicolaou) de ces lésions confirme le diagnostic. Le type du virus incriminé peut être déterminé par des techniques immunohistochimiques. Mais il paraît clair que ce type d'information reste secondaire lorsque l'histologie a permis de poser un diagnostic associé à une forme bénigne ou maligne.

### ■ **Rétrovirus humains**

#### **Virus de l'immunodéficience humaine**

Ce virus responsable d'une immunodépression favorise l'émergence d'autres virus. Ainsi, l'ensemble des pathologies cutanées associées aux virus sus-décrits peut être observé chez les patients infectés par le VIH. Les principales manifestations cutanées observées au cours de cette infection sont la maladie de Kaposi, les lésions liées aux PVH, les lésions associées aux herpès virus tels les HSV 1 et 2, le VZV et le molluscum contagiosum. Le CMV peut être responsable d'ulcérations torpides, le plus souvent péri-orificielles. La présence d'une de ces lésions doit toujours faire suspecter une infection à VIH. Seules les techniques sérologiques par Elisa et *western blot* présentent un réel intérêt diagnostique. Le VIH est également associé à des dermatoses chroniques inflammatoires (psoriasis, prurigo, vascularite) ou métaboliques (porphyrie cutanée tardive) justifiant la pratique d'une sérologie dans ces indications.

Enfin, il est à noter qu'en cas de primo-infection par le VIH, le tableau clinique est le plus souvent non spécifique. Un *rash* cutané est cependant observé dans 40 % des cas. Celui-ci est le plus fréquemment maculeux, prédominant au niveau du tronc avec parfois des ulcérations endobuccales. Seule la recherche d'une antigénémie P24 permet de poser le diagnostic à un stade précoce.

#### **Virus « human T-lymphotropic virus » type 1**

Le virus *human T-lymphotropic virus type 1* (HTLV-I) est l'agent responsable de la paraparésie spastique tropicale et de lymphome/leucémie de l'adulte (*adult T-cell lymphoma* [ATL]). Les ATL s'accompagnent, dans près de 50 % des cas, de manifestations cutanées diverses à type de papules, de nodules et de lésions pseudomolluscum contagiosum. La similitude clinique entre ATL et lymphomes cutanés type mycosis fongoïdes (MF) a fait suspecter le rôle d'HTLV-I dans la survenue de MF. Le diagnostic d'infection par HTLV-I repose sur la sérologie (Elisa et *western-blot*) et la recherche de séquences provirales par PCR. Les données actuelles plaident peu en faveur du rôle direct d'HTLV-I dans la survenue de MF, mais soulignent l'intervention possible de rétrovirus délétés dans certains cas de lymphomes cutanés T.

### ■ **Virus des hépatites**

Les primo-infections par les virus des hépatites (A, B et C) sont associées à des manifestations dermatologiques variées et peu spécifiques comme la survenue d'exanthème maculopapuleux, d'urticaire. Le syndrome de Gianotti-Crosti n'est pas l'apanage de la primo-infection par le virus de l'hépatite B et a été décrit également avec d'autres virus comme le virus EBV ou les virus Coxsackie. Les virus des hépatites B et C sont par ailleurs associés, de façon significative, à certaines dermatoses chroniques qu'il est nécessaire de connaître afin de pratiquer les explorations virologiques qui permettent le diagnostic d'hépatite et qui imposent un bilan complémentaire afin d'établir le bilan de la maladie hépatique sous-jacente<sup>[30, 39]</sup>. L'utilité de ces examens est renforcée par le fait que des thérapeutiques actives à la fois sur le plan hépatique et sur le plan dermatologique peuvent être proposées. Les dermatoses associées aux virus des hépatites B et C sont dominées par les vascularites. Il s'agit le plus souvent de vascularites avec cryoglobulinémie. L'association périartérite noueuse (PAN) et virus de l'hépatite B est retrouvée dans près de 50 % des cas avec la présence de marqueurs de réplication active dans près de 25 % des cas. L'association PAN et virus de l'hépatite C est plus discutée. Les virus des hépatites B et C s'associent également à la survenue de porphyrie cutanée tardive<sup>[8]</sup>. En France, l'absence d'argument épidémiologique entre le lichen plan et les virus des hépatites ne justifie pas la pratique systématique d'un examen virologique à visée diagnostique pour ces virus. L'association de prurit chronique au cours des hépatites B et surtout C nécessite la pratique de la recherche de ces virus dans le cadre du bilan de cette affection.

Le diagnostic d'hépatite virale B aiguë repose sur la recherche de l'Ag Hbs et des IgM antiHBc. En cas de suspicion d'hépatite B chronique, on observe une persistance de l'Ag Hbs associée à la présence d'anticorps anti-HBc et des marqueurs de réplication virale que sont l'Ag Hbe et la présence de l'ADN-polymérase et de l'ADN du virus de l'hépatite B.

Le diagnostic d'hépatite C repose essentiellement sur la sérologie. Les tests sérologiques se classent en tests de dépistage et tests de validation. Les tests de dépistage reposent sur des méthodes immunoenzymatiques de type Elisa. Ils utilisent des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse codés à la fois par les régions structurales (protéines de capsid et d'enveloppe) et les régions non structurales (NS3, NS4 et NS5). Les tests de validation reposent sur des *immunoblots* permettant de vérifier la spécificité de la détection d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C. La combinaison des deux types de tests est actuellement nécessaire pour retenir le diagnostic d'infection par le virus de l'hépatite C. Cependant, l'intérêt des tests de validation est actuellement débattu.

## Conclusion

Le diagnostic de nombreuses manifestations cutanées en rapport avec une infection virale peut, dans la majorité des cas, être suspecté cliniquement. L'aspect atypique d'une lésion peut néanmoins nécessiter une confirmation virologique.

L'isolement viral sur culture cellulaire, quand cela est possible, représente l'examen de choix. L'effet cytopathogène oriente le diagnostic. La confirmation peut alors être réalisée avec l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques. Avec les nouvelles techniques de biologie moléculaire, une ère nouvelle s'ouvre pour les diagnostics virologiques.

## Références

- [1] Agut H, Guetard D, Collandre H, Dauguet C, Montagnier L, Miclea JM et al. Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV-1 and HIV-2. *Lancet* 1988 ; 1 : 712
- [2] Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Chorb TL, Wulff H, Tattersall P et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986 ; 24 : 522-526
- [3] Boeckh M, Boivin G. Quantification of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 533-554
- [4] Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM et al. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994 ; 266 : 1865-1869
- [5] Cohen PR. Tests for detecting herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *Dermatol Clin* 1994 ; 12 : 51-68
- [6] Collandre H, Aubin JT, Agut H, Bechet JM, Montagnier L. Detection of HHV-6 by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1991 ; 31 : 171-180
- [7] Corey L, Spear P. Infection with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 686-691
- [8] Cribier B, Rey D, Uhl G, LeCoz C, Hirth C, Libbrecht E et al. Abnormal urinary coproporphyrin levels in patients infected by hepatitis C virus with or without human immunodeficiency virus. A study of 177 patients. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1448-1452
- [9] Decker LL, Shankar P, Khan G, Freeman RB, Dezube BJ, Lieberman J et al. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is present as an intact latent genome in KS tissue but replicates in the peripheral blood mononuclear cells of KS patients. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 283-288
- [10] Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Lancet* 1997 ; 349 : 1367-1368
- [11] Drew WL, Mintz L. Rapid diagnosis of varicella-zoster virus infection by direct immunofluorescence. *Am J Clin Pathol* 1980 ; 73 : 699-701
- [12] Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tulliez M, Franck N et al. Distribution of KSHV latently infected cells in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 4546-4551
- [13] Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S et al. Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ; 345 : 761-762
- [14] Emmert-Buck MR, Bonner RF, Smith PD, Chuaqui RF, Zhuang Z, Goldstein PD et al. Laser capture microdissection. *Science* 1996 ; 274 : 998-1001
- [15] Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, Noyek AM. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 17-21
- [16] Fillet AM. Virus varicelle-zona. Virologie moléculaire médicale. Paris : Éditions Médicales Internationales, 1997 : 157-167
- [17] Fillet AM, Agut H. Diagnostic virologique : de la culture virale à la biologie moléculaire. Virus et peau. Paris : Éditions Scientifiques, Techniques et Médicales, 1994 : 9-15
- [18] Fong CK. Electron microscopy and immunoelectron microscopy. In : Hsiung GD, Fong CK, Landry ML eds. Hsiung's diagnostic virology. New Haven : Yale University Press, 1994 : 99-107
- [19] Haneke E, Vigneswaran N. Zytologische Methoden in der Dermatologie. *Z Hautkr* 1990 ; 65 : 154, 157-160, 163-166
- [20] Huraux JM. Diagnostics virologiques chez l'adulte. *Rev Prat* 1991 ; 41 : 291-341
- [21] Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiform lesions. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 550-556
- [22] Jin YT, Tsai ST, Yan JJ, Hsiao JH, Lee YY, Su IJ. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in vascular lesions. A reliable diagnostic marker for Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1996 ; 105 : 360-363
- [23] Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 1965 ; 2 : 1099-1102
- [24] Lisitsyn N, Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the difference between two complex genomes. *Science* 1993 ; 259 : 946-952
- [25] Lo AC, Feldman SR. Polymerase chain reaction: basic concepts and clinical applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 250-260
- [26] Luo L, Salunga RC, Guo H, Bittner A, Joy KC, Galindo JE, Xiao H et al. Gene expression profiles of laser-captured adjacent neuronal subtypes. *Nat Med* 1999 ; 5 : 117-122
- [27] Morinet F, D'Auriol L, Tratschin JD, Galibert F. Expression of the human parvovirus B19 protein fused to protein A in *Escherichia coli*: recognition by IgM and IgG antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1989 ; 70 : 3091-3097
- [28] Nuovo GJ. Applications of PCR in situ hybridization: human immunodeficiency virus-1. In : Nuovo GJ ed. PCR in situ hybridization. Protocols and applications. New York : Raven Press, 1995 : 350-401
- [29] Oranje AP, Folkers E. The Tzanck smear: old, but still of inestimable value. *Pediatr Dermatol* 1988 ; 5 : 127-129
- [30] Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1185-1193
- [31] Pothier P, Kohli E, Bour JB. Le diagnostic virologique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladies Infectieuses, 8-040-D-10, 1989 : 1-8
- [32] Rabkin CS, Schulz TF, Whitby D, Lennette ET, Magpantay LJ, Chatlynne L et al. Interassay correlation of human herpesvirus 8 serologic tests. HHV-8 Interlaboratory Collaborative Group. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 304-309
- [33] Seigneurin JM. Les indications actuelles de la sérologie Epstein-Barr. *Lettre Infect* 1990 ; 5 : 87-94
- [34] Southern E. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975 ; 98 : 503-517
- [35] Stewart GL, Parkman PD, Hopps HE, Douglas RD, Hamilton JP, Meyer HM. Rubella virus haemagglutinin inhibition test. *N Engl J Med* 1967 ; 276 : 554
- [36] Vejtorp C. Enzyme-linked immunosorbent assay for determination of rubella IgG antibodies. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978 ; 86 : 387
- [37] Yaegashi N, Shiraishi H, Tada K, Yajima A, Sugamura K. Enzyme-linked immunosorbent assay for IgG and IgM antibodies against human parvovirus B19: use of monoclonal antibodies and viral antigen propagated in vitro. *J Virol Methods* 1989 ; 63 : 2422-2426
- [38] Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y et al. Identification of human herpesvirus-6 as causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988 ; 1 : 1065-1067
- [39] Zurn A, Schmied E, Saurat JH. Les manifestations cutanées de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990 ; 79 : 1254-1257

# Génétique moléculaire en dermatologie

O. Dereure

*Grâce à l'utilisation intensive des techniques de biologie moléculaire par des équipes de recherche spécialisées, la plupart des génodermatoses ont été identifiées sur le plan génétique mais les relations génotype-phénotype restent à établir dans un grand nombre de cas. Les diverses catégories d'épidermolyse bulleuse, les troubles de la kératinisation, les troubles pigmentaires, les affections à potentiel tumoral, les dysplasies épidermiques et pilaires ainsi que de nombreuses maladies métaboliques ont notamment très largement bénéficié de ces études moléculaires, ce qui a permis de véritables percées dans la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques dans un grand nombre de cas mais également de revoir certaines classifications nosologiques anciennes. Dans d'autres cas, les conséquences des mutations mises en évidence restent mystérieuses en ce qui concerne les modifications fonctionnelles des protéines correspondantes. Par ailleurs, les relations génotype/phénotype commencent seulement à être précisées dans des cas précis mais il s'agit là d'un défi majeur pour l'avenir. En dépit de ces avancées souvent rapides et impressionnantes, les applications thérapeutiques restent toutefois encore largement à développer, notamment en ce qui concerne la thérapie génique.*

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Génétique ; Dermatologie ; Mutations ; Génodermatoses

## Plan

■ Introduction	1
■ Rappel des règles de base de la génétique	1
■ Génétique moléculaire des génodermatoses	2
Généralités-techniques de décryptage des génodermatoses	2
Classification moléculaire	3
Diagnostic moléculaire : techniques, stratégies et intérêt	3
Questions en suspens	10
■ Thérapie génique	10
■ Consultation et conseil génétiques	11

## ■ Introduction

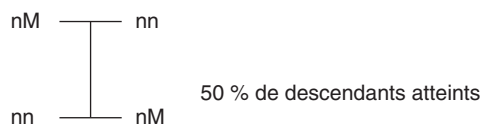
L'utilisation des techniques de biologie moléculaire a permis une progression exponentielle de la compréhension des bases génétiques de la grande majorité des génodermatoses grâce à une collaboration très fructueuse entre les cliniciens et les équipes de recherche spécialisées [1, 2]. Seules quelques affections cutanées transmissibles ont échappé à l'analyse moléculaire mais un travail très important reste à effectuer pour mieux comprendre les liens physiopathologiques entre les anomalies génétiques découvertes et le phénotype pathologique, liens qui permettent d'ailleurs dans bien des cas d'éclairer les processus physiologiques en jeu dans la peau normale. Les relations entre profil mutationnel et phénotype pathologique plus ou moins sévère restent également à définir dans bien des cas, avec toutes les implications pronostiques sous-jacentes. Le développement de la protéomique, qui prend progressivement le relais de l'étude des acides nucléiques, permettra peut-être de répondre à

ces questions d'importance primordiale. L'analyse qui suit n'a pas la prétention à l'exhaustivité sur un domaine aussi complexe et évolutif mais fournit un panorama (nécessairement succinct) des principales données à ce jour concernant les bases génétiques des diverses génodermatoses.

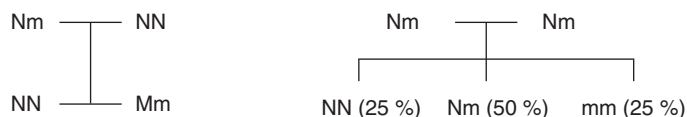
## ■ Rappel des règles de base de la génétique

La génétique est l'étude de la transmission des caractères et, de façon plus large, l'étude de la structure, du fonctionnement et du dysfonctionnement du génome et des relations génotype/phénotype. Son champ d'investigation est donc extrêmement étendu dans la mesure où un très grand nombre de dysfonctionnements cellulaires sont liés à des perturbations du fonctionnement du matériel génétique, y compris des maladies somatiques telles que les néoplasies. Si la génétique ne s'intéresse donc pas uniquement aux affections et aux caractères transmissibles, ce sont toutefois ces deux derniers domaines qui constituent sa base « historique » et qui ont permis la description de règles de transmission assez simples qui gouvernent l'expression des caractères phénotypiques normaux et pathologiques. On définit en effet des caractères dits « dominants » et d'autres « récessifs », selon qu'ils apparaissent ou non à chaque génération. En termes « moléculaires », ces caractères sont liés à la présence de protéines codées par des gènes qui existent sous plusieurs versions plus ou moins divergentes, les allèles, chaque gène étant présent en deux exemplaires, sous formes de deux allèles, dans chaque cellule, chacun des deux allèles étant porté par un des chromosomes d'une même paire de chromosomes homologues et provenant l'un du père l'autre de la mère de l'individu. Un caractère est dominant s'il peut s'exprimer même

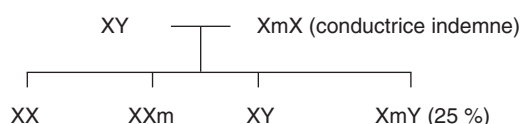




#### Hérédité autosomique dominante. Exemple : neurofibromatose



#### Hérédité autosomique récessive. Exemple : épidermolyse bulleuse



#### Hérédité récessive liée à l'X. Exemples : myopathie, hémophilie

**Figure 1.** Transmission monogénique des caractères.

quand l'allèle correspondant est à l'état hétérozygote alors qu'un caractère est récessif quand il apparaît si et seulement si l'allèle correspondant est à l'état homozygote sur les deux chromosomes (dans les autres cas, il n'apparaît pas, étant « inhibé » par l'autre allèle qui est donc dominant). Le caractère dominant d'un allèle sur un autre peut être expliqué par différents mécanismes : « extinction » de l'expression de l'allèle récessif par la protéine codée par l'allèle dominant quand celle-ci est un facteur de transcription ; meilleure affinité pour le substrat ou activité catalytique de la protéine codée par l'allèle dominant dans le cas d'une enzyme ; meilleure stabilité de l'acide ribonucléique messager (ARNm) ou de la protéine à l'origine d'un simple effet quantitatif ; région promotrice active de façon constitutive, etc. Ces notions de dominance/récessivité sont valables aussi bien pour les caractères normaux que pathologiques et permettent de définir une transmission autosomique dominante, autosomique récessive mais aussi liée à l'X (en général récessive) d'un caractère phénotypique selon que le gène correspondant est situé sur un autosome ou sur le chromosome X. La transmission des caractères de génération en génération peut alors être modélisée selon des lois simples basées sur des probabilités où la rencontre des gamètes est un événement totalement aléatoire. Les principaux modèles de transmission d'un caractère unique (le plus souvent gouverné par un gène unique pouvant exister sous la forme de différents allèles les uns dominants et les autres récessifs) sont illustrés par la Figure 1. Des modèles à deux ou trois caractères sont également possibles mais vont dépendre en plus de l'existence d'un lien entre les caractères (transmission non indépendante par « blocs » de caractères, les allèles étant par exemple portés par le même chromosome sous forme d'un « haplotype »), phénomène tempéré par la possibilité d'une recombinaison génétique entre les allèles, par exemple par échange de matériel génétique lors de la méiose entre deux chromosomes homologues (échanges d'autant plus probables que les allèles sont éloignés sur le chromosome).

D'autre part, certaines maladies génétiquement transmissibles sont liées à des anomalies d'un gène précis et un seul : elles sont dites monogéniques et les règles de transmission suivent le modèle à un caractère avec un mode de transmission variable selon que l'allèle pathologique est dominant ou non. Ce cas

simple n'est malheureusement pas toujours applicable et la transmission de certains phénotypes pathologiques ne suit apparemment pas ces lois dites « mendéliennes » simples, avec des pourcentages de sujets atteints qui sont (très) différents des chiffres attendus dans le cadre d'une hérédité monogénique. La transmission est alors, soit monogénique mais affectée d'une pénétrance ou d'une expressivité variable de l'allèle pathologique (comme dans la neurofibromatose de type 1), soit dite « polygénique » dans l'hypothèse où le phénotype pathologique est lié à l'interaction de plusieurs protéines anormales ou au moins variantes, et donc de plusieurs gènes (comme dans le psoriasis), soit enfin de nature mitochondriale. La détermination du mode de transmission du ou des locus associé(s) à la transmission d'une affection et finalement du gène en cause selon des stratégies exposées au chapitre « Biologie moléculaire » représente bien entendu un enjeu capital en termes de génétique médicale, à la fois pour la compréhension de la maladie (et donc son traitement spécifique) et pour le conseil génétique.

## ■ Génétique moléculaire des génodermatoses [1, 2]

### Généralités-techniques de décryptage des génodermatoses

Les génodermatoses ont été parmi les premières affections génétiques à bénéficier de programmes de recherche systématiques dès la mise au point des outils de biologie moléculaire permettant l'identification des locus puis des gènes en cause. Schématiquement, deux approches sont possibles pour parvenir à cette identification moléculaire : soit la protéine en cause est connue (absente ou en quantité anormale comme par exemple le collagène VII dans les épidermolyse bulleuses dystrophiques) grâce à des techniques notamment d'immunohistochimie, et le gène correspondant peut être localisé puis séquencé par des techniques, par exemple de type *fluorescence in situ hybridization* (FISH) ou criblage de banques d'ADN complémentaire (ADNc) puis génomique par des sondes moléculaires construites à partir de la séquence en acides aminés (cf. chapitre « Biologie moléculaire en dermatologie ») ; soit elle n'est pas connue et il faudra alors étudier des familles « informatives » avec plusieurs membres atteints pour chercher d'abord une cotransmission du phénotype pathologique et d'un ou plusieurs « marqueurs » polymorphes qui parsèment le génome humain de façon à identifier un locus transmis avec la maladie, aussi précis et étroit que possible. Ce locus est alors « disséqué » par diverses techniques ou sa structure est déjà connue, ce qui est de plus en plus souvent le cas grâce à la cartographie et au séquençage complet de l'ensemble du génome humain ; des « gènes-candidats » sont alors identifiés dans ce locus puis sélectionnés a priori selon la nature/fonction de la protéine si elle est déjà connue et selon la topographie de l'expression de cette protéine (on privilégiera les gènes codant pour des protéines exprimées dans la peau et/ou dont la fonction est pertinente selon la physiopathologie supposée ou connue de l'affection). Ces gènes-candidats sont ensuite étudiés de façon globale (présence de réarrangements et de modifications de grandes tailles ?) et en général séquencés en totalité chez les patients et les individus normaux à la recherche de mutations pertinentes, c'est-à-dire modifiant de façon importante la structure et la fonction de la protéine chez les patients. L'expression de cette protéine et de l'ARNm est vérifiée à la fois chez les patients et les individus normaux, et il est alors logique de mettre en évidence une expression cutanée chez les sujets normaux quand les signes cliniques de la maladie sont directement dermatologiques (mais ce n'est pas toujours le cas...). Par ailleurs, la fonction de la protéine est étudiée ou fait au moins l'objet d'hypothèses afin d'éclaircir la physiopathologie de l'affection et donc la physiologie de la peau normale : soit le gène et la protéine sont en fait déjà connus et leur implication dans la génodermatose étudiée peut être une relative « surprise », soit ils ne le sont pas et la fonction de la protéine sera déduite de sa séquence grâce à un raisonnement par analogie (appartenance à des « familles » de

protéines de fonction similaires comme des transporteurs transmembranaires, des enzymes, etc). Dans la plupart des cas, la fonction connue, déduite ou hypothétique de la protéine est effectivement cohérente avec les anomalies cliniques histologiques ou biochimiques associées à la maladie, ce qui renforce la confiance du chercheur vis-à-vis de l'identification du « bon » gène, mais il peut s'agir d'une surprise totale remettant en question les connaissances considérées comme acquises jusque-là concernant l'affection qui est alors réévaluée sous un jour tout à fait nouveau. Dans certains cas, la protéine est produite *in vitro* et sa fonction hypothétique peut être vérifiée directement sur des modèles expérimentaux. Des anticorps peuvent aussi être générés permettant un diagnostic plus facile par immunohistochimie cutanée quand l'affection est liée à une baisse de l'expression de cette protéine dans la peau (exemple de l'antiprotéase LEK7A dans le syndrome de Netherton).

Grâce au séquençage systématique du génome humain, cette « chasse au gène » caractéristique de la « génétique inverse » se fait de plus en plus *in silico*, c'est-à-dire en utilisant directement les bases de données moléculaires : des régions de plus en plus restreintes du génome sont sélectionnées a priori en fonction de la cotransmission de l'affection avec des marqueurs polymorphes de plus en plus nombreux et précis ou encore selon la fonction hypothétique de la protéine en cause avec recherche d'une « séquence consensus » caractéristique de cette fonction. Ces deux approches sont souvent combinées pour identifier très vite un gène candidat unique dont le séquençage sera alors très rapide. Cette recherche *in silico* peut également être appliquée à des méthodes récentes, rapides et élégantes telle la cartographie d'homozygotie menée sur deux ou plusieurs familles atteintes.

La compréhension d'une génodermatose et notamment de ses mécanismes physiopathologiques, étape indispensable à l'élaboration d'un traitement spécifique, ne s'arrête pas à l'identification des mutations sur un gène précis. Il ne s'agit en fait que d'une première étape, ni la plus longue ni la plus difficile, avant l'inventaire complet des mutations, l'identification des éventuelles relations génotype/phénotype (permettant notamment l'établissement d'un pronostic clinique sur des bases purement moléculaires), l'étude de la répartition des génotypes pathologiques dans les différentes populations (permettant le décryptage de l'historique de la maladie) et bien sûr la compréhension des mécanismes physiopathologiques précis à partir de ce fil conducteur qu'est l'anomalie protéique « fondatrice » de l'affection.

Enfin, deux difficultés peuvent rendre ces études plus longues, plus difficiles et parfois plus conflictuelles : le caractère génétiquement hétérogène de l'affection qui peut être liée à des mutations de deux ou plusieurs gènes différents en fonction des familles en cause ; la présence d'une mutation postzygotique plus ou moins précoce qui ne concerne donc qu'un nombre restreint de cellules-cibles.

## Classification moléculaire

Le décryptage moléculaire des génodermatoses au cours des 20 dernières années a abouti à une masse impressionnante de données concernant plus d'une centaine d'affections héréditaires à composante cutanée dominante ou non. Ce sont bien entendu les maladies monogéniques autosomiques ou liées à l'X, qu'elles soient dominantes ou récessives, qui ont été les plus étudiées car elles se prêtent mieux à la recherche du gène en cause par les techniques indiquées ci-dessus ; d'autres affections plus complexes, manifestation familiales mais qui ne suivent pas une transmission mendélienne « simple », sont encore en cours d'analyse selon un modèle multigénique ou monogénique tempéré par des influences extérieures (autre [s] gène [s] non directement en cause mais qui modifient l'activité du gène-cible de la maladie, phénomène appelé épistasie, ou encore facteurs biochimiques d'origine non génétique comme des superantigènes) ; c'est notamment le cas du psoriasis et de

l'atopie avec définition de locus « à risque » (cf. *infra*). Un exposé *in extenso* de ces résultats n'a pas grand intérêt dans cet ouvrage et il faut surtout noter que, globalement, un très grand nombre de compartiments subcellulaires peuvent être en cause dans ces maladies par essence très variées. On peut donc proposer une classification d'ensemble plus moléculaire que clinique des génodermatoses selon la fonction normale de la protéine codée par le gène dont les mutations sont responsables de l'affection :

- signalétique intracellulaire ;
- signalétique intercellulaire incluant les récepteurs membranaires et leurs adaptateurs immédiats ;
- facteurs de transcription nucléaires ;
- éléments intervenant dans le maintien de l'intégrité de l'ADN nucléaire ;
- voies de transport et de métabolisme des protéines intercellulaires ;
- métabolisme et transport des lipides membranaires et cellulaires ;
- protéines de structures intra- et extracellulaires ;
- structures d'adhésion intercellulaire ;
- acteurs de la kératinisation ;
- facteurs de croissance et proto-oncogènes cellulaires ;
- fonction suppresseur de tumeur ;
- systèmes d'ancrage des kératinocytes à la membrane basale ;
- enzymes variées ;
- divers.

Les différents gènes impliqués dans les génodermatoses ainsi que les protéines codées sont résumés dans le [Tableau 1 \[3-107\]](#), qui suit cette classification.

## Diagnostic moléculaire : techniques, stratégies et intérêt

Le diagnostic moléculaire d'une génodermatose n'est possible que si le gène en cause a été clairement identifié grâce à la démarche détaillée au paragraphe précédent. Même dans cette situation, il est de difficulté variable :

- soit les mutations sont dites « publiques », c'est-à-dire en nombre limité et communes à un grand nombre de patients (voire tous) et ce diagnostic sera relativement facile et rapide par amplification/séquençage direct des « points » chauds connus ou par hybridation de l'amplicon avec une sonde spécifique de la mutation, ceci à partir des leucocytes du sang périphérique ; dans certains cas, ce diagnostic est encore facilité par la nature même de la mutation qui fait par exemple apparaître ou disparaître un site de restriction, anomalie mise en évidence par une simple digestion enzymatique avec migration sur gel ;
- soit les mutations sont dites « privées », c'est-à-dire variables selon les familles en cause et pouvant siéger sur des régions variées du gène en cause : le diagnostic sera plus difficile et plus long car il va nécessiter une identification précise de la mutation dans chaque famille par séquençage le plus souvent de l'ensemble du gène ; en revanche, dès que la mutation a été identifiée chez un membre de la famille, elle pourra être spécifiquement et rapidement recherchée si nécessaire chez les autres membres de la fratrie (mais l'étude approfondie d'un « cas-index » par famille est donc indispensable).

La véritable question est en fait de savoir s'il est nécessaire, voire indispensable, d'effectuer un diagnostic moléculaire pour chaque patient atteint ou suspect d'être atteint d'une génodermatose, compte tenu notamment du nombre restreint de laboratoires agréés pour réaliser cette recherche. Il est en effet préférable de confier l'étude moléculaire à des laboratoires hospitaliers de diagnostic ayant reçu un agrément pour le diagnostic d'un certain nombre d'affections, plutôt qu'à des laboratoires de recherche dont ce n'est pas la mission, et qui ne sont pas agréés ni habitués à gérer des demandes diagnostiques avec toutes les implications en termes de délai de réponse, de gestion de cette réponse et de conséquences d'aval, notamment

**Tableau 1.**

Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	Gène en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
<b>1. Altérations de la signalétique intracellulaire</b>			
Maladie de Darier [3]	<i>ATP2A2</i>	ATP2A2 pompe à calcium ATP-dépendante	AD
Maladie de Hailey-Hailey [4]	<i>ATP2C1</i>	ATP2C1 pompe à calcium ATP-dépendante	AD
Syndrome de Gardner [5]	<i>APC</i>	protéine APC transmission de signaux dépendant de la voie wint et de la caténine	AD
Ataxie-télangiectasie [6]	<i>ATM</i>	protéine ATM activité phosphatidyl-inositol 3 kinase ?	AR
Épidermodysplasie verruciforme [7]	<i>EVER1 et 2</i>	protéines EVER1 et 2 protéines membranaires du réticulum endoplasmique ?	AR
Maladie de Menkès [8]	<i>ATP7A</i>	protéine ATP7A transporteur intracytoplasmique du cuivre à activité ATP-ase	RX
Syndrome de Noonan	<i>PTPN11</i>	protéine à activité phosphatase régulation de la transmission post-récepteurs membranaires des signaux intracellulaires	AD
Syndrome LEOPARD [9]	<i>PTPN11</i>	protéine à activité phosphatase régulation de la transmission post-récepteurs membranaires des signaux intracellulaires	AD
Malformations cutanées capillaroveineuses hyperkératosiques associées à des cavernomes cérébraux familiaux	<i>CCM1</i>	KRIT1 qui interagit avec le facteur de transcription KREV1	AR
Incontinentia pigmenti [10]	<i>IKBK</i>	protéine NEMO modulation de l'activité de la voie de signalisation intracellulaire dépendant de NF-Kappa B	DX
Dysplasie ectodermique anhidrotique associée à déficit immunitaire, ostéopétrose et lymphœdème	<i>IKBK</i>	protéine NEMO modulation de l'activité de la voie de signalisation intracellulaire dépendant de NF-Kappa B	RX
Syndrome de Wiskott-Aldrich [11]	<i>WASP</i>	protéine WASP intervenant dans la réorganisation du cytosquelette	RX
Maladie périodique [12]	<i>MEFV</i>	pyrine modulation de l'apoptose des polynucléaires et de l'inflammation	AR
Syndrome CINCA (ou NOMID)	<i>CIAS1</i>	cryopyrine modulation de l'apoptose des polynucléaires et de l'inflammation	AR ?
Syndrome de Muckle et Wells	<i>CIAS1</i>	cryopyrine modulation de l'apoptose des polynucléaires et de l'inflammation	AD
Syndrome auto-immun au froid	<i>CIAS1</i>	cryopyrine modulation de l'apoptose des polynucléaires et de l'inflammation	AD
<b>2. Altérations de la signalétique intercellulaire (y compris transporteurs et récepteurs membranaires mais hors facteurs de croissance)</b>			
Érythrodermie ichtyosiforme + KPP congénitale non bulleuse (non lamellaire) [13]	<i>ichthyine</i>	ichthyine connexion récepteur/protéine G ?	AR
KPP de Vohwinkel [14] Avec surdité	<i>GJB2</i>	connexine 26 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AD
Érythrokratodermie variable [15]	<i>GJB3</i>	connexine 31 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AD
Érythrokratodermie variable [16]	<i>GJB4</i>	connexine 30.3 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AD
Syndromes KID et HID [17]	<i>GJB2</i>	connexine 26 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AR ou RX
Syndromes KID et HID [18]	<i>GJB6</i>	connexine 30 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AR ou RX
Syndrome de Marfan [19]	<i>TGFBR2</i>	récepteur de type 2 au TGFβ	AD
Pseudoxanthome élastique [20]	<i>ABCC6</i>	MRP6 transporteur transmembranaire ATP-dépendant ?	AR
Nævomatose basocellulaire [21] (syndrome de Gorlin)	<i>PTCH-1</i>	patched-1 récepteur membranaire de sonic hedgehog	AD
Syndrome de Rendu-Osler de type 2	<i>HHT2 ou ACVRLK1</i>	kinase proche du récepteur à l'activine A	AD
Dysplasie ectodermique anhidrotique [22]	<i>ED1</i>	ectodysplasine A protéine membranaire transmission de signaux entre cellules	RX
Dysplasie ectodermique anhidrotique [23]	<i>DL</i>	récepteur à l'ectodysplasine A	DX
Dysplasie ectodermique anhidrotique [23]	<i>DL</i>	récepteur à l'ectodysplasine A	AR



**Tableau 1.**

(Suite) Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	G�ne en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
Dysplasie ectodermique hidrotique [24]	<i>GJB6</i>	connexine 30 protéine constitutive des canaux de communications intercellulaires (« gap »)	AD
Pi�baldisme [25]	<i>C-KIT</i>	protéine KIT récepteur du stem/mast-cell growth factor	AD
Syndrome de Waardenburg de type 4	<i>EDN3</i>	endothéline-3 facteur de croissance des vaisseaux	AR
Syndrome de Waardenburg de type 4	<i>EDNRB</i>	récepteur à l'endothéline-3 facteur de croissance des vaisseaux	AR
Complexe de Carney [26]	<i>PKA Ia</i>	sous-unité r�glatrice de la protéine kinase A dépendante de l'AMPc	AD
Syndrome de McCune-Albright [27]	<i>GNAS</i>	sous-unité Gs des protéines G (GTP-ase) membranaires	AD
Fibrohyalinose juvénile [28]	<i>CMG2</i>	protéine de morphog�nese capillaire de type 2 transmembranaire, intervenant dans les interactions cellules-matrice extracellulaire	AR
Hyalinose systémique infantile [28]	<i>CMG2</i>	protéine de morphog�nese capillaire de type 2 transmembranaire, intervenant dans les interactions cellules-matrice extracellulaire	AR
Maladie de Milroy [29] (lymphoédème congénital)	<i>VEGFR-3</i>	récepteur de type 3 au VEGF	AD
Malformations capillaro-veineuses cutanéomuqueuses non hyperkératosiques	<i>TIE2/TEK</i>	récepteur à l'angiopoïétine	?
Syndrome de Costello	<i>H-RAS</i>	protéine G associée aux récepteurs membranaires	AR ?
Syndrome cardio-facio-cutané	<i>K-RAS</i>	protéine G associée aux récepteurs membranaires	AD
Syndrome de Noonan	<i>K-RAS</i>	protéine G associée aux récepteurs membranaires	AD
Syndrome TRAPS	<i>TNFRa</i>	sous-unité alpha du récepteur membranaire du TNF�	AD
Cutis gyrata Syndrome de Beare-Stevenson	<i>FGFR2</i>	récepteur de type 2 au facteur de croissance des fibroblastes	AD
Acrodermatite entéropathique [30]	<i>SLC39A4</i>	hZIP4 transporteur transmembranaire de zinc	AR
Maladie de Hartnup [31]	<i>SLC6A19</i>	B(0)AT1 transporteur transmembranaire Na <sup>+</sup> - dépendant d'acides aminés	AR
<b>3. Altérations des facteurs de transcription nucléaire (hors gènes suppresseurs de tumeurs)</b>			
Alopécie congénitale universelle [32]	<i>APL</i>	protéine hairless facteur de transcription ubiquitaire	AR
Atrichie avec lésions papuleuses [33]	<i>APL</i>	protéine hairless facteur de transcription ubiquitaire	AR
Atrichie avec lésions papuleuses	<i>VITDR</i>	récepteur nucléaire à la vitamine D facteur de transcription ubiquitaire	AR
Syndrome tricho-rhino-phalangien	<i>TRPS1</i>	protéine TRPS1 à doigt de zinc	AR
Syndrome ectrodactylie-dysplasie ectodermique-fente labiopalatine [34]	<i>TP63</i>	protéine p63 facteur de transcription ubiquitaire	AD
Syndrome de Rapp-Hodgkin [35]	<i>TP63</i>	protéine p63 facteur de transcription ubiquitaire	AD
Syndrome ankyloblépharon-dysplasie ectodermique-fente labiopalatine	<i>TP63</i>	protéine p63 facteur de transcription ubiquitaire	AD
Syndrome de Waardenburg types 1 et 3	<i>PAX-3</i>	protéine PAX-3 facteur de transcription ubiquitaire	AD
Syndrome de Waardenburg type 2	<i>MITF</i>	protéine MITF facteur de transcription ubiquitaire	AD
Syndrome de Waardenburg de type 4 associé à une maladie de Hirschsprung (syndrome de Shah-Waardenburg)	<i>SOX10</i>	protéine SOX10 facteur de transcription ubiquitaire	AR
<b>4. Altérations des éléments maintenant l'intégrité de l'ADN</b>			
Xeroderma pigmentosum groupe A [36]	<i>XPA</i>	protéine XPA élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Xeroderma pigmentosum groupe B [36]	<i>XPB ou ERCC3</i>	protéine XPB ou ERCC3 élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Xeroderma pigmentosum groupe C [36]	<i>XPC</i>	protéine XPC élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Xeroderma pigmentosum groupe D [36]	<i>XPB ou ERCC2</i>	protéine XPB ou ERCC2 élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH hélicase	AR
Xeroderma pigmentosum groupe E1 [36]	<i>DDB1</i>	protéine DNA-Damage-Binding 2 (DDB1) �l�ment du complexe excision-réparation/transcription TFIIH détection des anomalies de l'ADN (dimères de thymine +++)	AR
Xeroderma pigmentosum groupe E2 [36]	<i>DDB2</i>	protéine DNA-Damage-Binding 2 (DDB2) �l�ment du complexe excision-réparation/transcription TFIIH détection des anomalies de l'ADN (dimères de thymine +++)	AR
Xeroderma pigmentosum groupe F [36]	<i>XPF</i>	protéine XPF élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH endonucléase	AR

**Tableau 1.**

(Suite) Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	Gène en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
Xeroderma pigmentosum groupe G [36]	<i>XPG ou ERCC5</i>	protéine XPG ou ERCC5 élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Xeroderma pigmentosum type "variant" [37]	<i>POLH ou hRAD30</i>	ADN-polymérase de type $\epsilon$	AR
Syndrome de Cockayne groupe A [38]	<i>CSA/CKN1</i>	protéine CSA élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Syndrome de Cockayne groupe B [38]	<i>CSB ou ERCC6</i>	protéine CSAB ou ERCC6 élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Syndrome de Cockayne groupe C [38]	<i>XPB ou XPG</i>	protéines XPB ou XPG élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH mais profil mutationnel différent de celui des XP	AR
Trichothiodystrophie groupe A [39]	<i>TBF5</i>	protéine TBF5 élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH	AR
Trichothiodystrophie groupe B [39]	<i>XPB</i>	protéine XPD élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH mais profil mutationnel différent de celui des xeroderma pigmentosum	AR
Trichothiodystrophie groupe C [39]	<i>XPB</i>	protéine XPD élément du complexe excision-réparation/transcription TFIIH mais profil mutationnel différent de celui des xeroderma pigmentosum	AR
Syndrome de Rothmund-Thomson [40]	<i>RECQL4</i>	protéine RECQL4 activité hélicase (famille RecQ)	AR
Syndrome de Werner [40]	<i>WRN</i>	protéine WRN activité hélicase (famille RecQ)	AR
Syndrome de Bloom [40]	<i>BLM</i>	protéine BLM activité hélicase (famille RecQ)	AR
Syndrome de Torre-Muir [41]	<i>hMLH1 et 2</i>	protéines hMLH et 2 correction des misappariements post-réplication de l'ADN	AD
<b>5. Altérations des voies de transports et du métabolisme intracellulaires des protéines</b>			
KPP de Papillon-Lefèvre [42]	<i>CTSC</i>	cathepsine C dégradation de la filaggrine et desquamation des cornéocytes terminaux	AR
Albinisme tyrosinase-positif [43]	<i>PED</i>	protéine P transfert des mélanosomes	AR
Albinisme tyrosinase-positif [43]	<i>OA1</i>	protéine OA1 transfert des mélanosomes	AR
Albinisme tyrosinase-positif [43]	<i>TRP1</i>	protéine TRP1 ( <i>tyrosine-related protein</i> ) transfert des mélanosomes	AR
Albinisme tyrosinase-positif [43]	<i>MATP</i>	protéine MATP transfert des mélanosomes	AR
Syndrome de Griscelli-Pruniéras	<i>MYO5A</i>	chaîne lourde de la myosine de type V déplacement des micro-vésicules le long des filaments intermédiaires	AR
Syndrome de Griscelli-Pruniéras [44]	<i>RAB27A</i>	petite protéine à activité GTP-ase associée à la membrane des mélanosomes	AR
Syndrome de Griscelli-Pruniéras	<i>MLPH</i>	mélanophiline, ligand de RAB27A	AR
Syndrome de Hermanski-Pudlak [43]	<i>HPS1</i>	protéine HPS1 transmembranaire « routage » intracellulaire des protéines	AR
Syndrome de Hermanski-Pudlak [3]	<i>ADTB3A</i>	protéine ATB3A (adaptine) « routage » intracellulaire des protéines	AR
Syndrome de Hermanski-Pudlak [43]	<i>HPS3</i>	protéine HPS3 « routage » intracellulaire des protéines	AR
Syndrome de Hermanski-Pudlak [43]	<i>HPS4</i>	protéine HPS4 « routage » intracellulaire des protéines	AR
Syndrome de Hermanski-Pudlak [43]	<i>DTNBP1</i>	protéine DTNBP1 « routage » intracellulaire des protéines	AR
Syndrome de Chediak-Higashi [45]	<i>LYST</i>	protéine LYST ( <i>lysosomal trafficking regulator</i> ) « routage » intracellulaire des protéines	AR
<b>6. Altérations du métabolisme et transport des lipides membranaires et cellulaires</b>			
Syndrome de Sjögren-Larsson [46]	<i>ALDH3A2</i>	aldéhyde gras déshydrogénase oxydation des aldéhydes aliphatiques à longues chaînes	AR
Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle [47]	<i>EBP</i>	3 $\beta$ -hydroxystéroïde-delta 8, delta-7 isomérase anabolisme des stérols	DX
Syndrome CHILD [48]	<i>NSDHL</i>	3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase anabolisme des stérols	DX
Syndrome hyper IgD	<i>MVK</i>	mévalonate kinase anabolisme des stérols	AR
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse (lamellaire) [49]	<i>ABCA12</i>	ABCA12 transport des lipides intervenant dans la formation de l'enveloppe cornée	AR
Fœtus arlequin	<i>ABCA12</i>	ABCA12 transport des lipides intervenant dans la formation de l'enveloppe cornée	AR

**Tableau 1.**

(Suite) Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	Gène en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse (non lamellaire) [50]	<i>ALOXE3</i>	lipoxygénase-3 métabolisme des lipides des enveloppes cellulaires	AR
Érythrodermie ichtyosiforme [50] congénitale non bulleuse (non lamellaire)	<i>ALOX12B</i>	lipoxygénase-12(R) métabolisme des lipides des enveloppes cellulaires	AR
Ichtyose « noire » [51]	<i>STS</i>	3 bêta stéroïde sulfatase métabolismes des stéroïdes	AX
<b>7. Autres altérations des protéines de structure (intracellulaires et matrice extracellulaire)</b>			
Cutis laxa congénitale autosomique dominante [52]	<i>ELN</i>	Élastine protéine de la matrice extracellulaire	AD
Cutis laxa congénitale autosomique dominante [53]	<i>FBLN5</i>	fibuline 5 protéine de la matrice extracellulaire	AD
Cutis laxa congénitale autosomique récessive de type I [54]	<i>FBLN5</i>	fibuline 5 protéine de la matrice extracellulaire	AR
Syndrome de Marfan [19]	<i>FBN1</i>	fibrilline 1 protéine de la matrice extracellulaire élément des microfilaments des fibres élastiques	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIIa [55]	<i>COL1A1</i>	chaîne $\alpha 1$ du collagène I protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIIb [55]	<i>COL1A2</i>	chaîne $\alpha 2$ du collagène I protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type III [55]	<i>COL3A1</i>	chaîne $\alpha 1$ du collagène III	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV [55]	<i>COL3A1</i>	protéine de la matrice extracellulaire chaîne $\alpha 1$ du collagène III protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de types I et II [55]	<i>COL5A1</i>	chaîne $\alpha 1$ du collagène V protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de types I et II [55]	<i>COL5A2</i>	chaîne $\alpha 2$ du collagène V protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de types I, II et III [55]	<i>TNX</i>	tenascine-X protéine de la matrice extracellulaire	AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type X [55]	<i>FN1</i>	fibronectine protéine de la matrice extracellulaire	AR
Lipidoprotéinose [56]	<i>ECM1</i>	protéine matricielle extracellulaire 1 protéine de la matrice extracellulaire	AR
Syndrome de Weary-Kindler [57]	<i>KIND1</i>	kindline-1	AR
Syndrome de Weary-Kindler [58]	<i>KIND1</i>	liaison cytosquelette-matrice extracellulaire	AR
Syndrome de Rendu-Osler de type 1	<i>END</i>	kindlerine-1 liaison cytosquelette -matrice extracellulaire	AR
Dermopathie restrictive [59]	<i>LMNA</i>	endogline fonction ?	AD
Progeria de Hutchinson [60]	<i>LMNA</i>	lamine A (élément de la membrane nucléaire)	AR/AD
Lipodystrophie partielle familiale [61]	<i>LMNA</i>	lamine A (élément de la membrane nucléaire)	AD
Syndrome de Buschke-Ollendorf	<i>NLEMD3</i>	lamine A (élément de la membrane nucléaire)	AD
Ichtyose congénitale syndromatique associée à une cholangite sclérosante néonatale (syndrome NISCH)	<i>Claudine-1</i>	protéine NLEMD3 élément de la membrane nucléaire interne : inhibition de la transmission de signaux intracellulaires ?	AD ?
<b>8. Altérations des structures d'adhésion intercellulaire</b>			
KPP striée de Brünauer-Fuhs [62]	<i>DSG 1</i>	claudine-1 : organisation du cytosquelette et des jonctions serrées	AD ?
KPP striée de Brünauer-Fuhs [62]	<i>DSP</i>	desmoglérine 1 protéine desmosomale	AD
KPP avec cardiopathie et cheveux laineux (syndrome de Naxos) [63]	<i>DSP</i>	desmoplakine protéine de la plaque desmosomale	AD
KPP avec cardiopathie et cheveux laineux (syndrome de Naxos)	<i>JUP</i>	desmoplakine protéine de la plaque desmosomale	AR
KPP de Méléda [64]	<i>ARS</i>	plakoglobine protéine de la plaque desmosomale	AR
KPP avec cancer de l'œsophage (syndrome de Howel-Evans)	<i>TEC</i>	Slurp-1 peptide sécrété, interférant avec les molécules d'adhésion	AR
Hypotrichose simplex du scalp [65]	<i>CDSN</i>	envoplakine protéine de la plaque desmosomale	AD
Hypotrichose autosomique récessive localisée [66]	<i>DSG 4</i>	cornéodesmosine molécule d'adhésion interkératinocytaire	AR
Hypotrichose avec dystrophie maculaire juvénile [67]	<i>CDH3</i>	desmoglérine 4	AR
Dysplasie ectodermique avec fragilité cutanée [68]	<i>PKP1</i>	protéine desmosomale	AR
<b>9. Altérations des acteurs de la kératinisation</b>			
KPP épidermolytique de Vörner [69]	<i>KRT 1</i>	P-cadhérine protéine d'adhésion non desmosomale	AR
KPP épidermolytique de Vörner [70]	<i>KRT 9</i>	plakophiline 1 protéine de la plaque desmosomale	AR
KPP diffuses non épidermolytiques [71]	<i>KRT 1</i> (domaine V1)	kératine 1 filaments intermédiaires	AD
KPP diffuses non épidermolytiques	<i>KRT 16</i>	kératine 16 filaments intermédiaires	AD



**Tableau 1.**

(Suite) Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	Gène en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
KPP de Vohwinkel [72] avec ichtyose	LOR	loricrine protéine de l'enveloppe cornée	AD
KPP striée de Brünauer-Fuhs [73]	KRT 1	kératine 1 filaments intermédiaires	AD
Érythrokatodermie progressive et symétrique [74]	LOR	loricrine protéine de l'enveloppe cornée	AD
Pachyonychie de type I [75] (Jadassohn-Lewandowski)	KRT 6a	kératine 6a filaments intermédiaires	AD
Pachyonychie de type I [75] (Jadassohn-Lewandowski)	KRT 16	kératine 16 filaments intermédiaires	AD
Pachyonychie de type II [75] (Jackson-Sertoli-Lawler)	KRT 6b	kératine 6b filaments intermédiaires	AD
Pachyonychie de type II [75] (Jackson-Sertoli-Lawler)	KRT 17	kératine 17 filaments intermédiaires	AD
Sébocystomatose isolée	KRT 17	kératine 17 filaments intermédiaires	AD
Érythrodermie ichtyosiforme [76] congénitale bulleuse de type Siemens	KRT 2 <sup>e</sup>	kératine 2 <sup>e</sup> filaments intermédiaires	AD
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse [77]	KRT 1	kératine 1 filaments intermédiaires	AD
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse [77]	KRT 10	kératine 10 filaments intermédiaires	AD
Ichtyose Hystrix de Curth-Macklin [78]	KRT 1(domaine V2)	kératine 1 filaments intermédiaires	AD
Ichtyose vulgaire	ADI	filaggrine protéine de l'enveloppe cornée	AD
Érythrodermie ichtyosiforme [79] congénitale non bulleuse (lamellaire)	TGM 1	transglutaminase 1 création de liaisons moléculaires entre les protéines de l'enveloppe cornée	AR
Épidermolyse bulleuse congénitale simplex [80, 81]	KRT 5	kératine 5 filaments intermédiaires	AD
Épidermolyse bulleuse congénitale simplex [80, 81]	KRT 14	kératine 14 filaments intermédiaires	AD
Épidermolyse bulleuse congénitale simplex palmo-plantaire [80, 81]	KRT 5 ou 14 (régions « linkers » L1-2)	kératine 5 ou 14 filaments intermédiaires	AD
Épidermolyse bulleuse congénitale simplex de type Dowling-Meara [80, 81]	KRT 5 ou 14 (domaines hélicoïdaux)	kératine 5 ou 14 filaments intermédiaires	AD
Épidermolyse bulleuse congénitale simplex acrale avec pigmentation en mottes du tronc + KPP ponctuelle [82]	KRT 5 (domaine V-1)	kératine 5 filaments intermédiaires	AD
Monilethrix [83]	KRT Hb1 et 6 (régions hélicoïdales ++)	kératines hHb1 et 6 filaments intermédiaires kératines pilaire basiques	AD
White sponge naevus	KRT4	kératine 4 filaments intermédiaires	AD
White sponge naevus	KRT13	kératine 13 filaments intermédiaires	AD
<b>10. Altérations des proto-oncogènes cellulaires et facteurs de croissance</b>			
Mélanomes familiaux	CDK4	kinase cycline-dépendante de type 4	AD
Syndrome de Klippel-Trenaunay [84]	VG5K	facteur de croissance angiogénique	?
<b>11. Altérations des gènes suppresseurs de tumeurs</b>			
Mélanomes familiaux [85]	CDKN2A	p16 inhibiteur de la kinase cycline-dépendante de type 4	AD
Syndrome de Li-Fraumeni	p53	p53	AD
Syndrome de Cowden [86]	PTEN	protéine PTEN activité phosphatase ?	AD
Syndrome de Bannayan-Zonana- Riley-Rivalcaba	PTEN	protéine PTEN activité phosphatase ?	AD
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé [87]	FLCL	folliculine	AD
		fonction inconnue	
Cylindromatose familiale [88, 89]	CYLD	protéine CYLD inhibition du facteur de transcription NFKB	AD
Syndrome de Rasmussen [88, 89]	CYLD	protéine CYLD inhibition du facteur de transcription NFKB	AD
Syndrome de Brooke-Spiegler [88, 89]	CYLD	protéine CYLD inhibition du facteur de transcription NFKB	AD
Trichoépithéliomatose familiale [90]	CYLD	protéine CYLD	AD
		inhibition du facteur de transcription NFKB	
Neurofibromatose de type 1 [91]	NF1	neurofibromine 1 activité Ras-GAP (stimulation de l'activité GTPase des protéines G associées aux récepteurs membranaires) et notamment inhibition de l'activité de Ras	AD
Neurofibromatose de type 2 [91]	NF2	merline	AR ?
Sclérose tubéreuse de Bourneville [91]	TSC1	hamartine	AD
Sclérose tubéreuse de Bourneville [91]	TSC2	tubérine stimulation de l'activité GTPase des protéines G associées aux récepteurs membranaires	AD
Angiomes plans familiaux associés à des malformations artérioveineuses [92]	RASA1	activité Ras-GAP (stimulation de l'activité GTPase des protéines G associées aux récepteurs membranaires) et notamment inhibition de l'activité de Ras	AR ?

**Tableau 1.**

(Suite) Classification moléculaire des génodermatoses selon les gènes en cause et la fonction des protéines impliquées.

Affection	Gène en cause	Nom et rôle de la protéine codée	Transmission
Télangiectasies bénignes généralisées héréditaires	<i>RASA1?</i>	activité Ras-GAP (stimulation de l'activité GTPase des protéines G associées aux récepteurs membranaires) et notamment inhibition de l'activité de Ras	AD
<b>12. Altérations des systèmes d'ancrage kératinocytes/membrane basale</b>			
Épidermolyse bulleuse congénitale avec dystrophie musculaire [93]	<i>PLEC1</i>	plectine 1 protéine hémidesmosomale	AR
Épidermolyse bulleuse congénitale de type Ogna [94]	<i>PLEC1</i>	plectine 1 protéine hémidesmosomale	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique [95]	<i>TGB4 ou TGA6</i>	chaîne $\alpha 6$ ou $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ protéines d'adhésion du pôle basal des kératinocytes	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique	<i>PLEC1</i>	plectine 1 protéine hémidesmosomale	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle atrophique bénigne généralisée [96]	<i>Col17A1</i>	chaîne $\alpha 1$ collagène XVII protéine transmembranaire du pôle basal des kératinocytes	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle atrophique bénigne généralisée [97]	<i>TGB4</i>	chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle atrophique bénigne généralisée	<i>LAMB3</i>	chaîne bêta 3 de la laminine 5	AR
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle létale de type Herlitz [97]	<i>LAMA3, LAMB3 ou LAMC2</i>	composant $\alpha 3$ , $\beta 3$ , $\gamma 2$ de la laminine 5 ligand de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$	AR
Épidermolyses bulleuses dystrophiques [80, 81]	<i>Col7A1</i>	chaîne $\alpha 1$ collagène VII protéine des fibres d'ancrages	AR ou AD
<b>13. Altérations enzymatiques diverses</b>			
Tyrosinémie de type 2 [98]	<i>TAT</i>	tyrosine aminotransférase transamination de la tyrosine interférence avec la kératohyaline ?	AR
Maladie de Refsum [99]	<i>PHYH</i>	phytanoyl-CoA hydroxylase catabolisme de l'acide phytanique	AR
Maladie de Refsum	<i>PEX7</i>	?	AR
Syndrome de Dorfman-Chanarin [100]	<i>CGI-58</i>	Protéine à activité enzymatique de type hydrolase ?	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI [55]	<i>PLOD</i>	lysyl-hydroxylase 1 enzyme de « cross-linking » des protéines de la matrice extracellulaire	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIIc [55]	<i>ADAMTS2</i>	excision des extrémités aminotermiales des molécules de procollagène	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX [55]	<i>LOX</i>	lysyl-oxydase enzyme de « cross-linking » des protéines de la matrice extracellulaire	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos variant progéroïde [55]	<i>BGALT7</i>	xylosylprotéine 4-bêta-galactosyl transférase enzyme de « cross-linking » des glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire	AR
Léiomyomatose cutanée-utérine (syndrome de Reed) [101]	<i>HLRCC</i>	fumarate hydratase enzyme-clé du cycle de Krebs	AD
Syndrome de Netherton [102]	<i>SPINK5</i>	protéine LEKTIA inhibition des sérine-protéases	AR
Albinismes oculocutanés [43]	<i>TYR</i>	tyrosinase	AR
Syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine [103]	<i>LKB1/STK11</i>	thréonine/sérine kinase inhibition de diverses enzymes cellulaires	AR
Dermopathie restrictive [59]	<i>ZMPSTE24</i>	métalloprotéase transformant la prélamine A en lamine A mature	AR/AD
Porphyrie cutanée tardive familiale [104]	<i>UROD</i>	uroporphyrinogène décarboxylase	AD
Porphyrie hépato-érythrocytaire [104]	<i>UROD</i>	uroporphyrinogène décarboxylase	AR
Maladie de Fabry [105]	<i>GLA</i>	$\alpha$ -galactosidase A	RX
Calcinose familiale tumorale	<i>GALNT3</i>	glycosyltransférase glycosylation des mucines de type O	AR
<b>14. Divers</b>			
Dyskératose congénitale [106] de Zinsser-Cole-Engman	<i>DKC1</i>	dyskérine protéine nucléolaire interagissant avec télomérase et ARN nucléolaires	RX
Dyskératose congénitale de Zinsser-Cole-Engman	<i>TERC</i>	ARN nucléolaires	AD
Malformations gloméruloveineuses [107]	<i>VMLOM</i>	glomuline fonction ?	AD

médecinogéales. Dans certains cas ponctuels toutefois, on fera appel à de tels laboratoires de recherche en l'absence de laboratoire hospitalier prenant en charge le diagnostic en question ; les délais de réponse peuvent alors malheureusement

être longs. Dans tous les cas, une autorisation spécifique et écrite du patient est indispensable.

En dehors d'études particulières, notamment de recensement systématique des profils mutationnels, épidémiologiques ou des

relations génotype/phénotype, le diagnostic moléculaire « en routine » des génodermatoses est en fait loin d'être systématique. Plusieurs cas sont possibles :

- affection affirmée ou suspectée et de bon pronostic : décision au cas par cas ;
- affection suspectée et de mauvais pronostic ou nécessitant une surveillance particulière en raison de complications possibles : diagnostic en principe réalisé dans toute la mesure du possible pour confirmer ou infirmer le diagnostic (exemples : syndrome de Birt-Hogg-Dubé et syndrome de Reed se compliquant de cancers du rein ; pseudoxanthome élastique ; troubles graves de la kératinisation comme le syndrome de Sjögren-Larsson ; épidermolyse bulleuse congénitale dystrophique ; laminopathies ; réparatose etc.) ;
- affection affirmée et de mauvais pronostic : théoriquement, le diagnostic moléculaire n'apporte que peu de chose au patient mais il est en fait souvent réalisé quand un laboratoire de diagnostic hospitalier est disponible, par exemple pour le confirmer sans aucune ambiguïté et pour disposer de données moléculaires utilisables pour un éventuel diagnostic prénatal/préimplantatoire ;
- pas de signe clinique mais un membre de la fratrie est atteint d'une affection génétiquement transmise de mauvais pronostic : décision au cas par cas et le diagnostic est alors souvent proposé à l'individu qui prend seul sa décision, notamment quand la maladie a été bien identifiée sur le plan moléculaire chez le propositus (exemple : diagnostic d'une anomalie génétique prédisposant à l'apparition d'un certain type de néoplasie telles les mutations de CDK1NH4 dans les mélanomes familiaux) ;
- diagnostic prénatal et préimplantatoire (cf. infra).

Le diagnostic moléculaire est rendu de façon individuelle et privée au cours d'une consultation spécifique où les conséquences de ce diagnostic seront clairement exposées (diagnostic chez les autres membres de la famille et pronostic notamment). Il sera en particulier souligné que même dans les meilleurs cas de mutations hautement publiques, l'absence de mutation identifiée ne signifie pas l'absence de la maladie en question.

## Questions en suspens

Comme indiqué ci-dessus, la compréhension génétique et moléculaire des maladies familiales non monogéniques est encore au stade des hypothèses avec des résultats souvent contradictoires en fonction des populations, ce qui illustre leur possible, voire probable hétérogénéité génétique. Ainsi, la génétique du psoriasis est particulièrement complexe même si cette affection est manifestement familiale dans environ deux cas sur trois [108]. L'hérédité du psoriasis ne suit pas un modèle mendélien simple mais plutôt un schéma de type oligo- ou polygénique, peut-être « combinatoire ». La liaison avec le locus *human leukocyte antigen* (HLA) situé sur le chromosome 6p est particulièrement nette, avec une prédominance du groupe CW6 chez les Européens et les Nord-Américains, mais les gènes HLA eux-mêmes ne semblent pas être directement en cause. L'étude systématique du génome, basée sur l'analyse des déséquilibres de liaison dans les cas familiaux, a mis en évidence des locus de susceptibilité, appelés *PSORS1* à 7 pour les plus prometteurs. *PSORS1* correspond au locus 6p21 (région HLA) et a été finement disséqué, permettant l'identification d'une zone de susceptibilité restreinte et de quelques gènes-candidats : cornéodesmosine, *HCR* pour « *alpha-helix coiled-coil rod homolog* » et *OTF3*. Par ailleurs, il n'est pas établi si les gènes en cause sont mutés, sous la dépendance de promoteurs particuliers ou simplement sous la forme d'allèles particuliers dans le psoriasis. Un lien avec des rétrovirus endogènes reste également possible sous forme de séquences mobiles (rétro-transposons), expliquant le caractère variable des locus en cause selon les familles.

Le terrain atopique n'est pas encore très bien identifié sur le plan génétique mais certains gènes d'intérêt ont été identifiés

dans cette affection probablement multigénique : région de l'interleukine (IL) 4 (plusieurs gènes groupés), *tumor necrosis factor* (TNF) $\alpha$ , FCER1B, interféron gamma, récepteur de haute affinité aux immunoglobulines (Ig) E, récepteur T des lymphocytes (TCR), bêta-2 récepteurs, profilaggrine ou HLA-D [109].

Les relations génotypes/phénotypes au sein d'une même affection, c'est-à-dire le lien éventuel entre le profil mutationnel du gène en cause d'une part et le phénotype pathologique d'autre part (gravité, organes atteints, pronostic etc.) représentent par ailleurs un tout autre ordre de difficulté que la « simple » identification de mutations sur un gène-candidat qui peut être actuellement très rapide [2]. Leur établissement nécessiterait en effet la mise en place d'études à la fois cliniques et moléculaires à grande échelle, prospectives et à long terme, ce qui n'est concevable (et d'un certain point de vue « rentable » par exemple sur la définition des risques nécessitant une surveillance particulière) que pour des affections relativement fréquentes, telle la neurofibromatose de type 1 (étude en cours). De telles relations génotype/phénotype ont été mises en évidence dans certaines génodermatoses mais sont probablement très incomplètement connues ; par ailleurs, leur description dépasse le cadre de ce chapitre. Elles n'ont pas encore d'impact clinique vraiment significatif, notamment parce que tous les patients atteints de génodermatoses ne bénéficient pas d'une étude génétique exhaustive du gène en cause, comme indiqué ci-dessus.

## ■ Thérapie génique

Elle vise à remplacer un gène anormal par une version normale de celui-ci, si possible au même locus sur le génome pour éviter une régulation inadéquate de son expression et dans les tissus où l'expression normale de ce gène et la fonction de la protéine codée sont importantes, pour corriger le phénotype pathologique d'une maladie génétique. Dans d'autres cas, il s'agit de faire produire une protéine déficiente par un tissu qui ne la produit pas d'habitude mais qui est plus facile d'accès ou de manipulation que le tissu qui la produit normalement (transfection du gène dans ces cellules-cibles, si possible sous la dépendance d'un promoteur inductible dont l'activité peut être facilement contrôlée). Enfin, on peut modifier de façon si possible durable le patrimoine génétique d'une cellule pour lui faire acquérir de nouvelles capacités comme par exemple une réceptivité à une molécule toxique ou à un virus pour les cellules tumorales ou une capacité de cytotoxicité plus importante pour les cellules immunitaires.

Les manipulations génétiques qui sous-tendent la thérapie génique peuvent être réalisées *in vivo* (introduction d'un vecteur portant le transgène dans une région de l'organisme) ou *ex vivo*, sur des cellules isolées de l'organisme puis réintroduites dans celui-ci. Elles posent des problèmes majeurs en grande partie non résolus tels la stabilité des transfectants, le choix de vecteurs inoffensifs, le contrôle du site d'insertion du fragment transfecté etc.

Même si la peau, et en particulier les kératinocytes, représente une cible idéale pour la thérapie génique en raison de leur accessibilité inégale, leur manipulation *ex vivo* ou *in vivo* n'est pas toujours techniquement très facile. En fait, les exemples de thérapie génique *ex vivo* ciblée sur les kératinocytes concernant la correction d'une anomalie génétique sont très rares : restauration de la fonction de réparation de l'ADN dans le xeroderma pigmentosum (avec greffe ultérieure des kératinocytes transfectés) et/ou de la synthèse de collagène VII normal dans l'épidermolyse bulleuse congénitale dystrophique. Par ailleurs, quelques essais encourageants ont été effectués *in vivo* sur des explants cutanés humains greffés sur des souris immunodéficientes, notamment pour la correction du déficit en collagène VII dans les épidermolyses dystrophiques par utilisation de fibroblastes (et non de kératinocytes) génétiquement modifiés [110]. Ces tentatives restent toutefois très limitées actuellement.



## ■ Consultation et conseil génétiques

Son but est d'identifier le risque de récurrence d'une affection génétiquement transmise (ou éventuellement génétiquement transmise) chez un enfant à venir quand un membre de la famille a été atteint par cette affection, et notamment quand ce membre est un parent proche (fratrie, père, mère, oncle, tante, cousin germain, grands-parents).

La première étape est l'identification aussi précise que possible de l'affection en cause chez le propositus, quand cela est possible, grâce à l'analyse du phénotype (clinique ou par histologie, immunohistochimie, microscopie électronique, études biologiques ou imagerie) et si possible du génotype grâce à une analyse moléculaire de l'ADN en général des leucocytes du sang périphérique. Cette analyse moléculaire ne sera bien sûr pas réalisée au hasard mais « ciblée » sur un ou à la rigueur deux gène(s) précis et sera effectuée dans un laboratoire agréé de génétique médicale appliquée au diagnostic moléculaire. Elle est soumise à une réglementation précise et notamment à l'accord écrit du sujet (ou de ses représentants légaux). L'analyse sera d'autant plus facile que les anomalies recherchées sont précises et donc connues à l'avance, notamment s'il s'agit de mutations fréquentes dites « publiques ». L'étude de l'ensemble d'un gène ou de plusieurs gènes en cas d'hétérogénéité génétique est beaucoup plus difficile et longue et ne sera donc effectuée dans le cas d'une démarche diagnostique que si la connaissance de la mutation est indispensable au diagnostic prénatal ou préimplantatoire envisagé et si l'affection est suffisamment sérieuse pour justifier un diagnostic prénatal (par exemple une épidermolyse bulleuse dystrophique autosomique récessive). L'analyse du mode de transmission sera basée sur l'arbre généalogique et sur l'identification précise de l'affection. Il s'agit d'une étape indispensable et qui doit rester systématique, même quand le diagnostic est présenté comme affirmé et évident. Trois cas de figures sont possibles : affection clairement transmissible (soit affection bien identifiée, connue et effectivement génétiquement transmise ; soit affection incomplètement ou non connue mais arbre généalogique évocateur, ce qui implique parfois l'examen de l'ensemble de la famille à la recherche de formes passées inaperçues), éventuellement transmissible ou affection sporadique non transmissible.

La deuxième étape est l'identification proprement dite du risque de récurrence si une affection transmissible est retenue par l'étape précédente, identification basée sur la connaissance du mode de transmission dans la famille en cause et sur la connaissance de l'affection dont le mode de transmission est en général connu (d'où l'importance capitale d'une identification aussi précise que possible). L'information est alors transmise aux parents potentiels au cours d'une consultation multidisciplinaire (généticien + dermatologue au moins) nécessairement assez longue et qui doit être assurée par des centres agréés encore peu nombreux en France en matière de génodermatoses. Les risques de récurrences sont souvent exprimés en pourcentages, faciles à calculer dans le cadre d'une maladie monogénique (25 % pour une affection autosomique récessive si les deux parents sont hétérozygotes mais phénotypiquement sains, 50 % pour une affection autosomique dominante, 0 % mais 50 % de conductrices pour une affection récessive liée à l'X chez un fœtus femelle, 0 ou 100 % pour une affection récessive liée à l'X chez un fœtus mâle et absence de transmission père-fils) mais beaucoup plus aléatoires dans le cas d'une hérédité monogénique à expressivité/pénétrance variable, d'une hérédité polygénique (pourcentages décroissants au fur et à mesure que le degré de parenté avec le propositus diminue, avec parfois des chiffres statistiques disponibles dans la littérature) ou d'une affection mal connue mais considérée comme éventuellement transmissible. Une bonne compréhension des risques et des enjeux est indispensable de la part du couple consultant.

La troisième étape est optionnelle : il s'agit d'une stratégie de diagnostic prénatal ou préimplantatoire (étude de l'ADN d'une ou deux cellules au stade de blastomère puis sélection des blastomères indemnes), après discussion préalable avec les parents potentiels concernant le risque de transmission et la décision de débiter une grossesse qui sera nécessairement très encadrée, notamment en ce qui concerne sa date de début (diagnostic biologique précoce). Elle ne se justifie que si et seulement si l'affection est suffisamment sérieuse sur un plan fonctionnel ou vital pour justifier une interruption de grossesse ou une non-implantation d'embryon et certainement pas si l'affection est compatible avec une vie strictement normale. Ce diagnostic doit être aussi précoce que possible (pour des raisons évidentes) et réalisé là encore par un centre agréé et sera au mieux obtenu grâce au diagnostic moléculaire. Celui-ci sera d'autant plus facile que le gène en cause est connu et notamment quand les mutations sont « publiques » ou que la mutation a été bien identifiée au préalable dans la famille en cause ; dans les autres cas, d'autres possibilités existent, notamment l'analyse de la liaison génétique du phénotype pathologique avec des marqueurs polymorphes « informatifs » de l'ADN (cf. chapitre « Biologie moléculaire »), mais l'analyse sera plus longue et plus aléatoire, avec un résultat en termes de pourcentages de risque. Cette analyse moléculaire est possible dès la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse par biopsie des villosités chorales, ou même parfois encore plus précocement. Si une analyse moléculaire est impossible, d'autres moyens existent (échographie, biopsie cutanée avec étude en microscopie électronique, étude du liquide amniotique et des cellules qu'il contient etc.) mais ne peuvent en général être utilisés que plus tardivement, en dehors des délais légaux de l'interruption volontaire de grossesse. L'étude des cellules fœtales et trophoblastiques circulantes dans le sang de la mère est encore en cours d'évaluation.



## ■ Références

- [1] Pulkkinen L, Ringpfeil F, Uitto J. Progress in heritable skin diseases: molecular bases and clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**:91-104.
- [2] Irvine AD, McLean WH. Human keratin diseases. The increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol* 1999; **140**:815-28.
- [3] Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, et al. Mutations in *ATA2A2*, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999; **21**:271-7.
- [4] Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, et al. Mutations in *ATP2C1*, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000; **24**:61-5.
- [5] Davies DR, Armstrong JG, Thakker N, Horner K, Guy SP, Clancy T, et al. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1995; **57**:1151-8.
- [6] Spacey SD, Gatti RA, Bebb G. The molecular basis and clinical management of ataxia-telangiectasia. *Can J Neurol Sci* 2000; **27**:184-91.
- [7] Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002; **32**:579-81.
- [8] Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and physiopathology of Menkes diseases. *Pediatr Int* 1999; **41**:430-5.
- [9] Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002; **39**:571-4.
- [10] Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**:169-87.
- [11] Notarangelo LD, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome: a model for defective actin reorganization, cell trafficking and synapse formation. *Curr Opin Immunol* 2003; **15**:585-91.
- [12] Toutou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004; **24**:194-8.

- [13] Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, Jobard F, Saker S, Ozguc M, et al. Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet* 2004;**13**:2473-82.
- [14] Schmuth M, Fluhr JW, Crumrine DC, Uchida Y, Hachem JP, Behne M, et al. Structural and functional consequences of loricrin mutations in human loricrin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis). *J Invest Dermatol* 2004;**122**:909-22.
- [15] Wilgoss A, Leigh IM, Barnes MR, Dopping-Hepenstal P, Eady RA, Walter JM, et al. Identification of a novel mutation R42P in the gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant erythrokeratoderma variabilis. *J Invest Dermatol* 1999;**113**:1119-22.
- [16] Richard G, Brown N, Rouan F, Van der Schroeff JG, Bijlsma E, Eichenfield LF, et al. Genetic heterogeneity in erythrokeratoderma variabilis: novel mutations in the connexin gene GJB4 (Cx30.3) and genotype-phenotype correlations. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:601-9.
- [17] Alvarez A, del Castillo I, Pera A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, et al. De novo mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in a sporadic case of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Am J Med Genet* 2003;**117A**:89-91.
- [18] Richard G. Connexin disorders of the skin. In: James WD, Cockerell CJ, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB, editors. *Advances in dermatology*. St Louis: Mosby-Year Book; 2001. p. 243-77.
- [19] Byers PH. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *J Clin Invest* 2004;**114**:161-3.
- [20] Ringpfeil F, Nakano A, Uitto J, Pulkkinen L. Compound heterozygosity for a recurrent 16.5-kb Alu-mediated deletion mutation and single-base-pair substitutions in the ABCC6 gene results in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Hum Genet* 2001;**68**:642-52.
- [21] Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarda P, Longy M, Lacombe D, et al. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol* 2003;**121**:478-81.
- [22] Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996;**13**:409-16.
- [23] Wisniewski SA, Kobiela K, Trzeciak WH, Kobiela K. Recent advances in understanding of the molecular basis of anhidrotic ectodermal dysplasia: discovery of a ligand, ectodysplasin A and its two receptors. *J Appl Genet* 2002;**43**:97-107.
- [24] Lamartine J, Munhoz Essenfelder G, Kibar Z, Lanneluc I, Callouet E, Laoudj D, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 2000;**26**:142-4.
- [25] Giebel LB, Spritz RA. Mutations of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;**88**:8696-9.
- [26] Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol Genet Metab* 2003;**78**:83-92.
- [27] Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study.. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2107-13.
- [28] Hanks S, Adams S, Douglas J, Arbour L, Atherton DJ, Balci S, et al. Mutations in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 cause juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:791-800.
- [29] Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 2000;**67**:295-301.
- [30] Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002;**31**:239-40.
- [31] Seow HF, Broer S, Broer A, Bailey CG, Potter SJ, Cavanaugh JA, et al. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet* 2004;**36**:1003-7.
- [32] Ahmad W, Panteleyev AA, Christiano AM. The molecular basis of congenital atrichia in humans and mice: mutations in the hairless gene. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;**4**:240-3.
- [33] Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:887-90.
- [34] Ray AK, Marazita ML, Pathak R, Beever CL, Cooper ME, Goldstein T, et al. TP63 mutation and clefting modifier genes in an EEC syndrome family. *Clin Genet* 2004;**66**:217-22.
- [35] Bougeard G, Hadj-Rabia S, Faivre L, Sarafan-Vasseur N, Frebourg T. The Rapp-Hodgkin syndrome results from mutations of the TP63 gene. *Eur J Hum Genet* 2003;**11**:700-4.
- [36] Berneburg M, Lehmann AR. Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. *Adv Genet* 2001;**43**:71-102.
- [37] Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ, Jaspers NG, Fawcett H, Raams A, et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:815-20.
- [38] Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003;**85**:1101-11.
- [39] Bergmann E, Egly JM. Trichothiodystrophy, a transcription syndrome. *Trends Genet* 2001;**17**:279-86.
- [40] Nakura J, Ye L, Morishima A, Kohara K, Miki T. Helicase and aging. *Cell Mol Life Sci* 2000;**57**:716-30.
- [41] Lucci-Cordisco E, Zito I, Gensini F, Genuardi M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and related conditions. *Am J Med Genet* 2003;**122A**:325-34.
- [42] Nakano A, Nomura K, Nakano H, Ono Y, LaForgia S, Pulkkinen L, et al. Papillon-Lefevre syndrome. Mutations and polymorphisms in the cathepsin c gene. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:339-43.
- [43] Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;**131C**:75-81.
- [44] Bahadoran P, Busca R, Chiaverini C, Westbroek W, Lambert J, Bille K, et al. Characterization of the molecular defects in Rab27a, caused by RAB27A missense mutations found in patients with Griscelli syndrome. *J Biol Chem* 2003;**278**:11386-92.
- [45] Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996;**14**:307-11.
- [46] Rizzo WB, Lin Z, Carney G. Fatty aldehyde dehydrogenase: genomic structure, expression and mutation analysis in Sjögren-Larsson syndrome. *Chem Biol Interact* 2001;**130-132**:297-307.
- [47] Derry JM, Gormally E, Means GD, Zhao W, Meindl A, Kelley RI, et al. Mutations in delta-8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctuata. *Nat Genet* 1999;**22**:286-90.
- [48] König A, Happel R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet* 2000;**90**:339-46.
- [49] Lefevre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stambouli O, et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:2369-78.
- [50] Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, et al. Lipoygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoygenase (ALOX12) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet* 2002;**11**:107-13.
- [51] Valdes-Flores M, Kofman-Alfaro SH, Vaca AL, Cuevas-Covarrubias SA. Deletion of exons 1-5 of the STS gene causing X-linked ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:456-8.
- [52] Rodriguez-Revenga L, Iranzo P, Badenas C, Puig S, Carrio A, Mila M. A novel elastin gene mutation resulting in an autosomal dominant form of cutis laxa. *Arch Dermatol* 2004;**140**:1135-9.
- [53] Markova D, Zou Y, Ringpfeil F, Sasaki T, Kostka G, Timpl R, et al. Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:998-1004.
- [54] Loey B, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert JM, et al. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet* 2002;**11**:2113-8.
- [55] Uitto J, Ringpfeil F. Ehlers-Danlos syndrome-molecular genetics beyond the collagens. *J Invest Dermatol* 2004;**122** (xii-xiii).
- [56] Hamada T, Wessagowit V, South AP, Ashton GH, Chan I, Oyama N, et al. Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:345-50.
- [57] Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, Lee JV, Feiler HS, Wilhelmsson KC, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the Caenorhabditis elegans actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:174-87.



- [58] Jobard F, Bouadjar B, Caux F, Hadj-Rabia S, Has C, Matsuda F, et al. Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:925-35.
- [59] Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Genevieve D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 2004;**13**:2493-503.
- [60] Cao H, Hegele RA. LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet* 2000;**48**:271-4.
- [61] Savage DB, Soos MA, Powlson A, O'Rahilly S, McFarlane I, Halsall DJ, et al. Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the LMNA gene. *Diabetologia* 2004;**47**:753-6.
- [62] Wan H, Dopping-Hepenstal PJ, Gratian MJ, Stone MG, Zhu G, Purkis PE, et al. Striate palmoplantar keratoderma arising from desmoplakin and desmoglein 1 mutations is associated with contrasting perturbations of desmosomes and the keratin filament network. *Br J Dermatol* 2004;**150**:878-91.
- [63] Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;**9**:2761-6.
- [64] Eckl KM, Stevens HP, Lestringant GG, Westenberger-Treumann M, Traupe H, Hinz B, et al. Mal de Meleda (MDM) caused by mutations in the gene for SLURP-1 in patients from Germany, Turkey, Palestine, and the United Arab Emirates. *Hum Genet* 2003;**112**:50-6.
- [65] Levy-Nissenbaum E, Betz RC, Frydman M, Simon M, Lahat H, Bakhan T, et al. Hypotrichosis simplex of the scalp is associated with nonsense mutations in CDSN encoding corneodesmosin. *Nat Genet* 2003;**34**:151-3.
- [66] Moss C, Martinez-Mir A, Lam H, Tadin-Strapps M, Kljuic A, Christiano AM. A recurrent intragenic deletion in the desmoglein 4 gene underlies localized autosomal recessive hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:607-10.
- [67] Indelman M, Hamel CP, Bergman R, Nischal KK, Thompson D, Surget MO, et al. Phenotypic diversity and mutation spectrum in hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *J Invest Dermatol* 2003;**121**:1217-20.
- [68] Sprecher E, Molho-Pessach V, Ingber A, Sagi E, Indelman M, Bergman R. Homozygous splice site mutations in PKP1 result in loss of epidermal plakophilin 1 expression and underlie ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome in two consanguineous families. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:647-51.
- [69] Terron-Kwiatkowski A, Terrinoni A, Didona B, Melino G, Atherton DJ, Irvine AD, et al. Atypical epidermolytic palmoplantar keratoderma presentation associated with a mutation in the keratin 1 gene. *Br J Dermatol* 2004;**150**:1096-103.
- [70] Rugg EL, Common JE, Wilgoss A, Stevens HP, Buchan J, Leigh IM, et al. Diagnosis and confirmation of epidermolytic palmoplantar keratoderma by the identification of mutations in keratin 9 using denaturing high-performance liquid chromatography. *Br J Dermatol* 2002;**146**:952-7.
- [71] Kimonis V, DiGiovanna JJ, Yang JM, Doyle SZ, Bale SJ, Compton JG. A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma. *J Invest Dermatol* 1994;**103**:764-9.
- [72] Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, Calzolari E, Cambiaghi S, Scudder PM, et al. Munro CS. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum Mol Genet* 1999;**8**:1237-43.
- [73] Whittock NV, Smith FJ, Wan H, Mallipeddi R, Griffiths WA, Dopping-Hepenstal P, et al. Frameshift mutation in the V2 domain of human keratin 1 results in striate palmoplantar keratoderma. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:838-44.
- [74] Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H, Iisuka H, Friedman RA, Christiano AM. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified envelope. *Am J Hum Genet* 1997;**61**:581-9.
- [75] Terrinoni A, Smith FJ, Didona B, Canzona F, Paradisi M, Huber M, et al. Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:1391-6.
- [76] Takizawa Y, Akiyama M, Nagashima M, Shimizu H. A novel asparagine-->aspartic acid mutation in the rod 1A domain in keratin 2e in a Japanese family with ichthyosis bullosa of Siemens. *J Invest Dermatol* 2000;**114**:193-5.
- [77] Smith F. The molecular genetics of keratin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003;**4**:347-64.
- [78] Ishida-Yamamoto A, Richard G, Takahashi H, Iizuka H. In vivo studies of mutant keratin 1 in ichthyosis hystrix Curth-Macklin. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:498-500.
- [79] Yang JM, Ahn KS, Cho MO, Yoneda K, Lee CH, Lee JH, et al. Novel mutations of the transglutaminase 1 gene in lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:214-8.
- [80] Pulkkinen L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol* 1999;**18**:29-42.
- [81] Uitto J, Pulkkinen L, Ringpfeil F. Progress in molecular genetics of heritable skin diseases: the paradigms of epidermolysis bullosa and pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2002;**7**:6-16.
- [82] Irvine AD, McKenna KE, Jenkinson H, Hughes AE. A mutation in the V1 domain of keratin 5 causes epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Invest Dermatol* 1997;**108**:809-10.
- [83] Korge BP, Hamm H, Jury CS, Traupe H, Irvine AD, Healy E, et al. Identification of novel mutations in basic hair keratins hHb1 and hHb6 in monilethrix: implications for protein structure and clinical phenotype. *J Invest Dermatol* 1999;**113**:607-12.
- [84] Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004;**427**:640-5.
- [85] Hussein MR. Genetic pathways to melanoma tumorigenesis. *J Clin Pathol* 2004;**57**:797-801.
- [86] Bonneau D, Longy M. Mutations of the human PTEN gene. *Hum Mutat* 2000;**16**:109-22.
- [87] Shin JH, Shin YK, Ku JL, Jeong SY, Hong SH, Park SY, et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dube (BHD) gene in sporadic colorectal carcinomas and colorectal carcinoma cell lines with microsatellite instability. *J Med Genet* 2003;**40**:364-7.
- [88] Bignell GR, Warren W, Seal S, Takahashi M, Rapley E, Barfoot R, et al. Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet* 2000;**25**:160-5.
- [89] Poblete Gutierrez P, Eggermann T, Holler D, Jugert FK, Beermann T, Grussendorf-Conen EI, et al. Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frameshift mutation in the tumor suppressor gene CYLD underlies different tumors of skin appendages. *J Invest Dermatol* 2002;**119**:527-31.
- [90] Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F, Malik S, Heid E, Happle R, et al. Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004;**64**:5113-7.
- [91] MacCollin M, Kwiatkowski D. Molecular genetic aspects of the phakomatoses: tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1. *Curr Opin Neurol* 2001;**14**:163-9.
- [92] Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:1240-9.
- [93] Bauer JW, Rouan F, Kofler B, Reznicek GA, Kornacker I, Muss W, et al. A compound heterozygous one amino-acid insertion/nonsense mutation in the plectin gene causes epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency. *Am J Pathol* 2001;**158**:617-25.
- [94] Koss-Harnes D, Hoyheim B, Anton-Lamprecht I, Gjesti A, Jorgensen RS, Jahnsen FL, et al. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogna: two identical de novo mutations. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:87-93.
- [95] Iacovacci S, Cicuzza S, Odorisio T, Silvestri E, Kayserili H, Zambruno G, et al. Novel and recurrent mutations in the integrin beta 4 subunit gene causing lethal junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Exp Dermatol* 2003;**12**:716-20.
- [96] Pulkkinen L, Marinkovich MP, Tran HT, Lin L, Herron GS, Uitto J. Compound heterozygosity for novel splice site mutations in the BPAG2/COL17A1 gene underlies generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999;**113**:1114-8.



- [97] Nakano A, Chao SC, Pulkkinen L, Murrell D, Bruckner-Tuderman L, Pfendner E, et al. Laminin 5 mutations in junctional epidermolysis bullosa: molecular basis of Herlitz vs. non-Herlitz phenotypes. *Hum Genet* 2002;**110**:41-51.
- [98] al-Hemidan AI, al-Hazaa SA. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II). Case report and literature review. *Ophthalmic Genet* 1995;**16**:21-6.
- [99] Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJ. Molecular basis of Refsum disease: sequence variations in phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7). *Hum Mutat* 2004;**23**:209-18.
- [100] Lefevre C, Jobard F, Caux F, Bouadjar B, Karaduman A, Heilig R, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:1002-12.
- [101] Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:1241-52.
- [102] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;**25**:141-2.
- [103] Rowan A, Bataille V, MacKie R, Healy E, Bicknell D, Bodmer W, et al. Somatic mutations in the Peutz-Jeghers (LKB1/STKII) gene in sporadic malignant melanomas. *J Invest Dermatol* 1999;**112**:509-11.
- [104] Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 2000;**247**:169-78.
- [105] Garman SC, Garboczi DN. Structural basis of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2002;**77**:3-11.
- [106] Marciniak RA, Johnson FB, Guarente L. Dyskeratosis congenita, telomeres and human ageing. *Trends Genet* 2000;**16**:193-5.
- [107] Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002;**70**:866-74.
- [108] Dereure O, Guillohou JJ. Épidémiologie et génétique du psoriasis. *Ann Dermatol Vénereol* 2003;**130**:829-36.
- [109] Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;**2**:383-7.
- [110] Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, Ram R, Kasahara N, et al. Intradermal injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo. *Mol Ther* 2004;**10**:318-26.

## Pour en savoir plus

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.

<http://orphanet.infobiogen.fr/>.

<http://bisance.citi2.fr/GENATLAS/>.

## ■ Lexique

**Allèle** : version d'un gène, souvent légèrement différente des autres versions (polymorphisme génétique) sans conséquence obligatoire en termes de séquence primaire de la protéine codée et donc de phénotype ; un gène est présent sur un locus sous forme d'un allèle de ce gène.

**Autosome** : chromosome n'intervenant pas dans le déterminisme du sexe (groupés par paires de chromosomes identiques, chaque élément de la paire ayant une origine différente, paternelle ou maternelle).

« **Crossing-over** » : étape de la méiose où les chromosomes d'une même paire peuvent échanger des fragments de matériel génétique situés sur des locus identiques ; il s'agit d'un mécanisme important de recombinaison génétique.

**Délétion** : perte plus ou moins importante de matériel génétique. **Déplacement du cadre de lecture** : lecture aberrante des codons d'un gène par insertion ou délétion d'un fragment génétique ne correspondant pas à un multiple de trois bases ; la conséquence est un bouleversement de la séquence primaire de la protéine codée et parfois l'apparition d'un codon stop prématuré.

**Déséquilibre de liaison (linkage)** : caractéristique de deux fragments de matériel génétique, codant ou non, qui se transmettent en même temps de génération en génération, le plus souvent en raison de leur proximité physique sur le même chromosome.

**Dominant négatif (effet)** : quand un allèle pathologique empêche l'autre allèle, normal, de s'exprimer (par exemple par association à la protéine normale dont la fonction est inhibée, interférence avec la transcription de l'allèle normal, avec sa dégradation etc.).

**FISH (fluorescence in situ hybridization)** : technique qui permet le repérage d'un fragment précis d'ADN sur un chromosome grâce à son hybridation spécifique avec une sonde moléculaire fluorescente.

**Gène** : région du matériel génétique codant pour une protéine.

**Génome** : ensemble du matériel génétique codant ou non d'une cellule.

**Génotype** : type d'allèle correspondant à un gène précis sur un locus donné ; par extension : séquence complète ou non du matériel génétique d'un individu donné.

**Génotypage** : identification de l'allèle correspondant à un gène précis sur un locus donné.

**Germinal** : caractéristique de ce qui est présent dans les cellules germinales (= gamètes) et donc transmissible (s'oppose à somatique).

**Gonosome** : chromosome intervenant dans le déterminisme du sexe (X et Y dans l'espèce humaine).

**Haplo-insuffisance** : les deux allèles du même gène situés au même locus des deux chromosomes homologues d'une même paire doivent être actifs simultanément (= permettre la synthèse de l'ARNm correspondant et donc de la protéine codée) pour que la quantité de la protéine en cause soit suffisante pour assurer une fonction normale ; si un seul allèle sur les deux est actif, le phénotype normal ne peut apparaître.

**Haplotype** : séquence de caractères génotypiques qui se transmettent comme un seul caractère grâce à une forte liaison génétique entre eux (et donc à une proximité physique importante sur le chromosome en cause).

**Hérédité liée à l'X** : cas où le gène dont les modifications sont responsables d'une affection génétique est porté par un gonosome (en général le chromosome X) ; le phénotype pathologique s'exprime essentiellement chez les mâles hémizygotes pour l'allèle pathologique transmis par des femelles conductrices.

**Hérédité autosomique dominante** : cas où un seul allèle pathologique est nécessaire pour que le phénotype pathologique apparaisse (effet dominant négatif ou par haplo-insuffisance).

**Hérédité autosomique récessive** : cas où deux allèles pathologiques doivent être présents pour que le phénotype pathologique apparaisse.

**Hétérozygote** : présence de deux allèles différents du même gène sur les deux locus homologues d'une paire d'autosomes, chaque allèle ayant une origine différente, paternelle ou maternelle.

**Hétérozygote composite (mutations)** : mutations où les deux allèles d'un même gène sont pathologiques mais différents.

**Homozygote** : présence de deux allèles identiques du même gène sur les deux locus homologues d'une paire d'autosomes.

**Insertion** : gain plus ou moins important de matériel génétique.

**Locus** : région physique d'un chromosome où se situe par exemple un gène précis ; dans ce dernier cas, le locus est occupé par un allèle du gène en question, et un repérage du locus par cytogénétique ou par la méthode FISH est possible.

**Lyonisation** : mise au repos de façon aléatoire d'un des deux gonosomes X dans les cellules d'un organisme femelle.

**Marqueur polymorphe** : région de l'ADN dont la séquence peut être variable selon les individus.

**Méiose** : mécanisme qui permet la production de cellules germinales haploïdes à  $n$  chromosomes (et non diploïdes  $2n$  comme les cellules somatiques) grâce à deux divisions cellulaires successives de cellules souches, équationnelle et réductionnelle.

**Mutation faux-sens** : mutation ponctuelle qui entraîne le remplacement d'un acide aminé par un autre sur la protéine codée.

**Mutation non-sens** : mutation ponctuelle qui entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré (qui ne code pour aucun acide aminé) et donc la production d'une protéine tronquée.

**Perte d'hétérozygotie** : disparition d'un des deux allèles sur un locus précis au sein d'une paire de chromosomes homologues.

**Phénotype** : caractères identifiables d'un organisme (souvent marqués de différenciation), à l'échelle macroscopique, microscopique ou moléculaire (hors acides nucléiques).

*Post-zygotique (événement)* : qui se produit après la fécondation et les premiers stades de division de l'embryon (les conséquences en seront donc partielles, uniquement sur les cellules descendantes de celle qui a subi la modification en cause).

*Polymorphisme génétique* : caractéristique du matériel génétique qui peut avoir une séquence variable sur un locus donné ; un cas particulier est représenté par les allèles différents d'un même gène mais il peut s'agir de séquences polymorphes non codantes, par exemple de microsatellites ; ces zones variables de topographie bien connue grâce à une cartographie préalable du génome sont identifiables (par exemple grâce à la présence/absence de sites de restriction), différentes d'individu à individu,

et peuvent servir à l'identifier ou à repérer la transmission conjointe de caractères phénotypiques pour localiser les allèles pathologiques.

*Recombinaison* : réorganisation du matériel génétique par échange à locus conservé ou non, délétion, insertion, translocation, etc.

*Somatique* : caractéristique de ce qui est présent dans les cellules somatiques (donc toutes cellules sauf les gamètes) et donc non transmissible (s'oppose à germinales) ; des mutations somatiques sont par définition postzygotiques et acquises.

*Translocation* : déplacement de matériel génétique d'un point à un autre du génome.

O. Dereure, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier (o-dereure@chu-montpellier.fr).  
Service de dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue A.-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dereure O. Génétique moléculaire en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-110-A-15, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires

B Cribier  
E Grosshans

**Résumé.** – L'architecture générale de la peau est la même quelles que soient les variations topographiques : les deux couches principales de la peau (cutis) sont l'épiderme, épithélium multistratifié et le derme, tissu de soutien principalement composé de collagène. Les dermatologues y adjoignent l'hypoderme, ou tissu graisseux, situé immédiatement en dessous du derme et souvent indissociable de celui-ci, tous deux étant d'origine mésodermique. La peau comprend en plus des annexes qui sont les glandes sudorales eccrines et apocrines et les follicules pilosébacés. Les ongles sont classés dans les annexes et ont une structure apparentée aux poils, en particulier en raison de leur contenu en kératines pilaires.

On distingue deux grands types de peau : la peau glabre, totalement dépourvue de follicules pilosébacés, qui constitue le revêtement des paumes et des plantes, du gland, du clitoris et de la lèvre vermillon, et le reste des téguments où l'on trouve des follicules de nombre et de taille extrêmement variables. La peau est en continuité avec les muqueuses orales et génitales par l'intermédiaire de zones de transition appelées semi-muqueuses.

L'observation microscopique de la peau nécessite la mise en œuvre de techniques de prélèvement, de fixation et de coloration qui sont détaillées en premier lieu. La description des différents composants de la peau humaine normale est ensuite complétée par un inventaire des lésions élémentaires, qui constitue une sorte de lexique destiné au lecteur non familier de l'histopathologie cutanée.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** histopathologie, coloration, immunohistochimie, épiderme, derme, hypoderme, glandes sudorales, follicules, lésion élémentaire.

## Techniques mises en œuvre en histologie cutanée

### BIOPSIE CUTANÉE

La qualité du prélèvement est fondamentale pour un examen histologique correct.

La *taille* du fragment est un élément important, en particulier pour certaines dermatoses inflammatoires. Les petites pièces prélevées au trépan sont parfois très difficiles à orienter. Il faut éviter, dans la mesure du possible, d'employer des petits diamètres (inférieurs à 3 mm). Pour une lésion du visage, le diamètre de 3 mm est suffisant pour faire un diagnostic de tumeur ; au contraire, certaines lésions inflammatoires peuvent se révéler difficiles à identifier sur d'aussi petits prélèvements. La pathologie hypodermique exige des biopsies larges (en fuseau), et surtout emportant un fragment important de tissu graisseux, faute de quoi le patient a une cicatrice mais pas de diagnostic.

De même, le choix de la *localisation* est fondamental : suivant les dermatoses à analyser, on biopsie plutôt au centre (tumeurs,

dermatoses inflammatoires) ou à la périphérie de la lésion (dermatoses bulleuses). En raison de variations topographiques normales de la peau, l'indication de l'origine du prélèvement est très importante : ce qui peut apparaître pathologique sur le visage peut être tout à fait normal sur les paumes par exemple.

Sur le plan technique, les *biopsies au bistouri ou au trépan* sont les meilleurs garants d'une analyse correcte, les biopsies tangentielles ou les curetages empêchant le plus souvent l'examen de toutes les couches de la peau. Le prélèvement doit ensuite être fixé rapidement pour éviter des phénomènes de nécrose cellulaire. Lors des diverses étapes de la biopsie (anesthésie, prélèvement, découpe de la partie profonde de la carotte, dépôt de la pièce dans le fixateur), on a toujours intérêt à manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts<sup>[21]</sup> qui vont gêner l'analyse. Ceci est vrai aussi pour les pièces prélevées au bistouri électrique, qui sont bordées par une zone de brûlure ou par des artefacts électriques, que les pathologistes connaissent en général bien. On conseille aussi d'essuyer délicatement le sang qui couvre la pièce avec une compresse.

En histopathologie cutanée, peut-être plus encore que dans la pathologie des autres tissus, les *renseignements cliniques* sont indispensables à une analyse correcte du prélèvement : l'âge du malade (élément majeur), le siège de la biopsie, l'âge de la lésion et sa description élémentaire sont en effet des éléments fondamentaux du raisonnement en dermatopathologie. Un ou plusieurs diagnostics

**Bernard Cribier** : Praticien hospitalier, médecin des Hôpitaux.

**Edouard Grosshans** : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, directeur de la clinique dermatologique de Strasbourg.

Laboratoire d'histopathologie cutanée, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.



sont aussi les bienvenus, de façon à permettre une corrélation anatomoclinique, qui est la base de la démarche diagnostique en dermatologie.

FIXATION

Avant de pouvoir être incluse dans la paraffine puis débitée en coupes fines, la pièce doit être fixée dans un liquide adapté ; le temps de fixation dépend bien entendu de l'épaisseur du prélèvement. Le fixateur le plus couramment utilisé par les laboratoires de pathologie est le formol à 10 % dans du chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %, tamponné pour obtenir un pH voisin de 7. Cette technique permet de plus une bonne conservation des acides nucléiques, ce qui autorise une réutilisation du matériel, même inclus en paraffine, pour des techniques de biologie moléculaire. La solution de formol à 10 % peut toutefois geler et entraîner d'importants artefacts dus à la cristallisation, comme des vacuoles intracellulaires<sup>[21]</sup> ; on utilise dans les pays froids une solution alcoolique de formol à 10 % pour éviter le gel du matériel. Le liquide de Bouin, traditionnellement utilisé en dermatopathologie, est de plus en plus souvent abandonné, car il est plus toxique que le formol et altère les acides nucléiques.

Le formol doit être régulièrement renouvelé, faute de quoi il perd ses qualités de fixation. On donne habituellement un délai de conservation de 3 mois pour les flacons préparés d'avance que l'on donne aux cliniciens.

Enfin, il est fondamental de respecter un rapport d'environ dix à 20 fois entre le volume de formol et le volume de la pièce à fixer. Très souvent, de grandes pièces d'excision sont placées dans un très faible volume de formol, ce qui entraîne une fixation défectueuse. La fixation doit être au minimum d'une nuit. Les pièces séjournant pendant de très longues durées dans le formol se conservent, mais s'altèrent sensiblement.

Dans des cas très rares, il ne faut pas fixer la pièce, en particulier pour la dihydroxyphénylalanine (DOPA)-réaction.

Enfin, la mise en œuvre des techniques d'immunofluorescence nécessite la congélation des pièces, ou plus facilement la fixation dans le milieu de Michel, qui donne des résultats excellents aussi bien dans l'analyse des infiltrats lymphocytaires que pour la recherche des dépôts d'immunoglobulines (Ig) ou de complément<sup>[9]</sup>. En effet, les techniques de fixation classiques au formol altèrent les Ig et le complément. Le liquide de Michel contient 55 g de sulfate d'ammonium pour 100 mL de tampon (citrate de magnésium, sulfate de magnésium, N-éthyl-maléimide). Ce milieu permet d'acheminer les prélèvements vers les laboratoires (une durée de 2 à 10 jours de conservation est possible), mais n'autorise pas une conservation longue comme la congélation à -80 °C.

COLORATION

La coloration de routine la plus utilisée est l'hématoxyline-éosine (HE)<sup>[21, 28]</sup>, qui est rapide et permet le plus souvent de distinguer suffisamment les diverses structures pour faire un diagnostic précis. Les noyaux sont colorés en bleu-violet, et le cytoplasme en rose. L'ensemble du tissu conjonctif a une teinte rouge rosé. Certains laboratoires utilisent une triple coloration, hématoxyline-éosine-safran (HES). (Cette abréviation a une signification différente en anglais : *hematoxylin eosin staining*). L'adjonction du safran augmente nettement le confort de lecture, en colorant le collagène en jaune orangé. Certains laboratoires d'histopathologie cutanée ou de pathologie générale utilisent une coloration quadrichromique (hématoxyline-éosine-safran-bleu Astra), qui permet d'avoir d'emblée une coloration des mucines<sup>[5]</sup>. Les structures riches en mucines apparaissent ainsi immédiatement colorées en bleu (glandes salivaires, cartilage, stroma des tumeurs, cellules mucipares...). Le contraste de quatre couleurs différentes augmente par ailleurs le confort visuel.

Ces colorations de routine sont parfois insuffisantes pour la mise en évidence de structures particulières de la peau. On a alors recours aux colorations dites « spéciales », qui sont extrêmement nombreuses (tableau I).

Tableau I. – Principales colorations spéciales destinées à compléter les colorations de routine en histopathologie cutanée.

Structure	Type de coloration	Couleur
Fibres élastiques	orcéine-Giemsa	Fibres élastiques noires/ collagène rouge
Muscles	trichrome de Masson	muscles rouges/collagène bleu
Réticuline	argentation	noir
Mélanine	coloration de Fontana	noir
Hémosidérine	coloration de Perls	bleu
Mucine	bleu de toluidine ou Astra	bleu
	coloration de Giemsa	rose
Amyloïde	rouge Congo	vert (lumière polarisée)
	thioflavine	fluorescence verte
Glycogène	PAS ( <i>periodic acid Schiff</i> )	rouge
Calcium	coloration de Von Kossa	noir
Mastocytes	coloration de Giemsa	violet
	bleu de toluidine	rose
Bactéries	colorations de Gram	Gram + : bleu foncé
	coloration de Ziehl	mycobactéries : rouge
Champignons	PAS	rouge
	coloration de Gomory-Grocott	noir

TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES<sup>[12]</sup>

Les nouvelles techniques d'immunohistochimie et d'immuno-fluorescence, apparues depuis les années 1980, ont bouleversé la pratique de l'histopathologie, mais sont venues aussi éclairer les notions d'histogenèse ou même compléter les connaissances en matière de structures normales de la peau. Le principe général de ces techniques appliquées à l'histopathologie est l'incubation des lames, provenant de blocs en paraffine ou de prélèvements congelés, avec un anticorps polyclonal ou monoclonal destiné à reconnaître spécifiquement un antigène.

■ Immunohistochimie

Pour l'immunohistochimie sur coupes paraffinées, diverses techniques de révélation sont utilisées pour mettre en évidence les anticorps fixés sur la lame.

Technique peroxydase-antiperoxydase (PAP)

L'anticorps primaire (spécifique de l'antigène recherché) est révélé par un anticorps anti-Ig, auquel vient se fixer le complexe PAP. La révélation se fait par un chromogène : la présence de la peroxydase lui donne une coloration facile à identifier au microscope optique.

Technique avidine-biotine

L'avidine a une très forte affinité pour la biotine. On utilise un anticorps primaire marqué à la biotine, et un complexe peroxydase-avidine-biotine. L'avidine permet de lier le complexe à l'anticorps fixé au tissu, et la révélation se fait par un chromogène. Cette méthode est aujourd'hui l'une des plus utilisées en raison de sa relative simplicité et de sa fiabilité. Des kits prêts à l'emploi sont disponibles commercialement.

Technique phosphatase alcaline-antiphosphatase alcaline (APAAP)

Elle nécessite des anticorps monoclonaux. Le premier se fixe au tissu et il est révélé par un anticorps polyclonal de lapin. Le complexe enzymatique permet de révéler la réaction grâce à de la fuchsine et à un sel de naphtol. La révélation du complexe antigène-anticorps donne une couleur rouge intense. Cette technique est plus sensible que la méthode PAP.

Technique « immunogold silver staining » (IGSS)

L'anticorps primaire est révélé par des particules d'or de 5 nm couplées à un anticorps de souris anti-IgG. L'or n'est pas visible directement mais sert à réduire des ions argent en argent métal qui peut ensuite être plus facilement visible. La sensibilité de cette méthode est supérieure à la technique PAP.

Ces techniques peuvent être couplées pour faire des doubles marquages.

### ■ Immunofluorescence

On applique ici encore un anticorps spécifique de la structure à révéler, et la révélation se fait par un marqueur fluorescent. Ceci nécessite un microscope à fluorescence. Les techniques d'immunofluorescence sont tout particulièrement appliquées à l'étude des antigènes de la jonction dermoépidermique et des dépôts pathologiques qui peuvent s'y associer [25].

### ■ Anticorps

Les anticorps utilisés dans ces deux méthodes sont extrêmement nombreux. Chaque année, de nouveaux anticorps sont mis à la disposition des pathologistes, avec des indications nouvelles de plus en plus spécifiques : il s'agit d'une aide très précieuse au diagnostic. Concernant la peau normale, les immunomarquages permettent de mettre en évidence des cellules difficilement observables en coloration traditionnelle, comme les cellules dendritiques de l'épiderme (cellules de Merkel, cellules de Langerhans). La connaissance des déterminants antigéniques normaux marqués par ces anticorps est extrêmement importante pour l'interprétation des immunomarquages, ne serait-ce que pour disposer d'un témoin positif au sein de la coupe à examiner. Par exemple, lors d'un marquage de la protéine S100, les cellules de Langerhans et les filets nerveux sont colorés et peuvent montrer que la technique a fonctionné. La spécificité de ces marquages est toutefois toujours assez large et il faut interpréter ces résultats avec prudence, la positivité d'un marquage isolé ne pouvant faire office de preuve diagnostique dans la majorité des situations.

Parmi les anticorps disponibles, ceux qui sont dirigés contre les *cytokératines* (CK), et plus généralement contre les filaments intermédiaires du cytosquelette, ont acquis une importance considérable en raison de leur spécificité tissulaire. Les CK ne sont en effet exprimées que par des cellules épithéliales [7], et les anticorps dirigés contre les 20 CK épithéliales (par opposition aux CK pilaires) permettent de reconnaître l'origine épithéliale d'une tumeur indifférenciée par exemple, mais aussi de déterminer des patrons d'expression tout à fait particuliers pour les diverses structures de la peau normale [4]. Les CK diffèrent selon les couches de l'épiderme, en fonction du stade de maturation des kératinocytes, de même que les glandes sudorales et les follicules pileux ont aussi un patron d'expression qui leur est propre, différent de celui de l'épiderme interannexiel.

Quelques exemples d'application des immunomarquages à la peau normale et aux tumeurs cutanées :

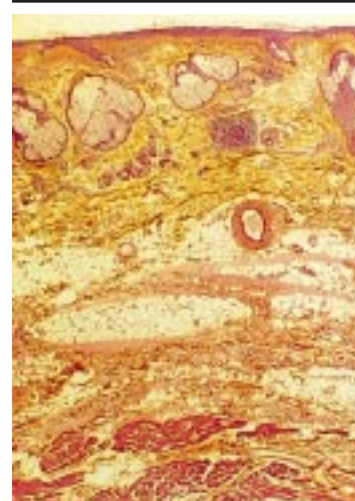
- anticorps anti-CK :
  - CK « large spectre » : tout l'épiderme et les annexes ; l'anticorps antikératines KL1 (Immunotech) ne marque pas les cellules basales, contrairement à l'anticorps antikératines large spectre Dako ;
  - CK dites de bas poids moléculaire (CK 7, 8, 17, 18, 19) : glandes sudorales, glandes sébacées. La cytokératine 7 est le meilleur marqueur des cellules de Paget, mais les cellules de Merkel normales et les cellules de Toker (cf infra) l'expriment aussi [18] ;
  - CK 20 : dans la peau, elle est assez spécifique de la cellule de Merkel. Cette CK est mise en évidence dans les carcinomes neuroendocrines ;
- autres anticorps dirigés contre des filaments intermédiaires :
  - vimentine : cellules mésenchymateuses du derme, mélanocytes ;
  - desmine : cellules musculaires (muscles piloarrecteurs, dartos) ;
  - alpha-actine musculaire lisse : muscles, parois vasculaires, myofibroblastes ;
  - neurofilaments : tissu nerveux ;
- anticorps divers d'usage très courant :
  - antiantigène carcinoembryonnaire : glandes apocrines et eccrines, tumeurs annexielles ;

- antiénolase neurone-spécifique : cellules de Merkel, tissu nerveux, carcinome neuroendocrine ;
- antiprotéine S100 : cellules de Langerhans et cellules dendritiques du derme, cellules eccrines et apocrines sécrétrices, nerfs, mélanocytes, cellules graisseuses ;
- antifacteur VIII et anti-CD31 : cellules endothéliales ;
- anti-CD34 : cellules endothéliales, tumeur de Darier-Ferrand.

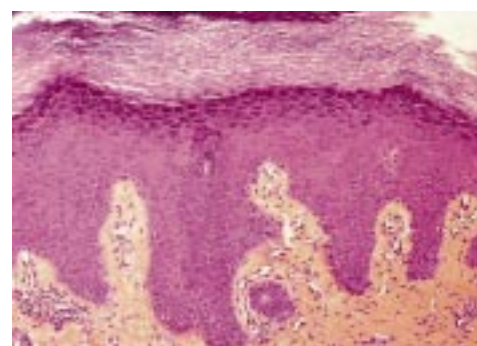
## Aspects histologiques de la peau normale (fig 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24)

### ÉPIDERME INTERFOLLICULAIRE

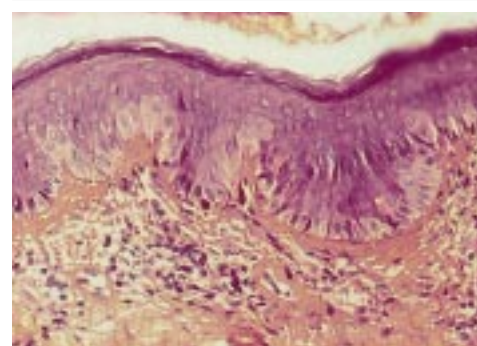
L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, et est décrit comme un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant. La population cellulaire de l'épiderme est hétérogène : la grande majorité des cellules est constituée par les kératinocytes à divers stades de leur maturation, associés à des cellules dendritiques résidentes de l'épiderme, et de façon plus occasionnelle à des cellules d'origine sanguine.



**1** Vue d'ensemble de la peau du front visualisant l'épiderme, le derme et l'hypoderme, surmontant le muscle peaucier (hématoxyline-éosine-safran, x 4).

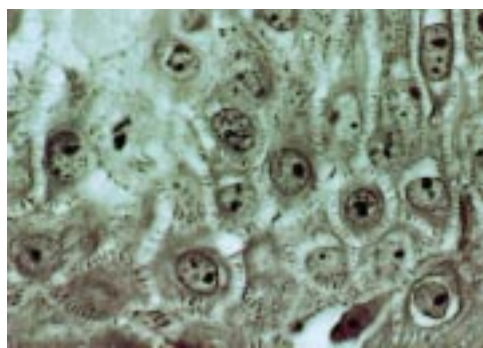


**2** Vue d'ensemble de l'épiderme visualisant bien la couche granuleuse (hématoxyline-éosine-safran, x 25).

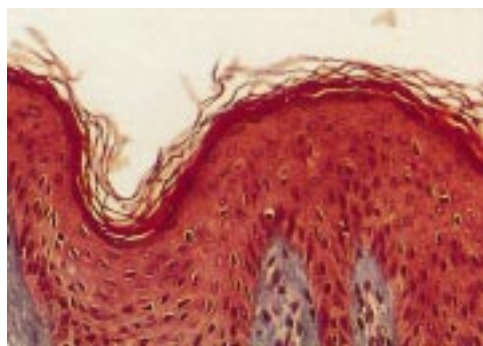


**3** Cellules basales claires (hématoxyline-éosine-safran, x 64).

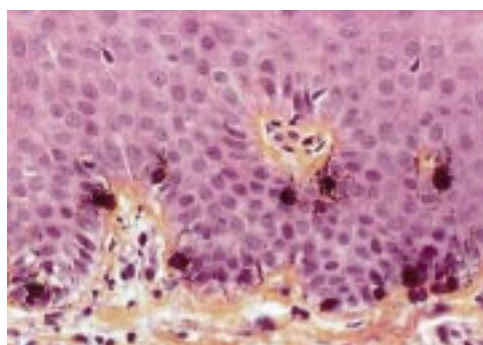




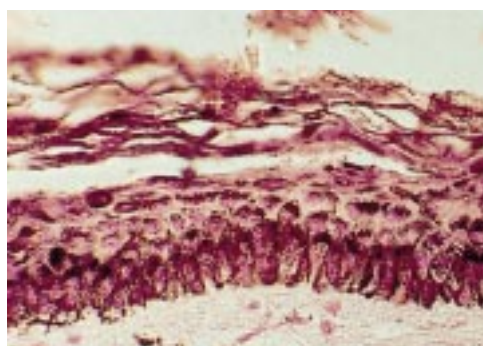
4 « Filaments intercellulaires » du stratum spinosum (hématoxyline de Heidenhain,  $\times 400$ ).



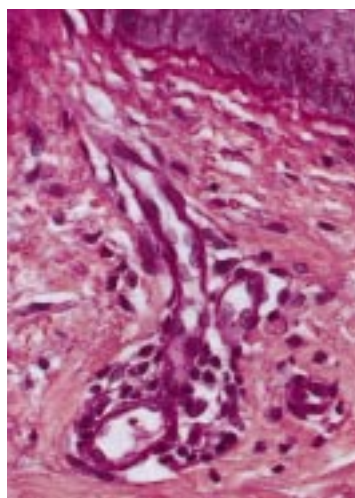
5 Stratum corneum et stratum disjunctum, aspect en filet (trichrome de Masson,  $\times 64$ ).



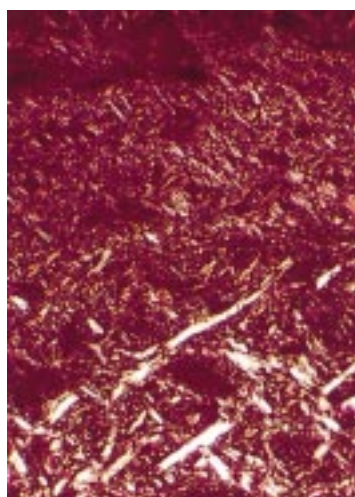
6 Visualisation des mélanocytes de la couche basale (DOPA-réaction,  $\times 160$ ).



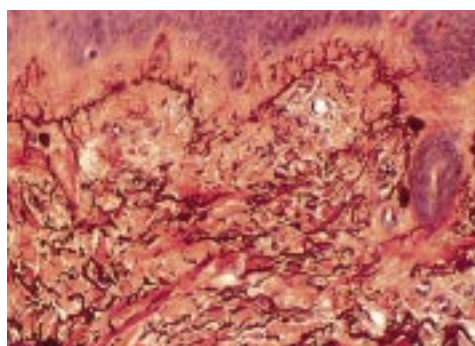
7 Peau normale et pigmentation solaire (coloration de Fontana,  $\times 64$ ).



8 Membrane basale dermoépidermique et capillaire du derme papillaire (« periodic acid Schiff »,  $\times 160$ ).



9 Collagène dermique en lumière polarisée ( $\times 25$ ).



10 Réseau élastique du derme superficiel (orceïne,  $\times 64$ ).

### ■ Architecture générale de l'épiderme

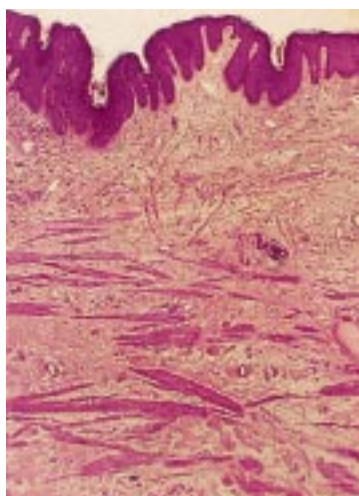
On peut séparer l'épiderme en couches successives qui se différencient par leur aspect morphologique : le stratum basal (ou couche basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermoépidermique, le stratum spinosum (ancien corps muqueux de Malpighi), le stratum granulosum (ou couche granuleuse), le stratum lucidum, et enfin, tout à fait en surface, le stratum corneum (ou couche cornée). La première description de l'épiderme est due à Malpighi, qui l'avait divisé en deux couches : la partie externe faite de cellules sans noyau, et la partie profonde faite de cellules vivantes. Le stratum spinosum a ainsi été baptisé « corps muqueux de Malpighi », en hommage à cette description princeps.

À sa face profonde, l'épiderme n'a pas un aspect rectiligne, mais est au contraire constitué d'une alternance de crêtes épidermiques qui

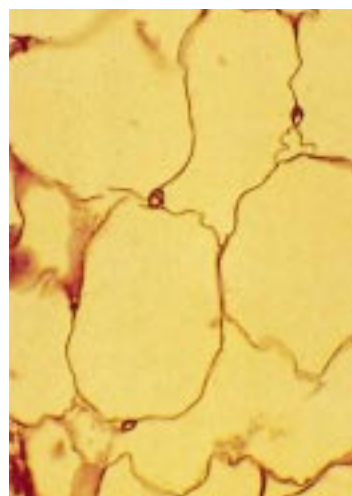
semblent plonger dans le derme sous-jacent, et qui sont séparées les unes des autres par les papilles dermiques. L'épiderme est en réalité déprimé à sa partie inférieure par les papilles dermiques, sortes de cônes arrondis recouverts par l'épiderme suprapapillaire<sup>[23]</sup>. L'utilisation de bromure de sodium et l'examen en microscopie électronique à balayage ont permis de montrer que toute la partie inférieure de l'épiderme est parcourue de dépressions qui donnent une image en miroir des papilles dermiques. Toute cette face inférieure est aussi tapissée de petits prolongements cytoplasmiques qui forment de petites « racines » ou pédicelles d'insertion, permettant ainsi d'augmenter la cohésion dermoépidermique<sup>[23]</sup>. Ces prolongements cytoplasmiques sont particulièrement visibles, même en microscopie optique, dans les parties latérales des crêtes épidermiques, alors qu'au sommet de ces crêtes ils sont beaucoup plus rares. Les kératinocytes basaux peuvent ainsi être considérés comme des cellules d'ancrage dans les zones latérales des crêtes.

À la partie superficielle de l'épiderme, on trouve de multiples orifices correspondant aux ostiums des follicules pileux et des

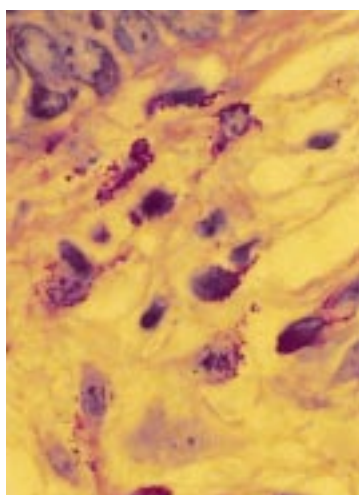




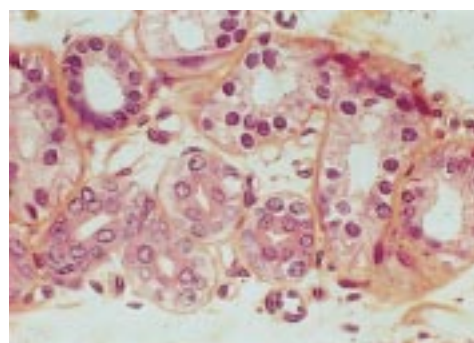
**11** Muscles lisses du scrotum ou dartos (hématoxyline-éosine-safran, ×10).



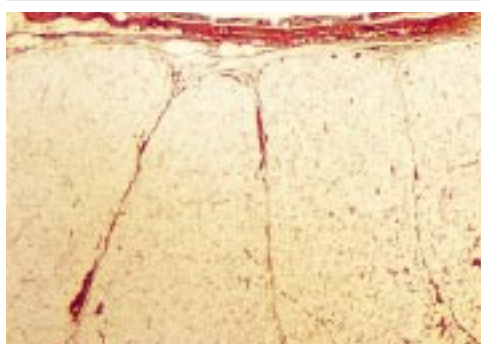
**14** Adipocytes (hématoxyline-éosine-safran, ×160).



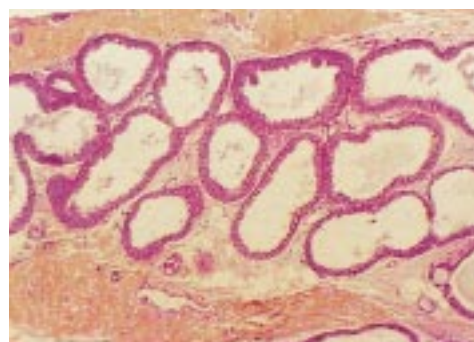
**12** Mastocytes du derme superficiel (Giemsa, ×40).



**15** Glande sudorale eccrine : glomérule sudoripare et début de la partie excrétrice (hématoxyline-éosine-safran, ×160).



**13** Hypoderme féminin. Noter les septums interlobulaires verticaux (hématoxyline-éosine-safran, ×4).



**16** Peloton sudoral d'une glande apocrine (hématoxyline-éosine-safran, ×64).



**17** Bulbe pileire (hématoxyline-éosine-safran, ×64).

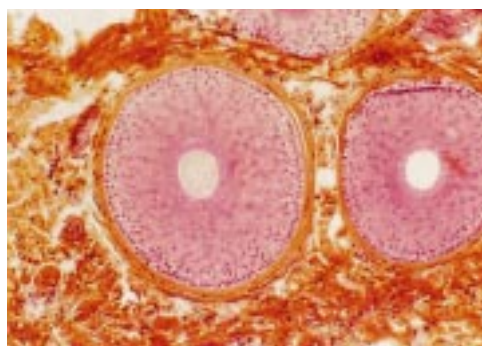
glandes sudorales eccrines. De plus, il existe dans les zones palmoplantaires des sillons qui constituent les dermatoglyphes. Les couches successives de l'épiderme sont aussi traversées par la partie acroannexielle des follicules pilosébacés et des canaux excréteurs eccrines.

L'épiderme interpapillaire a une épaisseur moyenne de 100 µm, mais il peut varier de 50 µm aux paupières et aux organes génitaux, à près de 1 mm dans les zones palmoplantaires.

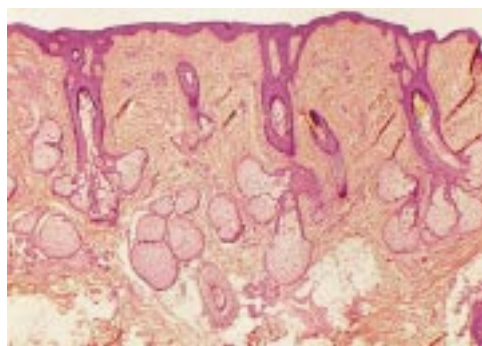
#### ■ **Kératinocytes du stratum basal**

Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique et sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale ; ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6 µm. Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en « palissade », du fait de leur alignement régulier. Le noyau est dense,

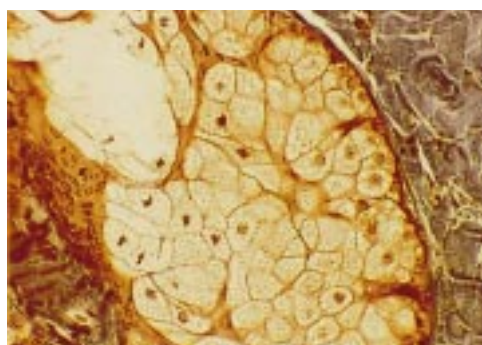
ovale ou allongé, et le cytoplasme peu abondant ; outre sa coloration basophile, on peut y trouver des grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments périnucléaires, parallèles à l'axe de la cellule (filaments spiralés de Herxheimer) qui sont en fait des



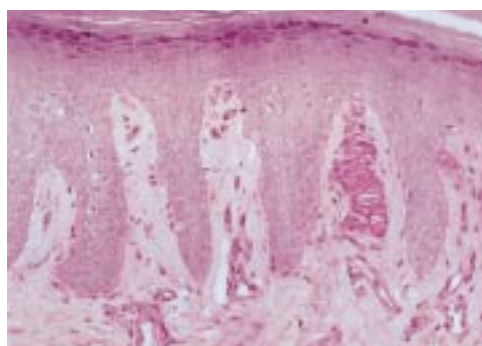
**18** Section transversale d'un follicule pileux (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 100$ ).



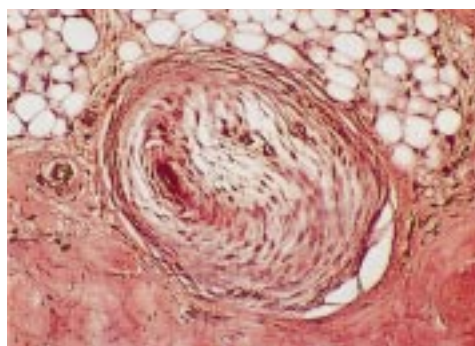
**19** Follicules sébacés du visage (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 10$ ).



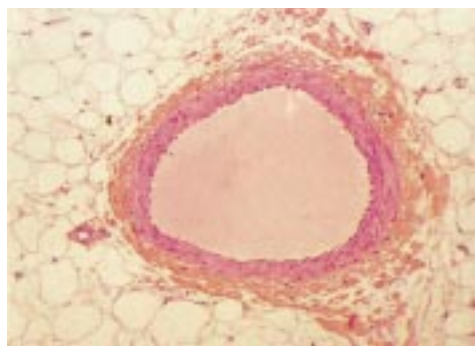
**20** Glande sébacée, partie sécrétrice (trichrome de Masson,  $\times 200$ ).



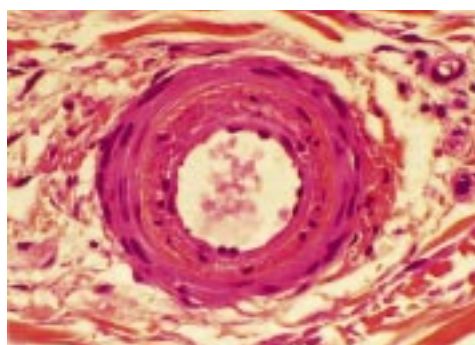
**21** Corpuscule de Meissner (periodic acid Schiff,  $\times 64$ ).



**22** Corpuscule de Vater-Pacini (coloration de von Campenhou,  $\times 160$ ).



**23** Veine sous-cutanée (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).



**24** Artériole dermique profonde (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 160$ ).

éléments du cytosquelette. Les grains de mélanine se disposent souvent au sommet du cytoplasme, formant une structure en chapeau supranucléaire.

Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme : on y trouve ainsi fréquemment des mitoses, principalement au sommet des crêtes épidermiques. Les mitoses ne sont toutefois pas exclusivement observées dans la couche basale. Après division, l'une des cellules filles va entamer son processus de différenciation et migrer vers les couches suprabasales : elle desquame dans un délai moyen de 4 semaines. Les cellules basales expriment une combinaison caractéristique de CK : le couple 5, 14.

#### ■ **Kératinocytes du stratum spinosum**

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15  $\mu\text{m}$ ) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que

celui des couches basales ; le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau des tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes ; ces tonofibrilles sont constituées de tonofilaments visibles en microscopie électronique.

On trouve habituellement cinq ou six couches de kératinocytes polyédriques dans le stratum spinosum. Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement bien visibles même en microscopie optique : on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules d'épines. Cet aspect morphologique particulier donne l'impression que des filaments unissent les cellules les unes aux autres en traversant leurs membranes respectives. Les kératinocytes en ont fait de multiples prolongements cytoplasmiques papillaires ou digitiformes qui entrent en contact avec des structures similaires d'une cellule voisine. Les zones de contact étroit sont les desmosomes. On trouve en moyenne trois desmosomes pour 2  $\mu\text{m}$  de membrane. Les espaces intercellulaires sont légèrement colorés par le PAS (*periodic acid Schiff*) ou le bleu Alcian, témoignant de leur contenu en mucopolysaccharides acides (glycosaminoglycanes) ou neutres.

Sur le plan des CK, plus on monte dans le stratum spinosum, plus l'expression des kératines 5, 14 diminue, alors que celle des kératines 1, 10, 11 augmente.

#### ■ **Kératinocytes du stratum granulosum**

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25  $\mu\text{m}$ . Cette couche cellulaire tire son



nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes : ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2  $\mu\text{m}$  de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme [19]. Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire. Ces changements de morphologie traduisent les modifications structurelles et biochimiques qui caractérisent la kératinisation ; les grains de kératohyaline contiennent un précurseur de la filaggrine. La transformation en filaggrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée.

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéines, et des stérols libres. On trouve dans l'espace intercellulaire du stratum granulosum ces stérols et ces sucres. Les corps d'Odland apparaissent dans le haut du stratum spinosum, dans la région périnucléaire, et ils n'existent plus dans la couche cornée.

La couche granuleuse est faite d'une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme. Les CK 1, 10 et 11 sont exprimées dans cette couche.

### ■ **Kératinocytes du stratum lucidum**

Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires (une à quelques couches cellulaires). Il s'agit d'une zone de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène, contrairement au stratum corneum qui est plus aéré.

Les cellules peuvent encore contenir un noyau ou un reste nucléaire pycnotique. Pendant cette transformation morphologique et biochimique, la cellule perd une grande partie de son contenu en eau, son noyau, et une grande partie de ses organelles cytoplasmiques. Les filaments de kératine, partie intégrante du cytosquelette, vont persister et constituent près de 80 % du contenu de la cellule cornée.

Les cellules du stratum lucidum contiennent des granulations lipidiques correspondant aux lipides contenus dans les corps d'Odland.

### ■ **Kératinocytes du stratum corneum : cornéocytes**

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35  $\mu\text{m}$  et sa forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum corneum et desquament. On parle parfois de stratum disjunctum pour désigner la partie la plus superficielle de l'épiderme. La couche entière apparaît éosinophile, très contrastée par rapport au stratum granulosum très basophile.

La couche cornée est très épaisse dans les zones palmoplantaires, et on y distingue bien les membranes cytoplasmiques des cornéocytes. Dans les autres zones du tégument, l'aspect est celui d'une structure plus aérée ou tressée, et on distingue mal les contours de chaque cellule. Il s'agit en fait d'artefacts de fixation : les divers composants des cornéocytes disparaissent avec le formol ou l'éthanol lors des multiples bains nécessaires à la préparation technique de la coloration. Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les sujets à peau noire.

### ■ **Membrane basale** [3, 27]

Les connaissances en matière de structure de la membrane basale ont énormément progressé depuis les 20 dernières années, et dépassent de loin la simple observation morphologique. L'étude des maladies bulleuses en particulier a fait apparaître de nombreuses protéines qui en sont des constituants majeurs. Nous renvoyons le lecteur intéressé à des revues générales spécialisées [3, 27].

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est

particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle. En effet, la coloration au PAS révèle, en plus de la membrane elle-même, la zone fibreuse sous-jacente. On y trouve aussi des fibres de réticuline, qui peuvent être mises en évidence par des techniques d'argention : elles apparaissent comme une rangée discontinue de virgules situées sous le pôle basal des kératinocytes basaux [23]. Ces fibres semblent être formées de collagène de types I et III, nouvellement synthétisé. Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales, ainsi qu'une incontinence pigmentaire.

### ■ **Cellules de Langerhans**

Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier formellement. On peut toutefois les reconnaître en microscopie optique : elles ont un cytoplasme pâle, moins coloré que celui des kératinocytes adjacents, leur contour nucléaire est découpé et moins régulier, et leur noyau est plus dense. Elles n'ont ni tonofilaments, ni desmosomes qui les unissent aux cellules voisines. Ces cellules expriment la protéine S100, les molécules CD1a, CD1c et CD4, ainsi que les molécules de classes I et II du système majeur d'histocompatibilité. En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude : il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image en « raquette ». Ces cellules ont une origine médullaire et sont libres et mobiles.

En pratique courante, l'immunomarquage de la protéine S100 permet de les révéler très facilement, bien que ce marquage ne soit pas spécifique ; le CD1a permet une identification plus précise et surtout la distinction avec les mélanocytes. Leur densité varie de 100 à 1 000/mm<sup>2</sup> suivant les zones de l'organisme ; la densité maximale est observée dans les muqueuses orales et génitales. Elles représentent environ 2 à 4 % de la totalité des cellules de l'épiderme. Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes [16].

On trouve aussi dans l'épiderme des cellules dites indéterminées, qui ont les mêmes caractéristiques ultrastructurales que les cellules de Langerhans mais n'ont pas encore acquis de granules de Birbeck.

### ■ **Mélanocytes**

Les mélanocytes sont aussi des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial : ils dérivent de la crête neurale. Ils sont facilement identifiables en microscopie optique par leur cytoplasme très clair et leur petit noyau dense, assez fortement coloré par l'hématoxyline (cellules claires de Masson). Ils sont disposés dans la couche basale, entre deux kératinocytes basaux. Leur nombre moyen observé sur une coupe histologique est d'environ un mélanocyte tous les dix kératinocytes. Ceci n'est pas toujours vérifié car, suivant la fixation et les techniques de coloration, les mélanocytes apparaissent plus ou moins clairs et sont parfois difficiles à reconnaître. La coloration de Fontana permet de les identifier aisément : ils sont fortement chargés en mélanine et ont des dendrites bien visibles ; la mélanine est en effet argentaffine. Les grains de mélanine sont aussi visibles en coloration conventionnelle, soit dans les mélanocytes, soit dans les kératinocytes voisins, et ceci d'autant plus facilement que le sujet a une peau foncée. La DOPA-réaction permet aussi une révélation des mélanocytes, mais doit être réalisée sans fixation préalable de la pièce. Il s'agit d'une réaction enzymatique calquée sur la formation physiologique de mélanine : la DOPA est transformée en DOPAmélanine colorée en noir aux endroits où la tyrosinase est présente. Cette réaction permet de distinguer les formes tyrosinase positive et tyrosinase négative de l'albinisme. En raison de la distribution spatiale relativement régulière de ces mélanocytes, chacune de ces cellules prend en charge une « unité de mélanisation » composée de 36 kératinocytes voisins auxquels le



mélanocyte transfère sa mélanine, sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes. Le transfert se fait principalement vers les kératinocytes basaux, mais aussi vers ceux du stratum spinosum. Plus la peau est foncée, plus on trouve de mélanosomes haut situés dans l'épiderme.

Le mélanocyte subit de nombreuses transformations morphologiques et biochimiques lors de l'exposition solaire : la taille de la cellule et son activité métabolique augmentent. La densité de mélanocytes varie de 2 000/mm<sup>2</sup> sur la face à 800/mm<sup>2</sup> sur le tronc. Les mélanocytes expriment la protéine S100 et la vimentine, mais pas les CK.

### ■ Cellules de Merkel <sup>[30]</sup>

Elles sont présentes le plus souvent dans la couche basale et sont impossibles à distinguer des mélanocytes, puisqu'elles apparaissent aussi avec un cytoplasme clair en coloration conventionnelle. Elles sont irrégulièrement distribuées dans l'épiderme et la muqueuse orale, et sont parfois groupées dans les zones sus-jacentes au disque pileux ou « Haarscheibe » <sup>[22]</sup>. On peut les reconnaître en microscopie électronique par la présence de granules ronds très denses aux électrons. Elles ont des filaments cytoplasmiques et quelques desmosomes qui les unissent aux kératinocytes voisins. Elles entretiennent des rapports étroits avec des terminaisons nerveuses intraépidermiques et constituent ainsi de probables mécanorécepteurs <sup>[26]</sup>. Leur pôle basal peut être révélé par une coloration argentique et a été appelé « disque merckélien ».

Ces cellules sont de nature épithéliale, ainsi qu'en témoigne l'expression très spécifique de la CK 20, et qui permet de les révéler en immunomarquage. Elles expriment aussi l'énolase neuronale spécifique et ont une fonction neurosécrétoire.

### ■ Cellules claires du mamelon

En 1970, Toker a observé la présence de grandes cellules claires dans près de 10 % des mamelons <sup>[31]</sup>, sans qu'aucun lien ne puisse être établi avec une maladie cancéreuse associée. Ces cellules forment parfois des ébauches de structures canalaire au sein de l'épiderme mais ne sont pas en continuité avec les canaux galactophores ou les structures sudorales. Leur nature précise est inconnue. La découverte de ces cellules ne doit pas faire poser par excès le diagnostic de maladie de Paget <sup>[18, 31]</sup>.

## ANNEXES ÉPITHÉLIALES DE LA PEAU

On en distingue trois types : les follicules pilosébacés auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines, et enfin les ongles.

### ■ Follicules pilosébacés

Il existe différents types de poils.

– Les *poils terminaux* longs et solides sont pigmentés et parfois pourvus d'une médulla : ce sont les poils de la barbe, les cheveux et les poils génitaux et axillaires.

– On y oppose les *duvets*, plus fins, moins durs, moins pigmentés et dépourvus de médulla.

– Il existe aussi des *poils intermédiaires*.

Sur le tronc et les membres, les follicules sont groupés en triades.

Les poils sont implantés obliquement, et on appelle la face qui forme un angle obtus avec l'épiderme, le versant postérieur. À sa phase de croissance (phase anagène), le follicule est implanté dans la graisse ou à la jonction dermohypodermique. La partie visible du follicule est en fait la tige pileuse. Plus en profondeur, celle-ci est entourée de ses gaines auxquelles est annexée la glande sébacée.

À sa partie profonde, le follicule comporte une partie renflée, le bulbe, qui est surmonté d'un léger rétrécissement appelé collet inférieur. Le muscle pilomoteur s'insère immédiatement au-dessus, sur le versant postérieur du follicule et sur un renflement épithélial

appelé *bulge*. Entre le *bulge* et la confluence du follicule avec le canal sébacé, s'étend l'isthme, partie cylindrique centrale du follicule. Le confluent avec la glande sébacée est marqué par un second rétrécissement ou collet supérieur. Le segment supérieur du follicule est l'infundibulum, terminé par l'ostium folliculaire qui en constitue l'embochure à la surface épidermique. Le follicule traverse l'épiderme, et est constitué dans cette zone (canal pileux) de ses propres cellules annexielles.

Dans le follicule, on trouve deux types de kératinisation : dans l'infundibulum, la gaine folliculaire externe kératinise sur un mode épidermique, alors que dans l'isthme, la kératinisation est de type trichilemmal <sup>[11]</sup>. Elle se fait sans passage par une couche granuleuse, mais elle se traduit au contraire par l'apparition de grandes cellules homogènes qui ne contiennent pas de grains de kératohyaline. En effet, dans l'isthme, la gaine folliculaire interne a pratiquement disparu. On retrouve ce type de kératinisation dans les kystes trichilemmaux.

### Bulbe

Il est constitué de la matrice pileuse, creusée à sa partie inférieure par la papille pileuse. Celle-ci contient du tissu conjonctif, des vaisseaux et des fibroblastes particuliers dits fibroblastes papillaires. L'interaction entre ces deux zones est d'une importance majeure pour la croissance du poil <sup>[13, 20]</sup>. La matrice est constituée de trois zones superposées : la zone féconde profonde, la zone des mélanocytes et la zone kératogène.

### Gaines folliculaires

Le follicule est un cylindre formé de l'emboîtement de multiples couches cellulaires concentriques.

#### • Gaine folliculaire externe ou trichilemme

Elle est entourée à sa partie externe d'une épaisse gaine conjonctive, richement vascularisée et innervée, et est séparée de celle-ci par une membrane basale colorable au PAS. Les cellules de la gaine externe sont claires, de grande taille et riches en glycogène. Cette gaine est en continuité avec l'épiderme et s'amenuise du haut vers le bas, pour disparaître dans la région suprabulbaire.

#### • Gaine folliculaire interne

Elle est composée de trois couches concentriques :

– la *couche de Henle*, faite d'une couche de cellules cuboïdales riches en granules de trichohyaline, bien visibles en coloration à la rhodamine B, kératinisant précocement dès le collet inférieur ;

– la *couche d'Huxley*, faite d'une ou deux couches de cellules plus volumineuses et se kératinisant plus haut ;

– la *cuticule de gaine*, faite d'une couche de cellules aplaties. Elle est hyalinisée dès le début de l'isthme.

La gaine interne s'amenuise de bas en haut, contrairement à la gaine folliculaire externe. Dès le milieu de l'isthme, les diverses couches sont confondues en une seule couche hyaline, fuchsinophile, qui disparaît à la hauteur de l'isthme.

La gaine folliculaire externe exprime les CK 5, 6, 14 et 15, ainsi que les kératines 16 et 17 dans toute la partie située sous l'infundibulum. À partir de celui-ci, le profil d'expression est comparable à celui de l'épiderme (kératines 1, 5, 10 et 11). La partie inférieure de la gaine interne exprime les kératines 8, 18 et 19, en particulier dans les zones de grande prolifération cellulaire de la matrice.

On distingue de plus une couche particulière, appelée *companion layer*, et située entre les cellules cuboïdales de la gaine externe et celles de la gaine interne, sur une hauteur allant du bulbe à l'isthme. Cette couche peut être révélée spécifiquement en hybridation de la cytokératine K6hf <sup>[32]</sup>.

### Tige pileuse

Elle a trois couches : une cuticule superficielle faite de lamelles cornées qui se recouvrent comme des tuiles plates, un cortex ou écorce composé de cellules nucléées, et une moelle ou médulla

centrale constituée de grandes cellules plus lâches souvent disjointes par de petites bulles d'air. La tige est étroitement liée à la gaine folliculaire interne dans la partie inférieure du follicule et ne s'en détache qu'à la hauteur de l'isthme. La tige pileaire exprime des CK pileaires, avec un patron d'expression tout à fait spécifique. Ces kératines sont numérotées de hHa1 à hHa8 (au total neuf *human hair keratin acid* 1 à 8, avec hHa3I et II) et de hHb1 à hHb6 (au total six *human hair keratin basic* 1 à 6) <sup>[14, 15]</sup>.

### Glande sébacée

C'est une glande multilobée à sécrétion holocrine. Tous les poils sont pourvus d'une glande sébacée à leur partie postérieure. On peut trouver des glandes sébacées isolées sous forme de grains de Fordyce sur la lèvre vermillon, sur le gland, sur la partie interne du prépuce, sur les petites lèvres et sur la marge anale.

Les glandes de Meibomius des paupières en sont un équivalent. Le plus souvent, la glande est constituée de plusieurs lobules qui convergent vers un canal excréteur unique, lequel rejoint les gaines folliculaires à la hauteur du collet supérieur, entre l'isthme et l'infundibulum. Chaque lobule sébacé a une couche externe de cellules cuboïdales très basophiles dans lesquelles on ne trouve pas de vacuoles lipidiques. Plus au centre, les cellules sont très volumineuses, claires, et ont un noyau central entouré de vacuoles claires. Cet aspect en microscopie optique est dû à la disparition des lipides. Les cellules se désintègrent progressivement au voisinage du canal excréteur et y libèrent leur contenu, ce qui définit la sécrétion holocrine. On peut parfois observer des amas de gouttelettes lipidiques dans le canal excréteur. Les glandes sébacées ont un patron d'expression de kératines particulier : on y trouve les kératines 4, 5, 6, 14, 15, 16 et 17 pour la partie sécrétrice, et un patron d'expression « épidermique » pour le canal excréteur (kératines 1, 5, 10, 11).

La taille de la glande sébacée est tout à fait indépendante de celle du follicule. On distingue ainsi trois types de follicules :

- les *follicules terminaux* à poils épais et ronds, pourvus d'une glande sébacée rudimentaire ;
- les *follicules lanugineux* qui produisent le duvet. Ils sont les principaux producteurs de sébum de la peau. Certains follicules lanugineux du visage sont appelés « poils à manteau », car ils ont des glandes sébacées rudimentaires disposées tout autour du collet ;
- les *follicules sébacés*, caractérisés par un infundibulum profond traversé par un poil rudimentaire. Leurs glandes sébacées sont très larges et débouchent par plusieurs canaux dans la partie basse de l'infundibulum. On les trouve sur le visage et sur le haut du tronc. Ils sont le siège des lésions élémentaires de l'acné.

### Muscle pilomoteur ou piloarrecteur (ou encore horripilateur)

C'est un muscle lisse qui s'insère sur le follicule à la hauteur du *bulge* par un petit tendon élastique, et d'autre part dans le derme papillaire en arrière de l'ostium folliculaire. Il semble souvent isolé dans le derme en raison des artefacts de la coupe. Il est coloré en rouge vif en HES.

### Disque pileaire ou « Haarscheibe »

Il est situé en arrière du poil et constitue un organe tactile particulièrement riche en cellules de Merkel. On le trouve habituellement dans l'épiderme entre l'acrotrichium et l'insertion dermique du muscle pilomoteur. La kératine 17 est exprimée dans toute la zone du disque pileaire <sup>[17]</sup>.

### Cycles du follicule

La morphologie du follicule pileaire change en fonction des étapes du cycle pileaire (phase anagène ou phase de croissance, phase catagène ou phase d'involution et phase télogène ou phase terminale). Un nouveau follicule se forme lors du cycle suivant à partir des cellules souches situées dans le *bulge*, qui permettent de reconstituer une nouvelle matrice. Il ne faut pas confondre ces

cellules souches avec les cellules germinatives du bulbe qui permettent la croissance du follicule reconstitué.

### ■ Appareils sudoraux

On distingue les glandes sudorales eccrines, présentes sur tout le revêtement cutané, et les glandes sudorales apocrines, que l'on trouve uniquement dans certains territoires et dont la sécrétion est sous contrôle hormonal.

#### Glandes sudorales eccrines <sup>[29]</sup>

Leur densité est de 100 à 200 glandes/cm<sup>2</sup> et est maximale sur les paumes et les plantes (300/cm<sup>2</sup>). Leur partie sécrétrice, ou glomérule sudoripare, se trouve profondément située dans la partie haute de l'hypoderme ou à la jonction dermohypodermique comme le follicule pileaire. Le glomérule sudoral est un acinus pelotonné : la partie sécrétrice proprement dite est une glande tubuleuse à extrémité borgne, constituée de deux types cellulaires. Les cellules périphériques sont claires, riches en glycogène et implantées sur une membrane basale épaisse, doublée à l'extérieur de quelques cellules myoépithéliales. On trouve ensuite des cellules sombres orientées vers la lumière de la glande et riches en mucopolysaccharides acides. La sueur s'élimine par de petits canalicules intercellulaires vers la lumière. Le tiers terminal du peloton sudoral fait partie du canal excréteur, connecté à la partie sécrétante par une petite dilatation, l'ampoule sudorale de Loewenthal. La partie excrétrice est composée d'une double rangée de cellules sombres, bordées à leur partie interne par une cuticule PAS positive. Il n'y a pas de membrane basale en périphérie du conduit sudorifère. La partie sécrétrice exprime les kératines 7, 8, 18 et 19, comme toutes les structures glandulaires, alors que le canal excréteur dermique exprime les kératines 1, 10, 11 et 19, profil intermédiaire entre celui de l'épiderme et le profil glandulaire.

La partie haute de ce conduit traverse le derme verticalement. Sa structure histologique reste identique jusqu'à l'épiderme. Lors de sa traversée épidermique, le canal prend le nom d'acrosyringium et forme alors une hélice dont les spires augmentent progressivement de diamètre. Ceci est bien visible dans l'épaisse couche cornée des zones palmoplantaires. Ce tube se termine dans les dernières lamelles cornées. Il garde son individualité au sein de l'épiderme, ainsi qu'en témoigne l'expression des CK 1, 10, 11 et 9. Le conduit se termine par le pore sudoral, habituellement situé à l'aplomb d'une crête épidermique.

Enfin, tout autour des glomérules sudoraux, on trouve des filets nerveux amyéliniques qui assurent la régulation de la sécrétion. Les colorations à l'orcéine permettent aussi de distinguer des fibres élastiques en périphérie des glomérules et de la partie initiale du canal excréteur.

#### Glandes apocrines

Elles sont situées dans les zones périnéales et génitales, dans les creux axillaires, sur les aréoles mammaires et autour de l'ombilic. On en trouve parfois sur la face ou le tronc, mais de façon isolée. Les glandes cérumineuses et les glandes de Moll sont des formes particulières de glandes apocrines.

Elles ont une partie sécrétrice profonde, le glomérule, constitué de grandes cavités à lumière très bien visible (beaucoup plus importante que celle des glomérules eccrines) et bordées par une seule couche de grandes cellules cylindriques. Leur sécrétion se fait par décapitation de la partie centrale du cytoplasme, ce qui définit la sécrétion apocrine ; le produit ainsi libéré est visible en coloration standard sous forme d'un matériel éosinophile. On y observe aussi parfois du pigment ferrique. La sueur est éliminée par un conduit sudorifère à double couche cellulaire qui va s'aboucher à la partie infundibulaire d'un follicule pileaire axillaire ou génital. La partie sécrétrice de la glande exprime les kératines de bas poids moléculaire 7, 8, 18 et 19 et la kératine 5. On y trouve aussi les kératines 4, 13 et 17.

### ■ Ongles

La tablette unguéale est composée de cellules kératinisées originaires de la matrice unguéale. Celle-ci est en fait un repli épidermique de

la peau qui déborde sur la partie proximale de la tablette où elle forme la cuticule <sup>[2]</sup>. La matrice a une structure histologique en partie identique à celle de l'épiderme : on y trouve une couche basale, puis l'équivalent du stratum spinosum. Plus en superficie, il n'y a pas de couche granuleuse, mais de grandes cellules polygonales. Les mélanocytes y sont moins nombreux que dans l'épiderme et sont situés dans la couche basale, mais aussi au sein du stratum spinosum. La région matricielle est entourée d'une gaine conjonctive dense qui adhère au périoste des bords de la phalange. Le lit de l'ongle est aussi dépourvu de couche granuleuse. On trouve, dans le derme sous-jacent, des papilles dermiques très accentuées et une vascularisation très abondante, avec de nombreux shunts anastomotiques. Il n'y a quasiment pas d'hypoderme et le derme du lit de l'ongle est rattaché au périoste sous-jacent par des travées conjonctives <sup>[2]</sup>. L'épiderme du lit adhère beaucoup plus à la tablette unguéale que celui de la matrice.

Quand on examine la tablette en coupe perpendiculaire, on y distingue trois zones :

- la *table externe* (ou couche dorsale), faite de cellules polyédriques très aplaties issues du fond de la matrice (partie proximale). La kératinisation se fait sans formation de grains de kératohyaline. Cette partie est colorée par le bleu de toluidine et le PAS ;

- la *table interne*, qui est la couche intermédiaire, constituée de cellules cornées moins denses et plus volumineuses. Elle naît de la partie distale de la matrice et n'est pas colorée par le PAS et le bleu de toluidine ;

- la *kératine hyponychiale*, qui est la partie ventrale. La corne en est de type épidermique et elle naît de l'épithélium du lit unguéal. Elle est aussi colorée par le bleu de toluidine et le PAS.

La matrice proximale fournit le tiers supérieur ou dorsal de la tablette, alors que les deux tiers inférieurs de celle-ci naissent de la partie distale de la matrice.

Le repli sus-unguéal ne se distingue de la peau normale que par l'absence de poils et de papilles dermiques. Sa partie postéro-inférieure correspond à la matrice (partie proximale).

## DERME

Le derme est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

### ■ Collagène

Les fibres de collagène représentent près de 98 % de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable, de 2 à 15  $\mu\text{m}$ .

Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Cette partie du derme comprend les espaces situés entre les crêtes épidermiques, mais aussi la portion horizontale sous-jacente qui va jusqu'aux plexus vasculaires sous-papillaires. Ce type de fines fibres de collagène est aussi observé autour des annexes pilaires et sudorales. On parle de derme « adventiciel ».

Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. L'épaisseur de cette partie du derme est très variable selon la localisation anatomique (très importante dans le dos, et très faible sur les paupières par exemple). Le collagène semble un peu ondulé, et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

Les fibres de réticuline ne sont pas visibles en coloration de routine, mais peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène, fait de fibres très fines (de 0,2 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre). Leur argyrophilie les distingue des autres fibres de

collagène ; elles sont composées de collagène de type III, alors que le reste du derme contient principalement du collagène de type I. Ces fibres de réticuline ne sont présentes qu'en faible quantité dans la peau normale, mais sont très nombreuses dans certains processus pathologiques comme les granulomes. Elles constituent principalement l'armature des membranes basales.

### ■ Fibres élastiques

Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines. Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanes.

### ■ Substance fondamentale amorphe

Elle est constituée de mucopolysaccharides (MPS) acides, en particulier d'acide hyaluronique (MPS non sulfatés). Les MPS sulfatés sont principalement représentés par la chondroïtine sulfate. Ces glycosaminoglycanes du derme sont liés de façon covalente à des protéines et forment ainsi des protéoglycanes. En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu Alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu. Pour faire la distinction entre les MPS, on peut utiliser le bleu de toluidine ; il existe une métachromasie pour l'acide hyaluronique à pH 3, mais pas à pH 0,5, et à pH 0,5 et 3 pour la chondroïtine sulfate. La substance fondamentale est plus abondante dans le derme papillaire et dans la papille pileaire ; elle est aussi plus abondante dans les processus de cicatrisation.

### ■ Cellules dermiques

On y trouve surtout des *fibroblastes*. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène, et on voit surtout leur noyau allongé. Le cytoplasme est très riche en organites, témoignant de leur activité de synthèse importante.

On appelle *fibrocyte* un fibroblaste ancien situé au sein du tissu conjonctif mature. Son activité est réduite et il a une forme moins ramifiée que le fibroblaste. Il est bien séparé de l'interstitium du collagène. Le fibrocyte est un fibrocyte qui contient des fibres ou des fibrilles de collagène dans une vacuole cytoplasmique ; on ne peut le reconnaître qu'en microscopie électronique.

Il existe aussi des cellules intermédiaires entre les fibrocytes et les cellules musculaires lisses qui sont des *myofibroblastes*, riches en myofilaments disposés en faisceaux parallèles à l'axe de la cellule <sup>[6]</sup>. Ils ont un noyau indenté et des desmosomes. Ces cellules sont trouvées en plus grand nombre dans les cicatrices et certaines proliférations fibreuses.

Le fibroblaste de la papille du poil est particulier par ses larges expansions cytoplasmiques qui peuvent toucher les cellules matricielles <sup>[13]</sup>. Il possède de nombreux organites cytoplasmiques, ainsi que des structures d'ancrage ressemblant à des jonctions *gap* et à des desmosomes. Son rôle dans l'induction de la trichogenèse est fondamental <sup>[13]</sup>.

On trouve enfin des macrophages dans le derme. Il s'agit de cellules volumineuses à cytoplasme abondant et pourvues d'un grand noyau central. Les macrophages peuvent être identifiés en



immunohistochimie par certains marqueurs comme le MAC 387 ou l'anticorps anti-CD68. Certaines de ces cellules à activité macrophagique sont dendritiques : il s'agit des cellules de Langerhans dermiques. Enfin, il existe une population de cellules dendritiques exprimant le facteur XIIIa qui sont les dendrocytes dermiques. Ces cellules<sup>[10]</sup> sont d'origine médullaire et peuvent avoir une fonction de présentation d'antigènes. On les trouve surtout dans le derme papillaire, mais aussi plus en profondeur dans le derme réticulaire et autour des vaisseaux.

Les mastocytes font partie des cellules normales du derme. Ils sont principalement situés autour des capillaires du derme papillaire. Ce sont de grandes cellules polyédriques remplies de granulations bien visibles au bleu de toluidine (métachromasie) ou à la coloration de Giemsa, qui leur donne une teinte fuchsia.

## ■ Vaisseaux du derme

### Artères

Elles sont formées de trois couches :

- l'*intima*, composée de cellules endothéliales et d'une limitante élastique interne ondulée facilement reconnaissable en coloration à l'orcéine ;
- la *média*, faite d'une ou plusieurs couches musculaires ;
- l'*adventice*, qui en constitue la partie la plus externe, faite de tissu conjonctif.

Plus on monte dans le derme, moins la couche musculaire est épaisse : dans le derme superficiel, les artérioles n'ont qu'une couche discontinue de cellules musculaires lisses.

### Capillaires

On les trouve dans tout le derme, mais ils sont particulièrement bien visibles dans les papilles dermiques. Ils ont une membrane basale visible en coloration au PAS, une couche de cellules endothéliales, et en périphérie, une couche de péricytes.

### Veines

Les parois veineuses sont en général plus minces que celles des artères qui les accompagnent, mais elles ont une lumière plus aplatie et sont souvent coupées longitudinalement. La distinction entre artère et veine n'est pas toujours facile à faire : la lumière de l'artère est plus ronde et c'est la limitante élastique interne ondulée qui permet en général de la reconnaître. Les veinules postcapillaires ressemblent à des capillaires. Quand elles deviennent plus volumineuses, leur paroi devient musculaire. Les grosses veines sont pourvues de valves.

### Vaisseaux lymphatiques

Ils débutent par des sinus borgnes dans le derme papillaire. On ne les distingue que difficilement en situation normale, mais ils sont bien visibles quand ils sont dilatés : ce sont des cavités optiquement vides, limitées par une simple couche de cellules endothéliales, et ils n'ont ni membrane basale, ni péricytes à leur périphérie. Les lymphatiques du derme profond sont plus volumineux et leur paroi est faite de tissu conjonctif et de quelques cellules musculaires lisses.

Les cellules endothéliales peuvent être mises en évidence par certains immunomarquages : elles expriment le facteur VIII, ainsi que la lectine Ulex europaeus. On utilise plus couramment le CD34, bon marqueur, mais qui n'est pas spécifique des cellules endothéliales, et de plus en plus le CD31 qui a une meilleure spécificité.

## ■ Nerfs cutanés

On ne les voit habituellement pas sur les colorations de routine jusqu'à leurs terminaisons motrices et sensitives. On reconnaît toutefois facilement les gros troncs nerveux. Pour mettre en évidence l'innervation cutanée, il faut user de techniques d'imprégnation

argentique. Les cellules nerveuses apparaissent bien en immunomarquage, avec des anticorps antiprotéine S100 par exemple. La présence de neurofilaments démontre qu'il s'agit bien de filets nerveux.

L'innervation centrifuge de la peau assure la vasomotricité, le contrôle des sécrétions sudorales et la piloarrection. L'innervation centripète est sensitive. Les nerfs sensitifs ont des terminaisons libres isolées ou au contact des cellules de Merkel ; elles peuvent aussi être annexées aux poils ou aux corpuscules tactiles de Wagner-Meissner ou de Vater-Pacini.

– Les *corpuscules de Wagner-Meissner* occupent la hauteur d'une papille. Ils sont ovalaires, constitués de l'empilement horizontal de cellules de Schwann entre lesquelles un axone passe en spirale.

– Les *corpuscules de Vater-Pacini* siègent dans l'hypoderme des régions palmoplantaires et génitales. Ils sont facilement reconnaissables grâce à leur structure en lamelles concentriques en « bulbe d'oignon ».

– Les *corpuscules génitaux* ou *organes terminaux cutanéomuqueux* sont observés dans les zones de transition cutanéomuqueuses (lèvres, gland, petites lèvres, clitoris, région périanale). On les trouve dans le derme papillaire. Contrairement aux corpuscules de Meissner, on les voit mal en coloration de routine. Avec une imprégnation argentique, on observe quelques fibres nerveuses qui forment des boucles enchevêtrées.

– Les *nerfs cutanés* sont constitués d'un axone entouré de cellules de Schwann, avec ou sans gaine de myéline. On a longtemps douté de l'existence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme. Elles existent bien, ainsi qu'en témoignent les marquages avec des anticorps monoclonaux. Les nerfs intraépidermiques sont particulièrement nombreux dans la peau fœtale. Les nerfs sont visibles dans le derme au voisinage des artères et des veines, sous forme de petits amas de cellules ondulées colorées en jaune en HES, ce qui les distingue des fibres de collagène.

## HYPODERME

On y distingue trois composants : le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin, les vaisseaux et les nerfs. Les auteurs français tendent à associer l'hypoderme ou tissu graisseux à la peau, qui est de ce fait un tissu à trois couches<sup>[8]</sup>.

## ■ Lobules graisseux

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu lipidique a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane. Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'œil nu, et d'une taille d'environ 1 cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums. La distribution architecturale de ces éléments est différente chez l'homme et chez la femme : les lobules graisseux sont plus allongés dans le sexe féminin, séparés par des septums très verticaux, alors que la graisse masculine est organisée en lobules plus arrondis, avec des septums plus irréguliers.

## ■ Septums interlobulaires

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

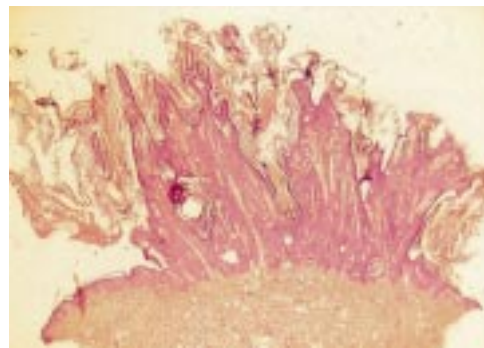
## Lésions élémentaires histologiques

La terminologie histopathologique est indispensable à connaître pour une confrontation anatomoclinique efficace. Les principaux signes sont illustrés par des exemples photographiques démonstratifs (fig 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

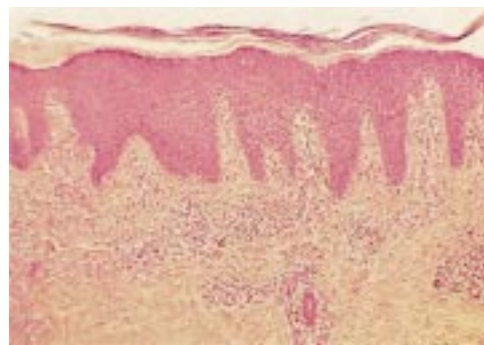
### LÉSIONS ÉPIDERMIQUES

#### ■ Modifications de l'épaisseur de l'épiderme

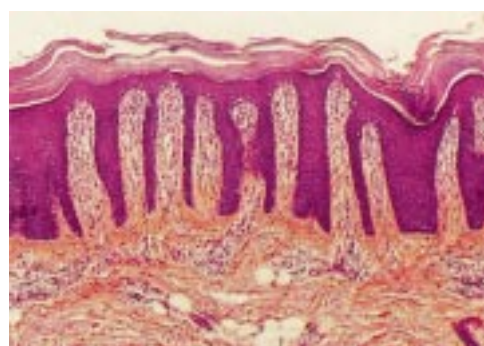
– L'*acanthose* se définit par une augmentation de l'épaisseur globale de l'épiderme, qu'il s'agisse d'une hypertrophie (augmentation de



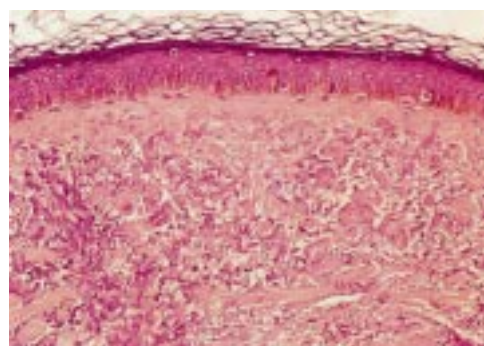
**25** Acanthose, papillomatose et hyperkératose d'une kératose séborrhéique (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 4$ ).



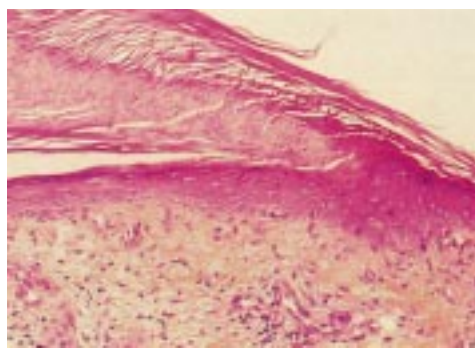
**26** Acanthose d'un eczéma chronique et parakératose (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



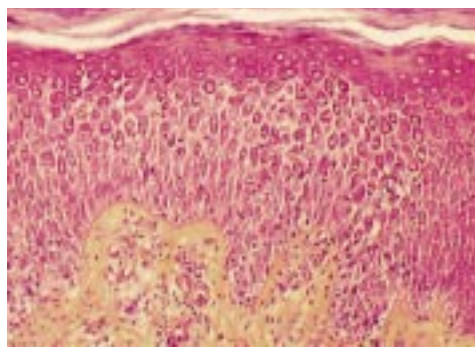
**27** Acanthose régulière d'un psoriasis (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



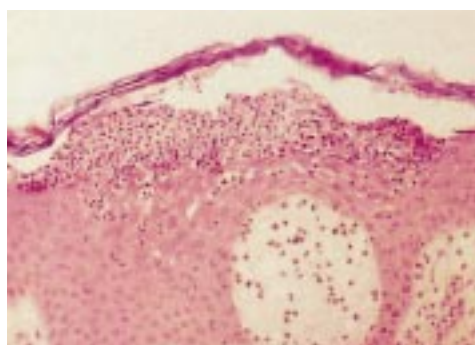
**28** Atrophie épidermique et élastose sénile (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).



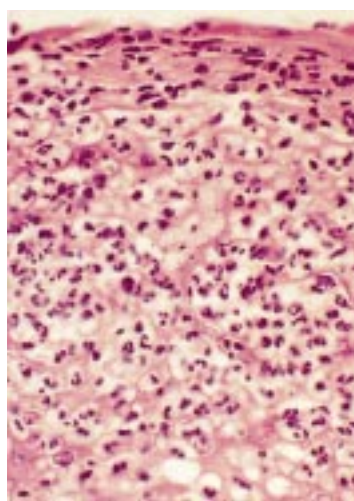
**29** Parakératose en « pile d'assiettes » caractéristique de la porokératose (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).



**30** Spongiose et exocytose dans un eczéma aigu (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).



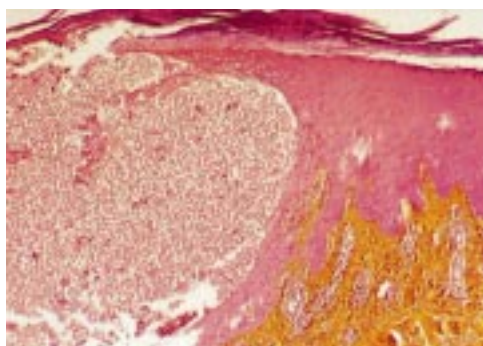
**31** Pustule intraépidermique d'un psoriasis pustuleux (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).



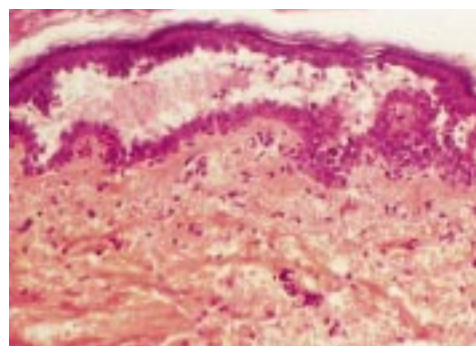
**32** Détail d'une pustule spongiiforme d'un psoriasis pustuleux. Noter son caractère multiloculaire (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 160$ ).

la taille des cellules) ou d'une hyperplasie (augmentation du nombre des cellules), ce qui est le cas le plus fréquent. L'acanthose peut être diffuse ou concerner sélectivement les crêtes épidermiques. Dans ce cas, l'acanthose est dite psoriasiforme, surtout quand cette augmentation d'épaisseur des crêtes est régulière, et s'accompagne d'un amincissement relatif des zones suprapapillaires. En cas d'augmentation sélective d'épaisseur de la couche granuleuse, on parle d'*hypergranulose* ; le lichen plan en constitue un exemple caractéristique.

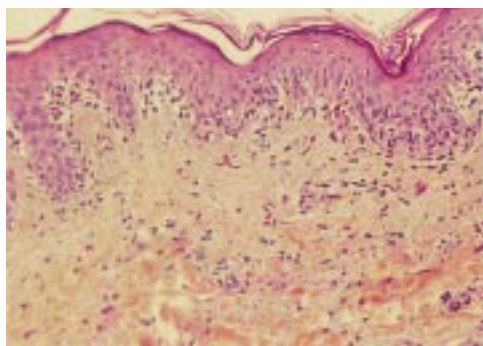




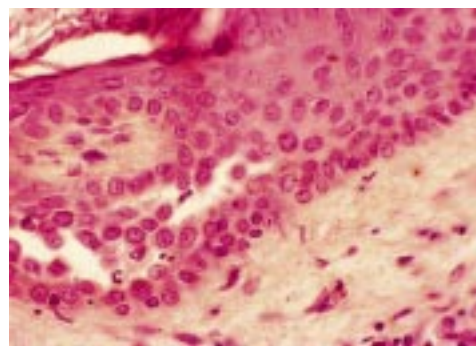
**33** Pustule uniloculaire d'une acrovésiculopustulose (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



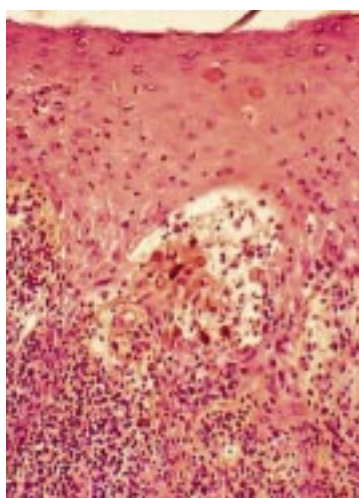
**37** Bulle intraépidermique de pemphigus (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



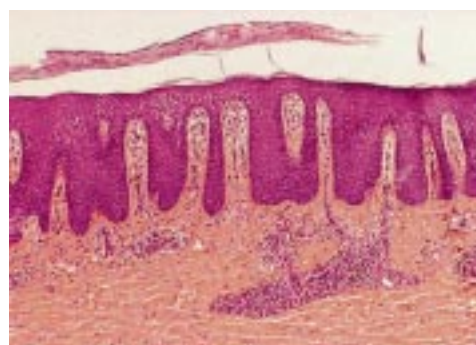
**34** Vacuolisation de la membrane basale et infiltrat à polynucléaires éosinophiles, pemphigöide débutante (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



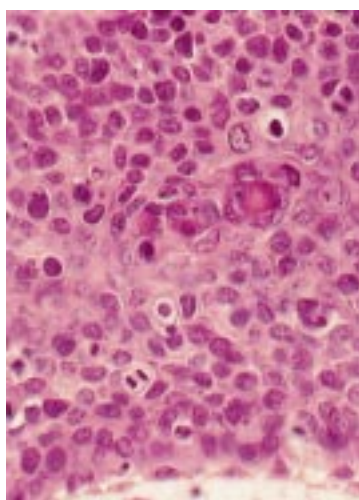
**38** Acantholyse et fente suprabasale dans un pemphigus (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 160$ ).



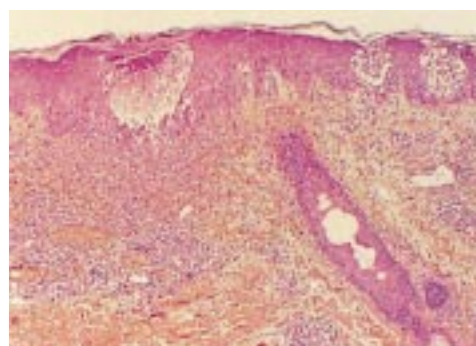
**35** Nécroses kératinocytaires dans une toxidermie lichénoïde (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



**39** Inflammation dermoépidermique, modèle psoriasiforme : psoriasis (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



**36** Dyskératose, mitoses et anisocytose dans une maladie de Bowen (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 160$ ).



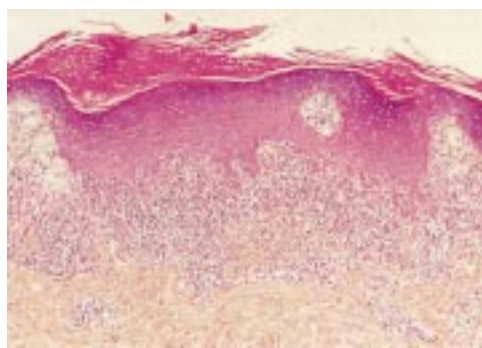
**40** Inflammation dermoépidermique, modèle eczématiforme : eczéma aigu (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).

– L'atrophie épidermique correspond à une diminution du nombre des couches cellulaires. Dans les cas extrêmes, il ne persiste que deux ou trois couches cellulaires et l'assise basale disparaît, comme les cellules granuleuses. Le dessin papillaire diminue, donnant un

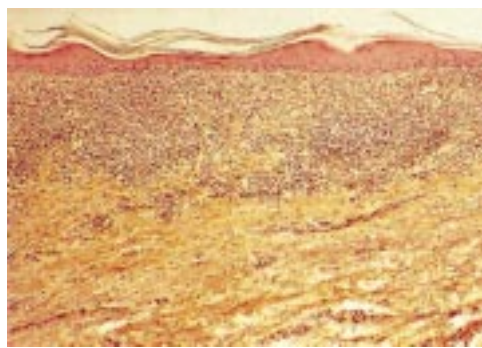
aspect rectiligne à la jonction dermoépidermique de l'épiderme atrophique. Ces modifications peuvent s'accompagner d'un épaissement de la couche cornée ou hyperkératose (cf infra). Quand l'atrophie épidermique et papillaire s'associe à une vacuolisation de la membrane basale et à une disparition des cellules germinatives, on parle d'atrophie poikilodermique.

– L'hyperkératose est un épaissement de la couche cornée. Elle peut être seulement relative quand il existe une diminution de l'épaisseur des stratum spinosum et granulosum sous-jacents. L'hyperkératose a un aspect parfois très compact, comme sur les paumes et les plantes (durillon), ou elle peut être très aérée en réseau (verrues planes). L'hyperkératose peut prendre des proportions considérables dans les cornes cutanées. Si les kératinocytes gardent leur aspect habituel dépourvu de noyau, il

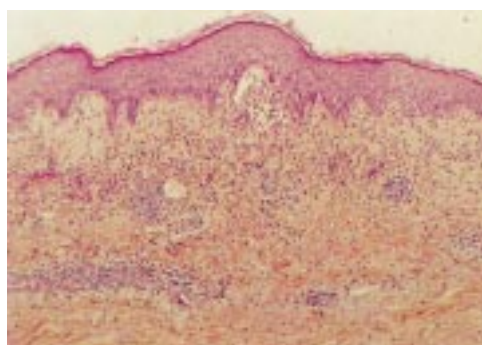




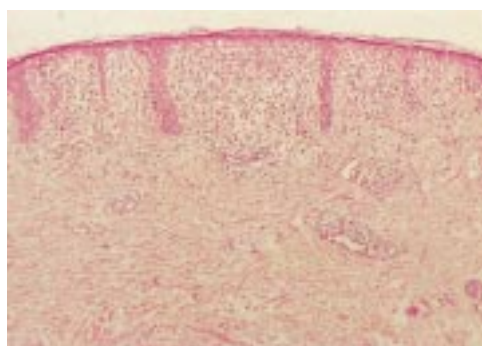
**41** Inflammation dermo-épidermique, modèle lichénien : lichen (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



**42** Inflammation dermo-épidermique, modèle poikilodermique : poikilodermie (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



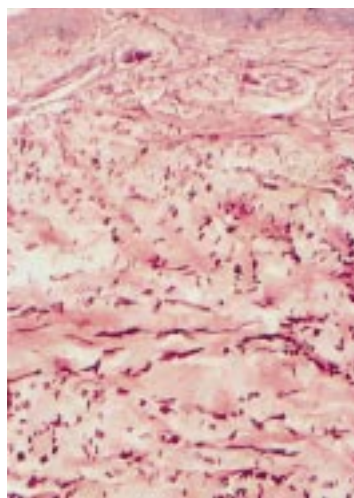
**43** Inflammation dermo-épidermique, modèle bulleux : pemphigöide (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



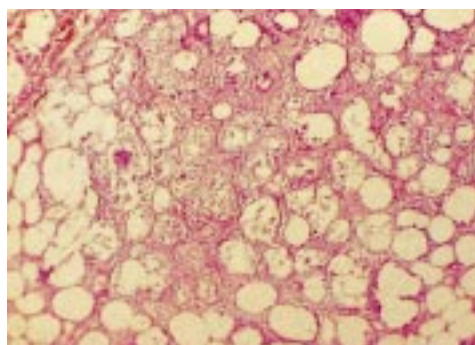
**44** Inflammation dermo-épidermique, principalement papillaire : maladie de Schamberg (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



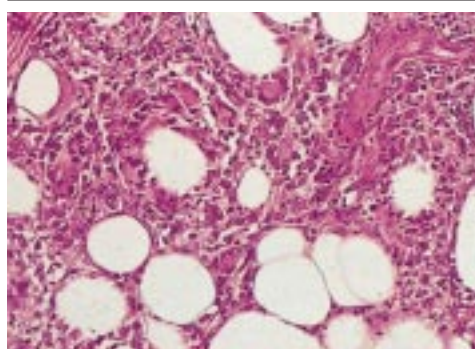
**45** Sclérose dermique majeure (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



**46** Élastolyse (orcéine,  $\times 64$ ).



**47** Cytostéatonecrose. Noter les adipocytes fantômes (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 25$ ).



**48** Panniculite avec lipophagie (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 64$ ).

s'agit d'une hyperkératose orthokératosique. La *parakératose* se définit comme une persistance des noyaux au sein des cornéocytes. Elle s'accompagne d'une disparition de la couche granuleuse et d'un épaississement de la couche cornée. Elle s'observe principalement dans les maladies où le renouvellement épidermique est accéléré. Lorsque la parakératose s'associe à une exsudation plasmatique qui apparaît comme un matériel éosinophile souvent accompagné de cellules sanguines, on parle de *squame-croûte parakératosique*.

### ■ Autres modifications épidermiques

– La *dyskératose* est une maturation cornée précoce de cellules épidermiques isolées. Elle se traduit par une homogénéisation du cytoplasme qui devient fortement éosinophile, et par la disparition

du noyau au sein d'une cellule très ronde : les corps ronds de la maladie de Darier en sont un bon exemple. Quand ces cellules sont groupées, elles forment des globes cornés.

– L'*acantholyse* se caractérise par une perte de la connexion intercellulaire des kératinocytes. Les cellules apparaissent isolées les unes des autres, et ceci conduit à la formation de bulles intraépidermiques, comme dans le pemphigus. Cette acantholyse peut s'observer à tous les étages de l'épiderme.

– La *spongiose* se traduit par un écartement des kératinocytes les uns des autres en raison d'un œdème intercellulaire. Les espaces intercellulaires sont clairs et élargis, ce qui donne des images en « mailles ». La spongiose peut aboutir à une désunion des kératinocytes et à la création d'espaces clairs intraépidermiques : les vésicules. On parle de *pustule spongiforme* quand il existe une accumulation de polynucléaires neutrophiles au sein de vésicules intraépidermiques, ainsi qu'entre les kératinocytes voisins eux-mêmes disjoints par la spongiose. Cette lésion caractérise le psoriasis pustuleux. On l'oppose à la *pustule uniloculaire*, caractérisée par un espace clair intraépidermique bien limité, rempli de polynucléaires neutrophiles. C'est ce que l'on observe dans l'acrovésiculopustulose. La *spongiose à éosinophiles* est caractérisée par l'exocytose de polynucléaires éosinophiles qui accompagne la spongiose.

– L'*œdème intracellulaire* ou la *ballonnisation* sont définis par une augmentation de taille des kératinocytes et par une pâleur du cytoplasme. Un œdème majeur peut entraîner une rupture de la membrane cytoplasmique (infection herpétique). On peut aussi voir de grandes cellules pâles lors d'une surcharge en glycogène (acanthome à cellules claires).

– La *vacuolisation de la couche basale* se caractérise par l'apparition de petits espaces de clivage immédiatement sous et au-dessus de la membrane basale. Les cellules du stratum basal peuvent en être affectées et montrer des signes de souffrance cellulaire, voire de nécrose. Ceci entraîne aussi une incontinence pigmentaire, c'est-à-dire une fuite du pigment vers le derme superficiel.

– La *nécrose kératinocytaire* se traduit par des altérations morphologiques du noyau : il devient hyperchromatique ou fragmenté, ou peut persister sous forme d'une silhouette nucléaire. Le cytoplasme est éosinophile et homogène. Dans la nécrose par coagulation, les contours cellulaires restent visibles, alors que dans la nécrose caséuse, les cellules sont remplacées par un matériel éosinophile granulaire.

## ALTÉRATIONS DERMOÉPIDERMIQUES

### ■ Anomalies du dessin papillaire

La *papillomatose* se traduit par une exagération du dessin des papilles et des crêtes interpapillaires. Elle s'accompagne donc fréquemment d'une acanthose. Quand la surface épidermique reste lisse, il s'agit d'une *papillomatose adélomorphe*. Mais très souvent, la surface devient irrégulière, avec une alternance de crêtes et de dépressions : c'est la papillomatose la plus courante, appelée *papillomatose délomorphe*.

### ■ Inflammation dermoépidermique

La jonction dermoépidermique est le siège de très nombreux processus pathologiques, et constitue une zone-clé pour la physiopathologie de nombreuses dermatoses. On peut diviser les aspects de la pathologie inflammatoire de la jonction dermoépidermique en différents modèles ou patrons qui correspondent à des maladies distinctes ou à des groupes de maladies. La définition de ces *patterns* a été introduite par Pinkus, puis reprise par Ackerman, qui propose un algorithme fondé sur l'analyse des *patterns* inflammatoires<sup>[1]</sup>. Nous en distinguons six principaux.

– *Modèle psoriasiforme*. Les modifications épidermiques sont caractérisées par une acanthose prédominant sur les crêtes épidermiques, avec un amincissement relatif des zones suprapapillaires. L'inflammation est nette dans les papilles et se complète d'une exocytose prédominant dans les zones suprapapillaires. Le psoriasis bien sûr, mais aussi la dermite séborrhéique et l'eczéma nummulaire chronique peuvent réaliser ce modèle.

– *Modèle eczématiforme* ou *spongiotique*. L'acanthose épidermique est diffuse et il n'y a pas d'amincissement des zones suprapapillaires. L'inflammation concerne l'ensemble du derme superficiel, et est

responsable d'une exocytose prédominant dans les crêtes épidermiques. L'eczéma, les érythrodermies de toutes natures et les lymphocytes T-épidermotropes peuvent réaliser de telles images.

– *Modèle lichénien*. Le dessin papillaire est inversé et prend un aspect arciforme plus ou moins accentué. L'inflammation est dense et borde l'épiderme comme une bande bien limitée. Les cellules empiètent sur la jonction dermoépidermique et sont responsables de nécroses kératinocytaires. L'exocytose est limitée aux couches inférieures de l'épiderme. Le modèle de cette inflammation est réalisé par le lichen, mais on l'observe aussi dans les toxidermies ou les réactions de rejet lichénoïdes (réaction du greffon contre l'hôte).

– *Modèle poikilodermique*. L'épiderme est atrophique et a partiellement ou totalement perdu son relief papillaire. L'inflammation est plus ou moins importante et s'accompagne d'une vacuolisation de la membrane basale. L'infiltrat dermique superficiel est continu mais moins dense que dans le modèle lichénien. On l'observe dans le lupus érythémateux et la dermatomyosite, dans le parapsoriasis en grandes plaques, et dans les radiodermes.

– *Modèle bulleux*. Il se caractérise par un décollement jonctionnel, accompagné d'un infiltrat inflammatoire sous le plancher de la bulle et latéralement, à la limite de la zone clivée, par une exocytose plus ou moins importante. C'est dans ces zones latérales que l'on peut observer le début du décollement. Cette image est réalisée par la pemphigoïde et toutes les dermatoses bulleuses jonctionnelles auto-immunes, mais aussi par l'érythème polymorphe.

– *Inflammation purement papillaire*. Ce modèle d'inflammation n'est pas décrit dans les traités d'histopathologie cutanée. Il est pourtant assez caractéristique : les papilles dermiques y sont élargies, avec pour conséquence un amincissement des crêtes épidermiques. L'inflammation prédomine nettement dans les papilles, ou y est même strictement confinée dans certains cas, et est associée à un œdème marqué, prédominant à la partie haute de la papille. L'exocytose prédomine dans les zones suprapapillaires qui ne sont pas amincies, contrairement à ce que l'on observe dans le modèle psoriasiforme. Ceci est rencontré particulièrement dans le pityriasis rosé de Gibert, mais aussi dans les dermatoses virales comme le syndrome de Gianotti et Crosti. Certaines histiocytoses langerhansiennes, ainsi que des mycosis fongicoïdes débutants, peuvent réaliser de tels aspects.

Il n'y a bien entendu jamais de spécificité absolue pour ces modèles<sup>[17]</sup>, mais leur reconnaissance permet d'éclairer le diagnostic en définissant des cadres.

## ANOMALIES DERMQUES ET LYPODERMIQUES

### ■ Lésions dermiques

– L'*atrophie dermique* est caractérisée par une diminution de son épaisseur globale, une raréfaction du collagène et une hypotrophie des annexes. Le muscle piloarrecteur est la structure qui reste le plus longtemps conservée.

– La *sclérose* se définit au contraire par un épaississement du collagène, qui devient très horizontal. Dans une première phase d'hyperplasie, on voit augmenter la substance fondamentale et une apposition de néocollagène à la jonction dermohypodermique. Au stade de scléroatrophie, les fibres de collagène deviennent hyalines et se rétractent en comprimant les vaisseaux et les annexes.

– On parle de *fibrose* pour désigner une augmentation des fibres de collagène et des fibroblastes dermiques. Le terme de nécrobiose est impropre, et il vaut mieux parler de dégénérescence du collagène. Elle se caractérise par une altération de la forme des fibres et de leur affinité tinctoriale. Le collagène devient éosinophile et amorphe et perd son caractère fasciculé. On parle aussi parfois de hyalinisation du collagène.

– L'*élastose sénile* est une modification physiologique du collagène qui apparaît sous l'influence de l'exposition aux ultraviolets (UV) : le collagène du derme superficiel forme des amas amorphes



éosinophiles dans le derme superficiel, fortement colorables à l'orcéine (ce qui explique le nom d'élastose, puisque ce tissu prend alors les colorations du tissu élastique). Ces modifications sont observées surtout en zone découverte.

– Il existe de multiples autres altérations du tissu élastique :

– L'*élastolyse* correspond à une disparition totale des fibres élastiques ;

– L'*élastorrhexie* se caractérise par une fragmentation des fibres élastiques ;

– L'*hyperélastose* se caractérise par une augmentation de la taille et de la densité des fibres élastiques.

– Le derme peut être le siège de *surcharges métaboliques* ou de *substances étrangères*. La mucinose et l'amylose résultent de processus dégénératifs du tissu conjonctif dermique. La calcinose résulte de dépôts d'hydroxyapatite, soit en raison de troubles métaboliques, soit simplement par calcification secondaire sur une lésion cutanée inflammatoire, cicatricielle ou tumorale. L'identification de ces diverses substances nécessite le plus souvent des colorations spéciales.

– Les *infiltrats inflammatoires* du derme peuvent être utilement séparés en différents groupes selon leur topographie et leur disposition propre<sup>[1]</sup>. On parle d'infiltrat périvasculaire quand les cellules inflammatoires prédominent nettement autour des vaisseaux, et d'infiltrat interstitiel quand elles sont réparties entre les fibres de collagène. On distingue ensuite les infiltrats superficiels des infiltrats profonds, selon leur localisation dermique. On oppose enfin les infiltrats diffus aux infiltrats nodulaires, qui sont circonscrits en amas relativement bien limités.

### ■ Lésions hypodermiques

– La nécrose de la graisse ou *cytostéatonecrose* se traduit par la présence d'adipocytes éclatés qui aboutissent à des flaques de graisse fondue légèrement basophile. Les membranes des adipocytes flottent, donnant une image d'adipocytes fantômes caractéristique. Ces lésions s'accompagnent de calcifications précoces.

– La résorption graisseuse ou *lipophagie* se fait par des macrophages et des cellules géantes qui se chargent en gouttelettes lipidiques, ce qui donne un aspect spumeux à leur cytoplasme.

– L'*atrophie graisseuse* se traduit par une réduction d'épaisseur de l'hypoderme.

## Références

- [1] Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennis B, Reichel M et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Baltimore : Williams and Wilkins, 1997
- [2] Baran R, Dawber RP. Diseases of the nails and their management. Oxford : Blackwell Science, 1994
- [3] Burgeson RE, Christiano AM. The dermo-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 651-658
- [4] Cribier B, Grosshans E. Les cytokératines dans la peau et les muqueuses malpighiennes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 327-344
- [5] Cribier B, Grosshans E. La coloration quadrichromique (hématoxyline, éosine, safran, bleu Astra) en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 758-763
- [6] Eyden B. The myofibroblast: an assessment of controversial issues and a definition useful in diagnosis and research. *Ultrastruct Pathol* 2001 ; 25 : 39-50
- [7] Fuchs E. Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995 ; 11 : 123-153
- [8] Grosshans E, Cribier B. My skin is thicker than yours. *Dermatopathol Pract Concept* 1998 ; 4 : 280-281
- [9] Heid E, Couppie P. Intérêt du milieu de Michel en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 481-484
- [10] Hoyo E, Kanitakis J, Schmitt D. Le dendrocyte dermique. *Pathol Biol* 1993 ; 41 : 613-618
- [11] Jones LN, Steinert PM. Hair keratinization in health and disease. *Dermatol Clin* 1996 ; 14 : 633-650
- [12] Kanitakis J, Vassieva S, Woodley D. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman, 1998
- [13] Koessler A, Grosshans E, Chartier C. La papille pileaire, le fibroblaste papillaire et leur pathologie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 489-496
- [14] Langbein L, Rogers MA, Winter H, Praetzel S, Beckaus U, Racwick HR et al. The catalog of human hair keratins. I Expression of the nine members in the hair follicle. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 19874-19884
- [15] Langbein L, Rogers MA, Winter H, Praetzel S, Schweizer J. The catalog of human hair keratins II. Expression of the six type II members in the hair follicle and combined catalog of human type I and type II keratins. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 35123-35132
- [16] Lappin MB, Kimber I, Norval M. The role of dendritic cells in cutaneous immunity. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 109-121
- [17] Leboit PE. Interface dermatitis: how specific are its histopathologic features? *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1324-1328
- [18] Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget's cells but is also seen in Toker's cells and Merkel's cells. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 212-219
- [19] Manabe M, O'Guin WM. Keratohyalin, trichohyalin and keratohyalin-trichohyalin hybrid granules: an overview. *J Dermatol* 1992 ; 19 : 749-755
- [20] Matsuzaki T, Yoshizato K. Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles. *Wound Repair Regen* 1998 ; 6 : 524-530
- [21] Mehregan AH. Pinkus' guide to dermatohistopathology. Norwalk : Appleton Century Crofts, 1986
- [22] Moll I, Troyanovsky SM, Moll R. Special program of differentiation expressed in keratinocytes of human Haarscheiben: an analysis of individual cytokeratin polypeptides. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 69-76
- [23] Montagna W, Kligman AM, Carlisle KS. Atlas of normal human skin. New York : Springer-Verlag, 1992 : 1-384
- [24] Nestle FO, Nickoloff BJ. A fresh morphological and functional look at dermal dendritic cells. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 385-393
- [25] Nicolas JF, Machado P, Cozzani E, Schmitt D. Techniques d'immunofluorescence appliquées au diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 715-722
- [26] Ogawa H. The Merkel cell as a possible mechanoreceptor cell. *Prog Neurobiol* 1996 ; 49 : 317-334
- [27] Ortonne JP. La jonction dermoépidermique et sa pathologie acquise et héréditaire. *Pathol Biol* 1992 ; 40 : 121-132
- [28] Pearse AG. Histochemistry, theoretical and applied. London : Churchill JA, 1960
- [29] Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 537-563
- [30] Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol* 1995 ; 58 : 379-396
- [31] Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 1970 ; 25 : 601-610
- [32] Winter H, Langbein L, Praetzel S, Jacobs M, Rogers MA, Leigh IM et al. A novel human type II cytokeratin, K6hf, specifically expressed in the companion layer of the hair follicle. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 955-962



# Immunopathologie cutanée

J Kanitakis  
A Claudy

**Résumé.** – De nombreux processus pathologiques survenant dans la peau font intervenir des réactions antigène-anticorps, ou bien peuvent être étudiés grâce à ces réactions. Les maladies auto-immunes cutanées, exemple type des processus immunopathologiques, ont commencé à être étudiées depuis les années 1960 grâce à la technique d'immunofluorescence directe ; depuis lors, de nombreuses techniques performantes ont été développées (immunoenzymatiques, amplificatrices, immunomicroscopie électronique) et la technologie des hybridomes a permis la production massive d'anticorps contre des antigènes très variés endogènes (antigènes de différenciation, de prolifération, cytokines, oncoprotéines,...) ou exogènes (agents infectieux). Ces faits expliquent qu'actuellement l'immunopathologie cutanée englobe des maladies de nature très variée, non seulement auto-immunes mais aussi tumorales, infectieuses et inflammatoires.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

L'immunopathologie peut être définie comme l'étude des processus pathologiques qui sont dus à, ou qui peuvent être étudiés par des interactions entre un anticorps et l'antigène (endogène ou exogène) correspondant. Les premières applications diagnostiques de l'immunopathologie remontent au début des années 1940, lorsque Coons et al<sup>[15]</sup> ont mis en évidence sur coupes tissulaires des pneumocoques à l'aide d'anticorps couplés à la fluorescéine. L'immunopathologie cutanée est née au cours des années 1960, lorsque ont été découverts, par la technique d'immunofluorescence directe, les dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément dans la peau au cours de dermatoses auto-immunes comme le lupus érythémateux et le pemphigus auto-immun. L'immunopathologie cutanée s'est depuis considérablement développée grâce à la mise au point de méthodes de marquage plus performantes (immunoenzymatiques, amplificatrices, techniques de double marquage, techniques de « démasquage » antigénique), à la production des anticorps monoclonaux (ACM) et à leur application à l'échelle ultrastructurale (microscopie électronique, microscopie confocale à balayage laser) ; par ailleurs, leurs applications diagnostiques se sont rapidement étendues à des maladies de nature très variée. Actuellement, les techniques immunohistopathologiques occupent une place primordiale en dermatopathologie et sont devenues un complément souvent indispensable de l'examen histologique classique car elles permettent d'élargir énormément les possibilités diagnostiques obtenues sur des fragments biopsiques utilisés pour l'histologie conventionnelle.

Les examens immunopathologiques font intervenir deux acteurs principaux, les antigènes recherchés sur les préparations biologiques (coupes de tissus le plus souvent ou frottis cellulaires), et les anticorps qui servent à leur identification. Le scénario de l'interaction entre ces deux acteurs correspond à la technique immunohistochimique.

## Principes et techniques

### ANTIGÈNES

Les antigènes recherchés en immunopathologie cutanée sont le plus souvent de nature protéique. Chaque antigène est en fait une mosaïque constituée de plusieurs motifs antigéniques, les « épitopes », dont chacun est reconnu par un anticorps, plus précisément par une partie de celui-ci, le « paratope ».

#### ■ Origine des antigènes recherchés en immunopathologie cutanée

Elle est variée. Il peut s'agir :

- de molécules du soi absentes de la peau normale, qui s'y déposent suite à un processus pathologique ; c'est le cas des Ig ou de complexes immuns dirigés contre des antigènes cutanés (autoantigènes) au cours des dermatoses auto-immunes bulleuses, du lupus érythémateux ou des vasculites allergiques ;
- de molécules de la peau normale qui sont la cible d'autoanticorps (circulants ou fixés dans la peau) ;
- de molécules présentes dans les cellules de la peau normale qui s'expriment anormalement au cours d'un processus pathologique (par exemple, présence de kératine dans des carcinomes cutanés primitifs ou métastatiques, absence d'un antigène de la jonction dermoépidermique au cours d'une épidermolyse bulleuse congénitale) ;
- de molécules exogènes comme des antigènes viraux, fongiques ou microbiens présents dans la peau au cours des dermatoses infectieuses.

L'antigénicité d'un tissu est définie comme sa capacité de fixer les anticorps. Elle dépend de la nature physicochimique de la structure tridimensionnelle de l'antigène, et peut être altérée par les processus de préparation de l'échantillon (notamment la fixation et l'inclusion)<sup>[69]</sup>.

#### ■ Fixation des prélèvements

C'est une étape indispensable à la préparation des échantillons à étudier ; elle a pour but :

Jean Kanitakis : Ancien professeur associé de dermatologie, praticien hospitalier.  
Alain Claudy : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique, hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03, France.

- d’inactiver les processus d’autolyse des tissus après leur exérèse ;
- de permettre la conservation de l’architecture tissulaire ;
- d’immobiliser les antigènes (surtout ceux de petite taille) en empêchant leur diffusion ;
- d’augmenter la rigidité tissulaire indispensable à la coupe.

La fixation peut se faire par des agents chimiques ou par le froid. Les fixateurs chimiques le plus couramment utilisés pour la microscopie optique sont à base de formaldéhyde (liquide de Bouin, de Baker, formol tamponné...), plus rarement d’alcools, d’acétone, de sels de mercure (fixateur B5, solution de Zenker), ou bien de glutaraldéhyde, de paraformaldéhyde et de tétroxyde d’osmium pour la microscopie électronique. La fixation par le froid se fait le plus souvent par immersion immédiate du prélèvement biopsique dans l’azote liquide ; les fragments peuvent alors être conservés à -20 °C (quelques mois) ou mieux à -70 °C ou dans l’azote liquide (-195 °C, conservation possible sur des années). La congélation du prélèvement peut être différée grâce à l’utilisation d’un milieu de transport spécial (milieu de Michel) <sup>[30]</sup>, qui permet d’acheminer vers le laboratoire spécialisé le fragment biopsique à température ambiante.

En général, la fixation par congélation, couramment utilisée pour la détection d’Ig et de fractions du complément par immunofluorescence directe, offre une bonne antigénicité tissulaire mais une conservation histologique médiocre et est donc peu recommandée pour les cas où l’analyse morphologique est importante (par exemple les proliférations tumorales). À l’opposé, la fixation chimique permet une bonne conservation morphologique des tissus, mais elle induit (surtout lorsqu’elle est prolongée) des modifications chimiques des épitopes antigéniques, allant jusqu’à les rendre indétectables. La diminution de l’antigénicité dépend du type de fixateur, de la durée de fixation et de la nature de l’antigène. L’inclusion des tissus peut également diminuer leur antigénicité. La paraffine, utilisée habituellement pour l’histologie, offre un bon compromis entre l’altération de l’antigénicité et la facilité d’obtention des coupes. Les méthacrylates et les résines époxy, utilisées pour la microscopie électronique, réduisent fortement l’antigénicité tissulaire, qui est conservée en revanche par les résines hydrosolubles <sup>[26]</sup>.

### ■ **Démasquage antigénique**

Des techniques de « démasquage antigénique » (*antigen retrieval*) ont été élaborées ; elles permettent de reconstituer (au moins partiellement) l’antigénicité des tissus (notamment ceux fixés au formol et inclus en paraffine) ; elles permettent la détection d’un nombre croissant d’antigènes, auparavant détectables seulement sur des tissus congelés, comme les antigènes membranaires des lymphocytes (CD), les Ig et/ou le complément, permettant ainsi de réaliser l’immunophénotypage des lymphomes et de confirmer le diagnostic de certaines maladies bulleuses auto-immunes (par immunofluorescence directe) sur du matériel utilisé pour l’histologie classique <sup>[2]</sup>.

Les principales techniques de démasquage antigénique sont :

- la digestion enzymatique : après déparaffinage, les coupes sont traitées par une enzyme protéolytique (trypsine 0,1 % ou pronase 0,1-0,2 % dans du PBS [*phosphate-buffered saline*]) pendant 10-15 minutes ;
- l’échauffement des coupes dans un tampon spécial : après déparaffinage et réhydratation, les coupes sont immergées dans un tampon citrate (0,01 M, pH 6) ou acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) et chauffées au four à micro-ondes (2 ou 3 fois 5 minutes à 600 W) jusqu’à ébullition. Ce prétraitement peut également être réalisé dans un autocuiseur (du type cocotte-minute). Ces techniques augmentent la sensibilité de la réaction immunohistochimique ; elles ont cependant l’inconvénient de faciliter le décollement des coupes, ce qui nécessite l’utilisation de lames prétraitées de façon physique (charge électrostatique) ou chimique (prétraitement avec des produits permettant une meilleure adhésion des coupes, comme la poly-L-lysine ou l’aminopropyltriéthoxysilane).

## ANTICORPS

Les anticorps (ou Ig) sont des glycoprotéines reconnaissant de façon très spécifique et avec une affinité élevée les antigènes contre lesquels ils ont été produits. Les Ig le plus souvent utilisées appartiennent à la classe des IgG. Le site de la molécule d’Ig se liant à l’épitope antigénique est appelé « paratope » et se trouve au niveau des domaines hypervariables du fragment Fab. Les anticorps sont polyclonaux ou monoclonaux <sup>[69]</sup>.

### ■ **Anticorps polyclonaux (ACP)**

Ils sont obtenus par immunisation d’un animal (lapin ou chèvre le plus souvent) par injections répétées de l’antigène purifié, puis par purification du sérum de l’animal (par exemple par chromatographie d’affinité). La production des ACP (qui représentent en fait un mélange aléatoire d’ACM reconnaissant des épitopes variés) est relativement rapide et simple. Cependant, ces réactifs ne sont pas homogènes ni parfaitement reproductibles et peuvent contenir des anticorps contaminants présents dans le sérum des animaux ayant servi à leur production ; leur avidité pour l’antigène peut être faible.

### ■ **Anticorps monoclonaux**

Produits pour la première fois par Köhler et Milstein en 1975 <sup>[41]</sup>, ils sont généralement obtenus chez la souris par la technique des hybridomes. Ils sont sécrétés par un clone cellulaire immortalisé, résultant de la fusion d’une cellule myélomateuse avec un lymphocyte B de l’animal immunisé par l’antigène. Par rapport aux ACP, les ACM présentent les avantages suivants : ils sont homogènes et donc monospécifiques, reconnaissant un seul épitope ; ils peuvent être produits (théoriquement) en quantité illimitée, puisqu’ils sont sécrétés par des cellules immortalisées ; enfin, en raison de la sélection des clones, l’immunogène servant à l’immunisation des animaux peut ne pas être purifié. La production des ACM est assez longue et nécessite des moyens élaborés ; ces réactifs sont donc plus onéreux que les ACP.

L’affinité d’un ACM correspond à la force de sa liaison à l’antigène, et est exprimée par la constante d’affinité. Les ACP sont caractérisés par leur avidité, résultante de l’affinité de chaque anticorps composant l’ACP. En immunohistochimie, les anticorps doivent avoir une affinité/avidité élevée, garantissant que l’anticorps restera fixé sur l’antigène pendant les étapes successives de la réaction immunohistochimique.

## MARQUEURS

Ce sont les substances visibles (en lumière blanche, ultraviolette ou en microscopie électronique) qui permettent de repérer le site de fixation de l’anticorps sur l’antigène recherché. Ces marqueurs sont couplés de façon covalente à une autre molécule (anticorps primaire ou secondaire, protéine A). Un bon marqueur doit pouvoir :

- être disponible sous forme purifiée ;
- ne pas altérer l’affinité de l’anticorps sur lequel il est fixé ;
- ne pas être présent dans le tissu à étudier ;
- être stable dans le temps.

Les marqueurs le plus couramment utilisés sont les suivants.

### ■ **Marqueurs fluorescents (fluorochromes)**

Il s’agit de substances qui ont la propriété d’émettre instantanément une lumière visible lorsqu’elles sont excitées par une lumière de longueur d’onde inférieure à celle de la lumière d’émission. À chaque fluorochrome (isothiocyanate de fluorescéine : FITC ; isothiocyanate de tétraméthylrhodamine : TRITC ; phycoérythrine, acide acétique aminométhylcoumarinique...) correspond une longueur d’onde d’excitation et d’émission précise (FITC : 490/525 nm, fluorescence verdâtre ; TRITC : 530/580 nm, fluorescence rouge), ce qui permet d’utiliser plusieurs fluorochromes

sur la même coupe pour détecter des antigènes différents par des techniques de double ou triple immunomarquage (ceci nécessite l'utilisation de filtres appropriés).

Les techniques immunohistochimiques utilisant des fluorochromes comme marqueurs correspondent à l'« immunofluorescence ». Cette technique permet un contraste net entre l'antigène recherché et les tissus voisins (rapport signal/bruit élevé). Les inconvénients des marqueurs fluorescents sont représentés par :

- la diminution progressive de la fluorescence avec le temps (*fading*) (qui peut être toutefois partiellement palliée par l'utilisation de milieux de montage spéciaux contenant des agents antioxydants, comme la p-phénylène diamine ou le n-propylgallate) <sup>[43]</sup> ;
  - la nécessité d'utiliser un microscope coûteux, émettant généralement une lumière ultraviolette en épifluorescence, et équipé de filtres permettant de séparer la lumière émise de la lumière d'excitation ;
  - la présence relativement fréquente, au sein des tissus, de substances fluorescentes qui peuvent être confondues avec le fluorochrome-marqueur. Au niveau de la peau, une autofluorescence d'intensité variable est observée au niveau de la couche granuleuse, des fibres de collagène ou de l'élastine (notamment en cas d'élastose) ainsi que sur les pelotons sudoraux eccrines.
- Malgré ces inconvénients, les marqueurs fluorescents restent largement utilisés pour le diagnostic courant et pour la recherche.

### ■ Marqueurs enzymatiques

Il s'agit d'enzymes qui catalysent avec une grande efficacité des substrats incolores (rajoutés à la fin de la réaction immunohistochimique) en chromogènes visibles. Les plus utilisés sont :

- la peroxydase du raifort (40 kDa) qui possède un groupement contenant du fer (hématine) ; celui-ci agit sur le peroxyde d'hydrogène en libérant un atome d'oxygène, qui provoque l'oxydation du substrat ;
- la phosphatase alcaline de l'épithélium intestinal bovin (100 kDa), qui mobilise des groupements phosphate ;
- la glucose-oxydase d'*Aspergillus niger* (185 kDa) qui a l'avantage de ne pas être présente dans les tissus humains ; cependant, elle est moins sensible que la peroxydase ou la phosphatase alcaline, nécessitant des concentrations supérieures de l'anticorps primaire ;
- la  $\beta$ -galactosidase d'*Escherichia coli* (500 kDa) ; au pH optimal de 7-7,5, il n'y a pas d'interférence avec la  $\beta$ -galactosidase des mammifères (pH 5,5-6).

Les marqueurs enzymatiques ne sont pas spontanément visibles, mais doivent être révélés par incubation avec leur substrat chromogène, spécifique de chaque enzyme. Les substrats catalysés forment un dépôt de couleur caractéristique, visible en microscopie optique (et pour certains en microscopie électronique).

Les substrats chromogènes le plus couramment utilisés sont :

- pour la peroxydase : la diaminobenzidine (DAB, coloration marron-noir qui peut même être intensifiée par une contre-coloration avec des métaux lourds, comme l'osmium, l'or colloïdal, l'argent, le nickel ou le cobalt), l'aminoéthylcarbazole (AEC, coloration rouge-marron), le chloronaphtol (coloration bleue) et la p-phénylène diamine hydrochloride (pPDD, coloration bleu-noir) ;
- pour la phosphatase alcaline : la *fast-red* TR ou la *fast-blue* BB (colorations rouge et bleue, respectivement) et la nouvelle fuchsine (coloration rouge-pourpre) ;
- pour la glucose-oxydase : le nitro-bleu de tétrazolium (coloration bleu-noir) et le tétranitro-bleu de tétrazolium (TNBT, coloration marron).

Certains chromogènes (DAB, pPDD, nouvelle fuchsine, TNBT) sont insolubles aux solvants organiques et permettent la déshydratation des préparations et leur montage permanent ; les autres chromogènes nécessitent un montage en milieu aqueux.

Les marqueurs enzymatiques présentent certains avantages par rapport aux fluorochromes :

- ils peuvent être examinés avec un microscope optique classique, permettant une observation plus confortable ;
- les colorations sont relativement stables dans le temps, et les préparations peuvent être conservées sur de longues périodes ;
- certains peuvent être utilisés aussi pour la microscopie électronique.

Un inconvénient potentiel est leur présence endogène au sein des tissus à étudier, ce qui peut provoquer des réactions « faussement » positives, c'est-à-dire ne correspondant pas à la localisation du marqueur exogène (et donc de l'antigène recherché).

### ■ Marqueurs métalliques particulières (or colloïdal, ferritine)

Ils sont surtout utilisés pour l'immunomicroscopie électronique. Ils permettent une évaluation de l'intensité du marquage par comptage du nombre de grains. L'utilisation de grains d'or de taille variable (allant de 5 à 40 nm) permet des doubles, voire des triples marquages.

### ■ Autres

Certains colorants (*red dye R-salt*) peuvent être conjugués à des anticorps ; ils sont cependant peu utilisés car peu sensibles.

## RÉACTION ANTIGÈNE-ANTICORPS

Elle est due à l'interaction entre l'épitope et le paratope correspondant, et fait intervenir quatre types de liaisons non covalentes : liaisons hydrogènes, liaisons électrostatiques, forces Van der Waals et liaisons hydrophobes. En pratique, elle se fait selon différentes techniques qui se distinguent en techniques directes, indirectes et amplificatrices, de sensibilité variable <sup>[35, 69]</sup>.

### ■ Technique directe

Elle utilise un anticorps primaire directement lié à la molécule marqueur (fluorescéine, peroxydase, etc). Il s'agit d'une technique rapide, réalisée en une seule étape, mais qui présente une sensibilité inférieure à celle des techniques indirectes et amplificatrices. L'exemple type en est l'« immunofluorescence directe », réaction utilisant des anticorps anti-Ig et anticomplément humain couplés à la fluorescéine, appliqués sur coupes congelées de peau (péri-) lésionnelle pour le diagnostic de dermatoses auto-immunes comportant des dépôts d'immunoréactifs (pemphigus, pemphigoides, dermatite herpétiforme, lupus érythémateux, vasculites...).

La technique brevetée « EPOS » est une variante de la technique directe ; elle se réalise en un seul temps mais présente une sensibilité très augmentée (amplification), car elle utilise un polymère sur lequel sont fixées plusieurs molécules d'anticorps primaire et de marqueur (peroxydase).

### ■ Technique indirecte classique

C'est une technique à deux étapes : la première consiste à incuber la préparation avec l'anticorps primaire, reconnaissant l'antigène recherché ; la seconde étape consiste à rajouter l'anticorps secondaire, c'est-à-dire un anticorps dirigé contre les Ig de l'animal qui a fourni l'anticorps primaire. Cet anticorps est couplé au marqueur et est alors appelé « conjugué ». Une variante de la technique indirecte utilise la protéine A du staphylocoque doré, molécule monocaténaire de 42 kDa se liant avec une haute affinité à plusieurs sous-classes d'Ig. La protéine A peut être couplée à des molécules marqueurs (fluorescéine, peroxydase, or colloïdal...) et est ainsi utilisée comme conjugué à la place de l'anticorps secondaire marqué. Ses avantages sont la rapidité de liaison aux Ig, la petite taille de la molécule (évitant les problèmes d'encombrement



stérique), la diminution du bruit de fond (car les tissus ne possèdent en général pas de sites endogènes fixant cette protéine). Cependant, l'affinité de liaison de la protéine A aux Ig varie en fonction de la sous-classe d'Ig : chez l'homme, elle est maximale pour les IgG1, IgG2 et IgG4.

La technique indirecte est plus sensible que la technique directe. L'exemple type en est l'« immunofluorescence indirecte », couramment utilisée pour la détection d'autoanticorps circulants dirigés contre des structures épithéliales. L'anticorps primaire est le sérum du patient, qui est appliqué à différentes dilutions sur différents substrats épithéliaux en fonction de la pathologie suspectée ; il est ensuite révélé par un conjugué (en général sérum immun de chèvre ou de lapin anti-Ig humaines couplé à la fluorescéine).

La *technique indirecte en trois étapes* est une modification de la technique précédente : après les deux étapes de celle-ci, on rajoute un deuxième anticorps lié au marqueur (deuxième conjugué), dirigé contre les Ig correspondant à l'anticorps secondaire (premier conjugué). Ce protocole permet une amplification du signal, puisqu'il dépose au moins deux molécules marqueurs par molécule d'antigène.

Une variante de la technique indirecte est la technique utilisant le complément, qui permet de détecter des anticorps présents en faible quantité, mais qui fixent le complément. Le sérum à étudier doit être inactivé par échauffement (56 °C pendant 30 minutes), afin de détruire le complément endogène. Après incubation du sérum inactivé sur le substrat épithélial désiré, du complément frais (humain ou de lapin) est rajouté ; l'anticorps primaire fixe alors plusieurs molécules de C3 (amplification). La réaction est révélée par un anticorps anticomplément marqué à la fluorescéine. Cette technique est utilisée pour révéler les anticorps circulants au cours de la pemphigoïde gestationis (*herpes gestationis factor*).

### ■ Techniques amplificatrices

Elles ont pour but d'augmenter la sensibilité de la détection des antigènes recherchés, en augmentant le nombre de molécules marqueurs par molécule d'antigène ; ceci permet de détecter des antigènes présents en faible quantité et aussi d'augmenter les dilutions des anticorps primaires (qui sont en général les réactifs les plus coûteux). Ces techniques sont actuellement très largement utilisées en immunohistopathologie diagnostique. Il en existe plusieurs variétés.

#### Technique peroxydase-antiperoxydase (PAP)

Elle utilise un complexe anticorps-peroxydase, cet anticorps étant de la même origine animale que l'anticorps primaire. Le tissu à étudier est incubé avec l'anticorps primaire, puis avec un anticorps secondaire dirigé contre l'anticorps primaire (et le complexe anticorps-peroxydase) ; la dernière étape consiste à l'incubation avec le complexe anticorps-peroxydase, qui se fixe sur l'anticorps secondaire (qui sert ainsi de « pont » entre les anticorps de la première et de la troisième couche). Le complexe anticorps-peroxydase comporte plusieurs molécules de peroxydase, d'où amplification du signal. Selon le même principe, il existe des techniques de phosphatase alcaline-antiphosphatase alcaline (PAAPA) et de glucose-oxydase-antiglucose-oxydase.

La technique PAP a été largement utilisée dès 1970, mais tend à être supplantée par des techniques plus récentes, reposant notamment sur le système (strept-) avidine-biotine.

#### Technique (strept-) avidine-biotine-peroxydase

Elle repose sur la grande affinité que possède l'avidine, glycoprotéine de 68 kDa extraite du blanc d'œuf, pour la biotine, vitamine de 244 kDa, et sur le fait que chaque molécule d'avidine possède quatre sites de fixation pour la biotine, permettant l'amplification du signal.

Plusieurs protocoles ont été élaborés sur la base de l'interaction avidine-biotine. Le plus simple (complexe avidine-biotine, ABC),

réalisé en trois étapes, consiste à incuber le tissu avec l'anticorps primaire, puis avec un anticorps secondaire (conjugué) couplé à la biotine (chaque molécule d'anticorps biotinylé peut comporter plusieurs molécules de biotine). La dernière étape consiste à incuber la préparation avec un complexe avidine-biotine-peroxydase, préparé extemporanément ; ceci aboutit au dépôt de plusieurs molécules de peroxydase sur le site antigénique. Une variante est la méthode de biotine-avidine marquée (*labelled avidin-biotin*), qui utilise comme troisième étape l'avidine directement couplée à la peroxydase (à la place des complexes avidine-biotine). Cette variante serait plus sensible que les méthodes ABC et PAP. D'autres marqueurs enzymatiques (phosphatase alcaline) ou fluorescents (FITC) peuvent également être utilisés selon le même schéma (avidine-biotine-phosphatase alcaline, avidine-biotine-fluorescéine). Plus récemment, l'avidine a été remplacée par la streptavidine, protéine de 60 kDa extraite de *Streptomyces avidinii* ; comme l'avidine, elle possède quatre sites de fixation pour la biotine mais présente l'avantage de provoquer moins de fixations non spécifiques (sur les mastocytes, par exemple) en raison d'un pI neutre et l'absence de résidus glucidiques.

Il faut rappeler que certains tissus peuvent contenir de la biotine (endogène) qui peut fixer la streptavidine ; les techniques utilisant des produits biotinylés doivent donc comprendre une étape préliminaire d'inhibition de la biotine endogène, habituellement par incubations successives préalables des tissus alternativement avec de l'avidine et de la biotine.

Une variante plus récente reposant sur la liaison streptavidine-biotine est la technique (brevetée) d'amplification par catalysation du signal (*catalyzed signal amplification system* : CSA) : après incubation avec l'anticorps primaire, la préparation est successivement incubée avec un anticorps secondaire biotinylé, un complexe streptavidine-peroxydase primaire, puis avec de la tyramide biotinylée qui est oxydée par la peroxydase primaire ; ceci conduit au dépôt de quantités importantes de biotine, qui ensuite fixe la streptavidine-peroxydase secondaire rajoutée à la fin de la réaction.

#### Technique « EnVision »

Il s'agit d'une technique brevetée rapide (deux étapes) de haute sensibilité. Elle est basée sur l'utilisation d'un polymère de dextran hydrophile et non chargé, sur lequel sont fixés de façon covalente un grand nombre (50-500) de molécules enzymatiques (peroxydase ou phosphatase alcaline) ainsi que 10-50 molécules de l'anticorps secondaire. Ce polymère est appliqué sur la préparation après application de l'anticorps primaire.

Cette technique est de réalisation simple et rapide ; par rapport aux techniques basées sur l'interaction entre la streptavidine et la biotine, elle offre l'avantage de ne pas utiliser des anticorps secondaires (qui peuvent être source de réactions croisées ou provoquer un bruit de fond) ni la streptavidine, qui peut se fixer sur la biotine endogène.

### CONTRE-COLORATION

À la fin de la réaction immunohistochimique, une contre-coloration nucléaire est généralement réalisée, permettant une meilleure visualisation des cellules (marquées ou non) au sein de la préparation et une interprétation plus aisée de l'immunomarquage. Les colorants nucléaires sont des agents intercalants de l'acide désoxyribonucléique (ADN), comme l'iodure de propidium, le bromure d'éthidium ou le bleu Evans (utilisés en immunofluorescence) ou des colorants (comme l'hématoxyline de Mayer, la phloxine et le *fast green*), utilisés avec les marqueurs enzymatiques.

Il existe actuellement dans le commerce des coffrets contenant la plupart des produits nécessaires à la réalisation des réactions immunohistochimiques (à l'exception généralement des anticorps primaires), ce qui simplifie grandement l'application de ces méthodes en routine, et a contribué à leur large diffusion. Depuis quelques années, des automates ont même été mis au point, permettant de réaliser ces techniques de façon quasi-automatique.

### SENSIBILITÉ

La sensibilité d'une technique immunohistochimique est définie par la quantité minimale d'antigène pouvant être détectée par cette technique. Elle dépend de différents facteurs, comme :

- les méthodes de préparation de l'échantillon (fixation, inclusion) qui modifient l'antigénicité ;
- la nature de l'antigène : un antigène contenant de multiples épitopes sera détecté plus facilement (les techniques de démasquage antigénique agissent à ce niveau, en exposant des épitopes « masqués » par le fixateur) ;
- l'accessibilité de l'antigène : les antigènes membranaires sont plus exposés que les antigènes cytoplasmiques, qui sont généralement protégés par des structures membranaires, imperméables aux réactifs (Ig notamment). Les coupes exposent les antigènes cytoplasmiques, qui peuvent être rendus encore plus accessibles par des traitements avec des agents détergents (Triton, saponine...) ;
- la taille des immunoréactifs : les fragments Fab' par exemple (46 kDa) pénètrent plus facilement dans les tissus que les Ig entières (156 kDa) ou les complexes PAP (440 kDa) ;
- le protocole de réaction immunohistochimique : les techniques d'amplification ont évidemment une sensibilité supérieure à celle des techniques directes ou indirectes classiques. Par ailleurs, la nature (couleur) du chromogène intervient également, puisque les cellules de la rétine de l'œil sont plus sensibles à des longueurs d'onde proches de 555 nm.

En pratique, il est indispensable de posséder un contrôle positif qui permet d'évaluer la sensibilité de chaque expérience. En immunohistopathologie, le meilleur contrôle est interne, représenté par des cellules de la peau normale adjacente connues pour exprimer l'antigène recherché ; sinon, une coupe d'un autre tissu contenant l'antigène peut également être utilisée.

### SPÉCIFICITÉ

Elle correspond à la détection réelle de l'antigène recherché. Elle doit être soigneusement vérifiée, car il existe plusieurs causes de réactivités faussement positives (non spécifiques) [53, 69].

#### ■ Non-spécificité immunologique

Deux antigènes différents peuvent posséder des motifs antigéniques communs, qui seront reconnus indifféremment par un anticorps censé réagir avec l'une des deux molécules. Ainsi, les anticorps antineurofilaments peuvent parfois réagir avec les noyaux, en raison d'homologies de séquence entre les neurofilaments et les lamines, protéines nucléaires. D'autre part, les anticorps primaires peuvent contenir des anticorps « contaminants » qui donneront une réactivité inattendue ; à titre d'exemple, le sérum des lapins contient souvent des autoanticorps (naturels) antikératine. Ce problème peut être évité par purification minutieuse des antisérums.

#### ■ Non-spécificité non immunologique

Elle peut avoir plusieurs origines :

- la fixation du fragment Fc des anticorps utilisés sur des récepteurs Fc présents sur les phagocytes et les monocytes tissulaires ;
- la fixation d'anticorps fixant le complément (IgG) sur des molécules de complément endogène ;
- la présence de marqueurs endogènes : l'hémoglobine (érythrocytes), la myoglobine (cellules musculaires), les cytochromes (monocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, basophiles, histiocytes) et les catalases (foie, rein) ont une activité peroxydase. Les réactions utilisant la peroxydase doivent donc comporter une étape initiale d'inhibition de l'enzyme endogène, qui se fait par incubation préalable avec de l'eau oxygénée à 3 % pendant 5-10 minutes. L'activité phosphatase alcaline endogène peut être inhibée par le lévamisole. La glucose-oxydase échappe à cette

règle puisqu'elle n'est pas présente dans les tissus des mammifères. Par ailleurs, certains tissus (rein, pancréas, foie) contiennent de la biotine qui peut fixer les molécules de streptavidine ;

- la fixation de l'avidine sur l'héparine contenue dans les mastocytes ;
- la fixation de la protéine A sur des Ig présentes dans les tissus ;
- la fixation des réactifs sur des tissus nécrotiques, le bord des coupes, le tissu conjonctif...

Enfin, il ne faut pas négliger la présence dans les tissus de pigments pouvant ressembler au substrat chromogène (par exemple mélanine et DAB) ; ceci peut imposer le choix d'un substrat chromogène différent.

La vérification de la spécificité d'une réaction immunohistochimique (contrôle négatif) est très importante mais quelquefois difficile à obtenir. La méthode la plus rigoureuse est la pré-incubation de l'anticorps primaire avec l'antigène purifié, qui doit abolir l'immunoréactivité de l'anticorps utilisé ensuite dans la réaction immunohistochimique. Cette méthode étant très difficilement réalisable, en pratique on se contente de la substitution de l'anticorps primaire avec un antisérum non-immun (idéalement de la même sous-classe que l'anticorps primaire si celui-ci est monoclonal), ce qui doit conduire également à une absence de réactivité.

### TECHNIQUES SPÉCIALES

#### ■ Immunomarquages multiples

La combinaison appropriée de deux techniques immunohistochimiques permet la réalisation de doubles, voire de triples marquages, intéressants pour étudier la relation spatiale entre deux ou trois antigènes présents sur la même coupe. Ces marquages nécessitent l'utilisation de marqueurs (enzymatiques et/ou fluorescents) différents et d'anticorps qui ne donnent pas de réactivités croisées. Plus encore que pour les techniques simples, des contrôles négatifs rigoureux sont nécessaires afin de s'assurer de la spécificité des résultats obtenus.

#### ■ Immunohistochimie quantitative

Elle permet de déterminer la concentration d'un antigène (de façon absolue ou relative) à l'échelle de la microscopie optique ou électronique. En microscopie optique, la concentration d'un antigène est évaluée par l'intensité (relative) de la densité optique produite par un substrat chromogène. Elle peut être exprimée de façon semi-quantitative (par l'observateur) selon une échelle numérique arbitraire (1 +, 2 +, etc). Cette estimation n'a qu'une valeur relative, mais permet de faire des comparaisons entre différents prélèvements qui devront toutefois avoir été traités de façon identique (fixation, inclusion, immunomarquage, etc). La quantification de l'intensité du marquage peut également être réalisée par un équipement spécial (caméra microphotographique) relié au microscope, technique qui n'est pas très utilisée en pratique courante. En microscopie électronique, la quantification de l'intensité du marquage peut aussi se faire par estimation de la densité du substrat chromogène, ou mieux par comptage des particules de marqueur lorsque des marqueurs particuliers (or colloïdal) sont utilisés.

### Antigènes de différenciation (marqueurs immunohistochimiques) de la peau normale

Les différents types cellulaires qui composent la peau humaine expriment des antigènes, reconnaissables par des ACM ou ACP spécifiques. Lorsque ces antigènes sont suffisamment sensibles et spécifiques d'un type cellulaire, ils peuvent être utilisés comme des « marqueurs immunohistochimiques » permettant l'identification des cellules sur des coupes histologiques [36]. Ces marqueurs sont

Tableau I. – Classification et expression des filaments intermédiaires.

Type	Nom	Poids moléculaire (kDa)	Expression	Expression dans la peau
I	Kératines (acides)	40-60	cellules épithéliales	kératinocytes (épiderme et annexes)
II	Kératines (basiques)	50-70	cellules épithéliales	kératinocytes (épiderme et annexes)
III	Vimentine	53	cellules mésenchymateuses	mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules endothéliales, péricytes, fibroblastes, dendrocytes dermiques, adipocytes
	Desmine	52	cellules musculaires	muscles piloarrecteurs, paroi musculaire des vaisseaux
	GFAP (protéine gliofibrillaire acide)	51	cellules gliales	cellules de Schwann
	Périphérine	56	neurones	axones dermiques
IV	Neurofilaments	60-150	neurones	axones dermiques
	$\alpha$ -internexine	57	neurones embryonnaires	
V	Lamines	60-70	noyaux eukaryotes	noyaux
VI	Nestine	200	cellules souches neuroépithéliales	

Tableau II. – Classification et expression des polypeptides de kératine (K).

Type	Poids moléculaire (kDa)	Type	Poids moléculaire	Expression
K1, K2	65-67	K10	56,5	kératinocytes suprabasaux
K3	64	K12	55	cornée
K4	59	K13	51	œsophage
K5	58	K14,K15	50	kératinocytes basaux
K6	56	K16	48	kératinocytes prolifératifs
K7	54	K17	46	épithéliums simples et stratifiés
K8	52	K18-K20	40-46	épithéliums simples

précieux pour le diagnostic, notamment des tumeurs cutanées indifférenciées, dont l’origine histogénétique ne peut être définie en histologie classique. En outre, plusieurs macromolécules de la matrice extracellulaire (notamment des membranes basales) peuvent être reconnues par des anticorps spécifiques, qui sont très utiles dans le diagnostic des maladies bulleuses, acquises et surtout héréditaires (épidermolyses bulleuses génétiques).

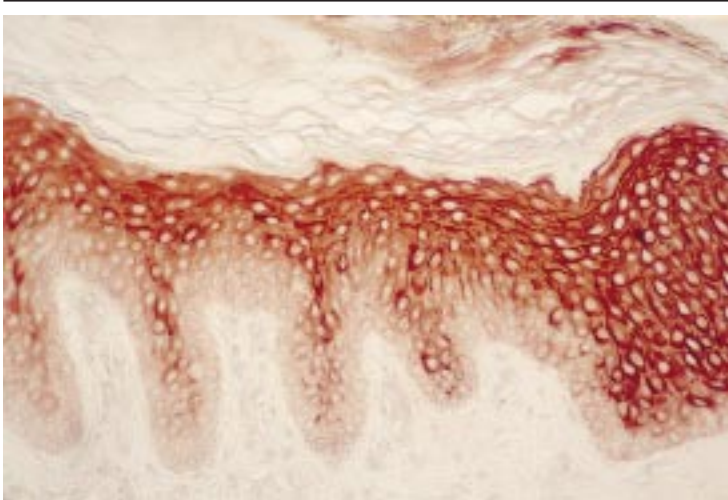
Les composants de la peau qui peuvent être reconnus spécifiquement par immunohistochimie sont les suivants.

ÉPIDERME

Il est constitué de cellules épithéliales, les kératinocytes (85-90 %) et de cellules résidentes de morphologie dendritique (10-15 %) (cellules de Langerhans, mélanocytes, cellules de Merkel).

■ Kératinocytes

Ils expriment les kératines (K), famille multigénique de protéines fibreuses de la classe des filaments intermédiaires (tableau I). Les polypeptides de kératine sont classifiés selon leur poids moléculaire (PM) et leur pI en kératines de faible PM (40-56,5 kDa) ou kératines acides (pI < 5,5) ou de type I, et en kératines de haut PM (52-67 kDa) ou kératines neutres/basiques (pI > 6) ou de type II. Le catalogue de Moll [51], basé sur cette classification, comprend 20 polypeptides différents (K1-K9 de type II et K10-K20 de type I). Chaque kératinocyte exprime des polypeptides de kératine par paires, constituées d’un filament acide et d’un filament basique, selon un schéma qui dépend de la différenciation de la cellule. Dans l’épiderme normal, les kératinocytes expriment les K5 et K14/K15 au niveau de la couche basale, les K1 et K10 dans les couches suprabasales et les K2 et K11 dans la couche granuleuse (tableau II). Les kératinocytes de la peau plantaire expriment la K9. Les kératinocytes activés ou hyperprolifératifs expriment les K6 et K16 [64] (fig 1). Plusieurs ACM monospécifiques existent qui permettent la détection de polypeptides individuels de kératine. Les kératinocytes expriment également des protéines desmosomales (desmoplakines, desmoglénines, desmocollines, plakoglobine), antigènes épithéliaux spécifiques et sensibles. Les kératinocytes des couches supérieures expriment en plus des antigènes très spécifiques



1 Expression de la kératine de prolifération K16 dans les kératinocytes suprabasaux au cours d’une ichtyose de prolifération (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée).

de la différenciation épithéliale : (pro-) filaggrine (37 kDa), composant des grains de kératohyaline, protéines cytoplasmiques précurseurs de l’enveloppe cornée (involucrine, loricrine, kératoline, envoplakine, cornifine, élafine...) [32].

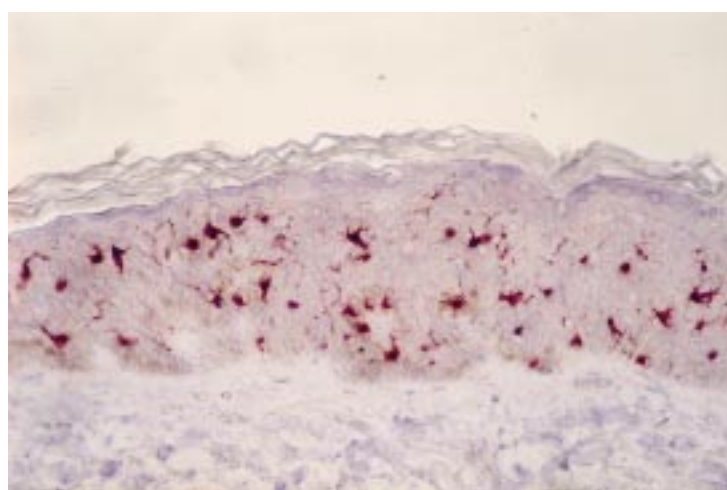
■ Cellules de Langerhans

Ce sont des cellules dendritiques résidentes des épithéliums stratifiés, dérivant de précurseurs médullaires CD34+ ; elles constituent 2-8 % de la population cellulaire totale de l’épiderme humain normal et sont caractérisées en ultrastructure par la présence du granule de Birbeck. Les deux marqueurs immunohistochimiques les plus spécifiques des cellules de Langerhans dans la peau sont l’antigène Lag, associé aux granules de Birbeck et reconnu par l’ACM homonyme [20] (fig 2), et l’antigène CD1a, glycoprotéine membranaire de 49 kDa exprimée aussi par les thymocytes corticaux [42]. Les cellules de Langerhans expriment également la protéine S100b, membre d’une famille de protéines acides liant le calcium [48], la vimentine (fig 3), les antigènes HLA (human leukocyte antigen) de classe II et les récepteurs pour les IgG et le C3.

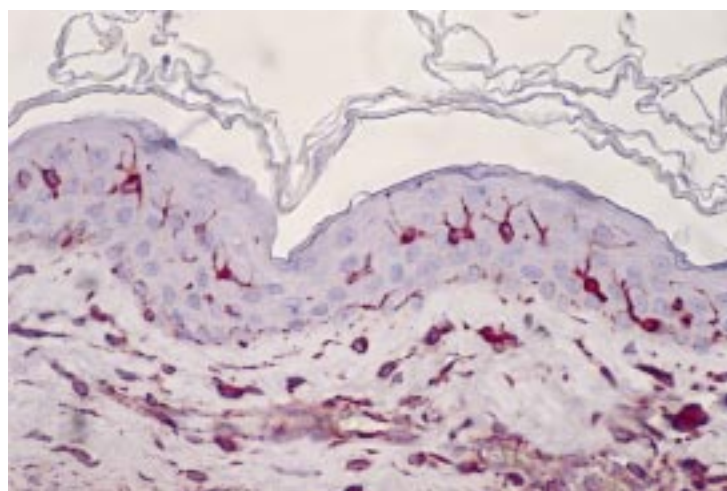
■ Mélanocytes

Ce sont des cellules de la couche basale de l’épiderme, originaires de la crête neurale. Elles sont spécifiquement reconnues grâce à l’expression de l’antigène Melan-A/MART-1, protéine membranaire composée de 118 acides aminés [40], de la tyrosinase et de la glycoprotéine associée à la pigmentation (75 kDa). Les mélanocytes expriment également de façon constitutive l’oncoprotéine bcl-2 (25 kDa), la protéine S100ab et la vimentine. La glycoprotéine gp100, reconnue par l’ACM HMB-45 [4], est associée aux pré-mélanosomes ; elle est exprimée dans les mélanocytes embryonnaires, les mélanocytes du bulbe pileux, et les mélanocytes épidermiques activés (mais pas par ceux de l’épiderme adulte normal).





**2** Cellules de Langerhans épidermiques révélées avec l'anticorps monoclonal Lag, reconnaissant les granules de Birbeck (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée après prétraitement au four à micro-ondes).



**3** Immunomarquage enzymatique (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée après traitement au four à micro-ondes) d'une peau normale avec un anticorps antivimentine, révélant des cellules dendritiques épidermiques (cellules de Langerhans, mélanocytes) et dermiques (dendrocytes), des fibroblastes et des cellules endothéliales.

### ■ Cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroendocrines de l'assise basale de l'épiderme et de l'épithélium folliculaire, dont l'origine est encore discutée (crête neurale ou cellules souches épidermiques). Les cellules de Merkel expriment les kératines de faible PM (K8, 18, 19 et 20), la K20 étant probablement le meilleur marqueur des cellules de Merkel dans la peau [50]. Les autres marqueurs des cellules de Merkel (de moindre sensibilité) sont la chromogranine A, composant protéique de 68 kDa des granules neurosécrétoires, l'énolase neuronale spécifique (isoformes  $\alpha$  et  $\gamma$ ), enzyme glycolytique des cellules neuronales et neuroendocrines, la synaptophysine, protéine acide de 38 kDa associée aux vésicules synaptiques, la *neural cell adhesion molecule* (N-CAM) et divers neuropeptides (*protein gene product 9.5*, met-enképhaline, *calcitonin-gene related peptide*, *vasoactive intestinal polypeptide*).

### ANNEXES ÉPIDERMIQUES

Elles sont constituées de kératinocytes spécialisés qui expriment les marqueurs épithéliaux, notamment les kératines et les antigènes desmosomaux. Cependant, les kératinocytes annexiels expriment certains polypeptides de kératine particuliers, ainsi que certains antigènes qui les différencient des kératinocytes épidermiques.

### ■ Follicules pilosébacés

À côté des kératines « molles » des kératinocytes épidermiques, dix autres polypeptides de kératines « dures » ou pilaires ont été décrits, qui sont exprimés au niveau des follicules pileux et de la tige pileaire. Ces polypeptides sont classés en kératines de type I ou acides (polypeptides Ha1-4 et Hax) et polypeptides de type II ou basiques/neutres (polypeptides Hb1-4 et Hbx) [45, 79]. Très récemment, il a été démontré que les kératinocytes du *bulge* pileaire, contenant les cellules souches du follicule pileux, expriment la kératine K15 [16].

Dans les glandes sébacées, les sébocytes basaux expriment des quantités détectables de kératine. Les sébocytes matures expriment les kératines de haut PM, l'antigène épithélial membranaire, protéine complexe hautement glycosylée de 70 kDa, et la glycoprotéine biliaire (160 kDa) appartenant à la famille de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) ; ils expriment également l'antigène Thomsen-Friedenreich (T) et, à moindre degré, son précurseur, l'antigène Tn (ce dernier, mais pas l'antigène T, est exprimé par les acariens *Demodex folliculorum*). L'antigène OM-1 (antigène de cystadénocarcinome ovarien) et la lipase sont également des marqueurs sébacés.

### ■ Glandes sudorales

Le marqueur le plus utilisé pour détecter la différenciation sudorale est l'ACE, glycoprotéine oncofœtale 180-200 kDa représentant un groupe hétérogène de plusieurs membres (NCA-1, NCA-2, NFA-2, glycoprotéine biliaire...). L'ACE est détecté au niveau du pôle apical des cellules de la partie sécrétoire et excrétrice des glandes sudorales eccrines (GSE) et, à un moindre degré, apocrines (GSA). L'antigène épithélial membranaire est détecté sur le pôle apical des cellules sécrétoires des GSE et des GSA, notamment au niveau des canalicules intercellulaires des GSE ; il est aussi exprimé, bien que moins intensément, sur le pôle apical des cellules du canal excréteur. Les cellules sécrétoires des GSE et GSA expriment les kératines des épithéliums simples (n° 8, 18, 19). Une sous-population de cellules sécrétoires des GSE (mais pas des GSA) exprime la protéine S100 et l'oncoprotéine bcl-2. La *gross cystic disease fluid protein-15* (GCDFP-15) est le représentant le mieux connu d'une famille de protéines isolées du liquide de la maladie kystique du sein, initialement considérée spécifique des épithéliums apocrines ; il semble toutefois que cet antigène soit parfois exprimé aussi par les GSE.

Les cellules myoépithéliales bordant la partie sécrétoire des GSE et des GSA expriment la kératine « contractile » K17 ainsi que l'actine musculaire spécifique.

### JONCTION DERMOÉPIDERMIQUE (JDE)

La JDE est une membrane complexe, assurant l'adhésion de l'épiderme au derme sous-jacent. En ultrastructure, elle est constituée de quatre compartiments qui sont (de la surface vers la profondeur), la membrane plasmique des kératinocytes et les hémidesmosomes, la lamina lucida (LL) (avec ses filaments d'ancrage), la lamina densa (LD) et les fibres d'ancrage. Plusieurs composants de la JDE sont actuellement bien caractérisés sur le plan biochimique et moléculaire [63, 83]. L'antigène 1 de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1 de 230 kDa), la protéine IFAP-300 (*intermediate filament associated protein*), l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et la plectine sont associés aux hémidesmosomes. L'antigène BPAG2 (ou collagène de type XVII de 180 kDa) est un composant transmembranaire des hémidesmosomes qui traverse la LL et contribue probablement à la formation des filaments d'ancrage. Les laminines sont une famille de glycoprotéines avec au moins 11 isoformes connues aujourd'hui, dont chacune est constituée de trois chaînes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ). La JDE contient la laminine 1 ( $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$ ), la laminine 5 (précédemment connue comme nicéine, kalinine ou épiligrine) ( $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ ) et la laminine 6 ( $\alpha 3 \beta 1 \gamma 1$ ), associées à la LL et à la partie supérieure de la LD. Le collagène de type IV est le composant majeur de la LD alors que le collagène de type VII (290 kDa) forme les fibres d'ancrage. D'autres antigènes ont été identifiés mais pas encore complètement

caractérisés sur le plan biochimique et/ou moléculaire : uncéine (antigène 19-DEJ-1), antigène NU-T2, antigènes KF1, LDA1, nidogène, héparane-sulfate protéoglycane et chondroïtine-sulfate protéoglycane, antigènes AF1 et AF2, thrombospondine, collagène de type V et ostéonectine/BM-40. Un antigène de 97 kDa reconnu par des sérums de patients atteints de dermatose à IgA linéaire (« ladinine ») a été décrit et considéré comme l'autoantigène spécifique de cette maladie ; cependant, cette molécule est très proche de l'antigène BPAG2, et pourrait être codée par le même gène que celui-ci par épissage alternatif [84].

L'étude des antigènes de la JDE est d'une importance capitale pour le diagnostic des maladies bulleuses sous-épidermiques, acquises et surtout congénitales (épidermolyses bulleuses héréditaires).

## DERME

Il s'agit d'un tissu conjonctif ordonné, composé de cellules résidentes et d'une matrice extracellulaire, constituée de protéines (fibreuses ou non) ; il contient également des cellules en transit, des vaisseaux (sanguins et lymphatiques), des filets nerveux et des structures musculaires.

### ■ Matrice extracellulaire

Les composants macromoléculaires du tissu conjonctif (divers types de collagène, élastine, fibronectine, tenascine, épimorphine...) peuvent être reconnus par des ACM ou ACP spécifiques.

### ■ Fibroblastes (et fibrocytes)

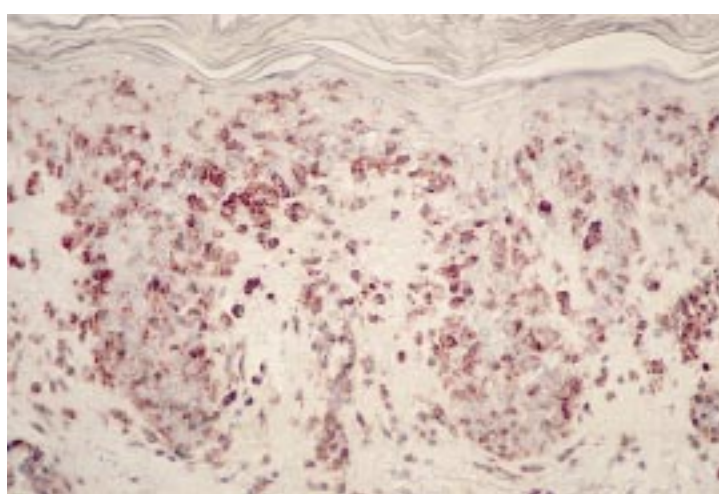
Cellules fondamentales de tous les tissus conjonctifs, elles expriment les marqueurs mésenchymateux (vimentine et antigène Te7). Récemment, des anticorps ont été produits (FibAS) supposés spécifiques des fibroblastes humains [62]. Les myofibroblastes, cellules apparentées aux fibroblastes apparaissant au cours du processus de cicatrisation, expriment, en plus des marqueurs mésenchymateux, l'actine musculaire (et quelquefois la desmine).

### ■ Mastocytes

Ce sont des cellules d'origine médullaire, résidant dans l'espace périvasculaire du derme ; elles sont habituellement identifiées par des colorations histochimiques ou histoenzymatiques mais peuvent aussi être reconnues par des anticorps antitryptase et antichymase [76]. Par ailleurs, les mastocytes (comme les mélanocytes) expriment l'oncoprotéine c-kit.

### ■ Dendrocytes dermiques

Ils représentent un réseau de cellules hétérogènes de morphologie dendritique qui ont été pratiquement découvertes grâce à l'immunohistochimie. In vivo, au moins deux types de dendrocytes dermiques existent dans le derme humain. Les dendrocytes dermiques du premier type (DD I) sont reconnus grâce à l'expression spécifique du facteur de coagulation XIIIa, protransglutaminase intracellulaire qui stabilise la fibrine. Les DD I sont présents autour des vaisseaux capillaires du derme papillaire, autour des pelotons sudoraux et au sein des septa conjonctifs de l'hypoderme. Ils expriment les marqueurs mésenchymateux (vimentine, Te7), ainsi que certains antigènes membranaires des cellules présentatrices d'antigène (HLe1, HLA DR/DQ, CD14, CD36) [10] mais pas les antigènes Lag, CD1a ou la protéine S100. Le second type de dendrocytes dermiques (DD II) est caractérisé par l'expression de l'antigène CD34 (ou *human progenitor cell antigen*, HPCA-1), glycoprotéine transmembranaire de 105-120 kDa. Les DD II expriment les antigènes mésenchymateux, mais sont facteur XIIIa, CD1a et protéine S100 négatifs [54] ; ils sont retrouvés dans le derme moyen et profond, notamment autour des pelotons sécrétoires eccrines et des follicules pileux, à la hauteur du bulge. Les DD I, les DD II et les cellules de Langerhans représentent donc des types cellulaires distincts, reconnus par l'expression (in vivo mutuellement exclusive) du facteur XIIIa et des antigènes CD34 et CD1a/Lag, respectivement.



4 Parapsoriasis en gouttes : infiltrat lymphoïde dermoépidermique exprimant l'antigène CD3 (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée après pré-traitement au four à micro-ondes).

### ■ Lymphocytes

Le derme humain normal peut occasionnellement contenir des lymphocytes. Ceux-ci peuvent être caractérisés par l'expression des antigènes CD (*cluster of differentiation*), molécules habituellement membranaires exprimées par les sous-populations leucocytaires. Plus de 200 antigènes CD sont actuellement connus [1], qui permettent de différencier les sous-populations lymphocytaires (lymphocytes T auxiliaires ou suppresseurs/cytotoxiques, lymphocytes B, cellules *natural killer* [NK], monocytes/macrophages...), souvent sur des coupes fixées au formol (fig 4).

### ■ Vaisseaux cutanés

Le marqueur le plus spécifique des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins dans la peau est le facteur von Willebrand (antigène lié au facteur VIII) (exprimé aussi par les mégacaryocytes et les plaquettes). L'antigène CD31 ou PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule 1*), glycoprotéine de 130 kDa impliquée dans l'adhésion des plaquettes sur les cellules endothéliales, est également un bon marqueur endothélial, exprimé aussi par les plaquettes, les mégacaryocytes et les lymphocytes B. L'antigène CD34 est exprimé sur la membrane plasmique des cellules endothéliales au niveau des jonctions intercellulaires [49]. L'antigène H (comportant des résidus d' $\alpha$ -L-fucose), reconnu par la lectine *Ulex Europaeus agglutinin-I* (UEA-I) a été longtemps utilisé comme marqueur endothélial mais n'est pas très spécifique, puisque exprimé aussi par les kératinocytes différenciés. L'anticorps PAL-E reconnaît les vésicules des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques expriment la vimentine (comme leurs homologues sanguins), et faiblement le facteur von Willebrand, mais pas l'antigène CD34. Plus récemment, la thrombomoduline a été utilisée comme marqueur des cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques [3].

La paroi musculaire des vaisseaux de moyen ou de gros calibre exprime les marqueurs musculaires (cf infra). Par ailleurs, les vaisseaux sanguins sont entourés de péricytes, exprimant la vimentine et l'actine musculaire.

### ■ Nerfs cutanés

Les axones des nerfs dermiques expriment les neurofilaments (68, 160 et 200 kDa) et la périphérine, les filaments intermédiaires des cellules neuronales, ainsi que l'énolase neuronale spécifique. Récemment, il a été démontré que les axones dermiques pénètrent dans l'épiderme, où ils viennent au contact avec les cellules de Langerhans ; ces axones sont visualisés grâce à l'expression de la protéine N-CAM, de la PGP 9.5 et du *calcitonin gene-related peptide* [19]. Les cellules de Schwann expriment la protéine S100, la



protéine gliofibrillaire acide (GFAP), une glycoprotéine de 110 kDa associée à la myéline (reconnue en raison d’une réactivité croisée par l’anticorps monoclonal Leu-7, produit contre l’antigène CD57 des cellules NK), la protéine myélinique basique et l’antigène AHMY1. Les fibroblastes périnerveux expriment (en plus de la vimentine) l’antigène épithélial membranaire.

■ **Cellules musculaires lisses (muscles piloarrecteurs, paroi musculaire des vaisseaux) et striées**

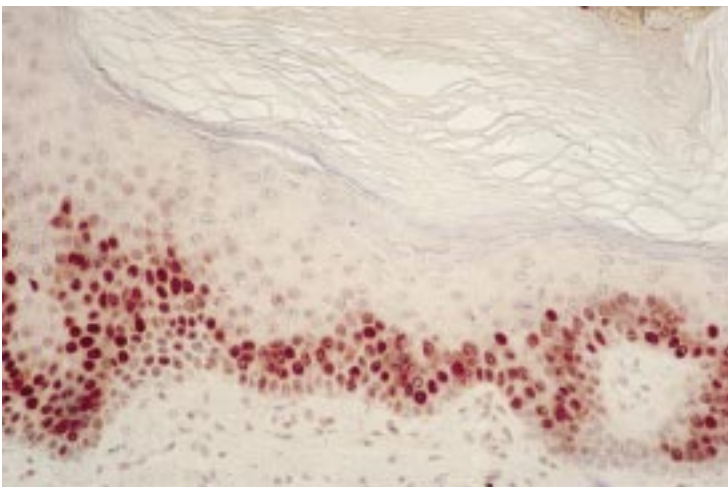
Elles expriment la desmine, le filament intermédiaire de 53 kDa spécifique des cellules musculaires et l’actine musculaire spécifique (exprimée également par les péricytes, les myofibroblastes et les cellules myoépithéliales). Les cellules musculaires lisses expriment en plus une isoforme spécifique de l’actine ( $\alpha$ -actine). La myoglobine, protéine monocaténaire et la titine (3 000 kDa) sont des antigènes cytoplasmiques spécifiques des cellules musculaires striées.

**HYPODERME**

Il est constitué d’adipocytes, cellules qui perdent, lors de la préparation pour l’histologie, la majorité de leur contenu cytoplasmique ; cependant, elles présentent une expression péricellulaire de vimentine et de protéine S100.

**Antigènes de prolifération cellulaire**

La prolifération cellulaire peut être étudiée à l’aide de marqueurs de prolifération, c’est-à-dire d’antigènes dont l’expression est corrélée à des phases précises du cycle cellulaire [82]. Les analogues de la thymidine (comme la 5’-bromodésoxyuridine : BrdU) sont incorporés dans l’ADN pendant la phase S et peuvent être détectés avec des anticorps spécifiques ; cette technique nécessite une pré-incubation du tissu avec la BrdU, ce qui limite son utilisation à des études expérimentales prospectives. L’antigène Ki67 est une protéine nucléolaire exprimée dans toutes les cellules cyclantes (en phase G1, G2, S, et M) mais pas en phase G0 ; il peut être détecté sur des coupes fixées avec l’ACM MIB-1 [22] et permet de définir la « fraction de croissance » du tissu. L’antigène nucléaire de prolifération cellulaire (*proliferating cell nuclear antigen/cycline*) représente une famille de protéines auxiliaires de la polymérase  $\delta$  de l’ADN, exprimée surtout pendant la phase S du cycle cellulaire. Dans la peau normale, les antigènes Ki67 et PCNA sont détectés dans un pourcentage variable de kératinocytes basaux de l’épiderme et de ses annexes, qui augmente au cours de dermatoses hyperprolifératives et de tumeurs (fig 5).



**5** Expression de la PCNA (*proliferating cell nuclear antigen/cycline*) dans plusieurs kératinocytes basaux d’un épiderme prolifératif (ichtyose de prolifération) (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée, même prélèvement que celui de la figure 1).

**Applications diagnostiques**

Les principaux groupes de maladies dont le diagnostic bénéficie de l’apport des examens immunopathologiques sont les suivants.

**DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES**

Les examens immunopathologiques sont d’une importance fondamentale pour le diagnostic de ces maladies, caractérisées par la présence d’autoanticorps (souvent pathogènes) dirigés contre des structures cutanées particulières. Les anticorps circulants sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des substrats spécifiques ; les dépôts d’Ig (et/ou de complément) sur la peau sont détectés par immunofluorescence directe sur des coupes de biopsies congelées de peau prélevées sur des sites particuliers (*tableau III*). Les techniques de « démasquage antigénique » permettent de détecter des dépôts d’Ig et/ou de complément sur des coupes fixées au formol et incluses en paraffine, mais le taux de positivité obtenu par cette technique reste inférieur à celui obtenu sur coupes congelées [2].

Dans les maladies du groupe pemphigus, l’immunofluorescence directe révèle des dépôts d’Ig (IgG le plus souvent, rarement associées à des IgM et/ou des IgA) associés à des dépôts de complément (C3) (dans au moins 50 % des cas) à la surface des kératinocytes épidermiques, réalisant un aspect en « mailles de filet ». Si l’examen est réalisé dans les conditions optimales, il est pratiquement toujours positif (ce pourcentage peut être inférieur dans les pemphigus médicamenteux et le pemphigus paranéoplasique). Des résultats faussement positifs peuvent rarement être observés, notamment sur des épidermes présentant une spongiose importante. Les autoanticorps des pemphigus reconnaissent des antigènes desmosomaux (pemphigus vulgaire : desmogléine 3 ; pemphigus superficiels : desmogléine 1, pemphigus à IgA : desmocolline 1 et peut-être aussi desmogléines 1 et 3 ; pemphigus paranéoplasique : desmoplakines 1 et 2) [29, 33, 55], et se lient à la membrane plasmique des kératinocytes (le terme d’anticorps « antisubstance intercellulaire » n’est par conséquent pas exact). Les dépôts intéressent toute l’épaisseur de l’épiderme dans le cas des pemphigus profonds et prédominant sur les kératinocytes de la partie supérieure de l’épiderme dans le cas des pemphigus superficiels. Dans le pemphigus érythémateux (syndrome de Senear-Usher) et le pemphigus paranéoplasique, il existe assez souvent, en plus des dépôts intraépidermiques, des dépôts granuleux, linéaires, de C3 à la JDE. Dans le pemphigus à IgA (regroupant la dermatose pustuleuse sous-cornée et la pustulose intraépidermique à IgA) [75], il existe des dépôts d’IgA1 sur les kératinocytes de la partie supérieure du corps muqueux (pustulose sous-cornée) ou de la totalité de l’épiderme (pustulose intraépidermique) [33]. Par ailleurs, il a été suggéré que l’aspect de l’expression de la desmogléine sur la peau lésionnelle permettrait de différencier les pemphigus idiopathiques des pemphigus médicamenteux [70].

Tableau III. – Sites recommandés de biopsie pour l'examen en immunofluorescence directe.	
Maladie	Site
Pemphigus	peau saine péribulleuse
Pemphigoïde bulleuse	peau péribulleuse (normale ou érythémateuse)
Pemphigoïde cicatricielle	muqueuse périérosive (normale ou érythémateuse)
Pemphigoïde gestationis	peau saine péribulleuse
Épidermolyse bulleuse acquise	peau saine péribulleuse
Dermatite herpétiforme	peau saine péribulleuse
Dermatose à IgA linéaire	peau saine péribulleuse
Vasculite allergique	lésion érythémateuse ou purpurique récente
Lichen plan	lésion non traitée
Lichen plan pemphigoïde	lésion lichénoïde et peau périlésionnelle
Lupus érythémateux	peau lésée et saine
Porphyries cutanées	peau exposée péribulleuse
Stomatite ulcéreuse chronique	muqueuse périérosive



L'immunofluorescence indirecte révèle des anticorps se fixant sur la surface des cellules épithéliales, donnant un aspect en « mailles de filet » ; le taux de positivité est légèrement inférieur à celui de l'immunofluorescence directe (80-90 %), notamment en ce qui concerne les pemphigus médicamenteux (57 %) [9] et le pemphigus à IgA (50 %) [33]. Les substrats les plus sensibles sont l'œsophage de singe (ou de cobaye) pour le pemphigus vulgaire, la lèvre de lapin pour les pemphigus superficiels [17] et la vessie de souris, riche en desmoplakines, pour le pemphigus paranéoplasique [31]. L'activité des pemphigus est reflétée par le taux des anticorps circulants, défini comme la dilution maximale du sérum du patient qui donne une réactivité positive sur le substrat utilisé. À noter que des anticorps circulants *pemphigus-like*, dirigés contre diverses molécules de la membrane kératinocytaire, peuvent être détectés au cours de maladies variées comme certaines toxidermies (érythème polymorphe), infections, ou après brûlures étendues.

### ■ **Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques**

#### Maladies du groupe de la pemphigoïde bulleuse (pemphigoïde bulleuse classique, pemphigoïde cicatricielle)

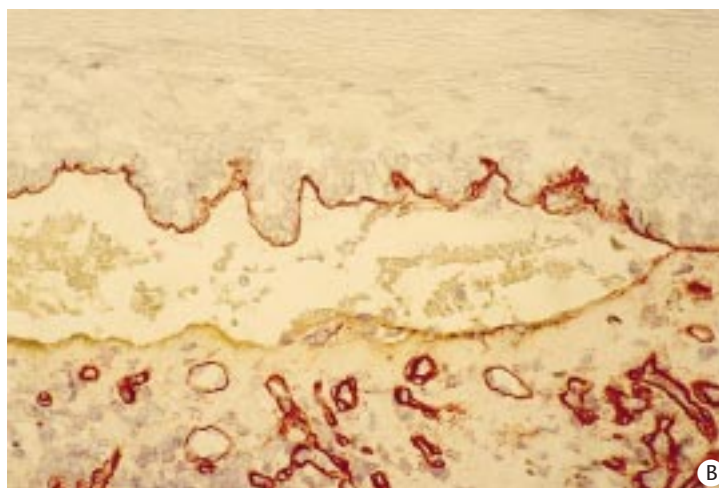
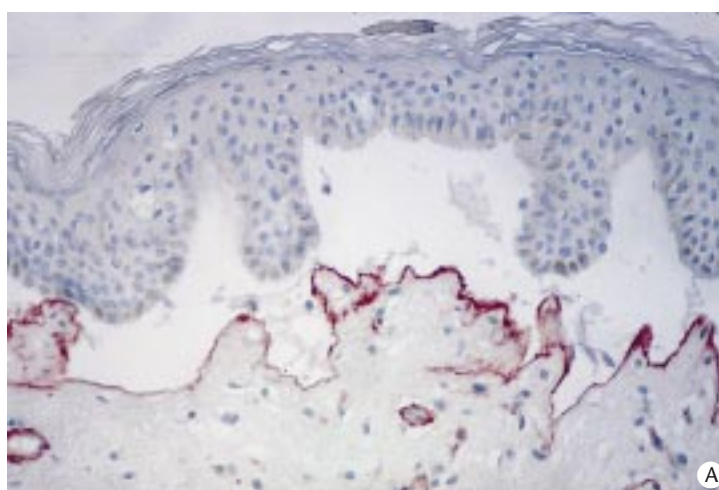
L'immunofluorescence directe révèle des dépôts linéaires, fins et continus, de C3 et d'IgG4 et 1, rarement associés à des dépôts d'IgA, IgM et/ou IgE, à la JDE [7]. Les antigènes reconnus par les autoanticorps au cours de ces maladies sont hétérogènes (BPAG1 et/ou 2, laminine 5) [52] et leur localisation ultrastructurale différente, mais l'aspect en immunofluorescence directe reste le même car l'observation à l'échelle photonique ne permet pas de distinguer les différents étages de la JDE. L'immunofluorescence directe est plus souvent positive au cours de la pemphigoïde bulleuse (C3 : 100 %, IgG : 90 %) que de la pemphigoïde cicatricielle ; celle-ci est par ailleurs plus souvent positive sur biopsie muqueuse (50-90 %) que cutanée (20-50 %). Dans la pemphigoïde gestationis, l'immunofluorescence directe révèle presque toujours des dépôts linéaires et continus de C3 à la JDE ; ils sont associés dans environ un tiers des cas à des dépôts d'IgG [72].

#### Dermatose à IgA linéaire (forme de l'adulte et dermatose bulleuse chronique bénigne de l'enfant)

Elle est individualisée par son aspect caractéristique en immunofluorescence directe, montrant des dépôts linéaires et continus d'IgA1 (isolés ou rarement associés à des dépôts moins importants d'IgG et/ou de C3) le long de la JDE [5]. Les antigènes reconnus par les autoanticorps sont variés (BPAG1 et 2, collagène VII, « ladinine ») [24, 84], reflétant peut-être une hétérogénéité de la maladie.

#### Épidermolyse bulleuse acquise

Elle est caractérisée par la présence d'autoanticorps dirigés contre le collagène VII des fibres d'ancrage, et un clivage situé sous la LD. L'immunofluorescence directe montre des dépôts linéaires, fins et continus, d'IgG souvent associés à du C3 (et plus rarement à de l'IgA ou de l'IgM) le long de la JDE, c'est-à-dire un aspect pratiquement identique à celui de la pemphigoïde bulleuse [80] ; cependant, les dépôts de C3 seraient moins fréquents dans l'épidermolyse bulleuse acquise que dans la pemphigoïde bulleuse [65]. L'immunofluorescence directe réalisée après séparation dermoépidermique du prélèvement cutané par le NaCl (qui induit un clivage au niveau de la LL) peut permettre de différencier la pemphigoïde bulleuse de l'épidermolyse bulleuse acquise, car après ce clivage, les anticorps sont retrouvés au plancher du décollement dans l'épidermolyse bulleuse acquise et au plafond (ou à la fois au plafond et au plancher) dans la pemphigoïde bulleuse [6]. Une autre technique utile pour différencier la pemphigoïde bulleuse de l'épidermolyse bulleuse acquise est la définition du site de clivage à l'aide d'un anticorps anticollagène IV reconnaissant la LD ; l'immunomarquage (peroxydase) se fait sur un prélèvement biopsique de bulle récente, même fixé au formol (après démasquage



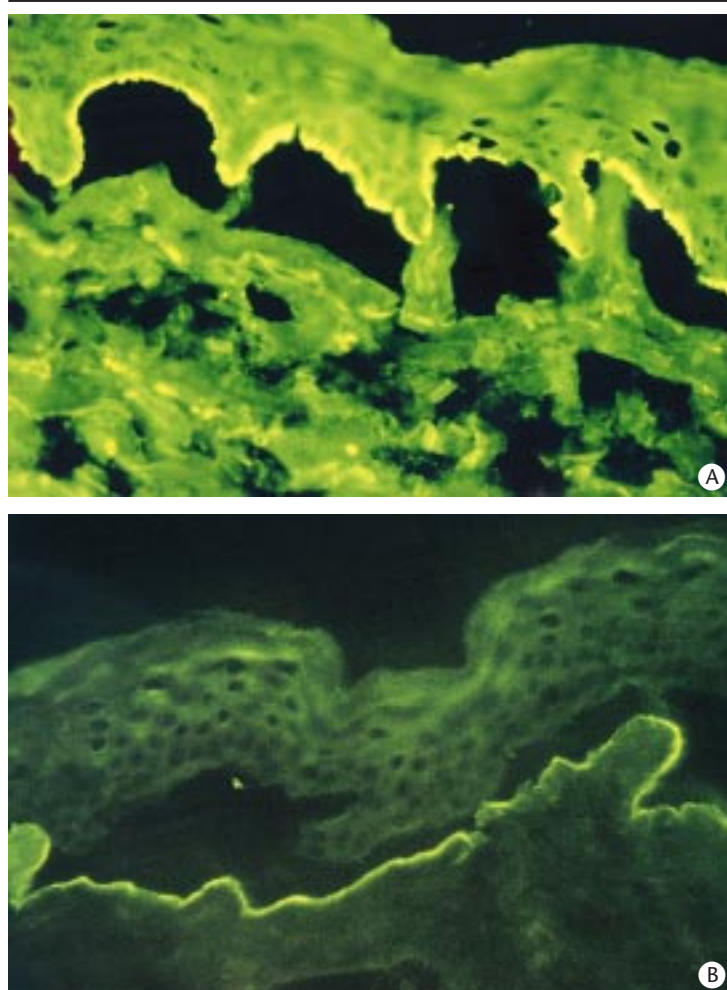
**6** Immunomarquage enzymatique avec un anticorps anticollagène IV : dans la pemphigoïde bulleuse (A), le collagène IV (lamina densa) est retrouvé sur le versant dermique du décollement, alors que dans l'épidermolyse bulleuse acquise (B), il est retrouvé sur le versant épidermique. Noter le marquage des membranes basales vasculaires (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupes déparaffinées après démasquage antigénique par la trypsine).

antigénique). Dans la pemphigoïde bulleuse (clivage dans la LL), le collagène IV est retrouvé au plancher de la bulle (fig 6A), alors que dans l'épidermolyse bulleuse acquise (clivage sous la LL), il est retrouvé au plafond de celle-ci (fig 6B).

Une autre technique récemment décrite qui permettrait de distinguer les dépôts de l'épidermolyse bulleuse acquise de ceux de la pemphigoïde bulleuse est la « cartographie antigénique par fluorescence superposée » (FOAM : *fluorescence overlay antigen mapping*) [18], utilisant un double marquage (collagène VII + révélation des dépôts d'Ig) sur des prélèvements de peau périlésionnelle : dans l'épidermolyse bulleuse acquise, on obtient une fluorescence superposée (dépôts des Ig sur le collagène VII) alors que dans la pemphigoïde bulleuse, les fluorochromes sont distincts (dépôts des IgG au-dessus du collagène VII).

#### Apport de l'immunofluorescence indirecte sur substrats particuliers

Le diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques par immunofluorescence indirecte se fait actuellement en utilisant comme substrat de la peau humaine normale clivée par incubation dans une solution molaire de NaCl pendant 48-72 heures [21] ; ceci induit un clivage au niveau de la LL, qui laisse au niveau du plafond du décollement l'antigène BPAG1 et au niveau du plancher la laminine 5 et les collagènes IV et VII. L'antigène BPAG2 est clivé, retrouvé à la fois sur le plafond et le plancher. Lors de la réalisation de l'immunofluorescence indirecte sur ce substrat, les anticorps dirigés contre l'antigène BPAG1 (pemphigoïde bulleuse) se fixent sur le plafond du décollement (marquage épidermique) (fig 7A) et ceux dirigés contre la laminine 5 (sous-groupe de pemphigoïde cicatricielle) ou le collagène VII



7 Immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl : les anticorps de la pemphigoïde bulleuse se fixent sur le versant épidermique (A) alors que ceux de l'épidermolyse bulleuse acquise (B) se fixent sur le versant dermique.

(épidermolyse bulleuse acquise, lupus érythémateux bulleux) sur le plancher de la bulle (marquage dermique) (fig 7B). Les anticorps dirigés contre le BPAG2 (environ 15 % des pemphigoïdes bulleuses) réalisent un marquage mixte (dermoépidermique). Cette technique, de réalisation simple, augmente la sensibilité de l'immunofluorescence indirecte pour la détection des anticorps circulants antimembrane basale, et permet d'emblée de différencier les pemphigoïdes bulleuses (marquage épidermique ou mixte) des épidermolyse bulleuses acquises (marquage dermique). Dans la dermatose à IgA linéaire, l'immunofluorescence indirecte est positive dans la majorité des cas de l'enfant (80 %) et plus rarement chez l'adulte (30 %). Sur peau clivée, le marquage est le plus souvent épidermique mais peut aussi être dermique ou mixte [5]. Dans la pemphigoïde gestationis, les anticorps circulants ont souvent des taux faibles et doivent être recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte amplificatrice par le complément.

D'autres substrats particuliers ont été utilisés de façon ponctuelle pour le diagnostic par immunofluorescence indirecte des dermatoses bulleuses auto-immunes, comme la peau d'un patient atteint d'épidermolyse bulleuse dystrophique, dépourvue de collagène VII. Les sérums d'épidermolyse bulleuse acquise ne réagissent pas contre ce substrat, alors qu'ils produisent un marquage linéaire de la JDE d'une peau normale, ce qui permet d'identifier la spécificité des (auto-) anticorps [73]. Alternativement, la peau de certains animaux (qui ne comportent pas tous les antigènes de la JDE humaine) a été utilisée, mais les résultats obtenus sont moins probants [37].

### Dermatite herpétiforme

L'immunofluorescence directe révèle des dépôts microgranulaires d'IgA1, fréquemment associés à des dépôts de C3, au sommet des

papilles dermiques. Cet aspect est caractéristique et pathognomonique de la dermatite herpétiforme et a permis de la séparer nettement des autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. Des dépôts d'IgG et d'IgM coexistent rarement. Les dépôts d'IgA sont parfois continus, posant un problème de diagnostic différentiel avec la dermatose à IgA linéaire. Les dépôts peuvent disparaître après régime prolongé sans gluten. L'immunofluorescence indirecte ne montre pas d'anticorps antimembrane basale, mais en cas de maladie cœliaque associée, il existe des anticorps circulants antigliadine et anti-endomysium [5].

### Place des techniques d'« immunoblotting »

La détection des autoanticorps circulants au cours des dermatoses bulleuses auto-immunes peut également se faire par la technique d'immunoblotting (*western blot*, immuno-empreinte), qui comporte schématiquement les étapes suivantes :

- extraction biochimique des antigènes à partir d'un substrat approprié, contenant les antigènes contre lesquels les sérums étudiés sont supposés réagir (épiderme ou derme humain normal, cultures de kératinocytes...);
- séparation des protéines par électrophorèse mono- ou bidimensionnelle sur gel de polyacrylamide-SDS (SDS-PAGE) en fonction de leur PM (et de leur pI) ;
- transfert des protéines sur membrane de nitrocellulose par capillarité ;
- utilisation de ce substrat pour l'étude de la réactivité des sérums, habituellement par une technique amplificatrice enzymatique.

Les antigènes éventuellement reconnus par les sérums sont identifiés en fonction de leur PM. Au cours des pemphigus et des pemphigoïdes, sa sensibilité est équivalente à celle de l'immunofluorescence indirecte réalisée dans des conditions techniques optimales [17, 23]. Sa réalisation est relativement longue et coûteuse ; à notre avis, elle ne doit être utilisée (à titre diagnostique) que si l'immunofluorescence indirecte se révèle négative. Des techniques *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) ont été également mises au point pour le diagnostic des DBA, mais leur utilisation en pratique est limitée [13].

### ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES GÉNÉTIQUES

Ces maladies héréditaires, dues à des mutations de gènes codant pour les antigènes de la JDE, sont classifiées, selon le site du décollement, en épidermolyse bulleuses épidermolytiques (clivage dans la partie profonde des kératinocytes basaux), hémidesmosomales ou jonctionnelles (clivage au niveau des hémidesmosomes ou de la LL) et dermolytiques ou dystrophiques (clivage sous la LD) [60, 83]. Le site du décollement peut être précisé par la technique de la cartographie antigénique (ou *immuno-mapping*), qui consiste à étudier la localisation des antigènes de la JDE par rapport au décollement (plancher ou plafond de celui-ci) sur prélèvement congelé d'une bulle spontanée fraîche ou (de préférence) de peau frottée préalablement avec une pointe mousse (de façon à induire un clivage microscopique) (tableau IV). Par ailleurs, les mutations responsables de la maladie provoquent une expression diminuée ou complètement absente de l'antigène correspondant, détectable par immunohistochimie, permettant ainsi de mieux préciser le type d'épidermolyse bulleuse. Cette recherche peut se faire sur des prélèvements de peau cliniquement normale. Dans le cas particulier des épidermolyse bulleuses jonctionnelles létales (Herlitz), dues à des mutations de la laminine 5, l'existence d'anticorps dirigés spécifiquement contre chacune des trois chaînes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) fournit un élément d'orientation sur la chaîne mutée, ce qui facilite la recherche de la mutation par des techniques de biologie moléculaire.

### CONNECTIVITES

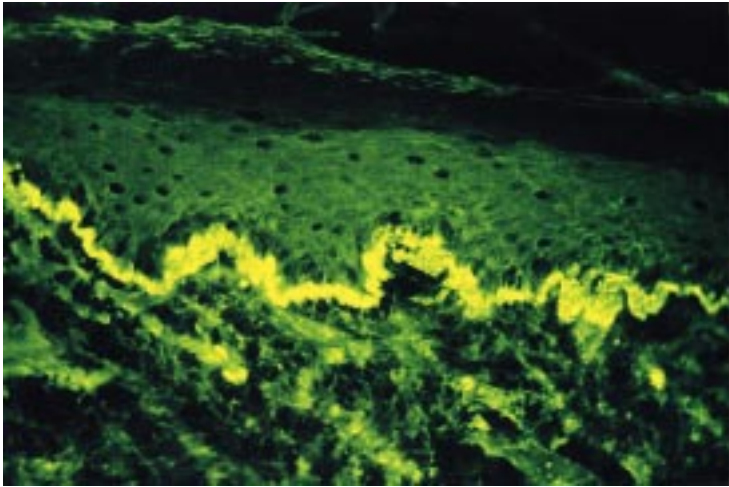
Au cours du *lupus érythémateux*, l'immunofluorescence directe est réalisée sur peau lésionnelle pour établir le diagnostic (*lupus érythémateux discoïde* ou *systémique*), et en peau cliniquement



Tableau IV. – Expression et localisation des antigènes de la jonction dermoépidermique dans les lésions bulleuses des épidermolyses bulleuses congénitales.

Forme épidermolyse bulleuse (EB)	α6β4	Plectine	BPAG1	BPAG2	Laminine 5	Collagène IV	Collagène VI
EB épidermolytique (simple)	plancher	plancher	plancher	plancher	plancher	plancher	plancher
EB avec dystrophie musculaire	plancher	absent	plancher	plancher	plancher	plancher	plancher
EB jonctionnelle Herlitz	plafond	plafond	plafond	plafond	absent	plancher	plancher
EB jonctionnelle avec atrésie du pylore	diminué ou absent	plafond	plafond	variable	plancher	plancher	plancher
EB jonctionnelle atrophique bénigne généralisée	variable	plafond	plafond	absent	plancher	plancher	plancher
EB dystrophique	plafond	plafond	plafond	plafond	plafond	plafond	plafond*

\* : marquage absent dans la forme récessive grave (Hallopeau-Siemens) ou diminué dans la forme mitis.  
BPAG 1 et 2 : antigènes 1 et 2 de la pemphigoïde bulleuse.



8 Immunofluorescence directe d’une lésion de lupus érythémateux : dépôts épais d’immunoglobulines M à la jonction dermoépidermique.

saine pour confirmer ou exclure le diagnostic de lupus érythémateux aigu, notamment en l’absence de lésions cutanées. Dans les lésions cutanées de lupus érythémateux, l’immunofluorescence directe montre des dépôts habituellement épais et granuleux d’IgG, IgA, IgM, C3 et de certaines protéines sériques (properdine, facteur B, fibrinogène, albumine) à la JDE (zone fibrillaire sous-basale) (fig 8). Cette « bande lupique » (*lupus band test*) existe en peau lésionnelle respectivement dans 60 %, 75-90 % et 95 % des cas de lupus érythémateux subaigu, discoïde et systémique. Elle est retrouvée en peau normale dans 25-60 % des cas de lupus érythémateux systémique (avec anticorps anti-ADN natif) mais pratiquement jamais dans les lupus érythémateux discoïdes, et est généralement associée à une atteinte rénale ; l’immunofluorescence directe fournit donc des renseignements à la fois diagnostiques et pronostiques. La fréquence de détection de la bande lupique dépend de plusieurs facteurs, comme la durée de la maladie, l’âge, le site biopsique et la morphologie des lésions étudiées. Les lésions aiguës du lupus érythémateux systémique sont presque toujours positives ; les traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs réduisent le taux de positivité [67, 71].

En plus de la bande lupique, l’immunofluorescence directe peut révéler :

- des corps colloïdes IgG, IgM et C3 positifs à la JDE ;
- des dépôts mouchetés d’IgG, IgM et/ou IgA sur les noyaux des kératinocytes dans 20 % des lupus érythémateux systémiques ;
- des dépôts d’IgG en « poussière » sur le cytoplasme et les noyaux des kératinocytes épidermiques (associés généralement à la présence d’anticorps anti-Ro) ;
- des dépôts d’Ig et de C3 sur les capillaires dermiques.

Au cours du *lupus érythémateux systémique bulleux* (auto-immunisation contre le collagène VII), l’immunofluorescence directe montre un aspect semblable à celui de l’épidermolyse bulleuse acquise (dépôts épais ou linéaires d’IgG, IgA et/ou IgM et de C3) à la fois en peau saine et en peau lésionnelle.

Les lésions cutanées de *sclérodermie* peuvent comporter, en immunofluorescence directe, certains aspects de lupus

érythémateux. Des molécules d’activation/adhésion (ICAM-1, ELAM-1) sont exprimées sur différents types cellulaires (fibroblastes, cellules endothéliales). Au niveau du derme, une surexpression de divers types de collagène interstitiel (notamment III), de fibronectine et de tenascine est observée [34].

Dans la *dermatomyosite*, l’immunofluorescence directe peut révéler, en peau non exposée, une bande lupique ainsi que des corps colloïdes.

TUMEURS CUTANÉES

L’utilisation des techniques immunohistologiques en pathologie tumorale repose sur le fait que les cellules néoplasiques maintiennent en général l’expression des antigènes de différenciation de la cellule parentale normale ; la détection de tels marqueurs immunohistochimiques est une façon fiable de démontrer la différenciation d’une population cellulaire tumorale, notamment dans le cas de proliférations indifférenciées, qui ne présentent pas de caractères morphologiques suffisamment informatifs à l’examen histologique classique [38, 74, 78]. Le diagnostic et la classification des lymphomes et histiocytoses reposent également en grande partie sur le phénotype immunohistochimique des cellules prolifératives [8]. Le phénotype immunohistochimique est un élément fondamental pour le diagnostic des tumeurs, qui doit cependant tenir aussi compte des données cliniques et histologiques.

Les antigènes les plus utilisés pour le diagnostic des tumeurs cutanées primitives sont les kératines (tumeurs épithéliales), la vimentine (tumeurs mésoenchymateuses), l’ACE, l’antigène épithélial membranaire et la GCDFP-15 (tumeurs glandulaires), l’antigène leucocytaire commun-CD45 (proliférations lymphoïdes), la desmine et l’actine musculaire spécifique (tumeurs musculaires), le facteur von Willebrand (facteur VIII) et les antigènes CD31 et CD34 (tumeurs endothéliales), le facteur XIIIa et l’antigène CD68 (tumeurs histiocytaires), la protéine S100 (tumeurs nævomélaniques, nerveuses, sudorales et cartilagineuses, histiocytoses langerhansiennes), l’antigène Melan-A/MART-1 (nævi nævocellulaires et mélanomes malins), l’énolase neuronale spécifique, la kératine n° 20 et la chromogranine (carcinomes neuroendocrines), la glycoprotéine gp100/HMB-45 (mélanomes) et les neurofilaments (tumeurs nerveuses, carcinomes neuroendocrines) (tableau V). Ces antigènes sont habituellement recherchés par des techniques immunoenzymatiques sur des coupes fixées au formol (fig 9, 10, 11).

Dans certains cas de métastases cutanées, l’origine de la tumeur primitive peut être précisée si les cellules tumorales produisent des antigènes spécifiques de leur tissu d’origine (comme de l’antigène prostatique spécifique pour les cancers prostatiques ou de la thyroglobuline dans les carcinomes de la thyroïde) [68]. Dans le cas particulier des carcinomes neuroendocrines, l’expression de la kératine n° 20 est un argument important en faveur de l’origine primitive (cutanée) de la tumeur [11]. Dans le cas de la maladie de Paget vulvaire et périanale, il semble que le phénotype kératine 20+/GCDFP-15- soit associé à la présence d’un carcinome interne sous-jacent, contrairement aux cas exprimant le phénotype kératine 20-/GCDFP-15+ [25, 27].

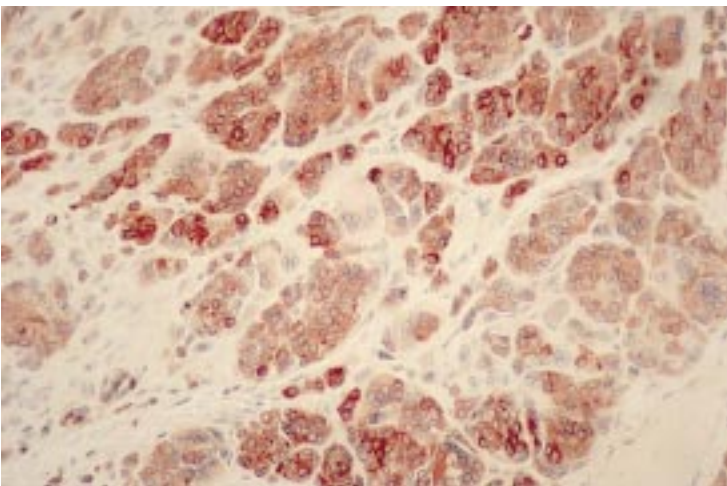
Une perspective intéressante des immunomarquages est la possibilité de prédire l’agressivité biologique d’une tumeur par



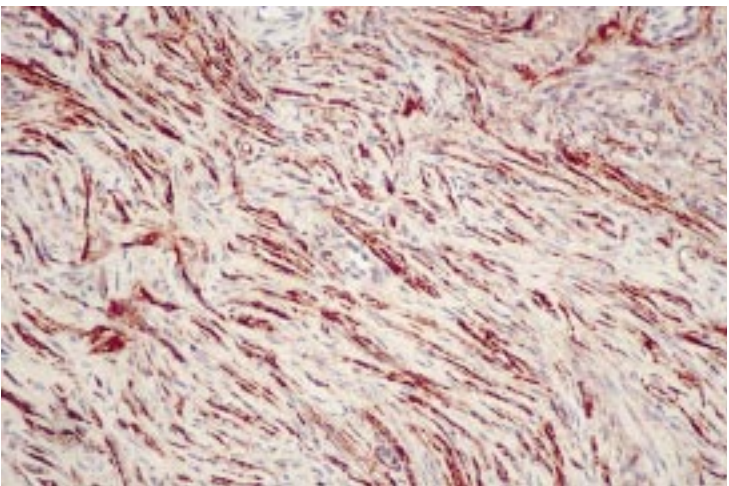
Tableau V. – Phénotype immunohistochimique des tumeurs cutanées les plus fréquentes.

Tumeurs	K	V	D	NF	ACE	AEM	GCDFP15	ENS	Protéine S100	Melan A	HMB-45	ALC	FXIIIa	fvW	CD31	CD34	AMS	CD68	CD1a	bcl2
CSC	+	- <sup>a</sup>	-	-	-	-/+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MB	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CBC	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
TSU	+	-	-	-	+	+	+	-	-/+	-	-	-	-	-	-	-	- <sup>b</sup>	-	-	±/
TP	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+ <sup>c</sup>	-	-	-	-/+ <sup>c</sup>
TSE	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MP	+	-	-	-	+	+	+	-	+/ <sup>±d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?
CNC	+	-	-	+ <sup>e</sup>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
DF	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	±/+	-	-
Dfs	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
FA	-/+ <sup>f</sup>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±/+	-	-	-	-	+	-	-
NN	-	+	-	-	-	-	-	-	+	±/+	-/+ <sup>g</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	+
MM	-	+	-	-	-	-	-	-/+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-/+	-	+
MK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	-	-	-	+
AS	- <sup>h</sup>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±/+	±/+	±/+	-	-	-	-	-
TN	-	±	-	±	-	±	-	±	±/+	-	-	-	-/+ <sup>i</sup>	-	-	-/+ <sup>i</sup>	-	-	-	-
LPH	-	+	-	-	-	-/+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-/+
HL	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-	+	-
HNL	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	±	-	-

CSC : carcinome spinocellulaire ; MB : maladie de Bowen ; CBC : carcinome basocellulaire ; TSU : tumeurs sudorales ; TP : tumeurs pilaires ; TSE : tumeurs sébacées ; MP : maladie de Paget ; CNC : carcinome neuroendocrine cutané ; DF : dermatofibrome ; DFS : dermatofibrosarcome (Darier-Ferrand) ; FA : fibroxanthome atypique ; NN : nævus nævocellulaires ; MM : mélanome malin ; MK : maladie de Kaposi ; AS : angiosarcome ; TN : tumeurs nerveuses ; LPH : lymphomes ; HL : histiocytose langerhansienne ; HNL : histiocytose non langerhansienne.  
ACE : antigène carcinoembryonnaire ; AEM : antigène épithélial membranaire ; ALC : antigène leucocytaire commun (CD45) ; D : desmine ; ENS : éolase neuronale spécifique, fvW : facteur von Willebrand (facteur VIII) ; FXIIIa : facteur XIIIa ; GCDFP15 : *gross cystic disease fluid protein 15* ; K : kératines ; AMS : actine musculaire spécifique ; NF : neurofilaments ; V : vimentine.  
a. Les carcinomes spinocellulaires indifférenciés, à cellules fusiformes (pseudosarcomateux), peuvent exprimer la vimentine.  
b. Les tumeurs sudorales contiennent des cellules positives (cellules myoépithéliales).  
c. Certaines tumeurs peuvent contenir des cellules positives (trichéoépithéliomes, trichilemmomes : CD34, pilomatricomes : bcl-2).  
d. De rares cas de maladie de Paget mammaire expriment la protéine S100.  
e. Moins de cellules expriment les neurofilaments que la kératine.  
f. Quelques cas positifs ont été rapportés.  
g. Surtout la composante jonctionnelle.  
h. Les variétés épithélioïdes peuvent exprimer la kératine.  
i. Les neurofibromes peuvent contenir un nombre variable de cellules positives.



9 Nævus nævocellulaire dermique : les cellules næviques expriment une réactivité cytoplasmique avec l'anticorps Melan-A/MART-1 (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée).



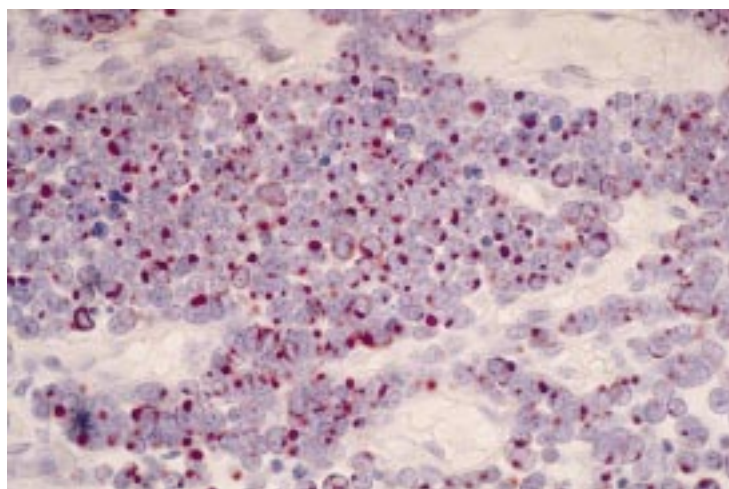
10 Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand : les cellules tumorales expriment fortement l'antigène CD34 (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée).

l'étude de marqueurs de prolifération (MIB1/Ki67, PCNA), d'oncoprotéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire (p53)<sup>[77]</sup>, la transformation maligne (ras, myc...) ou le développement de métastases (nm23), ou bien de molécules d'adhésion (CD44). De nombreuses études ont été menées, notamment sur les carcinomes<sup>[39, 56]</sup> et les mélanomes cutanés<sup>[46, 61, 66, 81]</sup>, mais les résultats des différentes études sont souvent contradictoires. Actuellement, il n'existe pas de marqueur permettant de différencier de façon certaine les tumeurs malignes de leurs homologues bénins. Dans le cas particulier des lymphomes (B), la monoclonalité de la population lymphoïde peut parfois être démontrée, ce qui constitue un argument en faveur du diagnostic de lymphome (plutôt que de pseudolymphome).

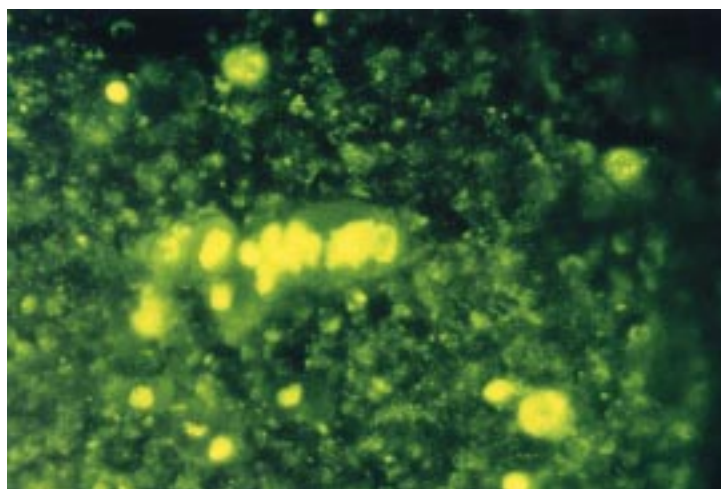
DERMATOSES INFECTIEUSES

La détection immunohistochimique d'antigènes viraux ou bactériens sur coupes histologiques permet, dans plusieurs cas, de confirmer un diagnostic suspecté par l'histologie. Cette démarche est

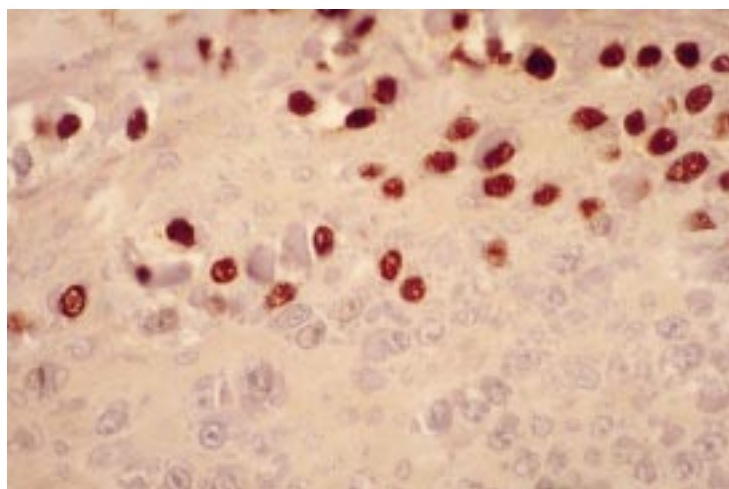
particulièrement utile dans le diagnostic des maladies virales, lorsque l'effet cytopathogène n'est pas évident histologiquement. Des anticorps spécifiques commercialement disponibles existent contre de nombreux virus (herpes simplex virus [HSV] 1 et 2, HHV8/KSHV, cytomégalo virus [CMV], virus varicelle-zona [VZV], virus d'Epstein-Barr [EBV], *human papilloma virus* [HPV]...) utilisables sur des coupes congelées et quelquefois fixées (fig 12)<sup>[12]</sup>. Ces techniques peuvent être également appliquées sur des étalements cellulaires, permettant par exemple de confirmer rapidement le diagnostic d'herpès par immunofluorescence directe sur un étalement cellulaire (cet examen est plus sensible que le classique cytodagnostic de Tzanck car il montre des cellules infectées même si celles-ci n'ont pas l'aspect caractéristique de cellules ballonnisantes) (fig 13). Des anticorps contre les mycobactéries (*M. leprae*, *M. tuberculosis*), des borrelies, des spirochètes, des levures (*Candida* sp.), certains protozoaires (*Leishmania*) et acariens (*Demodex*) existent également ; bien que leur spécificité ne soit pas toujours parfaite (réactivités croisées), ils permettent une détection des micro-organismes correspondants plus



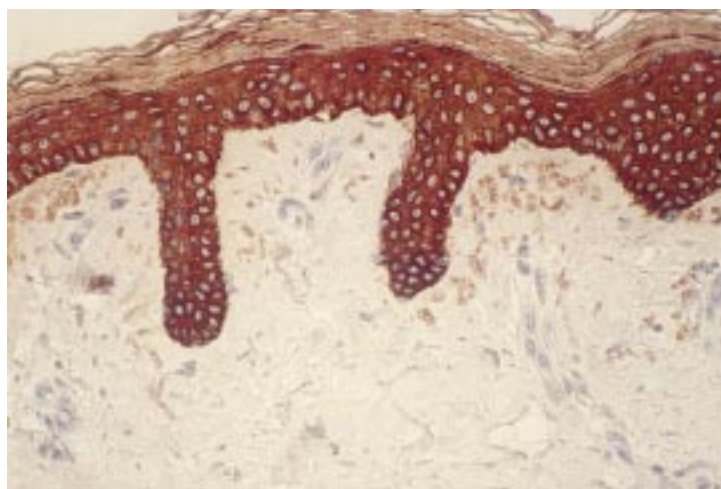
**11** Carcinome neuroendocrine cutané primitif (« tumeur à cellules de Merkel ») : expression caractéristique de la kératine sous forme de motte paranucléaire (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée).



**13** Étalement cellulaire (cytodiagnostic) d'une lésion d'herpes simplex : les cellules infectées par le virus herpes simplex (HSV) sont révélées avec un anticorps anti-HSV couplé à la fluorescéine (immunofluorescence directe).



**12** Verrue à human papilloma virus : l'antigène viral est détecté par un anticorps polyclonal au niveau des noyaux des kératinocytes superficiels (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée après prétraitement au four à micro-ondes).



**14** Amyloïdose cutanée : un anticorps antikératine totale marque les kératinocytes épidermiques et (plus faiblement) la substance amyloïde retrouvée dans le derme papillaire (peroxydase-AEC [aminoéthylcarbazole] sur coupe déparaffinée).

sensible que celle obtenue par histochimie classique, car ils détectent non seulement des micro-organismes entiers, mais aussi des fragments de ces agents, retrouvés par exemple au sein de macrophages [58].

### DERMATOSES INFLAMMATOIRES

Dans les *vasculites nécrosantes des petits vaisseaux cutanés*, l'immunofluorescence directe révèle des dépôts de C3, C4, C1q et (dans des lésions jeunes) d'IgM et d'IgG sur les veinules postcapillaires du derme. Des dépôts d'IgA sont moins souvent détectés, et sont généralement associés au purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein). Dans de rares cas, des agents infectieux présumés pathogènes (HBV) ont été démontrés in situ par immunofluorescence directe [14, 44].

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA, *anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies*) sont le marqueur biologique des *vasculites nécrosantes des gros vaisseaux*, qui peuvent comporter une atteinte cutanée. Leur détection se fait par immunofluorescence indirecte, réalisée avec le sérum des patients sur des polynucléaires neutrophiles. Les ANCA cytoplasmiques (c-ANCA) sont dirigés contre la protéinase 3, et les ANCA périmucléaires (p-ANCA) contre la myéloperoxydase, la cathepsine et l'élastase. Les c-ANCA sont très fréquemment détectés au cours de la granulomatose de Wegener et moins souvent dans la périartérite noueuse (PAN) et la granulomatose allergique de Churg et Strauss. Les p-ANCA sont souvent associés à une atteinte rénale.

Dans le *lichen plan*, les corps colloïdes sont marqués en immunofluorescence directe par des conjugués anti-IgM (et plus rarement anti-IgA, IgG et C3). Les corps colloïdes ne sont pas spécifiques du lichen plan car ils sont aussi retrouvés dans les toxidermies, la GVH (*graft versus host*) et le lupus érythémateux. L'immunofluorescence directe révèle fréquemment des dépôts épais, linéaires de fibrine et de fibrinogène à la JDE. L'immunofluorescence indirecte peut révéler des anticorps dirigés contre un antigène spécifique (LP5A) de la partie superficielle de l'épiderme ou contre un antigène membranaire des cellules basales. La stomatite ulcéreuse chronique (*chronic ulcerative stomatitis*) pourrait être une variété de lichen plan érosif ; l'immunofluorescence directe révèle des dépôts mouchetés d'IgG sur les noyaux des kératinocytes lésionnels, et l'immunofluorescence indirecte montre des anticorps circulants dirigés contre un antigène nucléaire des cellules épithéliales basales [57].

Dans le *lichen plan pemphigoïde*, l'immunofluorescence directe montre des dépôts linéaires d'IgG et de C3 à la JDE comme dans la pemphigoïde bulleuse ; l'immunofluorescence indirecte révèle des anticorps circulants dirigés contre l'antigène BPAG2.

Des dépôts d'Ig et/ou de complément ainsi que de diverses cytokines et molécules d'adhésion peuvent être retrouvés par immunofluorescence directe dans les lésions cutanées de plusieurs autres dermatoses inflammatoires (toxidermies, psoriasis, dermites de contact...) ; ces aspects ont un intérêt physiopathogénique, mais leur intérêt diagnostique est limité.



## MALADIES MÉTABOLIQUES

Dans les lésions cutanées des *porphyries*, il existe des dépôts épais, hyalins d'IgG, IgM, de C3 et de fibrinogène sur les vaisseaux du derme superficiel et moyen quasi constamment, et moins fréquemment le long de la JDE. Les corps colloïdes sont marqués par des anticorps anti-IgM. L'importance des dépôts est plus corrélée à la sévérité et à l'activité de la maladie qu'au type particulier de porphyrie. Des aspects identiques sont observés dans les porphyries induites par des médicaments ainsi que dans la pseudoporphyrie des hémodialysés. La cartographie antigénique

montre que les bulles des porphyries se produisent habituellement dans la LL [47, 59].

La substance amyloïde retrouvée dans la peau au cours des amyloïdoses a une composition chimique variable. Dans l'amyloïdose primitive, celle associée au myélome, et l'amyloïdose nodulaire, elle est composée de chaînes légères d'IgG,  $\kappa$  ou  $\lambda$  (AL) ; dans les amyloïdoses purement cutanées, la substance amyloïde est constituée de kératine (AK) (fig 14), mais peut absorber des IgG, IgM et du C3, expliquant le marquage occasionnel observé en immunofluorescence directe [28].

## Références

- [1] Ager A, Callard R, Ezine S, Goyert S, Todd R. Immune receptor complement. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 1-36
- [2] Al-Rifai I, Kanitakis J, Faure M, Claudy A. Immunofluorescence diagnosis of bullous dermatoses on formalin-fixed tissue sections after antigen retrieval. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 103-104
- [3] Appleton M, Attanoos R, Jasani B. Thrombomodulin as a marker of vascular and lymphatic tumours. *Histopathology* 1996 ; 29 : 153-157
- [4] Bacchi C, Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Gown A. HMB45. *Appl Immunohistochem* 1996 ; 4 : 73-85
- [5] Banfield C, Allen J, Wojnarowska F. Dermatitis herpetiformis and linear IgA disease. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 105-113
- [6] Barnadas M, Gelpi C, Curell R, De Moragas J, Alomar A. Repeat direct immunofluorescence (DIF) test, using 1M NaCl treated skin, in the subepidermal autoimmune bullous diseases that contain IgG at the dermal epidermal junction. *J Cutan Pathol* 1999 ; 26 : 37-41
- [7] Bernard P, Bédane C. Bullous and cicatricial pemphigoid. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 56-65
- [8] Berti E, Coggi A, Gianotti R. Lymphomas, pseudolymphomas and histiocytoses. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 260-278
- [9] Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 84-94
- [10] Cerio R, Griffiths C, Cooper K, Nickolof B, Headington J. Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 421-431
- [11] Chan J, Suster S, Wenig B. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 226-234
- [12] Chardonnet Y, Viac J. Viral cutaneous infections. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 234-246
- [13] Chen M, Chan J, Cai X, O'Toole E, Samples J, Woodley D. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 68-72
- [14] Claudy A. Cutaneous vasculitis. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 222-231
- [15] Coons A, Creech H, Jones R, Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942 ; 45 : 159-170
- [16] Cotsarelis G, Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, Elder D. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci* 1998 ; 111 : 3179-3188
- [17] Cozzani E, Kanitakis J, Nicolas JF, Thivolet J. Comparative study of indirect immunofluorescence and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1994 ; 286 : 295-299
- [18] De Jong MC, Bruins S, Heeres K, Jonkman MF, Nieboer C, Boersma DM et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 151-157
- [19] Egan C, Viglione-Schneck M, Walsh L, Green B, Trojanowski J, Whitaker-Menezes D et al. Characterization of unmyelinated axons uniting epidermal and dermal immune cells in primate and murine skin. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 20-29
- [20] Fujita M, Kashiwara-Sawami M, Horiguchi Y, Furukawa F, Ueda M, Imamura S. Langerhans cells in human allergic contact dermatitis contain varying numbers of Birbeck granules. Double staining immunohistochemistry with OKT6 and Lag antibody. *Histochemistry* 1990 ; 94 : 497-504
- [21] Gammon W, Briggaman R, Imman A, Queen L, Wheeler L. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BM2 antibodies by indirect immunofluorescence on 1, 0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984 ; 82 : 139-144
- [22] Gattoretto G, Becker M, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwaved-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992 ; 168 : 357-363
- [23] Ghohestani R, Cozzani E, Nicolas JF, Kanitakis J, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 74-79
- [24] Ghohestani R, Nicolas JF, Kanitakis J, Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 854-858
- [25] Goldblum J, Hart W. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1178-1187
- [26] Haftek M. Immunoelectronmicroscopy techniques. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 19-29
- [27] Hart W, Goldblum J. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated ectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 170-179
- [28] Hashimoto K, Ito K, Mukai H. Amyloidosis. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 213-220
- [29] Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MA, Garrod DR et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 127-131
- [30] Heid E, Couppie P. Intérêt du milieu de Michel en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 481-483
- [31] Hilu J, Allbritton J, Anhalt G. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 442-447
- [32] Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Structural organization of cornified cell envelopes and alterations in inherited skin disorders. *Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 1-10
- [33] Iwatsuki K. IgA pemphigus. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 95-104
- [34] Jablonska S, Blaszczyk M, Jarzabek-Chorzelska M, Majewski S, Rudnicka L. Scleroderma and dermatomyositis. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 157-172
- [35] Kamarashev J. Immunohistochemical techniques for light microscopy. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 3-18
- [36] Kanitakis J. Immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 539-547
- [37] Kanitakis J, Cozzani E, Peyron E, Bourchany D, Claudy A. Use of animal skin substrates for indirect immunofluorescence diagnosis of subepidermal autoimmune bullous diseases. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1558



- [38] Kanitakis J, Faure M, Claudy A. Apport de l'immunohisto-chimie au diagnostic des tumeurs cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 354-369
- [39] Kanitakis J, Narvaez D, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Prolifération markers Ki67 and PCNA in cutaneous squamous cell carcinomas: lack of prognostic value. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 643-644
- [40] Kaufmann O, Koch S, Burghardt J, Audring H, Dietel M. Tyrosinase, Melan-A and KBA62 as markers for the immuno-histochemical identification of metastatic amelanotic melanomas on paraffin sections. *Mod Pathol* 1998 ; 11 : 740-746
- [41] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibodies of predefined specificity. *Nature* 1975 ; 256 : 495-497
- [42] Krenacs L, Tiszalvicz L, Krenacs T, Boumsell L. Immunohistochemical detection of CD1a antigen in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections with monoclonal antibody 010. *J Pathol* 1993 ; 171 : 99-104
- [43] Longin A, Souchier C, French M, Bryon P. Comparison of anti-fading agents used in fluorescence microscopy: image analysis and laser confocal microscopy. *J Histochem Cytochem* 1993 ; 41 : 1833-1840
- [44] Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo J. Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 667-687
- [45] Lynch M, O'Guin M, Hardy C, Mak L, Sun TT. Acidic and basic hair/nail ("hard") keratins: their colocalization in upper cortical and cuticle cells of the human hair follicle and their relationship to "soft" keratins. *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 2593-2606
- [46] Manten-Horst E, Danen E, Smit L, Snoek M, Le Poole IC, Van Muijen G et al. Expression of CD44 splice variants in human cutaneous melanoma and melanoma cell lines is related to tumor progression and metastatic potential. *Int J Cancer* 1995 ; 64 : 182-188
- [47] Maynard B, Peters M. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992 ; 19 : 40-47
- [48] McNutt S. The S100 family of multipurpose calcium-binding proteins. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 521-529
- [49] Miettinen M, Lindenmayer E, Chabul A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens - evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor. *Mod Pathol* 1994 ; 7 : 82-89
- [50] Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 910-915
- [51] Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982 ; 31 : 11-24
- [52] Moll R, Moll I. Epidermal adhesion molecules and basement membrane components as target structures of autoimmunity. *Virchows ArchB* 1998 ; 432 : 487-504
- [53] Nadji M. Immunoperoxidase techniques. I. Facts and artifacts. *Am J Dermatopathol* 1986 ; 8 : 32-36
- [54] Narvaez D, Kanitakis J, Claudy A. Immunohistochemical study of CD34-positive dermal dendritic cells of normal human skin. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 283-288
- [55] Nousari H, Anhalt G. Pemphigus vulgaris, paraneoplastic pemphigus and pemphigus foliaceus. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 74-83
- [56] Onodera H, Nakamura S, Sugai T. Cell proliferation and p53 protein expression in cutaneous epithelial neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 580-588
- [57] Parodi A, Cozzani E. Lichen planus and lichen planus pemphigoides. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 193-199
- [58] Piérard C, Arrese J, Avila Camacho M, Piérard-Franchimont C. Bacterial, fungal and protozoal cutaneous infections. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 247-257
- [59] Poh-Fitzpatrick M, Woodley D. Cutaneous porphyrias. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 202-212
- [60] Pulkkinen L, Uitto J. Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 46-64
- [61] Ramsay J, From L, Iscoe N, Kahn H. MIB-1 proliferative activity is a significant prognostic factor in primary thick cutaneous melanomas. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 22-26
- [62] Saalbach A, Anderegg U, Brun M, Schnabel E, Herrmann K, Hausteiner U. Novel fibroblast-specific monoclonal antibodies: properties and specificities. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 1314-1319
- [63] Shimizu H. New insights into the immunoultrastructural organization of cutaneous basement membrane zone molecules. *Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 303-313
- [64] Smack D, Korge B, James W. Keratin and keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 85-102
- [65] Smoller B, Woodley D. Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 674-678
- [66] Talve L, Collan Y, Ekfors T. Nuclear morphometry, immunohistochemical staining with Ki67 antibody and mitotic index in the assessment of proliferative activity and prognosis of primary malignant melanomas of the skin. *J Cutan Pathol* 1996 ; 23 : 335-343
- [67] Tebbe B, Mazur L. Immunohistochemical analysis of chronic discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus - relation to immunopathologic mechanisms. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 25-31
- [68] Toyota N, Asaga H, Hirokawa M, Iizuka H. A case of skin metastasis from follicular thyroid carcinoma. *Dermatology* 1994 ; 188 : 69-71
- [69] True L. Atlas of diagnostic immunohistopathology. Philadelphia : JB Lippincott, 1990
- [70] Vaillant L, Carlotti A, Balaton A. Immunolabelling with anti-desmoglein in idiopathic and drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 174-178
- [71] Vassileva S. Lupus erythematosus. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 144-156
- [72] Vaughan-Jones S, Black M. Pemphigoid gestationis and pregnancy-associated inflammatory dermatoses. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 66-73
- [73] Vodegel R, Kiss M, De Jong M, Pas H, Altmayer A, Molnar K et al. The use of skin substrates deficient in basement membrane molecules for the diagnosis of subepidermal autoimmune bullous diseases. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 83-85
- [74] Wallace M, Smoller B. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 163-183
- [75] Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 993-1000
- [76] Walls AF, Jones DB, Williams JH, Church MK, Holgate ST. Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissues using monoclonal antibodies specific to tryptase. *J Pathol* 1990 ; 162 : 119-126
- [77] Wick MR. Oncogene analysis in diagnostic pathology: a current perspective. *Am J Clin Pathol* 1992 ; 97 (suppl 1) : S1-S3
- [78] Wick MR, Swanson P, Ritter J, Fitzgibbon J. The immunohistochemistry of cutaneous neoplasia: a practical perspective. *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 481-497
- [79] Winter H, Langbein L, Praetzel S, Jacobs M, Rogers M, Leigh I et al. A novel human type II cytokeratin, K6hf, specifically expressed in the companion layer of the hair follicle. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 955-962
- [80] Woodley D, Chen M, O'Toole E, Chan L. Epidermolysis bullosa acquisita. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 114-124
- [81] Woosley J, Dietrich D. Prognostic significance of PCNA grade in malignant melanoma. *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 498-503
- [82] Yu CC, Filipe M. Update on proliferation-associated antibodies applicable to formalin-fixed paraffin-embedded tissue and their clinical applications. *Histochem J* 1993 ; 25 : 843-853
- [83] Zambruno G, Ortonne JP, Meneguzzi G. Inherited epidermolysis bullosa. In : Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D eds. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1998 : 126-142
- [84] Zone J, Taylor T, Meyer L, Peterson M. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAG2. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 207-210

# Microscopie électronique

C Bédane  
S Boulinguez

**Résumé.** — La microscopie électronique reste actuellement un outil diagnostique important en dermatologie. Le but de cet article est de faire le point des connaissances actuelles dans le domaine de l'ultrastructure normale et de la pathologie de la peau. Pour la pathologie épidermique, la microscopie électronique permet de classer un certain nombre de troubles de la kératinisation ; ichtyoses héréditaires, poikilodermies. Elle présente également un intérêt diagnostique dans les dermatoses dyskératosiques et acantholytiques, dans certains troubles de la pigmentation et dans les infections cutanées virales. Pour le diagnostic des dermatoses bulleuses héréditaires ou acquises auto-immunes de la jonction dermoépidermique (JDE), la microscopie électronique reste un outil irremplaçable. Enfin, cet article fait le point des avancées dans le diagnostic ultrastructural des dermatoses de surcharge, des maladies du collagène et du tissu élastique ainsi que des tumeurs cutanées et des infections profondes.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La microscopie électronique a connu un grand développement dans le domaine de la dermatologie en raison de la facilité des prélèvements. Elle constitue dans un certain nombre de situations un complément à l'histopathologie standard et aux techniques immunohistochimiques. Elle a également permis des progrès importants dans la connaissance de la physiopathologie de nombre de dermatoses.

Nous développerons dans les chapitres suivants l'ultrastructure de la peau normale, la pathologie épidermique, les dermatoses de la JDE pour le diagnostic desquelles la microscopie électronique reste le *gold standard* et enfin la pathologie des constituants du derme avec la pathologie tumorale.

La microscopie électronique à transmission avec inclusion en résine époxy reste la technique de base avec comme extension les techniques d'immunocytochimie ultrastructurale utilisant la peroxydase comme marqueur. La microscopie électronique à balayage présente un intérêt diagnostique dans les pathologies du cheveu, les principaux résultats seront abordés avec les troubles héréditaires de la kératinisation avec lesquels les anomalies morphologiques des cheveux sont souvent associées.

Cet article se limite à la microscopie électronique diagnostique. Les applications de la microscopie électronique en recherche sont extrêmement diverses et multiples. En particulier, le développement des techniques d'immunocytochimie ultrastructurale, ces dernières années, a fait du microscope électronique un outil irremplaçable dans toute recherche en dermatologie et a permis des avancées notables dans le domaine du diagnostic et de la connaissance de la physiopathologie cutanée.

## Ultrastructure de la peau normale

### ÉPIDERME [21]

En microscopie électronique à transmission, l'épiderme normal est un épithélium pluristratifié kératinisant dont l'épaisseur varie de 50 à 1 000  $\mu\text{m}$ . Différents types cellulaires sont individualisables.

#### ■ Kératinocytes

Ils forment l'essentiel de la structure épidermique. Ils se caractérisent morphologiquement par la présence de filaments de cytokeratine ou tonofilaments regroupés en faisceaux dans le cytoplasme et par des organites de jonction spécifiques, les desmosomes sur lesquels s'insèrent des tonofilaments. Au niveau de la couche basale, les kératinocytes sont disposés perpendiculairement à la membrane basale à laquelle ils sont attachés par les hémidesmosomes. Plus superficiellement, dans le stratum spinosum, les kératinocytes sont de forme polygonale, à noyaux arrondis, et leur cytoplasme est rempli de tonofilaments. Au fur et à mesure de leur maturation vers la couche granuleuse, les kératinocytes s'horizontalisent et vont se remplir de grains irréguliers et denses aux électrons : la kératohyaline. À fort grossissement, de fines structures arrondies à contenu lamellaire apparaissent dans la couche granuleuse : les kératinosomes ou corps d'Odland.

Les cornéocytes sont les kératinocytes les plus superficiels, de forme aplatie, leur cytoplasme est très dense, dépourvu de noyau et limité par une enveloppe épaisse.

#### ■ Cellules dendritiques

Elles forment le deuxième contingent cellulaire de l'épiderme.

Les mélanocytes sont situés en position basale, leur cytoplasme est clair car dépourvu de tonofilaments. Ils élaborent la mélanine qui est visible dans leur cytoplasme sous la forme de granules ronds ou ovalaires très denses aux électrons : les mélanosomes.

Les cellules de Langerhans sont situées au sein du corps muqueux de Malpighi. Elles présentent des prolongements cytoplasmiques,

Christophe Bédane : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Serge Boulinguez : Chef de clinique-assistant.

Service de dermatologie (Pr JM Bonnetblanc), hôpital universitaire Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.

les dendrites, un noyau encoché et un organite spécifique en forme de bâtonnet ou de chaînette, le granule de Birbeck. Les granules de Birbeck correspondent à des dédoublements de la membrane cellulaire et sont observés dans le cytoplasme périphérique.

Les cellules de Merkel sont rares et exceptionnellement visualisables dans l'épiderme sain. Elles sont situées en position basale et se caractérisent par de fins faisceaux de filaments périnucléaires de kératine et par des grains neurosécrétoires dispersés dans leur cytoplasme.

### JONCTION DERMOÉPIDERMIQUE <sup>[13]</sup>

Dans la peau, la JDE est la région complexe, d'une épaisseur de 100 nm environ, qui permet d'assurer la cohésion entre le derme et l'épiderme. D'un point de vue morphologique, elle comprend le pôle basal des kératinocytes basaux, la membrane basale épidermique et la zone sous-basale du derme superficiel. Outre son rôle majeur de système d'adhésion dermoépidermique, la JDE possède également des fonctions biologiques importantes concernant la réparation tissulaire ou la transmission de signaux moléculaires capables de moduler certaines fonctions biologiques du kératinocyte ou des interactions derme-épiderme.

La séparation de la JDE en différentes couches par la microscopie électronique est évidemment discutable et rend sans doute imparfaitement compte des relations structurelles et fonctionnelles entre les différents composants de la membrane basale. Toutefois, qu'il s'agisse d'artefacts ou d'aspects réels, ceux-ci sont hautement reproductibles par l'examen ultrastructural qui permet un agencement spatial de ces composants. Il est ainsi possible d'observer de la superficie vers la profondeur :

- les hémidesmosomes qui sont répartis sur la membrane plasmique du kératinocyte basal et correspondent à une densification de cette membrane. La plaque dense interne de l'hémidesmosome correspond à l'insertion des filaments intermédiaires de kératine ; ainsi est formé le complexe hémidesmosome-tonofilaments ;
- la membrane basale épidermique stricto sensu qui comprend un feuillet clair d'épaisseur variable (20-40 nm) appelé lamina lucida qui surmonte un feuillet dense appelé lamina densa. Elle est traversée par de fines structures filamenteuses, les filaments d'ancrage qui sont plus visibles en regard des hémidesmosomes. Dans sa partie haute, une plaque dense sous-basale souligne chaque hémidesmosome avec un aspect en collier visible seulement pour des grossissements supérieurs à  $\times 40\,000$  ;
- les fibrilles d'ancrage sont des structures curvilinéaires avec une striation horizontale, situées sous la lamina densa, de longueur variable (400-800 nm). Une extrémité est associée à la lamina densa alors que l'autre se termine dans le derme superficiel ou se réunit avec d'autres pour former une plaque d'ancrage et réaliser un réseau de soutien dans le derme superficiel. Des microfibrilles élastiques sont visibles jusqu'au contact de la lamina densa ; des fibres de collagène sont situées à distance de la lamina densa et des fibrilles d'ancrage.

### DERME <sup>[22]</sup>

Le derme normal est constitué d'une substance fondamentale amorphe au sein de laquelle se mélangent des fibres de collagène, du réseau élastique et quelques cellules.

Les fibroblastes synthétisent l'ensemble des constituants extracellulaires du derme. Il s'agit de cellules fusiformes riches en organites avec un réticulum endoplasmique granuleux très développé, témoin de l'activité sécrétrice. Leur noyau unique est encoché.

Les macrophages sont des cellules mononucléées remplies d'organites limités par une membrane simple, les lysosomes qui contiennent des enzymes et des particules en voie de digestion. Quelques cellules de Langerhans et des macrophages sont également reconnaissables dans le derme par leurs granules spécifiques.

La plus grande partie des fibres de collagène dermique correspond au collagène de type I. Les fibres sont regroupées en faisceaux et se caractérisent, en section longitudinale, par une striation périodique de motifs plus ou moins denses et répétés tous les 64 nm, correspondant à l'assemblage des molécules de tropocollagène. La section transversale d'une fibre de collagène est arrondie et de diamètre variable (20 à 100 nm). Le réseau de collagène est plus visible car plus dense au sein du derme réticulaire que dans le derme papillaire superficiel.

Les fibres élastiques sont formées par deux composants. La matrice d'élastine est une substance amorphe claire aux électrons au sein et à la périphérie de laquelle on observe des microfibrilles plus sombres correspondant aux glycoprotéines de structure.

On observe également dans le derme des structures vasculaires (capillaires dans le derme papillaire, artérioles et veinules dans le derme profond et l'hypoderme) dont la lumière est bordée par les cellules endothéliales. Ces dernières ont un cytoplasme allongé et un noyau aplati. Dans le derme réticulaire, il est parfois possible d'observer des structures nerveuses. Les axones myélinisés sont caractérisés par une gaine de myéline très épaisse en périphérie à structure multilamellaire et correspondant à un enroulement de la membrane plasmique de la cellule de Schwann.

## Pathologie épidermique

### TROUBLES DE LA KÉRATINISATION

#### ■ *Ichtyoses*

Le diagnostic d'ichtyose repose sur l'examen clinique associé à l'étude des antécédents familiaux et la microscopie optique standard. L'anomalie génétique responsable de la pathologie n'est connue que pour un nombre restreint d'ichtyoses et le nombre de cas étudiés en microscopie électronique est limité, ce qui rend difficile l'évaluation de la spécificité des signes ultrastructuraux. Toutefois, l'examen ultrastructural confirme généralement les données histologiques et permet de préciser les anomalies de la kératohyaline, des kératinosomes et des tonofilaments et peut, dans certains cas, autoriser un diagnostic anténatal. On sépare ainsi, sur un plan morphologique, le groupe des ichtyoses par rétention avec une diminution de la couche granuleuse, les ichtyoses par prolifération caractérisées par une hyperkératose marquée et les ichtyoses par acanthokératolyse <sup>[2]</sup>.

#### Ichtyoses par rétention

##### • *Ichtyose vulgaire*

L'affection débute vers 1 an, la couche granuleuse est invisible par défaut de synthèse de la kératohyaline en rapport avec un déficit en proflagrine et qui apparaît sous la forme de petits grains ou de grains d'allure spongieuse. Les kératinosomes sont peu nombreux et les desmosomes persistent dans les zones les plus superficielles de la couche cornée. La différence avec l'ichtyose acquise se fait au niveau des grains de kératohyaline qui sont petits mais de structure normale dans cette dernière pathologie <sup>[61]</sup>.

##### • *Ichtyose récessive liée à l'X*

La couche granuleuse est d'allure normale avec parfois une augmentation des grains de kératohyaline <sup>[3]</sup>. L'anomalie génétique porte sur la stéroïde-sulfatase contenue dans les kératinosomes dont la morphologie est normale.

##### • *Ichtyose de la maladie de Refsum* <sup>[19]</sup>

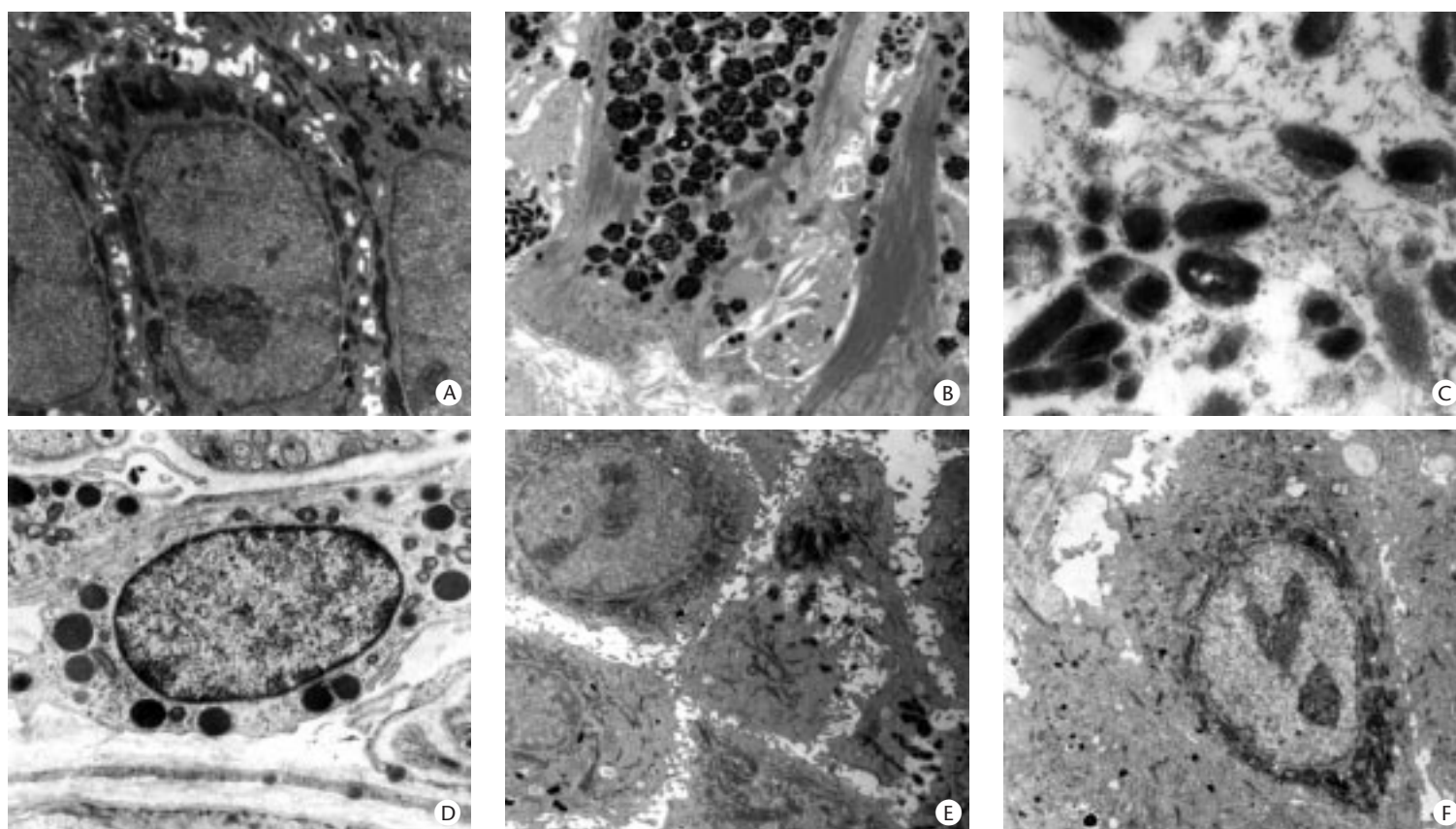
L'ultrastructure montre une diminution de la kératohyaline avec des inclusions lipidiques et des mitochondries altérées dans les mélanocytes.

#### Ichtyoses par prolifération

##### • *Érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche (EICS)*

De survenue congénitale ou après bébé-collodion. La kératohyaline est bien formée ; on observe de nombreux kératinosomes. La couche





1 A. Ichtyose de Siemens ( $\times 5200$ ) : acantholyse et arrangement en couronne périnucléaire des tonofilaments.  
B. Syndrome LEOPARD ( $\times 5200$ ) : hypermélánisation de la basale.  
C. Tache café au lait ( $\times 28500$ ) : macromélanosomes.

D. Mastocyte ( $\times 6600$ ).  
E. Pemphigus de Hailey-Hailey ( $\times 3900$ ) : acantholyse.  
F. Maladie de Grover ( $\times 5900$ ) : acantholyse.

granuleuse est très épaisse (5-6 assises) et contient de très nombreuses mitochondries. La couche cornée est également très épaisse avec des inclusions lipidiques. Le nombre de cellules de Langerhans est diminué au sein de l'épiderme. L'aspect ultrastructural est identique au cours des états ichtyosiformes néonataux, fœtus arlequin ou bébé-collodion qui montrent une hyperkératose massive et peuvent évoluer vers différentes formes d'ichtyose par prolifération [3, 61].

#### • Ichtyose lamellaire

L'aspect ultrastructural est très proche de celui de l'EICS. La couche cornée est encore plus épaisse avec moins d'inclusions lipidiques et parfois des inclusions cytoplasmiques pseudomyéliniques [55]. L'anomalie génétique correspond à un déficit en transglutaminase.

#### Ichtyoses par acanthokératolyse

##### • Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (EICB)

On observe un arrangement anormal des tonofilaments en couronne périnucléaire et une rupture des liaisons tonofilaments-desmosomes aboutissant à une acantholyse dans le stratum spinosum. La couche granuleuse est épaissie. Les ribosomes et les mitochondries sont abondants dans les couches superficielles de l'épiderme [69].

##### • Ichtyose de Siemens

Il s'agit d'une variété plus superficielle d'ichtyose bulleuse. L'aspect ultrastructural est très proche (fig 1A). L'anomalie est plus haut située avec une acantholyse apparaissant à la partie superficielle de la couche granuleuse [66].

#### États ichtyosiformes associés à un syndrome complexe

##### • Syndrome de Sjögren-Larsson

Il s'agit d'une ichtyose avec altérations neurologiques et déficience mentale. L'examen ultrastructural montre la présence de vacuoles intrakératocytaires [2].

##### • Ichtyose linéaire circonflexe de Comel et syndrome de Netherton

Il existe une diminution des complexes desmosomes-tonofilaments, de la kératohyaline et des kératinosomes. Des corps ronds de 0,3 à 10  $\mu\text{m}$  ont été mis en évidence dans le cytoplasme des kératinocytes des couches spinuse et granuleuse. La microscopie électronique à balayage des cheveux confirme l'aspect de cheveux bambou ou trichorrhexie invaginée [75].

##### • Syndrome de Rud

Il s'agit d'une ichtyose associée à une obésité et un retard mental. L'ultrastructure est superposable à celle de l'EICS [3].

#### Ichtyoses avec trichothiodystrophie PIBIDS, BIDS, IBIDS (Syndrome de Tay) [63]

L'ichtyose est associée à un faciès particulier avec des anomalies ophtalmiques. Le balayage des cheveux montre un aspect cannelé avec trichoschisis et des torsions axiales.

#### Autres ichtyoses

##### • Ichtyosis hystrix

On observe une diminution du nombre des desmosomes du corps muqueux, un aspect en coquille des tonofilaments qui s'agrègent anormalement avec des kératinocytes binucléés dans le type Curth-Macklin [3].

##### • Desquamation familiale continue ou « peeling skin syndrome »

La kératohyaline est remplacée par des granulations foncées et vacuolisées.

#### ■ Poïkilodermies

Les poïkilodermies congénitales constituent des syndromes rares et complexes dont les limites nosologiques sont floues entre ichtyoses et épidermolyses bulleuses.

### Syndrome de Rothmund-Thompson

Il associe parfois à une poïkilodermie avec photosensibilité des lésions hyperkératosiques. L'ultrastructure montre une couche granuleuse épaissie avec des cellules d'allure dyskératosique à la kératohyaline très dense [49, 62].

### Poïkilodermie de Weary-Kindler

Elle réalise des lésions bulleuses au pôle basal des kératinocytes associées à des anomalies de l'arrangement des tonofilaments en boules [34].

### ■ Kératodermies

Les kératodermies palmoplantaires (KPP) héréditaires sont caractérisées par un épaississement permanent de la couche cornée. De multiples variétés ont été décrites dont le diagnostic repose essentiellement sur le mode de transmission génétique et les caractéristiques cliniques. L'examen ultrastructural n'est pas d'une grande aide au diagnostic, sauf dans certains cas où il révèle une acantholyse qui permet de rattacher une kératodermie au groupe des KPP épidermolytiques [18].

Citons dans la maladie de Thost-Unna, l'existence de grains de kératohyaline de densités variables et qui pourraient correspondre à des anomalies des tonofibrilles. Dans le syndrome de Richner-Hanhart associant KPP et retard mental par déficit en tyrosine aminotransférase, on observe des anomalies de la couche granuleuse qui est hypertrophiée avec un nombre anormalement élevé de tonofibrilles et de microtubules.

## DERMATOSES ACANTHOLYTIQUES

### ■ Darier, Grover, pemphigus bénin familial de Hailey-Hailey

Ces trois maladies sont caractérisées par une dyskératose associée à une acantholyse. Le diagnostic repose sur la clinique et une image histologique assez caractéristique. L'examen ultrastructural montre une acantholyse avec des cellules épidermiques arrondies et dépourvues de leurs connexions normales par disparition complète des desmosomes [25, 41]. Les cellules dyskératosiques présentent des grains formés par des résidus de noyaux entourés de tonofilaments. La dyskératose prédomine dans la maladie de Darier alors que l'acantholyse est majeure dans le pemphigus bénin familial (fig 1E). Dans cette dernière affection, l'anomalie ultrastructurale est retrouvée en peau saine alors que dans la maladie de Darier, elle est limitée à la peau lésionnelle. Dans la maladie de Grover, il existe une acantholyse suprabasale très proche de celle du pemphigus vulgaire avec des agrégats périnucléaires de tonofilaments et une diminution du nombre des desmosomes [41] (fig 1F).

### ■ Pemphigus

Le groupe des pemphigus se caractérise par une acantholyse primitive de nature auto-immune. Le niveau de l'acantholyse observé en microscopie optique permet de différencier les pemphigus vulgaires avec une acantholyse suprabasale, des pemphigus superficiels dans lesquels l'acantholyse se produit au sein du corps muqueux de Malpighi. Sur le plan ultrastructural, dans le pemphigus vulgaire, on observe un élargissement des espaces intercellulaires au départ du phénomène avec un respect des desmosomes. Dans un deuxième temps, les plaques desmosomales se séparent alors que persiste l'ancrage des tonofilaments. À la phase ultime de l'acantholyse, les desmosomes disparaissent et les tonofilaments se rétractent autour du noyau [41].

Dans le pemphigus superficiel, on observe une rétraction précoce des desmosomes progressivement remplacés par des invaginations de la membrane plasmique des kératinocytes. L'acantholyse est plus superficielle et se produit dans la région de l'épiderme la plus riche en desmosomes matures. Les tonofilaments ont tendance à former des amas périnucléaires avec un aspect de dyskératose [41].

Contrairement aux autres dermatoses bulleuses auto-immunes, l'immunomicroscopie électronique directe ne présente pas un intérêt diagnostique majeur dans le cadre des pemphigus. Dans le pemphigus vulgaire, les dépôts immuns peuvent apparaître continus le long de la membrane des kératinocytes des premières assises basales mais sont situés, le plus souvent, de manière discontinue sur la membrane avec un renforcement du marquage de la partie externe des desmosomes et un marquage de la zone juxtadesmosomale (cf fig 3E) [10]. L'aspect ultrastructural est identique dans la dermatose neutrophilique à immunoglobuline A (IgA) intraépidermique, les dépôts d'immunoglobulines sont des dépôts d'IgA et l'acantholyse est beaucoup moins marquée [53]. Dans les pemphigus superficiels, les dépôts sont limités aux desmosomes [56]. Enfin, dans les pemphigus paranéoplasiques, les dépôts immuns sont retrouvés au niveau de la JDE, en regard des hémidesmosomes associés à des dépôts en regard des desmosomes et le long de la membrane plasmique des kératinocytes [1].

### ■ Épidermolyse staphylococcique aiguë

L'épidermolyse staphylococcique aiguë se caractérise sur le plan ultrastructural par un clivage superficiel au sein de la couche granuleuse sans altération des membranes cellulaires et des desmosomes (fig 2F). La toxine staphylococcique met en jeu des sites récepteurs inconnus actuellement [29].

## TROUBLES DE LA PIGMENTATION

Si l'on exclut les dépôts pigmentaires dermiques non mélaniques, l'examen ultrastructural permet de révéler des anomalies des mélanocytes ou de leurs constituants. Les anomalies mélanocytaires visualisables sont essentiellement une modification du nombre des mélanocytes. Il est également possible de mettre en évidence des anomalies de la répartition, de la taille ou de la forme des mélanosomes en microscopie électronique.

La mélanine se dépose sur les mélanosomes au niveau du corps cellulaire des mélanocytes. L'ultrastructure permet de différencier quatre types de mélanosomes :

- stade 1 : mélanosomes sphériques contenant peu de filaments ;
- stade 2 : mélanosomes ovales contenant de nombreux filaments ;
- stade 3 : mélanosomes obscurcis par le pigment déposé sur les filaments ;
- stade 4 : mélanosomes opaques.

Les mélanosomes progressent de la région périnucléaire vers les dendrites à partir desquels ils seront transférés aux kératinocytes [23].

### ■ Hyperpigmentations

#### Anomalies des mélanosomes

- Syndrome LEOPARD et xeroderma pigmentosum

Dans ces deux affections, on observe au niveau des lentigos, des mélanosomes de forme anormale et de grande taille (fig 1B). Il existe parfois un déficit de transfert aux kératinocytes.

- Taches café au lait

Elles sont rencontrées dans de nombreuses affections génétiquement déterminées. La présence de macromélanosomes serait un critère diagnostique des taches café au lait de la maladie de von Recklinghausen par rapport au syndrome d'Albright dans lequel les mélanosomes sont de taille normale (fig 1C).

On observe également des mélanosomes de grande taille dans l'exceptionnelle hyperpigmentation familiale de Chernosky.

La pigmentation muqueuse observée dans la maladie de Laugier correspond à une augmentation du nombre des mélanosomes sans anomalie de taille [50].

#### Incontinence pigmentaire

L'incontinence pigmentaire correspond à une chute de mélanosomes dans le derme. Ces mélanosomes sont phagocytés par des cellules de la lignée macrophagique et correspondent à des mélanophages [46].

Dans l'incontinentia pigmenti type Sulzberger, on observe des mélanophages altérés avec un cytoplasme vacuolisé dans le derme superficiel. Il s'y associe des prolongements de dendrites mélanocytaires à travers la membrane basale.

On observe une incontinence pigmentaire marquée dans un certain nombre d'affections congénitales plus ou moins bien individualisées et caractérisées par une pigmentation inhomogène et progressive ; citons l'acropigmentation réticulée de Dohi ou la dyschromatose universelle, l'erythema dyschromicum perstans ou dermatose cendrée qui associe une incontinence pigmentaire à des interruptions de la basale et à un élargissement des espaces intercellulaires avec raréfaction des desmosomes.

Les hypermélanoses postinfectieuses ou postinflammatoires (lichen plan) se caractérisent également par une incontinence pigmentaire marquée. On en rapproche la mélanose de Riehl. Enfin, la pigmentation observée dans les mastocytoses correspond en partie à une incontinence pigmentaire associée à une hyperpigmentation de la basale (fig 1D).

### Augmentation du nombre des mélanocytes

En dehors des pathologies tumorales mélanocytaires on observe une augmentation du nombre des mélanocytes épidermiques dans l'acanthosis nigricans, dans la mélanodermie des vagabonds et dans les lentigos séniles où l'exposition chronique aux UV stimule probablement la prolifération mélanocytaire.

### ■ Hypomélanoses

Dans le diagnostic ultrastructural d'une hypomélanose on évaluera en premier lieu la présence ou non de mélanocytes et la répartition ainsi que l'aspect des mélanosomes.

### Disparition des mélanocytes

Elle est classiquement observée dans le vitiligo associée à une augmentation du nombre des cellules de Langerhans [50].

Le piébalisme et le syndrome de Waardenburg-Klein tous deux transmis en dominance se caractérisent par une absence totale de mélanocytes dans les régions hypopigmentées.

Au cours de certaines dépigmentations médicamenteuses, on observe une disparition des mélanocytes : les dérivés phénoliques et l'hydroquinone entraînent une destruction des mélanocytes par altération des organites intracellulaires.

### Hypomélanoses avec présence de mélanocytes

Les albinismes oculocutanés (AOC) forment le groupe principal des hypomélanoses génétiques [40].

L'AOC récessif tyrosinase négatif est la forme la plus sévère dans laquelle on observe seulement des mélanosomes de stade 1 ou 2. Dans l'AOC tyrosinase positif, il existe des mélanosomes stade 3 et la maladie est liée à un trouble du transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Les autres AOC récessifs sont très exceptionnels ; citons le syndrome d'Hermansky-Pudlak avec des mélanosomes de stade 3 et des vacuoles d'autophagocytose intramélanocytaires ; dans le syndrome de Cross-McKusick, il existe une nette diminution du nombre des mélanosomes qui parviennent à maturation et sont dégradés prématurément. Dans le syndrome de Chediak-Higashi, on observe de rares mélanosomes géants dans les mélanocytes et les kératinocytes alors que dans le syndrome de Griscelli-Pruniéras, les mélanosomes s'accumulent autour du noyau sans transfert aux kératinocytes par déficit en myosine I.

Parmi les hypomélanoses acquises médicamenteuses, les corticoïdes induisent un trouble du transfert des mélanosomes aux kératinocytes sans diminution du nombre des mélanocytes [50].

## PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Au niveau épidermique, la microscopie électronique peut être une aide au diagnostic dans certaines infections virales, bien que

l'immunologie et les techniques de biologie moléculaire récentes relèguent l'examen ultrastructural au second plan. Les structures virales sont généralement très résistantes, ce qui fait que du tissu fixé pour la microscopie optique peut être déparaffiné et inclus en microscopie électronique [20]. Les colorations négatives prennent alors tout leur intérêt dans la détection de particules infectantes.

### ■ Infections à papillomavirus (HPV), épidermodysplasie verruciforme

Les particules virales se retrouvent à l'intérieur du noyau des kératinocytes de l'épiderme superficiel. Leur diamètre est de 50 nm, leur centre est dense aux électrons avec un aspect en pointillés et une capsid plus claire. La quantité de particules virales détectables varie selon le type d'HPV [73].

### ■ Herpèsvirus

Les virus herpès en cours de réplication sont en position intranucléaire et surmontés d'un halo clair dans les kératinocytes [48]. Après réplication, les virions sont phagocytés par des macrophages. Les particules virales sont de forme arrondie avec un diamètre de 100 nm.

### ■ Cytomégalovirus (CMV)

Au cours des infections à CMV, les virions sont en situation intranucléaire et d'un diamètre de 100 nm.

### ■ Poxvirus, orf, nodule des trayeurs

Les Poxvirus sont visibles sous forme d'inclusions intracytoplasmiques. Le virus responsable du molluscum contagiosum est de forme rectangulaire (250 x 310 nm) et se caractérise par une membrane externe trilaminée.

Les virus de l'orf et du nodule des trayeurs sont de forme cylindriques (140 x 310 nm).

### ■ Coxsackie

Au cours du syndrome main-pied-bouche, des particules virales de structure pseudocristalline peuvent être observées au sein du cytoplasme des kératinocytes. Leur diamètre est de 24 nm [74].

## Pathologie de la jonction dermoépidermique

### ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) représentent un groupe d'affections pour lesquelles la microscopie électronique reste un élément fondamental du diagnostic car elle permet une classification selon le niveau de clivage qui garde un intérêt pronostique. Il faut souligner l'importance de la biopsie pour l'examen ultrastructural sur une bulle récente ou mieux encore sur un décollement provoqué par frottement de la peau à l'aide d'une pointe mousse afin d'éviter des artefacts de clivage. Les caractéristiques ultrastructurales observées sont résumées dans le tableau I.

### ■ EBH simples intraépidermiques

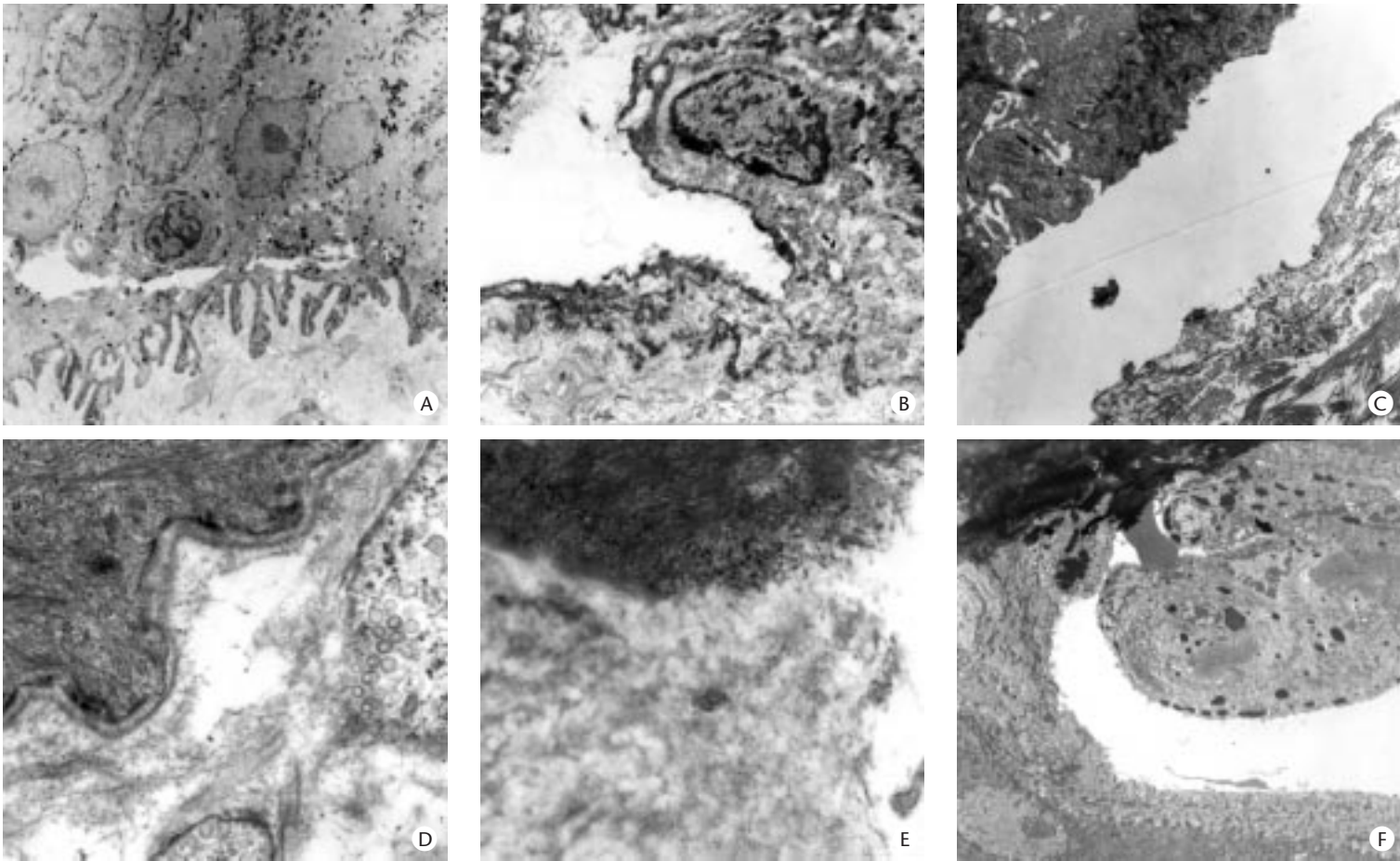
L'anomalie porte sur les kératines 5 et 14 qui sont constitutives des filaments du cytosquelette des cellules basales [37]. D'autres protéines associées à l'hémidesmosome ont été récemment impliquées dans certaines formes rares (plectine). Le clivage se situe au niveau du pôle basal des cellules entre le noyau et la membrane basale (fig 2A). Dans la forme de Dowling-Meara, cliniquement associée à un groupement herpétiforme des bulles et à une KPP, on observe une agrégation des tonofilaments sous forme de boules au niveau de la zone de clivage [4] (fig 2B).



Tableau I. – Caractères ultrastructuraux des épidermolyses bulleuses héréditaires.

ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES SIMPLES			
	EB généralisée Koebner	EBS localisée Cockayne-Weber	EBS herpétiforme Dowling-Meara
Clivage	Intrakératinocytaire	Intrakératinocytaire	Intrakératinocytaire
Hémidesmosomes	Normaux	Normaux	Agrégation des tonofilaments
Fibres d’ancrage	Normales	Normales	Normales
ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES JONCTIONNELLES			
	EB létale Herlitz		Gabeb
Clivage	Lamina lucida		Lamina lucida
Hémidesmosomes : nombre	Diminué/absents		Diminué
Hémidesmosomes : aspect	Rudimentaire		Normal
ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES dominantes			
	EB hyperplasique Cockayne-Touraine		EB albo-papuloïde de Pasini
Clivage	Sub lamina densa		Sub lamina densa
Hémidesmosomes	Normaux		Normaux
Fibrilles d’ancrage	Diminuées/dystrophiques		Diminuées/dystrophiques
ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES récessives			
	EB polydysplasique Hallopeau-Siemens	EB inversée	EB localisée
Clivage	Sub lamina densa	Sub lamina densa	Sub lamina densa
Hémidesmosomes	Normaux	Normaux	Normaux
Fibrilles d’ancrage	Très diminuées/absentes	Diminuées/dystrophiques	Diminuées/dystrophiques

EBS : épidermolyse bulleuse simple.



2 A. Épidermolyse bulleuse (EB) simple intraépidermique (× 1200).  
B. EB Dowling-Meara (× 3900).  
C. EB Herlitz (× 5200) : disparition des hémidesmosomes.  
D. EB Hallopeau-Siemens (× 5500).  
E. Lichen bulleux (× 21000) : effacement de la basale.  
F. Épidermolyse staphylococcique aiguë (× 5500).

■ **EBH jonctionnelles**

Le clivage se situe dans la lamina lucida sans atteinte de la cellule basale ni de la lamina densa qui constitue le plancher de la bulle [59]. Dans la forme létale d’Herlitz, les hémidesmosomes sont dystrophiques, voire absents [65] (fig 2C). Dans la variété généralisée atrophique bénigne (GABEB), les hémidesmosomes ont une morphologie normale. L’anomalie porte sur des protéines associées aux filaments d’ancrage : intégrine alpha 6 bêta 4, laminine 5 ou antigène BP 180.

■ **EBH dystrophiques**

Le clivage se situe sous la lamina densa, dans le derme superficiel avec une collagénolyse variable selon les formes, ce qui explique la cicatrisation dystrophique (fig 2D).  
Les fibrilles d’ancrages sont raréfiées et rudimentaires dans les formes récessives (Hallopeau-Siemens) les plus graves [64]. Elles sont moins abondantes mais de morphologie le plus souvent normale dans les formes dominantes de meilleur pronostic. L’anomalie porte sur le collagène VII dont les mutations peuvent empêcher la formation des hétérodimères dans les formes les plus sévères.

**DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES (DBAI)  
DE LA JONCTION**

Le diagnostic des DBAI repose sur l’immunofluorescence (IF) cutanée directe et de manière plus précise, lorsqu’il existe des anticorps circulants sur l’IF cutanée indirecte sur peau séparée par le chlorure de sodium molaire ou sur l’immunotransfert. L’immunomicroscopie électronique (IME) directe utilisant la peroxydase comme marqueur est la seule technique permettant la localisation fine des autoanticorps des patients in vivo [52]. Différents aspects morphologiques permettent d’identifier les diverses DBAI ; ils sont résumés dans le tableau II.

■ **Maladies du groupe des pemphigoides**

La pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde gravidique présentent le même aspect avec des dépôts immuns fins et réguliers situés dans la partie haute de la lamina lucida en regard des hémidesmosomes (fig 3A) [54]. Dans la pemphigoïde cicatricielle, l’IME est un critère diagnostique en révélant des dépôts plus épais moniliformes recouvrant toute la hauteur de la lamina lucida et débordant sur la lamina densa (fig 3B) [7, 14].

■ **Dermatose à IgA linéaire**

Différents types de dépôts peuvent être observés ; l’aspect le plus caractéristique est représenté par l’image en miroir correspondant à des dépôts de type pemphigoïde dans la lamina lucida, symétriques

de dépôts fins observés dans la zone des fibrilles d’ancrage dans le derme superficiel [51]. D’autres types de dépôts peuvent être observés, au niveau de la lamina lucida exclusivement ou dans le derme superficiel (fig 3C, D) [15] ; ces aspects différents correspondent à l’hétérogénéité immunopathologique de cette maladie [9].

■ **Dermatite herpétiforme**

L’IME directe montre la présence de dépôts épais et mal limités dans le derme superficiel au sommet des papilles dermiques correspondant à l’aspect granuleux des dépôts d’IgA en immunofluorescence directe (fig 3G).

■ **Maladies du groupe des épidermolyses bulleuses acquises (EBA) et lupus bulleux**

Elles sont caractérisées par des dépôts dans la zone des fibrilles d’ancrage [24]. Les dépôts sont plus épais et débordent souvent sur la lame dense dans les EBA inflammatoires (fig 3F) alors qu’ils en sont séparés par un espace clair aux électrons dans les formes chroniques (fig 3H) [31, 70, 72]. L’aspect des dépôts est identique dans les lupus bulleux avec anticorps anticollagène VII.

**LICHEN BULLEUX**

Au cours du lichen plan et du lichen scléroatrophique bulleux, on observe un clivage au niveau de la zone de jonction avec des altérations de la lamina densa qui paraît effacée progressivement (fig 2E).

**Pathologie dermique**

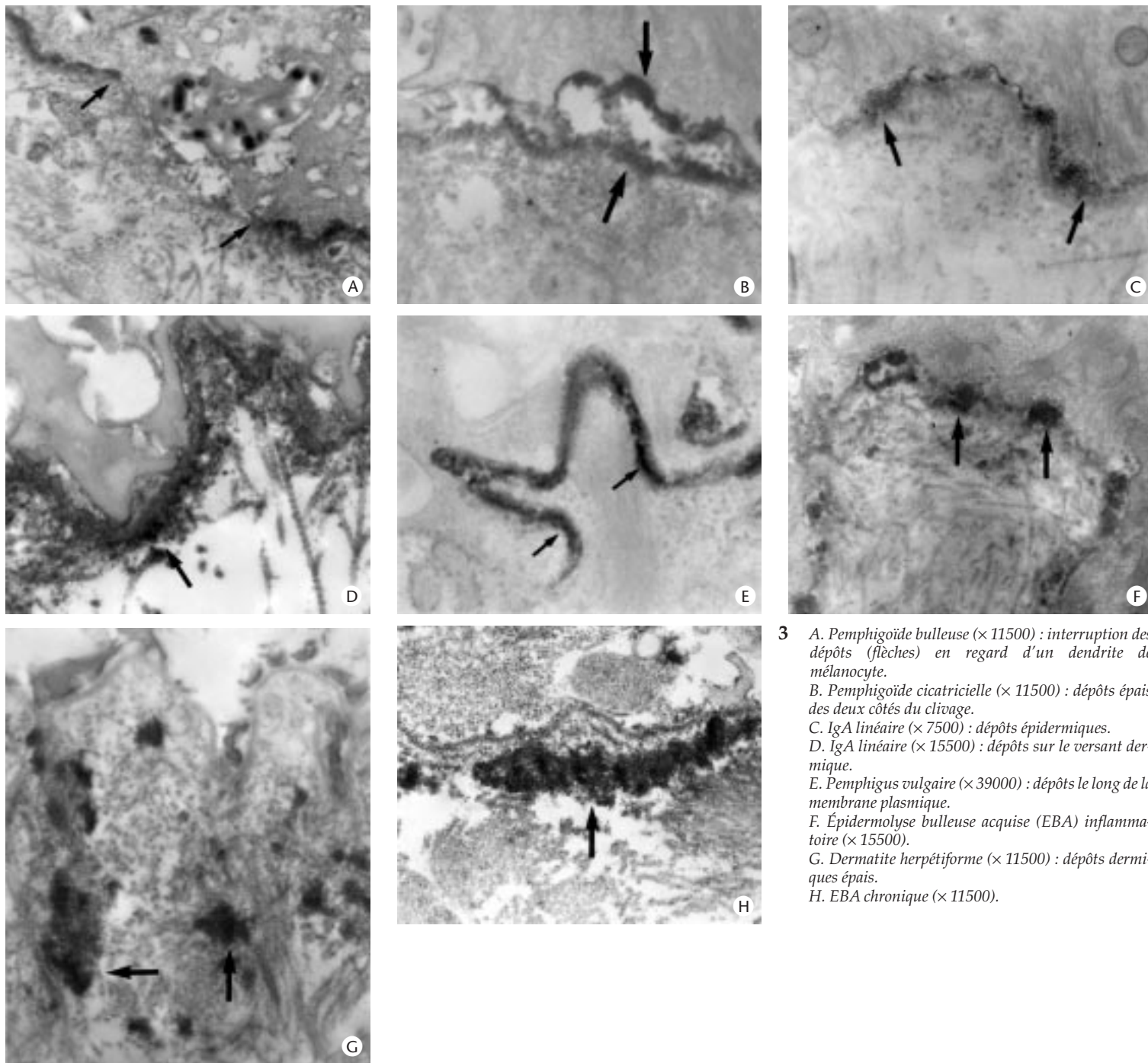
**DERMATOSES DE SURCHARGES ACQUISES**

■ **Amylose**

Les dépôts amyloïdes, de nature protéique anhiste, sont observés dans les espaces extracellulaires du derme, colorés en rose pâle par l’hématéine-éosine et plus faiblement par le PAS (*periodic acid Schiff coloration*). Classiquement, le diagnostic est confirmé par les colorations spéciales. La substance amyloïde est colorée en rouge vif par le rouge Congo, en vert-jaune par le rouge Congo en lumière polarisée, fluorescente jaune-vert par la thioflavine T en lumière ultraviolette, métachromatique, en rouge par le violet de Paris. L’interprétation de ces techniques est parfois difficile entre amylose, lichen amyloïde (colorations spéciales souvent négatives), milium

Tableau II. – Immunocytochimie ultrastructurale. Dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) - Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD).		
DBAI	IME directe	Antigènes-cibles
Pemphigoïde bulleuse	HD + LL	BP 230 - BP 180
Pemphigoïde cicatricielle	LL/LD filaments d’ancrage	BP 180 - Épiligrine
Pemphigoïde gestationis	LL	BP 180
IgA linéaire	LL + zFA (Miroir)	Ladinine - Ag 97 kDa
EBA inflammatoire	LD + zFA	Collagène VII
EBA classique	zFA	Collagène VII
Lupus bulleux	zFA	Collagène VII
Pemphigus vulgaire	Desmosome + membrane	Desmogléine 3
Pemphigus superficiel	Desmosome	Desmogléine 1
Pemphigus paranéoplasique	Desmosome + membrane + HD/LL	BP 230 ; Desmoplakine 1-2 ; Envoplakine (190 kDa)

HD : hémidesmosome ; LL : lamina lucida ; LD : lamina densa ; zFA : zone des fibrilles d’ancrage ; IME : immunomicroscopie électronique ; EBA : épidermolyse bulleuse acquise.



3 A. Pemphigoïde bulleuse ( $\times 11500$ ) : interruption des dépôts (flèches) en regard d'un dendrite de mélanocyte.  
 B. Pemphigoïde cicatricielle ( $\times 11500$ ) : dépôts épais des deux côtés du clivage.  
 C. IgA linéaire ( $\times 7500$ ) : dépôts épidermiques.  
 D. IgA linéaire ( $\times 15500$ ) : dépôts sur le versant dermique.  
 E. Pemphigus vulgaire ( $\times 39000$ ) : dépôts le long de la membrane plasmique.  
 F. Épidermolyse bulleuse acquise (EBA) inflammatoire ( $\times 15500$ ).  
 G. Dermatite herpétiforme ( $\times 11500$ ) : dépôts dermiques épais.  
 H. EBA chronique ( $\times 11500$ ).

colloïde et hyalinose cutanée. La microscopie électronique apporte alors des images très caractéristiques des dépôts amyloïdes (fig 4A). La structure fibrillaire dermique, très dense, est composée de fibrilles non ramifiées, rigides, linéaires, d'un diamètre variant de 6 à 10 nm, d'une longueur de 30 à 1 000 nm qui s'entrecroisent souvent et se groupent pour former un réseau irrégulier plus ou moins serré. Ces fibrilles amyloïdes se distinguent facilement de la structure non filamenteuse amorphe avec espaces vides du milium colloïde et des pseudofilaments ondulés de substance amorphe de la hyalinose cutanée donnant un aspect à la fois granuleux et filamenteux.

#### ■ Myxœdème pré tibial des dysthyroïdies

Les dépôts de mucine apparaissent dans le derme comme des microfibrilles, d'épaisseur variable, plus ou moins tortueuses, anastomosées en mailles qui dissocient les fibres conjonctives (fig 4B). Une substance amorphe granulaire remplit les mailles de ce réseau.

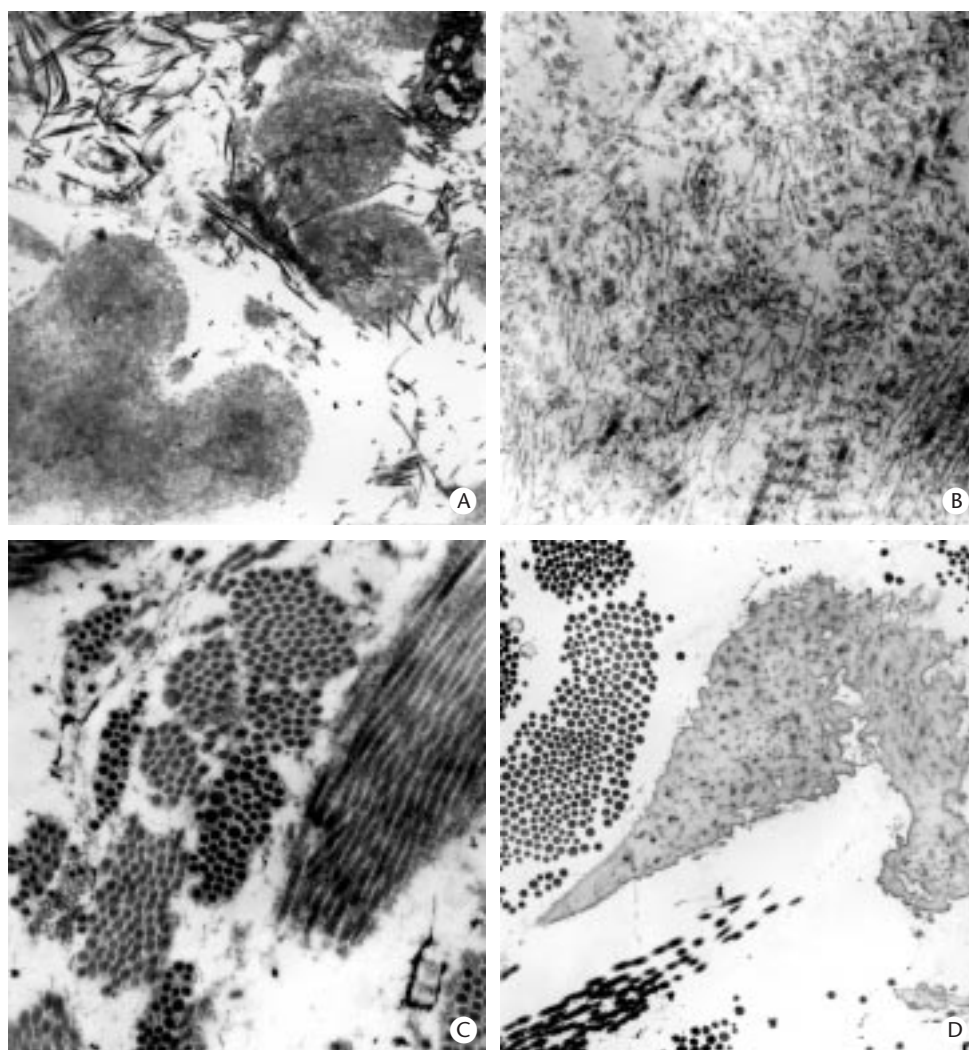
#### ■ Thésaurosmoses médicamenteuses

En microscopie électronique, les grains d'argent de l'argyrie se visualisent dans les macrophages puis sur les fibres élastiques, les basales sudorales et vasculaires, les fibres nerveuses et les muscles lisses [22]. Les antipaludéens de synthèse et l'amiodarone s'accumulent dans les cellules endothéliales et épithéliales sous la forme de corps denses intralysosomiaux [17, 68].

#### DERMATOSES DE SURCHARGE CONGÉNITALES

Certaines de ces thésaurosmoses comme l'adrénoleucodystrophie, la lipogranulomatose de Farber, la mucopolipidose, la céréoidolipofuchsinose, la leucodystrophie métachromatique et la maladie de Krabbe présentent des images ultrastructurales spécifiques. D'autres, telles que les mucopolysaccharidoses, les sphingolipidoses et la gangliosidose à GM1 partagent des images ultrastructurales communes. L'abondance et la localisation des dépôts permettent parfois de les classer.





4 A. Lichen amyloïde ( $\times 6600$ ).  
 B. Mucinose dermique ( $\times 28600$ ).  
 C. Ehlers-Danlos type IV ( $\times 28500$ ) : collagène irrégulier.  
 D. Ehlers-Danlos type IV ( $\times 11500$ ) : fibres élastiques effilochées.

#### ■ **Adrénoleucodystrophie**

L'étude ultrastructurale de la peau montre des inclusions lamellaires spiculaires peu nombreuses [44]. Dans une observation, des images en « fleur de coton » ont été signalées dans une biopsie musculaire [16].

#### ■ **Lipogranulomatose de Farber**

Dans la peau, on retrouve en microscopie électronique, des corps vermiformes [6] ou corps de Farber et plus rarement de grandes vacuoles vides, arrondies, en forme de « banane ». Ces dernières se voient davantage dans les nerfs périphériques [28, 67].

#### ■ **Mucolipidose de type II** [45]

En microscopie électronique, fibroblastes endo- et périneuraux, cellules de Schwann des axones amyéliniques sont fortement vacuolisés. À l'intérieur des vacuoles, se trouvent des profils membranaires parallèles ou concentriques ainsi que des figures en anneaux.

#### ■ **Céroïdolipofuchsinose**

La céréoïde correspond à des inclusions curvilignes et rectilignes à structure multilamellaire à l'intérieur de citernes dont la membrane est nettement bordée de granules denses. Ils seraient spécifiques de la forme infantile précoce. La lipofuchsinose se présente sous forme de lamelles concentriques alternant bandes sombres (70) et bandes claires (25) donnant l'aspect en « empreintes digitales ». Ces inclusions fortement osmiophiles, situées uniquement dans les cellules endothéliales seraient spécifiques de la forme tardive.

Dans la forme juvénile, les deux types d'inclusion semblent coexister [5, 26, 42]. Cette classification n'a pas été toujours retrouvée.

#### ■ **Leucodystrophie métachromatique**

Des dépôts prismatiques situés dans les structures nerveuses cutanées (cellules de Schwann) caractérisent cette maladie [32].

#### ■ **Maladie de Krabbe ou leucodystrophie globulaire** [27, 43]

Les inclusions observées dans les cellules de Schwann mais aussi dans les cellules claires des glandes eccrines, prennent une forme d'aiguille et parfois une configuration cristalline.

#### ■ **Mucopolysaccharidoses (MPS)** [16]

L'étude ultrastructurale a un intérêt diagnostique évident mais ne permet pas de différencier les MPS de Hurler, de Hunter, de Sanfilippo. Dans la MPS de Morquio, des inclusions ont été observées dans la chambre antérieure de l'œil mais pas dans la peau [16, 38, 71]. Seule semble varier l'importance de la surcharge. On observe dans presque tous les types de cellules présentes dans la peau (fibroblastes, histiocytes, cellules de Schwann des petits nerfs cutanés, cellules musculaires lisses, péricytes, cellules glandulaires et parfois kératinocytes) des inclusions vacuolaires vides ou remplies de matériel polysaccharidique filamenteux ou granulaire, très nombreuses déformant parfois la cellule de façon importante [11]. Des corps osmiophiles et des structures lamellaires lipidiques peuvent s'associer, surtout dans les cellules de Schwann des axones amyéliniques. Ces structures ne sont pas spécifiques des MPS mais leur répartition peut orienter le diagnostic.

#### ■ **Maladie de Fabry**

Cette sphingolipidose se caractérise en microscopie électronique par les « corps zébrés » correspondant à des inclusions lysosomiales (de

céramide trihexoside) alternant bandes sombres et bandes claires avec une périodicité de 5 nm. Comme les autres sphingolipidoses (maladie de Niemann-Pick, de Gaucher), on observe les mêmes structures lamellaires lipidiques que dans les MPS, mais moins abondantes <sup>[16]</sup>.

### ■ **Gangliosidose à GM1 ou maladie de Norman-Landing**

Témoin de la surcharge mixte, le matériel mucopolysaccharidique (vacuoles claires parfois remplies d'une fine substance granulofilamenteuse) se localise dans les macrophages, les parois vasculaires, les fibroblastes dermiques, endo- et périneuraux et les dépôts lipidiques (corps granulomembranaires denses et inclusions à bandes claires et sombres [gangliosidique]) se situent dans les cellules de Schwann amyéliniques et les petits axones amyéliniques <sup>[16]</sup>.

### ■ **Glycogénoses**

Elles révèlent de grandes vacuoles vides ou granuleuses associées à des corps osmiophiles. Les glycogénoses II et III pourraient se différencier selon le type de cellules atteintes dans la peau <sup>[60]</sup>.

## MALADIES DU COLLAGÈNE ET DES FIBRES ÉLASTIQUES <sup>[36]</sup>

Les maladies héréditaires du tissu conjonctif sont souvent classées en maladies du collagène ou maladies des fibres élastiques. Cependant, les anomalies morphologiques ultrastructurales sont souvent mixtes atteignant les deux types de fibres. Nous avons donc choisi de les traiter ensemble. Les images en microscopie électronique des fibres de collagène et des fibres élastiques sont variées mais non spécifiques d'une maladie donnée. Le diagnostic sera donc plutôt orienté par un faisceau d'arguments.

### ■ **Altération des fibres de collagène**

#### Collagène en forme de « fleur »

De loin l'anomalie la plus fréquente, cet aspect de « fleur » se voit en section transversale à l'intérieur des faisceaux de collagène (fig 4C). En section longitudinale, elles forment des « fagots » de fibres épaisses s'entortillant. Ces fibres conservent leur striation habituelle. Cet aspect en « fleur » peut se voir de façon acquise dans l'élastose actinique.

#### Collagène « dentelé »

Les fibres apparaissent légèrement différentes des fibres environnantes de par leur contour en dents de scie. Cette image correspondrait à des fibres en « fleur » en formation.

#### Collagène « effiloché »

Anomalie rare, les fibres apparaissent effilochées soit sur toute leur longueur, soit à leur extrémité. Parfois, les fibres normales ou les fibres en « fleur » semblent effilochées.

#### Diamètre des fibres qui ont une forme « normale »

Autour de ces fibres en « fleur », effilochées ou dentelées, les fibres de collagène ont un aspect normal. Cependant, elles sont souvent plus grosses ou plus petites que les fibres normales de collagène. Les deux types peuvent cohabiter.

### ■ **Altérations des fibres élastiques**

Les fibres élastiques sont composées d'élastine et de microfibrilles. Les anomalies peuvent atteindre l'un ou l'autre de ces éléments ou les deux. Les images en microscopie électronique sont peu spécifiques et ne permettent pas d'individualiser une maladie.

#### Fibres élastiques

Il peut s'agir de déficit ou d'excès, de fibres plus petites ou plus grandes, d'aspect anormal ou non et dont la distribution peut être inhabituelle. Les fibres élastiques peuvent être épaisses, très anastomosées, d'aspect variable ou « mitées » (fig 4D).

### Microfibrilles

La quantité et/ou l'organisation des microfibrilles changent mais la forme reste la même.

### Élastine

Parfois, des dépôts plus ou moins importants d'élastine forment de véritables globules peu denses indépendants ou attachés aux microfibrilles. Des dépôts peuvent apparaître réticulés ou granuleux, fortement marqués par les colorations cationiques.

À partir des anomalies du collagène, nous avons résumé dans le tableau *III* les altérations des fibres de collagène et élastiques selon les maladies.

## TUMEURS DES TISSUS MOUS

Toutes les tumeurs cutanées possèdent des images propres à leur tissu. Nous n'envisagerons que les tumeurs pour lesquelles la microscopie électronique apporte régulièrement une aide au diagnostic. Dans certains cas, les images sont très spécifiques.

### ■ **Carcinome neuroendocrine ou tumeur à cellule de Merkel**

L'examen ultrastructural montre des cellules à noyaux irréguliers. Le cytoplasme contient des granulations denses aux électrons qui sont des vésicules à cœur dense entouré d'un halo clair (fig 5E). Les filaments intermédiaires de kératine se regroupent en faisceaux périnucléaires <sup>[8, 58]</sup>.

### ■ **Sarcome épithélioïde**

En microscopie électronique, les images sont assez homogènes. Les noyaux sont déchiquetés, irréguliers et encochés. Dans le cytoplasme, les filaments intermédiaires de vimentine plus ou moins nombreux d'une cellule à l'autre, s'organisent en feutrage diffus (lâche ou serré) et en faisceaux isolés ou enchevêtrés prenant parfois un aspect de tonofilaments. La membrane cellulaire présente des filopodes et des microvillosités typiques déformant les contours. Sous la membrane, des filaments accumulés s'organisent en hémidesmosome, voire plus rarement en desmosome <sup>[39, 57]</sup>.

### ■ **Tumeurs indifférenciées**

Dans d'autres cas (souvent les tumeurs peu différenciées), la microscopie électronique permet d'orienter le diagnostic vers un type tissulaire, lorsque l'immunohistochimie est prise en défaut comme dans le léiomyosarcome (filaments, corps denses et micropinocytose marquée), le rhabdomyosarcome (filaments fins et épais, structure sarcomérique et stries en Z), les tumeurs malignes des nerfs périphériques (interdigitations cellulaires, structures « jonctionnelles »), l'histiocytofibrome malin (cellules histiocytaires et fibroblastiques), le liposarcome (inclusions lipidiques), le mélanome à cellules claires (mélanosomes à l'intérieur de cellules qui ressemblent à des cellules de Schwann) <sup>[30]</sup>.

Dans les tumeurs annexielles, la microscopie électronique permet parfois de différencier la nature apocrine ou eccrine d'une tumeur.

## INFILTRATS CELLULAIRES

### ■ **Histiocytoses** <sup>[33, 35]</sup>

Elles sont classiquement séparées en histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes. Certaines images sont communes.

#### Granule de Birbeck ou corps X ou corps langerhansien

C'est l'image typique des cellules de Langerhans. Il s'agit d'un bâtonnet à axe central, entouré d'un espace clair, comparé à une « fermeture éclair » (fig 5C). Parfois renflé à une extrémité, il réalise le type en « raquette ».

Tableau III. – Maladies du collagène et du tissu élastique.		
Anomalies du collagène	Maladies	Anomalies des fibres élastiques
Collagène en « fleur »	Ehlers-Danlos type I	Fragmentées ou normales, excès de microfibrilles parfois
	Ehlers-Danlos type II	Fragmentées, excès ou non de microfibrilles, coloration variable
	Ehlers-Danlos type III	
	Ehlers-Danlos type V	Fragmentées
	Ehlers-Danlos type VI	Élastine dense ou normale
	Ehlers-Danlos type VII	Taille variable, coloration faible et irrégulière. Parfois « mitées »
	Ehlers-Danlos type IX	
	Pseudoxanthome élastique	Inclusions denses, fragmentées, granuleuses, « mitées » et calcification focale
	Élastose perforante serpiginieuse	Épaisses, denses, ramifiées, fragmentées, globules d'élastine, excès de microfibrilles
	Ostéogenèse imparfaite type I	
	Buschke-Ollendorf	Mailles larges, ramifiées, globules d'élastine, rares microfibrilles
	Cutis laxa	Orientation anormale, globule et déficit en élastine, excès de microfibrilles
Collagène dentelé	Ehlers-Danlos type I	Fragmentées ou normales, excès de microfibrilles parfois
Collagène effiloché	Dysplasie spondyloépiphysale	
	Ehlers-Danlos type I	Fragmentées ou normales, excès de microfibrilles parfois
Diamètre des fibres		
Fibres fines	Ehlers-Danlos type IV	Aspect « mité »
	Maladie de Marfan	Fragmentées, parfois « mitées »
	Ostéogenèse imparfaite	
	Cutis laxa	Fragmentées
Fibres épaisses	Ehlers-Danlos type I	Fragmentées ou normales
	Ehlers-Danlos type II	Fragmentées, excès ou non de microfibrilles, coloration variable
	Ehlers-Danlos type III	
	Ehlers-Danlos type IV	Fragmentées, ramifiées et inclusions
	Ehlers-Danlos type VI	Élastine dense ou normale
	Cutis laxa lié à l'X	
Fibres mixtes	Ehlers-Danlos type II	Excès de fibres élastiques
	Ehlers-Danlos type III	
	Ehlers-Danlos type IV	Fragmentées, ramifiées et inclusions
	Ehlers-Danlos type VII	Taille variable, coloration faible et irrégulière
	Ehlers-Danlos type VIII	
	Aspartylglycosaminurie	
	Cutis laxa	Élastine rare, globules, réticulées, excès de microfibrilles enchevêtrées
Collagène normal	Cutis laxa	Fibres rares, fines, aspect de « poussière », élastine diminuée

Corps en virgule

Il est formé de deux membranes de 60 , séparées par un espace clair de 80 . Il est recourbé à une extrémité en virgule.

Inclusions cytoplasmiques pléomorphes

Ce sont des structures complexes, arrondies, de taille variable, d'aspect clair au centre contenant des inclusions très polymorphes, limitées par une membrane simple (fig 5D). Parfois, il existe au contact de la membrane des zones très denses aux électrons, allongées ou arrondies contenant des microvésicules claires.

Inclusions lysosomiales

Elles sont variées. Il peut s'agir de corps denses microvésiculaires, de corps lamellaires allongés, réguliers, de corps myéloïdes d'aspect concentrique ou de phagosome unique.

Inclusions lipidiques

Ce sont des inclusions de taille variable, arrondies, sans membrane limitante.

Ces images ultrastructurales s'associent de façon assez spécifique en fonction du type d'histiocytose (fig 5A, B). Nous avons résumé ces associations dans le tableau IV.

■ Lymphome cutané à cellules T

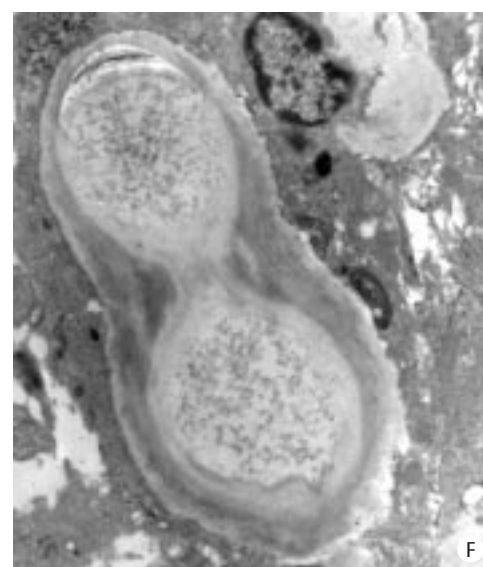
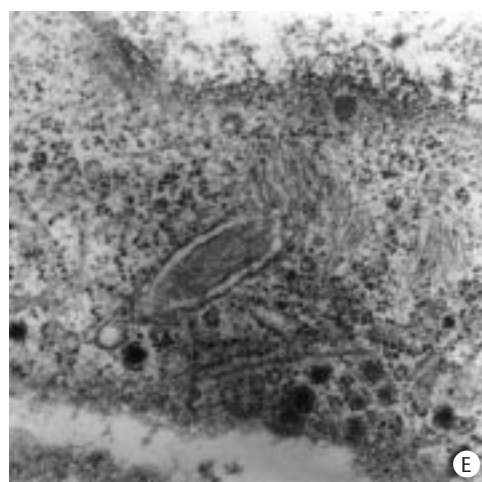
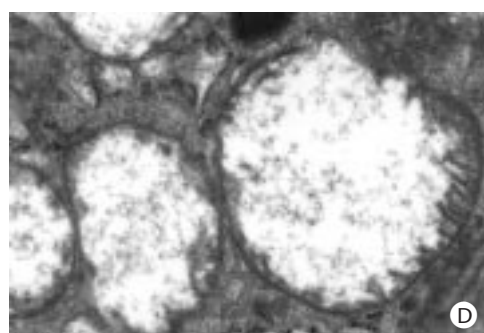
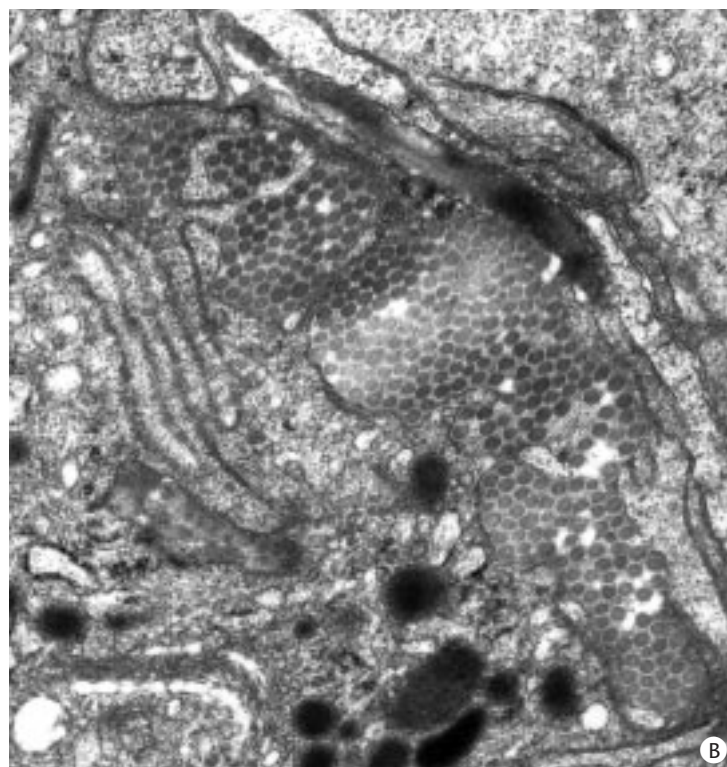
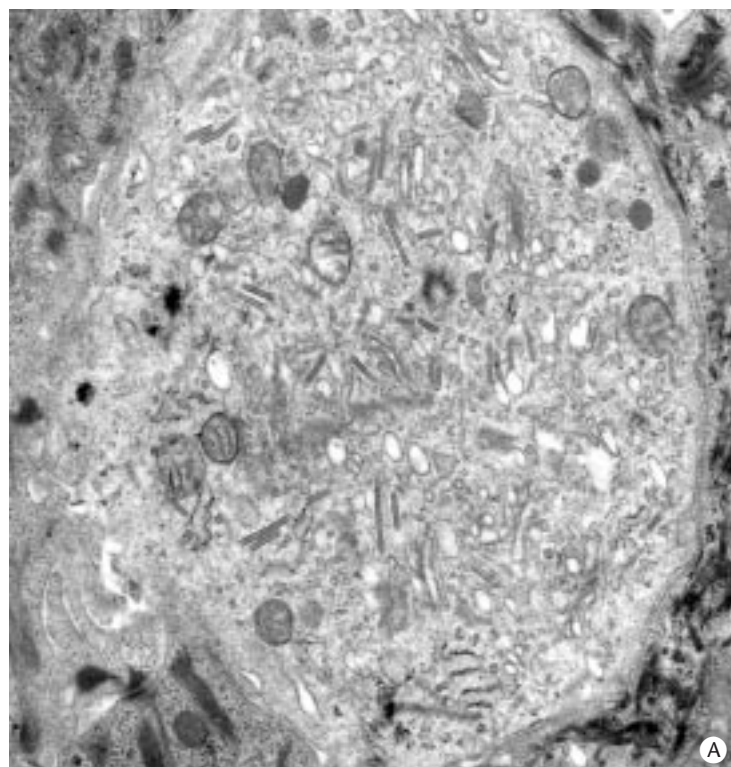
La cellule caractéristique de l'infiltrat est la cellule de Sézary-Lutzner. Elle possède un noyau cérébriforme, fortement circonvolé, habituellement reconnaissable en microscopie optique. La microscopie électronique peut retrouver ces images nucléaires lorsque la microscopie optique ne retrouve que des lésions

aspécifiques. Cependant, ces observations sont à nuancer car des cellules de Sézary-like se voient parfois dans les dermatoses inflammatoires comme la dermatite atopique ou le psoriasis. L'index de contour nucléaire (= périmètre du noyau/racine carrée de la surface du noyau) pourrait apporter des arguments en faveur du lymphome. Un index supérieur à 7 ou au moins supérieur à 16 selon les auteurs autoriserait le diagnostic de lymphome T cutané [47]. De plus, seul le lymphome T présenterait dans l'infiltrat plus de 50 % de cellules avec un index supérieur à 7. Plus l'index est élevé, plus le pronostic serait mauvais.

INFECTIONS DERMIQUES

La microscopie électronique ne possède plus qu'un rôle limité dans le diagnostic des infections du derme. Elle permet parfois de visualiser un agent infectieux lorsque la culture est négative, difficile ou impossible (en particulier certaines bactéries, mycoses profondes...) ou lorsque d'autres techniques immunohistochimiques ne sont pas disponibles (fig 5F). Elle reste toutefois indispensable pour la recherche fondamentale sur les micro-organismes, pour la découverte de nouveaux agents infectieux et pour suspecter le rôle des micro-organismes dans certaines maladies. Rappelons à titre d'exemple, la découverte de ces bacilles, de 0,2 à 0,5 µm de large et 1 à 3 µm de long, dont la paroi trilamellaire est épaisse et qui se regroupent autour des vaisseaux du derme. La microscopie électronique avait confirmé l'origine infectieuse de l'angiomatose bacillaire, laissant ensuite la place aux techniques de culture, de sérologie et de PCR (polymerase chain reaction) pour l'identification de *Rochalimaea henselae* et *quintana*. [12]





5 A. Histiocytose langerhansienne ( $\times 11500$ ).  
 B. Réticulohistiocytose multicentrique ( $\times 15500$ ) : inclusions de collagène intracellulaire.  
 C. Granule de Birbeck ( $\times 73000$ ).

D. Inclusions pléomorphes : histiocytose ( $\times 15000$ ).  
 E. Carcinome neuroendocrine ( $\times 28000$ ) : grains et filaments périnucléaires.  
 F. Alternariose cutanée ( $\times 28000$ ) : formation mycélienne à paroi lamellaire.

Tableau IV. – Histiocytoses.		
Caractères morphologiques	Histiocytoses (H)	Commentaires
Granules de Birbeck (GB)	Histiocytose X H de Hashimoto-Pritzker	> 50 % des cellules de l’infiltrat. GB + long, + souvent attachés à la membrane plasmique et parfois dans le noyau 20 à 25 % des cellules de l’infiltrat ont des GB
Corps en « virgule » (CV)	Histiocytose X H de Hashimoto-Pritzker H sinusale de Rosai-Dorfman H céphalique bénigne Xanthogranulome juvénile Histiocytome éruptif généralisé	Souvent groupés Nombreux Souvent groupés, très nombreux Peu nombreux Peu nombreux
Inclusions pléomorphes	Réticulohistiocytose multicentrique H nodulaire progressive	> 40 % des histiocytes de l’infiltrat. 20 % des histiocytes qui n’ont pas ces inclusions ont une activité collagénophagique Pas d’activité collagénophagique
Corps denses microvésiculaires	Histiocytose X H de Hashimoto-Pritzker H sinusale de Rosai-Dorfman H céphalique bénigne Xanthogranulome juvénile Xanthome papuleux Xanthoma disseminatum Histiocytome éruptif généralisé Réticulohistiocytose multicentrique H nodulaire progressive	Rares Nombreux et groupés Rares Rares  Rares Rares Nombreux
Corps lamellaires	Histiocytose X H de Hashimoto-Pritzker Histiocytome éruptif généralisé H nodulaire progressive	Nombreux et souvent groupés Nombreux
Corps myéloïdes	Histiocytose X H de Hashimoto-Pritzker H sinusale de Rosai-Dorfman H céphalique bénigne Xanthogranulome juvénile Xanthome papuleux Xanthoma disseminatum Histiocytome éruptif généralisé Réticulohistiocytose multicentrique H nodulaire progressive	Rares Rares Rares Rares  Rares Nombreux Rares
Phagosome	H de Hashimoto-Pritzker H sinusale de Rosai-Dorfman	Nombreux Nombreux
Inclusions lipidiques	Histiocytose X Xanthogranulome juvénile Xanthome papuleux Xanthoma disseminatum Réticulohistiocytose multicentrique H nodulaire progressive	Lésions anciennes Nombreuses Nombreuses Nombreuses
Noyau	Histiocytose X Xanthogranulome juvénile	Encoche plus marquée Irréguliers (cellules jeunes)
Membrane plasmique	Xanthogranulome juvénile Xanthoma disseminatum	Pseudopodes (cellules jeunes) Nombreux microvilli sur les cellules spumeuses

Références ➤

## Références

- [1] Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus: an auto-immune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1729-1735
- [2] Anton-Lamprecht I. Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungstörungen. *Arch Dermatol Forsch* 1972 ; 243 : 88-100
- [3] Anton-Lamprecht I, Schnyder UW. Ultrastructure of inborn errors of keratinization. VI. Inherited ichthyosis-a model system for heterogeneity in keratinization disturbances. *Arch Dermatol Forsch* 1974 ; 250 : 207-227
- [4] Anton-Lamprecht I, Schnyder UW. Epidermolysis bullosa herpetiformis Dowling-Meara. Report of a case and pathomorphogenesis. *Dermatologica* 1982 ; 164 : 221-235
- [5] Arsenio-Numes ML, Goutieres F. An ultramicroscopic study of the skin in the diagnosis of the infantile and late infantile types of ceroid-lipofuscinosis. *J Neurol* 1975 ; 38: 994-999
- [6] Becker H, Auböck L, Haidvogel M, Bernheimer H. Disseminierte lipogranulomatose (Farber). *Verh Dtsch Ges Pathol* 1976 ; 60 : 254-258
- [7] Bédane C, Bernard P, Duriez P et al. Diagnostic value of direct immuno-electron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases. SCUR, JSUCB Joint Meeting, 1993 : 24-26
- [8] Bédane C, Clavère P, Lavignac C et al. Carcinomes neuroendocrines cutanés primitifs. Aspects thérapeutiques chez 13 malades. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 443-446
- [9] Bédane C, Prost C, Kovalewski C, Hafteck M. Immunoelectron microscopy in linear IgA dermatosis of adults. In: Electron microscopy in dermatology. Amsterdam : Elsevier, 1994
- [10] Bédane C, Prost C, Thomine E et al. Binding of autoantibodies is not restricted to desmosomes in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 343-352
- [11] Belcher RW. Ultrastructure in the skin in the genetic mucopolysaccharidoses. *Arch Pathol* 1972 ; 94 : 511-518
- [12] Berger TG, Tappero JW, Kaymen A, Leboit PE. Bacillary (epithelioid) angiomatosis and concurrent Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1543-1547
- [13] Bernard P, Bédane C. Actualités de la jonction dermoépidermique COBIP LYON1997. In : Cours de biologie de la peau. Paris : INSERM, 1997
- [14] Bernard P, Prost C, Lecerf V et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 630-635
- [15] Bhogal B, Wojnarowska F, Marsden RA et al. Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 289-296
- [16] Bioulac P, Coquet M, Fontan D et al. Intérêt de l'étude ultrastructurale des biopsies cutanée et musculaire dans les maladies de surcharge congénitales. *Ann Dermatol Venerol* 1980 ; 107 : 137-148
- [17] Bioulac P, Schnitzler L. Intérêt diagnostique de la microscopie électronique en dermatologie. *Sem Hôp Paris* 1983 ; 59 : 201-205
- [18] Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Chevrant-Breton J et al. Hereditary epidermolytic palmoplantar keratoderma associated with breast and ovarian cancer in a large kindred. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 363-370
- [19] Blanchet-Bardon CL, Anton-Lamprecht I, Puissant A, Schnyder UW. Ultrastructural features of ichthyotic skin Refsum's syndrome. In : Marks R, Dykes PJeds. The ichthyoses. New York : Spectrum publications, 1978 : 65-69
- [20] Blank H, Davis C, Collins D. Electron microscopy for the diagnosis of cutaneous viral infections. *Br J Dermatol* 1970 ; 83 : 69-80
- [21] Blum F. Le microscope électronique en dermatologie. *Nouv Dermatol* 1990 ; 9 : 229-247
- [22] Blum F. Le microscope électronique en dermatologie. *Nouv Dermatol* 1991 ; 10 : 227-261
- [23] Bologna JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 217-255
- [24] Briggaman RA, Gammon WR, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita of the immunopathological type (Dermolytic pemphigoid). *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 (suppl) : 79-84
- [25] Burge SM, Garrod DR. An immunohistological study of desmosomes in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 242-251
- [26] Carpenter S, Karpati G, Anderman F. Specific involvement of muscle, nerve and skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocy. *Neurology* 1972 ; 22 : 170-186
- [27] Ceuterick C, Martin JJ. Krabbe globoid cell leukodystrophy. Electron microscopy shows characteristic inclusions in eccrine sweat glands. *Pathol Res Pract* 1993 ; 189 : 384-386
- [28] Chanoki M, Ishii M, Fukai K et al. Farber's lipogranulomatosis in siblings: light and electron microscopic studies. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 779-785
- [29] Elias PM, Fritsch PO. Staphylococcal scalded-skin syndrome. In : Fitzpatrick TP ed. Textbook in dermatology. New York : McGraw Hill, 1987 : 567-571
- [30] Enzinger F, Weiss S. Soft tissue tumours. Boston : CV Mosby, 1988
- [31] Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT et al. Epidermolysis bullosa acquisita; a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 820-832
- [32] Gebhart W, Lassmann H, Niebauer G. Demonstration of specific storage material within cutaneous nerves in metachromatic leukodystrophy. *J Cut Pathol* 1978 ; 5 : 5-14
- [33] Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 383-404
- [34] Haber RM, Hanna WM. Kindler syndrome: clinical and ultrastructural findings. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1487-1490
- [35] Hashimoto K. Diagnostic electron microscopy in dermatology. *Dermatol Clin* 1994 ; 12 : 143-159
- [36] Holbrook KA, Byers PH. Structural abnormalities in the dermal collagen and elastic matrix from the skin of patients with inherited connective tissue disorders. *J Invest Dermatol* 1982 ; 79 : 75-165
- [37] Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Chapman SJ et al. Epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara type) is a genetic disease characterized by an abnormal keratin filament network involving keratins k5 and k14. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 959-968
- [38] Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH et al. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990 ; 228 : 342-349
- [39] Kanai T, Irisawa R, Kusama H, Oh-I T. Ultrastructural observation of epithelioid sarcoma. *J Dermatol* 1993 ; 20 : 691-699
- [40] King RA, Summers CG. Albinism. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 217-228
- [41] Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia : JB Lippincott, 1990
- [42] Martin JJ, Ceuterick C, Edgar GW. La céroïdopolifuchsinose infantile généralisée (type Hagberg-Santavuori). *Acta Neurol Belg* 1976 ; 76 : 103-122
- [43] Martin JJ, Ceuterick C, Leroy JG. Contribution de la biopsie cutanée au diagnostic des encéphalopathies métaboliques. *Rev Neurol* 1976 ; 136 : 639-651
- [44] Martin JJ, Ceuterick C, Martin L et al. Skin and conjunctival biopsies in adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathol* 1977 ; 38 : 247-350
- [45] Martin JJ, Leroy JG, Farriaux JP et al. I-cell disease (mucopolidosis II). *Acta Neuropathol* 1975 ; 33 : 285-305
- [46] Masutani M. The histological mechanisms of incontinentia pigmenti. In : Electron microscopy in dermatology. Amsterdam : Elsevier, 1994
- [47] McNutt NS, Crain WR. Quantitative electron microscopic comparison of lymphocyte nuclear contours in mycosis fungoides and benign infiltrates in skin. *Cancer* 1981 ; 47 : 698-709
- [48] Morecki R, Becker NH. Human herpes virus infection. Its fine structure identification in paraffin embedded tissue. *Arch Pathol* 1968 ; 86 : 292-296
- [49] Nazzaro V, Venencie PY, Blanchet-Bardon C. Mast cell phagocytosis of melanosomes in a case of Rothmund-Thomson's congenital poikiloderma. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 366-369
- [50] Ortonne JP. Dyschromies. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-280-A-10, 1978
- [51] Prost C, Colonna deLeca A, Combemale P et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectron microscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 39-45
- [52] Prost C, Dubertret L, Fosse M et al. A routine immunoelectronic technique for localizing auto-antibody. *Br J Dermatol* 1984 ; 110 : 1-7
- [53] Prost C, Intrator L, Wechsler J et al. IgA autoantibodies bind to pemphigus vulgaris antigen in a case of neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 846-848
- [54] Prost C, Labeille B, Chaussade V et al. Immunoelectron microscopy in subepidermal auto-immune bullous diseases. *J Invest Dermatol* 1987 ; 89 : 567-573
- [55] Rand RE, Baden HP. The ichthyoses - a review. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 285-305
- [56] Rappensberger K, Roos N, Stanley JR. Immunomorphologic and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 323-330
- [57] Raymond JL, Stoeber P, Amblard P, Effantin C. Sarcome épithélioïde. Étude anatomoclinique d'un cas. *Ann Dermatol Venerol* 1979 ; 106 : 1013-1018
- [58] Rocamora A, Badia N, Vives R et al. Epidermotropic primary neuroendocrine (Merckel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like micro-abscesses. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 1163-1168
- [59] Salih MA, Lake BD, ElHag MA et al. Lethal epidermolytic epidermolysis bullosa : a new autosomal recessive type of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1985 ; 113 : 135-143
- [60] Sancho S, Navarro C, Fernandez JM et al. Skin biopsy findings in glycogenosis III: clinical, biochemical, and electrophysiological correlations. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 480-486
- [61] Schnyder UW. Inherited ichthyoses. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 240-252
- [62] Shuttelworth D, Marks R. Epidermal dysplasia and skeletal deformities in congenital poikiloderma (Rothmund-Thompson). *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 377-384
- [63] Tay CH. Ichthyosiform erythroderma, hair shaft abnormalities and mental and growth retardation. *Arch Dermatol* 1971 ; 104 : 4-13
- [64] Tidman MJ, Eady RA. Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermo-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by quantitative ultrastructural technique. *J Invest Dermatol* 1985 ; 84 : 374-377
- [65] Tidman MJ, Eady RA. Hemidesmosome heterogeneity in junctional epidermolysis bullosa revealed by morphometric analysis. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 51-56
- [66] Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R. Ichthyosis bullosa of Siemens: A unique type of epidermolytic hyperkeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 1000-1005
- [67] Vital C, Battin J, Rivel Hehunstre JP. Aspects ultrastructuraux des lésions des nerfs périphériques dans un cas de maladie de Farber. *Rev Neurol* 1976 ; 132 : 419-423
- [68] Waitzer S, Butany J, From L et al. Cutaneous ultrastructural changes and photosensitivity associated with amiodarone therapy. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 779-787
- [69] Wilgram GF, Caulfield JB. An electron microscopic study of epidermolytic hyperkeratoses. *Arch Dermatol* 1966 ; 94 : 127-143
- [70] Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita. *Prog Dermatol* 1988 ; 22 : 1-13
- [71] Yamano T, Shimada M, Okada S et al. Electron microscopic examination of skin and conjunctival biopsy specimens in neuronal storage diseases. *Brain Dev* 1979 ; 1 : 16-25
- [72] Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ et al. Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunologic studies. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 288-292
- [73] Zelikson AS, Prawer SE. Bowenoid papulosis of the penis. Demonstration of intranuclear viral-like particles. *Am J Dermatopathol* 1980 ; 2 : 305-308
- [74] Zelikson BD, Zelikson AS. Current concepts in electron microscopy. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 232-242
- [75] Zina AM, Bundino S. Ichthyosis linearis circumflexa Comel and Netherton's syndrome: an ultrastructural study. *Dermatologica* 1958 ; 158 : 483-487



# Prélèvements parasitologiques en dermatologie

M. Develoux

*Les manifestations cutanées des parasitoses sont nombreuses et obéissent à des mécanismes divers. Lorsque les parasites sont situés au site d'inoculation (Leishmania spp.), dans le derme (Onchocerca volvulus) sur la peau et les phanères (ectoparasitoses), c'est essentiellement grâce à l'examen direct que sera établi le diagnostic. Dans le cas des leishmanioses cutanées la PCR (polymerase chain reaction) est une méthode diagnostique sensible qui permet de plus une identification rapide de l'espèce impliquée. Les autres signes cutanés sont des manifestations générales surtout de type allergique. Les examens parasitologiques devront être choisis en fonction des données cliniques et épidémiologiques. Les réactions allergiques sont particulièrement marquées dans les phases d'invasion de certaines helminthiases (trichinellose, bilharziose, fasciolose) ou dans les syndromes de larva migrans viscérale (toxocarose). Dans ces cas, le diagnostic parasitologique repose sur les réactions sérologiques.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Manifestations cutanées des parasitoses ; Prélèvements ; Diagnostic parasitologique

## Plan

■ Introduction	1
■ Protozooses	1
Entamoebiose	1
Acanthamoebiose	1
Trypanosomiase humaine africaine	1
Leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses	2
Trichomonose	2
■ Helminthiases	2
Onchocercose	2
Dracunculose ou filariose de Médine	3
■ Ectoparasitoses	3
Gale humaine	3
Pediculose	4
Demodex folliculorum	4
Myiases	5
Tungose	5
■ Manifestations cutanées allergiques des parasitoses	5
■ Dermatoses rampantes et nodules parasitaires	6
Dermatoses rampantes	6

## ■ Introduction

Les manifestations cutanées des parasitoses sont nombreuses. Pour aboutir au diagnostic étiologique deux cas de figures se présentent. L'agent pathogène adulte ou non se trouve au niveau de l'inoculation cutanée, dans le derme, ou vit sur la peau et les phanères. Dans ces cas, c'est le prélèvement local avec examen microscopique ou à la loupe des prélèvements qui est privilégié. Il peut être insuffisant et sera si besoin complété par la biopsie, la sérologie et les méthodes de biologie moléculaire. Dans le deuxième cas, les signes cutanés sont généraux, le choix des examens à pratiquer implique que le laboratoire est

en possession d'un minimum de renseignements concernant le patient et qu'il y a contact entre le clinicien et le biologiste en cas de doute.

## ■ Protozooses

### Entamoebiose

La localisation cutanée est une manifestation rare de l'entamoebiose due à *Entamoeba histolytica*.<sup>[1]</sup> Les lésions ulcérées, délabrantes, siègent sur une cicatrice d'intervention abdominale, l'orifice de drainage d'un abcès hépatique ou d'une colostomie, au niveau de l'anus ou des organes génitaux. Dans ce dernier cas la contamination est sexuelle.<sup>[2]</sup> La mise en évidence des amibes hématophages est généralement aisée par l'examen direct des exsudats obtenus par grattage des bords de la lésion, il n'est malheureusement pas toujours pratiqué et le diagnostic sera une surprise histologique. En ce qui concerne les localisations génitales, le diagnostic est généralement fait par l'examen direct des sécrétions vaginales chez la femme. Chez l'homme où la localisation génitale est plus exceptionnelle, trompeuse, c'est la biopsie qui a permis de faire le diagnostic dans la majorité des cas rapportés. La sérologie est généralement positive dans les localisations extracoliques de l'entamoebiose, elle doit être demandée si une localisation cutanée de cette protozoose est suspectée.

### Acanthamoebiose

L'acanthamoebiose cutanée est bien différente, il s'agit d'une infection rare à amibes libres qui ne s'observe que chez des immunodéprimés, sidéens en particulier. Le diagnostic est fait par l'examen anatomopathologique.

### Trypanosomiase humaine africaine

La trypanosomiase humaine africaine (THA) est une infection en recrudescence dans les foyers endémiques. Des manifestations cutanées peuvent s'observer à tous les stades de la

maladie. [3] Ce n'est que dans la lésion initiale, chancre d'inoculation ou trypanome, que les trypanosomes peuvent être retrouvés à l'examen direct. Il n'est pas toujours présent et les patients sont vus à des stades plus évolués en zone d'endémie. Ce chancre d'inoculation est plus fréquemment observé dans la forme est-africaine due à *Trypanosoma rhodesiense*. Ainsi, dans les trypanosomiasis d'importation rapportées chez des touristes européens ou nord-américains ayant fait des séjours dans les parcs d'Afrique de l'Est, la présence d'un chancre a été souvent constatée. [4] Le frottis de la lésion permet de mettre en évidence les parasites et de mettre en route rapidement le traitement. Dans les formes plus avancées de THA le parasite n'est pas retrouvé au niveau des lésions cutanées appelées alors trypanides. Le diagnostic est fait à ce stade par la recherche de trypanosomes dans le sang, les ganglions, le liquide céphalo-rachidien et par la sérologie.

## Leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses

Les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses sont très répandues puisqu'on estime à environ 1,5 million les cas diagnostiqués chaque année dans les différents foyers répartis dans le monde. Si la leishmaniose cutanée reste rare en France métropolitaine, les cas d'importation se multiplient en provenance du bassin méditerranéen, d'Afrique de l'Ouest et de Guyane. Le diagnostic biologique est indispensable pour la mise en œuvre d'un traitement adapté. Les méthodes classiques ont pour but de mettre en évidence les formes amastigotes des parasites. [5, 6]

### Prélèvement

Le frottis de suc dermique obtenu par grattage est l'examen le plus simple. Avec un vaccinostyle ou un scalpel, le versant interne de la bordure d'une lésion ulcérée ou ulcérocroûteuse est raclé. Le suc dermique est étalé sur une lame qui sera colorée au May-Grünwald-Giemsa. Il est souhaitable de faire plusieurs prélèvements. La lecture peut être gênée par la présence de germes de surinfection. Dans ce cas, l'examen doit être refait après un court traitement antibiotique. Certains auteurs préfèrent le prélèvement par aspiration à l'aiguille après injection de sérum physiologique fait à l'aide d'une seringue de 1 ml munie d'une aiguille hypodermique. [5] L'aiguille est enfoncée dans le grand axe de la lésion, 0,3 à 0,5 ml de sérum physiologique est injecté, puis, après friction de la zone lésionnelle le liquide est réaspiré et étalé sur une lame. Cette méthode a l'avantage de pouvoir être aussi utilisée lorsque les lésions sont fermées, nodulaires (leishmanioses sporotrichoïdes, leishmanioses cutanées diffuses, manifestations cutanées des leishmanioses viscérales de l'immunodéprimé, leishmaniose cutanée post-kala-azar). Elle est moins gênée par la surinfection et les aspirations permettent de pratiquer aisément des cultures ; l'inconvénient, en revanche, est l'obtention d'un matériel parfois insuffisant.

La biopsie doit porter sur les bords de la lésion en dehors d'une zone croûteuse, elle permet de faire des appositions sur lame et un fragment peut être cultivé. Le résultat de la lecture dépend en partie de l'expérience qu'a l'anatomopathologiste des leishmanioses.

### Examens biochimiques

Les cultures se font sur milieu NNN (Novy-Mac Neal-Nicolle) ou d'autres milieux diphasiques à une température comprise entre 21 et 27 °C.

Pour la plupart des auteurs, la culture est la plus sensible des méthodes classiques. Elle peut être difficile pour certaines espèces, en particulier celles du Nouveau Monde. Parmi les inconvénients, il y a le risque de contamination des cultures ainsi que le temps nécessaire pour obtenir des formes promastigotes, 7 à 10 jours. Le diagnostic d'espèce ne peut être obtenu qu'à partir de ces formes, il se fait sur des critères biochimiques (électrophorèse des isoenzymes) ou par des techniques de

biologie moléculaire. L'identification n'est réalisée que par des centres spécialisés qui reçoivent de nombreuses demandes de typage, d'où parfois de longs délais de réponse.

Le diagnostic par PCR (*polymerase chain reaction*) appliquée à la leishmaniose cutanée s'est avéré intéressant. [6, 7] On peut la pratiquer sur différents types de spécimens : biopsie incluse ou non, frottis cutané, produit d'aspiration à l'aiguille fine. La sensibilité est moindre dans les lésions chroniques où le nombre de parasites est peu important. La PCR permet aussi l'identification de l'espèce en cause, ce qui entraîne un précieux gain de temps par rapport aux tests traditionnels. Une identification d'espèce par PCR a été possible dans des cas où les cultures étaient restées négatives ou lorsque les méthodes enzymatiques n'avaient pas permis de tirer de conclusion. [7] Cet examen prometteur n'est pratiqué pour l'instant que par quelques laboratoires hyperspécialisés.

La sérologie est peu utilisée dans les leishmanioses cutanées en raison de son manque de sensibilité mais des résultats intéressants ont été obtenus par western blot. La réaction de Monténégro (intradermoréaction à la leishmanine) n'a pas d'intérêt pour porter le diagnostic de leishmaniose. Elle est encore parfois utilisée dans des enquêtes épidémiologiques.

## Trichomonose

La trichomonose dont l'agent étiologique est un protozoaire flagellé, *Trichomonas vaginalis*, détermine chez la femme une vulvovaginite avec leucorrhées verdâtres. L'examen local est fait à la curette ou à la pipette Pasteur. Le prélèvement doit être examiné rapidement à l'état frais dans une goutte de sérum physiologique. Le parasite est aisément observé avec ses flagelles et son mouvement caractéristique. Les parasites sont plus difficiles à reconnaître sur des frottis colorés. *T. vaginalis* est parfois retrouvé fortuitement à un examen d'urine à visée bactériologique. Chez l'homme, la trichomonose, le plus souvent asymptomatique, se manifeste parfois par une urétrite subaiguë. Un examen à l'état frais du culot de centrifugation du premier jet urinaire doit donc être pratiqué.

## ■ Helminthiases

### Onchocercose

L'onchocercose est une filariose dont les signes cliniques sont essentiellement cutanés et dont l'atteinte oculaire, qui en fait toute la gravité, peut conduire à la cécité. Elle sévit essentiellement en Afrique intertropicale, de petits foyers existent au Yémen, en Amérique Centrale et du Sud. Le grand programme de lutte mis en place en Afrique de l'Ouest depuis trois décennies a entraîné une raréfaction des cas d'importation en Europe. Le diagnostic parasitologique repose sur la mise en évidence des microfilaries parasitiques. La méthode la plus utilisée pour cette biopsie cutanée exsangue (BCE) utilise une pince à sclérotomie (Fig. 1), ce qui permet d'obtenir des fragments de peau de taille et de poids similaires. [8, 9] Les prélèvements se font au niveau des crêtes iliaques droite et gauche. Les fragments de peau recueillis sont mis dans des verres de montre ou des cupules de plaques de microtitration contenant du sérum physiologique. La lecture peut se faire une demi-heure après, les microfilaries mobiles qui s'échappent de la biopsie dans le liquide sont facilement repérées à la loupe binoculaire. Les microfilaries d'*O. volvulus* mesurent environ 300 µm et doivent être distinguées d'autres microfilaries dermiques non pathogènes qui sont de plus petite taille.

Pour effectuer le prélèvement dermique, des ciseaux courbes peuvent aussi être utilisés pour prélever un lambeau de peau pincée entre le pouce et l'index ou éventuellement un scalpel, une lame de rasoir, la peau ayant été tirée avec la pointe d'une aiguille enfoncée sous l'épiderme. Dans les deux cas, le but est là encore d'obtenir de petits fragments de peau sans faire saigner.



**Figure 1.** Biopsie cutanée exsanguie avec pince à sclérotomie (collection du Dr Chandenier).

Dans certains pays d'Afrique Centrale la méthode des scarifications est utilisée. Elles se font à la face externe du bras. Les lames sont appliquées sur les scarifications, elles sont lues après coloration, ce qui permet de distinguer les microfilaries sanguicoles (*Loa-loa* en particulier) de celles d'*O. volvulus*.

Dans l'avenir la recherche d'ADN parasite dans la peau de sujets infectés, plus adaptée aux enquêtes de masse, pourrait supplanter les méthodes parasitologiques traditionnelles. [10]

Le test de Mazotti est un test clinique qui se justifiait, en l'absence de lésion oculaire, lorsque les examens parasitologiques directs étaient restés négatifs. Le test était considéré comme positif s'il apparaissait, une demi-heure après la prise de 50 mg de diéthylcarbamazine, un prurit prédominant au bassin, avec parfois œdème localisé et adénopathies. Il est abandonné mais des tests utilisant la diéthylcarbamazine sous forme de pommade sont en cours d'étude en zone d'endémie. Les sujets infectés présentent une réaction locale papuleuse 48 heures après l'application.

Les méthodes sérologiques classiques manquaient de spécificité et reproductibilité. Avec de nouveaux antigènes et en utilisant la méthode Elisa la sensibilité a été améliorée. Ces nouveaux tests sérologiques constituent un grand progrès pour les études sur le terrain mais ne sont pas assez sensibles pour le diagnostic individuel. [9]

## Dracunculose ou filariose de Médine

C'est une helminthiase assimilée aux filarioses. [11] Elle a été éradiquée d'Asie et de nombreux pays endémiques africains depuis la mise en œuvre du programme d'éradication institué par l'OMS en 1986. Elle est en voie de disparition et en 2002-2003 89 % des cas notifiés concernaient le Soudan et le Ghana. Pathologie d'importation fréquente chez les migrants d'Afrique de l'Ouest il y a quelques années, elle n'est plus observée en France maintenant. La sortie de la filaire adulte se fait essentiellement au niveau du membre inférieur et avant tout du cou-de-pied. Les larves peuvent être retrouvées dans le liquide émis après ouverture de la phlyctène, première manifestation locale précédant la sortie de la femelle adulte. Elles sont de grande taille, 600 à 700 µm, facilement reconnaissables.

## Ectoparasitoses

### Gale humaine

#### Épidémiologie

La gale humaine due à un acarien *Sarcoptes scabiei* var *hominis* est une ectoparasitose cosmopolite. Elle frappe préférentiellement les couches les plus défavorisées des populations. En Europe, elle est fréquente dans les collectivités : hôpitaux, maisons de retraite, écoles. Le diagnostic biologique se fait par recherche de sarcoptes à l'examen direct. [12] Il n'est pas toujours pratiqué, le diagnostic de gale étant souvent porté, parfois par excès, sur des arguments cliniques ou épidémiologiques. Il paraît souhaitable de pratiquer la recherche de sarcopte chez un sujet isolé suspect de gale ou dans un contexte épidémique où il est impératif d'affirmer le diagnostic. Dans le cadre des « maladies liées à des agents infectieux ou parasitaires contractées en milieu d'hospitalisation et d'hospitalisation à domicile », l'affection doit être confirmée par l'identification de sarcoptes en dehors d'un contexte épidémiologique pour être reconnue maladie professionnelle.

#### Prélèvements et examens

La mise en évidence du parasite est réputée difficile chez l'immunocompétent en raison du nombre réduit de sarcoptes hébergés. La sensibilité de l'examen dépend de plusieurs facteurs comme la présentation clinique, l'expérience du préleveur. Lorsque les signes les plus évocateurs, sillons et vésicules perlées des espaces interdigitaux, sont présents, l'examen est généralement positif. Les sillons peuvent être mieux mis en évidence par le test à l'encre de Chine, l'encre pénétrant par capillarité dans les sillons qui restent marqués après nettoyage à l'alcool. [13] Nous n'utilisons pas ce test dans notre pratique courante. Le raclage se fait perpendiculairement au sillon à l'aide d'une curette, d'un scalpel ou d'un vaccinostyle qui nous apparaît le plus adapté. C'est à l'extrémité du sillon où l'on remarque parfois une élévation grisâtre, que se trouve le sarcopte femelle. Les squames recueillies sont déposées sur une lame dans du sérum physiologique ou dans des mélanges éclaircissants (KOH à 30 %, chloral-lactophénol, noir chlorazol). Plusieurs prélèvements doivent être pratiqués. Les femelles adultes et/ou les œufs sont facilement reconnaissables. Les premières sont ovales, mesurant de 300 à 350 µm, avec quatre paires de pattes (Fig. 2). Les œufs ont une coque bien dessinée, un diamètre de 150 µm environ (Fig. 3). Les larves hexapodes, œufs vides, débris et déjections (scybales) de sarcoptes sont plus difficiles à identifier. Les sarcoptes peuvent être retrouvés au niveau de papules périombilicales, des aisselles, du pénis chez l'homme et des mamelons chez la femme, de vésicules plantaires ou palmaires chez le nourrisson. Même dans les formes typiques, la négativité de l'examen direct ne peut formellement éliminer le diagnostic.



**Figure 2.** Sarcopte adulte.





**Figure 3.** Œuf de sarcopte.

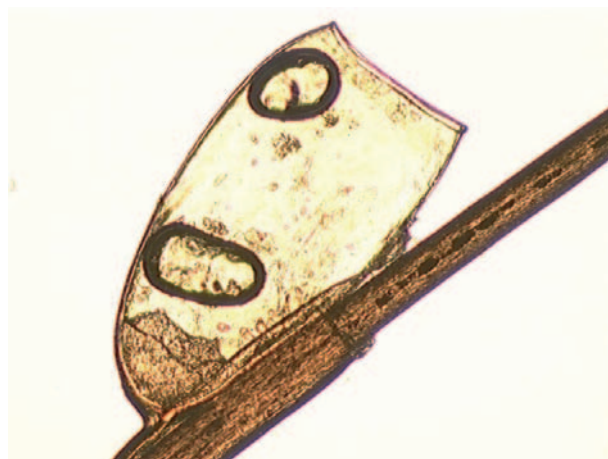
Dans les formes modifiées, surinfectées, impétiginisées, il est difficile de pratiquer un prélèvement dirigé. Dans les gales croûteuses, localisées ou généralisées, les sarcoptes sont toujours mis en évidence par l'examen direct qui est indispensable. Son intérêt est majeur vu la contagiosité de ces formes, il permet de donner une réponse rapide et de prendre les précautions adaptées vis-à-vis du patient. La négativité de l'examen doit faire envisager une autre dermatose hyperkératosique. Le prélèvement peut porter sur n'importe quelle partie croûteuse du corps, préférentiellement il se fera aux mains. L'atteinte du cuir chevelu est fréquente dans les formes croûteuses et un prélèvement peut être fait à ce niveau. L'utilisation d'un mélange éclaircissant est indispensable vu l'épaisseur des squames. La lecture des lames peut donc être retardée. Si besoin, les lames qui auront été conservées au réfrigérateur pour éviter la dessiccation seront relues le lendemain.

La microscopie par épiluminescence (MEL) est une méthode non invasive ne nécessitant pas l'intervention du laboratoire. [14] Elle s'est révélée sensible, rapide, adaptée à la recherche de sarcoptes in vivo. Ceux-ci apparaissent comme de petites structures triangulaires, noires. La présence de petites bulles d'air permet d'objectiver un segment linéaire partant de la base du triangle, correspondant au sillon. Le tout évoque un chasseur à réaction à ailes delta suivi de sa traînée en haute altitude. Cette méthode ne permet pas de distinguer les sarcoptes vivants de ceux qui sont morts. Chez l'enfant, la sensibilité de la MEL a été également constatée, le principal avantage dans cette population est le caractère indolore de la méthode. [15] Enfin, la MEL peut être utilisée pour suivre l'évolution après traitement et pour détecter d'éventuels cas dans l'entourage familial.

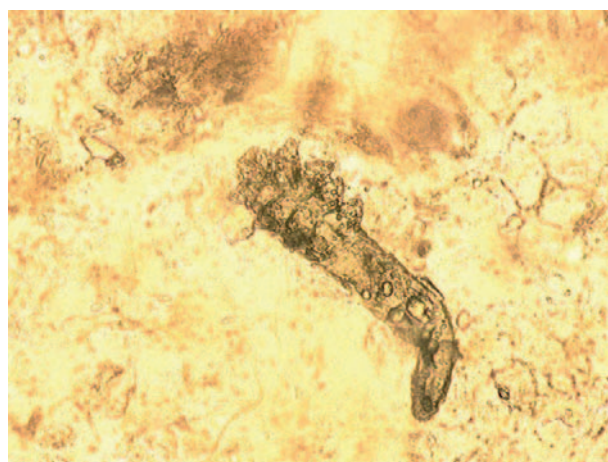
La biopsie n'est pas d'utilisation courante dans la gale. Elle a permis de porter le diagnostic dans des formes cliniques rares comme des formes bulleuses ou croûteuses dont le diagnostic n'avait pas été évoqué cliniquement.

## Pédiculose

Le biologiste polyvalent ou le parasitologue peut être sollicité pour la recherche ou l'identification de poux. La pédiculose du cuir chevelu est due à *Pediculus humanus capitis*. [16] Ce pou est aplati dorsoventralement, de couleur gris-beige, sa taille varie entre 1 et 3 mm. Il possède une tête, un thorax, un abdomen. Ses trois paires de pattes, armées de griffes, sont fixées au thorax. Les œufs ou lentes sont fixées aux cheveux difficilement détachables. Elles sont ovoïdes, blanchâtres, mesurant environ 0,8 mm (Fig. 4). Elles sont retrouvées dans les régions occipitales et rétro-auriculaires. Les lentes sont parfois retrouvées fortuitement chez un enfant chez qui il avait été demandé une recherche de teigne pour prurit du cuir chevelu. Les poux du corps (*Pediculus humanus corporis*) s'observent de plus en plus souvent en Europe chez des sujets sans domicile fixe. Ils sont retrouvés dans les vêtements. L'aspect du pou du corps est similaire à celui du pou de tête, en revanche sa taille est plus



**Figure 4.** Lente de *Pediculus capitis*.



**Figure 5.** *Demodex folliculorum*.

grande allant de 2 à 4 mm. Le troisième pou parasite obligatoire de l'homme est *Phthirus pubis* (morpion) dont la transmission est sexuelle. Son aspect est bien différent de celui des deux précédents avec un corps ramassé et un volumineux thorax (« crab » des Anglo-Saxons). Sa taille varie de 0,8 à 1,2 mm. Les griffes de ses deux dernières paires de pattes sont très développées. Le diagnostic est fait par l'identification des adultes ou par la présence de lentes sur les poils pubiens. Ils peuvent être retrouvés sur d'autres pilosités chez l'homme et au niveau des cils chez l'enfant et l'adolescent.

## Demodex folliculorum

*Demodex folliculorum* est un acarien fréquemment retrouvé dans les follicules pileux de l'homme au niveau de la face : aile du nez, joues, front, cils. Il n'est donc pas rare de retrouver des *Demodex* fortuitement dans ces régions, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'un sujet âgé. *Demodex brevis* décrit plus récemment est un parasite des glandes sébacées. Le rôle de *D. folliculorum* dans certaines pathologies dermatologiques (dermatite rosacéiforme, dermatite péri-orale, folliculites) reste discuté. [17] La recherche de *Demodex* est plus souvent demandée aux laboratoires hospitaliers de parasitologie depuis l'apparition du sida, des cas de démodécidose cutanée ayant été décrits sur ce terrain. Le prélèvement est facilement pratiqué par grattage, le produit est étalé sur une lame et éclairci, on peut faire également un scotch-test cutané après le grattage. Les *Demodex* ont un aspect vermiforme, mesurant de 300 à 400 µm, avec quatre paires de pattes situées au tiers antérieur du corps (Fig. 5). Pour l'interprétation des résultats il faut préciser le nombre de parasites observés par lame. [17] Les blépharites chroniques à *Demodex* dont la réalité semble indéniable sont recherchées par prélèvement des cils.

## Myiases

Elles sont définies par la présence de larves de mouches dans les tissus de vertébrés. [18] Plusieurs types de classification des myiases pouvant être observées chez l'homme ont été proposés, la classification basée sur la localisation anatomique des larves est la mieux adaptée à la pratique clinique. Le laboratoire de biologie peut être amené à identifier une larve émise spontanément ou extraite. Dans certains cas, l'identification précise nécessite l'avis d'un entomologiste spécialisé. Pour l'envoi à distance à un laboratoire spécialisé, les larves doivent être mises dans de l'alcool à 70°. C'est essentiellement au groupe des myiases furonculoïdes que le dermatologue est confronté. En Europe ou en Amérique du Nord elles ne sont pas rares parmi les dermatoses observées chez des voyageurs au retour d'un séjour sous les tropiques. Dans ce type de myiase, le diagnostic est facilité par les données épidémiologiques et cliniques ainsi que par le nombre réduit d'espèces impliquées. *Cordylobia anthropophaga* (ver de Cayor) se rencontre en Afrique tropicale, *Dermatobia hominis* (ver macaque) en Amérique Latine, du Mexique à l'Argentine. Les larves des deux espèces se distinguent par leur taille. Les larves de *C. anthropophaga* au stade 3 mesurent de 8 à 12 mm de long, celles de *D. hominis* de 10 à 25 mm selon le stade. Les larves stade 2 de cette dernière espèce ont un aspect en bouteille caractéristique. D'autres types de myiases peuvent être observés en dermatologie comme les myiases des plaies de diagnostic clinique facile, mais dont le diagnostic d'espèce nécessite l'intervention d'un spécialiste. C'est l'aspect des stigmates respiratoires et des crochets buccaux en particulier qui permet cette reconnaissance. L'hypodermose, cosmopolite, est devenue rare en France. Le cycle de cette myiase obligatoire est complexe, tissulaire. La larve est parfois émise par un pseudofuroncle, ce qui permet son identification. En raison du cycle tissulaire la sérologie est d'un grand intérêt.

## Tungose

C'est une ectoparasitose tropicale due à une puce, *Tunga penetrans* (puce chique). Elle s'observe en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique intertropicale, les prévalences et la morbidité sont élevées dans les couches les plus défavorisées des populations de ces régions. [19] Des cas d'importation sont régulièrement rapportés en Europe et aux États-Unis. Le diagnostic est clinique : papule translucide centrée par un point noir, unique ou multiple siégeant au pied. Chaque papule correspond à une femelle gravidé située dans l'épiderme. Dans des cas d'importation non diagnostiqués cliniquement, la tungose a pu être affirmée par l'examen direct ou anatomopathologique du produit d'exérèse. Ils montrent la cuticule de l'arthropode et des œufs de grande taille.

## ■ Manifestations cutanées allergiques des parasitoses

En dehors des parasitoses où l'atteinte cutanée est directe et où le diagnostic se fait essentiellement par mise en évidence du parasite à ce niveau, il existe d'autres situations où les signes cutanés correspondent à des réactions générales. Il s'agit avant tout de manifestations allergiques observées au cours de diverses helminthiases. Pour que les examens parasitologiques adéquats soient pratiqués il est indispensable que le biologiste ait un minimum de renseignements concernant le patient : âge, sexe, profession, origine géographique, voyages outre-mer effectués, symptomatologie clinique, présence ou non d'une hyperéosinophilie. S'il y a un doute sur les examens à pratiquer ou leur bien-fondé, un contact doit être établi entre le clinicien et le biologiste. Certaines helminthiases intestinales réclament en effet des examens spécifiques : scotch-test anal à la recherche d'œufs d'oxyure, méthode d'extraction des larves d'anguillules de Baermann. [20] Il n'est pas rare aussi que le laboratoire reçoive des demandes de sérologies qui ne se font pas en pratique courante en raison de leur manque de sensibilité (sérologie de giardiose, téniasse, anguillulose) alors que les examens simples à visée diagnostique de ces parasitoses n'avaient pas été demandés. Les signes allergiques des helminthiases surviennent en effet principalement lors de la phase d'invasion du parasite où les adultes, les œufs ou les larves (trichinellose, bilharzioses, distomatose à *Fasciola hepatica*) ne peuvent être mis en évidence. C'est la sérologie alors qui permet de poser le diagnostic. Les signes allergiques cutanés sont aussi fréquents dans les impasses parasitaires (toxocarose) où là encore le diagnostic est sérologique. Le cas du téniasis est particulier, il peut y avoir des signes allergiques accompagnés de douleurs abdominales à la phase d'invasion. L'examen des selles est négatif à ce stade et la sérologie manque de sensibilité. En revanche, la présence de cristaux de Charcot-Leyden dans les selles peut plaider en faveur de cette hypothèse. L'attention a été portée par quelques auteurs sur l'association d'une giardiose et de manifestations allergiques cutanées. Il s'agit là d'une parasitose intestinale due à un protozoaire, mais elle est de toute façon dépistée par l'examen parasitologique des selles qui doit faire partie du bilan d'une allergie cutanée.

La loase, filariose d'Afrique Centrale, se manifeste par des œdèmes localisés spontanément régressifs (œdèmes de Calabar) ou des signes cutanés allergiques non spécifiques. Le diagnostic réclame la recherche de microfilaries dans le sang par un prélèvement diurne. La sérologie manque de spécificité et de sensibilité.

Le **Tableau 1** résume les examens à envisager devant des réactions allergiques soupçonnées être d'origine parasitaire en

**Tableau 1.**

Examens parasitologiques à demander en cas de suspicion d'une des principales helminthiases pouvant s'accompagner de signes allergiques.

Parasitose	Signes cutanés	Éosinophile	Examen à pratiquer
<b>Helminthiases cosmopolites</b>			
Oxyurose	Prurit anal	±	Scotch-test anal
Trichinellose	Cédème facial, prurit, urticaire, éruption papulomaculeuse	+++	Sérologie Biopsie musculaire 3 semaines après l'infestation
Toxocarose	Urticaire chronique	+++	Sérologie
Distomatose à <i>Fasciola hepatica</i>	Urticaire, prurit, dermographisme	++	Sérologie Examen des selles 3 mois après l'infestation
<b>Helminthiases contractées hors de l'hexagone</b>			
Ascariidiose	Prurit	++	Examen des selles se positivant 40 à 60 j après l'infestation
Ankylostomose en phase d'invasion	Urticaire		
Anguillulose	Prurit Urticaire	++ (fluctuante)	Méthode de Baermann
Loase	Cédèmes localisés, prurit	++	Recherche de microfilaries sanguines, sérologie
Bilharzioses en phase d'invasion	Prurit	+++	Sérologie 4 à 5 semaines après l'infestation
Hydatidose fissurée ou rompue	Prurit, urticaire, œdème de Quincke	++	Sérologie

distinguant les parasitoses cosmopolites de celles contractées exclusivement ou quasi exclusivement en dehors de la France métropolitaine.

## ■ Dermatoses rampantes et nodules parasitaires

Deux autres situations classiques peuvent se présenter en dermatologie parasitaire : les dermatoses rampantes et les nodules sous-cutanés.

### Dermatoses rampantes

Une des principales dermatoses rampantes est le larbush (larva migrans cutanée ankylostomienne) dont le diagnostic est clinique. [21] La larva currens, manifestation cutanée pathognomonique de l'anguillulose, a une sémiologie différente. La suspicion de larva currens doit faire demander un examen des selles avec méthode de Baermann, la sérologie de cette parasitose souvent demandée au laboratoire n'est pas pratiquée en routine. La gnathostomose peut se révéler par une dermatose rampante. C'est une parasitose du Sud-Est asiatique et d'Amérique Latine qui n'est plus exceptionnelle en Europe ou en Amérique du Nord comme pathologie d'importation. Le diagnostic est sérologique mais cet examen ne se pratique pas en France, le sérum doit être transmis à un laboratoire spécialisé en parasitologie qui se charge de l'adresser à un centre de référence.

### Nodules sous-cutanés

Les nodules sous-cutanés parasitaires sont le plus souvent des surprises d'examen anatomopathologique. L'identification précise de l'infection parasitaire à l'origine du nodule (cysticercose, onchocercose, dirofilariose, coenurose, sparganose) nécessite une confrontation entre cliniciens, anatomopathologistes et parasitologues.

- [3] McGovern TW, Williams W, Fitzpatrick JE, Cetron MS, Hepburn BC, Gentry MC. Cutaneous manifestations of African trypanosomiasis. *Arch Dermatol* 1995;**131**:1178-82.
- [4] Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, van Thiel P, Bronner U, de Frey A, et al. Cluster of African trypanosomiasis in travellers to Tanzanian national parks. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:634-5.
- [5] Vouldoukis I, Monjour L, Frommel D, Rosenheim M, Datry A, Colomb-Vallet I, et al. Prélèvement par aspiration à l'aiguille dans le diagnostic de la leishmaniose cutanée. *Presse Méd* 1987;**16**:76-7.
- [6] Vega-López F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;**16**:97-101.
- [7] Gangneux JP, Menotti J, Lorenzo F, Sarfati C, Blanche H, Bui H, et al. Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of old world Leishmania infections in an area of nonendemicity. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1419-22.
- [8] Prost A, Prod'hon J. Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage. *Méd Trop* 1978;**38**:519-32.
- [9] Boussinesq M. L'onchocercose humaine en Afrique. *Méd Trop* 1997;**57**:389-400.
- [10] Vincent JA, Lustigman S, Zhang S, Weil GJ. A comparison of newer tests for the diagnosis of onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;**94**:253-8.
- [11] Greenway C. Dracunculiasis (guinea worm disease). *CMAJ* 2004;**170**:495-500.
- [12] Grossin M. Recherche de sarcoptes. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001;**128**:69-70.
- [13] Woodley D, Saurat JH. The burrow ink test and the scabies mite. *J Am Acad Dermatol* 1981;**4**:715-22.
- [14] Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997;**133**:751-3.
- [15] Lacarruba F, Musumeci ML, Caltabiano R, Impallomeni R, West DP, Micali G. High-magnification videodermatoscopy: a new non-invasive diagnostic tool for scabies in children. *Pediatr Dermatol* 2001;**1**:439-41.
- [16] Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:1-2.
- [17] Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:74-87.
- [18] Guiguen C, Gangneux JP, Beaucaurnu JC. Myiases humaines. In: Chabasse D, Caumes E, editors. *Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères*. Paris: Elsevier; 2003. p. 33-54.
- [19] Degeilh B, Beaucaurnu JC. Tungose. In: Chabasse D, Caumes E, editors. *Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères*. Paris: Elsevier; 2003. p. 55-63.
- [20] Chandenier J. Examen parasitologique des selles. *Ann Dermatol Vénéréol* 2003;**130**:1115-8.
- [21] Verneuil L, Caumes E. Les dermatoses rampantes. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002;**129**:1191-6.

## ■ Références

- [1] Parshad S, Grover PS, Sharma A, Verma DK, Sharma A. Primary cutaneous amoebiasis: case report with review of the literature. *Int J Dermatol* 2002;**41**:676-80.
- [2] Antony SJ, Lopez-Po P. Genital amebiasis: historical perspective of an unusual disease presentation. *Urology* 1999;**54**:952-5.

M. Develoux, Maître de conférences, praticien hospitalier\* (michel.develoux@tnn.ap-hop-paris.fr).  
Service de parasitologie-mycologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Develoux M. Prélèvements parasitologiques en dermatologie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-075-C-10, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Dermatite allergique de contact

MC Jacobs  
D Tennstedt  
JM Lachapelle

**Résumé.** — La dermatite allergique de contact, encore appelée eczéma de contact, est une réaction retardée de type IV selon la classification de Gell et Coombs. Les réactions de type immédiat ne seront pas abordées dans ce chapitre.

Le bilan d'une dermatite allergique de contact nécessite la réalisation de tests épicutanés. Ceux-ci permettent de reproduire la lésion primitive (eczéma) au contact des substances auxquelles le patient s'est allergisé. Les substances utilisées dans la batterie standard européenne sont détaillées, de même que les principales séries additionnelles. La dermatite de contact est également considérée sous l'angle purement topographique. Quelques cas particuliers sont détaillés, comme l'allergie aux chaussures ou aux gants. Enfin, l'attitude thérapeutique et les conseils à prodiguer sont proposés en fin de chapitre.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Définition

La dermatite allergique de contact se caractérise par des lésions d'eczéma (en principe sous forme d'érythème, d'œdème et de vésicules intraépidermiques) apparaissant au contact de certaines substances. Schématiquement, cet eczéma survient 72 heures environ après le contact, sauf s'il s'agit d'une primosensibilisation. Dans ce cas, le temps d'apparition de l'eczéma avoisine les 10 jours. Il s'agit donc d'une réaction retardée, à médiation cellulaire (type IV) selon la classification de Gell et Coombs. La réaction allergique ne survient pas nécessairement lors du premier contact. Celle-ci peut apparaître après plusieurs mois ou années de tolérance.

## Physiopathogénie

### PÉNÉTRATION DE LA SUBSTANCE

Un prérequis au déclenchement de la réaction allergique de contact est la pénétration de la substance à travers l'épiderme. Cela implique entre autres une petite taille (en général inférieure à 500 ou 1 000 kDa), une liposolubilité suffisante pour traverser l'épiderme... On sait cependant depuis peu que même de volumineuses molécules protéiques pourraient pénétrer à travers la peau [23].

### CARACTÉRISTIQUES DE L'ALLERGÈNE

La substance allergisante est généralement un haptène, c'est-à-dire une molécule qui n'est pas intrinsèquement allergisante mais qui le devient en se fixant sur des protéines. Celles-ci ne manquent pas dans l'organisme et se caractérisent par des sites nucléophiles qui attirent les haptènes électrophiles.

Plus l'haptène est réactif, c'est-à-dire électrophile, plus le risque est grand de voir apparaître une réaction allergique. D'autres éléments interviennent cependant. La configuration spatiale (stéréochimique) peut être telle que le site électrophile n'accède pas au site nucléophile protéique. La taille de la molécule peut entraver sa pénétration cutanée.

### PHASE AFFÉRENTE : PHASE DE SENSIBILISATION

L'haptène ayant pénétré l'épiderme est internalisé par des cellules dendritiques appelées cellules de Langerhans. Celles-ci associent alors l'haptène en surface à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II. Certaines cytokines sont produites. Ces cellules migrent alors vers les ganglions régionaux et entrent en contact avec les lymphocytes T des régions paracorticales. Sous l'action de l'interleukine 1 (IL1) et de diverses lymphokines, les lymphocytes T spécifiques de l'haptène lié à la molécule de classe II prolifèrent et se dispersent dans l'organisme, plus spécialement dans la peau [23, 28].

### PHASE EFFÉRENTE : PHASE DE RÉVÉLATION

C'est le déclenchement de l'eczéma de contact. Lors d'un nouveau contact avec l'haptène, celui-ci sera de nouveau présenté par les cellules de Langerhans aux lymphocytes T mais, cette fois, cette rencontre pourra se faire dans le derme, c'est-à-dire sur place. De plus en plus de cellules seront attirées par les médiateurs cellulaires et amplifieront la réaction inflammatoire qui se traduira alors par l'eczéma. Chez un sujet sensibilisé, cette réaction s'opère environ en 48 heures.

### PROHAPTÈNE

Parfois, la substance suspectée n'est pas allergisante comme telle mais uniquement après métabolisation ou autre transformation.

### PERTE DE TOLÉRANCE

On a longtemps estimé que l'élément déterminant pour déclencher une réaction allergique de type eczémateux était la pénétration cutanée mettant en contact l'haptène, la protéine et la cellule de

Marie-Claude Jacobs : Docteur en médecine, consultante externe en dermato-allergologie.  
Dominique Tennstedt : Docteur en médecine, chef de clinique associé.  
Jean-Marie Lachapelle : Professeur, chef de service.  
Service de dermatologie, cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique.

Langerhans. Depuis peu, il a été démontré que même les plus grosses molécules comme les protéines étaient en mesure de traverser la peau. L'élément déterminant semble donc être une perte de tolérance vis-à-vis de la molécule qui a traversé la peau. La question reste posée en ce qui concerne le pourquoi de la rupture de tolérance [23].

RÉACTIONS CROISÉES, RÉACTIONS CONCOMITANTES

Les réactions croisées [19] sont intéressantes à connaître parce qu'elles permettent, dans une certaine mesure, de prédire des réactions allergiques vis-à-vis de substances apparemment différentes. Elles peuvent être subdivisées en différents sous-groupes.

- Deux molécules peuvent avoir un groupement chimique identique ou voisin avec une conformation stéréochimique relativement semblable, de telle sorte que les cellules de Langerhans ne les distinguent pas l'une de l'autre (analogie de fonction et de structure).
- Deux molécules (prohaptènes) très différentes, au départ, peuvent être métabolisées et aboutir à la formation d'un même haptène. Au sens strict du terme, il ne s'agit pas d'une vraie réaction croisée.
- On parle parfois d'allergies de groupe. En effet, plusieurs molécules différentes donnent parfois lieu à des réactions croisées en raison de la présence d'une fonction chimique commune. L'exemple le plus classique est celui des amines substituées en para sur un noyau benzénique.
- Certaines molécules, souvent associées dans l'environnement, peuvent donner lieu à une sensibilisation simultanée (cosensibilisation cobalt-nickel avec les bijoux de fantaisie), impliquant des clones lymphocytaires différents.

Épidémiologie

Connaître la prévalence de l'allergie de contact est difficile car cette connaissance implique la détection de tous les cas d'allergie ; or on peut supposer une sous-détection massive. Un bon nombre de personnes se savent allergiques aux bijoux, au sparadrap sans avoir jamais fait de tests épicutanés. Selon les études envisagées, la prévalence de l'allergie de contact varierait entre 2 et 10 % de la population [3].

Facteurs prédisposants

Il n'y a pas si longtemps, on pensait que tout le monde était égal face à l'allergie de contact. On sait actuellement qu'il peut y avoir certaines prédispositions, quoique celles-ci ne soient pas objectivables de façon routinière. Certains patients cumulent un nombre impressionnant de sensibilisations différentes laissant supposer l'existence d'un terrain particulièrement propice au développement d'allergies. Les patients atopiques ne semblent pas faire nettement plus d'allergies que les autres hormis le fait qu'ils sont plus exposés aux allergènes médicamenteux et dermocosmétiques topiques. Là encore, les études se sont succédées et souvent contredites.

Méthodes d'investigation

TESTS ÉPICUTANÉS

Pour identifier la substance à l'origine d'un eczéma de contact, la méthode la plus simple consiste à reproduire une telle lésion à l'aide de la substance suspectée. Les tests épicutanés sont généralement réalisés sur le haut du dos parce que la surface y est suffisamment grande pour y appliquer de nombreuses substances. On considère que la réactivité de la peau du dos est comparable à la réactivité d'autres zones du corps.

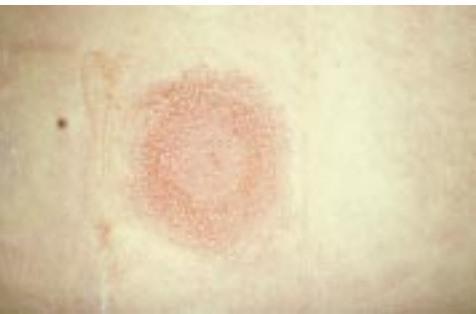
Tableau I. – Critères de lecture selon l'ICDRG.

-	Test négatif
+?	Réaction douteuse ; léger érythème
+	Réaction légère ; érythème, œdème, infiltration légère
++	Réaction forte ; érythème, œdème, infiltration et vésicules
+++	Réaction très forte ; érythème, œdème, infiltration, vésicules confluentes, bulles
IR	Test irritatif
NT	Non testé

ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group



1 Test positif + : œdème et érythème.



2 Test positif ++ : œdème, érythème et vésiculation.

Les substances testées sont appliquées sur la peau et maintenues sous occlusion pendant 48 heures. Au bout de ce laps de temps, les réactions ne sont pas encore terminées et la lecture proprement dite interviendra plus tard.

Différents types de sparadraps peuvent être utilisés. Les plus courants sont les Finn Chambers® constitués de cupules discoïdes de 8 mm, en aluminium, fixées sur un sparadrap hypoallergénique. Il existe aussi des supports de tests avec chambres en plastique (polyéthylène ou polypropylène) de forme carrée comme les chambres de Hayes® ou les IQ Chambers®.

LECTURE DES TESTS

La réaction allergique se développant en 2 à 3 jours, la lecture du test se fait généralement vers la 72<sup>e</sup> ou la 96<sup>e</sup> heure. Pour certaines substances, il peut être utile de relire le test vers le septième jour (corticostéroïdes par exemple). La réaction d'eczéma est évaluée selon les critères proposés par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (tableau I) (fig 1, 2, 3).

En plus de la lecture proprement dite, une interprétation des tests est nécessaire. En effet, selon la nature des allergènes testés, une faible réaction peut avoir plus ou moins de signification. Certaines réactions d'irritation sont parfois difficiles à distinguer de réactions allergiques mais surviennent préférentiellement avec certaines substances qui doivent être connues. Ces réactions d'irritation n'ont aucune signification et proviennent uniquement de l'occlusion prolongée nécessaire à la réalisation des tests.



**3** Test positif +++ : œdème, érythème et vésicules confluentes.

### RECHERCHE DE PERTINENCE

La lecture des tests n'est que la première étape du diagnostic. La recherche de pertinence des tests, actuelle ou ancienne, en est la seconde et la plus importante. Il s'agit en fait d'établir un lien entre le test et les manifestations présentées par le patient. Une codification basée sur le degré de pertinence actuelle et ancienne d'une réaction a été proposée [15].

### PHOTOPATCHTESTS

Certaines substances ne deviennent allergisantes qu'après avoir été modifiées par une exposition aux rayons ultraviolets. Ce sont principalement les UVA qui sont en cause mais les UVB peuvent également intervenir.

Pour réaliser des photopatchtests, les substances à tester sont d'abord appliquées en double exemplaire sur le dos du patient. Après 48 heures, l'un des exemplaires est ôté et le dos est exposé à 5 ou 10 J d'UVA, selon les écoles. La lecture proprement dite s'effectue 48 heures plus tard. Une positivité sur la zone exposée aux UVA avec négativité sur la zone non exposée signe une photoallergie pure.

### FAUX POSITIFS

Comme mentionné plus haut, certaines substances donnent facilement des réactions d'irritation dans les conditions d'utilisation du test. Elles doivent être différenciées d'une réelle réaction allergique. Cette observation survient très souvent avec le formaldéhyde ou la cocamidopropylbétaine mais aussi avec le chrome, le fragrance mix, la lanoline, le chlorométhylisothiazolinone/méthylisothiazolinone, les parabens et le propylène glycol. Il peut être utile de retester ces substances et, éventuellement, de les diluer pour mieux interpréter la réaction.

Certains tests peuvent donner une vasodilatation pure à ne pas qualifier de réaction faible. Cette vasodilatation survient fréquemment avec les corticostéroïdes.

Le support du patchtest peut exceptionnellement donner une réaction allergique, surtout avec les Finn Chambers® en aluminium.

### FAUX NÉGATIFS

– Les rayons ultraviolets diminuent le nombre de cellules de Langerhans et donc la réactivité de la peau. Il faut en tenir compte lors de la réalisation des tests.

– Certaines substances sont parfois testées à des concentrations trop faibles. C'est un problème fréquent lorsqu'on teste des produits dits « finis » (généralement constitués de plusieurs ingrédients en faible concentration). D'autres molécules passent parfois difficilement la barrière épidermique et il peut être utile d'éliminer quelques couches cellulaires de la couche cornée. Ceci peut se réaliser en collant et décollant quelques fois sur l'emplacement des tests un sparadrap ou un papier collant (*stripping*). Cette méthode est recommandée, entre autres, pour tester les collyres médicamenteux.

– La lecture a peut-être été trop précoce. Certaines substances nécessitent au moins 96 heures pour apparaître (la néomycine, parfois la paraphénylènediamine) d'autres 5, 6, voire 7 jours (les corticostéroïdes).

– Un test antérieurement positif peut apparaître faussement négatif lorsque l'éviction de l'allergène a été complète. La petite quantité du test et la lecture après 4 jours n'ont peut-être pas permis un recrutement suffisant de lymphocytes-mémoire pour exprimer la réaction. La dermatite allergique se remanifestera cependant rapidement si le patient s'expose à nouveau à l'allergène.

– L'allergène testé n'est pas adéquat. Cela peut-être le cas d'une allergie due à une impureté plutôt qu'au produit fini (une telle suspicion existe dans l'allergie à l'alcool cétylstéarylique).

– Deux allergènes contenus dans la même préparation pourraient « s'éteindre » mutuellement (phénomène d'extinction ou de *quenching*). Ceci s'observe avec les parfums, en particulier.

– Certaines médications influencent la réactivité de la peau comme les immunosuppresseurs tels les corticostéroïdes ou la cyclosporine. D'autres médicaments ont également été épinglés [18].

### TEST OUVERT ET TEST SEMI-OUVERT

Ils sont parfois utilisés lorsque l'on craint des réactions d'irritation, en particulier avec les produits industriels. Dans le test ouvert, la substance est appliquée sur la peau et laissée à l'air ; dans le test semi-ouvert, on ne recouvre la peau enduite de produit qu'après l'avoir laissé sécher.

### TEST D'APPLICATION OUVERT RÉPÉTÉ

Lorsqu'on suspecte la présence d'une réaction faussement négative, il est possible de demander au patient de réaliser un test ouvert répétitif (*repeated open application test* [ROAT]). Ce test consiste à appliquer sur une petite surface de l'avant-bras le produit suspect, sans le couvrir, à raison de deux fois par jour pendant 7 à 14 jours. Les substances classiquement testées de cette manière sont les produits cosmétiques (crèmes hydratantes, fond de teint, ...). Cette méthode ne convient pas aux savons, aux démaquillants ou aux shampooings qui donnent souvent des réactions d'irritation lorsqu'ils sont testés sans être rincés. Ce test a l'inconvénient de nécessiter la participation active du patient et donc d'être difficilement contrôlé.

### TEST D'USAGE

Il est parfois nécessaire de demander au patient de réappliquer certains produits sur le site de la dermatite afin de vérifier le rôle joué par ceux-ci.

### QUELLES SUBSTANCES TESTER ?

L'European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) a créé la batterie standard européenne (*tableau II*), régulièrement mise à jour, qui regroupe 22 substances couramment impliquées dans les eczémas de contact. Une 23<sup>e</sup> substance est laissée en option pour les pays qui le souhaitent. Il s'agit de la primine, l'allergène principal de la primevère. Dans certains pays, les dermatologues y ajoutent encore quelques substances qu'ils jugent utiles. Cette série de tests est utilisée systématiquement lors d'un bilan d'allergie de contact. Elle a l'avantage de déceler certaines allergies qu'un interrogatoire ne permet pas toujours de suspecter.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que cette série de tests n'intervient que dans un bilan général mais s'avère souvent insuffisante pour examiner une dermatite dans un contexte plus spécifique, par exemple professionnel. On y adjoint donc fréquemment d'autres séries de tests qui sont choisies en fonction des données anamnestiques : séries de tests de coiffure, d'huiles industrielles, de caoutchoucs, de colles et plastiques, de substances pharmaceutiques (*tableau III*).

Même si elles sont très utiles, il ne faut pas se reposer totalement sur l'existence de séries toutes prêtes. Elles doivent être régulièrement évaluées et éventuellement complétées en fonction de l'anamnèse et de l'évolution des techniques ou du domaine d'investigations.



Tableau II. – Batterie standard européenne selon l’EECDRG (version 1993).

1. Bichromate de potassium	0,5 % (vaseline)
2. Sulfate de néomycine	20 % (vaseline)
3. Thiuram mix	1 % (vaseline)
4. Paraphénylènediamine (base libre)	1 % (vaseline)
5. Chlorure de cobalt	1 % (vaseline)
6. Benzocaïne	5 % (vaseline)
7. Formaldéhyde	1 % (eau)
8. Colophane	20 % (vaseline)
9. Clioquinol	5 % (vaseline)
10. Baume du Pérou	25 % (vaseline)
11. N-isopropyl-N’-phényl-paraphénylènediamine	0,1 % (vaseline)
12. Alcools de laine	30 % (vaseline)
13. Mercapto mix	2 % (vaseline)
14. Résines époxy	1 % (vaseline)
15. Parabens mix	12 % (vaseline)
16. Résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde	1 % (vaseline)
17. Fragrance mix	8 % (vaseline)
18. Lactones sesquiterpéniques	0,1 % (vaseline)
19. Quaternium 15	1 % (vaseline)
20. Sulfate de nickel	5 % (vaseline)
21. Chlorométhylisothiazolinone / méthylisothiazolinone	0,01 % (eau)
22. Mercaptobenzothiazole	2 % (vaseline)
23. Primine	0,01 % (vaseline)

EECDRG : European Environmental and Contact Dermatitis Research Group.

Tableau III. – Exemple de séries additionnelles.

Acrylates	Fragrance mix : déclinaison des huit substances
Additifs du caoutchouc	Filtres solaires
Arômes et épices	Huiles industrielles
Boulangerie	Médicaments
Coiffure	Mercuriels
Colles et plastiques	Pesticides
Colorants vestimentaires	Photoallergènes
Conservateurs	Photographie
Corticostéroïdes	
Cosmétiques	

Cela nécessite, entre autres, de tester les produits utilisés par les patients. Selon sa nature, le produit est testé après dilution et vérification du pH. Il n’est pas appliqué sur la peau si le pH est supérieur à 9 ou inférieur à 4.

Des tests peuvent aussi être réalisés avec des matériaux solides que l’on râpe en poudre ou en copeaux. Ceux-ci ne doivent cependant pas être trop durs sous peine de blesser ou d’irriter le site d’application. Cette méthodologie est utilisée avec des morceaux de tissus, de chaussures, des montures de lunettes, etc. De véritables extractions physicochimiques sont parfois réalisées, surtout avec les végétaux.

BATTERIE STANDARD EUROPÉENNE (tableau II) [29]

■ Bichromate de potassium (0,5 % vaseline)

C’est l’allergène le plus fréquent chez l’homme de par sa présence dans le ciment. Il est aussi présent dans l’eau de Javel jaune, non pas en France mais en Belgique, en Italie, en Espagne et dans les pays du Maghreb. Il est également responsable des allergies au cuir où il est utilisé comme agent de tannage. De très nombreuses autres sources rencontrées essentiellement en milieu professionnel sont recensées.

Le chrome hexavalent et le chrome trivalent sont tous deux sensibilisants, le deuxième beaucoup plus que le premier mais le chrome hexavalent pénètre plus facilement à travers la peau. En revanche, le chrome métal n’est pas sensibilisant [9].

Pour une raison mal expliquée, la dermatite allergique due aux sels de chrome se caractérise par une importante chronicité (nombreuses années, surtout en ce qui concerne l’atteinte des mains) malgré l’arrêt du contact.

Tableau IV. – Noyau benzénique avec amine substituée en para : réactions croisées possibles.

Acide para-aminobenzoïque (PABA) (filtre solaire)
Paratoluènediamine, para-aminodiphénylamine (coiffure)
Para-aminophénol, para-amino-azobenzène et dérivés azoïques (colorants)
Diaminodiphénylméthane (intermédiaire pour la synthèse de colorants et de caoutchoucs)
Anesthésiques locaux du groupe des esters comme la procaine, la benzocaïne, la tétracaïne et la butacaïne
Sulfamidés antibactériens ou antidiabétiques

■ Sulfate de néomycine (20 % vaseline)

Cet antibiotique local qui devrait tomber en désuétude est à l’origine de nombreuses sensibilisations de par son utilisation prolongée sur des ulcères de jambe par exemple. Il est également très couramment utilisé dans la sphère ORL. On peut s’attendre à certaines réactions croisées avec d’autres antibiotiques du groupe des aminosides ayant des structures proches comme la gentamycine, la kanamycine, l’amikacine, la paromomycine et la tobramycine [13, 26]. Ce test se positive bien souvent après le troisième jour et une lecture tardive s’impose donc.

■ Thiuram mix (1 % vaseline)

Il s’agit d’un mélange de quatre accélérateurs de la vulcanisation du caoutchouc naturel : les tétraméthylthiurame disulfure et monosulfure, le tétraéthylthiurame disulfure et le dipentaméthylènthiuram disulfure (chacun à 0,25 %). Ce sont les additifs le plus fréquemment en cause dans les allergies de type retardé au caoutchouc. Certains d’entre eux sont encore utilisés comme pesticides ou scabicides. Le disulfure de tétraéthylthiurame, mieux connu sous le nom de disulfirame, est utilisé dans la désintoxication alcoolique.

■ Paraphénylènediamine (base libre) (PPD) (1 % vaseline)

Également connue sous le nom de diaminobenzène, cette substance est utilisée pour les teintures capillaires. Selon son degré d’oxydation, différentes colorations peuvent être obtenues. Elle est utilisée dans les teintures dites permanentes. La PPD est un allergène fort et peut être à l’origine d’un bon nombre de réactions croisées. C’est le représentant des amines substituées en para sur un noyau benzénique (tableau IV).

■ Chlorure de cobalt (1 % vaseline)

Le métal et ses sels sont allergisants. Ils donnent généralement lieu à une sensibilisation concomitante avec les sels de chrome, dans le ciment et avec le nickel. Une sensibilisation isolée est plus rare. Il est utilisé comme pigment bleu ainsi que comme catalyseur dans l’industrie du caoutchouc et du plastique.

■ Benzocaïne (5 % vaseline)

Il s’agit d’un anesthésique local faisant partie du groupe des esters de l’acide para-aminobenzoïque au même titre que la procaine, la tétracaïne et la cocaïne. Des réactions croisées sont donc fréquentes au sein de ce groupe. On observe également un certain nombre de réactions croisées avec la PPD. En revanche, l’utilisation des anesthésiques locaux du groupe des amides (lidocaïne, bupivacaïne, prilocaïne) peut se faire sans crainte. Il faut se souvenir de ses utilisations cutanée et muqueuse : dans les sphères ORL, dermatologique, stomatologique, gynécologique et anale.

■ Formaldéhyde (1 % eau)

Le formaldéhyde ou formol est largement répandu dans notre environnement. En cosmétique et en dermopharmacie il peut être utilisé comme conservateur mais est généralement remplacé par des molécules dites libératrices de formol (tableau V). La quantité de

Tableau V. – Libérateurs de formol.	
Utilisation en cosmétique et dermopharmacie	Utilisation industrielle
Quaternium 15 DMDM hydantoïne Bromo-nitropropane-diol (Bronopol®) Diazolidinyl urée Imidazolidinyl urée Hexaméthylènetétramine	Grotan BK Oxazolidine ...

formol libérée peut dépendre du pH ou de la température. De nombreux produits d’entretien ménagers ou industriels en contiennent également, de même que bon nombre de produits médicamenteux et paramédicaux. Il ne faut pas oublier son utilisation large dans l’industrie du papier et du textile. Le formaldéhyde peut être à l’origine de sensibilisations aux résines phénol-formaldéhyde, mélamine-formaldéhyde ou urée-formaldéhyde, utilisées entre autres dans l’industrie des colles et des matières plastiques.

■ Colophane (20 % vaseline)

La colophane est une résine d’origine naturelle provenant de différentes variétés de pins. Comme tout produit naturel, sa composition exacte varie donc au gré des provenances. Les différents acides résiniques constitutifs de la colophane sont allergisants de même que certains produits d’oxydation. L’allergène principal est l’acide abiétique. Un allergène secondaire est l’alcool hydroabiétique (Abitol®). La colophane a une utilisation extrêmement répandue. Elle est utilisée comme colle dans beaucoup de sparadraps parfois même dits hypoallergéniques. Elle peut être présente dans les chaussures, les bottes de caoutchouc, sur certains papiers, dans la colle des timbres. Elle est encore utilisée dans certains produits d’entretien, encaustiques, etc.

Une allergie à la colophane traduit occasionnellement une sensibilisation aux parfums.

■ Clioquinol (Chinoform) (5 % vaseline)

Il est également connu sous le nom de Vioforme® (iodochlorhydroxyquinoléine). Le clioquinol est un antiseptique antibactérien local et général, également utilisé en médecine vétérinaire. Il sert encore en agriculture et peut être présent dans les colles et le papier. Il peut exister des réactions croisées entre le clioquinol et le chlorquinaldol, la nivaquine et la quinine. Une réaction généralisée lors de la prise de ces molécules par voie générale est possible.

■ Baume du Pérou (25 % vaseline)

Il s’agit d’une oléorésine provenant d’un arbre d’Amérique centrale, le Myroxylon pereirae. Selon les années et son origine, sa composition peut fortement varier. À l’heure actuelle, sa composition n’est pas encore bien connue, surtout en ce qui concerne la fraction résineuse. Un test positif pour le baume du Pérou traduit généralement une sensibilisation aux parfums quoiqu’il soit également utilisé tel quel dans de nombreux topiques à visée cicatrisante. C’est sous le nom de Myroxylon pereirae que sa présence est dorénavant mentionnée sur les produits de dermopharmacie.

L’utilisation du baume du Pérou est beaucoup plus large que la cosmétologie. On le trouve dans les produits d’entretien ou les produits industriels divers. Certaines personnes sensibilisées au baume du Pérou présentent une dysidrose lorsqu’elles consomment des aliments contenant certaines fractions de baume du Pérou (tableau VI).

■ N-isopropyl-N’-phénylparaphénylènediamine (IPPD) (0,1 % vaseline)

L’IPPD est une amine utilisée comme antioxydant et inhibiteur de la polymérisation dans l’industrie du caoutchouc et des huiles

Tableau VI. – Sources alimentaires des allergènes du baume du Pérou.	
Agrumes (pelures) : orange, citron, mandarine, pamplemousse, bergamote... qu’elles soient utilisées en pâtisserie, dans des jus, des apéritifs ou telles quelles Limonades (constituants provenant d’agrumes, arômes) Marmelades, confitures, cakes	Arômes divers utilisés pour parfumer les pâtisseries, le thé, le tabac, des pastilles pour la gorge, ...  Clous de girofle  Cannelle Vanille Curry Eugénol Chocolat



4 Allergie de contact à la lanoline d’une crème de massage chez un kinésithérapeute. La lanoline peut donner une réaction intense.

minérales. Il est principalement présent dans les caoutchoucs noirs à haute résistance, surtout à leur surface et un contact minime peut suffire à provoquer ou entretenir un eczéma de contact. Des cas de dermatite eczémateuse et purpurique [7] ont été décrits, de même que des cas de dermatite lichénoïde [1].

■ Alcools de laine (30 % vaseline)

Ils proviennent de la graisse de laine produite à partir de la sécrétion sébacée du mouton. La composition exacte de la graisse n’est pas complètement connue et dépend du lot. Elle intervient dans la fabrication de la lanoline qui est un mélange d’alcools gras et de stérols. La lanoline est fortement hydrophile mais insoluble dans l’eau. Les alcools de laine plus ou moins modifiés sont encore présents dans l’eucérine, l’onguent aqueux, l’Amerchol L101. La lanoline et ses dérivés sont très répandus en cosmétologie et dans l’industrie pharmaceutique (fig 4). La lanoline est parfois mentionnée sous son nom latin d’adepts lanae. La sensibilisation aux alcools de laine provient de son utilisation en cosmétologie, en dermopharmacie, en pharmacie, surtout dans les préparations cicatrisantes. En milieu professionnel, les alcools de laine sont présents dans certaines crèmes barrières, dans le suif, les produits pour isolation de câbles électriques, etc.

L’importance à accorder à la lanoline dans l’allergie de contact ne fait pas l’unanimité [14]. Il s’agit en tout cas d’un allergène non négligeable lorsqu’il est appliqué sur une peau déjà fragilisée (jambes variqueuses, par exemple).

■ Mercapto mix (2 % vaseline)

2-mercaptobenzothiazole (MBT) 0,5 %, N-cyclohexyl-2-benzothiazole sulphénamide (CBS) 0,5 %, 2,2’-dibenzothiazyl disulfure (MBTS) 0,5 %, morpholinyl mercaptobenzothiazole (MBS) 0,5 %. C’est un mélange d’accélérateurs et d’antioxydants de nombreux caoutchoucs.

Tableau VII. – Fragrance mix.

Alcool cinnamique
Aldéhyde cinnamique
Eugénol
Géranol
Hydroxycitronellal
Isoeugénol
Mousse de chêne
Sorbitan sesquioléate (émulsifiant augmentant la biodisponibilité du test)

■ Résines époxy (1 % vaseline)

Ces résines sont utilisées dans l’industrie plastique. Ce sont des macromolécules linéaires synthétisées à partir de la condensation d’épichlorhydrine et d’un diol. Les oligomères de poids moléculaire faible (340 kDa) sont les plus allergisants. À côté de ces résines époxy, une multitude d’additifs différents peuvent aussi être sensibilisants. Les époxy sont sensibilisantes dans les plastiques, surtout au moment de leur fabrication. Elles sont également répandues dans les peintures, les vernis, les colles (en particulier, celles à deux composants). Les époxy peuvent être responsables d’allergies aéroportées.

■ Parabens mix (12 % vaseline)

Ce test est un mélange de quatre parabens différents utilisés comme conservateurs : les parahydroxybenzoates de propyle de butyle, de méthyle et d’éthyle (chacun à 3 %). On y recourt non seulement en cosmétologie, en dermopharmacie et dans les médicaments mais aussi dans l’alimentation et en milieu industriel. Parmi les conservateurs, ce sont les moins sensibilisants. Ils deviennent sensibilisants principalement s’ils sont utilisés sur une peau abîmée. Même une fois sensibilisés, beaucoup de patients continuent à les tolérer sur une peau saine. Ceci a été appelé par divers auteurs le « paraben paradox ». Étant donné leur très large utilisation, une éviction complète est difficile. Heureusement, l’éviction alimentaire n’est pas souvent requise.

Bien qu’il s’agisse d’un noyau benzénique avec substitution en para, il faut noter que le substituant n’est pas une amine mais un hydroxyle. Les réactions croisées avec la PPD sont rares [26].

■ Résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde (1 % vaseline)

Il s’agit d’une colle utilisée couramment pour les caoutchoucs, les cuirs (bracelet de montre, ceintures, chaussures), les plastiques, etc. Les réactions croisées avec le formol sont possibles mais peu fréquentes.

■ Fragrance mix (8 % vaseline)

Ce test est un mélange de huit parfums (tableau VII) émulsionnés avec du sorbitan sesquioléate. Ce test permet de détecter jusqu’à 80 % d’allergies aux parfums. Les patients allergiques aux parfums ne sont pas nécessairement sensibilisés à une seule molécule. Au contraire, ils sont assez souvent polysensibilisés, entre autres à des molécules absentes du mix. C’est pourquoi ce test est également considéré comme un marqueur pour les allergies aux parfums. Cette remarque est également valable pour le baume du Pérou. Ce sont d’ailleurs des tests assez souvent simultanément positifs. L’association avec la positivité pour la colophane, autre substance naturelle, n’est pas rare non plus. La recommandation qui découle de l’allergie au fragrance mix est l’éviction des produits parfumés. Il ne faut cependant pas oublier que ce sont des allergènes aéroportés par excellence. Les parfums hypoallergéniques ne sont pas nécessairement inoffensifs pour les personnes allergisées. Un test ouvert répété peut s’avérer utile.

■ Lactones sesquiterpéniques (mix) (0,1 % vaseline)

Le mélange de lactones sesquiterpéniques de la batterie standard comprend l’alantolactone (Érémophilanolide), le costunolide

Tableau VIII. – Représentants des principales familles de lactones.

Guaïanolide
Pseudoguaïanolide
Xanthanolide
Érémophilanolide
Eudesmanolide
Germacranolide

(Germacranolide) et le déhydrocostuslactone (Guaïanolide). Les lactones sesquiterpéniques sont essentiellement présentes dans différentes plantes de la très grande famille des composées (Compositae). Elles ne sont cependant pas l’apanage exclusif des composées. Elles se rencontrent également dans la famille des lauracées, dont fait partie le laurier noble et dans le Frullania (Frullaniacée).

L’alantolactone se trouve dans l’Inula helenium (grande aunée), le costunolide et le déhydrocostuslactone sont présents dans l’huile de costus utilisée en parfumerie et proviennent du Sanssurea lapa. Il existe six grandes familles de lactones sesquiterpéniques selon la structure de leur squelette carboné (tableau VIII). Les réactions croisées s’observent de manière préférentielle entre lactones d’une même famille sans que cela soit systématique [16, 20].

Bien que très utile, le mélange proposé dans la batterie standard ne peut cependant pas être considéré comme un marqueur pour toutes les allergies aux lactones sesquiterpéniques puisqu’il lui manque des représentants des trois autres familles et plus particulièrement, le frullanolide (Eudesmanolide). Ce dernier est l’agent allergisant du Frullania (qui ne fait pas partie de la famille des composées mais de la famille des hépatiques) qui pousse sur le tronc de certains arbres et est à l’origine de certaines dermatites actiniques chroniques.

L’allergie aux lactones peut être aéroportée, surtout lorsqu’il s’agit d’une allergie au Frullania ou à d’autres plantes composées. Les fleuristes peuvent également présenter des lésions d’eczéma de contact simple (chrysanthèmes, marguerites, gerbera, camomille, dahlia, asters, ...). Certaines pommades à l’arnica, à la camomille, au calendula ou au laurier sont allergisantes de par la présence de lactones. Celles-ci ne sont toutefois pas détectées par ce mix. La laitue, l’endive, le chicon font également partie de la famille des composées et peuvent provoquer une chéilite de contact.

Les lactones peuvent être à l’origine de photosensibilisations et bon nombre de patients atteints de dermatite actinique chronique y sont allergiques [22].

■ Quaternium 15 (1 % vaseline)

C’est un conservateur libérateur de formol utilisé en cosmétologie et dermopharmacie. Il peut être allergisant par lui-même ou par le formol qu’il libère.

■ Sulfate de nickel (5 % vaseline)

C’est le premier allergène chez la femme (fig 5). Il est principalement présent dans les bijoux de fantaisie et dans le métal d’utilisation courante [21] (boutons métalliques, fermetures éclair, pinces, agrafes, pièces de monnaie, outils, etc). Une grande cause d’allergie au nickel provient du perçage des oreilles dans l’enfance. Non seulement les boucles d’oreilles mais également les « perceuses » et l’appareil pour percer les oreilles doivent être constitués de métal ne larguant pas de nickel. Il semblerait que le port d’un appareil dentaire avant le perçage des oreilles joue un rôle préventif dans le développement d’allergies de contact. Les patients allergiques au nickel ont assez souvent une sensibilisation concomitante avec le cobalt. Une sensibilisation simultanée au palladium est encore bien plus fréquente. Des études ont montré qu’il s’agissait très vraisemblablement d’une réaction croisée, les deux métaux appartenant à la même famille, dans le tableau de Mendeléeff. Ce dernier métal donne souvent une réaction positive s’il est systématiquement testé mais la pertinence de ce test ne semble pas très grande. Il est utilisé avec d’autres métaux, souvent l’or, en





**5** Allergie de contact au nickel d'une boucle d'oreille. L'eczéma débordé de la zone en contact avec le nickel.



**6** Dermate de contact aéroportée due aux résines époxy chez un ouvrier du bâtiment.

bijouterie, et il n'est pas certain qu'il soit fort largué<sup>[8]</sup>. On l'utilise également en dentisterie où il cause parfois des stomatites ou des gingivites en regard de l'appareillage dentaire.

Le nickel est encore présent dans l'alimentation et de nombreux auteurs se sont penchés sur la question de savoir si l'ingestion de nickel joue ou non un rôle dans l'eczéma. Il semble certain qu'il puisse participer à l'entretien d'un eczéma mais les auteurs ne sont pas unanimes quant à la forme clinique présentée. C'est dans la dysidrose que son rôle est le plus incontesté, quoiqu'il ne soit pas automatique. Moyennant surveillance, un test de provocation orale peut être proposé. Il consiste à administrer au patient 25 mg de sulfate de nickel dans une gélule (5,6 mg de nickel) et à observer son effet sur la dermatite dans les heures et les jours qui suivent. Un régime d'éviction du nickel peut alors s'avérer utile bien que fort difficile à réaliser. Il est parfois plus facile de prescrire du disulfirame, quoique celui-ci nécessite une abstinence complète d'alcool. L'effet bénéfique du disulfirame se fait très rapidement sentir lorsque le nickel est responsable d'une dysidrose.

L'allergie au nickel peut encore se présenter sous d'autres formes comme une vasculite.

#### ■ **Chlorométhylisothiazolinone/méthylisothiazolinone (0,01 % eau)**

C'est sous ce nom que ce conservateur doit apparaître sur les produits cosmétiques auxquels il est ajouté bien qu'il soit mieux connu sous le nom de Kathon CG®. Il est caractérisé par un large spectre et a l'avantage de pouvoir être utilisé en très faible concentration. Malheureusement il s'est aussi révélé être un bon allergène. Actuellement, son usage est principalement réservé aux produits de rinçage (*rinse off*) comme les shampooings, les savons liquides, plutôt qu'aux produits destinés à rester sur la peau (*leave on*). Les isothiazolinones sont également utilisées en milieu industriel dans les produits aqueux (liquides de refroidissement divers, émulsions aqueuses diverses). Le test épicutané peut être irritant mais, inversement, les réactions peuvent aussi apparaître faussement irritantes et la biopsie permet parfois de confirmer la réelle allergie. Toutes les isothiazolinones ne donnent pas nécessairement des réactions croisées.

#### ■ **Mercaptobenzothiazole (2 % vaseline)**

Il s'agit encore d'un additif du caoutchouc également présent, mais à concentration moindre, dans le mercapto mix.

#### ■ **Primine (0,01 % vaseline)**

Il s'agit de l'allergène principal de la primevère (*primula obconica*). Le test n'a pas une sensibilité excellente mais il est très spécifique et sa présence dans une batterie standard est très utile même si cette allergie n'est pas d'une grande fréquence dans nos pays. En effet, cette allergie est généralement découverte par hasard.

## Eczémas particuliers

### ECZÉMA AÉROPORTÉ

Il se caractérise par une distribution topographique particulière. Les molécules ou particules aéroportées s'accumulent préférentiellement dans les plis cutanés : les rides du front, les sillons nasogéniens,

l'espace sous-mentonnier, les paupières et en débordent plus ou moins fortement. Les zones rétroauriculaires peuvent être typiquement atteintes. On note parfois une accumulation des poussières à l'encolure et aux emmanchures.

De nombreux allergènes peuvent donner lieu à une allergie aéroportée. Il peut s'agir de parfums, de vapeurs diverses. On peut citer les sels de chrome du ciment, les résines époxydiques (*fig 6*), la sciure de bois, les médicaments comme le propacétamol (Pro-Dafalgan®).

### ECZÉMA PHOTOALLERGIQUE

La disposition de l'eczéma peut être très suggestive d'un eczéma photoallergique. Les zones exposées sont prioritairement atteintes bien qu'à la longue les lésions puissent déborder en zones couvertes. Lorsque le visage est atteint, les plis du visage sont plutôt épargnés de même que, de manière très caractéristique, la zone sous-mentonnière, le haut du cou et la zone rétroauriculaire. Les paupières sont également peu atteintes.

Les molécules en jeu ne donnent pas de réactions lorsqu'elles n'ont pas été exposées à la lumière. Ce sont le plus souvent les UVA qui modifient l'allergénicité d'une molécule mais les UVB en seraient également capables. La molécule peut avoir été posée sur la peau ou peut y aboutir après administration par voie générale (fénofibrate, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS],...).

À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de batterie européenne de photoallergie. Cela tient au fait que l'importance à accorder aux différents photoallergènes ne fait pas encore l'unanimité (*tableau IX*)<sup>[24]</sup>. Certaines molécules ne donnent lieu qu'à des réactions de photoallergie tandis que d'autres ne sont qu'accessoirement à l'origine de telles réactions. Un certain nombre de photoallergènes sont tombés en désuétude.

On pourrait ajouter à cette liste de nombreuses substances comme le kétoprofène (Kétum®, Fastum®), la chlorproéthazine (Neuripleg®), l'olaquinox,....<sup>[24]</sup>

De nombreux médicaments administrés par voie générale (*tableau X*) peuvent donner lieu à des photosensibilisations, soit par mécanisme phototoxique, soit par mécanisme photoallergique<sup>[30]</sup>. Les photopatchtests ne sont cependant pas nécessairement positifs. Des investigations photobiologiques plus approfondies doivent alors être réalisées.

### ECZÉMA MANUPORTÉ

Il se rencontre principalement au visage et plus spécifiquement aux paupières mais peut, a priori, se localiser n'importe où. Un exemple classique est l'allergie à la résine tosylamide/formaldéhyde (anciennement connue sous le nom de résine toluène sulfonamide

Tableau IX. – Substances testées dans la batterie standard française des photopatchtests.

Triclosan	Prométhazine
Tribromosalicylanide	Chlorpromazine
Tétrachlorosalicylanide	Chlorhexidine
Bithionol	Mousse de chêne
Fentichlor	Frullania
Hexachlorophène	Goudrons de bois mix
Écrans solaires :	Lactones mix
Mexoryl sx	Musk ambrette
Oxybenzone ou benzophénone 3	Fragrance mix
2-Ethylhexyl diméthylaminobenzoate ou octyl diméthyl PABA (INCI)	6-Méthylcoumarine
2-Ethylhexyl paraméthoxycinnamate ou octyl méthoxycinnamate	Baume du Pérou
Isoamyl-p-méthoxycinnamate	Formaldéhyde
Isopropylidibenzoylméthane	Dichromate de potassium
2-Hydroxy-méthoxyméthyl benzophénone	Chlorure de cobalt
Benzophénone-4	Sulfate de nickel
3-4 Méthylbenzylidène camphre	Sulfate de quinine
Acide 5 phényl benzimidazol sulfonique	
PABA	

Tableau X. – Substances photosensibilisantes par voie interne.

Mécanisme habituel	Phototoxicité	Photoallergie
AINS	+	+
Carbamazépine	-	+
Fibrates	-	+
Imipramine et dérivés	+	+
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	-	+
Phénothiazines	+	+
Quinidiniques	+	+
Quinolones	+	
Sulfamidés diurétiques	+	+
Sulfamidés hypoglycémiants	-	+
Sulfamidés antimicrobiens	+	+
Tétracycline	+	-
Thiazides	+	+

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

formaldéhyde) des vernis à ongles. Elle ne se manifeste que tardivement sur le pourtour des ongles alors que l’eczéma des paupières, du visage et du cou prédomine.

ECZÉMA PAR PROCURATION

Une localisation asymétrique d’un eczéma doit faire envisager la possibilité d’un contact avec un produit véhiculé par quelqu’un d’autre. Une personne peut, par exemple, s’allergiser au produit de la permanente de son conjoint par contact avec ses cheveux.

ECZÉMA PAR VOIE INTERNE

Aucun terme satisfaisant n’a été retenu à l’heure actuelle. Les Anglo-Saxons parlent de *systemic contact dermatitis*. Il s’agit d’un eczéma déclenché par la prise d’un médicament par voie générale alors que le sujet avait été sensibilisé au préalable par la même molécule ou par une molécule semblable par voie topique. Le contraire peut également se concevoir. Le patient déclenche un eczéma de contact après application d’un topique alors qu’il avait été exposé au préalable, par voie générale, à une molécule identique ou voisine. Cela peut se produire avec les aminosides (gentamycine et néomycine), avec les corticostéroïdes ou les AINS par exemple. De façon caractéristique, l’eczéma se développe de manière très symétrique sur le corps.



7 Dermatitis de contact aux protéines. Noter le périonyxis.

DERMATITE DE CONTACT AUX PROTÉINES

La dermatite de contact aux protéines peut donner le change pour une dermatite atopique. Il s’agit très généralement d’une atteinte d’allure chronique. Cet eczéma est provoqué par des molécules de poids moléculaire élevé : les protéines. Ces protéines donnent d’abord une sensation de prurit avec éventuellement une papule urticarienne et ce n’est que par la suite qu’une réaction eczémateuse apparaît.

Il s’agit d’un problème rencontré plus particulièrement en boucherie ou en poissonnerie mais aussi chez les vétérinaires. On l’observe également avec des protéines végétales, comme le latex par exemple. En boulangerie, c’est plus particulièrement l’alpha-amylase, un améliorant de la farine, qui peut donner ce type de manifestations. Le pourtour périunguéal est le plus souvent atteint, avec une extension éventuelle au dos des mains (fig 7).

À la différence des eczémas de contact classiques, la détection de la dermatite de contact aux protéines ne se fait pas par des tests épicutanés mais bien par des *prick tests* ou des tests de scarification avec, éventuellement, occlusion subséquente (*scratch chamber test*). C’est ce même mécanisme qui est responsable de l’apparition d’un eczéma aux poussières domestiques dans un certain nombre d’eczémas atopiques.

Approche de l’eczéma en fonction de sa topographie

ECZÉMA DES PAUPIÈRES

Les produits appliqués à même la peau sont les premiers suspects. Il peut s’agir de cosmétiques pour le contour des yeux, de mascaras, d’ombres à paupières, de démaquillants, de produits ophtalmologiques (collyres bêtabloquants, cholinergiques, etc). L’eczéma de contact peut se manifester principalement aux paupières parce que l’allergène y a été transporté (manuporté). C’est typiquement le cas de l’allergie au vernis à ongle dont l’allergène principal est la résine tosylamide/formaldéhyde.

Les paupières peuvent être atteintes lors de l’utilisation de produits ophtalmiques. Le thiomersal est souvent cité mais il faut peut-être davantage retenir les collyres de bêtabloquants (timolol, cartéolol, lévobunolol,...), de phényléphrine, de pilocarpine. Le chlorure de benzalkonium, bien qu’il occasionne souvent une sensation désagréable de picotements des yeux, ne donne que très rarement une réelle allergie. Les tests avec cette substance (ammonium quaternaire) sont volontiers irritants.

C’est sur les paupières qu’apparaissent souvent en premier lieu les allergies aéroportées, que ce soit en milieu professionnel ou non. Les photoallergies, en revanche, épargnent généralement les paupières. Les paupières peuvent encore être le siège de dermatite atopique ou de dermatite d’irritation dont il faudra tenir compte lors du diagnostic différentiel.

ECZÉMA DU COU

La peau du cou réagit facilement, comme celle des paupières. Un certain nombre d’allergènes sont d’ailleurs communs. On peut retenir l’allergie manuportée au vernis à ongle, l’allergie de contact

ou l'allergie aéroportée aux parfums et autres vaporisateurs. C'est un site classique pour une allergie de contact au nickel.

Un eczéma localisé sur le pourtour du cuir chevelu est évocateur d'une allergie au shampooing.

### ECZÉMA DES MAINS

L'eczéma des mains est, par excellence, professionnel (fig 8). Un eczéma aéroporté peut aussi s'envisager, de même qu'une photoallergie. Une analyse précise de la localisation de l'atteinte est très utile : la face dorsale, la face palmaire, les faces latérales des doigts ou des mains sont-elles atteintes ? La face palmaire est généralement atteinte plus tardivement que la face dorsale étant donné sa relative résistance à la pénétration des allergènes. L'atteinte palmaire fait souvent suspecter une atopie ou une dermatite d'irritation de type orthoergique. L'atteinte du bord des mains est en faveur d'une dysidrose. La main dominante est-elle atteinte de la même manière que l'autre ? Tous les doigts sont-ils atteints ? Une atteinte du poignet et de la face dorsale de la main doit automatiquement faire penser à une allergie aux gants. Une hyperkératose des mains peut correspondre à un eczéma chronique mais aussi à une forme de psoriasis, voire à une mycose.

### PULPITE

Une pulpite de la main gauche, chez un droitier, permet d'évoquer une allergie à l'ail. Ce sont les trois premiers doigts de la main qui tiennent la gousse qui sont le plus souvent atteints. L'ail peut être facilement testé avec une décoction aqueuse pour autant que la préparation soit suffisamment diluée. Pour être sûr de l'absence d'irritation, il est recommandé de réaliser systématiquement des contrôles sur des sujets sains.

Un diagnostic de pulpite doit encore faire penser à une allergie aux acrylates. Ceux-ci peuvent se rencontrer dans des professions très diverses : en dentisterie et chez les laborantins travaillant en laboratoire dentaire, dans diverses activités de manutention (utilisations de rubans adhésifs divers), en imprimerie (livres, magazines, étiquettes diverses).

L'eczéma atopique peut se localiser préférentiellement aux pulpes.

### ECZÉMA DES JAMBES

Les traitements d'ulcères de jambe occupent une place non négligeable (lanoline, néomycine, peroxyde de benzoyle, parabens,...). Il ne faut cependant pas perdre de vue le rôle joué par un éventuel eczéma de stase.

On peut encore suspecter le matériel métallique orthopédique. En ce qui concerne les prothèses, la libération d'ions métalliques allergisants est pratiquement impossible. Ceci ne se vérifie pas toujours pour le matériel à type de plaques et de clous. Une allergie au nickel du matériel est parfois possible. La preuve du rôle joué par la prothèse dans l'eczéma est impossible à fournir sauf si l'on ôte le matériel et qu'on observe la guérison. Cet eczéma apparaît en regard de la prothèse et, une fois installé, ne disparaît pas



**8** Eczéma des mains chez une coiffeuse allergique au formaldéhyde utilisé comme conservateur dans de nombreux shampooings. La distribution de l'eczéma permet d'évoquer une sensibilisation à un produit liquide.

spontanément. Bien plus souvent qu'une réelle allergie, on note un eczéma que l'on peut qualifier de stase et qui est dû à la modification du drainage des tissus, consécutivement à la fracture et à l'intervention. Cet eczéma peut être plus fluctuant et persiste même après ablation du matériel suspect.

L'atteinte du creux des genoux fait d'abord penser à une manifestation d'atopie mais doit aussi faire évoquer une allergie vestimentaire.

Lorsque le haut des cuisses est atteint, les objets contenus dans les poches ou les vêtements de travail souillés peuvent être suspectés.

### ECZÉMA DU VISAGE

Le visage est fort exposé aux allergènes les plus divers, que ce soit par contact direct (cosmétiques au sens large) ou par l'intermédiaire des mains (allergène manuporté). L'allergène peut encore être aéroporté ou il peut s'agir de photoallergie. C'est aussi une localisation typique pour l'eczéma par procuration (cf supra). Bien sûr, il peut aussi s'agir d'irritation ou d'eczéma constitutionnel.

### ECZÉMA GÉNÉRALISÉ

Cela peut être un eczéma de contact étendu ou un eczéma d'origine interne, pouvant être déclenché par un médicament suite à une sensibilisation par voie externe. L'eczéma atopique reste une possibilité qui peut d'ailleurs s'associer à une allergie de contact vraie.

### ECZÉMA DES FESSES

Outre un contact direct, la localisation au niveau des fesses doit faire évoquer ce que l'on appelle le « syndrome babouin ». Il s'agit typiquement d'une allergie causée par une substance administrée par voie générale, donc, généralement, un médicament.

Le syndrome « Lucky Luke »<sup>[27]</sup> est un eczéma de type aigu ou subaigu localisé à la face externe de la partie supérieure des cuisses d'un nourrisson ou d'un jeune enfant, comme s'il portait des étuis à pistolets. Il s'agit d'une allergie à un constituant de change complet. Le rôle du caoutchouc (additifs) a pu être démontré dans un certain nombre de cas. Ces cas ont surtout été observés chez des enfants atopiques.

### ECZÉMA PÉRIANAL ET ECZÉMA GÉNITAL

Outre la dermatite atopique et le psoriasis inversé, une atteinte génitale ou anale peut être provoquée par un contact médicamenteux (contexte de prurit, d'hémorroïdes). Les coupables sont souvent les anesthésiques locaux, les corticostéroïdes, la lanoline, les dérivés de l'huile de ricin (fig 9).



**9** Allergie de contact au bufexamac (Parfenac®).





**10** Dermatite de contact aux sels de chrome du cuir des chaussures.

Les épices peuvent donner par voie digestive une irritation, voire une réelle allergie au niveau anal. Le baume du Pérou ou le fragrance mix peuvent en être des marqueurs. Parfois, ce sont le papier toilette humide (conservateurs, parfums) ou les additifs du caoutchouc qui sont en cause.

### ECZÉMA DES PIEDS

À côté de l'eczéma atopique et de la dysidrose, il faut songer à l'allergie de contact aux chaussures (fig 10). Cette allergie n'est pas l'apanage des adultes. Elle peut survenir de novo mais peut aussi se surajouter à un eczéma dysidrosique préexistant. Bien souvent, l'anamnèse révèle que les patients ont porté des chaussures humides. Cette humidité a alors solubilisé un ou plusieurs allergènes et a favorisé la sensibilisation. Des sensibilisations multiples ne sont pas rares. Les allergènes sont classiquement les sels de chrome utilisés pour tanner le cuir, les colles phénoliques<sup>[31]</sup> (résine para-tertiaire-butylphénolformaldéhyde), la colophane, les colorants ou teintures, les additifs du caoutchouc. D'autres allergènes plus rares peuvent jouer un rôle. En plus des séries de tests classiques, il convient de tester des échantillons provenant des chaussures elles-mêmes. On découpe dans l'épaisseur de la chaussure, en regard des zones cutanées atteintes, un fragment qui sera testé, de préférence recto et verso.

En cas d'allergie isolée au cuir, il faudra recommander le port de chaussures synthétiques. Il existe des cuirs tannés aux végétaux mais, en pratique, ceux-ci pourraient être contaminés par des chromates.

En cas d'allergie aux colles des chaussures, on peut recommander des chaussures cousues. Bien que différents types de colles existent sur le marché, comme celles-ci ne sont pas mentionnées par le fabricant, il est impossible de connaître à l'avance quelles chaussures pourraient convenir.

Les topiques médicamenteux et d'autres allergènes peuvent aussi être suspectés (fig 11).

### ECZÉMA DES PLIS

L'atteinte des plis est fréquente dans l'eczéma atopique mais peut aussi caractériser une allergie vestimentaire (colorants, apprêts). Les eczémats par voie interne peuvent aussi avoir cette localisation.

## Commentaires sur les séries de tests complémentaires

Au contraire de la batterie standard européenne, les séries additionnelles sont sujettes à de grandes variations selon les centres qui les utilisent.

### SÉRIE DES ACRYLATES

Ces dernières années, l'utilisation des résines acryliques s'est développée et étendue à de multiples domaines très différents.



**11** Allergie de contact à un produit d'entretien chez un maître-nageur.



**12** Allergie de contact aux acrylates de la peinture chez un peintre professionnel. Atteinte importante du dos des doigts avec épargne relative de la face palmaire plus résistante. Les acrylates donnent souvent des allergies intenses.

Un certain nombre d'acrylates sont utilisés dans le domaine dentaire. Ils servent à la réalisation de prothèses ou à la réparation de dents. Les dentistes et les prothésistes dentaires ont un grand risque de développer de telles allergies. Les allergies chez les patients sont en revanche très rares parce que la polymérisation a déjà eu lieu. Ces mêmes acrylates peuvent être utilisés pour fixer ou pour fabriquer les ongles artificiels. Le personnel des salons d'esthétique peut être concerné mais les clients également. Certains de ces acrylates sont photopolymérisables.

Les acrylates sont aussi utilisés dans le domaine de l'impression (surtout l'offset). Un bon nombre de ces molécules sont photopolymérisables (encres, plaques d'impression, etc). Ces acrylates sont encore utilisés pour l'impression sur les bouteilles et autres contenants.

Un troisième domaine important est celui des vernis et des peintures acryliques (dites « au latex ») (fig 12).

Quant aux colles cyanoacrylates (type « super glue »), elles polymérisent extrêmement vite au contact de l'eau ou de protéines. Des allergies aux cyanoacrylates sont cependant possibles et ces colles peuvent être testées à 10 % dans la vaseline. Ce sont les colles manipulées par le patient qui sont testées.

### SÉRIE DES ADDITIFS DU CAOUTCHOUC

En plus des dérivés thiurame et mercaptobenzothiazole, il existe de nombreux autres additifs utilisés non seulement dans les caoutchoucs naturels mais également dans les caoutchoucs synthétiques. C'est ainsi que les thiourées peuvent indiquer une sensibilisation à une combinaison de plongée en néoprène par exemple.

Lorsqu'une allergie aux gants de caoutchouc est suspectée, il est

utile de tester plus spécialement l'ancien carba mix (1,3-diphénylguanidine, bis[diéthylthiocarbamate]zinc, bis[dibutylthiocarbamate]zinc) qui a fait partie de la batterie standard pendant de nombreuses années. On peut aussi en tester les différents ingrédients séparément.

L'utilisation de certaines de ces substances n'a parfois aucun rapport avec le caoutchouc. On peut citer les papiers pour photocopies, les textiles, etc.

Certains thiurames et certains carbamates sont aussi utilisés comme pesticides ou fongicides.

### SÉRIE DE BOULANGERIE

Certaines substances comme les gallates sont testées dans cette série mais elles interviennent aussi comme antioxydants dans les produits de dermatopharmacie et de cosmétologie et plus particulièrement dans les rouges à lèvres.

Les arômes susceptibles d'être utilisés en boulangerie se rencontrent aussi en cosmétologie. Il ne faut pas oublier leur utilisation dans les dentifrices (menthol par exemple), dans les produits d'entretien (limonène, etc). Parfois les utilisations sont plus surprenantes comme dans certains jouets, pâtes à modeler, etc.

### SÉRIE DE COIFFURE

Les coiffeurs sont particulièrement exposés à différents allergènes puissants dont le chef de file est sûrement la paraphénylènediamine et ses dérivés utilisés pour les colorations (paratoluène diamine, etc). Le persulfate d'ammonium utilisé pour décolorer le cheveu avant de le colorer est non seulement à l'origine d'eczéma mais peut aussi provoquer de l'urticaire et de l'asthme. Les produits utilisés pour les permanentes et surtout pour les permanentes « acides » (glycéryl monothioglycolate) sont aussi incriminés. De plus, les dermatites d'irritation entretenues par l'utilisation continue de shampooings font le lit de nouvelles sensibilisations. Classiquement, on peut encore s'attendre à des allergies au nickel favorisées par le largage de celui-ci au contact des produits de permanentes. Bien entendu, les allergies aux parfums ou à la cocamidopropylbétaine utilisée comme base lavante ne sont pas rares. La prévention passe par une connaissance minimale des produits utilisés et de leurs risques. Celle-ci fait malheureusement défaut. Les gants sont très peu utilisés et, lorsqu'ils le sont, c'est de manière empirique, sans notion de la contamination des objets de travail par les produits allergisants. Nous avons vu de nombreux coiffeurs utiliser la même paire de gants tout au long de la journée, voire de la semaine ! La plupart des coiffeurs ignorent que les produits de permanentes acides traversent les gants en quelques secondes ! Les gants ne sont donc que très brièvement protecteurs s'ils sont en vinyle ou mieux, en nitrile. Une amélioration pourrait déjà être obtenue en apprenant à travailler proprement et méticuleusement. La présence d'une allergie de contact à un produit de coloration ou de permanente pousse souvent le coiffeur ou l'apprenti coiffeur à abandonner son activité. Son allergie risque en effet de s'aggraver inexorablement et pourrait faciliter des allergisations ultérieures.

Lorsque des tests sont réalisés chez un coiffeur, il faut toujours suspecter une allergie aux gants de caoutchouc. La réalisation de *prick tests* au latex n'est pas superflue.

### SÉRIE DES COLLES ET PLASTIQUES

Les allergènes des colles et les plastiques peuvent se répartir en quelques grandes classes. On peut citer les époxy, les isocyanates, les phtalates, les résines phénoliques (formaldéhyde), les acrylates (cf supra).

Les phtalates sont classiques dans les plastiques celluloses (lunettes, etc). En plus des produits de base pour les colles et plastiques, il ne faut pas oublier les nombreux additifs nécessaires à leur synthèse (catalyseurs, absorbeurs d'ultraviolets, etc).

Les résines époxy sont souvent basées sur le bisphénol A et l'épichlorhydrine. Les oligomères de petit poids moléculaire sont

plus sensibilisants que les oligomères plus volumineux. Leur utilisation est très diversifiée puisqu'elles sont utilisées comme colles, comme isolant électrique, ou encore comme stabilisant. On les trouve aussi dans les laminés, les peintures, les encres, les produits de finition, les produits de PVC, la construction, la microscopie électronique, etc. Le test époxy de la batterie standard ne suffit pas à détecter toutes les allergies aux différentes résines époxy. Il est toujours utile de tester avec les produits du patient.

Les isocyanates servent à la synthèse du polyuréthane, que ce soit en mousse ou dans les peintures et les laques.

Les résines phénoliques (à base de formaldéhyde) ne donnent pas nécessairement des réactions croisées entre elles et il faut donc tester celles qui sont manipulées par le patient en plus de celles qui sont habituellement proposées.

### SÉRIE DE CONSERVATEURS

Les conservateurs sont très nombreux bien qu'on ne considère pas les conservateurs alimentaires. Il s'agit de conservateurs de cosmétiques, de médicaments topiques, de produits d'entretien mais aussi de produits industriels. Il peut s'agir d'huiles industrielles, de peintures, de produits de nettoyage, etc. Les différents conservateurs se trouvent donc parfois regroupés avec d'autres séries de tests.

Les conservateurs habituellement en jeu, en dehors de la batterie standard, sont, entre autres, l'imidazolidinyl urée et le diazolidinyl urée, tous deux libérateurs de formol, pouvant donner lieu à des réactions allergiques par le formol qu'ils libèrent ou par leur molécule propre. Des réactions croisées semblent possibles entre ces deux molécules. Le bromonitropropane diol (Bronopol®) et le DMDM hydantoïne sont deux autres libérateurs de formol. On peut aussi citer le méthyldibromoglutaronitrile, utilisé avec le phénoxyéthanol dans l'Euxyl K 400™. Celui-ci tend à remplacer le méthylchloro-isothiazolinone / méthylisothiazolinone. Le chloracétamide est aussi utilisé.

On peut encore citer la chlorhexidine (digluconate et diacétate) qui peut être à l'origine de réactions retardées mais aussi de réactions immédiates. L'hexamidine (iséthionate) est également utilisée. Les réactions allergiques se caractérisent souvent par des réactions folliculaires qui nécessitent un temps particulièrement long pour disparaître.

Le chlorure de benzalkonium appartient à la classe des ammoniums quaternaires. Il ne donne que rarement de réelles réactions d'allergie de contact et, lorsqu'il en donne, il existe souvent des réactions croisées avec d'autres ammoniums quaternaires comme le bromure de cetrimonium, par exemple. En revanche, il occasionne facilement une sensation de picotement des yeux lorsqu'il est utilisé dans les collyres.

Citons encore l'alcool benzylique, l'acide sorbique, le chlorocrésol, le chloroxylénol, le triclosan.

### SÉRIE COSMÉTIQUE

Bien souvent les séries cosmétiques intègrent des conservateurs, des émulsifiants et les véhicules eux-mêmes.

Les cosmétiques renferment souvent des antioxydants comme les gallates (propyl, octyl dodécyl [lauryl]), la vitamine E (tocophéryl acétate) ou le butylhydroxyanisole (BHA) ou le butylhydroxytoluène (BHT)

Les émulsifiants et les surfactants le plus souvent en cause sont probablement la cocamidopropylbétaine, le sorbitan sesquioléate qui se trouve aussi dans certains médicaments topiques (dans le Dermoval® onguent par exemple) et le nonoxynol 9 (ainsi que les autres nonoxynols et octoxynols). Ce dernier se trouve aussi dans certaines formes de Bétadine® et d'autres désinfectants.

La cocamidopropylbétaine est un surfactant considéré comme très doux et donc largement utilisé dans les produits lavants pour bébés et enfants. Les démaquillants pour les yeux, les savons liquides doux et même les produits de vaisselle y font facilement appel.

Malheureusement, les réactions allergiques ne sont pas rares. La lecture de ce test est souvent rendue très difficile par une irritation donnant souvent lieu à un œdème et un érythème.

Les véhicules sont, entre autres, l’Amerchol L101 (dérivé de la lanoline), l’alcool cétylique et l’alcool stéarylique (le mélange de ces deux alcools était connu sous le nom d’alcool cétylstéarylique mais ce nom est abandonné depuis l’adoption de la nomenclature INCI en 1997), le polyéthylène glycol, le propylène glycol.

Retenons encore ces autres allergènes de cosmétologie : l’isopropyl myristate, la triéthanolamine, le polysorbate 80 (Tween 80), le sorbitan oléate (Span 80), l’hydroquinone, le salicylate de benzyle.

SÉRIE DE CORTICOSTÉROÏDES

Depuis quelques années, l’allergie aux corticostéroïdes se rencontre de plus en plus. La voie cutanée semble permettre relativement facilement une sensibilisation de par sa richesse en cellules de Langerhans. On répartit les corticostéroïdes en quatre groupes, en fonction de leur structure tridimensionnelle [4, 5]. Le premier groupe (A) est celui de l’hydrocortisone, de la cortisone et de ses sels, de la prednisone, de la prednisolone et de la méthylprednisolone. Le pivalate de tixocortol qui s’hydrolyse extrêmement rapidement en hydrocortisone sert de détecteur pour cette allergie.

Le second groupe (B) est celui du budésonide. Il comporte encore le désônide, l’amcinonide, la triamcinolone et ses sels. Utilisé par voie muqueuse (nasale ou pulmonaire), ce médicament ne semble pas donner lieu à des réactions fréquentes alors que sur le plan cutané, les réactions sont plus courantes. Dans certains cas, une allergie au budésonide lui-même peut donner lieu à une réaction croisée avec des molécules du groupe D. En effet, la molécule de budésonide peut se présenter sous deux formes différentes. L’une de celles-ci l’apparente aux molécules du groupe D.

Le troisième groupe (C) rassemble les molécules qui ne font pas partie des trois autres groupes et, à l’heure actuelle, ces molécules peuvent être considérées comme plus sûres. Font partie de ce groupe la bêtaméthasone non substituée, la dexaméthasone, la flucortolone et encore d’autres.

Le quatrième groupe (D) est représenté par l’hydrocortisone-17-butyrate. Il comporte d’autres molécules comme, entre autres, le clobétasol dipropionate, la bêtaméthasone valérate et la bêtaméthasone dipropionate.

Certains testent systématiquement les représentants des trois premières classes pour ne pas passer à côté d’un tel diagnostic. Il faut savoir que ce sont des tests qui donnent un érythème réactionnel sans signification à 48-72 heures et qu’ils ne se positivent que tardivement, vers le quatrième jusqu’au septième jour, étant donné le caractère anti-inflammatoire intrinsèque des corticostéroïdes ! Des lectures tardives s’imposent donc. La sensibilisation par voie topique entraîne dans un certain nombre de cas une sensibilisation locale et/ou systémique à la classe dont la molécule fait partie.

SÉRIE DU FRAGRANCE MIX

Le fragrance mix comporte huit substances différentes très présentes dans l’industrie du parfum (cf supra). Pour faciliter la biodisponibilité de ces substances, on y a adjoint du sorbitan sesquioléate. En cas de positivité du fragrance mix, il convient de s’assurer de la négativité de ce test. L’identification des autres composants peut paraître inutile puisque les parfumeurs ne sont pas tenus de mentionner la composition de leurs parfums mais, dans certains cas, cela peut s’avérer utile. Par exemple, l’eugénol est plus spécifiquement utilisé en dentisterie et peut donner lieu à des réactions croisées avec l’isoeugénol également utilisé en dentisterie ; la mousse de chêne s’utilise comme fixateur de parfums, presque exclusivement dans les gammes de produits pour hommes.

SÉRIE DES FILTRES SOLAIRES

Les filtres solaires protègent du rayonnement ultraviolet en absorbant l’énergie lumineuse qui modifie alors la molécule. Ceci les différencie donc des pigments minéraux dont le mécanisme

Tableau XI. – Série de filtres solaires.

Ancienne(s) nomenclature(s)	Nomenclature INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients)
Acide 2-phényl-5-benzimidazolsulfonique	Acide phényl-5-benzimidazolsulfonique
4-Tert-butyl-4'-méthoxydibenzoylméthane	Butyl méthoxydibenzoylméthane
Acide p-aminobenzoïque	PABA
2-Ethylhexyl-p-diméthylaminobenzoate	Octyl diméthyl PABA
2-Ethylhexyl-p-méthoxycinnamate	Octyl méthoxycinnamate
3-4 Méthylbenzylidène camphre	Méthylbenzylidène camphre
Oxybenzone	Benzophénone-3
Isoamyl-p-méthoxycinnamate	Isoamyl-p-méthoxycinnamate
Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique, sulisobenzone	Benzophénone-4
4-Isopropyl-dibenzoylméthane	Isopropyldibenzoylméthane
Mexénone	Benzophénone-10

photoprotecteur principal est basé sur la réfraction du rayonnement. Les séries d’écrans proposées actuellement comportent les substances admises lorsque leur rôle est de protéger la peau (tableau XI). Les écrans peuvent cependant aussi être utilisés pour protéger le produit fini d’une photodégradation. C’est ainsi que l’on peut trouver des filtres solaires dans des parfums [12], des déodorants, des plastiques et autres produits industriels. Il y a quelques années, l’oxybenzone (benzophénone-3) a beaucoup fait parler d’elle non seulement dans les crèmes solaires, mais aussi dans les crèmes antirides, par exemple.

L’acide para-aminobenzoïque, fort utilisé aux États-Unis, l’est beaucoup plus rarement chez nous. Une allergie croisée est possible avec la paraphénylènediamine.

SÉRIE DES HUILES INDUSTRIELLES

On distingue essentiellement deux types d’huiles, les huiles minérales (neat oil) et les huiles solubles (eaux blanches). Ces huiles peuvent servir de lubrifiants, de liquides de coupe ou de liquides de refroidissement. Le principal reproche fait aux huiles minérales était qu’elles provoquaient de l’acné là où elles imprégnaient la peau. Les huiles solubles, en revanche, sont plus facilement irritantes. Étant donné leur phase aqueuse, des conservateurs sont nécessaires et peuvent être à l’origine de réactions allergiques. Les huiles peuvent être testées elles-mêmes. Pour les eaux blanches (huiles solubles diluées), la concentration en conservateur risque d’être très faible et il vaudrait mieux les tester telles quelles pour autant que le pH le permette.

SÉRIE MÉDICAMENTEUSE

Elles sont assez rarement utiles telles quelles et doivent être adaptées selon l’anamnèse. Ce sont principalement les topiques qui sont retenus ici. On peut citer par exemple la gentamycine, la framycétine, la virginiamycine, l’érythromycine, le minoxidil (fig 13), l’iode, le chloramphénicol, la chloramine, l’hexamidine, la méphénésine, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires locaux, etc (fig 14). Lorsque des tests sont réalisés chez des infirmières, par exemple, les substances sont choisies d’après ce que la patiente manipule réellement. Ces toutes dernières années, le propacétamol (Prodafalgan®) a provoqué un certain nombre d’allergies professionnelles chez les infirmières qui en manipulaient les flacons [2] (fig 15). Les antibiotiques doivent aussi retenir notre attention. Lorsque de nouvelles allergies sont détectées, il est utile d’en faire la déclaration au Centre de pharmacovigilance afin de permettre la prise de mesures adéquates. Celles-ci ne consistent pas





**13** Allergie de contact au minoxidil appliqué sur le cuir chevelu. Les coulées du produit expliquent la localisation rétro-auriculaire.



**14** Dermatite de contact au Kétum® (kétoprofène gel) appliqué pour une épicondylite.



**15** Dermatite de contact aéroportée au Prodafalgan® (propacétamol).

nécessairement à supprimer la molécule. Une meilleure utilisation ou une transformation de celle-ci suffit parfois.

#### SÉRIE DE PESTICIDES

Cette série peut être utile chez les agriculteurs, les viticulteurs, les jardiniers professionnels ou amateurs. Certaines substances sont des carbamates, des dérivés thiurame ou mercaptobenzothiazole et peuvent donner lieu à des réactions croisées dans la batterie standard ou la batterie des caoutchoucs. Les dérivés du pyrèthre peuvent donner lieu à des réactions croisées avec certaines lactones sesquiterpéniques.

#### SÉRIE DE PHOTOGRAPHIE

Un certain nombre de substances, plus particulièrement dans la photographie couleur, peuvent donner des réactions eczématiformes, voire lichénoïdes.

#### AUTRES SÉRIES

On peut varier à l'infini des séries comme des séries de plantes, de chaussures, de colorants et d'apprêts textiles.

## Allergie de contact se présentant autrement que par un eczéma

### LÉSIONS ÉVOCATRICES D'ÉRYTHÈME POLYMORPHE [10, 17]

Certaines substances peuvent déclencher une réaction de contact apparentée à l'érythème polymorphe. Les lésions en « cocarde » sont cependant généralement incomplètes avec une nécrose centrale souvent absente. Ceci a été décrit pour certaines plantes (Toxicodendron radicans ou poison ivy), pour des médicaments (sulfonamides, prométhazine, méphénésine), pour le formaldéhyde, l'oxybenzone, etc.

### DERMATITE LICHÉNOÏDE DE CONTACT [4]

Des produits de développement photographique pour films couleur de même que la paraphénylènediamine ont été incriminés dans ce genre de lésions. Celles-ci se développent dans la zone du contact avec le produit. L'histologie peut, soit être celle d'un eczéma de contact (spongieuse), soit être plutôt celle d'un lichen plan ou encore être mixte. D'autres substances ont aussi été à l'origine de telles manifestations.

### ECZÉMA DE CONTACT LYMPHOMATOÏDE

Les lésions sont, dans ce cas, fort infiltrées et évoquent un lymphome et même l'histologie confirme cette impression. Cependant, on note un test épicutané positif pertinent et son éviction avec administration de corticoïdes permet la guérison. Ceci a été décrit pour les colorants azoïques, les lactones sesquiterpéniques, le mercaptobenzothiazole et quelques autres allergènes.

## Traitement des eczémas allergiques

Il est évident que la connaissance de l'allergène en cause est primordiale puisqu'une éviction aussi complète que possible de celui-ci est, en règle générale, indispensable.

### ECZÉMA AIGU

Il convient avant tout d'éliminer la substance allergisante de la peau par rinçage. Il faut cependant garder à l'esprit que le contact a eu lieu 2 ou 3 jours plus tôt, voire plus lors d'une primosensibilisation. Au stade suintant de l'eczéma, ce sont les bains ou les compresses humides qui soulagent le mieux le patient. Classiquement, on prescrit des solutions diluées d'eau de Dalibour. L'eau boriquée est parfois utilisée. Lorsque la réaction est très intense, il est classique d'avoir recours aux corticostéroïdes par voie générale. L'administration orale est toujours préférée puisqu'elle permet un meilleur contrôle de la durée du traitement. Une dose orale moyenne serait de 20 mg de prednisolone ou équivalent par exemple.

Lorsque l'eczéma s'assèche quelque peu, on prescrit une crème corticoïde. Selon l'intensité de la réaction, un corticoïde de classe moyenne, forte ou très forte sera prescrit pour une durée d'environ 1 semaine. Parfois le traitement devra être beaucoup plus long.

### ECZÉMA CHRONIQUE

Lorsqu'un eczéma chronique subsiste, les onguents cortisonés remplacent avantagusement les crèmes.

### IDENTIFICATION DE L'ALLERGÈNE

La réalisation de tests épicutanés s'impose avec, non seulement, la batterie standard mais également des séries de tests plus précises, orientées selon l'anamnèse.

Il peut être nécessaire d'y associer des *prick tests* lors d'une suspicion de dermatite de contact aux protéines.

L'anamnèse doit surtout porter sur les activités récentes, professionnelles, occasionnelles, récréatives, sur les produits d'hygiène et de cosmétologie.

Il faut aussi tester les produits suspects utilisés par le patient en les diluant de façon appropriée pour éviter des réactions d'irritation intempestives.

### CONSEILS

Une fois la recherche de pertinence effectuée, il s'agit d'expliquer au patient les sources possibles des différents allergènes. Selon leur nature, leur éviction est plus ou moins drastique. Des feuillets reprenant les sources principales peuvent s'avérer utiles pour autant qu'ils soient accompagnés d'explications adaptées au patient et au mode de présentation de son eczéma de contact.

### ÉVICTION

Selon l'allergène, l'éviction est parfois très facile ou, au contraire très difficile. La difficulté peut provenir de l'ubiquité de la substance ou de la spécificité de la tâche professionnelle accomplie, par exemple. Dans certains cas, une protection peut être envisagée. Il peut s'agir de gants, de vêtements de protection, de hottes aspirantes.

En ce qui concerne les gants, ceux-ci doivent être adaptés à la tâche, tant quant à leur résistance mécanique que chimique. Le glycéryl

monothioglycolate utilisé par les coiffeurs traverse aisément les gants de PVC (vinyle) ou de latex. Ils peuvent donner un faux sentiment de protection. Il en va de même pour les acrylates manipulés, entre autres, par les dentistes. Pour ces substances, les gants de nitrile (sans latex ni thiurames ni cabamates) peuvent être utiles pour autant qu'ils soient rapidement changés, surtout s'il y a une contamination.

En ce qui concerne les cosmétiques, une directive européenne récente<sup>[6]</sup> oblige les fabricants à noter la composition des produits sur les emballages depuis le premier janvier 1997. Cela facilite donc grandement les conseils de prévention et leur application par les patients.

## Prévention

La prévention est évidemment essentielle dans tous les domaines mais elle s'inscrit tout particulièrement dans le milieu professionnel.

Elle peut faire appel à des protections de type vestimentaire (gants adaptés aux types de produits manipulés et aux types de tâches accomplies, vêtements, lunettes, masques, bottes, etc). Il peut s'agir de crèmes barrières, d'agents de chélation<sup>[11]</sup>, de ventilation adéquate, de hottes d'aspiration.

Il peut aussi s'agir d'automatisation de manipulation, de remplacement de substances allergéniques par d'autres moins allergisantes.

## Références

- [1] Ancona A, Monroy F, Fernandez-Diez J. Occupational dermatitis from IPPD in tires. *Contact Dermatitis* 1982; 8 : 91
- [2] Barbaud A, Trechot PH, Bertrand O, Schmutz JL. Occupational allergy to propacetamol. *Lancet* 1995; 346 : 902
- [3] Coenraads PJ, Smit J. Epidemiology. In : Rycroft RJ, Menné T, Frosch PJ, Benezra C eds. Textbook of contact dermatitis. Berlin : Springer Verlag, 1992 : 133-150
- [4] Coopman S, Degreef H, Doooms-Goossens A. Identification of Cross-Reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical steroid. *Br J Dermatol* 1989; 121 : 27-34
- [5] Coopman S, Doooms-Goossens A. Cross-reactions in topical corticosteroid contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1988; 19 : 145-146
- [6] Directive 93/35/CEE du 14/6/93. JOCE n°L 151 du 23/6/1993 : 32-37
- [7] Fisher AA. Purpuric contact dermatitis. *Cutis* 1984; 33 : 346
- [8] Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 213-221
- [9] Flint GN, Carter SV, Fairman B. Skin allergy from exposure to alloys of chromium. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 315-316
- [10] Goh CL. Non eczematous contact reactions. In : Rycroft RJ, Menné T, Frosch PJ, Benezra C eds. Textbook of contact dermatitis. Berlin : Springer Verlag, 1992 : 221-235
- [11] Healy J, Johnson S, Little MC, MacNeil S. An in vitro study of the use of chelating agents in cleaning nickel-contaminated human skin : an alternative approach to preventing nickel allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 171-181
- [12] Jacobs MC. Contact allergy to benzophenone-2 in toilet water. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 42
- [13] Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 148-150
- [14] Kligman AM. The myth of lanolin allergy. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 103-107
- [15] Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions : practical implications and limitations. *Contact Dermatitis* 1997; 36 : 39-43
- [16] Lachapelle JM, Frimat P, Tennstedt D, Ducombs G. Dermatologie professionnelle et de l'environnement. Paris : Masson, 1992 : 95-98
- [17] Lachapelle JM, Frimat P, Tennstedt D, Ducombs G. Dermatologie professionnelle et de l'environnement. Paris : Masson, 1992 : 103-107
- [18] Lachapelle JM, Tennstedt D. Interférences thérapeutiques et tests épicutanés. In : Gerda. Progrès en dermato-allergologie (Marseille 1997). Viterne : Médiscrypt, 1997 : 247-255
- [19] Lepoittevin JP. Bases moléculaires de l'allergie de contact In : Gerda. Première école de printemps. Aussois, Maurienne, 1994 : 41-55
- [20] Lepoittevin JP, Berl V. Photosensibilités chroniques et lactones sesquiterpéniques. In : Gerda. Progrès en dermato-allergologie (Marseille 1997). Viterne : Médiscrypt, 1997 : 5-14
- [21] Lidén C, Rönndell E, Skare L, Nalbanti A. Nickel release from tools on the swedish market. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 127-131
- [22] Menagé H, Hawk JL, White IR. Sesquiterpene lactone mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis : a follow-up study. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 119-122
- [23] Nicolas JF, Kaserlian D, Descotes J, Choquet G, Krasteva M. Tolérance immunitaire cutanée. In : Gerda. Progrès en dermato-allergologie (Marseille 1997). Viterne : Médiscrypt, 1997 : 117-133
- [24] Pons-Guiraud A. Actualités en phototoxicité et photoallergie. In : Gerda. Progrès en dermato-allergologie (Marseille 1997). Viterne : Médiscrypt, 1997 : 25-44
- [25] Rietschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. Baltimore : Williams and Wilkins, 1995 : 205-208
- [26] Rietschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. Baltimore : Williams and Wilkins, 1995 : 265-268
- [27] Roul S, Leaute-Labrèze C, Ducombs G, Taieb A. Eczéma de contact aux changes complets type « Lucky Luke » : un marqueur de dermatite atopique ? *Ann Dermatol Vénéreol* 1998; 125 (suppl 3) : S74
- [28] Scheper RJ, Von Blomberg BM. Cellular mechanisms in allergic contact dermatitis. In : Rycroft RJ, Menné T, Frosch PJ, Benezra C eds. Textbook of contact dermatitis. Berlin : Springer Verlag, 1992 : 11-27
- [29] Tennstedt D, Jacobs MC, Lachapelle JM. Guide introductif à la batterie standard européenne des tests épicutanés et à ses ajouts. Viterne : Médiscrypt, 1995 : 1-101
- [30] White IR. Phototoxic and photoallergic reactions. In : Rycroft RJ, Menné T, Frosch PJ, Benezra C eds. Textbook of contact dermatitis. Berlin : Springer Verlag, 1992 : 75-88
- [31] Zimerson E, Bruze M. Contact allergy to the monomers of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1998; 39 : 222-226

# Dermatite atopique

MC Koeppel

**Résumé.** – La dermatite atopique (DA) constitue une des manifestations de l'hypersensibilité atopique. Sa définition est imprécise, expliquant les recherches de critères sensibles, spécifiques, plus faciles à utiliser que ceux universellement reconnus de Hanifin et Rajka. La DA, dont la prévalence va en augmentant, est extrêmement polymorphe dans son expression clinique, en particulier en fonction de l'âge du sujet. L'évolution de la DA est très variable, parfois émaillée de complications infectieuses sévères. De plus, il existe un risque manifeste de voir se développer un asthme ou une hyperréactivité bronchique non spécifique. Parmi les différents facteurs aggravants reconnus de la DA, nous citons le rôle des pneumallergènes, des trophallergènes, des agents infectieux, des irritants, des allergènes de contact et des facteurs psychologiques. La DA présente une pathogénie encore incertaine, multifactorielle, avec une transmission polygénique. Aux facteurs génétiques s'associent des facteurs environnementaux qu'il importe d'appréhender au mieux. Il existe une immunodysrégulation avec une hyperproduction d'immunoglobulines E, mais surtout une anomalie de la balance Th1/Th2 influencée par de multiples cytokines. Le rôle des neuropeptides n'est encore qu'imparfaitement connu. La physiopathogénie du prurit fait intervenir des médiateurs dont la nature précise est à définir, l'histamine n'étant vraisemblablement pas le principal. Sur le plan thérapeutique, aux mesures classiques de lutte contre le prurit, les agents infectieux, la peau sèche, sont venus s'ajouter des traitements d'exception (interférons, ciclosporine, tacrolimus, ascomycine, photothérapie...).

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** dermatite atopique, pneumallergènes, trophallergènes, lymphocyte T, immunoglobulines E.

## Introduction

Le terme d'atopie a été introduit en 1923 par Coca et Cooke pour décrire un type d'hypersensibilité héréditaire. Définie par Wise et Sulzberger en 1933, la dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, ou eczéma constitutionnel constitue une des manifestations d'hypersensibilité et s'intègre dans le cadre de la maladie atopique au même titre que l'asthme ou la rhinite allergique auxquels elle peut s'associer. Il n'existe pas de définition précise de la DA mais des critères diagnostiques dont les plus anciens et les plus universellement reconnus sont ceux d'Hanifin et Rajka (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92).

La maladie atopique relève d'une pathogénie multifactorielle avec une transmission polygénique.

Aux facteurs génétiques s'associent des facteurs environnementaux (pneumallergènes [PNA], trophallergènes, polluants, irritants...) dont l'identification est indispensable pour mieux appréhender non seulement l'étiologie mais aussi la prise en charge de la DA. Si la connaissance physiopathogénique de la DA a évolué, elle reste encore incertaine. Seuls les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie permettront le développement de nouvelles thérapeutiques efficaces agissant sur des cibles pathogéniques précises.

## Épidémiologie

La prévalence de la DA varie en fonction du site géographique, de la pollution et dans le temps. L'absence de définition précise, la variabilité des critères diagnostiques et des méthodologies utilisées rendent compte des différences observées dans les résultats. La prévalence aurait tendance à augmenter avec le niveau socioéconomique, la DA touchant ainsi les classes socioéconomiques défavorisées. Elle est estimée à 15-20 % lors d'études menées chez des enfants dans différentes régions du Royaume-Uni. Les régions les plus touchées sont le sud et l'est de l'Angleterre, ainsi que Londres. Dans une enquête internationale, Schultz-Larsen (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) a retrouvé une prévalence de 15, 6 % de la DA en Europe du Nord (Allemagne, Suède, Danemark). En Australie, la prévalence de la DA dans la région de Victoria et de Melbourne chez des enfants préscolaires (1 116 enfants examinés) apparaît très importante (31 %) [40]. En revanche, en Allemagne, elle est faible (10,4 %) lors d'une étude conduite là aussi chez des enfants en âge préscolaire (4 000 enfants examinés entre 1991 et 1997) [140]. Elle est cependant plus forte à l'est (12,9 %) qu'à l'ouest (8,2 %). Cette différence entre les deux est liée essentiellement à une prévalence de DA intrinsèque en ex-Allemagne de l'Est (8,5 %) qui avoisine le double de ce qui est observé à l'ouest (4,2 %). La prévalence est plus forte dans les zones urbanisées que dans les campagnes, ainsi que dans les régions fortement polluées. À titre d'exemple, la prévalence de la DA dans la partie la plus nordique de la Norvège, près de la frontière russe, est, chez les enfants

Marie-Christine Koeppel : Praticien hospitalier, service du Professeur Berbis, hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13015 Marseille, France.



scolarisés, de 23 %. Le rôle de la forte pollution extérieure, de l'habitat insalubre mal ventilé et humide contribue au développement de la DA.

L'incidence cumulée en Europe du Nord (de la naissance à 7 ans) a nettement progressé. Elle était de 2 à 3 % pour les enfants nés avant 1960, puis de 4 à 8 % pour ceux nés dans les années 1960, de 9 à 12 % pour ceux nés dans les années 1970. Elle est actuellement de 15 à 20 % pour les enfants nés dans les années 1980<sup>[142]</sup>. Cette augmentation de fréquence de la DA est certes constatée mais non clairement expliquée (rôles des polluants, des aéroallergènes, des additifs alimentaires, du tabagisme passif, en particulier dû à la mère pendant la grossesse et/ou l'allaitement, d'une meilleure information parentale et médicale). Thestrup-Pedersen (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) a émis l'hypothèse par analogie avec la trisomie 21 que plus l'âge de la mère augmente, plus le risque est grand qu'elle transmette les gènes de la DA. Ainsi, dans une fratrie, le deuxième enfant présente un risque supérieur statistiquement significatif de développer une DA. La DA prédomine légèrement chez les femmes, avec un sex-ratio femmes/hommes de 1,3/1, voire 2/1 (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176).

Enfin, sur le plan épidémiologique, on peut s'interroger sur l'existence d'une *prédominance ethnique*. Les travaux sur ce sujet se heurtent à des problèmes de méthodologie liés à l'importance des facteurs environnementaux. En effet, la migration de populations dans un nouvel environnement conditionnant l'exposition à de nouveaux allergènes ou à une augmentation de ceux-ci pourrait expliquer d'éventuelles augmentations de prévalence dans ces populations par rapport à celle observée dans leur pays d'origine.

Cependant, certains auteurs ont constaté dans un quartier de Londres une prévalence de la DA plus importante chez les enfants noirs originaires des Caraïbes (16,3 %) que chez les enfants blancs (8,7 %). Cette différence n'est expliquée ni par l'âge et le sexe, ni surtout par le transfert de population, tous les enfants étant nés à Londres. L'étude australienne de Foley<sup>[40]</sup> montre également l'importance de l'ethnie puisque les enfants nés de mère asiatique présentent plus de DA (45, 3 %) que ceux dont les mères sont nées en Australie ou en Nouvelle-Zélande (28,4 %).

## Caractéristiques cliniques

### ÂGE DE DÉBUT

Le début de la DA se fait dans 60 à 70 % des cas avant 6 mois et dans 30 à 40 % des cas avant l'âge de 3 mois (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114). L'âge moyen de début est de 7,9 mois. Bonifazi et Meneghini (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), dans une étude menée chez 2 320 enfants (de la naissance à 12 ans), confirment le début précoce de la DA, dans 60 % des cas dans les 6 premiers mois de vie, et plus particulièrement dans les 3 premiers mois de vie (50 %). Ils confirment par ailleurs la rareté du début après 5 ans (3 %), déjà observée par Queille-Roussel et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) (1,6 %) et Rajka<sup>[121]</sup> (12 %). Diepgen et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176) constatent seulement dans 50 % des cas un début avant 5 ans et, dans un fort pourcentage de cas (20 %), un début après 20 ans. Seuls 35 % des sujets débutent leur DA dans la première année.

Le début de la DA à un âge tardif après 45 ans constitue une éventualité possible mais rare<sup>[6]</sup>, devant en premier lieu faire discuter une hémopathie.

### FORME CLINIQUE CLASSIQUE

#### ■ Chez le nourrisson (fig 1)

Les lésions débutent volontiers sur le segment céphalique (cuir chevelu, front, joues, menton) (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), mais elles peuvent survenir sur n'importe quel site de prédilection de la DA. Au niveau du visage, la région médiofaciale



**1** Dermatite atopique aiguë suintante de topographie céphalique chez un nourrisson.



**2** Dermatite atopique périnéofessière.

est volontiers épargnée (nez, zone péribuccale). En revanche, les plis antérieurs du cou sont souvent touchés. À cet âge, une propagation au tronc, aux faces d'extension des membres est possible, réalisant quelquefois un tableau d'eczéma généralisé. Enfin, les poignets et les faces dorsales des mains constituent des sites fréquents.

Deux topographies sont particulières à cet âge :

- le pouce, prenant un aspect érythémateux et desquamatif ;
- la région périnéofessière (fig 2), siège d'un érythème englobant les organes génitaux, mais cette atteinte ne se voit que dans 20 % des cas.

Dans les plis rétro- et sous-auriculaires existe volontiers une fissuration suintante, surinfectée, douloureuse et persistante. Aoki et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176), en étudiant la topographie de l'eczéma en fonction de l'âge, constatent ainsi que les sites de prédilection de la DA se modifient entre 1 et 2 ans pour toucher tout d'abord le segment céphalique puis le cou et les zones flexurales. Le tronc est le site le plus fréquent chez le nourrisson, mais aussi chez l'enfant en bas âge. La face externe des bras est plus touchée que la face interne. Quel que soit l'âge, le nez, les régions mammaires, les paumes et les pieds sont les zones les moins atteintes.

Les lésions eczématiformes sont vésiculosuintantes, oedémateuses à bords plus ou moins émiétés, croûteuses. Sur les membres et le tronc, les placards prennent parfois une forme nummulaire. Le prurit est constant, source de cris, d'insomnie, d'agitation du nourrisson. Le grattage des lésions ne se manifeste pas avant 2 mois<sup>[121]</sup>. L'évolution est marquée par des poussées successives où alternent suintement et desquamation.

#### ■ Chez l'enfant

L'eczéma peut apparaître d'emblée à cet âge ou poursuivre l'évolution d'un eczéma du nourrisson, ce qui est le plus fréquent.



**3** Eczéma chronique lichénifié du creux poplité chez un adolescent de race noire.

Le tableau clinique comporte ici des placards lichénifiés très prurigineux où les lésions sont épaissies et quadrillées, en « mosaïque » (fig 3). L'aspect est moins aigu, moins suintant.

Le visage est moins atteint. La topographie élective est celle des plis (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176) : plis du coude et creux poplités en priorité, mais aussi sillons rétroauriculaires, plis sous-fessiers, plis du cou, chevilles. Il peut exister des formes inversées avec une atteinte prédominante des convexités (coudes et genoux). Les mains sont également touchées. Elles sont sèches, crevassées, eczémateuses ou lichénifiées. Les lèvres et la zone péri-buccale sont le siège d'une éruption sèche, desquamative, avec des rhagades et des fissures, en particulier au niveau des commissures (perlèche). L'atteinte vulvaire est également fréquente à cet âge, avec un aspect lichénifié, plissé, fripé des grandes lèvres.

Le prurit est intense et rend ces enfants souvent hyperactifs et anxieux. L'évolution est chronique et comporte des poussées d'eczématisation aiguë.

### ■ Chez l'adolescent et l'adulte

Le prurit et la lichénification sont les deux éléments dominants. La distribution des lésions est identique à celle observée chez le jeune enfant. La face et le cou, les plis de flexion et la partie supérieure du tronc sont alors les sièges électifs<sup>[121]</sup>. La chéilite est fréquente. On peut de plus constater des zones localisées de lichénification au niveau des mamelons, de l'anus et de la vulve. Les mains, en particulier chez la femme, peuvent constituer la seule, voire la première manifestation de la DA. À cette période de la vie, le tableau clinique revêt un aspect parfois polymorphe, avec la présence de papulovésicules de prurigo, d'une dyshidrose, d'un eczéma nummulaire. La xérose cutanée est souvent majeure. La peau est sèche, rugueuse, très prurigineuse.

## FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

### ■ Formes cliniques sémiologiques

#### Forme papuleuse<sup>[131]</sup>

L'eczéma atopique peut revêtir l'aspect de petites papules en tête d'épingle, en particulier au niveau des faces d'extension des genoux, mais aussi des coudes et sur la face dorsale des mains. Cette forme papuleuse de DA surviendrait essentiellement l'été et au printemps, en association avec une forte pollinisation.

#### Forme à type de prurigo

Au cours de la DA, les lésions sont parfois papulovésiculeuses, acuminées, très prurigineuses, de nombre et de répartition variables.

Cet aspect se voit surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune (prurigo de Besnier). Les lésions sont également à type de nodules à surface croûteuse ou kératosique et d'évolution très chronique. Le prurigo n'est aucunement spécifique de la DA.

### ■ Formes cliniques topographiques

#### Visage

Le visage peut être une localisation préférentielle de la DA. Clemmensen et Hjorth, en 1983, ont individualisé une forme particulière d'eczéma du visage au cours de la DA, à laquelle ils ont donné l'appellation de *head and neck dermatitis*. Sur le plan clinique, cet eczéma érythémato-squameux touche un ou plusieurs des sites suivants : cuir chevelu, face, cou et partie supérieure du tronc, et s'accompagne d'un prurit plus ou moins intense.

Ce sont surtout les femmes jeunes en période postpubertaire qui sont touchées (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 114), les enfants l'étant plus rarement<sup>[12]</sup>. À ce tableau s'associent des réactions immunologiques in vivo et in vitro vis-à-vis du *Pityrosporum orbiculare* que nous détaillons dans le chapitre physiopathogénique de la DA. Dans la description initiale, l'effet bénéfique des antimycosiques per os et en topiques fit émettre l'hypothèse du rôle pathogène et potentiellement allergisant du *Pityrosporum orbiculare*.

Waersted et Hjorth (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 114) ont cependant admis qu'en cas de dermites étendues, les imidazolés n'ont pas un effet bénéfique très significatif. L'expérience de Broberg<sup>[12]</sup> est identique avec un échec clinique des traitements antimycosiques en topiques.

La localisation faciale prédominante de la DA doit faire rechercher une photosensibilité (cf infra), un éventuel eczéma de contact par allergie aux dermocorticoïdes pérennisant les lésions (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196), une éruption rosacéiforme, là aussi induite par les topiques cortisonés.

Enfin, cette topographie a fait rechercher un terrain auto-immun particulier. Taniguchi et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176) ont trouvé que 80 % des atopiques avec anticorps antinucléaires (ACAN) positifs ont des lésions faciales. D'autres auteurs n'ont pas, en cas de DA sévère faciale, mis en évidence un taux d'ACAN significativement plus élevé que dans une population contrôle non atopique. Les ACAN sont positifs, surtout chez les femmes, avec des titres variables mais de façon isolée (pas d'autres autoanticorps, pas de critères cliniques de lupus systémique).

Quant à l'existence de lésions eczématiformes des paupières, elle pourrait être provoquée par la fumée de tabac<sup>[103]</sup>.

#### Mains<sup>[121]</sup>

L'eczéma de la main revêt tous les aspects cliniques connus. Il n'existe pas de particularités sémiologiques. Il peut s'agir d'une dyshidrose, d'une kératodermie palmaire fissurée, d'un eczéma sec et fissuraire des doigts avec acropulpite, d'une dermite du pouce sucé. Les faces dorsale et palmaire des doigts et des mains, les poignets sont touchés. L'eczéma est circonscrit ou diffus. Les ongles sont atteints de façon non spécifique. L'atteinte unguéale est facile à diagnostiquer quand elle est associée à un eczéma de la face dorsale des doigts, mais elle est parfois isolée, en « dé à coudre », évoquant un psoriasis. L'eczéma de la main répond à des étiologies multiples : facteurs de contact exogènes, facteurs endogènes de réactivation, DA intrinsèque.

Cependant, au niveau de la main, peut exister une simple dermite d'irritation faisant secondairement le lit de l'eczéma de contact et vice versa.

L'eczéma de la main est chez l'atopique plus intense, plus long, plus difficile à traiter, plus récidivant.

#### Dermatose plantaire juvénile

Elle est associée à la DA dans 20 % des cas, sans en être une manifestation spécifique. Elle atteint les enfants entre 2 et 15 ans.



Elle se caractérise par un aspect érythémateux, sec, parcheminé, collodioné, squameux, avec une disparition des dermatoglyphes. La consistance de la peau à la palpation est celle d'une balle de ping-pong. Elle est bilatérale et symétrique, et touche la face plantaire des orteils et des avant-pieds.

L'évolution est chronique avec des poussées faites de fissures parfois profondes, hémorragiques et douloureuses, entraînant une gêne fonctionnelle. La guérison survient à la puberté. La macération, le frottement, l'occlusion par les chaussettes en synthétique et des chaussures montantes et fermées (*winter feet*) favorisent et entretiennent les lésions qui peuvent par ailleurs se compliquer d'eczéma de contact. Une enquête allergologique de contact est souhaitable, en particulier lorsque les signes apparaissent après le port de nouvelles chaussures, lorsqu'il existe un débord des lésions sur la face dorsale des pieds et des orteils ou une extension aux talons.

### Eczéma du mamelon

Il touche de façon uni- ou bilatérale les mamelons réalisant, soit un eczéma aigu et suintant, soit un eczéma très lichénifié, fissuraire et chronique.

### Eczéma périnéofessier

Touchant essentiellement le nourrisson, cette localisation est relativement rare (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144). Le diagnostic différentiel se pose avec la dermite séborrhéique, un psoriasis des langes (*napkin psoriasis* ou *napkin rash* psoriasiforme), ou plus rarement avec une dermite en « W » des langes. La mise en évidence d'autres signes de l'atopie, ou parfois seule l'évolution, permettent de trancher.

Par ailleurs, chez la femme (enfant ou adulte), la vulve peut être le siège d'un eczéma aigu œdémateux, vésiculosoignant ou sec, desquamatif, lichénifié par le grattage.

### Chéilite

Elle consiste en une desquamation chronique des lèvres, en une perlèche commissurale. Les lésions débutent souvent dans la zone péri-buccale qui est sèche, crevassée, fissuraire. Il existe, en particulier chez l'enfant, un tic de léchage qui le pousse à s'humecter les lèvres en permanence. Une surinfection est possible. Le rôle de certains agents irritants ou allergisants (aliments, agrumes, baume du Pérou) est à prendre en compte dans l'aggravation de ces chéilites.

### Région auriculaire

Dans la région rétro- et sous-auriculaire, il est fréquent de retrouver une fissuration plus ou moins profonde, suintante, surinfectée et douloureuse. Cette fissuration n'a pas été reconnue par Hanifin et Rajka comme un critère mineur de DA. La notion ou l'existence d'une fissure infra-auriculaire bilatérale est retrouvée chez la majorité des atopiques, et en particulier en cas de DA sévère.

### Dermatite atopique de topographie linéaire

De façon exceptionnelle, les lésions de DA adoptent une topographie linéaire selon les lignes de Blaschko, en particulier au niveau des membres.

## SIGNES CLINIQUES FRÉQUEMMENT RETROUVÉS DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

Ces signes ne sont souvent pas spécifiques mais leur fréquence au cours de la DA apparaît volontiers significative par rapport à des populations contrôles, bien que de nombreuses divergences et qu'une grande variabilité existent entre les études.

### ■ Sécheresse de la peau

C'est un signe très fréquent au cours de la DA, retrouvé dans 50 à 98 % des cas [131]. Elle résulte de plusieurs facteurs, dont l'existence

d'une diminution de la fonction sudorale, d'une réduction de la synthèse d'acides gras polyinsaturés, d'une altération de la barrière cornéocytaire. Par ailleurs, certains auteurs ont mis en évidence, sur des biopsies cutanées réalisées en peau sèche et cliniquement non inflammatoire, une image histologique d'eczéma à minima. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres. On ne peut ainsi conclure que la xérose cutanée est une simple variante subclinique d'eczéma.

Il existe volontiers une influence sur la xérose de facteurs exogènes, tel l'effet délétère du temps hivernal avec le rôle du froid et de la réduction de l'humidité ambiante. L'intensité de la sécheresse est variable, allant d'une simple desquamation à une peau crevassée, fissuraire, douloureuse. La desquamation est, soit généralisée, soit localisée à certaines zones du tégument (extrémités des doigts, mains). La sécheresse s'aggrave après le bain et la friction de la peau. Les mesures préventives et une prise en charge correcte, prolongée et continue par le patient de l'hydratation de la peau apportent une amélioration notable.

### ■ Ichtyose vulgaire

Elle est associée à la DA, le plus souvent dans 2 à 6 % des cas, mais parfois dans près de 20 à 30 % des cas (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114). Souvent, cette association est étayée uniquement par la clinique et la microscopie optique et le diagnostic d'ichtyose manque de rigueur.

### ■ Hyperlinéarité palmoplantaire

L'hyperlinéarité palmoplantaire touche plus les paumes que les plantes, plus les atopiques exerçant un travail manuel ou exposés à des facteurs chimiques ou thermiques [131]. Elle est présente dans 30 à 90 % des cas de DA. Elle coïncide avec la peau sèche ou s'associe et s'intègre au tableau d'ichtyose vulgaire. Pour Fartasch (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), l'hyperlinéarité palmaire est, dans la majorité des cas, un marqueur propre à la DA.

### ■ Kératose pileaire

Elle réalise des petits bouchons cornés folliculaires donnant à la peau une sensation râpeuse, en particulier au niveau de la face externe des membres, des fesses, sur le visage. Dans les formes profuses, elle peut être assimilée à une ichtyose folliculaire.

### ■ Eczématides

Elles peuvent être de type psoriasiforme, pityriasiforme, folliculaire. Les eczématides achromiantes (pityriasis alba) sont des macules finement squameuses, discrètement érythémateuses et prurigineuses. L'hypopigmentation, souvent postinflammatoire, survient fréquemment sur les zones photoexposées (visage, partie proximale des membres), mais aussi dans les grands plis, chez les enfants et plus particulièrement en cas de phénotype foncé. Les eczématides ne sont pas spécifiques de la DA mais représentent un de ces signes mineurs que l'on cherche.

### ■ Signes oculaires et périoculaires

Le signe de Dennie-Morgan correspond à l'existence d'un ou de deux plis infraorbitaires, uni- ou bilatéraux. Il est volontiers non spécifique de la DA. Son expression est variable en fonction de l'appartenance ethnique, de la fatigue, de la luminosité et du tonus facial. Rudzki et al [128] trouvent ce signe plus fréquemment chez les atopiques ayant un taux d'immunoglobulines (Ig)E totales élevé (supérieur à dix par rapport à la normale). Enfin, il faut signaler que l'existence de plis infraorbitaires peut se voir au décours d'un eczéma des paupières, quelle qu'en soit la cause, qu'il y ait ou non une DA associée.

La pigmentation périorbitaire est brune, grisâtre ou bleuâtre. Elle siège à la partie inférieure de l'orbite et est parfois associée à un œdème. Elle donne un aspect fatigué et se voit surtout chez les enfants et les adultes jeunes. Elle peut être secondaire à un eczéma palpébral, à une inflammation conjonctivale, ou survenir en dehors de tout eczéma à ce niveau [131].



Le *signe de Hertoghe* est non spécifique. Il représente une raréfaction ou une absence de sourcils dans son tiers externe. Dans la DA, le rôle mécanique et traumatique (frottement de la peau) semble important, car ce signe se voit surtout chez les sujets avec un eczéma palpébral<sup>[131]</sup>.

### ■ **Dermographisme blanc**

Le frottement ou l'étirement de la peau chez l'atopique n'entraîne pas une réaction érythémateuse (comme chez un sujet normal), mais plutôt l'apparition en quelques secondes d'une ligne blanche maculeuse, non œdémateuse. La ligne blanche persiste près de 20 minutes. Le dermatographisme blanc s'observe chez l'atopique, en peau saine et en peau lésée. Il n'est pas spécifique de la DA car il peut se voir au cours de pityriasis rubra pilaris, de psoriasis érythrodermique, de lichen plan profus. Il s'améliore quand la dermatose régresse.

### ■ **Blancheur cholinergique retardée**

Elle se traduit par l'apparition, 5 à 10 minutes après une injection intradermique d'acétylcholine, d'un halo blanc entourant la papule d'injection, s'étendant 15 à 20 minutes et persistant 15 à 30 minutes, voire 1 heure. Présente dans 70 % des cas, elle est plus fréquente chez l'atopique avec DA. Elle résulte, soit d'une vasoconstriction cholinergique paradoxale, soit d'une altération vasculaire extrinsèque par œdème.

### ■ **Langue scrotale et glossite marginée desquamative**

Ces aspects sont observés dans la DA de façon non spécifique. Ils sont souvent le fait de psoriasis pustuleux et peuvent être la traduction d'une association DA-psoriasis a minima.

### ■ **Pâleur faciale**

La pâleur faciale de l'atopie alterne souvent avec des phases d'érythème, voire de flush. Cette réactivité vasculaire anormale est plus le fait des sujets jeunes.

### ■ **Implantation basse des cheveux**

Elle est surtout évidente dans les régions frontale et temporale. Des variations significatives par rapport à des populations contrôles ont été identifiées par les auteurs s'intéressant à ce signe éventuel d'atopie<sup>[131]</sup>.

## DERMATITE ATOPIQUE ET MALADIES ASSOCIÉES

### ■ **Dermatite atopique et immunodéficits**

La question posée est : « Quand, devant un tableau de DA, doit-on rechercher un immunodéficit ? ».

Au tableau de DA plus ou moins typique et remplissant parfois de façon incomplète les critères de Hanifin et Rajka, s'associe un certain nombre de manifestations devant faire évoquer tel ou tel immunodéficit. Il s'agit en particulier des signes associés suivants : infections chroniques et récidivantes, réactions à type de greffon versus hôte (GVH) cutanées, signes de « connectivite », présence de marqueurs cutanés spécifiques d'un immunodéficit, signes cutanés divers (par exemple : urticaire, ichtyose, cancers cutanés...).

La physiopathogénie des lésions cutanées à type de DA au cours des immunodéficits n'est pas encore élucidée. De façon évidente, dans certains cas, l'évolution cutanée est parallèle à celle de l'immunodéficit sous-jacent. Dans le cadre du syndrome de Wiskott-Aldrich, la transplantation médullaire a permis la disparition des lésions d'eczéma et de la xérose, suggérant un lien avec le dysfonctionnement immunitaire.

### ■ **Vitiligo**

L'atopie peut s'associer à un vitiligo dans un pourcentage de cas peut-être surestimé à près de 20 %. Il ne semble pas exister de

manifestations spécifiques du vitiligo de l'atopique, malgré les observations de certains, trouvant comme particularités une histoire familiale, un début précoce et une évolution rapide du vitiligo chez les atopiques. De même, les taux d'IgE pourraient être plus bas et les taux d'IgA plus élevés dans le groupe vitiligo-atopie par rapport au groupe atopie seule. Enfin, il importe de différencier un vitiligo vrai de simples achromies vitiligoïdes.

### ■ **Pelade**

Une pelade peut se développer chez les patients avec DA, en particulier chez l'enfant, mais on manque de données statistiques comparatives avec une population contrôle pour établir un éventuel lien entre les deux processus<sup>[121]</sup>.

### ■ **Urticaire**

L'urticaire n'entre pas dans la définition de l'atopie. Comme tout un chacun, l'atopique peut présenter une réaction urticarienne, le plus souvent d'origine alimentaire ou médicamenteuse (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114), répondant ou non à un mécanisme spécifique d'histaminolibération. En revanche, dans l'urticaire cholinergique, touchant de préférence les sujets jeunes, il semble exister un terrain atopique favorisant.

Bien que ne disposant pas de données épidémiologiques, l'urticaire de contact apparaît relativement fréquente dans la DA. En effet, Queille-Roussel et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) la suspectent dans près de 35,7 % des cas. Elle se manifeste surtout au niveau des mains et de la région péri-buccale. Elle survient sur des territoires cutanés actuellement ou antérieurement atteints par la DA, s'accompagne parfois de réactions générales sévères et peut être à l'origine d'une exacerbation de la DA. L'urticaire de contact répond à un mécanisme immunologique ou non immunologique. Parmi les principaux facteurs déclenchants, citons à titre d'exemple les aliments, le latex, la salive d'animaux, le sperme, les parfums et les conservateurs contenus dans les topiques largement consommés par l'atopique.

### ■ **Psoriasis**

Les enquêtes épidémiologiques sur l'association DA-psoriasis donnent des résultats divergents liés à la population étudiée, aux critères diagnostiques, aux problèmes de définition de la DA notamment.

Dans une enquête rétrospective sur près de 3 000 patients, seules deux associations sont notées. La DA apparaît 25 fois moins fréquemment associée à un psoriasis que ce qui était attendu<sup>[60]</sup>. L'enquête franco-belge prospective portant sur des consultants met en évidence l'extrême rareté de cette association, puisque seuls 0,076 % des sujets ont une DA et un psoriasis. Williams et al<sup>[174]</sup> estiment, quant à eux, dans une cohorte née en 1958, que le risque relatif du psoriasis dans une population atteinte de DA est de 1,4. Chez des enfants psoriasiques âgés de moins de 12 ans, il est retrouvé dans 12,5 % des cas une diathèse atopique, dans 4 % des cas une DA et dans 8,5 % une atopie respiratoire. En revanche, dans une population galloise étudiée sur 3 ans, un fort pourcentage d'associations est constaté (16,7 % des DA ont un psoriasis et 9,5 % des psoriasis ont une DA).

Sur le plan clinique, lors de l'association, il n'existe pas de particularités sémiologiques des deux dermatoses, bien que certains auteurs retrouvent plus de diathèse atopique et de DA lorsque le psoriasis est inversé. Sur le plan chronologique, le psoriasis précède rarement la DA. C'est en général la DA qui précède le psoriasis (70 % des cas). Cependant, dans 20 % des cas, les deux dermatoses sont de survenue simultanée. Celles-ci ont une évolution alternant dans le temps ou simultanée. Mais le plus souvent, la DA est prédominante et le psoriasis transitoire.

Il apparaît ainsi que ces deux dermatoses ne s'excluent pas, mais que l'association est rare, soit par méconnaissance diagnostique en particulier lors de topographies difficiles et frontières (ongles, muqueuses, plis, cuir chevelu, régions palmoplantaires), soit pour des raisons physiopathologiques.

## ■ Dermatite herpétiforme

Chez des patients présentant une dermatite herpétiforme, une incidence significative de DA dans leur histoire personnelle et familiale (chez les apparentés du premier degré) est observée. De même, au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, on retrouve plus d'antécédents personnels et familiaux d'atopie que dans une population contrôle.

Par ailleurs, DA et dermatose bulleuse à IgA linéaire s'associent de façon ponctuelle.

## ■ Lichen nitidus

Les trois premiers cas d'enfants et d'adultes présentant un lichen nitidus généralisé ou localisé coexistant avec une DA ont tout récemment été signalés [91]. Dans deux cas, le lichen nitidus s'est développé sur les sites mêmes de la DA.

## Examens paracliniques

### BIOLOGIE

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de la DA.

## ■ Éosinophilie

L'hyperéosinophilie sanguine est inconstamment présente et non spécifique. Sa corrélation avec la sévérité de la dermatose et le taux d'IgE totales n'est pas véritablement établie.

## ■ Lymphocytes sanguins

L'analyse des populations lymphocytaires sanguines dans la DA met en évidence une augmentation du rapport lymphocytes T auxiliaires/lymphocytes T suppresseurs, avec une diminution des lymphocytes T suppresseurs. Le nombre de lymphocytes B CD23<sup>+</sup> (marqueur du récepteur de faible affinité pour les IgE, FcεRII) est augmenté dans la DA, de même que les taux sériques de CD23 soluble [75]. Ces anomalies cellulaires et biologiques ne sont pas corrélées à la sévérité de la DA, ni au taux d'IgE totales.

## ■ Immunoglobulines E totales [50]

Les IgE totales sont augmentées de façon non spécifique dans 40 à 80 % des cas. Pour Hanifin et Rajka, près de 20 % des patients avec une DA ont des IgE sériques normales. Ils ont cependant inclus l'élévation des IgE totales dans les critères mineurs de la DA. Classiquement, les IgE totales sont d'autant plus élevées que la DA est sévère, mais 25 % des DA modérées ont des IgE très élevées et 40 % des DA sévères ont un taux normal ou subnormal (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144). Ces résultats sont à rapprocher de ceux ne trouvant pas de corrélation entre le taux d'IgE et la sévérité de la DA.

Leur taux n'évolue pas de façon parallèle avec l'amélioration clinique de la DA. Après un traitement par une corticothérapie systémique, l'amélioration clinique ne s'accompagne pas d'une baisse des IgE totales. Ce n'est qu'après plus de 1 an de rémission clinique que les sujets avec DA sévère retrouvent un taux normal d'IgE totales (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144). Les IgE totales sont d'autant plus élevées que coexiste un asthme. Environ 80 % des DA sévères associées à une atopie respiratoire ont des IgE élevées. En cas de DA « pure », c'est-à-dire sans antécédents personnels ou familiaux d'atopie respiratoire, la majorité des sujets n'ont pas d'élévation importante des IgE totales. Leur élévation pourrait être corrélée là aussi à la sévérité de la maladie. Pour Uehara (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), seules les DA « pures » et sévères ont une élévation des IgE totales qui est cependant moindre que celle observée dans le groupe des DA sévères avec prédisposition respiratoire. L'augmentation des IgE sériques est corrélée au nombre de lymphocytes B producteurs d'IgE.

Ainsi, peut-on définir des sous-groupes de patients atopiques avec des IgE totales très élevées (qui ne sont cependant pas des syndromes de Buckley) et des sous-groupes de patients avec des IgE basses, voire effondrées, qui présentent cependant des dermatites atopiques graves.

## ■ Immunoglobulines E spécifiques

La recherche d'IgE spécifiques (radio-allergo-sorbent test [RAST], immuno-capsulated hydrophilic carrier polymer [CAP]) vis-à-vis des PNA et des trophallergènes se heurte, chez l'atopique, à certaines limites, dont le taux très élevé d'IgE totales. Elle peut être très intéressante lorsque les tests cutanés sont difficiles à réaliser (nourrisson, DA étendue sévère), après la réalisation de *prick-tests* pour réaliser une confrontation clinicobiologique et étudier leur pertinence. De façon générale se pose le problème de la standardisation des allergènes, de la sensibilité des techniques utilisées, du prix et de la nécessité de ne tenir compte que des tests positifs de manière significative (supérieurs à la classe II).

## ■ Phadiatop®

Il s'agit d'un test unitaire qualitatif dépistant la présence dans le sérum du patient des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes les plus courants, réalisant ainsi un multi-RAST.

Ses limites sont les suivantes :

- il s'agit d'un test global ne permettant pas d'identifier les allergènes responsables ;
- un test négatif n'élimine pas le diagnostic d'allergie ;
- un test positif n'est pas synonyme d'allergie, mais la corrélation reste forte (90 % des cas).

Le principal intérêt est la recherche d'un terrain atopique et d'une allergie respiratoire quand il existe une forte suspicion diagnostique pour le médecin généraliste. Pour le spécialiste, il peut être intéressant lorsque les tests cutanés ne sont pas praticables.

## ■ Dosage urinaire des leucotriènes

Le dosage urinaire de la leucotriène LTE<sub>4</sub>, métabolite stable des leucotriènes LTC<sub>4</sub> et LTD<sub>4</sub>, par des techniques combinées de chromatographie liquide et de spectrométrie de masse, a été proposé par certaines équipes. Il semblerait que les taux urinaires de LTE<sub>4</sub> soient plus importants chez les sujets porteurs de DA que dans la population contrôle, avec une corrélation significative avec le taux des IgE totales [66].

### HISTOLOGIE CUTANÉE

Les modifications histologiques au cours de la DA portent à la fois sur l'épiderme et le derme et sont différentes selon l'aspect clinique, qu'il s'agisse de lésions aiguës ou lichénifiées, ou d'une simple xérose cutanée (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92 et [suppl] 1985 ; 114).

## ■ Épiderme

Une hyperkératose, une hyperplasie psoriasiforme, une dyskératose, associées à des foyers d'œdème intercellulaire et à un infiltrat lymphocytaire, caractérisent les lésions lichénifiées (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92).

L'acanthose, avec par places une parakératose et une hypergranulose, s'observe chez l'atopique en peau sèche non eczémateuse.

La spongiose focale avec exocytose d'éléments mononucléés et la vésiculation intraépidermique renfermant lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, est plus fréquente dans les lésions aiguës que lichénifiées, mais aussi en peau apparemment saine (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92 et [suppl] 1985 ; 114).

Des mastocytes ont pu être identifiés dans l'épiderme de peau non lésée en ayant recours aux colorations spéciales, aux immunoréactants enzymatiques et à la microscopie électronique.

Au niveau de l'épiderme, on trouve des cellules de Langerhans et des cellules d'entritiques apparentées IgE positives aussi bien en peau lésée qu'apparemment saine [175].

■ **Derme**

L'infiltrat dermique est assez discret, surtout constitué d'éléments mononucléés lymphohistiocytaires, mais aussi de polynucléaires éosinophiles, basophiles et neutrophiles. Le typage lymphocytaire de l'infiltrat montre une prédominance des cellules *T helpers*. Cet infiltrat peut siéger, mais à un degré moindre, en peau apparemment saine (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

La paucité de l'infiltrat éosinophile contraste avec l'existence de dépôts significatifs de la *major basic protein* (MBP) dans le derme supérieur. Les dépôts extracellulaires de MBP sont plus marqués en peau lésée qu'en peau saine.

L'eotaxine est une CC chémokine (cf infra) agissant via sa liaison au récepteur CCR3. L'immunoréactivité et la transcription de l'eotaxine et du CCR3 sont augmentées en peau lésée chronique de DA [177]. Cette expression accrue est parallèle aux dépôts de protéines granuleuses éosinophiles.

Dans le derme, les cellules IgE positives se retrouvent surtout en position périvasculaire, en peau saine et lésée. Elles expriment le phénotype CD1a<sup>++</sup>, CD1b<sup>++</sup>, CD36<sup>+</sup> (à l'état normal : CD1a<sup>+</sup>, CD1b<sup>+</sup>, CD36<sup>-</sup>) [26].

L'augmentation des mastocytes dans les lésions lichénifiées est significative par rapport aux lésions aiguës, à la peau apparemment saine de l'atopique et à celle des témoins.

La dilatation des capillaires superficiels, l'hyperplasie des cellules endothéliales, l'épaississement de leur membrane basale prédominent dans les lésions aiguës et lichénifiées, mais se retrouvent aussi en peau saine (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92). Les mastocytes dermiques sont surtout en position périvasculaire.

Enfin, les structures nerveuses sont également touchées en peau saine. Un processus de démyélinisation et de fibrose est net dans les lésions lichénifiées.

■ **Annexes sudorales eccrines et sébacées**

Les glandes sudorales sont de morphologie normale (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92). Les glandes sébacées sont normales, parfois atrophiques, principalement dans les DA associées à une ichtyose vulgaire (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

TESTS CUTANÉS

Les *prick-tests* aux PNA et aux trophallergènes révèlent une hypersensibilité immédiate chez un fort pourcentage de sujets atopiques, avoisinant 50 à 80 % des cas (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92) [16]. L'incidence de ces réactions est plus importante que chez les sujets normaux [157]. Le fort pourcentage de positivité peut être le témoin de l'hyperméactivité du terrain atopique. Les *prick-tests* aux PNA sont plus fréquemment positifs quand il existe une DA associée à une atopie respiratoire qu'une DA pure [157].

Ces tests ne sont pas réalisables en cas de poussée et/ou de dermographisme. Leurs limites résident dans le manque de standardisation, dans la méconnaissance de tous les allergènes et dans la perte d'activité antigénique.

Critères diagnostiques et scores de sévérité

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Devant le caractère protéiforme de la DA, Hanifin et Rajka (Acta Derm Venereol [suppl]1980 ; 92) ont établi des critères diagnostiques qui permettent, d'une part d'éliminer certaines affections à

Tableau I. – Critères de Hanifin et Rajka.

Critères diagnostiques majeurs
Topographie et aspect typique des lésions
- Lichénification des plis ou disposition linéaire des lésions chez les adultes
- Visage et face d'extension des membres chez les enfants et les nourrissons
Éruption récidivante et/ou chronique
Antécédents personnels et familiaux d'atopie (asthme, rhinite allergique, DA)
Critères diagnostiques mineurs
Xérose
Ichtyose et/ou kératose pilaire et/ou hyperlinéarité palmaire
Réactions cutanées de type I
Élévation du taux sérique d' IgE
Âge de début précoce
Tendance aux infections cutanées
Dermite des mains et des pieds
Eczéma du mamelon
Chéilite
Conjonctivite récidivante
Pli de Dennie-Morgan
Kératocône
Cataracte antérieure sous-capsulaire
Pigmentation périorbitaire
Pâleur faciale et/ou érythème facial
Pityriasis alba
Plis antérieurs du cou
Prurit à la transpiration
Intolérance à la laine et aux solvants des lipides
Accentuation périfolliculaire
Allergie alimentaire
Aggravation des lésions sous l'influence des facteurs d'environnement et de l'émotion
Dermographisme blanc ou ligne blanche d'apparition retardée

DA : dermatite atopique ; Ig : immunoglobulines.

symptomatologie voisine (maladie de Leiner-Moussous, eczématides, eczéma d'autre nature), et d'autre part de porter le diagnostic devant certaines formes atypiques. Ces critères sont rappelés dans le tableau I.

On admet par convention que la présence de trois critères « majeurs » et de trois critères « mineurs » autorise le diagnostic.

Cependant, ces critères sont divisés en majeurs et mineurs de façon empirique, leur définition est imprécise, ils sont parfois rares ou non spécifiques, non reproductibles.

En 1994, Williams [173] et un groupe de travail britannique, rassemblant en majorité des dermatologues mais aussi des pédiatres et des généralistes, ont essayé de définir des critères diagnostiques de la DA qui soient sensibles, spécifiques, reproductibles, non invasifs, applicables à différentes populations et de réalisation facile.

Ainsi, les Anglo-Saxons ont-ils proposé un critère indispensable, le prurit cutané (ou le témoignage des parents que l'enfant se gratte), associé à trois ou plus des critères suivants :

- antécédent d'atteinte des plis tels les plis du coude, les creux poplités, la face antérieure des chevilles ou le cou (en incluant les joues chez les enfants de moins de 10 ans) ;
- antécédent personnel d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédent d'atopie chez les apparentés du premier degré pour les enfants de moins de 4 ans) ;
- antécédent de xérose cutanée généralisée dans la deuxième année ;
- eczéma patent des plis de flexion (ou eczéma touchant les joues, le front et la face externe des membres chez l'enfant de moins de 4 ans) ;
- début avant l'âge de 2 ans (critère non utilisé si l'enfant a moins de 4 ans).

Par l'intermédiaire de ces critères, les auteurs augmentent, par rapport à ceux de Hanifin et Rajka, la spécificité tout en gardant une bonne sensibilité. Si la forte spécificité de ces critères (entre 90 et 99 %) a été validée par de nombreuses études menées dans des



contextes ethniques différents, en revanche, leur sensibilité reste plus aléatoire. N'en est pour preuve la plus notable le travail de Firooz et al <sup>[39]</sup>, conduit en Iran, où la sensibilité des critères de Williams n'est que de 10 %.

Bonifazi (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) considère que les critères de Hanifin et Rajka ne sont pas utilisables chez l'enfant de moins de 4 ans. Il propose trois critères :

- lésions eczématiformes de la face et du cuir chevelu avec peu ou pas d'atteinte du siège. Ce premier critère doit toujours être présent et associé au deuxième ou troisième critère ;
- insomnie ou turbulence de l'enfant non expliquée ;
- histoire familiale de DA, asthme, rhinite allergique chez les parents ou les membres de la fratrie.

Pour Bonifazi (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196), ces critères permettent de faire le diagnostic de DA et d'éliminer d'autres affections fréquentes à cet âge comme la dermite séborrhéique.

Rudski et al <sup>[128]</sup> ont analysé, dans une population de 481 sujets adultes souffrant de DA (âgés de 16 à 62 ans), les critères de Hanifin et Rajka. Ils retrouvent dans 72 % des cas la présence de quatre critères majeurs et dans 96 % des cas plus de six critères mineurs, ce qui est bien plus que le minimum requis pour porter le diagnostic de DA. Les critères mineurs sont d'une utilité variable, certains servant à définir des sous-groupes spéciaux au sein de la même entité. Il peut exister des associations significatives entre différents critères. Ainsi, l'asthme apparaît plus fréquent chez les sujets avec DA quand le début des lésions cutanées est précoce (< 6 mois). Chez les atopiques avec un taux élevé d'IgE totales supérieur à 10 par rapport à la normale, une intolérance alimentaire et une hyperréactivité cutanée immédiate sont plus souvent retrouvées. Enfin, les sujets présentant l'association DA-asthme ont plus de neuf critères mineurs.

Nagaraja et al <sup>[105]</sup>, dans une étude sur la fréquence et la signification des critères mineurs de Hanifin et Rajka chez 100 enfants comparés à 100 contrôles, concluent :

- à la non-spécificité de huit critères mineurs (ichtyose, eczéma du mamelon, chéilite, kératocône, cataracte antérieure sous-capsulaire, plaques hypopigmentées, plis antérieurs du cou, intolérance alimentaire) ;
- à la variabilité des critères mineurs en fonction de l'âge ;
- à l'importance de signes non inclus dans la liste de Hanifin et Rajka (fente infraorbitaire, desquamation diffuse du cuir chevelu).

Une étude suédoise <sup>[10]</sup> a inclus 221 enfants âgés de moins de 2 ans dans un projet d'analyse de la prévalence des critères mineurs de Hanifin et Rajka. Vingt-neuf critères/subcritères mineurs et six autres critères fréquemment observés dans la DA (fissure rétroauriculaire, perlèche, dermatose plantaire juvénile, pulpites digitales, eczéma du cuir chevelu et desquamation du cuir chevelu sans eczéma) ont été étudiés. Il apparaît que les trois critères mineurs les plus intéressants, en dehors de l'âge de survenue précoce (prérequis de cette étude), sont la xérose cutanée, l'évolution de la dermatose sous l'influence de facteurs environnementaux et l'érythème facial. En effet, ces trois signes sont observés chez plus de 50 % des enfants. On note que 14 critères mineurs sont observés chez moins de 3 % des enfants, de même que les six critères rajoutés dans cette analyse.

Il apparaît ainsi une grande divergence dans les résultats de ces différents travaux, et ce en fonction de l'âge de la population, de l'origine ethnique et du caractère visualisé ou rapporté des signes cliniques.

*En l'absence de critères biologiques formels, les critères cliniques restent imprécis et l'on perçoit la difficulté de leur application selon le système de santé propre à chaque pays, le contexte racial, culturel et linguistique, les facteurs climatiques et environnementaux.*

Par ailleurs, deux types de DA ont été individualisés, la DA intrinsèque affectant 20 % des atopiques et la DA extrinsèque. Les critères diagnostiques sont actuellement plus ou moins définis. Cependant, la DA intrinsèque se caractérise par :

- un phénotype de DA selon les critères de Hanifin et Rajka ;
- une taux bas ou modéré d'IgE totales (< 200 KUI/L), associé à une absence d'IgE spécifiques vis-à-vis des aéroallergènes (Sx1 RAST/CAP négatif) et des trophallergènes (RAST-fx5 négatif), de même qu'à une négativité des *prick-tests* aux aéroallergènes et aux trophallergènes les plus courants ;
- une absence d'autres manifestations allergiques comme l'asthme et la rhinoconjonctivite <sup>[113]</sup>.

### SCORES DE GRAVITÉ

De nombreux auteurs et équipes essayent depuis plusieurs années de définir et d'uniformiser les critères de sévérité de la DA, en particulier pour effectuer des recherches cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques de qualité. Pas moins de 13 échelles de sévérité ont été proposées dans les 10 dernières années <sup>[22]</sup>. Toutes ne remplissent pas les critères de qualité souhaitables (validation de la technique, sensibilité, acceptabilité et sûreté). Cette multiplication des échelles rend compte de besoins différents en fonction de situations cliniques différentes.

Seuls les scores de sévérité actuellement les plus utilisés sont mentionnés.

Rajka et al, en 1989 (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), proposaient d'apprécier :

- l'extension de la maladie selon la règle des neuf de calcul de la surface corporelle utilisée chez les brûlés avec une cotation variable en fonction de l'âge ;
- le profil évolutif de la maladie (continu, phases de rémission de moins de 3 mois) ;
- l'intensité du prurit et son retentissement sur le sommeil.

Ainsi, en fonction du score global, on distingue les DA minimes, modérées et sévères. Hanifin (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), la même année, considère qu'il faut prendre en compte l'étendue de la dermatose, l'évolution de la DA et la sévérité de six paramètres cliniques. Cette échelle est intéressante dans des études épidémiologiques larges pour évaluer rapidement la sévérité de la dermatose.

Plus récemment, un groupe européen (neuf pays), initié par Stalder et Taieb <sup>[151]</sup>, l'European Task Force on Atopic Dermatitis, a essayé de mettre au point un score de sévérité de la DA appelé SCORAD. Celui-ci prend en compte trois points :

- A : surface cutanée atteinte (calculée sur la base de la règle des neuf), adaptée au nourrisson ;
- B : intensité de six paramètres (érythème, œdème/papule, suintement/croûtes, excoriation, lichénification, sécheresse de la peau en zone non inflammatoire), avec une cotation de 0 à 3 ;
- C : signes subjectifs (prurit et perte de sommeil [moyenne appréciée sur une échelle analogique visuelle de 0 à 10]). L'enfant doit être âgé de plus de 7 ans. Dans le cas contraire, la cotation est réalisée par les parents avec lesquels la fiabilité est plus aléatoire.

Le SCORAD est calculé selon la règle suivante :  $A/5 + 7B/2 + C$ . Ainsi, dans le score global, l'extension de la maladie et les signes subjectifs comptent chacun pour 20 % et l'intensité des six paramètres pour 60 %.

Berth-Jones <sup>[6]</sup> propose un système de cotation simple appelé Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis (SASSAD), basé sur l'évaluation de six signes cliniques (érythème, exsudation, excoriation, sécheresse, fissuration et lichénification) cotée de 0 à 3 en six zones de la peau (bras, mains, jambes, pieds, tête et cou, tronc). Le score global va de 0 à 108. Il est applicable chez l'enfant et l'adulte dans des essais cliniques et sur le plan individuel pour juger de l'évolution clinique du malade. Il ne nécessite que 2 à 10 minutes.

Le SCORAD et le SASSAD sont des échelles utiles lors d'essais cliniques afin de dépister des modifications minimales de la maladie. C'est actuellement le SCORAD qui remplit les meilleurs critères de qualité.

L'Eczema Area and Severity Index (EASI) est également très utilisé lors d'essais thérapeutiques. Le malade ou les parents évaluent le prurit sur une échelle analogique visuelle cotée de 0 à 10. Les signes cliniques de l'atopie pris en compte sont l'érythème, l'œdème/induration/papule, le suintement/humidité/croûte, l'excoriation, la desquamation, la lichénification évalués en quatre points du corps (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs). La cotation va de 0 à 3 en fonction de l'intensité de la symptomatologie. Le score clinique pour chaque signe est représenté par la moyenne obtenue pour chaque paramètre clinique dans les différentes zones corporelles étudiées. Le score total pour les signes cliniques est la somme des scores cliniques pour chacun des six signes cliniques et du score du prurit (après conversion de l'échelle analogique en un score en quatre points). L'EASI est au total un score combiné impliquant les signes individuels d'atopie, la surface corporelle atteinte dans les quatre régions anatomiques. Le score maximal est de 72 [23].

Enfin, la dernière échelle proposée et testée chez des enfants de 1 à 5 ans est le Nottingham Eczema Severity Score (NESS). Ce score relativement simple combine les signes cliniques observés dans les 12 derniers mois (durée d'évolution de la dermatose et intensité de celle-ci en appréciant son retentissement sur le sommeil) et un examen clinique unique appréciant le degré d'atteinte de la surface corporelle. Chacun des paramètres est coté de 1 à 5, permettant de définir des DA minimes (3 à 8), des DA modérées (9 à 11) et des DA sévères (12 à 15) [36].

*Tout système de cotation se heurte à la nécessité d'un certain entraînement de l'opérateur. Par ailleurs, interviennent des paramètres comme la saison de l'évaluation, le choix du ou des sites choisis comme étant les plus représentatifs, l'appartenance ethnique. Enfin, des points importants comme la qualité de vie, la durée et l'évolution de la DA doivent être pris en compte car ils interviennent de façon indiscutable dans la notion de sévérité de la maladie.*

### ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE

De plus en plus, et par phénomène de mode, sont élaborées des échelles de qualité de vie adaptées plus ou moins spécifiquement à la DA, dont toutes ne sont qu'imparfaitement validées et dont l'intérêt pratique reste à définir. Le but de ces échelles est d'étudier l'impact de la maladie sur certaines activités quotidiennes du patient, l'apport éventuel des nouvelles thérapeutiques de la DA. Les principaux items pris en compte sont l'appréciation des signes et symptômes de l'affection, de son retentissement sur le sommeil, les activités quotidiennes, sociales et sportives, sur le travail scolaire et l'exercice professionnel, sur les relations individuelles et l'évaluation des problèmes posés par les traitements. Nous ne citons que quelques-unes de ces échelles.

– Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) comprend dix items. Il est adaptable aux patients présentant une dermatose mais sans aucune spécificité pour la DA.

– Le Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) est plus adapté aux enfants, mais non à ceux en âge préscolaire. Il renferme également 10 items.

L'Infant Dermatitis Quality Of Life Index (IDQOL) apprécie la sévérité de l'eczéma, et grâce à dix items, l'impact de la DA sur le sommeil, les activités de loisir, les activités familiales, les repas, la façon de se vêtir... Cette échelle est proposée chez des enfants de moins de 4 ans [93].

Ces échelles sont essentiellement anglo-saxonnes et nous ne disposons pas d'une échelle plus spécifiquement adaptée à notre culture.

## Évolution de la dermatite atopique

### FACTEURS PRÉDICTIFS

#### ■ Histoire familiale

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'une anamnèse soignée à la recherche d'antécédents familiaux d'atopie constitue

le meilleur facteur prédictif. C'est dans le chapitre consacré à la génétique de la DA que sont plus amplement détaillées les études étayant ce point (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) [63].

#### ■ Marqueurs biologiques

La recherche de marqueurs biologiques prédictifs de l'atopie est et reste une préoccupation constante. Cependant, cette quête est aléatoire et peu satisfaisante. En l'absence de marqueurs fiables, le dépistage néonatal des enfants à risque ne peut se concevoir en pratique courante.

#### Immunoglobulines E totales dans le sang du cordon

Le taux d'IgE totales dans le sang du cordon constitue une technique spécifique (92 à 96 %) mais peu sensible (7 à 8 %) [63]. Le taux est influencé par la technique de prélèvement (aspiration ou gravité), par la contamination par le sang maternel, par le moment de la collecte (de préférence dans les 4 ou 5 premiers jours de vie). Le taux augmente lors du recueil du sang par gravité d'autant que le prélèvement est fait tardivement dans la vie (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196). Pour Hide et al [63], le dosage des IgE totales dans le sang du cordon est beaucoup moins sensible que l'histoire familiale d'atopie.

#### Immunoglobulines E totales sériques

Un taux élevé d'IgE totales dans les premiers mois de vie a une faible valeur prédictive [181].

#### Immunoglobulines E spécifiques

La présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes alimentaires, en particulier à l'œuf, dans la première année de la vie pourrait avoir une valeur prédictive sur l'apparition ultérieure de signes d'atopie, DA en particulier, dans des cohortes à haut risque [181]. Pour Sigurs et al [147], une maladie atopique apparaît avant 12-15 ans chez 82 % des nourrissons ayant des anticorps dirigés contre le blanc d'œuf, et chez 71 % de ceux ayant un Phadiatop® positif.

#### Éosinophilie sanguine

Borres [11] a mis en évidence que l'existence d'une hyperéosinophilie à 3 mois était corrélée avec le développement dans les 18 mois suivants de manifestations atopiques, et faiblement mais de façon significative avec l'élévation des IgE totales dans le sang du cordon.

#### Cytokines

Tang et al [160] ont constaté que le taux d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) dans le sang du cordon était plus bas chez les enfants développant à 12 mois une DA, alors que le taux d'IgE totales n'était pas significativement augmenté.

Martinez et al [98], dans une étude chez 159 enfants, ont mis en évidence une corrélation inverse significative entre la production d'interleukine (IL)2 et d'IFN $\gamma$  par les cellules mononucléées après stimulation antigénique à l'âge de 9 mois, et la survenue à 6 mois d'une hyperréactivité cutanée aux aéroallergènes. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec la production d'IL2 et d'IFN $\gamma$  étudiée sur cellules cordonales. Par ailleurs, la production d'IL2 et d'IFN $\gamma$  à la naissance et à 9 mois n'est corrélée ni avec la survenue de la DA dans la première année de vie, ni avec le taux d'IgE totales étudié à 6 ans.

Ainsi, pour le moment, les analyses cytokiniques restent décevantes et peu contributives.

#### Acides gras polyinsaturés

Galli et al [42] ont trouvé que les taux d'acides gras polyinsaturés (acide arachidonique, acide dihomogammalinoléique) et que le rapport acide arachidonique/acide linoléique dans le sang du cordon de nouveau-nés « à risque » étaient plus bas chez ceux développant dans l'année une atopie que chez les non atopiques.

#### Phosphodiesterase de l'acide adénosine monophosphorique cyclique dans le sang du cordon

La phosphodiesterase (PDE) de l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPC) dans les monocytes du sang du cordon est à un taux élevé lorsque le père ou la mère sont

atopiques, et d'autant plus que les deux le sont (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) <sup>[61]</sup>, et ceci comparativement aux taux observés chez les enfants nés de parents non atopiques. Le suivi d'un nombre limité de ces enfants avec taux élevé de PDE, et donc à « haut risque », permet sur 6 à 18 mois de voir apparaître, dans la grande majorité des cas, des signes cliniques d'atopie.

### Typage lymphocytaire

Le pourcentage de lymphocytes T circulants et l'analyse des sous-populations lymphocytaires aussi bien dans le sang du cordon que dans la première année de vie n'apparaissent pas corrélés au développement ultérieur d'un statut d'atopie <sup>[98]</sup>.

## ÉVOLUTION

Il reste très difficile d'apprécier sur le plan épidémiologique l'évolution de la DA. En 1980, Vickers (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92), dans une étude prospective sur 2 000 enfants, fournit des résultats relativement optimistes puisqu'il existe dans 90 % des cas une guérison de la DA et un faible taux de récurrences. La majorité des enfants a fait l'objet d'un suivi de 5 à 10 ans, mais très peu à long terme sur 15 à 20 ans (12,5 %). En effet, la DA peut avoir tous les profils évolutifs, comme l'a démontré Wütrich (in <sup>[131]</sup>). Il existe des DA autolimitées dans le temps et régressant totalement à l'âge de 2 à 5 ans ou à la puberté. Certaines subissent une reprise évolutive en période pubertaire et se pérennisent à l'âge adulte. D'autres évoluent jusqu'à la puberté de façon continue pour s'améliorer à ce moment-là. Des DA débutent tardivement dans la vie, soit en période pubertaire, soit à l'âge adulte. Enfin, des DA sévères évoluent de façon continue pendant toute la vie. Chez la femme, il n'est pas rare que la DA fluctue sous l'influence des différents épisodes de la vie génitale (menstruation, grossesse, ménopause) <sup>[103]</sup>.

Cependant, chez un même sujet, l'évolution est faite d'alternances poussées-rémissions soumises aux différents facteurs aggravants et aux complications de la maladie.

## FACTEURS PRONOSTIQUES

### ■ Facteurs pronostiques cliniques

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, certains sont consensuels et retrouvés par tous les auteurs comme Vickers (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92), Queille-Roussel et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) et Rystedt (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

La DA est de mauvais pronostic quand :

- il existe une hérédité atopique et qu'elle touche les deux parents ;
- la DA est sévère durant la petite enfance ;
- la DA s'accompagne de signes respiratoires, asthme en particulier ;
- la DA a une topographie inversée pour l'âge, c'est-à-dire qu'elle touche chez le nourrisson les plis de flexion.

La DA pourrait avoir un moins bon pronostic :

- selon Vickers : quand elle est de survenue tardive, après 2 ans, la structure familiale réduite à un seul enfant, et quand il existe une allergie alimentaire ;
- selon Rystedt, quand elle est de survenue très précoce et que la xérose cutanée persiste à l'âge adulte.

Des divergences existent quant à l'influence du sexe sur l'évolution. Pour Vickers et Rystedt, les garçons ont un meilleur pronostic que les filles. Queille-Roussel et al constatent pour leur part que les filles s'améliorent plus vite mais sans qu'il existe de différences vraiment significatives.

L'eczéma de la main a pour Rystedt une forte prévalence (41 %) chez les adultes ayant des antécédents d'atopie sévère dans l'enfance.

### ■ Facteurs pronostiques biologiques

Sur le plan biologique, outre l'éosinophilie et le taux des IgE totales, divers paramètres à corrélés avec la sévérité de la DA ont fait l'objet

d'investigations. Les résultats sont plus ou moins probants et divergents. La protéine cationique de l'éosinophile (PCE) présente un taux sérique corrélé à la sévérité de la DA et évolue parallèlement à l'amélioration clinique <sup>[41, 75]</sup>. De même, l'E sélectine soluble est augmentée dans les DA sévères (mais aussi dans les eczémas étendus). Son taux diminue significativement après traitement <sup>[41]</sup>.

Quant au taux du récepteur soluble sérique à l'IL2 (sIL2 R), les résultats divergent quant à sa corrélation avec la sévérité de la maladie <sup>[75]</sup>.

Le taux plasmatique de thrombomoduline est corrélé significativement aux scores cliniques de la DA, à l'éosinophilie et aux taux de *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) <sup>[179]</sup>.

Les sujets avec DA sévère présenteraient un taux plasmatique élevé de *regulated upon activation normal T cells expressed and secreted* (RANTES), CC chémokine pour les éosinophiles. Une grande partie serait libérée par les plaquettes. Le taux plasmatique est corrélé de façon significative à une diminution du taux d'IL10 plasmatique. De façon parallèle, en peau lésée, chez les sujets atopiques sévères, le contenu de la peau en RANTES est dix fois plus important que chez les malades présentant une DA minime. En peau apparemment saine, le taux y est six fois supérieur <sup>[112]</sup>.

## DERMATITE ATOPIQUE-ASTHME-HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE

### ■ Asthme

La question du risque asthmatique chez l'enfant atopique est volontiers posée par les parents. Pour y répondre, nous disposons de quelques études mettant en évidence de façon certaine que ce risque existe, et de façon importante.

Salob et Atherton <sup>[136]</sup>, dans une enquête menée grâce à un questionnaire adressé aux parents d'enfants atopiques âgés de 1 à 15 ans et appariés en fonction du sexe et de l'âge, ont pu définir les points suivants :

- 85 % des DA ont au moins un signe respiratoire (sifflement, toux nocturne ou matinale ou après un exercice), comparés aux 26 % enregistrés chez les sujets contrôles ;
- la symptomatologie apparaît dans 50 % des cas avant 2 ans et dans 80 % des cas avant 5 ans ;
- le diagnostic d'asthme est établi par un médecin chez 68 % des DA, 6 % des contrôles et chez 87 % des DA présentant un sifflement. Les principaux facteurs aggravants sont l'exercice, les changements de température ambiante et le tabac.

Le tabac constitue un facteur de risque dans la survenue d'un asthme. Ainsi, les enfants avec des antécédents de DA ont plus d'asthme si la mère fume que si elle ne fume pas, comme l'ont démontré Murray et al <sup>[104]</sup>, avec des pourcentages respectivement de 79 % et 52 %. Chez les enfants asthmatiques sans DA, il n'existe pas de différence significative dans le pourcentage d'enfants atteints, que la mère fume ou pas. Les mêmes auteurs constatent que les enfants de mère fumeuse ont un asthme plus sévère. L'asthme n'est pas plus sévère qu'il y ait ou non une DA.

L'étude chronologique DA-asthme montre que la DA est la première manifestation précédant la survenue de l'asthme dans 100 % des cas <sup>[118]</sup>.

La sensibilisation aux PNA évaluée par des *prick-tests* cutanés est rare chez l'enfant de moins de 1 an. Elle est précédée par la sensibilisation aux trophallergènes qui tend à décroître dans la petite enfance, tandis que la sensibilisation aux PNA va en s'accroissant. Parallèlement, les signes respiratoires (asthme et rhinite) apparaissent <sup>[117]</sup>. Le risque de voir survenir des manifestations respiratoires est d'autant plus important que la DA est sévère, d'apparition précoce, que les IgE totales sont élevées, et qu'il existe une sensibilisation aux trophallergènes.

Les mesures prophylactiques d'éviction allergénique telles que les ont conduites Hide et al <sup>[64]</sup>, ayant porté à la fois sur les



aéroallergènes et sur les trophallergènes, semblent favorables, du moins à court terme. En effet, à 1 an, dans le groupe prophylactique, il existe 7 % d'asthme et de DA, tandis que dans le groupe contrôle, on constate 19 % d'asthme et de DA. À 2 ans, dans les deux groupes, l'asthme et la DA ont progressé en fréquence avec 15,5 % d'asthme et 13,8 % de DA dans le groupe prophylactique et respectivement 27,4 % et 24,2 % dans le groupe contrôle. Si à 1 an il est possible de diminuer de façon significative le risque d'allergie globale, de DA et d'asthme, à 2 ans, certes les manifestations allergiques sont plus fréquentes dans le groupe contrôle, mais sans risque significatif pour l'asthme. Cependant, quel que soit l'organe cible, l'allergie est moindre à 1 an et à 2 ans dans le groupe prophylactique (26 % versus 48 % dans le groupe contrôle).

### ■ **Hyperréactivité bronchique**

Chez l'atopique atteint d'eczéma, l'hyperréactivité bronchique est également fréquente, qu'elle soit recherchée par un test de provocation à l'histamine <sup>[137]</sup> ou un test à la métacholine (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176).

En effet, Salob et al <sup>[137]</sup> trouvent dans la DA sans asthme une hyperréactivité bronchique dans 82 % des cas, alors qu'elle est de 16,7 % dans la population contrôle. Les sujets asthmatiques ont une hyperréactivité bronchique plus sévère que les sujets non asthmatiques. De même, Fabrizi et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176), après avoir réalisé chez 57 sujets atteints de DA un test à la métacholine, enregistrent dans 66,6 % des cas un test positif. Chez les malades avec un test positif, l'âge de début de la DA est plus précoce. L'amélioration cutanée ne s'accompagne pas d'une modification de la réactivité bronchique.

L'hyperréactivité bronchique spécifique aux acariens est traitée dans le chapitre consacré aux PNA (cf infra).

*Ces différents travaux démontrent le risque qui existe en cas de DA de voir se développer un asthme ou une hyperréactivité bronchique non spécifique justifiant ainsi la mise en place de mesures préventives et d'information parentale.*

## Complications

### COMPLICATIONS CUTANÉES

#### ■ **Érythrodermie**

Une érythrodermie plus ou moins desquamative, touchant les phanères, s'accompagnant de fièvre et d'adénopathies peut survenir chez l'atopique, en particulier lors du sevrage d'une corticothérapie systémique (à notre avis, à contre-indiquer dans la DA). Sur le plan biologique, il existe souvent une hyperéosinophilie et une hyper-IgE. Chez l'adulte, il importe de ne pas méconnaître un lymphome T épidermotrope.

#### ■ **Lymphomes cutanés** <sup>[121]</sup>

Aussi bien dans les lymphomes T cutanés épidermotropes que dans la maladie de Hodgkin peuvent exister des placards lichénifiés, eczématiformes, infiltrés, identiques à ceux trouvés dans la DA.

On peut retrouver chez des malades ayant un lymphome T épidermotrope des antécédents de DA avec la survenue progressive d'une érythrodermie et d'un syndrome de Sézary.

L'association d'une DA et d'un syndrome de Sézary ou d'une maladie de Hodgkin est rare, mais ce sont des diagnostics à ne pas méconnaître en cas de DA persistante, rebelle, ou à début tardif, ainsi que lors de l'apparition de volumineuses adénopathies.

On peut s'interroger sur le rôle du terrain atopique dans la survenue de ces hémopathies : déficit de l'immunité à médiation cellulaire, stimulation antigénique persistante.

#### ■ **Bursite olécraniennne et prétiabile**

Plusieurs cas de bursites olécraniennes et prétiabiales ont été rapportés chez des sujets adultes souffrant de DA sévères et

chroniques. Le mécanisme de survenue pourrait être plurifactoriel : microtraumatisme répété lié au grattage, état de la peau sus-jacente favorisant les bursites septiques, de même que l'utilisation de dermocorticoïdes, rôle des médiateurs de l'inflammation et en particulier déficit en AMPc.

### ■ **Photosensibilité**

Si dans la majorité des cas la DA s'améliore sous la double influence des bains de mer et du soleil, 10 à 20 % des atopiques s'aggravent au soleil. L'irradiation solaire peut, par l'intermédiaire des infrarouges, être à l'origine d'un phénomène calorique, d'une sudation et d'un prurit exacerbant la DA. Il n'y a pas de rapports privilégiés entre photodermatoses idiopathiques et atopie, les deux pouvant cependant coexister. Il peut exister une photosensibilité d'origine exogène médicamenteuse, réalisant un tableau de photoallergie rémanente, en particulier aux phénolamines. Les atopiques se sensibilisent volontiers à ces substances à visée antihistaminique, prescrites par voie générale ou topique.

Certains sujets présentent un tableau de dermatite actinique chronique. Ce sont des patients jeunes avec une photosensibilité nette. Les explorations photobiologiques montrent un abaissement de la dose érythémale minimale (DEM) en ultraviolets (UV)A et/ou en UVB et des phototests positifs. Russell et al <sup>[130]</sup> notent par ailleurs la coexistence avec des *patch-tests* et/ou des *photo-patch-tests* positifs.

*Une exploration photobiologique apparaît souhaitable en cas de photodistribution ou de photoaggravation de la DA. Certains la préconisent avant toute mise en route d'une photothérapie. Une recherche d'ACAN est également à effectuer.*

### COMPLICATIONS INFECTIEUSES

La DA expose à des complications infectieuses cutanées à la fois bactériennes, virales et mycosiques. Outre leur rôle infectant propre, ces agents infectieux, en particulier microbiens, exercent une action patente sur le système immunitaire.

#### ■ **Complications bactériennes**

L'impétiginisation fréquente de la DA due à *Staphylococcus aureus* se traduit par l'apparition de pustules, de croûtes jaunâtres d'impétigo, d'un suintement plus abondant de l'eczéma, d'adénopathies satellites dans les zones de surinfection. Ce tableau d'eczéma impétiginisé doit toujours faire soulever l'hypothèse d'une greffe virale sous-jacente à l'infection staphylococcique. Quelquefois, il s'agit de simples pustules superficielles plus ou moins folliculaires. L'infection peut également s'accompagner d'adénopathies subaiguës plus ou moins douloureuses, ne se ramollissant pas, de taille importante, simulant celles des hémopathies. *Staphylococcus aureus* constitue un facteur d'aggravation patent de la DA.

Les infections profondes, tels cellulites, abcès, furoncles, érysipèles, septicémies sont rares. Leur survenue doit faire rechercher un immunodéficit sous-jacent. Le *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) est rare chez l'atopique, mais la DA peut se révéler après un SSSS comme conséquence de l'activation immunitaire durant l'exposition aux superantigènes staphylococciques.

Le streptocoque  $\beta$  hémolytique vient beaucoup plus exceptionnellement coloniser la peau de l'atopique.

Des ostéomyélites phalangiennes distales, staphylococciques mais aussi streptococciques, d'installation insidieuse, ont été décrites chez des atopiques sévères et surinfectés.

#### ■ **Complications virales**

Elles sont fréquentes et plus sévères que chez les sujets normaux. Elles sont dominées par le risque d'infections herpétiques.



4 Greffe herpétique dans une dermatite atopique du visage (pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg).

### Herpes simplex virus

L'infection peut se manifester sous différentes formes :

- primo-infection herpétique sévère, le plus souvent à type de gingivostomatite ;
- récurrence herpétique en peau saine ou sur placards eczématisés (vésicules plus profuses, suivies d'ulcérations) ;
- pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg (fig 4).

La pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg est la complication la plus redoutée chez l'atopique. Elle survient lors d'une primo-infection herpétique, ou plus rarement au cours d'une récurrence. Elle est le fait des DA sévères, persistantes et traitées par des dermocorticoïdes. Mais, même en cas de DA en rémission ou à minima, une greffe herpétique peut survenir. Elle se traduit par une aggravation brutale de la DA, avec œdème, suintement, vésicules ombiliquées puis pustulocroûteuses, nécrotiques et hémorragiques, localisées au visage puis étendues parfois au reste du tégument. L'altération de l'état général est constante avec une hyperthermie à 39-40 °C, des polyadénopathies.

Les complications de la pustulose sont doubles : dissémination virale avec possibilité d'encéphalite, de kératoconjonctivite, de bronchopneumopathie et surinfection staphylococcique avec risque de septicémie. Il importe de ne pas méconnaître ce syndrome à cause de sa gravité justifiant une thérapeutique d'urgence en centre spécialisé.

Les récurrences sont possibles, uniques ou multiples, dans des délais variables, de plusieurs mois à années.

Toute infection herpétique constitue un facteur de déstabilisation de la DA bien que des rémissions temporaires puissent survenir<sup>[87]</sup>. Par ailleurs, des taux élevés d'IgE totales à la phase aiguë de l'infection peuvent décroître en phase de rémission (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

### Virus varicelle-zona

L'incidence des infections par le virus varicelle-zona n'apparaît pas vraiment augmentée au cours de la DA, malgré les observations de Strannegard et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) notant une incidence plus élevée de zona chez l'atopique par rapport à une population contrôle.

### Vaccin variolique

C'est une cause classique de pustulose, justifiant autrefois l'interdiction de la vaccination antivariolique chez l'atopique et le contact avec les sujets porteurs d'une pustule vaccinale.

### Virus du papillome humain

Les verrues sont légèrement plus fréquentes et plus difficiles à traiter (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

### Poxvirus

Le molluscum contagiosum est plus fréquent, plus profus, volontiers surinfecté et disséminé par le grattage et l'application de dermocorticoïdes.

### ■ Complications mycosiques

Les infections dermatophytiques sont, au cours de la DA, d'évolution plus chronique et plus difficiles à traiter. Le pied serait une cible préférentielle et de haute susceptibilité (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144). En revanche, Hanifin (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92) trouve que l'incidence générale des infections fongiques dans la DA est diminuée, l'explication résidant peut-être dans la structure non favorable de la peau de l'atopique au développement de l'infection fongique.

Il importe également de ne pas méconnaître le rôle des dermocorticoïdes pouvant masquer la surinfection mycosique (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92) et expliquer la pérennisation des lésions.

Enfin, Jones (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92), dans une mise au point réalisée en 1980 sur le syndrome « atopie-dermatophytie chronique » qu'il a décrit avec Reinhardt et Rinaldi, a suggéré que l'atopie était associée à une prédisposition pour les infections chroniques dans un contexte bien particulier.

Ce syndrome survient de préférence chez des hommes dans la deuxième décennie de la vie et présentant essentiellement des antécédents d'atopie respiratoire dans leur enfance. Le plus souvent, les signes respiratoires sont résolutifs lorsque la dermatophytie débute.

Sur le plan cutané, l'eczéma, lorsqu'il est présent, est modéré. La dermatophytie se traduit par des lésions inflammatoires, extensives, chroniques, volontiers récidivantes, touchant les pieds, les fesses, les cuisses, les plis inguinaux et les ongles des pieds et des mains, mais s'étendant parfois à l'ensemble du tégument. Les lésions généralisées peuvent simuler une maladie dermatophytique. Le champignon responsable est, dans la règle, *Trichophyton rubrum*.

Ce tableau clinique s'accompagne d'un profil immunologique particulier fait d'une augmentation des IgE totales sériques minime ou modérée, d'une hyperréactivité immédiate lors d'intra-dermoréaction à la trichophytine associée à des IgE spécifiques, contrastant avec une diminution in vivo et in vitro de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de cet antigène. Hanifin (Acta Derm Venereol [suppl] 1980 ; 92) n'exclut pas que ces réactions positives à la trichophytine résultent d'une sensibilisation croisée avec d'autres espèces, telles *Penicillium* ou *Alternaria*.

### RETARD DE CROISSANCE

David (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144) a constaté un retard de croissance (sous le 3<sup>e</sup> centile) chez 10 % des enfants présentant un eczéma atopique nécessitant de façon fréquente une prise en charge hospitalière. Queille-Roussel et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) ne l'enregistrent que dans 4,6 % des cas.

Il n'existe pas une cause précise, mais vraisemblablement une combinaison de plusieurs facteurs. Ce retard de croissance est le fait des DA sévères coexistant avec un asthme, s'accompagnant d'une perte de sommeil, de restrictions alimentaires non contrôlées, d'une carence en vitamine D. L'utilisation de dermocorticoïdes puissants sur une grande surface et de façon prolongée, ainsi que le recours aux corticoïdes inhalés ou systémiques en cas d'asthme, peuvent participer à ce ralentissement de la croissance.

Une malabsorption digestive, une augmentation des besoins nutritionnels par pertes protéiques, par déperdition thermique, sont d'autres facteurs contributifs. On peut également évoquer une perturbation du rythme circadien hormonal (hormone de croissance en particulier) suite aux troubles du sommeil.

Ainsi, souvent, la croissance est ralentie jusqu'à la puberté qui est de survenue plus tardive. Puis, progressivement, l'adolescent



rattrape son retard pour atteindre une taille normale. Les poussées de croissance sont dans la règle concomitantes des améliorations de la DA.

### COMPLICATIONS OCULAIRES

Les complications oculaires au cours de la DA sont multiples : cataracte, blépharite, kératoconjonctivite, kératocône, iritis et décollement de rétine.

La *cataracte atopique* est de type antérieur, sous-capsulaire. Elle survient parfois chez un sujet jeune, s'installe rapidement et est bilatérale. Elle accompagne les DA sévères [121]. L'abus de dermocorticoïdes dans la région périorbitaire augmente le risque de voir se développer une cataracte postérieure et une augmentation de la pression intraoculaire. Enfin, la mise en route d'une PUVAthérapie doit s'accompagner d'une prévention adéquate.

Le *décollement de rétine* est une complication oculaire sévère de la DA. Il est souvent bilatéral et touche des sujets ayant un eczéma facial à prédominance orbitaire. Surtout rapporté chez les Japonais [178], il est le fait d'adultes jeunes entre la deuxième et la troisième décennie. Il précède la chirurgie de la cataracte dans la majorité des cas et n'apparaît donc pas comme une complication de l'intervention. L'étiologie du décollement de rétine dans la DA n'est pas connue : œdème rétinien, maladie du vitré, uvéite chronique, anomalies vasculaires rétinien, traumatisme chronique lié au grattage.

Le *kératocône* (ectasie en forme de cône de la cornée), bien que cité dans les critères mineurs par Hanifin et Rajka, reste une exception.

Dans la *blépharoconjonctivite*, la peau périorbitaire est sèche, squameuse, érythémato-œdémateuse, croûteuse et parfois très lichénifiée. Une surinfection staphylococcique n'est pas impossible, de même qu'un ectropion.

Enfin, une *conjonctivite allergique saisonnière* peut venir accompagner la DA.

La *greffe herpétique oculaire* est une complication redoutable sur un tel terrain, justifiant une prise en charge en urgence.

## Facteurs aggravants

### PNEUMALLERGÈNES

Les premières constatations cliniques concernant les relations entre DA et PNA datent des années 1930 où il est rapporté des aggravations de DA pendant les saisons polliniques, des améliorations de DA lors de séjours en altitude, dans des ambiances sans poussières [50]. Puis, considérés comme sans importance dans le profil évolutif de la DA, un regain d'intérêt à leur égard provient de la réalisation de *patch-tests* aux PNA, en particulier aux acariens de la poussière de maison reproduisant une lésion eczématiforme, et de la découverte à la surface de cellules de Langerhans épidermiques de molécules d'IgE par Bruynzeel-Koomen et al [14]. À partir des années 1980, les travaux se multiplient pour essayer de comprendre le rôle exact des PNA dans la DA.

La sensibilisation se traduit par la positivité des tests cutanés en lecture immédiate (*prick-tests*) et/ou RAST chez un grand nombre d'atopiques. Dans une sous-population de DA, les *patch-tests* aux PNA donnent des réactions d'hypersensibilité retardée. Enfin, outre la voie percutanée, les PNA peuvent agir par inhalation sur la DA.

#### ■ Patch-tests aux PNA

Les *patch-tests* aux PNA donnent des résultats d'une extrême variabilité, allant de 10 à 100 % de positivité comme l'a mis en évidence Cabon et al [16] dans une étude de la littérature. Cette grande divergence dans les résultats est due à l'absence de standardisation de ce qui est appelé l'*atopy patch-test* [30].

#### Technique

Les *patch-tests* sont réalisés, soit en peau saine [18, 30], soit en peau préalablement scratchée ou strippée [13]. Les concentrations sont variables selon les équipes. Les antigènes testés sont le plus souvent

les acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* [Der p], *farinae*, antigène P1 purifié), mais aussi les pollens, voire les antigènes des animaux domestiques. Il peut s'agir d'extraits standardisés du commerce utilisés pour les *prick-tests*, de fractions allergéniques préparées par les auteurs. Le test est réalisé en solution saline ou glycinée, voire dans de la vaseline [30].

Par ailleurs, selon les études, sont testés, soit des sujets avec DA pure, soit des sujets avec DA et allergie respiratoire. Un autre biais de sélection est la réalisation de *patch-tests* uniquement chez les atopiques présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate (*prick-test* et/ou RAST) [49]. La topographie de la DA peut être prise en compte pour la définition d'un sous-groupe de patients basée sur l'existence de lésions eczématiformes dites « prédictives », situées sur les zones découvertes [30, 49]. Enfin, la population testée est quelquefois à prédominance pédiatrique [16].

La lecture du test est effectuée à 48 et 72 heures. Bruynzeel-Koomen et al [13] réalisent également des lectures précoces à 20 minutes, 6 heures et 24 heures. Castelain et al [18] conseillent une deuxième lecture tardive à 4 jours pour éliminer les réactions faussement positives disparaissant en 3 jours.

#### Résultats

Ainsi, les biais introduits dans la réalisation des *patch-tests* expliquent des résultats souvent extrêmes. Si ces derniers sont exclus, on peut considérer qu'un peu moins d'un tiers des atopiques ont des *patch-tests* positifs aux PNA [16, 18]. Les *patch-tests* aux PNA peuvent être positifs dans des populations contrôles, mais l'incidence des *patch-tests* positifs reste plus forte chez les sujets avec DA [157].

Lorsque la DA prédomine sur les zones exposées, le pourcentage de *patch-tests* positifs est plus important [30]. Par ailleurs, pour Tanaka et al [157], les DA s'accompagnant d'une allergie respiratoire ont une incidence supérieure de *patch-tests* positifs par rapport aux DA pures. Les *patch-tests* aux PNA sont trouvés positifs aussi bien dans des populations d'adultes que d'enfants [16]. La sensibilisation peut exister à un PNA, voire à plusieurs, mais ceci est moins fréquent. L'allergène le plus fréquemment retrouvé positif (peut-être parce que le plus testé) est la poussière de maison [30]. Il existe des réactions d'autant plus importantes que la concentration allergénique est plus forte [30], la réaction devenant alors folliculaire. Des réactions de *flare-up* de la dermatite dans ses localisations classiques sont possibles.

On ne retrouve pas de corrélation entre un *patch-test* positif et le taux d'IgE totales [30]. Il semble, pour Darsow et al [30], exister une bonne corrélation entre *prick-test*-RAST et *patch-test*. Pour Tanaka et al [157], la concordance *prick-patch-test* est le plus souvent mauvaise, et celle RAST-*patch-test* est bonne en fonction de l'allergène utilisé.

#### ■ Hyperréactivité bronchique spécifique aux PNA

Peu de travaux concernent l'hyperréactivité bronchique aux PNA et son rôle éventuel dans l'évolution de la DA. Tupker et al [164] ont fait subir, au cours d'une étude en double aveugle versus placebo chez 20 atopiques présentant des tests cutanés positifs à la poussière de maison, une inhalation à des concentrations différentes d'extraits standardisés de poussière de maison. C'est ainsi que, chez neuf d'entre eux, une réaction cutanée aux PNA inhalés a pu être constatée sous forme d'aggravation de lésions préexistantes et/ou d'apparition de nouvelles lésions. C'est dans un délai de 1,5 à 7 heures après le test que la réaction est manifeste. Elle perdure 6 heures à 5 jours. Par ailleurs, les réactions cutanées sont observées chez les atopiques ayant une histoire d'asthme et on relève le plus souvent une réaction bronchique précoce précédant l'éruption cutanée.

Il faut souligner que tous les sujets ayant une DA induite par la poussière de maison ont un taux élevé d'IgE spécifiques vis-à-vis de la poussière de maison.

#### ■ Effets des mesures préventives

Si les *patch-tests* et l'inhalation de poussière de maison semblent démontrer le rôle de celle-ci dans l'aggravation ou la genèse de la



DA, l'effet des mesures préventives a été étudié le plus souvent sur des cas ponctuels et dans des études en ouvert.

Ainsi, Sanda et al <sup>[138]</sup> ont étudié les effets sur la DA d'une hospitalisation de 3 à 4 semaines en chambre hypoallergénique (*clean room*), c'est-à-dire disposant d'un système d'évacuation de l'air avec un filtre HEPA (*high-efficiency particulate air*) arrêtant 99,97 % des particules inférieures à 0,3 µm. En 2 à 4 semaines, les atopiques avec un RAST spécifique au Der p1 de classe inférieure à 3 présentent une nette amélioration du prurit et des signes cutanés. La rémission obtenue dure en moyenne 8,4 mois après la fin de l'hospitalisation. L'amélioration clinique s'accompagne d'une diminution de l'éosinophilie, de la basophilie, des lacticodéshydrogénases (LDH) sériques et des IgG spécifiques. Le taux des IgE spécifiques demeure inchangé. Chez les atopiques non soumis à des mesures préventives, on constate une amélioration clinique, mais les rechutes sont rapides, en 1 à 2 mois.

L'étude de Tan et al <sup>[156]</sup>, menée pendant 6 mois en double aveugle versus placebo chez 60 sujets (30 adultes et 30 enfants), montre que les mesures préventives (housses en Gore-Tex®, sprays acaricides, système de nettoyage à haute filtration) et les mesures non préventives (housses en coton, sprays aqueux, aspiration avec filtre conventionnel) améliorent les scores de sévérité et de surface corporelle atteinte. Cependant, il existe une différence plus significative dans le groupe préventif. L'amélioration est plus nette chez les enfants que chez les adultes. Pour les auteurs, l'analyse des covariances suggère que l'amélioration pourrait résulter d'une diminution de la concentration en Der p1 dans le matelas et les tapis des chambres. Chez les atopiques, la densité en acariens vivant dans les matelas est nettement plus importante que chez les non-atopiques.

Ricci et al <sup>[123]</sup>, dans un travail personnel conduit chez 41 enfants âgés de 2 à 10 ans présentant une DA extrinsèque, confirment l'intérêt des mesures d'éviction vis-à-vis de la poussière de maison, bien conduites pendant 2 mois. En effet, l'amélioration significative du score de sévérité clinique, apprécié par le SCORAD, va de pair avec la diminution de la concentration en allergènes majeurs de la literie (Der p1 et Der f 1). En expliquant bien leur utilité aux parents, il est possible de maintenir cet effet favorable sur des périodes prolongées de 1 an.

Pour Guillet et al <sup>[49]</sup>, l'imputabilité des PNA dans la DA reste faible. C'est seulement dans 6 % des cas que les effets de l'éviction permettent de retenir leur responsabilité dans les poussées de DA.

### ■ Principales modalités d'éviction des PNA

Des mesures préventives vis-à-vis des PNA semblent donc parfois souhaitables, mais souvent difficiles à appliquer de façon stricte et rigoureuse.

Elles consistent en :

- éviction de l'introduction dans l'habitat d'un animal ;
- éviction du contact avec des animaux domestiques tels que chiens et chats, mais aussi hamsters, cobayes, chevaux, animaux de la basse-cour ;
- éviction des moisissures (maisons humides, vieilles, plantes, lieux de stockage des denrées alimentaires, étables...) ;
- éviction des activités de plein air mettant le sujet en contact brutal avec des pollens (couper le gazon, faire les foins...) ;
- mesures prophylactiques vis-à-vis de la poussière de maison et de ses acariens. Certaines apparaissent indispensables, comme :
  - envelopper le matelas d'une housse en polyuréthane, ainsi que l'oreiller (ou de le laver une fois par semaine) ;
  - laver les draps et couvertures à 55 °C chaque semaine ;
  - éviter de dormir ou de s'allonger sur des canapés rembourrés ;
  - enlever les moquettes et tapis, en particulier de la chambre à coucher.

Il est également souhaitable d'abaisser l'humidité relative à moins de 50 % et d'employer des bombes acaricides au minimum deux

fois par an. Le lit a un sommier à lattes. Les oreillers, couettes en plumes, les couvertures en laine sont remplacées par du matériel synthétique. Le matelas est aspiré, brossé sur toutes ses faces, exposé au soleil. Le ménage doit être fait tous les jours, en l'absence de la personne allergique, en proscrivant les plumeaux. Les filtres d'aspiration donnent des résultats variables. Il importe de laisser les fenêtres ouvertes dans les 2 heures qui suivent l'aspiration. Les doubles-rideaux, les tissus et les moquettes aux murs sont évités. Les voilages sont lavés une fois par mois. Des peintures antiacariens peuvent être utilisées. Les murs sont nettoyés avec un chiffon humide, de même que les surfaces des meubles (si cela est possible). Il est préférable d'éviter les nids à poussière comme les peluches (ou de les laver tous les 15 jours), les plantes, les livres. Il faut se méfier de l'emménagement dans un nouveau logement, de séjours dans une maison de campagne ou dans une chambre d'amis longtemps fermées. Les activités sportives poussiéreuses sont à éviter (tapis de sol des gymnases, du judo). Les séjours en altitude ou au-dessus de 1 500 mètres peuvent améliorer certaines DA.

*En conclusion, il existe un certain nombre d'arguments démontrant le rôle des PNA dans l'aggravation de la DA par contact percutané ou par inhalation. Les mesures préventives s'accompagnent d'un bénéfice réel dans une fraction de la population atteinte de DA qu'il importe de mieux définir.*

## TROPHALLERGÈNES

### ■ Données préalables

Le rôle des aliments dans la DA est un sujet très controversé. Dès 1915, Schloss a mis en évidence le rôle pathogénique possible de l'allergie alimentaire dans la DA. En 1978, Atherton, dans une étude en double aveugle, a montré que l'éviction de l'œuf et du lait permettait dans deux tiers des cas une amélioration de la DA. Depuis, les travaux contradictoires n'ont fait que se multiplier. Nous citons à titre d'exemple trois études dont les résultats sont discordants.

Sampson (in <sup>[100]</sup>) a recherché chez 220 DA sévères, âgés de 3 mois à 24 ans, une allergie alimentaire par un test de provocation orale (TPO) en double aveugle versus placebo, orienté par les *prick-tests* et les RAST. Sur un total de 761 TPO pratiqués, il a pu enregistrer 238 positivités. Ces TPO entraînent dans 69 % des cas une réaction cutanée (prurit, urticaire, rash morbilliforme), dans 40 % des cas des signes digestifs, dans 30 % des cas des signes respiratoires. Les réactions sont essentiellement immédiates dans les 2 premières heures, parfois semi-retardées mais exceptionnellement retardées de façon isolée. Les sujets réagissent dans 83 % des cas à un seul ou deux aliments. Dans 86 % des cas où les TPO sont positifs, les allergènes sont l'œuf, le lait, le blé, le soja, l'arachide et le poisson. Ainsi, l'auteur conclut que dans 60 % des DA sévères existe une réaction d'hypersensibilité alimentaire IgE médiée.

Dans une étude française menée par Guillet et al <sup>[49]</sup> chez 251 atopiques, il est possible d'imputer indiscutablement chez 68 % des malades le rôle de l'allergie alimentaire dans l'évolution de la DA. C'est dans les DA sévères, et plus particulièrement de l'enfant (96 % des cas), que le rôle des aliments est à prendre en compte. L'aliment en cause varie avec l'âge. Chez l'enfant de moins de 2 ans, vient par ordre décroissant l'allergie à l'œuf, à l'arachide, au lait, au poisson, aux crustacés, au soja et à la farine. Dans les DA minimales ou modérées, l'allergie alimentaire est exceptionnelle, voire nulle.

Paupe et Scheinmann <sup>[118]</sup>, dans une étude rétrospective sur 40 enfants nés entre 1967-1988 et porteurs d'une atopie sévère (DA-asthme-allergie alimentaire), montrent l'indépendance des trois allergies, l'absence de disparition des signes cutanés après une éviction alimentaire stricte, l'absence de réveil de la DA après les réintroductions alimentaires, l'atténuation de la DA au fil du temps, mais la persistance de l'allergie alimentaire, même si elle se restreint à un petit nombre d'aliments.

*Au terme de ces trois études données à titre d'exemple, l'étude de l'influence des aliments sur la DA reste difficile à appréhender car la DA*

est une maladie polyfactorielle. Il existe une tendance à la résolution spontanée avec l'âge. Les populations étudiées varient volontiers (recrutement de dermatologues, de pédiatres ou d'allergologues, populations d'âge différent, sévérité variable de la DA, critères d'évaluation différents). Nous ne disposons pas de tests de dépistage fiables, standardisés. Les tests de provocation restent difficiles à réaliser, en particulier chez l'enfant.

### ■ Circonstances cliniques devant faire évoquer une allergie alimentaire au cours de la DA

Le rôle des aliments est évoqué chez l'enfant plus que chez l'adulte devant :

- une DA associée à un eczéma péribuccal ou périorbitaire ;
- une DA s'accompagnant d'épisodes de prurit et d'œdème labial ou laryngé (syndrome d'allergie orale chez des sujets présentant une sensibilisation pollinique), de rashes urticariens, voire des manifestations anaphylactiques avec ou sans effort concomitant ;
- une DA avec des signes d'accompagnement de la sphère digestive (diarrhée en particulier) ou respiratoire lors de la manipulation ou l'inhalation de vapeurs de cuisson d'aliments ;
- une DA étendue, sévère, résistant à un traitement bien conduit ;
- une DA d'aggravation brutale lors de l'introduction de nouveaux aliments, ou d'évolution cyclique, rythmée par les ingestats ;
- un dégoût ou un refus alimentaire de l'enfant.

### ■ Approche diagnostique <sup>[100]</sup>

#### Enquête alimentaire

Le recours au carnet journalier permet souvent d'établir une corrélation entre la DA et les aliments et de définir les aliments suspects.

#### Prick-tests cutanés

Les *prick-tests* cutanés aux aliments standardisés ou natifs constituent une des premières démarches diagnostiques. Cependant, l'hyperréactivité immédiate des atopiques gêne bien souvent leur interprétation. En revanche, un *prick-test* négatif élimine souvent une hypersensibilité alimentaire immédiate. Le *prick-test* peut être réalisé quel que soit l'âge, à condition que le témoin positif soit réactif.

#### Patch-test

Le *patch-test* aux trophallergènes (*atopy patch-test*) reproduit une lésion eczématiforme. Pour certains allergènes (lait et œuf), ce test a une excellente valeur prédictive positive lorsqu'on le compare aux tests de provocation en double aveugle versus placebo. Pour le lait, quand il est associé à un *prick-test* positif ou à la présence d'IgE spécifiques, la valeur prédictive avoisine 100 %. Ce test, facile à réaliser, pourrait permettre avec certains trophallergènes d'identifier une allergie sans avoir recours aux tests de provocation <sup>[125]</sup>.

#### RAST

Il permet la recherche d'IgE spécifiques en orientant sa demande en fonction du *prick-test*. Outre le RAST unitaire orienté, il est possible de disposer de multi-RAST. Quant au MAST-cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) permettant une identification et une quantification simultanées de 36 trophallergènes, son intérêt dans la DA reste très aléatoire car ce test cher, non pris en charge par la Caisse d'assurance maladie, expose à de trop nombreuses positivités liées au taux élevé d'IgE totales.

#### Test de provocation orale

Il consiste en une épreuve de réintroduction de l'aliment suspecté par le *prick-test* ± le RAST positifs, et l'effet bénéfique d'une éviction de 15 jours à 3 semaines. Il peut être précédé par un test en ouvert, le test labial de mise en contact de la muqueuse labiale avec

l'aliment, afin de reproduire les manifestations locales du syndrome d'allergie orale. Ce test peut s'accompagner de manifestations systémiques.

Le TPO est lui réalisé en simple aveugle, voire en double aveugle versus placebo. Il est de préférence conduit en milieu hospitalier. Il est contre-indiqué en cas de choc anaphylactique. Le test en simple aveugle est réalisé lorsque plusieurs aliments (plus de trois) sont suspectés et en cas d'amélioration clinique équivoque lors de l'éviction. Quant au test en double aveugle versus placebo, il s'agit d'un test diagnostique d'exception non standardisé. Sa technique est lourde, longue, coûteuse (recours à des capsules de lyophilisats de protéines à différentes concentrations). Il n'est mis en route qu'après un test en ouvert ou en simple aveugle ayant montré une positivité à plus d'un allergène majeur (lait, soja, œuf, blé) ou à plus de quatre allergènes alimentaires au total. Les réactions sont cutanées, immédiates (prurit, urticaire et/ou exanthème) <sup>[100]</sup>, semi-retardées <sup>[100]</sup> ou retardées (lésions eczématiformes) <sup>[68]</sup>. Elles intéressent également les sphères digestives et respiratoires. Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de la réaction ou la dose minimale déclenchante, et d'une part les IgE spécifiques, d'autre part la réactivité aux *prick-tests* <sup>[146]</sup>.

Souvent inapplicable, surtout chez l'enfant, en pratique on préfère les tests en ouvert et en simple aveugle. Deux tests positifs en ouvert et en simple aveugle permettent bien souvent d'incriminer un aliment dans l'aggravation de la DA.

### Couplage des méthodes d'exploration de la perméabilité intestinale

Le couplage des méthodes d'exploration de la perméabilité intestinale avec deux sucres non métabolisables, le mannitol et le lactulose, ou par technique EDTA-Cr 51, et du TPO alimentaire, montre une augmentation de l'hyperperméabilité de base.

Au terme de l'enquête allergologique, on peut dégager les enseignements suivants :

- des tests cutanés d'allergie immédiate et des TPO positifs ont une signification clinique ;
- des tests cutanés négatifs et des TPO positifs traduisent de préférence un mécanisme d'intolérance non immunologique ;
- des tests cutanés positifs et des TPO négatifs ont une signification incertaine.

### ■ Allergènes alimentaires

La nature des allergènes alimentaires en cause varie avec l'âge <sup>[49]</sup>. Parmi les différents trophallergènes, outre le lait de vache, le poisson et l'œuf, une mention particulière doit être faite pour l'arachide, allergène ubiquitaire bien souvent masqué. En France, l'incidence de cet allergène tend à augmenter avec une apparition de plus en plus précoce (2 premières années de vie) <sup>[49]</sup>. L'arachide est allergisante par l'intermédiaire de ses protéines retrouvées en faible quantité même en phase huileuse. Elle est à l'origine d'aggravation de la DA, mais aussi de réactions immédiates, parfois sévères (choc anaphylactique). La sensibilisation du nourrisson se fait par plusieurs voies : in utero (?), par l'allaitement maternel chez les mères fortes consommatrices d'arachide, par l'intermédiaire des laits maternisés, par les préparations à base de vitamine D. Il est recommandé de ne pas introduire l'arachide avant 36 mois <sup>[181]</sup>. Quant aux aliments responsables d'allergie orale, il s'agit des légumes et des fruits.

### ■ Devenir de l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire chez les enfants avec DA tend à s'estomper au fil des années, comme le démontre le travail de Sampson (in <sup>[100]</sup>). En réalisant des TPO de façon répétitive chez des enfants atopiques avec sensibilisation alimentaire, et après 1 à 3 ans d'éviction spécifique, il démontre qu'un tiers des sujets perdent spontanément en 3 à 4 ans leur allergie alimentaire. Le lait de vache est toléré vers l'âge de 3 ans. La reprise se fait en petites quantités, en milieu hospitalier. En cas d'allergie au lait de vache, on se méfie de l'introduction précoce du bœuf dans l'alimentation.

L'allergie à l'œuf persiste jusqu'à 5-7 ans. La sensibilisation au poisson, au soja, à l'arachide et autres oléagineux est tenace et disparaît rarement <sup>[100]</sup>. Sampson (in <sup>[100]</sup>) conseille de refaire des TPO pour le soja après 12 mois d'éviction, puis tous les 2 ans en cas de positivité ; pour l'œuf, le lait et le blé, après 12 à 18 mois, puis tous les 2 à 3 ans en cas de positivité ; pour l'arachide, le poisson et les autres oléagineux, après 3 ans, puis tous les 2 à 3 ans en cas de positivité. Avec les autres trophallergènes, les réintroductions sont conduites tous les 12 à 18 mois.

Guillet et al <sup>[49]</sup> constatent qu'avec l'âge, le nombre moyen de sensibilisations alimentaires augmente.

### ■ Régimes alimentaires

Les régimes alimentaires empiriques ont pour but d'améliorer la DA sévère après une restriction alimentaire n'autorisant que quelques aliments. Il n'existe pas d'études contrôlées démontrant l'effet bénéfique de tels régimes <sup>[95]</sup>. Ils sont à éviter et il est donc préférable de conseiller des évictions orientées par l'enquête alimentaire. Des incertitudes persistent sur la nécessité de supprimer l'aliment seul ou la famille alimentaire, car bien souvent la réaction n'est le fait que d'un aliment ou de quelques aliments de la famille. L'échec des régimes peut être dû à une mauvaise observance liée à leur coût, à la difficulté de leur application, à des allergies alimentaires multiples dont certaines sont passées inaperçues, à la présence d'allergènes en réactivité croisée avec les allergènes végétaux, à l'existence d'allergènes alimentaires dans la composition de certains cosmétiques (œuf, sésame, avoine, amande douce, blé, soja, avocat...).

### ■ Laits de substitution

Le choix d'un lait de substitution en cas d'allergie aux protéines du lait de vache constitue une étape importante dans la prise en charge de la DA. Le lait de soja est évité (10 % de double allergénicité), de même que les laits de brebis, d'ânesse ou de jument. Des substituts industriels sont disponibles, préparés à partir d'hydrolysats de protéines à hydrolyse poussée. Ils sont coûteux et peu appétissants. Leur totale innocuité n'est pas évidente. Des réactions anaphylactiques sont possibles. Nous citons les hydrolysats de caséine (Nutramigen®, Pregestimil®, Galliagène®), du lactosérum (Pepti-Junior®, Alfa-Ré®), et ceux à partir de protéines animales et végétales (Prégomine®). Tous ces hydrolysats contiennent dans leur composition des huiles végétales dont on ne connaît pas la nature exacte ou qui sont manifestement du soja (lécithines en particulier).

En cas d'allergie aux hydrolysats à hydrolyse poussée, une substitution par des formules à base d'acides aminés de synthèse est désormais possible (Néocate®). La teneur en acides aminés reproduit la composition du lait maternel. Nutritionnellement complet, il contient lui aussi du soja. Délivré sur prescription médicale dans les pharmacies des hôpitaux, son prix est prohibitif.

Chez les enfants nourris par des laits de substitution, le gain staturopondéral et le métabolisme protéique sont réduits par rapport à ceux des enfants nourris au lait maternel. Il est donc important de se faire aider par une diététicienne.

Les hydrolysats utilisés à titre préventif n'ont pour seule conséquence que de diminuer, ou du moins de retarder, les manifestations atopiques (DA en particulier) chez des enfants à haut risque non nourris au sein <sup>[21]</sup>, ce qui constitue un facteur limitant leur intérêt.

### ■ Mesures préventives

Le rôle préventif de l'allaitement maternel constitue un sujet très controversé <sup>[100]</sup>. De nombreux travaux ne démontrent pas son rôle protecteur dans l'atopie. Cependant, dans une étude prospective avec un suivi sur une période de 17 ans, Saarinen et al <sup>[133]</sup> ont démontré que l'allaitement au sein prolongé pendant plus de 6 mois permettait de diminuer la prévalence de la DA à 1 an et 3 ans. À l'âge de 17 ans, la prévalence de l'atopie est inférieure dans ce groupe à celle observée dans les groupes d'enfants ayant bénéficié,

soit d'un allaitement maternel de 1 à 6 mois, soit d'un allaitement de 1 mois ou de son absence totale. Il apparaît de toute façon souhaitable que la mère allaite son enfant dans les premiers mois de vie. L'absence de totale innocuité du lait maternel résulte de la présence d'allergènes alimentaires natifs en très petites quantités, de l'ordre du picogramme ou du nanogramme. À la maternité, si la mère a décidé d'allaiter son enfant, il est conseillé, avant la montée de lait, d'avoir recours à des préparations hypoallergéniques, voire à du sérum glucosé.

Des manipulations diététiques, empiriques, ont été faites dans des familles à risque atopique, chez la mère pendant le dernier trimestre de la grossesse, pendant l'allaitement, combinées ou non à des programmes préventifs chez l'enfant. Ainsi, Falth-Magnusson et al, dans une étude prospective et randomisée chez 86 mères, ont supprimé de leur alimentation l'œuf et lait de la 28<sup>e</sup> semaine de gestation jusqu'à la délivrance, en poursuivant ces évictions selon le choix de la mère durant les 6 premières semaines. À 5 ans, l'auteur ne peut conclure à l'effet bénéfique de ces évictions sur l'incidence de la DA. La positivité pour les *prick-tests* à l'œuf et au lait de vache, et le taux des IgE totales sont identiques dans les deux groupes <sup>[37]</sup>.

L'élimination pendant les 3 premiers mois de lactation chez la mère du lait de vache, de l'œuf et du poisson permet uniquement pendant les 6 premiers mois de vie de diminuer l'incidence de la DA <sup>[59]</sup>.

Zeiger et al ont proposé de faire une double éviction alimentaire chez la mère et l'enfant <sup>[181]</sup>. Dans le groupe contrôle (185 sujets), l'allaitement au sein est encouragé avec à défaut des préparations infantiles à base de lait de vache. Dans le groupe prophylactique (103 sujets), le lait de vache, l'œuf et l'arachide sont supprimés chez la mère pendant le troisième trimestre de grossesse et l'allaitement. L'enfant est nourri au sein ou soumis à un hydrolysate de caséine. La diversification alimentaire est tardive (après 6 mois) et très progressive, étalée sur 36 mois. À 1 an, on constate 27,1 % de prévalence cumulée d'atopie dans le groupe contrôle et 16,2 % dans le groupe prophylactique. En revanche, à 2 ans, il n'existe pas de différence dans les deux groupes, ce qui est confirmé lors d'un suivi à long terme jusqu'à 7 ans. Il n'existe pas de différence dans la survenue de la DA ni dans une autre des manifestations de l'allergie.

*Ces études tendent à démontrer le peu d'intérêt de mesures préventives alimentaires empiriques dans les manifestations atopiques chez les familles à risque. De plus, de telles évictions sont à risque sur le plan nutritionnel pour la mère et l'enfant.*

Récemment, une équipe finlandaise <sup>[77]</sup> s'est intéressée à l'effet préventif des probiotiques, bactéries issues de la microflore intestinale, dont la souche *Lactobacillus rhamnosus*. Dans une étude en double aveugle versus placebo conduite dans des familles à risque atopique, 159 mères ont été randomisées. *Lactobacillus* (S1 x 10<sup>10</sup> CFU/j) a été administré en période prénatale chez la mère (pendant 2 à 4 semaines) et en période postnatale pendant 6 mois (soit directement chez l'enfant, soit chez la mère allaitante). Après un suivi de 2 ans, dans le groupe probiotique, la fréquence de la DA est réduite de moitié par rapport au groupe placebo. En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes dans le taux des IgE totales, des IgE spécifiques et dans la positivité pour les *prick-tests*.

Le mode d'action des probiotiques n'est pas connu et purement spéculatif. Une de leurs principales cibles d'action serait le tube digestif (action sur la perméabilité, la microécologie et les réponses IgA). Chez les sujets immunodéficients, les probiotiques peuvent se révéler particulièrement délétères (septicémie, abcès du foie).

### ■ Autres manifestations liées aux aliments au cours de la DA

Les aliments peuvent intervenir dans la DA selon d'autres modalités que celles précédemment décrites.

Les aliments riches en histamine, en histaminolibérateurs, en tyramine, sont susceptibles d'aggraver la DA par l'intermédiaire d'une fausse allergie alimentaire. Les nombreux additifs et conservateurs de notre alimentation peuvent également intervenir



par le biais, plus d'une fausse allergie alimentaire que d'une allergie vraie. L'introduction précoce d'arômes naturels (extraits de vanille...) dans l'alimentation de l'enfant atopique pourrait avoir un effet délétère sur la DA. Nous rappelons que le baume du Pérou, sensibilisant de contact, est source de réactivation par voie interne de l'eczéma, justifiant l'éviction d'un certain nombre d'aliments dont la vanille, la cannelle, les agrumes...

Le contact direct avec les aliments est à l'origine, outre du syndrome d'allergie orale, de réactions d'irritations péribuccales, en particulier chez les enfants mangeant à pleine bouche agrumes, tomates, gruyère... Il favorise la survenue d'une dermite de contact aux protéines. Il est source d'urticaires de contact diagnostiqués par le Skin Application Food Test (SAFT-test), préconisé par Orange et al<sup>[114]</sup> et consistant à appliquer une compresse imprégnée d'une quantité standardisée d'aliment pendant 10 à 30 minutes. La lecture peut être plus précoce si nécessaire. Toute positivité interrompt immédiatement le test. Une grande variété d'aliments peut être testée par cette technique. Il existe une corrélation positive entre SAFT et RAST.

Pour terminer, nous rappelons que dans le syndrome de Netherton existent, outre la DA, la trichorrhexis invaginata, l'ichtyose linéaire circonflexe, une allergie alimentaire aux oléagineux dont l'arachide mais aussi au poisson, à l'œuf, au lait.

*Ainsi, il existe vraisemblablement un sous-groupe d'atopiques (DA sévère, DA de l'enfant) présentant une sensibilisation alimentaire et pouvant bénéficier à court terme des mesures d'éviction orientées. Si l'alimentation au sein n'a pas fait ses preuves sur le plan préventif, elle est à conseiller de toute façon sans soumettre la mère à des mesures restrictives. La diversification tardive, bien qu'ayant un retentissement minime, est souhaitable.*

### IRRITATION ET DERMATITE ATOPIQUE

La peau de l'atopique présente une réponse anormale aux substances irritantes. L'utilisation de lauryl-sulfate de sodium à différentes concentrations, en *patch-test* lu à 48 heures<sup>[109]</sup> ou en badigeons répétitifs sur 4 jours<sup>[163]</sup>, montre que le seuil de déclenchement de la réponse irritative est plus bas chez les sujets avec une DA active. En peau lésée, la réaction irritative se produit avec des concentrations inférieures à celles nécessaires en peau normale. Pour Nassif et al<sup>[109]</sup>, chez les atopiques respiratoires sans signes cutanés, le seuil réactionnel est plus bas que chez les sujets normaux. Seidenari et al<sup>[143]</sup> n'ont pas confirmé cette anomalie fonctionnelle chez les atopiques respiratoires, mais les concentrations de lauryl-sulfate de sodium n'étaient pas identiques. Avant et après exposition à l'irritant, les modifications concernant les pertes d'eau transépidermiques, la capacitance et l'échographie cutanée sont semblables à celles des sujets sains.

L'interprétation des résultats souvent contradictoires doit tenir compte des concentrations mais aussi du mode d'appréciation de l'irritation, score visuel<sup>[109, 163]</sup> ou analyse de paramètres tels que les pertes d'eau transépidermiques, la capacitance, l'échogénicité<sup>[143, 163]</sup>. Ces réponses irritatives anormales pourraient être dues aux taux élevés de cytokines et autres médiateurs présents dans le sang, la peau et les muqueuses de l'atopique augmentant la réponse aux irritants<sup>[109]</sup>.

Cependant, les pertes d'eau transépidermiques excessives avant toute exposition aux irritants<sup>[143, 163]</sup> témoignent d'une altération de la barrière épidermique. Il existe une corrélation entre la gravité de la DA et la susceptibilité aux irritants<sup>[163]</sup>. L'irritation de la peau favorise la pénétration d'allergènes et donc le développement d'un eczéma de contact. Pour certains, l'irritation constituerait le meilleur facteur prédictif de la sensibilisation au nickel.

De nombreux agents irritants sont reconnus chez l'atopique comme aggravant leur dermatose. Le climat constitue un de ces facteurs. La DA s'aggrave volontiers l'hiver. Le temps froid, la diminution de l'humidité relative, l'absence d'exposition aux UV contribuent à la faible hydratation de la peau, à l'augmentation des pertes d'eau

transépidermiques et donc à la susceptibilité aux irritants de notre environnement<sup>[163]</sup>. Le vent est également un facteur climatique aggravant.

Nous citons aussi des irritants connus comme le port de vêtements occlusifs, en laine ou en tissu synthétique, le contact avec les solvants des lipides, de fortes concentrations en urée et en propylène glycol, les désinfectants (produits chlorés des piscines), la friction de la peau, l'utilisation de topiques occlusifs, l'hypersudation quelle qu'en soit la cause<sup>[103]</sup>.

En ce qui concerne la sueur, les mécanismes par lesquels elle entraîne une exacerbation du prurit et secondairement de l'eczéma sont mal connus<sup>[103]</sup> car, outre d'éventuels agents irritants contenus dans la sueur, interviendrait une sensibilité exacerbée du système parasympathique par blocage adrénergique.

Quant à l'eau, elle peut constituer un irritant au niveau des mains (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114), parfois au niveau du corps, aboutissant quelquefois à des comportements aberrants où l'atopique se lave le moins possible.

### ECZÉMA DE CONTACT ET DERMATITE ATOPIQUE

La question classique et souvent posée de la moindre fréquence des eczémas de contact dans la DA en raison d'un profil immunologique particulier nous apparaît sans véritable intérêt sur le plan clinique. La sensibilisation de contact survient chez l'atopique dans près de 40 à 50 % des cas. Pour Guillet et al<sup>[49]</sup>, la sensibilisation de contact est plus fréquente lorsque la DA est modérée que quand elle est sévère. Elle touche aussi bien l'enfant que l'adulte<sup>[49, 114]</sup>. Elle peut prendre tous les aspects connus : eczéma de contact, dermite aéroportée, eczéma par réactogènes internes. La dermite de contact aux protéines, combinant sur le plan physiopathologique des mécanismes de types I et IV, survient dans près de 40 % des cas chez l'atopique.

Les tests de contact doivent toujours être interprétés avec prudence, vu la fréquence des tests irritatifs, pustuleux, en particulier avec le nickel, et donc non reproductibles. L'atopique peut se sensibiliser à n'importe quel allergène ubiquitaire. Les allergènes le plus fréquemment retrouvés sont les métaux, en particulier le nickel, les parfums, le baume du Pérou, la colophane, les conservateurs<sup>[49, 114]</sup>. Chez le jeune enfant, il importe de se méfier de la sensibilisation au nickel secondaire au percement des oreilles<sup>[114]</sup>.

Il apparaît indispensable de tester en phase de rémission les sujets atopiques lorsque la DA est localisée (pieds, mains, visage), mais aussi rebelle à un traitement sensé être bien suivi. L'enquête allergologique permet également de dépister des allergies aux principes actifs et excipients des nombreux topiques prescrits dans la DA et donc de corriger souvent favorablement la prise en charge<sup>[49]</sup>.

Dans le milieu professionnel, l'eczéma des mains est plus fréquent chez les sujets ayant des antécédents de DA dans l'enfance ou ayant déjà eu un eczéma des mains. Certaines professions sont à risque car elles induisent des dermites irritatives et favorisent ainsi la sensibilisation : coiffure, travaux de ménage, professions médicales et paramédicales, vétérinaires, travaux de mécanique, professions du bâtiment, de l'agriculture et de l'alimentation. La sensibilisation de contact à des allergènes professionnels n'est pas plus importante chez l'atopique, voire moindre, par une sélection précoce des professions. Une information adéquate de tout atopique est indispensable quant au choix de son orientation professionnelle.

### FACTEURS PSYCHOLOGIQUES

Les sujets atopiques ne présentent pas de perturbations psychiques bien particulières, ni une prédisposition de leur personnalité. Cependant, il s'agit souvent de sujets anxieux, d'autant qu'ils sont atteints d'une affection chronique affichante dans la relation avec l'autre rendue ainsi difficile. La DA subit des poussées évolutives et des exacerbations secondaires aux différents événements stressants de la vie du patient. La prise en charge psychologique, le

changement de milieu, peuvent améliorer la DA. Chez l'enfant atopique, les facteurs stress n'ont pas été clairement étudiés, mais le prurit incessant, les soins fastidieux, l'insomnie à caractère familial, pendant et quelquefois en dehors des poussées, rendent souvent l'ambiance difficile à gérer avec une agitation des enfants, une agressivité et une fatigue des parents. Il n'est pas rare de retrouver une séparation parentale à l'origine des poussées de DA de l'enfant. Il importe d'apaiser et de ne pas culpabiliser. L'amélioration de l'état cutané est le meilleur moyen de régler les problèmes psychologiques.

## Physiopathogénie

### GÉNÉTIQUE

#### ■ Histoire familiale

Une histoire familiale de DA ou de maladie atopique est fréquente chez un sujet atteint de DA. Ainsi, Diepgen (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176) estime à 58 % la prévalence de l'atopie chez les apparentés du premier degré dans un groupe de 428 sujets atteints de DA. Chez les malades avec DA, on retrouve dans 42 % des cas des antécédents familiaux de DA et dans 28 % des cas une atopie respiratoire. En revanche, chez les atopiques respiratoires, une histoire familiale de DA est présente dans 12 % des cas, contrastant avec la fréquence de l'atopie respiratoire (43 %). Diepgen [32] a démontré, par une analyse des odds ratio dans une étude cas-contrôle, que l'association familiale est plus forte parmi les membres d'une même fratrie qu'entre parents et fratrie (OR : 3,86 versus 1,9). Ceci pourrait être le résultat de facteurs environnementaux inhérents à l'enfance agissant comme des promoteurs de la maladie.

Les études menées chez les jumeaux montrent une concordance de DA plus forte chez les monozygotes (72 %) que chez les dizygotes (23 %), confirmant que la génétique s'intrique avec des facteurs d'environnement. Le risque de développer une DA chez les dizygotes est équivalent à celui observé dans une fratrie non gémellaire.

Le rôle d'une influence maternelle supérieure à celle du père dans le développement de la DA est controversé. Les travaux allant dans le sens d'une influence maternelle prépondérante montrent des différences peu significatives et où seule la DA est concernée et non l'asthme ou la rhinite allergique [32]. Mais là aussi, le rôle de l'environnement est-il peut-être essentiel (transmission maternofoetale de la sensibilisation allergénique, importance de l'habitat...).

Uehara (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196), dans une étude chez les descendants de sujets avec une DA et s'étant mariés, soit à des sujets normaux, soit à des atopiques respiratoires, soit à des atopiques cutanés, montre une prévalence de la DA respectivement de 56 %, 59 % et 81 %. Si seul le père ou la mère est atopique cutané, on trouve chez les enfants 53 % et 60 % de DA, soit une différence non statistiquement significative réfutant l'hypothèse d'une influence maternelle majoritaire.

#### ■ Transmission [24]

Le mode de transmission de la DA n'est pas clairement établi. Il pourrait s'agir d'une affection à transmission autosomique récessive (en faveur de laquelle plaide l'absence, dans certains cas, d'histoire familiale), ou plus vraisemblablement dominante.

Mais la transmission pourrait être dominante, avec une hétérogénéité génétique et une expression variable révélée par des facteurs d'environnement.

Plus de 20 gènes pourraient être impliqués dans le développement de l'atopie.

Dans l'atopie respiratoire, on a pu individualiser un gène prédisposant localisé sur le chromosome 11q-13, chez des patients atopiques ayant un asthme ou une rhinite allergique et présentant

une réponse IgE excessive. Une transmission maternelle de l'atopie liée au chromosome 11q-13 a été évoquée. Au cours de la DA, ce lien génique n'a pas été démontré.

Le gène codant pour la sous-unité  $\beta$  du récepteur à haute affinité (Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ ) est situé sur le chromosome 11q et il pourrait ainsi exister un lien génique étroit avec le gène prédisposant à l'atopie respiratoire. Shirakawa et al [145] ont identifié chez des atopiques, dans un faible pourcentage de cas, un variant de la sous-unité  $\beta$  du Fc $\epsilon$ RI, avec une substitution Ile181Leu au niveau du quatrième domaine transmembranaire de la molécule codée sur le chromosome 11q-13. La stimulation de ce récepteur variant pourrait favoriser la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les mastocytes ou augmenter l'expression de l'IL4 et du ligand CD40, permettant ainsi une production locale d'IgE par les lymphocytes.

Au niveau du chromosome 5 (5q 31-33), se trouve un cluster génique codant pour de multiples cytokines régulant la réponse IgE, et en particulier l'IL4. L'expression du gène de l'IL4 semble jouer un rôle essentiel dans le développement de l'atopie, avec des différences génétiques dans l'activité transcriptionnelle du gène de l'IL4. Des mutations au niveau de la chaîne  $\alpha$  (Q576R) du récepteur de l'IL4, variables selon les groupes ethniques, ont été identifiées par certaines équipes et contestées par d'autres [35].

Un (ou des gènes) localisé sur le chromosome 14 et situé dans la région codant pour la chaîne  $\alpha$  du TCR (*T-cell receptor*) pourrait être impliqué dans la réponse IgE spécifique.

Par ailleurs, les liens existant entre DA et psoriasis pourraient être expliqués par des loci communs telles les liaisons 1q21, 17q25 et 20p identifiées dans la DA et connues dans le psoriasis [25].

L'analyse du système *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II dans la DA ne permet pas d'individualiser une liaison particulière, alors qu'il existe des liens géniques identifiés entre les aéroallergènes polliniques et le système HLA de classe II qu'il faut interpréter en fonction des prévalences alléliques dans la population étudiée. Saeki et al [134], dans une population ciblée japonaise d'atopiques (taux d'IgE totales > 8 000 U/mL) démontrent le rôle important joué dans le développement de la DA du typage HLA-DR  $\beta$ 1 <sup>71</sup>Glu et/ou DQ  $\beta$ 1 <sup>30</sup>Hist/<sup>57</sup>Val.

En revanche, il n'existe pas de déséquilibre de liaison entre les allèles HLA de classe II et ceux des gènes *transporter associated with antigen processing* (TAP) codant pour un système transporteur impliqué dans le *processing* antigénique endogène HLA II réduit. Il n'est pas retrouvé d'association entre les allèles TAP et la fréquence de certains résidus d'acides aminés [85].

*Il apparaît que l'atopie a une origine multifactorielle avec une interaction évidente de facteurs génétiques et environnementaux. D'une part, des gènes indépendants du système HLA sont impliqués dans la régulation du taux des IgE totales. D'autre part, un ou des gènes de réponse immunitaire spécifiques associés aux gènes du système de classe II sont impliqués dans les mécanismes IgE spécifiques [24].*

### PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PEAU SÈCHE

La xérose cutanée est un signe essentiel de la DA que l'on peut apprécier cliniquement du fait de sa rugosité au toucher mais aussi grâce aux analyses du relief de surface cutanée [94]. La sécheresse cutanée s'aggrave sous l'influence de facteurs climatiques (faible humidité ambiante, température basse) et de facteurs irritants pour la peau. Les mécanismes de cette xérose sont mal connus et vraisemblablement multiples.

#### ■ Anomalies de la teneur en eau

On constate chez l'atopique une augmentation des pertes d'eau transépidermiques appréciée grâce à un évaporimètre. Celle-ci est présente en peau lésée mais aussi en peau non eczémateuse (sèche ou cliniquement normale), que le sujet ait ou non des lésions actives associées. Les pertes d'eau sont d'autant plus importantes en peau non eczémateuse qu'il y a des lésions actives de DA en d'autres points du tégument (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144), [94, 143].

Elle est le fait aussi bien des enfants <sup>[143]</sup> que des adultes. Elle persiste à distance de la guérison clinique de l'eczéma <sup>[143]</sup>.

L'étude de l'hydratation du stratum corneum donne des résultats variables liés à la méthodologie employée (cornéomètre, spectroscopie infrarouge), à l'existence d'un gradient en eau dans le stratum corneum, au site et à l'aspect de la zone testée. La mesure de la capacitance avec un cornéomètre constitue un des moyens les plus utilisés pour apprécier le contenu en eau du stratum corneum. La capacitance augmente d'autant que le contenu en eau du stratum corneum est plus important. Chez l'atopique, la capacitance apparaît diminuée <sup>[29, 94]</sup>. Elle est plus basse en cas d'atopie avec peau sèche. En utilisant des techniques de spectroscopie infrarouge, on constate une augmentation de l'hydratation du stratum corneum en peau cliniquement non lésée chez l'atopique. Il existe une corrélation inverse entre pertes d'eau transépidermiques et capacitance, mais elle est non significative <sup>[94]</sup>. Cette diminution de la capacitance pourrait être attribuée à la diminution du pouvoir hygroscopique (capacité de capter et de retenir l'eau) du stratum corneum de l'atopique (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144).

Les propriétés de friction de la peau, reflet de la microtopographie de surface cutanée et de son élasticité, sont diminuées <sup>[94]</sup>.

Ces anomalies des propriétés mécaniques de la peau atopique traduisent une altération de la barrière cutanée <sup>[94]</sup>.

La cohésion intercornéocytaire, appréciée grâce à un cohésographe, est augmentée en peau sèche non eczémateuse.

La peau sèche peut résulter d'un déficit en *natural moisturizing factors* (NMF) qui interviennent dans la capacité de la peau à retenir l'eau et dans son élasticité. Un déficit en urée (composant des NMF) a été mis en évidence aussi bien au niveau du stratum corneum normal que lésé. Par ailleurs, une anomalie dans la distribution des lipides intercellulaires, et en particulier des céramides du stratum corneum, pourrait expliquer cette anomalie de la barrière. Les céramides sont constitués de six grands groupes structuraux différents. Ce sont les céramides 1 transporteurs de linoléate qui sont significativement diminués chez les atopiques au niveau du stratum corneum.

Higuchi et al <sup>[65]</sup> ont mis en évidence dans la peau atopique une forte expression de la *glucosylceramide sphingomyelin deacylase* (GcSM). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse du groupement N-acyl de la sphingomyéline ou du glucosylcéramide pour donner naissance respectivement à la sphingosylphosphocholine ou au glucosylsphingosine et à des acides gras. L'activité GcSM deacylase n'est pas une exclusivité du stratum corneum atopique. Mais, de par sa forte activité, elle entre en compétition avec la SMase (une des enzymes régulatrices du taux de céramides) dont elle partage le même substrat (la sphingomyéline). Ainsi, cette activation enzymatique de la GcSM deacylase, dont on ne connaît pas les facteurs de stimulation, pourrait contribuer au déficit en céramides. De plus, la flore bactérienne cutanée, en sécrétant des céramidases, pourrait participer au déficit en céramides du stratum corneum.

### ■ Anomalies des fonctions des glandes sébacées

Elles sont imputables à une réduction, soit du nombre des glandes sébacées, soit de la sécrétion sébacée. La composition du sébum est modifiée, avec une plus grande richesse en cholestérol et un appauvrissement en squalènes.

### Anomalies des fonctions sudorales

L'étude de la réponse sudorale de l'atopique après stimulation par l'acétylcholine donne des résultats divergents. Si certains trouvent une réponse sudorale exagérée chez l'atopique, Kiistala et al <sup>[82]</sup> identifient une réponse hypohydratique, en particulier après stimulation à la métacholine. De même, les réponses à l'adrénaline sont très variables et aléatoires.

Ces différents éléments se combinent vraisemblablement pour donner la peau sèche de l'atopique.

## ALLERGÈNES, ANTIGÈNES MICROBIENS ET CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES

### ■ Pneumallergènes

Mitchell et al <sup>[102]</sup>, en 1982, ont démontré que l'application percutanée de l'antigène P1 extrait par purification de *Dermatophagoides pteronyssinus* entraînait l'apparition clinique d'une réaction eczématiforme, et en histologie, des modifications épidermiques (spongieuse et microvésiculation) et dermiques (infiltrat inflammatoire fait surtout de polynucléaires basophiles, éosinophiles, mais aussi de cellules mononucléées).

La présence de l'infiltrat basophile n'a pas été confirmée ultérieurement.

Les mastocytes, en petit nombre lors d'un *patch-test* unique, voient leur nombre augmenter de façon nette lors d'applications répétées de l'allergène tous les 2 jours pendant 8 jours.

L'importance de l'infiltrat éosinophile a été confirmée, en particulier par Bruynzeel-Koomen et al <sup>[13]</sup>. En effet, l'infiltrat dermique débute 2 à 6 heures après le *patch-test*. Les éosinophiles sont activés et dégranulés, marqués par l'AC EG2 reconnaissant la PCE. Dans l'épiderme, on trouve à la 24<sup>e</sup> heure des éosinophiles non activés en contact étroit avec les cellules de Langerhans épidermiques. Tanaka (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) a montré que les éosinophiles exprimant le FcεRI, le FcεRII/CD23 étaient ainsi capables de « trapper » les antigènes via les IgE de surface. Les éosinophiles participent activement, de par leur équipement enzymatique puissant, au processus inflammatoire. Un certain nombre de cytokines interviennent dans le recrutement de ces cellules. L'IL5 est produite et libérée par les lymphocytes Th2, mais aussi par les éosinophiles (sécrétion autocrine) activés, sanguins et tissulaires <sup>[159]</sup>. L'IL5 est un des plus puissants et sélectifs agents de chimiotaxie des éosinophiles, mais elle induit également leur différenciation et module leur cytotoxicité et survie. L'IL3, l'IL4, le *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) participent à la chimiotaxie des éosinophiles, de même que le *monocyte chemotactic peptide 3* (MCP3) et les RANTES, dont l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) est augmentée après stimulation allergénique <sup>[3]</sup>.

L'IL4 est chimiotactique pour les éosinophiles du sang circulant des sujets atopiques et non des sujets normaux <sup>[34]</sup>. La migration transendothéliale des éosinophiles implique la stimulation sur les cellules endothéliales de VCAM-1 interagissant avec le *very late antigen 4* (VLA-4), exprimé sur les éosinophiles. L'IL4 stimule VCAM-1. Le *platelet activating factor* (PAF)-acéther, dérivé de l'acide arachidonique lors de la dégradation des phospholipides membranaires, attire au foyer inflammatoire les éosinophiles.

Les techniques d'immunomarquage démontrent également la présence dans l'épiderme de cellules dendritiques marquées par l'anticorps anti-IgE. La présence d'IgE à la surface des cellules de Langerhans n'est pas spécifique de la DA, comme Bruynzeel-Koomen et al <sup>[14]</sup> l'avaient initialement suggéré. On peut également en retrouver chez des non-atopiques présentant un taux élevé d'IgE sériques, dans des réactions allergiques de contact, au cours du mycosis fungoides <sup>[9]</sup>.

Tanaka et al <sup>[158]</sup> ont mis en évidence, par des techniques immunohistochimiques, que les antigènes des acariens pénétraient l'épiderme et que leur présence était mise en évidence 1 à 6 heures après le test. Après 24 heures, des cellules de Langerhans porteuses d'antigènes spécifiques sont présentes à la fois dans l'épiderme et le derme. Après 48 heures, c'est le derme qui en est la localisation exclusive. De nombreuses cellules dendritiques présentent le double marquage anti-IgE et antiacariens.

Il existe également un afflux de cellules macrophagiques dans les 24 premières heures <sup>[162]</sup>. Tanaka et al <sup>[158]</sup> ont montré la présence de cellules macrophagiques ayant capté les acariens en contact étroit avec les lymphocytes.

L'infiltrat lymphocytaire <sup>[162]</sup> augmente après le *patch-test* pour atteindre un maximum à 24 heures pour les lymphocytes CD8 et à



48 heures pour les lymphocytes CD4. Les lymphocytes jouent un rôle essentiel au cours de cette réaction. L'existence de clones lymphocytaires T spécifiques d'allergènes a été démontrée en peau lésée et au site de *patch-test* à la poussière de maison (Der p 1). Il s'agit surtout de clones Th2<sup>[29, 135]</sup>. Mais c'est l'analyse des profils cytokiniques et de leur cinétique qui a mis en évidence une réponse biphasique de la réaction inflammatoire aux aéroallergènes<sup>[48, 162]</sup>. À la phase précoce de la réaction (24 heures), les lymphocytes sont essentiellement Th0-Th2, leur nombre allant en s'accroissant. La population Th1 est stable, tandis que la population Th non productrice diminue significativement. À ce moment-là, la production d'IL4 est prédominante. Entre 24 heures et 48 heures, c'est la population Th1 qui devient prédominante. La population Th2 diminue, tandis que le pourcentage de Th0 est stable. Il existe alors une production d'IFN $\gamma$  majoritaire par rapport à celle d'IL4. C'est donc à une commutation Th2/Th1-Th0 à laquelle on assiste. Les cellules CD4 positives sont la source exclusive d'IL4. L'IFN $\gamma$  est produit en majorité par ces cellules, mais aussi par les cellules CD8, les cellules macrophagiques et dendritiques.

*On peut donc supposer que l'antigène ayant pénétré l'épiderme est pris en charge par les cellules de Langerhans. Il se lie sous forme non complexée aux IgE via le récepteur de haute affinité Fc $\epsilon$ RI et sous forme de complexe allergène-IgE au récepteur de faible affinité Fc $\epsilon$ RII/CD23. L'activation du Fc $\epsilon$  RI permettrait la libération de médiateurs de l'inflammation et l'activation Fc $\epsilon$ RI/Fc $\epsilon$ RII contribuerait à la présentation antigénique aux lymphocytes CD4<sup>[9, 50]</sup>. L'activation des clones Th2 spécifiques permet la libération d'IL4 et d'IL5. Ainsi assiste-t-on à un recrutement d'éosinophiles libérant leurs médiateurs toxiques. L'activation Th1 permet la poursuite et l'aggravation de l'inflammation. L'IL12<sup>[48]</sup> libérée par les monocytes et les macrophages, comme le suggère l'afflux de ces cellules<sup>[162]</sup>, pourrait stimuler la production d'IFN $\gamma$  par les cellules Th1.*

### ■ Trophallergènes

Le mécanisme de l'allergie alimentaire au cours de la DA est mal connu et en particulier celui qui permet de passer de réactions de type immédiat (le plus souvent observées lors des TPO) à la réaction eczémateuse de la DA.

Après exposition allergénique, les mastocytes cutanés seraient activés et libéreraient in situ de l'histamine et d'autres médiateurs responsables de la réaction immédiate. Outre l'activation directe des mastocytes par les trophallergènes, l'hypothèse émise par Sampson (in<sup>[100]</sup>) est celle d'une libération, induite par les aliments, d'*histamine releasing factors* (HRF), produits par de nombreuses cellules (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes, plaquettes), capables de favoriser la libération d'histamine en se liant aux molécules d'IgE présentes à la surface des mastocytes et des basophiles.

La phase tardive de la réaction IgE dépendante débute 3 à 4 heures après la réaction immédiate. Elle est caractérisée par l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire à la surface des cellules endothéliales des veinules postcapillaires.

Les éosinophiles infiltreront également la peau atopique 4 heures et 14 heures après le test. Des dépôts de MBP sont observés<sup>[100]</sup>. Mais l'éosinophile est capable de libérer bien d'autres substances toxiques. Cette accumulation progressive d'éosinophiles s'associe à celle de basophiles, de polynucléaires neutrophiles. Elle atteint son maximum 6 heures et 12 heures après le test. Elle est progressivement remplacée, 24-48 heures après le test, par un infiltrat mononucléé (monocytes, lymphocytes Th2), source de nombreuses cytokines<sup>[50]</sup>. La phase tardive s'accompagne également de la libération d'IL1 et de TNF, qui combinés à l'IL4 favorisent l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire.

Quant à l'existence d'IgE spécifiques pour les trophallergènes à la surface des cellules de Langerhans, cela reste à démontrer. Cependant, les résultats des *patch-tests* et des TPO obtenus par Isolauri et al<sup>[68]</sup> avec le lait de vache incitent à penser que des réactions médiées par les lymphocytes T interviennent dans la sensibilisation alimentaire.

Par ailleurs, l'hyperperméabilité intestinale constituerait un facteur favorisant le passage des trophallergènes, aussi bien sous la forme native que dégradée. Il n'est pas impossible qu'un défaut intrinsèque des cellules épithéliales soit à l'origine d'une altération de leurs fonctions et du passage transcellulaire des allergènes dégradés<sup>[96]</sup>.

### ■ Agents microbiens

#### Staphylococcus aureus

La peau du sujet atopique, lésée ou apparemment saine, est anormalement colonisée par *Staphylococcus aureus*. Sa densité cutanée est plus importante dans les lésions aiguës suintantes que chroniques, lichénifiées. Il existe une corrélation entre le nombre de *Staphylococcus aureus* et l'intensité des signes inflammatoires (érythème, œdème, suintement), mais pas entre la densité en germes et l'importance des lésions chroniques (sécheresse, lichénification). Les scores cliniques de sévérité de la DA sont corrélés à la colonisation de la peau par *Staphylococcus aureus*<sup>[15, 182]</sup>.

Le portage nasal de *Staphylococcus aureus* est plus important dans la DA que chez le sujet sain. Cette colonisation excessive de la peau lésée et des muqueuses nasales par *Staphylococcus aureus* fait intervenir plusieurs mécanismes. L'adhésion bactérienne, élément clé de la colonisation et de l'infection microbienne, est augmentée sur les cornéocytes et les cellules épithéliales nasales. L'adhésion bactérienne est médiée par les adhésines dont la protéine A de *Staphylococcus aureus*, jouant un rôle majeur dans le processus d'adhésion, de même que l'acide teichoïque, l'acide ipotechoïque, la fibronectine. D'autre part, les altérations structurales et fonctionnelles du stratum corneum, les anomalies des lipides de surface, l'inflammation chronique, les brèches épidermiques, participent à cette colonisation exagérée<sup>[151]</sup>, tout comme les perturbations du chimiotactisme des polynucléaires et la baisse de l'immunité locale (diminution des IgA sécrétoires).

En peau saine, la colonisation bactérienne accrue est due, soit au voisinage avec des zones lésées, soit aux mêmes mécanismes qu'en peau lésée. On constate parfois une identité biotypique entre d'une part fosses nasales et peau lésée, et d'autre part peau saine et peau lésée.

*Staphylococcus aureus* exerce son action pathogène directement par l'intermédiaire de la protéine A de *Staphylococcus aureus*, de ses toxines et enzymes, mais aussi par le biais de réactions d'hypersensibilité immédiate et/ou retardée. C'est ainsi que des IgE spécifiques anti-*Staphylococcus aureus* sont observées dans des syndromes hyper-IgE associés à des infections staphylococciques récidivantes, mais aussi dans certaines DA à taux élevé d'IgE totales, sans infection staphylococcique ou sans impétiginisation franche.

Mais l'origine et le rôle de ces IgE spécifiques n'est pas défini, d'autant que les tests cutanés d'hypersensibilité immédiate ne sont pas significatifs. Quant aux réactions d'hypersensibilité retardée vis-à-vis des déterminants antigéniques purifiés de la paroi de *Staphylococcus aureus*, elles sont diminuées et contrastent avec une augmentation in vitro de la réponse lymphocytaire à *Staphylococcus aureus*.

Plus récemment, on a identifié dans les isolats de *Staphylococcus aureus* colonisant la peau atopique, la présence d'exotoxines possédant les propriétés de superantigènes, et plus particulièrement des entérotoxines A (SEA) et B (SEB) ou la toxine du *toxic shock syndrome* (TSST-1). Strange et al<sup>[155]</sup>, en appliquant avec et sans occlusion SEB, en peau saine de sujets normaux et atopiques, ont pu démontrer le rôle de ce superantigène dans la survenue d'une inflammation cutanée surtout folliculaire. De plus, des réactions de *flare-up* cutanées, localisées ou généralisées, ou à type de conjonctivite, sont possibles.

Les superantigènes sécrétés à la surface de la peau peuvent stimuler les macrophages épidermiques ou les cellules de Langerhans et induire ainsi la libération de médiateurs tels l'IL1, l'IL12, le TNF $\alpha$ . La production locale de TNF et d'IL1 induit l'expression d'E sélectine sur l'endothélium vasculaire, permettant ainsi l'afflux de cellules mémoires/effectrices *cutaneous lymphocyte-associated antigen*

(CLA) positives<sup>[92]</sup>. Les superantigènes staphylococciques induisent une activation lymphocytaire T. Les biopsies réalisées au site d'application de SEB ou de peau colonisée par *Staphylococcus aureus* démontrent une accumulation sélective de lymphocytes T exprimant le TCR avec un répertoire V  $\beta$  spécifique (V $\beta$  3, V $\beta$  12, V $\beta$  17)<sup>[15, 148]</sup>. La sécrétion locale d'IL12, ainsi que par les cellules de Langerhans stimulées par les toxines et ayant migré vers les ganglions correspondants, permet l'expression du CLA à la surface des lymphocytes T et ainsi un recrutement supplémentaire de cellules T mémoires/effectrices dépendantes de la peau<sup>[92, 182]</sup>. L'inflammation cutanée initiale se trouve ainsi amplifiée et crée les conditions favorables à la poursuite de la colonisation bactérienne.

Chez l'atopique, les cellules mononucléées du sang périphérique, après stimulation, soit par les bactéries, soit par les superantigènes, présentent, à l'inverse du sujet non atopique, des capacités diminuées de produire de l'IFN $\gamma$ , mais en revanche accrues de produire de l'IL4<sup>[111]</sup>.

Certaines protéines de surface du *Staphylococcus aureus*, comme la NP-tase, ont des propriétés identiques vis-à-vis de l'IFN $\gamma$ <sup>[69]</sup>. Ces réponses altérées en IFN $\gamma$  pourraient expliquer les difficultés qu'a l'atopique à éliminer *Staphylococcus aureus*.

Enfin, les superantigènes, la toxine  $\alpha$ , la protéine A du staphylocoque ont comme cible d'action les kératinocytes porteurs du système HLA de classe II dont l'expression est médiée par l'IFN $\gamma$ . La liaison directe des toxines entraîne une augmentation d'expression d'*intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 et une libération accrue de TNF $\alpha$ <sup>[148]</sup>. Ils agissent également sur les mastocytes/basophiles par le biais des IgE spécifiques stimulant la dégranulation mastocytaire.

### Virus

Leur rôle infectant est démontré. L'immunodéficit de l'atopie constitue un terrain favorable à l'infection herpétique. Il n'y a pas de différence significative entre les atopiques avec et sans infection herpétique en ce qui concerne la baisse des IgA, le taux des IgE, le nombre de CD4, l'altération des tests à la PHA (phyto-hémagglutinine), à la concanavaline A, au *pokeweed-mitogene*. Cependant, des facteurs défectueux comme la production de MIF (*migration inhibitory factor*) et d'IFN $\gamma$ , la cytotoxicité T, l'activité *natural-killer*, la production d'IL1 interviennent vraisemblablement.

Les infections virales induisent une réaction Th1 forte. Il est connu que les cytokines Th1 peuvent s'opposer au développement des cellules Th2 et/ou de leur production cytokinique. Les observations de DA s'améliorant transitoirement au décours d'un épisode viral aigu pourraient s'expliquer par un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur de la réponse Th1<sup>[87]</sup>.

### *Pityrosporum orbiculare*

Le rôle potentiellement pathogène de *Pityrosporum orbiculare* découle des observations cliniques (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114). Il nous apparaît indispensable de citer au préalable quelques notions fondamentales concernant le *Pityrosporum orbiculare* pouvant expliquer la variabilité des résultats observés et leur interprétation.

*Pityrosporum orbiculare* est une levure lipophile saprophyte de la peau normale, siégeant dans les parties les plus superficielles de l'épiderme et des follicules pileux. Les cultures de *Pityrosporum orbiculare* donnent des résultats variables en fonction du milieu de culture utilisé, du siège du prélèvement, de l'âge du sujet. Parmi les principaux facteurs favorisant son développement et son pouvoir pathogène, citons les températures chaudes, la forte humidité relative, l'hypersudation, les états d'immunosuppression. Dans une étude ayant porté sur des sujets atopiques avec et sans DA, sur une population ciblée présentant un *head and neck dermatitis* (HN) et sur une population contrôle, Broberg<sup>[12]</sup> a permis d'éclaircir les relations pouvant exister entre DA et *Pityrosporum orbiculare*.

Les cultures ne montrent pas de différences qualitativement et quantitativement significatives entre groupes apparentés du même âge (DA/atopie respiratoire/contrôle). Le pourcentage de cultures

positives varie avec l'âge et augmente à partir de la période pubertaire. Dans la DA, le pourcentage de cultures positives est plus important au niveau du front qu'en zone eczémateuse ou en peau saine. Chez les patients avec un HN (essentiellement les adultes), le pourcentage de cultures positives avoisine 83 % des cas. Le lien entre HN et *Pityrosporum orbiculare* pourrait être la localisation préférentielle de *Pityrosporum orbiculare* à ce niveau<sup>[12]</sup>.

Les *prick-tests* au *Pityrosporum orbiculare* (extrait soluble à la concentration de 5 mg/mL) sont positifs uniquement dans la DA, et plus particulièrement dans la DA avec HN, et respectivement dans 23 % et 55 % des cas<sup>[12]</sup>. Waersted et Hjorth (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114) notent des *prick-tests* positifs chez 28 % des DA avec HN, et Kieffer et al<sup>[81]</sup> chez 79 % de ces patients (comparés aux 45 % de positivité dans les DA sans HN).

Les IgE spécifiques anti-*Pityrosporum orbiculare* sont, malgré une colonisation fongique identique (DA/atopie respiratoire/contrôle), présentes uniquement dans la DA. Les RAST sont corrélés à la présence de *prick-tests* positifs<sup>[12]</sup>, mais tous les sujets ayant un *prick-test* positif au *Pityrosporum orbiculare* n'ont pas un RAST positif. Les taux d'IgE spécifiques sont d'autant plus importants que la DA est sévère, qu'il existe un HN et que le patient est en poussée. Chez les enfants, on peut trouver des IgE spécifiques, avec une augmentation, en fonction de l'âge, de la proportion de ceux ayant des RAST positifs et une corrélation avec la sévérité de la DA.

Il existe de possibles réactions croisées entre certains épitopes de *Pityrosporum orbiculare* et de *Candida albicans*, c'est-à-dire entre les composants polysaccharidiques de haut poids moléculaire de la paroi de *Pityrosporum orbiculare* et les mannanes de *Candida albicans*<sup>[12]</sup>.

Les *patch-tests* à *Pityrosporum orbiculare* réalisés par Kieffer et al<sup>[81]</sup> ont permis dans un petit nombre de cas d'objectiver des réactions immédiates et/ou retardées, accompagnées de *flare-up*, dans les DA avec et sans HN.

Les *scratch-tests* altérant la barrière épidermique donnent un fort pourcentage de positivité non reproductibles.

Les tests d'histamine-release sont plus volontiers positifs chez les sujets avec un HN<sup>[81]</sup> et il existe une bonne corrélation avec le *prick-test*.

Les tests in vitro ont permis à Kröger et al<sup>[84]</sup> de démontrer qu'après stimulation par des extraits antigéniques de *Pityrosporum orbiculare*, les cellules mononucléées de sujets ayant une DA et des RAST positifs vis-à-vis de *Pityrosporum orbiculare* synthétisaient des IgE, de l'IL4 et de l'IL5. L'addition à l'extrait antigénique de l'IL4 permet d'accroître la réponse IgE de façon dose-dépendante. La spécificité de la réponse IgE est probable, mais non démontrée. Il n'a pas été constaté de synthèse d'IL2 et d'IFN $\gamma$ . Ainsi, on peut supposer l'existence, chez les atopiques avec RAST positifs, de clones Th2 spécifiques pour *Pityrosporum orbiculare*.

Cette réaction immune induite par *Pityrosporum orbiculare* semble propre à l'atopie cutanée, en particulier au sous-groupe de DA avec HN. Dans la dermite séborrhéique où le pourcentage de cultures positives pour *Pityrosporum orbiculare* est très fortement positif (90 à 100 % des cas)<sup>[12, 81]</sup>, il n'existe pas de réaction immune développée vis-à-vis de *Pityrosporum orbiculare*<sup>[81]</sup>.

Par ailleurs, Broberg<sup>[12]</sup> ne constate pas, après un traitement antimycosique topique, de corrélation positive entre l'amélioration clinique, la diminution ou la négativation des cultures pour *Pityrosporum orbiculare*, ainsi qu'entre l'état cutané et les résultats des *prick-tests*.

Ainsi, il n'existe pas de conclusions formelles concernant le rôle pathogène de *Pityrosporum orbiculare* dans la DA. La réaction IgE spécifique pourrait n'être que le reflet d'une sensibilisation rendue possible par l'altération de la barrière cutanée, favorisant la pénétration antigénique. Le rôle pathogène de *Pityrosporum orbiculare* dans l'inflammation cutanée est possible, de même que dans la stimulation des clones Th2 et la synthèse d'IgE. Ceci apparaît vraisemblable pour une certaine catégorie d'atopiques, en particulier ceux présentant des IgE spécifiques.



Les travaux effectués sur *Pityrosporum orbiculare* sont à rapprocher de ceux bien antérieurs ayant porté sur le rôle des squames humaines dans la DA et vis-à-vis desquelles le même type de réaction d'hypersensibilité immédiate était constaté.

### ■ Cellules présentatrices d'antigènes <sup>[9]</sup>

La cellule de Langerhans appartient au groupe des cellules dendritiques, elle joue un rôle clé dans la reconnaissance antigénique et sa présentation aux cellules effectrices lymphocytaires.

Au cours de la DA, on retrouve des cellules de Langerhans (ou cellules dendritiques apparentées) IgE positives dans l'épiderme et le derme, en peau lésée et en peau saine, surtout en position périvasculaire. Cependant, cette présence d'IgE à la surface des cellules de Langerhans n'a rien de spécifique à la DA. En effet, en zone lésée de nombreuses dermatoses (mycosis fungoides...), chez des patients non atopiques présentant un taux sérique élevé d'IgE totales, on retrouve des cellules de Langerhans ou dendritiques épidermiques ou dermiques porteuses d'IgE à leur surface. La présence de cellules de Langerhans IgE positives est corrélée au taux sérique d'IgE.

Au cours de l'atopie, les cellules de Langerhans expriment trois types de récepteurs liant les IgE : le récepteur de haute affinité FcεRI, le récepteur de basse affinité FcεRII/CD 23 et la lectine ε BP (IgE binding-protein). L'expression du FcεRI est augmentée en peau lésée de DA, mais aussi en dehors de la DA. Au niveau de l'épiderme, il existe une double population de cellules dendritiques (CDE). La première présente les marqueurs suivants : CD1 a<sup>++</sup>/CD1 b<sup>-</sup>/FcεRI<sup>+</sup>/CD 23<sup>-</sup>/DR<sup>++</sup>/CD 36<sup>+</sup> et tous les critères classiques des cellules de Langerhans. La deuxième est constituée de CDE inflammatoires CD1 a<sup>++</sup>/CD1 b<sup>+</sup>/FcεRI<sup>++</sup>/CD 23<sup>+</sup>/DR<sup>++</sup>/CD 36<sup>++</sup> dépourvues de granules de Birbeck <sup>[175]</sup>. L'expression du FcεRI est corrélée au taux d'IgE totales sériques. Même en peau normale, chez les atopiques, son expression est plus marquée que chez un non-atopique. Elle est surtout importante dans la deuxième population de cellules dendritiques.

Dans la DA de type extrinsèque, il existe une forte expression du FcεRI sur les cellules dendritiques CD1 a<sup>+</sup>. À l'inverse, dans la DA intrinsèque, l'expression est significativement plus faible. En faisant référence au phénotypage des CDE, le rapport FcεRI/FcεRII est élevé dans la DA extrinsèque et diminué dans la DA intrinsèque <sup>[113]</sup>.

Le rôle et le mécanisme de stimulation du FcεRI sont mal connus <sup>[175]</sup>. Le *cross-linkage* du FcεRI sur les cellules de Langerhans conduit chez le sujet atopique et normal à une phosphorylation tyrosinée des protéines p 72 - p77 et p 95 très précoce (30 premières secondes). Mais c'est seulement chez l'atopique qu'il s'ensuit une mobilisation calcique. La chaîne β du FcεRI n'est pas exprimée chez les sujets normaux et seulement sur quelques cellules de Langerhans de sujets atopiques. Cependant, l'internalisation du FcεRI par un processus d'endocytose est observée dans les deux populations. Il apparaît ainsi une différence fonctionnelle du FcεRI entre individus atopiques et normaux <sup>[74]</sup>.

Le FcεRII, dont l'expression est stimulée par l'IL4, est impliqué dans la cytotoxicité, médiée par les IgE, des éosinophiles et permet la sécrétion de nombreux facteurs (MBP, érythropoïétine [EPO], IL1, PAF-acéther, lysosyme). Par ailleurs, les différents fragments solubles du FcεRII ont des propriétés et des activités biologiques très diverses : capacité de liaison des IgE même après clivage (*IgE binding factors*) ; rôle permissif sur la synthèse des IgE indépendante de l'IL4 ; propriétés biologiques proches de celles des facteurs de croissance ; activation des basophiles et libération d'histamine ; différenciation des thymocytes et des précurseurs CD34<sup>+</sup> de la lignée myéloïde de façon conjointe avec l'IL1.

Quant à l'ε BP, on retrouve l'expression de cette molécule dans les kératinocytes, sur les cellules de Langerhans en peau normale et lésée de DA. L'ε BP permet la fixation d'IgE pauvres en acide sialique à la surface des cellules de Langerhans, mais dotée vraisemblablement d'autres fonctions, celles-ci restent à définir.

Bieber explique la présence de molécules d'IgE à la surface des cellules de Langerhans par le mécanisme suivant. À l'état normal,

les cellules de Langerhans n'expriment pas d'IgE à leur surface. À la suite du processus inflammatoire (présent même en peau apparemment saine), l'augmentation de perméabilité vasculaire permet l'afflux d'IgE circulantes. L'augmentation de perméabilité de la membrane basale favorise la diffusion des IgE dans l'épiderme, et donc leur fixation aux récepteurs portés par les cellules de Langerhans, récepteurs dont le nombre augmente avec l'inflammation. L'ε BP libérée par les kératinocytes module la fixation des IgE en fonction du degré de glycosylation des IgE.

C'est par la présence de récepteurs pour les IgE à la surface des cellules de Langerhans que certains allergènes (poussière de maison, *Pityrosporum orbiculare*, toxines staphylococciques) pourraient être présentés aux lymphocytes T après internalisation et *processing* antigénique <sup>[26]</sup>.

Par ailleurs, les cellules de Langerhans constituent, en peau lésée d'atopiques, de puissants activateurs des lymphocytes T autologues. Le signal pourrait être la présentation de peptides du soi, d'antigènes étrangers processés ou la liaison de superantigènes microbiens <sup>[26]</sup>.

L'activation lymphocytaire est antigène spécifique tandis que le deuxième signal est antigène non spécifique. Un des plus connus est représenté par une voie impliquant les molécules CD28 et le *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) exprimées sur les cellules T et leurs ligands B 7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes <sup>[80]</sup>.

## IMMUNODYSRÉGULATION DE LA DERMATITE ATOPIQUE

### ■ Régulation de la synthèse des immunoglobulines E

La synthèse des IgE est régulée par les stimuli antigéniques (nature, voie de pénétration), par des mécanismes de régulation identiques à ceux des autres Ig, mais également par des mécanismes qui lui sont propres. Elle résulte d'une coopération entre lymphocytes B et T faisant intervenir cytokines et interaction physique.

Deux cytokines jouent un rôle essentiel. Il s'agit de l'IL4 et l'IL13. Toutes deux sont produites par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th2. Elles permettent la *switch* isotypique et l'expression de la chaîne lourde ε. L'IL13 est deux à cinq fois moins puissante que l'IL4 <sup>[126]</sup>.

L'interaction physique entre lymphocytes B et T est indispensable à la synthèse des IgE. Elle est le fait du CD40L (ligand) exprimé par les lymphocytes T et de la molécule CD40 exprimée de façon constitutionnelle par les lymphocytes B. Interviennent également le récepteur lymphocytaire T (TCR) et, sur le lymphocyte B, le peptide antigénique et le système HLA de classe II. Les IgE produites sont alors spécifiques de l'allergène.

Ainsi, le lymphocyte B, activé par l'antigène et les lymphokines, exprime très rapidement le récepteur de faible affinité pour les IgE (CD23). Sous l'influence de l'IL4, du CD23 soluble, mais aussi de l'IL6 et du TNFα, le lymphocyte B activé se différencie en plasmocyte sécréteur d'IgE <sup>[126]</sup>.

La production d'IgE induite par l'IL4 est inhibée essentiellement par l'IFNγ. Par ailleurs, Nasert et al <sup>[108]</sup> ont identifié chez l'atopique, dans le sang circulant, une augmentation de la population T CD45 RA proportionnelle au taux d'IgE sériques totales. Les cellules CD45 RA ont la capacité de produire de l'IL4, l'IL5 et de l'IFNγ ; d'exprimer le CD40L et de promouvoir la production d'IgE et d'IgA dans un système de culture avec stimulation allergénique. Alors que la stimulation via le complexe CD3-TCR a pour résultat une conversion phénotypique CD45 RA en CD45 RO, l'adjonction d'IL4 prévient chez l'atopique l'acquisition d'un tel phénotype. Par ce biais, l'IL4 stimule la production d'IgE en augmentant la population CD45 RA dans le sang.

Au cours de la DA, il existe une augmentation d'expression de B7-2 à la surface des lymphocytes B, à la différence de ce qui est observé chez des sujets psoriasiques ou normaux. En revanche, il n'existe pas de différence dans l'expression de B7-1. Le taux sérique d'IgE totales chez les sujets normaux et atopiques est corrélé



significativement à l'expression de B7-2 sur les lymphocytes B. Ceci suggère un rôle de B7-2 dans la synthèse des IgE. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-B7-2 permet de diminuer la production d'IgE stimulée par l'IL4. Les lymphocytes B B7-2 positifs expriment, par rapport aux lymphocytes B B7-1 positifs de façon significativement plus importante le CD 23 et l'IL4R [72].

### ■ Auto-immunité et dermatite atopique

Une autoréactivité IgE est de plus en plus suggérée dans la pathogénie de la DA [165]. Il existe une parenté moléculaire entre l'acide désoxyribonucléique cyclique (ADNc) de certains antigènes environnementaux et des protéines humaines endogènes. Grâce à un *immunoscreening* IgE, cinq ADNc d'autoallergènes correspondant à des protéines intracellulaires ont été clonés, appelés Hom s. Hom s 1 est l'autoallergène le plus fréquemment reconnu par les autoanticorps IgE. Il est fortement exprimé dans la peau (épiderme principalement, fibroblastes et cellules endothéliales dermiques plus occasionnellement), et à un degré moindre au niveau des autres tissus.

Au cours de la DA, il existe une autoréactivité IgE identifiée essentiellement dans les formes sévères de DA et souvent concomitante des poussées de celle-ci.

L'autoallergie est toujours précédée par une réactivité aux allergènes environnementaux. Les lésions tissulaires initiées par ces allergènes en réactivité croisée avec les protéines endogènes constituent un phénomène essentiel permettant la libération des autoantigènes. Dans un environnement cytokinique Th2, cette libération stimule la production par les lymphocytes B d'IgE de novo ou d'IgE en réactivité croisée. Le rôle de cette auto-immunité dans la pathogénie de la réaction inflammatoire est probable. Initiée par les antigènes de l'environnement, elle pourrait être maintenue par les antigènes humains endogènes. Les autoantigènes, en se liant aux mastocytes, contribueraient à l'inflammation. Ils interviendraient également dans la stimulation lymphocytaire T chronique après activation des cellules de Langerhans et des macrophages porteurs d'IgE. Enfin, les autoanticorps IgE liés ou pas aux autoallergènes pourraient circuler vers d'autres organes cibles présentant des récepteurs aux IgE. À côté de cette auto-immunité IgE, des autoanticorps IgG, dirigés vis-à-vis d'autoantigènes nucléaires, semblent aussi exister.

### ■ Lymphocytes T

#### « Skin homing » lymphocytaire

L'étude de la physiologie du *homing* lymphocytaire révèle une grande hétérogénéité dans la capacité des lymphocytes T mémoires à venir se localiser dans les tissus lymphoïdes et extralymphoïdes.

Au niveau cutané, le CLA présent à la surface des lymphocytes *skin-homing* joue un rôle essentiel dans la localisation à la peau des lymphocytes T. Le ligand du CLA est l'E sélectine présente à la surface des cellules endothéliales, en peau inflammatoire. Le CLA est exprimé par une sous-population de lymphocytes T mémoires CD45 RO<sup>+</sup> présents dans le sang périphérique et par presque toutes les cellules de ce type au site de l'inflammation cutanée chronique. Son expression est régulée au moment de l'activation T par des cytokines comme le *transforming growth factor* (TGF) $\beta$ , l'IL6 et l'IL12. Le lien fonctionnel entre l'expression du CLA et la fonction effectrice lymphocytaire T a pu être démontré dans la DA. Les lymphocytes T allergènes spécifiques sont essentiellement présents dans la population CLA<sup>+</sup>. En revanche, dans l'asthme, c'est dans la population T CLA<sup>-</sup> que l'on trouve les lymphocytes T proliférant en présence d'allergènes [139].

Les lymphocytes T CLA<sup>+</sup> montrent des signes d'activation (expression du DR, de l'IL2 R). Ils sécrètent spontanément de l'IL4, de l'IL5 et de l'IL13, mais pas d'IFN $\gamma$ . Ils prolongent la survie des éosinophiles et induisent la synthèse d'IgE. En présence des superantigènes bactériens, le CLA est régulé de manière IL12-dépendante [92].

Quant au CD30, son expression sur les cellules Th2 n'est pas intrinsèque, mais induite par l'IL4 sur les lymphocytes CD4<sup>+</sup> et

inhibée par l'IFN $\gamma$ . D'autres cytokines impliquées dans la DA comme l'IL12 et peut-être l'IL13 peuvent *up-réguler* le CD30 [106]. Dans la DA, la présence de CD30 sur les lymphocytes T CLA<sup>+</sup> n'est pas le fait de tous les individus [119].

Ainsi, dans l'atopie, lorsque l'expression cutanée est au premier plan, les lymphocytes T effecteurs associés à la maladie sont principalement représentés par une sous-population mémoire CLA<sup>+</sup>.

#### Lymphocytes du sang circulant

L'analyse des lymphocytes du sang circulant montre au cours de la DA une augmentation significative des cellules CD4<sup>+</sup> exprimant l'IL4 et l'IL13, et ce par rapport à des sujets sains. De façon parallèle, on constate une diminution des cellules CD4<sup>+</sup> productrices d'IFN $\gamma$ . Ces anomalies sont corrélées à l'éosinophilie sanguine. Les populations CD8<sup>+</sup>/TNF $\alpha$  positives sont en revanche diminuées [38]. Ainsi, le profil lymphocytaire dans le sang circulant est de type Th2 prédominant.

Les cellules circulantes exprimant le CLA sont surtout des cellules CD4<sup>+</sup>. Il existe parmi celles-ci une augmentation des cellules produisant de l'IL4 et de l'IL13, et ce par rapport à des sujets sains. En revanche, les cellules produisant de l'IFN $\gamma$  sont significativement diminuées. Les cellules CLA<sup>+</sup> produisant des cytokines Th2 sont donc significativement augmentées au cours de la DA, tandis que celles produisant des cytokines Th1 sont significativement diminuées [161].

#### Lymphocytes in situ

Les lymphocytes envahissant la peau lésée sont essentiellement des lymphocytes Th2 capables de produire des cytokines comme l'IL4, l'IL5, l'IL10 et l'IL13. Il existe cependant une variation dans l'expression de ces cytokines au cours de la réponse inflammatoire.

En peau normale non lésée, les atopiques ont une expression plus importante de l'ARNm de l'IL4 et de l'IL13 par rapport à des sujets normaux. Les lésions aiguës ont un nombre significativement accru de cellules positives pour l'ARNm de IL4, l'IL5 et l'IL13. Elles présentent aussi une expression accrue de l'ARNm de l'IL16, avec une corrélation entre le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> et le nombre de cellules exprimant l'ARNm de l'IL16 [86]. Dans les lésions chroniques, l'expression de l'ARNm de l'IL4, l'IL5, l'IL13 et de l'IFN $\gamma$  est significativement augmentée par rapport à une peau normale ou non lésée. Par comparaison avec les lésions aiguës, les lésions chroniques présentent peu de cellules exprimant l'ARNm de l'IL4 et de l'IL13, mais un nombre accru de cellules exprimant l'ARNm de l'IL5 et de l'IFN $\gamma$ . On se trouve donc devant une expression biphasique avec, dans les lésions aiguës, des cellules produisant surtout de l'IL4 et de l'IL13, tandis que dans les lésions chroniques, les cellules produisent surtout de l'IL5 et de l'IFN $\gamma$  [51, 52].

Dans les lésions aiguës, on trouve également plus de cellules exprimant l'ARNm de l'IL13 (cytokine Th2) que dans les lésions chroniques. Quant à l'ARNm de l'IL12, cytokine monocytaire/macrophagique stimulant la différenciation Th1, il est surtout exprimé dans les lésions chroniques [52].

Les analyses de l'expression de l'ARNm des récepteurs cytokiniques confortent ces données, avec une forte expression de l'ARN du récepteur de l'IL4 dans les lésions aiguës et une expression accrue de celui de l'IL5 dans les lésions chroniques.

Ainsi, dans les lésions aiguës et chroniques de DA, les cytokines identifiées sont essentiellement de type Th2. Au cours de l'inflammation aiguë, on constate une prédominance des cytokines Th2. La réaction inflammatoire chronique est dominée par une réponse de type Th1 et associée à une expression accrue d'IFN $\gamma$  [92].

Le développement des lésions cutanées est étroitement lié à une accumulation de lymphocytes ayant migré à partir du sang circulant. Ce processus est dépendant de chémokines, de récepteurs aux chémokines et des molécules d'adhésion. Les récepteurs aux chémokines constituent désormais de bons marqueurs de surface des populations lymphocytaires.

Les chémokines sont de petites protéines contrôlant les migrations leucocytaires. Elles sont classées en fonction de leur motif cystéine-cystéine et du nombre variable d'acides aminés disposés entre les

résidus de cystéine. Quatre sous-groupes sont actuellement identifiés, appelés chémokines CC, CXC, CX3C et C. Les récepteurs aux chémokines sont subdivisés de la même manière : CCR1-9, CXCR1-5, CX3CR1.

Les cellules Th1 expriment CXCR3 et CCR5. Les cellules Th2 expriment quant à elles CCR3, CCR4 et CCR8. Il existe une association entre d'une part, l'expression de CXCR3 et la production d'IFN $\gamma$  et d'autre part, l'expression de CCR4 et la production d'IL4<sup>[107]</sup>.

L'éotaxine, chémokine agissant dans le recrutement des éosinophiles, a pour ligand le CCR3, exprimé également par les cellules Th2. Elle constitue un puissant attractant pour les cellules Th2 et contribue à l'infiltration sélective en sous-populations Th2 en peau lésée et non lésée. L'IL5, stimulée dans les lésions chroniques de DA, pourrait augmenter l'expression du CCR3 sur les granulocytes et les lymphocytes<sup>[177]</sup>.

La chémokine *thymus and activation regulated chemokine* (TARC), chémokine de 8 kDa, est l'objet de nombreux travaux dans la DA. C'est le ligand fonctionnel de CCR4<sup>[168]</sup>. La TARC est exprimée de façon constitutionnelle au niveau du thymus. Elle est produite par les cellules dendritiques dérivées des monocytes et par les cellules endothéliales. Dans la peau atopique, la TARC est exprimée surtout dans l'épiderme, et en particulier au niveau des kératinocytes basaux. En peau non lésée, la TARC n'est pas exprimée<sup>[168]</sup>. Une autre source de TARC est représentée par les cellules endothéliales des veinules de la peau inflammatoire. Il existe une corrélation entre les taux sériques de TARC et la sévérité de la DA, de même qu'avec les taux sériques de E sélectine soluble et l'éosinophilie<sup>[76]</sup>.

Les lymphocytes envahissant la peau atopique sont CCR4<sup>+</sup><sup>[168]</sup>, en particulier dans les lésions chroniques<sup>[107]</sup>. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> sont dans les lésions chroniques de DA en nombre identique à celui des cellules CD4<sup>+</sup> CCR4<sup>+</sup><sup>[107]</sup>.

Chez l'atopique, les cellules du sang circulant CLA<sup>+</sup> expriment CCR4 dans un pourcentage significativement plus important qu'une population contrôle non atopique<sup>[168]</sup>. Chez les sujets atopiques, les cellules circulantes mémoires CD45 RO<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> expriment plus CCR4 que les sujets normaux<sup>[76, 107]</sup>. Les cellules CD45 RO<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> sont diminuées dans les DA sévères<sup>[107]</sup>.

La TARC, dont les agents inducteurs pourraient être l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ , constitue un signal chémoattractant puissant pour les cellules circulantes CCR4<sup>+</sup>, contribue au *skin homing lymphocytaire* et à la phase tardive de la réaction inflammatoire, participe à l'invasion de la peau atopique par des cellules CCR4<sup>+</sup>, présentant un phénotype Th2. Les travaux de Nakatani<sup>[107]</sup> suggèrent que les cellules Th1 migrent aussi à partir du sang circulant et participent à la phase chronique de l'inflammation.

Outre la TARC, d'autres chémokines interviennent, comme une CC chémokine appelée *cutaneous T-cell attracting chemokine*, produite par la peau, attirant une sous-population spécifique non encore clairement identifiée de lymphocytes T mémoires CLA<sup>+</sup>. L'IL8 favorise également la migration transendothéliale des cellules CLA<sup>+</sup>. La *macrophage inflammatory protein* (MIP)3 $\alpha$  constitue un chémoattractant pour les lymphocytes CLA<sup>+</sup> exprimant le CCR6.

### Régulation de la balance Th1-Th2

Il existe au cours de la DA une anomalie de la balance Th1-Th2. Ces deux populations lymphocytaires sont à l'origine de cytokines tendant à les autoamplifier ou à les inhiber<sup>[26]</sup>. Ces deux types de cellules dérivent de lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th0 exprimant l'ensemble des cytokines. La différenciation en lymphocytes Th1 et Th2 dépend de l'antigène (nature, concentration, voie d'administration), du microenvironnement cytokinique et du type de cellules présentant l'antigène. Nous développons dans ce paragraphe le rôle des cytokines.

#### • Cytokines lymphocytaires

L'IL4<sup>[132]</sup> peut être produite par les lymphocytes T, les mastocytes et les basophiles. Au cours de la DA, ce sont essentiellement les

lymphocytes Th2 qui sont pourvoyeurs d'IL4<sup>[162]</sup>. Les études concernant les mastocytes en tant que sources d'IL4 dans la DA demeurent contradictoires et les travaux récents de Thepen semblent le minimiser<sup>[162]</sup>.

L'IL4 favorise la différenciation des clones Th2. Son rôle est essentiel et dominant dans le développement Th1-Th2. Bien que l'IL12 stimule la différenciation Th1, l'IL4 peut supplanter la stimulation de l'IL12 dans certaines conditions. L'IL4 supprime les fonctions médiées par les Th1, bloquant la production et l'action de l'IFN $\gamma$  et inhibant l'expression du récepteur à l'IL2<sup>[19]</sup>.

L'IL4 agit directement sur la production par les lymphocytes B d'IgG 4 et d'IgE en costimulant la prolifération et en agissant sur l'*up-régulation* du CD23, des antigènes du système HLA de classe II, de l'IL4 R, du CD40, de l'IL2 R $\beta$  et du Thy 1. L'IL4 intervient également au niveau du système macrophagique (augmentation d'expression du CD23, stimulation des capacités de présentation antigénique).

Enfin, au niveau endothélial, elle stimule l'expression de VCAM-1 et diminue celle d'ICAM-1 et d'ELAM-1.

L'IL4 joue donc un rôle clé non seulement dans la balance Th1-Th2, mais aussi sur les différents facteurs de la réaction immunologique de la DA. Un des points mystérieux reste l'origine de la production initiale d'IL4. Une population lymphocytaire T NK1.1<sup>+</sup> peut très rapidement produire de l'IL4 après un traitement in vivo avec un anti-CD3. Cette population pourrait fournir une quantité suffisante d'IL4 pour initier le développement Th2<sup>[132]</sup>.

L'IL10 produite par les lymphocytes Th2, les lymphocytes B, les monocytes et les kératinocytes est un agent inhibiteur de la synthèse d'IFN $\gamma$  et favorise donc la balance Th2 (cf infra).

L'IL13, synthétisée par les lymphocytes Th2<sup>[52]</sup>, possède de nombreuses activités biologiques communes à l'IL4. Elle diminue la production d'IFN $\gamma$  et d'IL12. Dans la DA extrinsèque, et non dans la forme intrinsèque, la production et le contenu en IL13 des lymphocytes T issus de la peau sont accrus.

L'IFN $\gamma$  favorise la différenciation lymphocytaire en cellules Th1 et inhibe les populations et réponses Th2. Il est produit essentiellement par les lymphocytes CD4, et à un moindre degré, par les cellules CD8<sup>+</sup> et le système macrophagique/cellules dendritiques<sup>[162]</sup>.

#### • Autres cytokines

L'IL1, produite par les cellules de Langerhans, les monocytes, les kératinocytes, intervient dans le développement des populations Th2<sup>[126]</sup>. Cependant, les cytokines Th2 (IL4, IL10) constitueraient de puissants inhibiteurs de la production d'IL1, à l'inverse des cytokines Th1 (IFN $\gamma$ ).

L'IL12, produite par le système monocyttaire/macrophagique et les lymphocytes B, est un agent inducteur puissant de la synthèse d'IFN $\gamma$  et favorise le *switch* Th0-Th1<sup>[52]</sup>.

L'IL16 est une cytokine produite par un grand nombre de cellules (lymphocytes, éosinophiles, mastocytes, cellules épithéliales respiratoires et peut-être kératinocytes). C'est un puissant chémoattractant pour toutes les cellules porteuses du CD4 (lymphocytes, éosinophiles). Elle intervient dans l'expression du récepteur à l'IL2, du HLA-DR. Elle exerce exclusivement chez l'atopique une action inhibitrice sur l'IL5 et stimulatrice sur l'IFN $\gamma$ .

Les TNF $\alpha$  et  $\beta$  ont la même homologie structurale mais différent en certains points. Le TNF $\alpha$  est produit par les macrophages, les cellules *natural-killer*, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes et certaines cellules tumorales. Le TNF $\beta$  est lui exprimé essentiellement par les lymphocytes. Le TNF $\alpha$  induit des cytokines Th1. Le TNF $\beta$  stimule la production d'IFN $\gamma$  et diminue la production d'IL5 et d'IL13. TNF $\alpha$  et TNF $\beta$  ont tous deux une production diminuée dans la DA. Le TNF $\beta$  diminue la production d'IgE totales<sup>[71]</sup>.

C'est ainsi qu'un très grand nombre de cytokines interviennent dans le développement et dans la balance Th1-Th2.

Outre cet environnement cytokinique, la costimulation B7/CD28-CTLA4 semble jouer un rôle dans le développement de



l'hypersensibilité bronchique, et en particulier dans la réponse Th2 aux allergènes inhalés chez l'animal [80]. Il reste à démontrer, chez l'homme et dans la DA, l'intervention de mécanismes régulateurs du même type.

### ■ Rôle des monocytes dans la dermatite atopique

Le monocyte constitue une des cellules intervenant dans la régulation de la balance Th1-Th2 en intervenant dans la production cytokinique et/ou en intervenant dans la prolifération cellulaire.

#### Production cytokinique

La prostaglandine (PGE)<sub>2</sub> monocyttaire inhibe de façon significative la production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T en culture [20]. L'expression de l'ARNm de l'IL10 dans les biopsies cutanées de peau atopique est augmentée. Les monocytes produisent de façon accrue de l'IL10 au cours de la DA [54, 78]. Ces cellules, plus que les lymphocytes, semblent être la source principale d'IL10 dans la DA. L'IL10 est un agent inhibiteur de la production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes Th1.

Les monocytes sont donc la source de deux agents inhibiteurs puissants de la réponse Th1 en inhibant la production d'IFN $\gamma$ .

La stimulation par la PGE<sub>2</sub> monocyttaire de la production d'IL4 par les lymphocytes de sujets atopiques [20] influence la réponse Th2. La production d'IL4 est corrélée à la production spontanément élevée de PGE<sub>2</sub>.

L'IL1 intervient dans le développement des populations Th2. Dans la DA, il existe pour certains une diminution de la production d'IL1 par les cellules mononucléées du sang périphérique, et en particulier par les monocytes (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 114). Cette réduction dans la production d'IL1 pourrait être une des causes des capacités prolifératives réduites des lymphocytes T in vitro. En revanche, Thestrup-Pedersen trouve une augmentation de la libération monocyttaire d'IL1 [in [29]].

#### Prolifération cellulaire

Outre cette action par l'intermédiaire des cytokines, les monocytes pourraient intervenir dans la prolifération cellulaire. L'adjonction d'IFN $\gamma$  à une culture lymphocytaire T de sujets atopiques normalise la prolifération stimulée par la PHA. En revanche, l'IL4 réduit significativement dans les mêmes conditions la prolifération cellulaire, rendant la différence avec les capacités prolifératives des sujets normaux encore plus nette [20]. Ainsi, l'index de prolifération abaissé lors des cultures lymphocytaires de DA pourrait être dû à une diminution de la population Th1 avec une plus grande proportion de cellules Th2. C'est donc par un double mécanisme que les monocytes influenceraient la balance Th1-Th2.

Par ailleurs, les monocytes expriment à leur surface le CD23. Ils ont également la capacité de produire des anions superoxydes, du GM-CSF, cytokine pro-inflammatoire. Ils modulent avec les lymphocytes T la réponse proliférative kératinocytaire via des cytokines et par ce biais l'activation de ces cellules exprimant alors le HLA-DR, l'ICAM-1 et sécrétant des cytokines pro-inflammatoires.

*Le fonctionnement anormal des monocytes au cours de la DA pourrait être, le fait soit de l'activation lymphocytaire T et de la production de cytokines, soit d'un dérèglement de leurs activités enzymatiques (PDE, adénylcyclase). La composante monocyttaire/macrophagique de l'infiltrat semble être un des éléments clés de la modulation lymphocytaire T dans les processus inflammatoires de la DA.*

## ANOMALIES BIOCHIMIQUES

### ■ Nucléotides cycliques

Les anomalies des nucléotides cycliques dans la DA peuvent s'expliquer par une anomalie des  $\beta$ -récepteurs et/ou par un déficit enzymatique, tous les deux ayant peut-être une origine constitutionnelle.

#### Théorie du blocage adrénergique

Avancée par Sczentivanyi dans l'asthme, cette théorie fut ensuite appliquée à la DA. L'adrénaline et les catécholamines ont deux types de récepteurs membranaires cellulaires  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques. Le

blocage partiel des  $\beta$  récepteurs entraînerait une diminution de l'AMPc et une exacerbation des récepteurs cholinergiques avec formation accrue de glutamyl monophosphate (GMP) cyclique et donc stimulation de l'histamine-*release*. Schallreuter et al [141] ont identifié, alors que la densité des récepteurs  $\beta$ 2 est diminuée à la surface des kératinocytes et des lymphocytes circulants, une mutation au niveau du chromosome 5 (q31-q32), générant une substitution de l'alanine pour l'acide aspartique en position 119. La réponse  $\beta$ 2 adrénergique devient alors défectueuse.

#### Théorie enzymatique [54]

L'AMPc est un très puissant régulateur des mécanismes de fonctionnement cellulaire. Son action est ubiquitaire sur les différentes cellules de l'inflammation (monocytes, lymphocytes B et T, basophiles, éosinophiles). Dans la DA, il existe une augmentation de l'activité PDE agissant sur le catabolisme de l'AMPc en AMP. Une telle anomalie est également retrouvée chez les sujets ayant une allergie respiratoire. L'activité de base de l'adénylcyclase transformant l'acide adénosine triphosphate (ATP) en AMPc est élevée. Les relations existant entre ces deux activités enzymatiques restent peu claires.

Le monocyte constitue la principale source de PDE dans la population des cellules mononucléées. Il existe une isoenzyme de la PDE de type IV très spécifique et très active, distincte des autres isoformes présentes dans les lymphocytes et très sensible aux inhibiteurs de la PDE. Une des conséquences de l'altération du fonctionnement de l'AMPc est l'hyperproduction d'IL10 et de PGE<sub>2</sub>. Les effets de cette hyperproduction de PGE<sub>2</sub> et d'IL10 sur la production de cytokines lymphocytaires et sur la balance Th1-Th2 ont déjà été envisagés. Cependant, certains auteurs [89] ne constatent pas d'augmentation de la production monocyttaire de PGE<sub>2</sub>.

Les autres conséquences de l'augmentation de la PDE de l'AMPc sont l'augmentation de la libération d'histamine par les basophiles, la sécrétion accrue d'IgE par les lymphocytes B [54], la stimulation de la chimiotaxie des éosinophiles par le PAF.

### ■ Acides gras essentiels

Par analogie avec les acides aminés dits essentiels, certains acides gras sont dits essentiels (AGE), car ils doivent être apportés par l'alimentation. Ils ne sont synthétisables ni par l'homme, ni par les animaux. On distingue deux familles d'AGE insaturés. Celle de l'acide linoléique C18 : 2 n-6 (famille n-6) comprend, parmi ses dérivés, l'acide gammalinolénique, l'acide dihomogammalinolénique et l'acide arachidonique. La famille de l'acide  $\alpha$ -linoléique C 18 : 3 n-3 (famille n-3) et de l'acide eicosapentaénoïque présente un caractère essentiel bien que discuté.

Les AGE sont des constituants de toutes les membranes cellulaires en s'incorporant dans les phospholipides. Ils ont un rôle majeur dans le fonctionnement des structures membranaires : récepteurs, transporteurs, enzymes, messagers. Par ailleurs, l'acide dihomogammalinolénique, l'acide arachidonique et l'acide eicosapentaénoïque sont des précurseurs des eicosanoïdes (PGE en particulier).

Dans le syndrome de carence en AGE chez le rat, on constate des anomalies cutanées proches de celles rencontrées dans la DA. Pour ces différentes raisons, dès 1937, grâce à Hansen, l'attention s'est portée sur le métabolisme des AGE dans la DA. Il a été mis en évidence une baisse de l'acide gammalinolénique, de l'acide dihomogammalinolénique, de l'acide arachidonique et une élévation du taux d'acide linoléique. Le déficit en  $\Delta$ 6-désaturase, convertissant l'acide linoléique en acide gammalinolénique, pourrait être la cause de cette anomalie biochimique. Cette carence en AGE expliquerait en partie les anomalies de fonction de barrière cutanée, mais aussi les perturbations du métabolisme des PGE et des leucotriènes dont ils sont les précurseurs. C'est par l'intermédiaire de ces métabolites que les AGE interviennent dans la maturation lymphocytaire thymique T. Les AGE constituent de puissants inhibiteurs de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T in vitro et agissent dans les processus d'apoptose (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196).



Il faut noter pourtant une totale dissociation entre les effets des AGE in vitro et leur peu d'efficacité clinique. Certains auteurs tendent à remettre en cause ce déficit en  $\Delta 6$ -désaturase [189].

### ■ **Eicosanoïdes** [131]

Les eicosanoïdes peuvent intervenir dans la DA, tout comme ils interviennent dans d'autres processus inflammatoires (psoriasis par exemple). Ces substances, dérivant de l'acide arachidonique, comprennent les PGE et les leucotriènes. Nous disposons de peu de travaux concernant ces substances. Cependant, Ruzicka et al [131], en réalisant des bulles de succion, ont mis en évidence une augmentation de la concentration en LTB4 en peau lésée de sujets atopiques. Elle n'est pas retrouvée en peau non lésée. Par une analyse in situ sur fragment biopsique des concentrations d'eicosanoïdes, il est retrouvé une concentration de PGE<sub>2</sub>, de LTB4 élevée en peau lésionnelle et périlésionnelle, non observée en peau non lésée. Les taux obtenus correspondent à des concentrations biologiquement actives. Les concentrations de 12-HETE et 15-HETE sont également importantes mais on ne peut conclure pour autant qu'elles soient à un niveau d'activité biologique.

L'analyse des surnageants leucocytaires montre une sécrétion spontanée de LTC4 chez l'atopique, non retrouvée chez le sujet sain. Les sécrétions de LTB4, de LTC4 et de PGE<sub>2</sub> sont stimulables par le C5a, les anti-IgE et les ionophores calciques de façon variable.

Sur le plan biochimique, Ikai (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 196) a pu démontrer une augmentation de l'activité LTA4 hydrolase dans les surnageants leucocytaires de DA. Cette enzyme est un facteur limitant de la synthèse de LTB4 à partir de LTA4. Son activité dans les polynucléaires est le reflet de l'atteinte cutanée.

*Ainsi, dans la DA, existe-t-il de façon non spécifique une libération accrue de médiateurs de l'inflammation contribuant au processus de chimiotaxie cellulaire et d'augmentation de la perméabilité vasculaire.*

## ALTÉRATIONS NEUROCUTANÉES

### ■ **Neuromédiateurs et dermatite atopique**

#### Mise en évidence des neuromédiateurs

Les études immunohistochimiques concernant les neuropeptides dans la peau atopique donnent des résultats variables où il importe de tenir compte de l'âge du sujet, du site biopsié, de l'analyse comparative faite entre peau lésée et peau non lésée et entre sujet atopique et sujet non atopique.

Il existe une augmentation de la densité en fibres nerveuses dans le derme de l'atopique, avec une pénétration dans l'épiderme des terminaisons nerveuses libres plus marquée en peau lésée [115]. L'immunoréactivité vis-à-vis de la substance P se situe dans le derme papillaire, en connexion étroite avec la jonction dermoépidermique (JDE). Chez certains atopiques, les fibres nerveuses substance P positives émettent des prolongements intraépidermiques [115]. Chez le sujet normal, on ne trouve qu'exceptionnellement des fibres nerveuses substance P positives [115, 120].

Le *calcitonin gene related peptide* (CGRP) marque, chez l'atopique, des fibres nerveuses du derme papillaire situées à proximité de la JDE [115, 120]. Quelques terminaisons nerveuses sont libres dans l'épiderme lésé. Des CDE immunoréactives pour le CGRP sont identifiées en peau lésée [115].

Les structures nerveuses immunoréactives pour la somatostatine sont absentes de la peau atopique, alors qu'elles sont détectées dans une peau normale [120] autour des vaisseaux du derme superficiel. De profonds remaniements dans la distribution dermique et épidermique des cellules immunoréactives pour la somatostatine ont été décrits avec sept modèles différents de distribution.

Les fibres nerveuses marquées par le neuropeptide Y (NPY) sont présentes autour des glandes et des vaisseaux. Il n'existe pas de variation dans l'intensité du marquage par rapport à des sujets normaux [115, 120]. Pincelli et al [120] ont identifié la présence de CDE immunoréactives pour NPY.

En ce qui concerne le vaso-intestinal peptide (VIP), Ostlere et al [115] et Pincelli et al [120] ne trouvent pas de différence dans le marquage pour cette substance (autour des vaisseaux et des glandes) en peau lésée et non lésée d'atopiques, ainsi qu'en peau de non-atopiques.

Ostlere et al [115] ont par ailleurs mis en évidence que les fibres nerveuses acétylcholinestérase positives étaient plus nombreuses autour des glandes sudorales en peau non lésée d'atopiques que chez les non-atopiques. Mais surtout, en peau lésée, il existe une diminution nette de ces fibres, suggérant des lésions nerveuses secondaires au processus inflammatoire.

Des cellules dendritiques épidermiques, en peau lésée d'atopiques, sont immunoréactives pour la cholécystokinine et le *peptide-histidine-isoleucine amide* (PHI).

La régulation de l'innervation de la peau est sous l'influence de facteurs neurotrophiques. La neurotrophine 4, et non la neurotrophine 3, est une neurotrophine dérivée des kératinocytes, dont l'expression épidermique est fortement stimulée par l'IFN $\gamma$ . Dans la DA, il existe une forte expression de neurotrophine 4 qui pourrait trouver son explication dans la surexpression d'IFN $\gamma$  en peau lésionnelle atopique. Ainsi, la neurotrophine 4 serait un des médiateurs faisant le lien entre système nerveux et système immunitaire et participerait au cercle vicieux du prurit et de l'inflammation cutanée [47].

#### Quantification des neuromédiateurs

Nous disposons de très peu d'études ayant porté sur une quantification des neuropeptides dans la peau ou le sérum. Gianetti et al (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176), par des techniques radio-immunologiques, ont évalué les contenus en VIP et en substance P de la peau atopique. Ainsi, les taux de VIP sont significativement plus élevés en peau lésée d'atopiques et les taux de substance P significativement plus bas que chez des sujets sains. Il est impossible de déterminer si la substance P fait l'objet d'un déficit dans sa synthèse ou d'un excès dans son catabolisme. Il pourrait aussi exister une anomalie de la balance VIP-substance P avec des conséquences sur la modulation de la DA.

Gliniski et al [45] ont constaté pour leur part une augmentation de la concentration en  $\beta$ -endorphines dans le sérum des atopiques. Le taux est d'autant plus important que la DA est sévère, qu'elle est étendue (supérieure à 20 % de la surface corporelle) et qu'il existe des antécédents d'asthme. Ces  $\beta$ -endorphines peuvent résulter, soit de la stimulation secondaire à un stress de l'axe pituitosurrénalien, soit de la production cutanée de  $\beta$ -endorphines relarguées dans le sang.

#### Conséquences

Au niveau de la peau, la grande majorité des fibres nerveuses sont des fibres C non myélinisées, riches en substance P à la fois sensibles et appartenant au système nerveux autonome. Ces fibres constituent un réseau complexe s'étendant du tissu sous-cutané jusqu'à l'épiderme, plus particulièrement dense dans le derme papillaire et sous-papillaire. Le meilleur modèle connu de l'inflammation neurogène est le réflexe d'axone où l'activation des nocicepteurs génère une stimulation antidromique des branches périphériques collatérales d'un seul neurone et donc la libération de neuropeptides par les terminaisons nerveuses.

Dans la peau, les neuropeptides ont des effets vasodilatateurs, mais aussi modulateurs sur la phase cellulaire de l'inflammation cutanée. Au cours de la DA, on constate le plus souvent par rapport à des populations contrôles une diminution des réactions de vasodilatation et d'œdème après injection intradermique de substance P, de CGRP, de neurokinine A, de neurotensine (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176), [44]. De telles observations sont également faites avec l'histamine (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176), [44, 163], la codéine et la trypsine [163].

En revanche, certains constatent des réactions œdémateuses avec la substance P et l'histamine plus importantes chez les atopiques tandis que la vasodilatation est identique chez les atopiques et les non-atopiques avec ces deux substances. Avec le VIP [44], il n'existe pas de diminution nette des réactions inflammatoires.

La substance P, au cours du processus inflammatoire, agit sur les mastocytes par l'intermédiaire ou non de l'histamine (récepteurs de faible affinité et spécifiques), mais aussi sur les cellules endothéliales (récepteurs spécifiques à la substance P). Les raisons de la diminution des réponses de vasodilatation et d'œdème aux neuropeptides (et à l'histamine) restent inconnues. On a pu supposer des phénomènes de tolérance et de tachyphylaxie. Cependant, il pourrait exister également une défaillance dans la conduction nerveuse, un déséquilibre dans les neuropeptides libérés, une diminution de la réponse à ces substances par défaillance des récepteurs [163].

Outre ce rôle important dans l'inflammation, la substance P agit sur les macrophages, les lymphocytes B et T. En particulier, elle pourrait stimuler la prolifération des lymphocytes T activés par un mitogène. À l'opposé, le VIP, dont la concentration est augmentée dans la peau, a un effet inhibiteur sur la prolifération lymphocytaire.

### ■ Prurit et dermatite atopique

Le prurit constitue un des signes majeurs de la DA. L'étude expérimentale du prurit fait appel à des stimuli variés. En fonction de la substance utilisée, la réponse de l'atopique peut différer. Ainsi, avec la trypsine, le seuil de déclenchement est abaissé ou la réponse est plus prolongée. Avec la laine, le prurit est plus intense que chez les sujets normaux. Il est perçu comme tel de façon « pure » et sans sensation de picotements associés.

Son mécanisme reste cependant mal connu, de même que les médiateurs impliqués. Ce sont les fibres C qui sont riches en substance P et tachykinines qui assurent la transmission du prurit (mais aussi de la douleur).

Les médiateurs en cause ont fait l'objet de nombreuses discussions, et en premier lieu l'histamine. Il apparaît actuellement qu'il ne s'agit pas du médiateur principal. L'histamine, même à des concentrations importantes, génère un prurit moins intense chez l'atopique que chez les sujets sains (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176). Par ailleurs, c'est souvent plus une sensation de brûlure qu'un prurit qui est ressenti par les atopiques [83].

Heyer (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176) constate l'incapacité des atopiques à distinguer un stimulus fort d'un stimulus faible avec l'histamine, ce que Wahlgren et al [172] ne confirment pas.

La zone d'allokésie (zone d'hyperesthésie cutanée où le prurit est déclenché par des stimuli mécaniques minimes) apparaît chez l'atopique après excitation par l'histamine réduite, voire absente. Ainsi, pour Heyer et al [62], les réponses amoindries du système nerveux périphérique à l'histamine ne sont pas compensées à l'échelon central.

Par des techniques de microdialyse cutanée, Rukwied et al [129] ont démontré que le prurit induit par des agents dégranulants tels le 48/80 n'est que peu influencé chez l'atopique par la coperfusion avec des antihistaminiques anti-H<sub>1</sub>, à l'inverse de ce qui est observé chez le sujet normal où il est totalement aboli.

Parmi les différents neuropeptides étudiés, seule la substance P a pu induire un prurit sans qu'il y ait de différence nette entre les atopiques et les non-atopiques [44]. Pour Heyer et al [62], le prurit débute plus tardivement chez l'atopique et en fonction des concentrations de substance P utilisée, la réponse est plus faible.

Chez quelques sujets, la neurotensine génère un prurit, mais seulement lorsque de fortes concentrations sont utilisées [44].

L'acétylcholine [169] entraîne chez l'atopique, après injection intradermique, très précocement, un mélange de brûlure et de prurit, puis un prurit « pur » après 4 à 5 minutes. Dans les populations contrôles, on n'enregistre pas de prurit, mais uniquement une sensation de brûlure. Ainsi, l'acétylcholine pourrait constituer un des médiateurs du prurit dans l'atopie.

Cremer et al [27] ont quant à eux constaté chez l'atopique que le surnageant de ses propres cellules mononucléées, ainsi que les lysats cellulaires pouvaient, lors d'injections intradermiques, entraîner chez 50 % des sujets une réaction œdémateuse parfois prurigineuse. La nature des substances intervenant dans cette réaction n'est pas connue.

En fait, il ne semble pas que le prurit expérimental soit corrélé au prurit clinique, au score de la DA ou au taux d'IgE totales [171].

L'histamine n'apparaît pas comme le médiateur du prurit de l'atopie. Les progrès dans la connaissance des neuropeptides devraient permettre une meilleure approche dans la compréhension de ce signe majeur de la DA. À côté de l'atteinte du système nerveux périphérique, il est vraisemblable qu'une altération du système nerveux central existe dans ces accès non contrôlables du prurit de l'atopique.

## Diagnostic différentiel

### CHEZ LE NOURRISSON

– *Dermite séborrhéique*. Elle débute chez le nourrisson précocement dans les 2 à 3 premiers mois de vie et réalise, au niveau du cuir chevelu et de la face (région médiofaciale), des plis rétroauriculaires et antérieurs du cou, des placards érythémateux avec des squames épaisses et jaunâtres. La région périnéofessière est également un site électif de la dermite séborrhéique bipolaire, avec un aspect érythémateux vernissé, exsudatif. Au niveau du tronc, l'ombilic, les plis axillaires et les plis inguinaux sont souvent touchés. Des médaillons érythématosquameux plus ou moins nombreux peuvent se répartir à distance. Le prurit est discret, voire inexistant. L'évolution est résolutive en quelques semaines ou mois. Dans quelques cas, l'atteinte extensive de la dermite séborrhéique réalise le tableau d'érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous. DA et dermite séborrhéique posent un problème de diagnostic différentiel chez le nourrisson. C'est souvent l'étude des facteurs de risque (antécédents familiaux en particulier) et la seule évolution qui permettent de trancher, de même qu'entre dermite séborrhéique et psoriasis (Acta Derm Venereol [suppl] 1989 ; 144).

– *Gale profuse*.

– *Histiocytose langerhansienne* avec ses lésions trompeuses du cuir chevelu, des plis, du tronc, volontiers polymorphes, érythématopapuleuses, purpuriques, associées à des adénopathies et à une organomégalie, donnant plus le change avec une dermite séborrhéique qu'une DA.

### CHEZ L'ADULTE

– *Eczéma de contact* parfois venu se surajouter à la DA, ainsi qu'un eczéma par réactogènes internes.

– *Hématodermie*.

– *Toxidermie*.

## Traitement

### LUTTE CONTRE LE PRURIT

#### ■ Mesures préventives

Elles reposent sur l'éviction des agents irritants pour la peau. Elles consistent dans le port de vêtements amples en coton, la suppression des détergents, la nécessité d'une toilette corporelle avec des pains dermatologiques et des savons surgras, le maintien d'une température ambiante fraîche et d'une atmosphère pas trop sèche. Les bains sont nécessaires, ni trop chauds, ni trop longs, à raison d'un par jour. Le recours à des moufles protectrices pour les mains est parfois nécessaire quand le prurit est trop intense.

#### ■ Traitement de la peau sèche

Il est indispensable, souvent fastidieux et coûteux. Il fait appel aux émollients, visant à reconstituer le film hydrolipidique de la peau et dont le marché est largement pourvu. En ce qui concerne les AGE, les principales sources en sont les huiles végétales. L'acide linoléique

est retrouvé dans l'huile de carthame, d'onagre, de noix et de tournesol. Par ailleurs, le lait maternel contient plus que le lait de vache les produits de la  $\Delta 6$ -désaturase. Les AGE sont utilisés sous forme de topiques mais aussi de capsules conditionnées ou de gouttes. Les résultats sont divergents quant au bénéfice réel de l'huile d'onagre (*evening primrose oil*) sous forme de capsules riches en acide linoléique (70 à 74 %) et en acide gammalinoléique (8 à 9 %). Pour certains (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114), elle permet d'obtenir un effet bénéfique, pour d'autres, aucun effet significatif n'est observé. Les suppléments diététiques à base d'AGE de la lignée n-3 (huile de poisson riche en acide eicosapentaénoïque) n'apportent pas de bénéfice par rapport à un traitement à base d'huile de maïs, faisant suggérer aux auteurs de cette étude multicentrique en double aveugle un effet placebo <sup>[150]</sup>. Cependant, il importe de mentionner que l'huile utilisée à titre comparatif contient près de 60 % d'acide linoléique.

### ■ Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes constituent un des éléments clés de la lutte contre l'inflammation cutanée et interviennent également dans la lutte antistaphylococcique (cf supra). Ils sont indispensables lorsque le sujet est en poussée. La forme galénique doit être adaptée au type d'eczéma. Le choix se porte sur une corticothérapie forte (classe II) plus que sur une corticothérapie moyenne ou faible, et ce pour obtenir un effet immédiat et rapide. Le visage et le siège sont de préférence épargnés par les dermocorticoïdes, de même que l'application sur toute la surface corporelle. Cependant, en cas de poussées sévères au niveau du visage, le recours à des dermocorticoïdes non fluorés peut être utile.

L'occlusion n'est pas souhaitable. Certains auteurs ont utilisé les dermocorticoïdes (propionate de clobétasol) sous occlusion (hydrocolloïdes) lors de lésions chroniques et résistantes avec un succès rapide en 8 à 15 jours. Cette étude a été menée en ouvert chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement par un dermocorticoïde moyen ou fort classique (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176). L'occlusion humide est parfois préconisée.

Il importe d'alterner dans le temps émollients et dermocorticoïdes lors du sevrage. Il est demandé aux parents, en particulier lorsqu'il s'agit d'enfants, de noter les jours d'utilisation des dermocorticoïdes sur un calendrier, le nombre de tubes consommés, voire en cas de forte compliance, de ramener les tubes. L'utilisation abusive et répétée de dermocorticoïdes peut conduire à une sensibilisation que l'on évoque devant une résistance, une aggravation de la DA pendant leur prescription.

L'effet systémique des dermocorticoïdes dépend de la puissance de ceux-ci, de l'excipient, de l'état de la peau et de la durée du traitement. La freination de l'axe corticotrope survient surtout en cas d'utilisation de dermocorticoïdes puissants ou lorsque les dermocorticoïdes sont utilisés en plus d'une corticothérapie systémique, quelle que soit sa forme d'administration (per os, inhalation, voie nasale...).

L'atrophie cutanée, les vergetures, surviennent lors de traitements prolongés.

Quant au retentissement sur la densité osseuse, des analyses menées chez des adultes atopiques ayant utilisé pendant de nombreuses années des dermocorticoïdes et ayant parfois été soumis à une corticothérapie générale ou par inhalation ne montrent pas de différence nette avec celles de sujets normaux. En revanche, les atopiques sévères chez qui le recours à des dermocorticoïdes puissants a été nécessaire dans l'année précédant la réalisation de l'absorptiométrie ont une densité osseuse lombaire plus basse que celle des autres atopiques <sup>[1]</sup>.

Les dermocorticoïdes calment l'inflammation cutanée et le prurit mais n'agissent pas sur le taux sérique d'IgE totales.

### ■ Antihistaminiques et dermatite atopique

Les travaux sur l'efficacité des antihistaminiques (AH) dans le prurit de la DA sont loin d'être concluants et sont souvent contra-

dictoires <sup>[53]</sup>. Les nouveaux AH combinent volontiers à leur action classique antagoniste des médiateurs de l'allergie au niveau des sites récepteurs, une inhibition de la libération des médiateurs, voire une inhibition de la migration des cellules inflammatoires comme les éosinophiles. Les AH<sub>1</sub> de nouvelle génération sont, dans la règle, dotés de peu d'effets secondaires et sont peu sédatifs. Ils sont plus compatibles avec les activités des malades que les AH<sub>1</sub> classiques. Ils sont prescrits en fonction de leur tolérance et de leur éventuelle efficacité, mais comme dans bien d'autres circonstances pathologiques, il semble exister des bons et des mauvais répondeurs. Il est possible de combiner les AH<sub>1</sub> en fonction de leur mécanisme d'action, de les prescrire en cures de plusieurs mois (3 à 4 mois). Il est souhaitable de ne pas utiliser d'AH<sub>1</sub> de la classe des phénothiazines (prométhazine, méquitazine) en période d'ensoleillement, vu le risque de photosensibilisation.

Leur efficacité souvent décevante apporte un argument supplémentaire au rôle mineur de l'histamine dans le prurit de la DA.

Il faut également souligner l'intérêt éventuel du kétotifène, prescrit pendant 1 an dans la prévention de l'asthme chez des enfants atteints de DA âgés de 1 à 36 mois, n'ayant aucune symptomatologie respiratoire lors de l'entrée dans l'étude, menée versus placebo <sup>[67]</sup>.

Basée sur le même principe, une étude internationale, l'Early Treatment of the Atopic Child (ETAC), conduite en double aveugle versus placebo, cherche à démontrer le rôle préventif de la cétirizine dans l'asthme lors de l'administration chez des nourrissons à haut risque.

En cas de DA avec allergie alimentaire, le cromoglycate disodique, stabilisateur des membranes des mastocytes et des basophiles, pourrait prévenir des poussées de la dermatose, en particulier lorsque l'éviction d'un allergène très ubiquitaire est rendue difficile. De même, le kétotifène pourrait avoir un intérêt en cas d'allergie alimentaire associée à la DA, en particulier lorsque l'éviction risque d'être prise en défaut. Mais les mesures diététiques restent de toute manière primordiales.

### ■ Doxépine

Les antidépresseurs tricycliques sont de puissants inhibiteurs des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> de l'histamine, et surtout la doxépine, 775 fois plus active que la diphénhydramine et 56 fois plus que l'hydroxyzine en tant qu'antagoniste H<sub>1</sub>. L'utilisation de la doxépine sous forme de crème à 5 % a permis à Drake <sup>[33]</sup> et au groupe de travail sur la doxépine, dans une étude en double aveugle versus placebo, menée seulement sur 7 jours chez 270 atopiques, de constater une diminution nette du prurit grâce à la doxépine dès la 24<sup>e</sup> heure. Les effets secondaires à type d'irritation cutanée (picotements, brûlures), d'allergie de contact, limitent son intérêt chez l'atopique. Par ailleurs, une somnolence transitoire modérée peut survenir.

## TRAITEMENT DE L'INFECTION

### ■ Microbienne

La lutte contre le staphylocoque doré est indispensable.

Les antiseptiques doivent être actifs sur *Staphylococcus aureus* et leur tolérance bonne (Acta Derm Venereol [suppl] 1992 ; 176). On peut employer les antiseptiques lors de bains tièdes et/ou d'applications locales en ayant recours à des solutions aqueuses ou moussantes. Il ne faut pas utiliser de solutions trop détergentes (dilution des antiseptiques). Il importe de combiner antiseptiques et émollients. De façon simultanée, on n'emploie pas de savons. Enfin, il est souhaitable d'alterner les antiseptiques pour éviter les sélections bactériennes.

Les antibiotiques locaux comme l'acide fusidique ont un intérêt en cas d'infection localisée superficielle et dans le traitement des gîtes microbiens. Il ne faut pas en abuser pour éviter la survenue de résistances et une sensibilisation de contact.



La mupirocine permet de diminuer de façon significative la colonisation staphylococcique en peau lésée et d'entraîner parallèlement une amélioration clinique. Cependant, la recolonisation bactérienne est rapide après la fin du traitement, mais elle ne s'accompagne pas de façon concomitante d'une détérioration clinique.

L'antibiothérapie générale ne doit pas être systématique. Elle doit être utilisée en cas d'impétiginisation sévère, d'impétigo bulleux, de folliculite, de pustules superficielles profondes.

Cependant, le rôle des toxines bactériennes dans la stimulation immunitaire devrait peut-être nous engager à modifier cette attitude thérapeutique et à utiliser un traitement antimicrobien, au moins chez un sous-groupe de patients, indépendamment de signes cliniques patents d'infection.

Les corticoïdes locaux permettent une diminution nette de la densité en *Staphylococcus aureus* [151], parallèlement à l'amélioration clinique. Ce résultat a pu être vérifié lors d'études en ouvert et en double aveugle. Cet effet est obtenu, que le contrôle soit l'antibiothérapie par voie générale (pristinamycine) ou le simple excipient. Les dermocorticoïdes puissants tels le propionate de clobétasol améliorent l'eczéma et réduisent la charge staphylococcique beaucoup plus efficacement que les dermocorticoïdes de classe inférieure.

### ■ Virale

La gravité de l'infection virale chez l'atopique justifie des mesures préventives : absence de contact direct avec une personne en poussée d'herpès labial, protecteur solaire labial en cas de forte exposition ou de photothérapie. La corticothérapie locale est systématiquement arrêtée en cas d'infection herpétique patente. Les primo-infections herpétiques graves sont traitées par de l'aciclovir per os, voire du valaciclovir sous réserve de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En revanche, le syndrome de Kaposi-Juliusberg requiert la prescription d'aciclovir par voie intraveineuse à fortes doses pendant au moins 7 jours, associée à une antibiothérapie générale antistaphylococcique et à une antiseptie rigoureuse.

### ■ Mycosique

La lutte contre *Pityrosporum orbiculare* repose sur les imidazolés dont le kétoconazole en topiques (crème, sachet moussant) ou per os à raison de 200 mg/j (Acta Derm Venereol [suppl] 1985 ; 114).

## TRAITEMENTS D'EXCEPTION

### ■ Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

#### Facteurs thymiques

Les hormones thymiques peuvent moduler les anomalies immunologiques de la DA. Deux facteurs thymiques, la thymostimuline (TP1), mélange polypeptidique extrait de thymus de veau, et la thymopentine (TP5), séquence active pentapeptidique synthétique de la thymopoïétine, ont été essayées dans la DA sévère.

La thymostimuline [58], administrée versus placebo à 29 adolescents ou adultes jeunes sous forme de deux injections intramusculaires par semaine pendant 10 semaines, à la dose de 1,5 mg/kg, permet une amélioration du score clinique à 3 mois. Cependant, cet effet positif n'est pas maintenu à long terme (6 mois et 1 an). Les paramètres immunologiques ne sont pas modifiés. Une grande réserve est à apporter à un tel traitement étant donné son origine animale.

La thymopentine améliore le prurit et l'érythème d'enfants atopiques sévères traités par trois injections sous-cutanées par semaine de 50 mg de TP5 pendant 6 semaines, et ce dès la troisième semaine, mais les rechutes surviennent précocement à l'arrêt, dans un délai de 4 semaines. Cet effet favorable est confirmé par Stiller et al [154] dans une étude en double aveugle versus placebo conduite

chez des adultes selon les mêmes modalités, pendant 12 semaines. L'amélioration n'a rien de spectaculaire. L'avantage de TP5 réside dans son éventuelle innocuité par rapport à celle d'autres immunomodulateurs.

#### Interférons

L'*IFNα* a d'abord été utilisé avec succès dans le syndrome hyper-IgE, puis essayé dans la DA sévère à raison de 3 x 10<sup>6</sup> UI trois fois par semaine pendant 6 à 12 semaines. Les résultats sont très variables, allant de l'échec total à une amélioration relative avec un effet rebond à l'arrêt.

L'*IFNγ* [153] a, dans un premier temps, été utilisé sur une période de 12 semaines au cours d'une étude en double aveugle versus placebo afin de tester son efficacité dans les DA sévères s'accompagnant d'une hyperproduction sérique d'IgE, à des doses de 50 à 100 µg/m<sup>2</sup>/j en injection sous-cutanée tous les jours ou deux à trois fois par semaine.

Les résultats se traduisaient par une amélioration significative sous *IFNγ* chez près d'un patient sur deux, d'autant meilleure que le sujet était jeune, mais aussi par des rechutes rapides (4 à 7 jours après l'arrêt). Un petit nombre de malades a dans un deuxième temps été inclus dans un protocole, en ouvert, d'injections quotidiennes à la posologie de 50 µg/m<sup>2</sup> pendant 1 à 2 ans. Le prurit diminue rapidement, dans la première semaine. Non seulement la DA, mais aussi les autres manifestations de l'atopie (blépharite, conjonctivite) s'améliorent. L'efficacité clinique significative à la fin de la première année se maintient en plateau à 2 ans.

Il existe une réduction significative du taux des éosinophiles avec une corrélation entre le chiffre des éosinophiles et l'amélioration clinique. En revanche, les IgE sériques totales et spécifiques ne diminuent pas ou augmentent de façon paradoxale.

Les effets secondaires sont fréquents (30 à 60 % des sujets) et classiques.

L'*IFNγ* n'a pas d'AMM dans cette indication. C'est un produit coûteux dont le mécanisme d'action dans la DA n'est pas élucidé.

#### Ciclosporine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur puissant utilisé en dermatologie dans des affections inflammatoires cutanées impliquant le système immunitaire lymphocytaire T, comme le psoriasis, mais également la DA.

Son utilisation par voie locale s'est heurtée de façon évidente à un problème de formulation et d'excipient afin d'obtenir un produit efficace, bien toléré, sans action systémique. Pratiquement abandonnée, c'est la ciclosporine per os qui est désormais employée.

De nombreuses études en ouvert mais aussi en double aveugle versus placebo ont permis de démontrer son efficacité dans la DA de l'adulte et de l'enfant.

#### • Chez l'adulte

La ciclosporine est à utiliser en cas de DA sévères et résistantes à tout traitement, en cures courtes de 6 semaines à 2 mois, à une dose n'excédant pas 5 mg/kg/j en deux prises et sous contrôle clinique (tension artérielle) et biologique rénal [17]. Zonneveld et al [183] recommandent de ne pas débuter systématiquement à la dose de 5 mg/kg/j. Cependant, une telle dose de départ, diminuée secondairement en fonction de la réponse, permet une amélioration plus rapide qu'avec une dose initiale de 3 mg/kg/j progressivement augmentée. À long terme (12 mois), il n'existe pourtant pas de différence en termes d'efficacité et d'effets secondaires.

Elle apporte un bénéfice significatif dès les 15 premiers jours de traitement, améliorant l'état clinique mais également la qualité de vie des patients.

En cures courtes, le traitement est efficace et relativement bien supporté. Les modifications tensionnelles ou biologiques rénales et hépatiques sont en général régressives lors de la diminution des posologies ou l'arrêt de la ciclosporine. Les récurrences sont fréquentes

dès l'interruption de la molécule et souvent précoces (50 % des sujets dans les 2 semaines). Il semble souhaitable de ne pas interrompre brutalement la médication et de diminuer progressivement les doses. Il n'existe pas d'effet rebond. Des rémissions prolongées peuvent être induites, jusqu'à 6 mois.

Si un traitement de maintenance est décidé, il est institué avec la dose minimale efficace. En comparant une prise journalière continue de ciclosporine à doses dégressives (de 5 mg/kg/j à 1 mg/kg/j) et une prise intermittente de 5 mg/kg/j tous les jours, puis en dégressif jusqu'à 1 jour sur 5, dans les deux cas existe un maintien de la réponse initiale, légèrement en faveur du traitement intermittent.

Des traitements successifs de ciclosporine peuvent être réalisés sans altérer l'efficacité du produit. Il n'y a donc pas de phénomène de tachyphylaxie.

Berth-Jones et al <sup>[8]</sup> ont conduit une étude ouverte multicentrique, prospective sur 100 sujets. Soixante-huit malades ont reçu un traitement prolongé continu pendant 48 semaines. Si l'amélioration clinique est rapide, c'est en plateau que celle-ci se poursuit. Dès la fin du traitement, les rechutes surviennent. Il apparaît qu'une dose de 3 mg/kg/j est suffisante pour contrôler la maladie. Dès que l'administration de la ciclosporine est prolongée, les effets secondaires deviennent fréquents. L'élévation de la créatinémie est très nette bien que réversible. Zonneveld et al <sup>[183]</sup>, en utilisant pendant près de 10 mois la ciclosporine à la dose minimale efficace, précédée de 2 mois de recherche de cette dose, constatent au bout de 1 an, chez 60 à 70 % des sujets, une efficacité satisfaisante, voire très satisfaisante.

L'administration de ciclosporine ne modifie pas les taux d'IgE totales et spécifiques, de même que les réactions immédiates aux *prick-tests*. Les taux sériques d'IFN $\gamma$  sont parfois de façon paradoxale augmentés malgré une bonne réponse clinique. Le taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup> dans le sang diminue lors du traitement ; sa réascension précède la rechute <sup>[43]</sup>. La réduction du nombre de lymphocytes T activés s'accompagne d'une diminution du récepteur soluble sérique à l'IL2 et de l'IL5 sérique. In situ, la prise de ciclosporine s'accompagne d'une réduction du nombre de lymphocytes T activés exprimant le CD25 <sup>[166]</sup>, d'une diminution de l'expression du HLA-DR dans l'épiderme, le derme papillaire et le tissu périvasculaire <sup>[43]</sup> et d'une diminution de l'infiltrat éosinophile.

#### • Chez l'enfant <sup>[7]</sup>

La ciclosporine a été utilisée lors d'études en ouvert et uniquement en cas de DA sévères et récalcitrantes. Administrée à raison de 5 mg/kg/j sur une période de 4 à 12 semaines, elle permet d'obtenir une amélioration clinique significative et de la qualité de vie chez 80 % des enfants, ainsi qu'une réduction dans l'emploi des dermocorticoïdes.

Les rechutes sont là aussi précoces, mais des rémissions prolongées sur 6 mois sont possibles. La tolérance clinique est très bonne dans près de 90 % des cas. Il importe de tenir compte, dans le calcul de la dose chez l'enfant, plus de la surface corporelle que du poids. Les doses de ciclosporine par kilogramme de poids doivent être supérieures à celles requises chez l'adulte pour avoir une efficacité identique.

La même équipe <sup>[57]</sup> a proposé, dans des DA sévères chez l'enfant de 2 à 16 ans, la ciclosporine sur 12 mois, soit en continu, soit en cures courtes de 12 semaines. Cette étude proposée chez 40 enfants a été marquée par 25 % de sortie d'étude, par un très grand nombre d'effets secondaires (près de 350, bien que tous non imputables à la ciclosporine), par l'absence de différences dans les scores cliniques entre les deux modalités thérapeutiques, par l'absence d'épargne statistiquement significative dans l'emploi des dermocorticoïdes, par une amélioration surtout nette le premier mois avec une poursuite en plateau de celle-ci jusqu'à 12 mois.

Les publications concernant la forme microémulsion de la ciclosporine sont rares. Czech et al <sup>[28]</sup> ont étudié la réponse à cette nouvelle forme galénique avec une posologie indépendante du poids, respectivement aux posologies de 150 et 300 mg/j, prescrite pendant 8 semaines. Testée chez 106 sujets adultes dans le cadre

d'une étude en double aveugle randomisée, la ciclosporine s'est révélée plus efficace à 300 mg/j qu'à 150 mg/j. C'est dans les 2 premières semaines que l'amélioration clinique est la plus nette. Les perturbations de la fonction rénale sont plus fréquentes avec les posologies fortes. Il apparaît qu'une faible posologie indépendante du poids est intéressante pour initier un traitement.

*La ciclosporine a obtenu l'AMM, mais elle doit rester un traitement d'exception à n'utiliser que dans les DA sévères de l'adulte après échec des autres traitements. L'innocuité à long terme de cette molécule est inconnue si les traitements sont répétés ou maintenus sur une longue période. Le risque de survenue d'un lymphome, d'un pseudolymphome ou d'une néoplasie viscérale ne doit en aucun cas être négligé.*

#### Chimiothérapie immunosuppressive

Peu d'études, en général sur un petit échantillon de patients, concernent l'emploi d'azathioprine dans les DA sévères récalcitrantes. Lear et al <sup>[88]</sup> ont rapporté leur expérience dans une étude rétrospective sur 35 patients traités pendant en moyenne 7 mois à la dose de 100 mg/j. Une réponse clinique est obtenue au bout de 1 mois. Les effets bénéfiques de l'azathioprine se poursuivent dans les 12 mois après son arrêt. La myélosuppression, le risque cancérigène justifient à notre avis une grande réserve quant à l'utilisation de telles drogues.

Le *mycophénolate de mofétil* (MMF) est un ester de l'acide mycophénolique, utilisé dans la prévention des rejets de greffe et dans bien d'autres dermatoses. Cette molécule antiproliférative bloque de façon non compétitive et réversible la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine indispensables à la synthèse de l'ADN et de l'ARN utilisés lors de la prolifération lymphocytaire T et B. Dans la DA sévère de l'adulte, à des doses de 1 g deux fois par jour, le MMF a donné lieu, dans la vingtaine de cas où il a été testé, à des résultats contradictoires allant de l'échec total <sup>[56]</sup> à un succès rapide en 2 à 4 semaines, avec un maintien de l'effet favorable lors de traitement conduit pendant 12 semaines <sup>[110]</sup>. Des traitements prolongés pouvant aller jusqu'à 29 mois ont été réalisés chez quelques malades, en adaptant les doses et en les réduisant à 1 g/j <sup>[5]</sup>.

L'amélioration clinique est corrélée à la décroissance des IgE totales sériques. Le taux d'IFN $\gamma$  augmente significativement au cours du traitement, tandis que le taux d'IL10 décroît <sup>[110]</sup>. Les effets secondaires sont surtout d'ordre digestif. Il importe cependant de se méfier, sur un tel terrain, de la survenue d'infections sévères, aussi bien herpétiques que staphylococciques (septicémie avec endocardite).

Ces résultats préliminaires demandent confirmation.

#### Tacrolimus ou FK 506

Le tacrolimus ou FK 506 est un dérivé macrolide isolé à partir de *Streptomyces tsukubaensis*. Il s'agit plus d'un immunomodulateur topique que d'un immunosuppresseur. Son spectre d'activité est identique à celui de la ciclosporine, mais sa puissance supérieure et sa taille moléculaire plus petite rendent son utilisation possible en topique. Le tacrolimus diffuse à travers les membranes cellulaires et se lie à une classe d'isomérases, les peptidyl-prolyl cis-transisomérases (PPIase) ou protéines de liaison-FK 506 (FK BPs).

La principale protéine de liaison du FK 506 se situe au niveau du lymphocyte T. Il s'agit de la FK BP 12 (protéine cytosolique de 12 kDa), aussi appelée la macrophiline 12. Cette liaison inhibe la capacité de la calcineurine à déphosphoryler le facteur transcriptionnel (facteur nucléaire des lymphocytes T activés : [NFAT]) qui active la transcription du gène de l'IL2. Ainsi, la synthèse et la libération d'IL2 sont-elles inhibées. Le tacrolimus inhibe également la transcription et la libération d'autres cytokines de l'inflammation comme les IL3, IL4, IL5, l'IFN $\gamma$ , le TNF $\alpha$  et le GM-CSF, ainsi que le proto-oncogène c-myc.

La calcineurine n'intervenant pas dans la synthèse du collagène, un des avantages du tacrolimus par rapport aux dermocorticoïdes est l'absence d'effet atrophiant.

Les études *in vitro* ont démontré que le tacrolimus avait de multiples cibles cellulaires tels les mastocytes, les basophiles, les éosinophiles, les kératinocytes, les cellules de Langerhans, et vraisemblablement les CDE CD1 a<sup>+</sup>.

Les effets immunologiques du tacrolimus sur la peau sont a priori réversibles, avec un retour à la normale 2 à 4 semaines après l'arrêt des applications de tacrolimus.

L'absorption systémique lors d'utilisation en topiques est variable selon les espèces, faible chez l'homme.

L'efficacité du tacrolimus dans la DA a été établie dans des études américaines, européennes et japonaises randomisées en double aveugle versus placebo, avec des concentrations de 0,03 %, 0,1 % et 0,3 %, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les études de phase 3 ont retenu les concentrations de 0,03 % et de 0,1 %.

La grande étude américaine [55, 149] multicentrique en double aveugle randomisée utilisant le tacrolimus deux fois par jour, pendant 12 semaines, aux concentrations de 0,03 % et de 0,1 % versus le groupe véhicule, a inclus 932 patients souffrant de DA modérées à sévères. La concentration de 0,1 % s'est révélée plus efficace, en particulier chez les sujets présentant une DA sévère et/ou extensive. Toutes les zones traitées ont bénéficié d'un tel traitement, visage et cou compris. Une amélioration de plus de 90 % du score de base est observée dans 6,5 % des cas avec le groupe véhicule, dans 27,5 % des cas avec la concentration de 0,03 % et dans 36 % des cas avec la concentration de 0,1 %. Les principaux effets secondaires sont représentés par la sensation de brûlure, de prurit, en particulier dans la DA sévère et en début de traitement. Peuvent également être observés des céphalées, un syndrome pseudogrippal, un érythème. Les infections herpétiques sont observées chez 3,2 % des sujets traités, et de façon ponctuelle prennent l'aspect de pustulose de Kaposi-Juliusberg. Le passage systémique est faible avec, dans 80 % des cas, l'absence de détection sérique. S'il existe un passage systémique, les concentrations sériques sont faibles, transitoires et non corrélées à un effet secondaire particulier. Le bilan biologique n'est dans la règle pas perturbé, sauf quelques anomalies hépatiques.

L'étude chez 351 enfants âgés de 2 à 15 ans réalisée dans les mêmes conditions d'utilisation du produit que chez l'adulte montre des résultats identiques avec des pourcentages d'amélioration à 90 % de 6,9 % dans le groupe véhicule, de 35,9 % dans le groupe traité à la concentration de 0,03 % et de 40,7 % dans celui traité à la concentration de 0,1 %. Parmi les effets secondaires notables, affectant cependant moins de 5 % des enfants, il faut citer des éruptions vésiculobulleuses survenant dans des sites de non-application du produit au niveau des orteils et des chevilles. Sont également à relever quelques cas de varicelle, d'infections herpétiques plus fréquentes dans le groupe traité par le tacrolimus, prenant parfois l'aspect de pustulose varioliforme, de molluscum contagiosum et de verrues [116].

Enfin, aussi bien chez l'enfant [79] que chez l'adulte [122], des traitements au long cours pendant 1 an ont été conduits en ouvert chez 255 enfants et 316 adultes, avec application de tacrolimus à 0,1 %, deux fois par jour. Il semble que la molécule permette une amélioration, surtout dans la première semaine de traitement, avec une poursuite de cette amélioration les 3 premiers mois, mais un maintien de cet effet favorable en plateau lors de traitement prolongé. Il n'y a ni effet rebond lors des récurrences, ni diminution de l'efficacité au fil du temps. L'obtention d'une rémission complète est susceptible de perdurer. Les effets secondaires apparaissent sensiblement identiques à ceux observés sur de courtes périodes. Chez l'enfant, il n'existe pas de perturbation de la croissance et le pourcentage d'infections herpétiques avoisinant 5 % n'est pas différent de celui enregistré chez des enfants atopiques non traités par le tacrolimus. Enfin, sans action directe sur *Staphylococcus aureus*, le traitement par tacrolimus permet cependant une diminution de la colonisation bactérienne en peau lésée dès la première semaine de traitement.

*L'état actuel de nos connaissances fait que nous ne disposons d'aucunes données relatives sur les effets à long terme de cette molécule.*

### Ascomycine

Le SDZ ASM 981 est un dérivé macrolide de l'ascomycine, se comportant comme un inhibiteur cytokinique, entravant la prolifération lymphocytaire T et l'activation antigène spécifique. La transcription et la libération des cytokines Th1 et Th2 sont inhibées. Il agit également sur les mastocytes en inhibant la libération des médiateurs pro-inflammatoires. Son poids moléculaire élevé l'empêche de franchir la barrière épidermique, sauf si celle-ci est altérée, comme dans la DA. Dans un essai pilote, randomisé en double aveugle, contrôlé, l'ascomycine a été utilisée chez 34 adultes, à la concentration de 1 %, une à deux fois par jour pendant 21 jours versus placebo, sur deux zones cibles (bras droit, bras gauche), couvrant un minimum de 1 % et un maximum de 2 % de la surface corporelle totale. L'ascomycine se révèle nettement plus efficace que le placebo lors de deux applications quotidiennes. La réponse thérapeutique a lieu essentiellement dans les 9 premiers jours du traitement. Il n'y a pas d'effets secondaires ni locaux, ni systémiques. Cette étude préliminaire demande confirmation [167].

### Dinitrochlorobenzène

Le dinitrochlorobenzène (DNCB) a été proposé en utilisation topique dans la DA en faisant référence à sa capacité éventuelle de stimuler la réponse Th1. Deux études pilotes ont été conduites en ouvert sur un très petit nombre de patients, respectivement huit [180] et neuf malades [101]. Après une phase de sensibilisation, le DNCB est appliqué en *patch* une fois par semaine, à des concentrations allant de 50 à 500 µg pendant 12 à 18 heures [101], en fonction de la tolérance, et ce pendant des périodes de 16 semaines [180] ou 6 mois [101]. Il semble exister une amélioration clinique avec une réduction de la surface corporelle atteinte, mais on signale également les possibilités de dégradation clinique avec arrêt précoce de la molécule.

### Immunoglobulines intraveineuses à fortes doses

Les Ig à fortes doses (400 mg/kg/j pendant 5 jours) ont fait l'objet de publications ponctuelles dans des DA sévères, multirésistantes. En traitement adjuvant, elles pourraient présenter un éventuel intérêt. Reste le problème du coût et de la totale innocuité de cette thérapeutique dont l'action immunomodulatrice pourrait s'exercer à plusieurs niveaux [73].

### ■ Photothérapie

Certaines DA étant améliorées par le soleil, la photothérapie a été proposée sous des formes diverses : PUVAthérapie, UVAthérapie, UVBthérapie, UVAB (UVA + UVB à large spectre), photothérapie sélective ou SUP, UVA1 à fortes doses, UVB à spectre étroit.

### PUVAthérapie

Elle combine la prise de 5 ou 8 méthoxypsoralène et une UVAthérapie à raison de trois séances par semaine en traitement d'attaque, avec une diminution du nombre de séances lors du traitement d'entretien. Elle donne des résultats favorables, avec un blanchiment total ou une rémission à 80 % avec des doses cumulées d'UVA entre 80 et 280 J/cm<sup>2</sup> [97]. Les rechutes sont rapides lorsque l'on diminue le rythme des séances. La tolérance clinique est satisfaisante. Chez l'enfant, la PUVAthérapie utilisée en cas de DA sévères et résistantes aux thérapeutiques usuelles permet une amélioration clinique, un sevrage en corticoïdes et la reprise rapide d'une croissance normale. Les rémissions sont parfois prolongées (1 an). Cependant, une des limites de la PUVAthérapie chez l'enfant est la nécessité d'avoir recours quelquefois à de fortes doses d'UVA pour obtenir et maintenir la rémission. Une alternative possible réside dans la balnéo-PUVAthérapie.

### UVB à large spectre [70]

L'UVBthérapie s'utilise à doses progressivement croissantes de 20 mJ/cm<sup>2</sup> à 180-200 mJ/cm<sup>2</sup>, à raison de trois à cinq séances par semaine. Elle donne des résultats satisfaisants en termes



d'amélioration du score de sévérité de la DA, du score du prurit et du score d'évaluation globale. Le traitement permet une diminution de l'utilisation des topiques cortisonés. La différence dans l'utilisation d'une UVBthérapie à doses moyennes ou fortes (0,4 DEM versus 0,8 DEM) n'est pas prouvée. Le traitement s'accompagne volontiers d'une sensation de brûlure, d'une xérose cutanée rendant sa tolérance mauvaise.

#### UVAthérapie <sup>[70]</sup>

L'UVAthérapie seule a été utilisée selon le protocole suivant : 7 à 11 J/cm<sup>2</sup> en dose initiale, augmentation de 2 J/cm<sup>2</sup> à chaque séance, dose maximale 15 J/cm<sup>2</sup>. L'UVAthérapie se révèle plus efficace que l'UVBthérapie en ce qui concerne le score de sévérité, la surface corporelle atteinte et le score d'évaluation globale. Cependant, il n'existe pas de différence dans le score du prurit et le nombre de patients améliorés. La tolérance de l'UVAthérapie est meilleure que celle de l'UVBthérapie. L'UVAthérapie seule reste une thérapeutique peu utilisée.

#### UVA + UVBthérapie (UVABthérapie)

L'UVA combinée à l'UVBthérapie associe simultanément UVB (20 mJ/cm<sup>2</sup>) et UVA (3 J/cm<sup>2</sup>) avec une progression des doses jusqu'à 180 mJ/cm<sup>2</sup> en UVB et 6 à 8 J/cm<sup>2</sup> en UVA <sup>[70, 97]</sup>. Les séances se font au rythme de trois à cinq par semaine. Le traitement d'entretien est bref (deux séances par semaine pendant 15 jours). L'UVABthérapie donne des résultats meilleurs que l'UVBthérapie <sup>[70]</sup>. L'association permet une réduction de la dose d'UVB de près de 40 %, de la phototoxicité et du risque de carcinogénèse.

#### SUP ou photothérapie sélective (in <sup>[97]</sup>)

La SUP utilise un spectre UV reproduisant au plus près le spectre UVA-UVB du rayonnement solaire, en éliminant les UVB inférieurs à 300 nm et les UVA supérieurs à 360 nm. Les UVA courts inférieurs à 340 nm sont conservés. Ce traitement se rapproche de l'héliothérapie de la mer Morte. Dans les DA, la SUP s'avère aussi efficace que le traitement combiné UVABthérapie.

#### Photothérapie UVA1 à fortes doses

C'est l'équipe de Krutmann (Acta Derm Venereol [suppl] 1994 ; 106) qui a initié dans la DA un traitement par UVA1 (340 à 400 nm) à fortes doses. Le protocole comprend 15 séances, à raison d'une par jour et à la dose de 130 J/cm<sup>2</sup>. La dose cumulée totale administrée est de 1 950 J/cm<sup>2</sup>. Testée chez 15 patients, cette modalité thérapeutique permet d'obtenir dès la première semaine une amélioration significative, avec une diminution de 50 % du score de sévérité. Il n'existe pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement, mais il est possible d'observer une exacerbation de la dermatose. Parmi les effets secondaires, il faut noter une xérose immédiate, une sensation de malaise à la fin des séances liée à la forte chaleur. En effet, un des inconvénients de cette technique est la durée prolongée des séances, jusqu'à 1 heure. Comparée aux dermocorticoïdes et à l'UVABthérapie, l'UVA1 thérapie à fortes doses se révèle plus efficace.

Von Kobyletzki <sup>[170]</sup> a testé chez 120 sujets l'efficacité de doses moyennes (50 J/cm<sup>2</sup> par séance pendant 15 séances) en UVA1 conventionnel (G1 : 50 malades), en UVA1 amélioré comportant un système de refroidissement et d'élimination des infrarouges (G2 : 50 malades) en comparant les résultats aux effets de l'UVABthérapie (20 malades). L'UVA1 en monothérapie à doses moyennes se révèle plus efficace que les UVAB. On constate une réduction de 60 % du SCORAD, voire une rémission complète chez respectivement 77,3 % et 85,4 % des sujets des groupes G1 et G2.

Abeck <sup>[2]</sup>, avec le même protocole, sur un échantillon de 32 patients, obtient une diminution du SCORAD de 34 % pendant la durée du traitement avec un maintien de l'effet bénéfique seulement 1 mois après l'arrêt. Un traitement d'entretien par des UVA1 à faibles doses (10 J/cm<sup>2</sup>), par une UVABthérapie ou des UVB à 311 nm pourrait se révéler nécessaire.

Avec l'UVA1thérapie, il existe une réduction du taux sérique de la PCE, ainsi qu'une modulation du nombre et probablement de la fonction des cellules de Langerhans porteuses du FcεRI, une diminution du nombre des mastocytes dermiques. De plus, après traitement par UVA1, on constate, au niveau des biopsies cutanées, une diminution du marquage pour le collagène 1 et 3 et une diminution dans les tissus et dans le sang du rapport procollagène-1-carboxyterminal peptide (PICP)/procollagène-3-amino-terminal peptide (PIIINP) <sup>[99]</sup>.

Le problème des effets à long terme (vieillesse cutané et surtout carcinogénèse) est loin d'être connu avec les UVA1 utilisés à de telles doses.

#### UVBthérapie à spectre étroit (TL-O1) (in <sup>[97]</sup>)

Elle fait appel à la lampe TL-O1 émettant des rayons UVB dans une bande étroite de 312 ± 2 nm avec air conditionné. Testée dans une étude ouverte chez 21 adultes atopiques avec une irradiation progressive trois fois par semaine pendant 12 semaines, il apparaît une réduction significative du score de sévérité de la maladie. Le prurit diminue de façon nette dès les 2 premières semaines de traitement, de même que la consommation de dermocorticoïdes. À l'arrêt, les rechutes sont systématiques, minimales ou modérées, dans les 6 mois. L'UVBthérapie à spectre étroit s'accompagne de sensation de brûlure et d'un érythème plus ou moins marqué. Cette photothérapie est également efficace chez l'enfant.

L'UVB TL-O1, utilisée sur un hémicorps et comparée à la balnéo-PUVAthérapie sur l'autre, se révèle aussi efficace que cette dernière, en employant dans les deux schémas thérapeutiques des doses érythémateuses équivalentes. La réponse semble plus rapide du côté traité par la balnéo-PUVAthérapie, mais sans qu'il existe une différence très nette <sup>[31]</sup>.

*Ainsi, la photochimiothérapie peut être une aide précieuse en cas de DA sévères, chroniques et résistantes de l'adulte et de l'adolescent. Il importe de réaliser une protection labiale, le risque d'herpès labial photo-induit étant accru lors d'utilisation de ces thérapies chez l'atopique. Le traitement de choix est la photothérapie UVAB en première intention. Les risques à long terme, en particulier carcinogènes, doivent être pris en compte lors d'initiation de tels traitements, surtout chez le sujet jeune.*

Son mode d'action reste mal connu <sup>[97]</sup>. Plusieurs impacts sont possibles : épaississement épidermique entravant la pénétration allergénique, diminution de l'expression d'ICAM-1 kératinocytaire, diminution de la flore microbienne, action sur les cellules de Langerhans et les mastocytes, génération de lymphocytes T suppresseurs, modulation cytokinique (IFNγ).

#### Photophérèse extracorporelle

Cette thérapeutique d'exception a été testée dans trois cas de DA sévère ayant résisté à de multiples traitements locaux et systémiques <sup>[124]</sup>. À raison de deux séances consécutives tous les 15 jours, après 10 séances, les trois sujets sont en rémission complète avec une durée de celle-ci avoisinant 8 et 12 mois pour deux d'entre eux, mais avec récurrence immédiate pour le troisième. Outre l'amélioration clinique, on note une diminution du chiffre des IgE totales et du taux sérique de PCE. Aucun effet secondaire sévère n'a été enregistré.

#### ■ Immunothérapie spécifique

L'eczéma ne constitue pas une indication reconnue de l'immunothérapie spécifique. Les tentatives de désensibilisation au Der p, menées par Glover et Atherton <sup>[46]</sup> en double aveugle versus placebo, n'ont pas permis de démontrer chez des enfants atopiques sévères et présentant un *prick-test* positif au Der p l'effet bénéfique de la désensibilisation active. Une amélioration substantielle est enregistrée dans le groupe placebo. Cependant, l'échantillon étudié est petit et la durée de l'immunothérapie brève, sur 8 mois. Il n'existe pas de modifications biologiques objectives.

Leroy et al <sup>[90]</sup> ont démontré dans une étude en double aveugle versus placebo l'effet bénéfique d'une thérapie comprenant

l'administration intradermique de complexes en excès d'anticorps contenant des anticorps autologues spécifiques de type IgG à 90 % et les allergènes de Der p. Les auteurs ont traité des adultes souffrant de DA sévère, évoluant sans rémission spontanée et présentant des taux élevés d'IgE totales, un *prick-test* positif au Der p et des anticorps spécifiques vis-à-vis de cet allergène. Une amélioration significative est obtenue au bout de 1 an chez 80 % des sujets recevant la préparation active, ainsi qu'une diminution significative des IgG spécifiques. Ce traitement se caractérise par son innocuité. Les principaux inconvénients sont la nécessité d'obtenir des anticorps autologues, le prix, la longueur, la lourdeur des techniques employées pour réaliser la préparation injectable. Seules certaines équipes sont capables de déployer de tels moyens afin de confirmer ou d'infirmer les résultats enregistrés.

Des essais d'immunothérapie spécifique sublinguale ont été tentés, mais demandent encore confirmation.

À notre avis, l'immunothérapie classique expose dans les DA sévères sinon à un bénéfice réel, du moins au risque d'induire des poussées de la dermatose.

### ■ Immunothérapie non spécifique

Se basant sur l'hypothèse que l'augmentation de prévalence de l'atopie pourrait être liée à une diminution dans l'exposition aux antigènes mycobactériens, certains auteurs<sup>[4]</sup> ont proposé une immunothérapie à base de *Mycobacterium vaccae* (une des 80 espèces environnementales de mycobactéries saprophytes). Au cours d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo unicentrique, 41 enfants âgés de 5 à 18 ans présentant une DA évoluant depuis en moyenne 8 ans ont reçu une injection unique de 0,3 mL d'une suspension de  $10^{10}$ /mL de *Mycobacterium vaccae* tués par la chaleur. L'injection s'accompagne d'une réaction inflammatoire locale très fréquente (60 % des cas) dans les 20 minutes qui la suivent. Chez les 21 sujets ayant reçu l'injection, on constate une diminution significative du score clinique et de surface corporelle atteinte à 1 et 3 mois. Il n'y a cependant aucun cas de rémission complète. Ce traitement n'apporte pas de modification dans le taux des IgE totales, ni dans celui des éosinophiles.

### ■ Autres traitements

#### Herbes chinoises

La thérapie par les herbes chinoises a été étudiée surtout par Sheehan et al<sup>[144]</sup> aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et ce dans des études contrôlées. Ce traitement s'adresse à des DA prolongées, extensives (supérieures à 20 % de la surface corporelle), non exsudatives, non surinfectées, en échec de thérapies intensives. Il est constitué d'un breuvage de dix plantes dont la formulation est standardisée. La décoction est ingérée tous les jours au début du traitement, puis un jour sur deux, voire un jour sur trois. Son efficacité est démontrée sur l'érythème et la surface corporelle atteinte, à court terme et à long terme après 1 an de suivi. L'arrêt du breuvage n'expose pas à un effet rebond. L'espacement des prises n'influence pas la réponse thérapeutique. Les paramètres biologiques ne sont pas modifiés. En revanche, la réalisation de biopsies avant et après traitement, en peau lésée et non lésée, met en évidence une association entre l'amélioration clinique et la diminution de façon significative en peau lésée des cellules exprimant le HLA-DR et le CD23, ainsi que du niveau d'expression de ces antigènes. La thérapie par les herbes chinoises peut s'accompagner de modifications réversibles du bilan hépatique. Un

contrôle strict de qualité est indispensable vu le risque d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité sévères lors d'utilisation non contrôlée de certaines plantes.

L'emploi de décoctions à base de différentes variétés de thé procède des mêmes multiples thérapeutiques alternatives utilisées dans la DA.

#### Pyridoxine

La supplémentation en pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>), à raison de 50 mg/j pendant 4 semaines, n'apporte pas un bénéfice réel dans le traitement de la DA modérée ou sévère.

#### Inhibiteurs des phosphodiesterases

L'utilisation des inhibiteurs de la PDE type IV, tel le Ro-1724, permet in vitro de normaliser l'histamine-release des basophiles, de diminuer la production excessive d'IL4 des sujets atopiques<sup>[54]</sup>. Les inhibiteurs systémiques ont été abandonnés car source d'intolérance digestive sévère.

Les inhibiteurs des PDE en topiques apparaissent efficaces cliniquement. Cependant, nous ne disposons pas d'études publiées.

#### Antileucotriènes

Le développement et la commercialisation approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) dans l'asthme et la rhinite allergique d'antileucotriènes ont conduit à les essayer dans la DA. Un antagoniste des récepteurs de la LTD4 (montelukast) a été utilisé, en traitement adjuvant, à raison de 10 mg/j dans une étude pilote en double-aveugle versus placebo chez huit malades présentant une DA modérée. Le résultat n'est jugé que modeste<sup>[176]</sup>.

#### Prise en charge psychologique

Une prise en charge psychologique est souvent souhaitable, permettant d'améliorer la relation parents-enfants et en particulier toute l'attention à porter au couchage de l'enfant. Ce point est important pour prévenir le prurit nocturne et les insomnies familiales. Chez l'adulte, une aide doit être apportée en réponse aux multiples stress de la vie. Différentes thérapeutiques comportementales ont été essayées : *biofeedback*, approche comportementale cognitive avec automonitoring de l'eczéma, *training* autogène, relaxation... Par ailleurs, l'hypnose a été utilisée avec un certain bénéfice, en particulier sur le prurit et les insomnies, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Il ne nous apparaît pas souhaitable d'avoir recours à des drogues pouvant générer une dépendance telles les benzodiazépines. Après une amélioration significative, on s'expose au risque d'exacerbation majeure du prurit lors du sevrage. S'il existe une tendance dépressive, il importe d'avoir recours aux drogues adaptées.

#### Crénothérapie. Climatothérapie

Elles constituent une demande fréquente lors des consultations répétées devant la constatation d'un échec des thérapeutiques locales et générales. Les cures thermales agissent par plusieurs biais : photothérapie dans les stations ensoleillées, prise en charge psychologique, coupure du milieu familial environnemental, soins locaux bien conduits.

#### Vaccinations

Elles sont souhaitables comme chez tout autre enfant, mais évidemment en dehors des poussées.

## Références ➤



## Références

- [1] Aalto-Korte K, Turpeinen M. Bone mineral density in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 172-175
- [2] Abeck D, Schmidt T, Strom K, Mempel M, Brockow K, Ring J. Long-term efficacy of medium-dose UVA 1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 254-257
- [3] Alam R. Chemokines in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 273-277
- [4] Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 531-534
- [5] Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 638-639
- [6] Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 (suppl 48) : 25-30
- [7] Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicentric study. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 1016-1021
- [8] Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 76-81
- [9] Bieber TH. Place des cellules de Langerhans dans la physiopathologie de la dermatite atopique. *Pathol Biol* 1995 ; 43 : 871-875
- [10] Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-old exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 785-792
- [11] Borres MP, Odelram H, Irander K, Kjellman M, Björkstén B. Peripheral blood eosinophilia at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 694-698
- [12] Broberg A. *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 191 : 1-47
- [13] Bruynzeel-Koomen CA, VanWichen DF, Spry CJ, Venge P, Bruynzeel PL. Active participation of eosinophils in patch-tests reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 229-238
- [14] Bruynzeel-Koomen CA, VanWichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PL. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986 ; 278 : 199-205
- [15] Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, Worm M. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*: derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 814-819
- [16] Cabon N, Ducombs G, Mortureux P, Perromat M, Taieb A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 27-32
- [17] Camp RD, Reitamo S, Friedmann PS, Ho V, Heule F. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, april 1993. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 217-220
- [18] Castelain M, Birnbaum J, Castelain PY, Ducombs G, Grosshans E, Jelen G et al. Patch-test reactions to mite antigens: a multicenter GERDA study. *Contact Dermatitis* 1993 ; 29 : 245-250
- [19] Chan S, Brown MA, Willcox TM, Li SH, Stevens SR, Tara D et al. Abnormal IL4 gene expression by atopic dermatitis T lymphocyte is reflected in altered nuclear protein interactions with IL4 transcriptional regulatory element. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 1131-1136
- [20] Chan S, Henderson WR, Li SA, Hanifin JM. Prostaglandin E2 control of T cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 85-94
- [21] Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991 ; 67 : 129-132
- [22] Charman C, Williams H. Outcomes measures of disease severity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 763-769
- [23] Cherill R, Graeber M, Hanifin JM, Omoto M, Thurston M, Tofte S. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. [abstract]. *J Eur Dermatol Venereol* 1998 ; 11 (suppl 2) : 48
- [24] Coleman R, Trembath RC, Harper JL. Genetic studies and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 1-5
- [25] Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecassis GR, Walley AJ, Cox HE et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 372-373
- [26] Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 128-137
- [27] Cremer B, Heiman A, Dippel E, Czarnetzki B. Pruritogenic effects of mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 426-428
- [28] Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body weight independent dosing regimen of cyclosporine emulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 653-639
- [29] Czemielewski JM. Immunological and pharmacological aspects of atopic and contact eczema. In : Shroet B, Schaefer H eds. Pharmacology and the skin. Basel : Karger, 1991
- [30] Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 182-186
- [31] Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 39-43
- [32] Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by odds ratio regression models. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 977-981
- [33] Drake LA, Fallon JD, Sober A, and the Doxepin Study Group. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 613-616
- [34] Dubois GR, Bruijnzeel-Koomen CA, Bruijnzeel PL. IL4 induces chemotaxis of blood eosinophils from atopic dermatitis patients, but not from normal individuals. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 843-846
- [35] Dupre D, Audrezet MP, Ferec C. Atopy and mutation in the interleukin-4 receptor gene. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 69-70
- [36] Emerson RM, Charman CR, Williams HC. The Nottingham eczema severity score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 288-297
- [37] Falth-Magnusson K, Kjellman NIM. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy. A 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 89 : 709-713
- [38] Farrell A, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel H, Ferry B. A rapid flow cytometric assay to detect CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 34-33
- [39] Firooz A, Davoudi SM, Farahmand AN, Majdzadeh R, Kashani MN, Dowlati Y. Validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 514-516
- [40] Foley P, Zuo Y, Plunkett A. The frequency of common skin conditions in preschool-age children in Australia. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 293-300
- [41] Furue M, Koga T, Yamashita N, Soluble E. Selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 67-72
- [42] Galli E, Picardo M, Chini L, Passi S, Moschese V, Terminali O et al. Analysis of polyunsaturated fatty acids in newborn sera: a screening tool for atopic disease? *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 752-756
- [43] Garnet-Lyonnet S, Thiviolet J, Van Dongen M, Viac J, Frappaz A. Cyclosporin A improves severe atopic dermatitis in adults and reduces activated CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 481-485
- [44] Gianetti A, Girolomoni G. Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 681-688
- [45] Glinski W, Brodecka H, Glinska-Ferenz M, Kowalski D. Increased concentration of  $\beta$ -endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 9-11
- [46] Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 440-446
- [47] Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Stege H, Krutmann J. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 1108-1112
- [48] Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the cytokin pattern expressed in situ in inhalant patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 407-410
- [49] Guillet MH, Guillet B. Enquête allergologique chez 251 malades atteints de dermatite atopique modérée ou sévère. Fréquence et intérêt du dépistage de l'eczéma de contact, de l'allergie alimentaire et de la sensibilisation aux pneumallergènes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 157-164
- [50] Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 1008-1018
- [51] Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute vs chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 870-876
- [52] Hamid Q, Naser T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In-vivo expression of IL12 and IL13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 225-231
- [53] Hanifin JM. The role of antihistamines in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 666-669
- [54] Hanifin JM, Chan SC. Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 [suppl] : 84S-88S
- [55] Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (suppl 1) : S28-S38
- [56] Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1324-1326
- [57] Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 52-58
- [58] Harper JL, Mason UA, White TR, Staughton RC, Hobbs JR. A double-blind placebo-controlled study of thymostimulin (TP 1) for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 368-372
- [59] Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Grodzinsky E, Hed J, Björkstén B. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 108-115
- [60] Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 982-986
- [61] Hessel NS, Chan SC, Thiel ML, Stevens SR, Casperson LS, Hanifin JM. Elevated umbilical cord blood leucocyte cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase activity in children with atopic parents. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 422-426
- [62] Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine-induced itch and alopecia (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 348-352
- [63] Hide DW, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 739-743
- [64] Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 842-846
- [65] Higuchi K, Hara J, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. The skin of atopic dermatitis patients contains a novel enzyme, glucosylceramide sphingomyelin deacylase, which cleaves the N-acyl linkage of sphingomyelin and glucosylceramide. *Biochem J* 2000 ; 350 : 747-756
- [66] Hishinuma T, Suzuki N, Aiba S, Tagami H, Mizugaki M. Increased urinary leukotriene E4 excretion in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 19-23
- [67] Iikura Y, Nasipit C, Mikawa H, Talaricofocho S, Baba M, Sole D et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992 ; 68 : 233-236
- [68] Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 9-15
- [69] Jahreis A, Beckheinrich P, Hausteiner UF. Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and interleukin-4 and interferon  $\gamma$  production in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 680-687
- [70] Jekker J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1992 ; 171 : 1-37
- [71] Jirapongsananuruk O, Donahue HL, Trumble AE, Leung DY. The modulation of cytokine and IgE production by tumor necrosis factor- $\beta$  in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 200-203
- [72] Jirapongsananuruk O, Hofer MF, Trumble AE, Leung DY. Enhanced expression of B7-2 (CD 86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998 ; 160 : 4622-4627
- [73] Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 551-554
- [74] Jürgens M, Wollenberg A, Hanau D, De La Salle H, Bieber T. Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE, Fc $\epsilon$ RI. *J Immunol* 1995 ; 15 : 5184-5189
- [75] Kägi MK, Joller-Jemelka H, Wüthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin 2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology* 1992 ; 185 : 88-92



- [76] Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki Y et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 535-541
- [77] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isaulari E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1076-1079
- [78] Kallmann BA, Kolb H, Hütter M, Martin S, Hellermann M, Lampeter EE. Interleukin-10 is a predominant cytokine in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1133-1134
- [79] Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (suppl 1) : S58-S64
- [80] Keane-Meyers A, Gause W, Linsley PS, Chen SJ, Wills-Karp M. B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways are required for the development of T helper cell 2-mediated allergic airway responses to inhaled antigens. *J Immunol* 1997 ; 158 : 2042-2049
- [81] Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GBE, Otte-vanger V, Skov PS et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 739-742
- [82] Kiistala R, Kiistala U, Parkkinen MU. Local cholinergic sweat stimulation in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 72 : 219-223
- [83] Koppert W, Heyer G, Handwerker HO. Atopic eczema and histamine-induced sensations. *Dermatology* 1996 ; 192 : 227-232
- [84] Kröger S, Neuber K, Gruseck E, Ring J, Abeck D. *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 357-360
- [85] Kuwata S, Yanagisawa M, Saeki H, Nakagawa H, Etoh T, Tokunaga K et al. Lack of primary association between transporter associated antigen processing genes and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 1051-1060
- [86] Loberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DY, Hamid Q. Association of increased CD4<sup>+</sup> T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 645-650
- [87] Lacour M. Acute infections in atopic dermatitis: a clue for a pathogenic role of a Th1/Th2 imbalance? *Dermatology* 1994 ; 188 : 255-257
- [88] Lear JT, English JSC, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 642-643
- [89] Leonhardt A, Krauss M, Gieler U, Schweer H, Happle R, Seyberth HW. In-vivo formation of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 337-340
- [90] Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 232-239
- [91] Lestringant GG, Piletta P, Feldmann R, Galadari I, Frossard PM, Saurat JH. Coexistence of atopic dermatitis and lichen nitidus in three patients. *Dermatology* 1996 ; 192 : 171-173
- [92] Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (suppl 1) : S1-S12
- [93] Lewis-Jones M, Finlay A, Dykes P. The infants' dermatitis quality of life index. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 104-110
- [94] Loden M. Biophysical properties of dry atopic and normal skin with special references to effects of skin care products. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1995 ; 192 : 1-48
- [95] Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 202-207
- [96] Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 985-990
- [97] Marguery MC, Hautier Mazereeuw J, El Sayed F, Bayle-Lebey P, Bazex J. Photothérapie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 129-134
- [98] Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon  $\gamma$  production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 652-660
- [99] Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H et al. Changes in collagen I and III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 473-480
- [100] Metcalfe DD, Samson HA, Simon RA. Food Allergy. Adverse reactions to foods and food additives. London : Blackwell Scientific Publications, 1991
- [101] Mills LB, Mordan LJ, Roth HL, Winger EE, Epstein WL. Treatment of severe atopic dermatitis by topical immune modulation using dinitrochlorobenzene. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 687-689
- [102] Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982 ; 1 : 127-130
- [103] Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 467-473
- [104] Murray AB, Morrison BJ. It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 732-739
- [105] Nagaraja N, Kanwar AJ, Dhar S, Singh S. Frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups of atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 10-13
- [106] Nakamura T, Lee RK, Nam S, Al-Ramadi BK, Koni PA, Bottomly K et al. Reciprocal regulation of CD30 expression on CD4<sup>+</sup> T cells by IL4 and IFN $\gamma$ . *J Immunol* 1997 ; 158 : 2090-2098
- [107] Nakatani T, Kaburagi Y, Shimada Y, Inaoki M, Takahara K, Mukaida N et al. CCR4 memory CD4<sup>+</sup> T lymphocyte are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 353-358
- [108] Nasert S, Burtchen N, Kussebi F, Millner M, Kroczeck R, Jung T et al. Stimulation of IgE and IgA production by CD45RA T helper cells in atopic dermatitis. *J Immunol* 1996 ; 157 : 441-448
- [109] Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1402-1407
- [110] Neuber K, Schwartz I, Itschert G, TomDieck A. Treatment of atopic dermatitis with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 385-391
- [111] Neuber K, Steinrück K, Ring J. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon  $\gamma$ , interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1995 ; 107 : 179-182
- [112] Niwa Y. Elevated RANTES levels in plasma or skin and decreased plasma IL10 levels in subsets of patients with severe atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 125-126
- [113] Oppel T, Schuller E, Günther S, Moderer M, Haberstok J, Bieber T et al. Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1191-1198
- [114] Orange AP, Bruynzeel DP, Stenveld HJ, Dieges PH. Immediate and delayed type contact hypersensitivity in children older than 5 years with atopic dermatitis: a pilot study comparing different tests. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 209-215
- [115] Ostlere LS, Cowen T, Rustin MH. Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 462-467
- [116] Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (suppl 1) : S47-S57
- [117] Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Neri I, Specchia F, Masi M. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-up. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 261-265
- [118] Paupe J, Scheinmann P. L'allergie sévère de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1991 ; 31 : 225-230
- [119] Piletta PA, Wirth S, Hommel L, Saurat JH, Hauser C. Circulating skin-homing T cells in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1171-1176
- [120] Pincelli C, Fantini F, Massimi P, Girolomoni G, Seidenari S, Giannetti A. Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 745-750
- [121] Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. Berlin : Springer-Verlag, 1989
- [122] Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 999-1006
- [123] Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'angelo V et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 379-384
- [124] Richter HJ, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 585-588
- [125] Roehr CC, Reibel S, Ziegler M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 548-553
- [126] Romagnani S. T-cells, cytokines and IgE regulation in allergic disease. In : Johansson SG ed. Progress in allergy and clinical immunology. Stockholm : Hogrefe and Huber publishers, 1994 : 5-12
- [127] Rothe MJ, Grants-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 1-13
- [128] Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gatecki W, Racza A et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994 ; 189 : 41-46
- [129] Rukwied R, Lischetzki G, McGlone F, Heyer G, Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritis in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1114-1120
- [130] Russell SC, Dawe RS, Alins P, Man I, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 496-501
- [131] Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. Handbook of atopic dermatitis. Berlin : Springer-Verlag, 1991
- [132] Ryan JR. Interleukin-4 and its receptor: essential mediators of the allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 1-5
- [133] Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995 ; 346 : 1065-1069
- [134] Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, Etoh T, Yanagisawa M, Miyamoto M et al. Analysis of disease-associated amino-acid epitopes on HLA class II molecules in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 1061-1068
- [135] Sager N, Feldmann A, Schilling G, Kreitsch P, Neumann C. House dust mite-specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 89 : 801-810
- [136] Salob SP, Atherton DJ. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 8-12
- [137] Salob SP, Lavery A, Atherton DJ. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 13-16
- [138] Sanda T, Yasue T, Oohashi M, Yasue A. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 89 : 653-657
- [139] Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, Drzimalla K, Flohr P, Blaser K et al. Circulating allergen-reactive T-cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous-associated antigen. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 1935-1940
- [140] Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, Abeck D, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 992-998
- [141] Schallreuter KU, Wei Y, Pittelkow MR, Swanson NN, Köner C, Lindsey N et al. Atopic eczema can be associated with a mutation in the  $\beta 2$  adrenoceptor gene. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 902
- [142] Schultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 760-764
- [143] Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 429-433
- [144] Sheehan MP, Stevens H, Ostlere LS, Atherton DJ, Brostoff J, Rustin MH. Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with chinese herbal therapy for 1 year. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 204 : 136-140
- [145] Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JM, Shaw AE, Faux JA et al. Association between atopy and variants of the  $\beta$  subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994 ; 7 : 125-130
- [146] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 582-586
- [147] Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NIM, Nilsson L, Björkstén B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 757-763
- [148] Skov L, Olsen JV, Schlievert PM, Baadsgaard O, Leung DY. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 820-826
- [149] Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (suppl 1) : S39-S46
- [150] Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 757-764
- [151] Stalder JF, Sourisse M. La dermatite atopique et l'infection staphylococcique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 341-345

- [152] Stalder JF, Taieb A. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993 ; 186 : 23-31
- [153] Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 799-804
- [154] Stiller MJ, Shupack JL, Kenny C, Jondreau L, Cohen DE, Soter NA. A double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of thymopentin, as an adjunctive treatment in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 597-602
- [155] Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induce dermatitis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 27-33
- [156] Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996 ; 347 : 15-18
- [157] Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tabata N, Sekita Y et al. IgE mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1393-1401
- [158] Tanaka Y, Anan S, Yoshida H. Immunohistochemical studies in mite antigen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1990 ; 1 : 361-368
- [159] Tanaka Y, Delaporte E, Dubucquoi S, SoussiGounni A, Porchet E, Capron A et al. Interleukin-5 messenger RNA and immunoreactive protein expression by activated eosinophils in lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 589-592
- [160] Tang ML, Kemp AS, Thornburn J, Hill DJ. Reduced interferon  $\gamma$  secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994 ; 344 : 983-985
- [161] Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)<sup>+</sup> type 2 cytokine-producing cells, and decreased CLA<sup>+</sup> type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 373-378
- [162] Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, Van Wichen DF, Van Reijnsen FC, Mudde GC et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 826-837
- [163] Tupker RA, Coenraads PJ, Fidler V, De Jong MC, van der Meer JB, De Monchy JG. Irritant susceptibility and weal and flare reactions to bioactive agents in atopic dermatitis. I. Influence of disease severity. II. Influence of season. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 358-370
- [164] Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1064-1070
- [165] Valenta R, Seiberler S, Natter S, Mahler V, Mossaleb R, Ring J et al. Auto-allergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 432-437
- [166] vanJoost TH. Management of severe atopic dermatitis with cyclosporin therapy. *Clin Drug Invest* 1995 ; 10 (suppl 1) : 15-21
- [167] Van Leent EJM, Gräber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 805-809
- [168] Veestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyma H, Matsushima K, Larsen CG. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA<sup>+</sup> CCR4<sup>+</sup> lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 640-646
- [169] Vogelsand M, Heyer G, Hornsten OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 434-436
- [170] Von Kobyletzki G, Hoffmann PK, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 931-937
- [171] Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1991 ; 165 : 1-53
- [172] Wahlgren CF, Ekblom A. Two-point discrimination of itch in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 48-51
- [173] Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ et al. The UK Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 383-396, 397-405, 406-416
- [174] Williams HC, Strachan DP. Psoriasis and eczema are not mutually exclusive diseases. *Dermatology* 1994 ; 189 : 238-240
- [175] Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 446-453
- [176] Yanase DJ, David-Bajar K. The leucotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 89-93
- [177] Yawalkar N, Uguccioni M, Schärer J, Braunwalder J, Karlen S, Dewald B et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 43-48
- [178] Yoneda K, Okamoto H, Wada Y, Morita K, Takahashi M, Ogura Y et al. Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 586-591
- [179] Yoshijima S, Kojima T, Sasai M, Hattori K, Taniuchi S, Kobayashi Y. Plasma thrombomodulin levels in children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 2001 ; 90 : 130-132
- [180] Yoshizawa Y, Matsui H, Izaki S, Kitamura K, Maibach HI. Topical dinitrochlorobenzene therapy in the treatment of refractory atopic dermatitis: systemic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 258-262
- [181] Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 1179-1190
- [182] Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, Von Mallinckrodt C, Wagner TO, Brade V et al. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 994-1000
- [183] Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, van der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 (suppl 48) : 15-20
-

# Érythrodermie

N Bachot

**Résumé.** – L'érythrodermie est un symptôme dont la définition est simple, érythème inflammatoire de plus de 90 % de la peau, mais dont l'étiologie est plus difficile à affirmer. C'est une situation grave avec altération de l'état général, qui nécessite le plus souvent l'hospitalisation. Quatre diagnostics prédominant : le psoriasis, l'eczéma (atopique surtout), les lymphomes épidermiques, les toxidermies. Environ un quart des érythrodermies reste inexpliqué ; certaines se révèlent être un lymphome cutané. Des complications infectieuses, cardiovasculaires, sont à rechercher au début. Lors des formes prolongées, la dénutrition peut être problématique. Enfin, la mortalité est majorée, pas seulement avec les formes secondaires aux lymphomes, mais également avec les étiologies non tumorales. Le traitement étiologique doit être débuté au plus tôt. En cas de mauvaise tolérance, des dermocorticoïdes associés aux émollients sont nécessaires.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** érythrodermie, eczéma, psoriasis, lymphome cutané, toxidermie.

## Introduction

L'érythrodermie est définie par une atteinte érythémateuse généralisée (ou supérieure à 90 %) du tégument. Ainsi est éliminée la grande majorité des éruptions érythémateuses qui ne sont pas continues de la tête au pied et sans espace de peau saine. C'est une atteinte grave, nécessitant l'hospitalisation car elle s'accompagne le plus souvent de signes généraux mal tolérés. Quatre diagnostics principaux doivent être évoqués : aggravation d'un psoriasis, d'un eczéma, une toxidermie, un lymphome cutané. Évaluer le retentissement général avec prise de mesures symptomatiques est la première étape, précédant la recherche étiologique.

## Généralités

L'érythrodermie n'est pas une pathologie fréquente. Son incidence est de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants par an en Europe ou aux États-Unis [3]. Elle atteint préférentiellement les sujets masculins (deux à trois fois plus) et de plus de 50 ans [6]. La prévalence des étiologies est variable selon les études. La non-inclusion des érythrodermies aiguës comme les toxidermies dans certaines études modifie les prévalences. D'après la méta-analyse de Sigurdsson sur 868 cas [23], cinq catégories peuvent être constituées (tableau I) :

**Tableau I. – Causes des érythrodermies acquises de l'adulte. (Pourcentages d'après la méta-analyse de Sigurdsson sur 868 cas [23]). (1) : d'après [6].**

• <b>Dermatoses érythrodermiques (47 %)</b>
- eczéma (20 à 40 %) <sup>(1)</sup>
- psoriasis (25 %) <sup>(1)</sup>
- autres : lichen plan, pemphigus foliacé, pityriasis rubra pilaire, pseudolymphomes actiniques
• <b>Érythrodermies médicamenteuses (16 %)</b>
- DRESS ou syndrome d'hypersensibilité ou pseudolymphome cutané
- PEAG
- Psoriasiforme, eczématiforme
• <b>Hémopathies à localisation cutanée (10 %)</b>
- mycosis fongoïde
- syndrome de Sézary
- autres : leucémies, maladie de Hodgkin, myélodysplasie
• <b>Érythrodermies de causes diverses (1 %)</b>
• <b>Idiopathiques (26 %)</b>

- les dermatoses préexistantes érythrodermiques (principalement atopie et psoriasis) : 47 % ;
  - les érythrodermies médicamenteuses : 16 % ;
  - les hémopathies à localisation cutanée : 10 % ;
  - les érythrodermies de causes diverses : 1 % ;
  - les érythrodermies idiopathiques : 26 %.
- Chez les sujets jeunes, le pourcentage attribué aux toxidermies est augmenté [15].

D'autres étiologies rares d'érythrodermies sont incluses dans les causes diverses : le lichen plan, le pemphigus foliacé, le pityriasis rubra pilaire, les pseudolymphomes actiniques, la sarcoïdose, le

Nicolas Bachot : Chef de clinique-assistant, service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.





**1** Érythrodermie compliquant un psoriasis. L'importance des squames est non spécifique du psoriasis.



**2** Érythrodermie érosive suintante attribuée à une poussée de dermatite atopique.

lupus érythémateux, la maladie de Hailey-Hailey, la lymphadénopathie angio-immunoblastique, la dermatomyosite, la réaction du greffon contre l'hôte.

Les causes infectieuses sont rares tel le choc toxique staphylococcique et streptococcique pour les causes bactériennes.

Rarement, une érythrodermie peut révéler une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [13], mais en revanche, l'infection par le VIH favorise les érythrodermies secondaires aux toxidermies ou les aggravations de psoriasis [16].

Parmi les causes parasitaires, la gale croûteuse mérite d'être précisée car parfois le diagnostic est retardé. Les lésions érythémato-squameuses chroniques peuvent en effet faire retenir à tort le diagnostic de psoriasis.

## Caractéristiques cliniques de l'érythrodermie

### ÉRYTHÈME

Par définition, il est généralisé, sans ou avec peu d'espace de peau saine. Il est inflammatoire infiltré, œdémateux avec épaissement cutané, notamment des plis. Les rides sur le visage sont remplacées par des bourrelets épais. Les troubles pigmentaires sont fréquents, avec hypopigmentation ou hyperpigmentation diffuse. Sur peau noire, l'érythrodermie peut être sous-estimée.

### SQUAMES

Elles peuvent être primitives et apparaître dans les premiers jours de l'éruption par hyperprolifération kératinocytaire ; ce sont alors des squames épaisses et grasses (avec suintement important). Ce type de squames est retrouvé dans le psoriasis (fig 1) et l'eczéma atopique. Les squames peuvent également être secondaires à la souffrance épidermique. Elles sont alors fines, responsables d'une desquamation superficielle comme après un « coup de soleil ».

### MUQUEUSES

L'atteinte des muqueuses est notamment représentée par les chéilites puis les conjonctivites et les mucites. Une éversion des paupières (ectropion) est fréquente.

### PHANÈRES

L'atteinte est corrélée à la sévérité et à la durée de l'érythrodermie. Les ongles peuvent être épaissis, jaunâtres, friables avec des sillons

transversaux renforcés. Leur chute est également habituelle dans les formes chroniques. Une alopecie peut survenir. Une raréfaction des cils et des sourcils est souvent notée.

### GANGLIONS

Ils sont habituellement diffus, réactionnels ou dermatopathiques. Seules les adénopathies de taille volumineuse (> 2 cm) peuvent faire envisager l'intérêt d'une ponction ou biopsie, dans l'hypothèse d'un lymphome. L'anatomopathologiste doit être prévenu de la présence d'une érythrodermie pour l'interprétation histologique.

## Recherche étiologique

L'étiologie est souvent difficile à affirmer. L'examen clinique apporte peu d'éléments spécifiques orientant le diagnostic étiologique. L'anamnèse et quelques signes cliniques sont à rechercher selon les hypothèses diagnostiques. En cas de dermatose préexistante, une rupture thérapeutique ou l'introduction d'un nouveau traitement général ou topique doivent être recherchés.

### ECZÉMA ET ATOPIE (≅ 20 À 40 % DES ÉTIOLOGIES)

L'atopie peut survenir à tout âge, mais la présence de poussées antérieures est à prendre en compte. L'exacerbation de lésions d'eczéma existantes conduisant à leur généralisation doit faire rechercher une rupture thérapeutique ou surtout l'introduction d'un nouveau traitement topique (fig 2).

### PSORIASIS (≅ 25 %)

Complication rare du psoriasis (2,25 % d'une cohorte hospitalière [5]), elle est rarement inaugurale. Des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis doivent être recherchés pour orienter vers ce diagnostic. Au stade d'érythrodermie, l'éruption d'un psoriasis perd sa spécificité. La présence diffuse de pustules non folliculaires amicrobiennes évoque un psoriasis pustuleux (ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG] qui est le diagnostic différentiel). Une atteinte évocatrice des ongles, la présence d'un casque squameux, une atteinte inflammatoire articulaire, sont des arguments renforçant cette hypothèse. Une thérapie inductrice comme les bêtabloquants ou le sevrage d'une corticothérapie sont à rechercher. Les autres facteurs déclenchants seraient l'utilisation excessive de dermocorticoïdes (hypothèse discutée), les complications de la photothérapie, une pathologie aiguë associée, un stress émotionnel sévère [5]. L'aggravation d'un psoriasis ancien doit également faire suspecter une immunodépression induite par le VIH.

Tableau II. – Érythrodermies de causes médicamenteuses (liste non exhaustive).

- Érythrodermie aiguë :
  - DRESS :
    - Minocycline
    - Dapsone
    - Salazosulfapyridine
    - Anticonvulsivants (tous sauf valproate de sodium : Dépakine®)
    - Sulfamides antibactériens
    - Allopurinol
  - PEAG :
    - Macrolides
    - Pénicillines
    - Inhibiteurs calciques
- Érythrodermie chronique :
  - Lithium
  - Antipaludéens de synthèse
  - Quinidiniques
  - Bêtabloqueurs
  - Sels d'or



3 Érythrodermie sèche avec desquamation superficielle sur les épaules, d’une patiente suivie pour « drug rash with eosinophilia and systemic symptoms » (DRESS).

TOXIDERMIE (16 %) (tableau II)

Le syndrome d’hypersensibilité ou pseudolymphome cutané ou *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) doit être évoqué [2]. Il est défini par une atteinte cutanée, une anomalie de la numération-formule sanguine (hyperéosinophilie ou lymphocytes hyperbasophiles) et une atteinte viscérale (rein, foie, cœur, ou adénopathie supérieure à 2 cm). L’atteinte cutanée est érythémato-maculo-papuleuse (parfois pustuleuse) diffuse pouvant confluer en érythrodermie, et très œdémateuse (fig 3). L’introduction d’un anticonvulsivant (hormis le valproate de sodium), de dapsone, de salazosulfapyridine, d’allopurinol, de minocycline, d’anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non pyrazolés ou de sulfamides antibactériens, 2 à 8 semaines avant le début de l’éruption oriente vers ce diagnostic. L’évolution prolongée (parfois plusieurs mois) et fluctuante est particulière à cette toxidermie. Les complications viscérales, notamment cardiaques et pulmonaires, peuvent être sévères.

La PEAG peut être accompagnée d’une érythrodermie [21]. Elle est caractérisée par la diffusion d’innombrables pustulettes aseptiques qui peuvent n’apparaître qu’après la phase érythémateuse ou disparaître rapidement. Le délai d’introduction des médicaments inducteurs (principalement : macrolides, aminopénicillines, inhibiteurs calciques) est court, de 24 à 48 heures. La PEAG n’est pas une cause d’érythrodermie chronique. La guérison après l’arrêt du médicament responsable survient en 1 à 2 semaines. Le délai de guérison court est un argument pour ce diagnostic. Le diagnostic différentiel est celui du psoriasis pustuleux, dont l’évolution est en général plus longue.

Les autres causes d’érythrodermies médicamenteuses sont plus rares. On peut citer les érythrodermies psoriasiformes induites par le lithium, les sels d’or, les antipaludéens, les quinidiniques, les bêtabloqueurs après plusieurs mois de traitement.

LYMPHOME T ÉPIDERMOTROPE (10 %)

Le mycosis fongoïde peut être érythrodermique d’entrée, mais la présentation la plus fréquente est un érythème « eczéma qui traîne », qui se transforme en plaques sur plusieurs années, résistant aux dermocorticoïdes. Le syndrome de Sézary est la forme leucémique du mycosis fongoïde, l’érythrodermie caractérisée par des îlots de peau saine est souvent associée à une alopecie, une kératodermie palmoplantaire et des adénopathies volumineuses.

D’autres hémopathies sont rarement en cause : maladie de Hodgkin, des cas de myélodysplasie et leucémie ont été rapportés.

AUTRES CAUSES

- Causes idiopathiques : le suivi pendant plusieurs années de ces patients révèle dans 20 % des cas une transformation en lymphome T cutané [1]. Les modifications cutanées avec apparition de plaques tumorales précèdent souvent les données histologiques de plusieurs mois, voire années. Malgré la progression des techniques diagnostiques, le pourcentage d’érythrodermies chroniques de cause inconnue reste élevé. Cette absence de diagnostic concerne principalement une population âgée. Les trois hypothèses principales retenues actuellement sont : l’atopie du sujet âgé (souvent associée à une augmentation sérique des immunoglobulines [Ig]E), une toxidermie relative à une polymédication, et enfin une éruption prélymphomateuse [4].
- Le pseudolymphome actinique, défini par une photosensibilisation rémanente et un infiltrat histologiquement évocateur de lymphome, peut être érythrodermique. Dans certaines études, cette étiologie atteint jusqu’à 12 % des causes, alors qu’elle n’est pas citée dans la plupart des autres séries. Cette entité est cependant mal caractérisée et discutée, ce qui peut expliquer de telles différences. En pratique, c’est une cause rare qui le plus souvent peut s’inclure dans les eczémas.
- Le pemphigus peut se compliquer d’érythrodermie exfoliante et suintante. L’immunofluorescence directe ou indirecte, associée à l’histologie, permet le diagnostic.
- Le pityriasis rubra pilaris se caractérise par la présence de papules cornées folliculaires sur les plaques qui prédominent aux coudes et genoux. L’hyperkératose palmoplantaire est associée à une couleur orangée. L’histologie n’est pas spécifique ; elle montre, contrairement au psoriasis, l’absence de parakératose.
- Le lichen plan, lorsqu’il est induit notamment par les sels d’or, peut être érythrodermique.

ÉRYTHRODERMIES DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

L’érythrodermie ichtyosiforme apparaît à la naissance ou dans les premières années de vie, et est de transmission autosomique récessive.

L’érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous est précédée de lésions de dermatite séborrhéique bipolaire (cuir chevelu et érythème fessier). La généralisation apparaît progressivement sans retentissement sur l’état général.

Les causes infectieuses sont moins rares que chez l’adulte, notamment l’épidermolyse staphylococcique aiguë.

Un déficit immunitaire doit être recherché chez l’enfant en cas d’érythrodermie inexpliquée, car elle peut s’intégrer à des maladies dysimmunitaires (syndrome de Wiskott-Aldrich, maladie de Omenn, syndrome d’immunodéficience acquise (sida) du nourrisson, déficit en lymphocytes T).



## Examens complémentaires

### ■ Numération-formule sanguine

Elle est utile pour la recherche de cellules de Sézary. Seul un chiffre supérieur à 10 % est significatif pour un lymphome cutané. Une hyperéosinophilie ou des lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique) sont des arguments pour un DRESS, une polynucléose neutrophile pour une PEAG, ou un psoriasis pustuleux, ou une cause infectieuse. Enfin, une lymphopénie peut accompagner un lymphome.

### ■ Histologie cutanée

Comme la clinique, elle est non spécifique dans la majorité des cas. Son intérêt principal est la mise en évidence d'un épidermotropisme lymphocytaire, de type T à l'immunomarquage, permettant le diagnostic de mycosis fongoïde [22]. Généralement, l'histologie ne devient typique que dans les formes tumorales ; l'aspect évocateur d'eczéma initialement est le plus fréquent. Elle doit être répétée à différents endroits, ainsi que dans le temps, pour retrouver un lymphome cutané [25]. L'histologie du psoriasis et de l'eczéma au stade de l'érythrodermie perd également de sa spécificité, l'hyperkératose et parakératose s'associant à une spongieuse au niveau épidermique. L'infiltrat dermique est majoritairement lymphocytaire, avec de rares polynucléaires dans la majorité des érythrodermies.

### ■ Recherche de clone

Les techniques de *polymerase chain reaction* (PCR) cutanées à la recherche de clones tendent à s'uniformiser. Au stade érythrodermique, la recherche de clone dans les lymphomes T cutanés est positive dans 70 à 80 % des cas [17]. La valeur prédictive d'un clone sanguin est inférieure à celle d'un clone cutané. En revanche, elle renforce le diagnostic lorsqu'ils sont identiques [8]. Leur interprétation doit cependant être confrontée au contexte anatomoclinique.

### ■ Sérologie VIH

Les nombreuses causes d'érythrodermie associée à cette pathologie justifient sa réalisation en cas de facteurs de risque d'exposition au VIH [19].

### ■ Recherche de sarcoptes

Une gale croûteuse du fait de sa chronicité et de la discrétion du prurit peut être de diagnostic difficile. D'autre part, en cas de prurit nouveau ou s'aggravant, une gale peut être évoquée, la multiplication des hospitalisations secondaires aux poussées d'érythrodermies et l'immunodépression locale induite (dermocorticoïdes) peuvent favoriser une contamination.

### ■ Dosage des IgE

Le taux des IgE sériques est proportionnel à la gravité des dermatites atopiques. Il peut donc constituer un argument en faveur d'une dermatite atopique [15].

## Évaluation du retentissement

Deux complications immédiates (troubles hémodynamiques et infection) et une d'apparition retardée (dénutrition) sont à redouter.

### TROUBLES HÉMODYNAMIQUES

L'érythrodermie est une épreuve d'effort cardiaque :

– augmentation majeure du débit sanguin cutané qui peut être multiplié par 10 (> 11 L/min) [9] ;

- augmentation du débit cardiaque ;
- hyperthermie majorant la tachycardie ;
- hypovolémie relative en cas d'œdème important, majorée par l'hypoprotidémie ;
- hypovolémie réelle par déshydratation.

La perte d'eau transépidermique est 14 fois plus élevée chez l'érythrodermique par augmentation de l'évaporation [9]. L'évaporation normale de 250 mL/24 heures passe à 2 000 à 3 000 mL/24 heures, constituée d'eau libre (< 5 mEq/L de Na<sup>+</sup>) [11].

### COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Dans certaines séries, les complications infectieuses sont responsables d'environ 50 % des décès liés à l'érythrodermie [18]. Les pneumopathies représentaient environ 40 % des causes de décès, et les septicémies 6 %.

Dans 20 à 70 % des cas, des peaux érythrodermiques sont colonisées par un streptocoque ou un staphylocoque doré. Une adhérence accrue du staphylocoque doré aux cornéocytes de la peau psoriasique a été démontrée [7].

La fragilité cutanée avec fissures, associée à la colonisation bactérienne, facilite le contact des germes aux capillaires dermiques, ce qui majore le risque de bactériémie [10]. Ce risque infectieux est majoré avec la coexistence d'une infection par le VIH [12].

La difficulté d'affirmer une complication infectieuse est majorée par les signes accompagnateurs de l'érythrodermie qui miment un sepsis en l'absence de toute infection systémique.

Tous les symptômes d'infections sont habituellement présents (fièvre élevée, frissons, asthénie, malaise, œdèmes). Des troubles thermiques peuvent s'accompagner d'hypo- ou d'hyperthermie. La perte de chaleur s'effectue par radiation, conduction et évaporation. L'inexistence de vasoconstriction de la peau lésée, une dérégulation du « thermostat » hypothalamique sont les principaux responsables de l'hyperthermie. En cas de température extérieure froide, une hypothermie sévère peut se produire, du fait de l'impossibilité de conserver la chaleur.

Les signes biologiques miment également une infection (anémie, hyperleucocytose, anomalies hépatiques ou rénales et syndrome inflammatoire, dont hypoprotidémie).

L'interprétation des hémocultures est compliquée, du fait du risque élevé de contamination du prélèvement par la flore cutanée (staphylocoque doré ou à coagulase négative, streptocoque).

### DÉNUTRITION

Le maintien d'une température normale en cas d'érythrodermie nécessite une augmentation du métabolisme de base de 50 % en moyenne [9].

Il existe une augmentation du catabolisme protéique avec, uniquement par les squames, une augmentation des pertes protéiques de 25 à 30 % pour le psoriasis, et 10 à 15 % pour les eczémas et les toxidermies. Les pertes sont majorées en cas d'exsudats importants (bulles et érosions) [14].

En cas d'évolution prolongée ou chronique, et chez les sujets âgés, le retentissement peut être sévère.

## Prise en charge thérapeutique

La mauvaise tolérance d'une érythrodermie nécessite souvent une hospitalisation en urgence. La survie constatée à 100 mois d'une population masculine érythrodermique (âge moyen de 61 ans) est d'environ 50 %, contre 90 % pour une population témoin [23].

### PRISE EN CHARGE HÉMODYNAMIQUE

Chez le sujet âgé, l'érythrodermie entraîne souvent une altération de l'état général. Une décompensation cardiovasculaire est une complication fréquente, du fait de l'augmentation du travail



cardiaque. L'insuffisance cardiaque est probablement l'une des causes de surmortalité des patients érythrodermiques [20].

Une échographie cardiaque peut être utile afin d'évaluer une insuffisance cardiaque. L'évaluation de la volémie (veine cave et cavités droites) est utile car son évaluation clinique, sur ce terrain, est difficile.

L'arrêt ou la diminution provisoire de médicaments pouvant aggraver l'état hémodynamique, la déshydratation et donc la fonction rénale, doit être discuté en fonction du rapport bénéfice/risque. Ceci concerne les AINS, les antihypertenseurs, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

En cas de mauvaise tolérance hémodynamique, l'application de dermocorticoïdes d'activité très forte est souhaitable (Dermoval® ou Diprolène® 15 à 30 g/j). L'amélioration est secondaire à la vasoconstriction locale diminuant le débit sanguin cutané.

#### PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Le problème de l'infection est difficile à aborder chez l'érythrodermique. La présence de signes de sepsis (fièvre, frissons, oligurie, altération de l'état général) et de germes sur la peau (staphylocoque doré) sont des situations habituelles en dehors de tout contexte infectieux.

Néanmoins, la peau érythrodermique avec de nombreuses fissures constitue une porte d'entrée infectieuse. Le meilleur traitement de la colonisation bactérienne est la restauration d'une barrière cutanée. Les dermocorticoïdes locaux, comme dans la dermatite atopique, permettent le plus souvent de diminuer la charge bactérienne cutanée [24].

L'isolement en chambre seul permet de diminuer le risque de transmission d'infections nosocomiales fréquentes chez ce type de patients.

*La pose d'une voie veineuse constitue sur ce terrain une porte d'entrée infectieuse qui doit être évitée. Une réhydratation entérale, en l'absence de signes de choc, doit être privilégiée.*

Les hémocultures ne doivent être réalisées qu'après désinfection locale prolongée, afin d'éliminer une souillure lors du prélèvement.

##### Critères d'infection

- **Modification de critères cliniques comparés à ceux de l'arrivée :** fréquence respiratoire, décrochage thermique, désaturation, confusion, oligurie, hypotension, intolérance aux glucides, frissons inhabituels.
- **Plus de deux hémocultures, d'une même série, positives au même germe.**
- **Foyers infectieux cliniques ou radiologiques, notamment pulmonaires.**

L'antibiothérapie doit être dirigée au moins contre le staphylocoque et le streptocoque. Une cartographie bactérienne, au mieux par la méthode Count-Tact®, permet d'orienter l'antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

#### PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

L'hypercatabolisme protéique induit par la desquamation, l'hyperthermie, est souvent majoré par une exsudation et nécessite une nutrition hypercalorique et hyperprotidique. Une déshydratation globale est souvent associée. En cas d'altération de l'état général ou d'atteinte muqueuse empêchant des apports satisfaisants, une nutrition entérale par sonde nasogastrique doit être préférée à une nutrition parentérale, du fait du risque infectieux.

#### PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT

Le traitement étiologique doit être débuté au plus tôt.

Pour le psoriasis, les traitements systémiques classiques comprennent le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine, l'azathioprine. Le pronostic des érythrodermies psoriasiques a été amélioré par ces thérapeutiques systémiques immunosuppressives [20].

Pour les lymphomes cutanés, la caryolysine constitue le traitement de référence dans beaucoup de centres. Les corticoïdes systémiques, les chimiothérapies systémiques, la PUVAthérapie, l'électronthérapie constituent des alternatives. La tolérance de la caryolysine est améliorée après un traitement par dermocorticoïdes, qui diminue l'inflammation.

Quelle que soit l'étiologie, la PUVAthérapie est déconseillée lors de la phase inflammatoire initiale.

Certaines formes graves de dermatites atopiques justifient un traitement immunosuppresseur, une PUVAthérapie, mais la corticothérapie locale reste le traitement essentiel.

Pour les toxidermies, l'arrêt du ou des médicament(s) suspect(s) est la base du traitement.

Dans l'attente du diagnostic, des crèmes émollientes (*cold cream*, cérat, vaseline) doivent être proposées pour les érythrodermies sèches.

En cas de mauvaise tolérance, des dermocorticoïdes de classe I (Dermoval® ou Diprolène®) ou II (Betneval®, Diprosone®, Efficort®, Locoïd®...) doivent être débutés. Ils constituent le traitement de base des eczémas, du lymphome cutané et du DRESS, et pour beaucoup d'équipes celui du psoriasis érythrodermique avant un traitement spécifique. Sur une peau érythrodermique, un passage systémique non négligeable des dermocorticoïdes est probable, surtout avec les classes I.

La corticothérapie systémique n'est jamais utilisée en première intention. Elle peut rarement être proposée dans des formes rebelles. Son utilisation dans le DRESS ne semble justifiée que dans les atteintes cardiaques ou pulmonaires sévères.

## Références ➤

## Références

- [1] Abrahams I, McCarthy JT, Sanders SL. 101 cases of exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol* 1963 ; 87 : 96-101
- [2] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996 ; 15 : 250-257
- [3] Bonerandi JJ, Hesse S. Érythrodermies. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 74-79
- [4] Botella-Estrada R, Sanmartín O, Oliver V, Febrer I, Aliaga A. Erythroderma: a clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1503-1507
- [5] Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 985-991
- [6] Burton JL, Holden CA. Eczema, lichenification and prurigo. In : Champion RH, Burton JL, Burns DA eds. *Textbook of dermatology*. Oxford : Blackwell Science, 1998 : 673-678
- [7] Cole GW, Silverberg NL. The adherence of *Staphylococcus aureus* to human corneocytes. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 166-169
- [8] Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood* 2000 ; 96 : 2987-2992
- [9] Fox RH, Shuster S, Williams R, Marks J, Goldsmith R, Condon RE. Cardiovascular, metabolic, and thermoregulatory disturbances in patients with erythrodermic skin diseases. *Br Med J* 1965 ; 1 : 619-622
- [10] Green MS, Prystowsky JH, Cohen SR, Cohen JJ, Lebwohl MG. Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 911-914
- [11] Grice K, Sattar H, Casey T, Baker H. An evaluation of Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> and pH ion-specific electrodes in the study of the electrolyte contents of epidermal transudate and sweat. *Br J Dermatol* 1975 ; 92 : 511-518
- [12] Jaffe D, May LP, Sanchez M, Moy J. Staphylococcal sepsis in HIV antibody seropositive psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 970-972
- [13] Janniger CK, Gascon P, Schwartz RA, Hennessey NP, Lambert WC. Erythroderma as the initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatologica* 1991 ; 183 : 143-145
- [14] Kanthraj GR, Srinivas GR, Devi PU, Ganasoundari A, Shenoi SD, Deshmukh RP et al. Quantitative estimation and recommendations for supplementation of protein lost through scaling in exfoliative dermatitis. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 91-95
- [15] Laan MP, Baert MR, Bijl AM, Vredendaal AE, De Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 944-953
- [16] Morar N, Dlova N, Gupta AK, Naidoo DK, Aboobaker J, Ramdial PK. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 895-900
- [17] Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1997 ; 90 : 1636-1642
- [18] Nicolis GD, Helwig WB. Exfoliative dermatitis. A clinicopathological study of 135 cases. *Arch Dermatol* 1973 ; 108 : 788-797
- [19] Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, Feton N, Raphael M, Simonpoli AM. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 307-313
- [20] Rothe MJ, Bialy TL, Grant-Kels JM. Erythroderma. *Dermatol Clin* 2000 ; 18 : 405-415
- [21] Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C et al. Acute generalized pustulosis. Analyse of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1333-1338
- [22] Senti HJ, Willemze R, Scheffer E. Histopathologic studies in Sezary's syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 1217-1226
- [23] Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 53-57
- [24] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 536-540
- [25] Walsh NM, Prokopetz R, Tron VA, Sawyer DM, Watters AK, Murray S et al. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 419-423

# Parapsoriasis en « gouttes »

C Richard  
P Joly

**Résumé.** – Le parapsoriasis en « gouttes » regroupe plusieurs entités cliniques caractérisées par de nombreux éléments maculopapuleux et squameux. On individualise une forme chronique, où les lésions sont exclusivement papulosquameuses, d'une forme aiguë varioliforme, comportant des éléments nécrotiques évoluant vers une cicatrice varioliforme. Enfin, la présence de macules achromiantes arrondies non squameuses caractérise le parapsoriasis en « gouttes » leucomélanodermique qui peut survenir d'emblée ou succéder aux deux formes précédentes. L'étiologie de cette affection est inconnue mais le recensement de cas succédant à une pathologie infectieuse a fait suspecter une hypersensibilité à un agent bactérien, parasitaire ou viral. L'étude de l'infiltrat lymphocytaire cutané en immunohistochimie et plus récemment en biologie moléculaire permet désormais de rapprocher cette affection des désordres lymphoprolifératifs. Le principal problème diagnostique repose sur les similarités cliniques et parfois histologiques du parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme et de la papulose lymphomatoïde. L'héliothérapie est un traitement classique et efficace des formes bénignes. La PUVAthérapie peut être utilisée dans les parapsoriasis en « gouttes » plus sévères. Le traitement des formes aiguës hyperthermiques repose sur la corticothérapie générale.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Le parapsoriasis en « gouttes », dénommé *pityriasis lichenoides* dans la littérature anglo-saxonne, est une dermatose d'étiologie inconnue caractérisée par une éruption constituée de nombreux éléments maculopapuleux et squameux. Sous la dénomination parapsoriasis en « gouttes », sont regroupées trois formes cliniques différentes : le parapsoriasis en « gouttes » chronique, le parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme et le parapsoriasis en « gouttes » leucomélanodermique. La forme chronique a été décrite en 1889 par Juliusberg<sup>[10]</sup>. La forme aiguë nécrotique du parapsoriasis a été individualisée en 1916 par Mucha puis en 1925 par Habermann<sup>[9]</sup>. En 1951, Civatte sépare le parapsoriasis en « gouttes » des formes de parapsoriasis en « plaques » auxquelles il a été initialement intégré.

Le parapsoriasis en « gouttes » est l'apanage de l'adulte jeune avec une nette prédominance masculine. Parmi la population infantile, 20 % des cas sont enregistrés avant l'âge de 10 ans<sup>[7]</sup>. Deux pics de fréquence s'individualisent à 5 et 10 ans.

L'étiopathogénie de cette affection reste inconnue. Une hypersensibilité à un agent bactérien, parasitaire ou viral a été suspectée sur certains cas d'association à une infection évolutive ou de guérison après traitement d'un foyer infectieux sous-jacent<sup>[19]</sup>. Plusieurs auteurs ont évoqué un lien potentiel avec une infection à *Toxoplasma gondii* ou à streptocoque  $\beta$ -hémolytique<sup>[3, 24]</sup>. Pour certains, la survenue d'un parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme au cours de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), serait un marqueur de stade précoce de la maladie<sup>[16]</sup>. Une origine toximédicamenteuse a également été évoquée sur la présence dans certains cas d'une vasculite

leucocytoclasique. Cette hypothèse n'a jamais reçu de confirmation, cependant il faut signaler un cas de parapsoriasis aigu en « gouttes » en lien avec la prise d'astémizole<sup>[17]</sup>.

## Description clinique

Les trois formes cliniques de parapsoriasis sont regroupées en raison d'une image histologique commune et surtout du fait de formes de passage fréquentes avec coexistence de lésions caractéristiques de chaque forme. Il faut souligner le fait que la distinction entre la forme chronique et la forme aiguë repose sur l'analyse sémiologique et non sur les données évolutives comme le caractère chronique des lésions.

### PARAPSORIASIS EN « GOUTTES » CHRONIQUE

L'éruption se localise principalement sur le tronc et les plis de flexion des membres. Elle épargne le plus souvent les paumes et les plantes. L'atteinte du visage, du cuir chevelu ou des muqueuses est également exceptionnelle. Les lésions sont isolées sans prurit, ni signes généraux. La caractéristique principale de cette éruption réside dans son aspect bigarré avec coexistence de lésions d'âge différent. La lésion élémentaire est une papule érythémateuse, lisse de 5 mm de diamètre en moyenne. En quelques jours, cette papule devient plus foncée et squameuse (fig 1). Cette squame se détache à la curette d'un bloc sans provoquer de saignement réalisant le classique signe de la squame en « pain à cacheter » (fig 2). La papule disparaît en une quinzaine de jours, laissant une tache pigmentée qui s'estompe en plusieurs mois. L'évolution peut être prolongée sur des mois, voire des années, entrecoupées de phases de rémission, favorisées par l'exposition solaire. Certains auteurs ont différencié chez l'enfant trois tableaux cliniques selon leur topographie lésionnelle : une forme centrale dans laquelle les lésions sont

Christine Richard : Chef de clinique-assistant.

Pascal Joly : Chef de service.

Clinique dermatologique, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.





**1** Parapsoriasis en « gouttes » chronique. Éruption constituée d'éléments papulosquameux.



**2** Parapsoriasis en « gouttes » chronique. Signe de la squame en « pain à cacheter ».

localisées exclusivement au tronc, une forme périphérique localisée aux extrémités et enfin une forme superposable au tableau clinique de l'adulte [7].

Les diagnostics discutés devant cette éruption sont représentés par le psoriasis en « gouttes », le pityriasis rosé de Gibert ou encore des syphilides secondaires.

### PARAPSORIASIS EN « GOUTTES » AIGU VARIOLIFORME

Cette éruption brutale et souvent intense s'accompagne à son début de signes généraux tels que fièvre, asthénie et arthromyalgies. Elle atteint préférentiellement le tronc, la racine des membres et est plus marquée aux plis de flexion (fig 3). Une atteinte palmoplantaire est parfois observée ainsi qu'une atteinte des muqueuses sous forme d'ulcérations buccales ou génitales. Elle comporte non seulement des éléments papulosquameux mais aussi de nombreux éléments nécrotiques. La lésion initiale est une vésiculopustule ombiliquée qui évolue vers une nécrose centrale en quelques jours (fig 4, 5). Cette lésion nécrotique guérit en quelques semaines en laissant une cicatrice varioliforme. L'évolution se fait vers la guérison en 1 à 6 mois. Des rechutes sont parfois observées sous la même forme nécrotique ou sous une forme plus chronique papulosquameuse.

Cette éruption peut faire discuter les diagnostics de varicelle ou autres infections des virus du groupe Herpès, des syphilides varioliformes ou encore des lésions de vasculite leucocytoclasique.

La forme ulcéronecrotique hyperthermique a été individualisée par Degos en 1966. Depuis sa description, une quinzaine de cas ont été colligés dans la littérature [8]. Cette forme clinique serait plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. La maladie débute le plus souvent comme un parapsoriasis aigu varioliforme typique puis, après une période de 2 à 6 semaines, les lésions cutanées deviennent



**3** Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Éruption intense de lésions papulosquameuses et vésiculopustuleuses du tronc, renforcée aux plis de flexion.



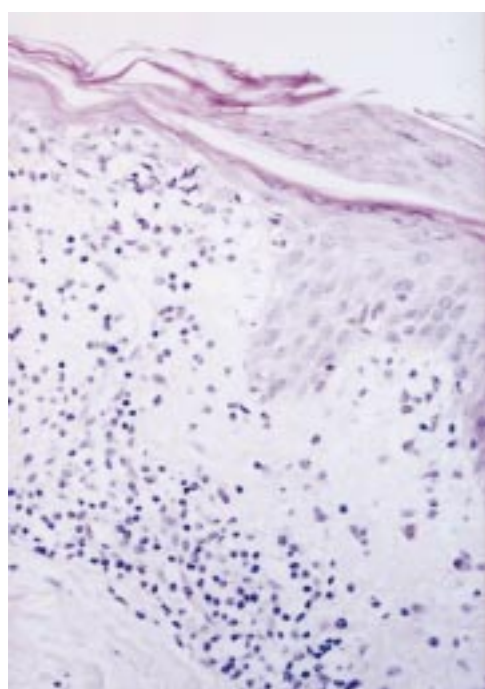
**4** Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Umbilication de certaines lésions vésiculopustuleuses.



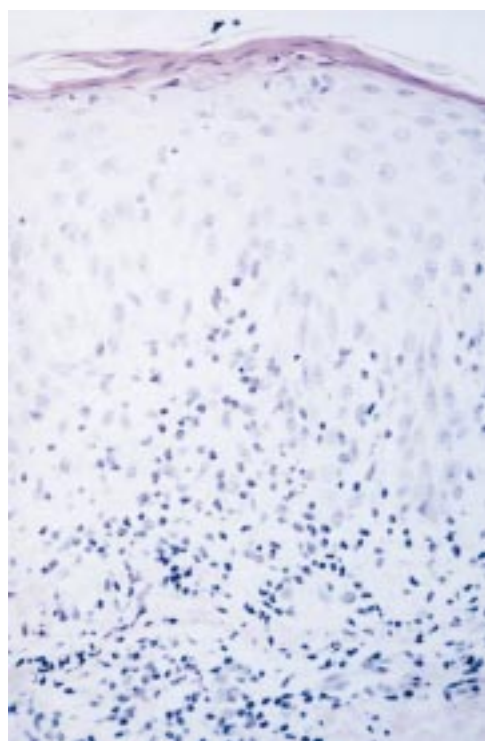
**5** Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Évolution nécrotique.

brutalement extensives avec apparition de lésions bulleuses hémorragiques ou pustuleuses, évoluant vers la nécrose et l'ulcération. Les signes généraux sont marqués : fièvre élevée, myalgies, prostration ou agitation, douleurs abdominales. La surinfection des lésions cutanées est fréquente. L'étiopathogénie de





6 Parapsoriasis en « gouttes » chronique. Parakératose sèche.

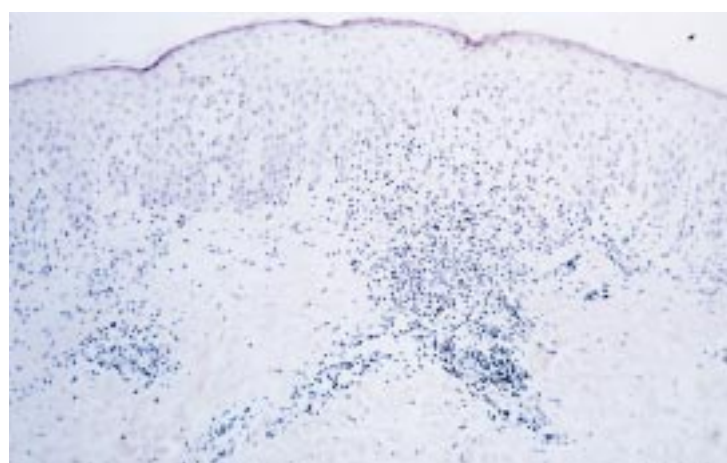


7 Parapsoriasis en « gouttes » chronique. Exocytose intraépidermique de cellules mononucléées.

cette forme ulcéronécrotique est également inconnue. Le mécanisme évoqué par plusieurs auteurs est celui d'une réaction d'hypersensibilité à un agent infectieux.

#### PRAPSORIASIS EN « GOUTTES » LEUCOMÉLANODERMIQUE

Cette forme clinique est caractérisée par la présence de macules achromiantes arrondies non squameuses, siégeant préférentiellement sur le cou, les bras et les épaules. Ces lésions peuvent s'observer dans le cadre de l'évolution d'un parapsoriasis en « gouttes » chroniques. Certains auteurs ont rapporté des formes d'emblée achromiantes qui sont beaucoup plus exceptionnelles [8]. Cette forme clinique peut faire discuter les diagnostics de syphilides secondaires, eczématides achromiantes, pityriasis versicolor achromiant, de vitiligo et enfin de lichen scléroatrophique ou de sclérodémie en « gouttes ».



8 Parapsoriasis en « gouttes » chronique. Infiltrats de cellules mononucléées à tropisme périvasculaire.

## Données morphologiques

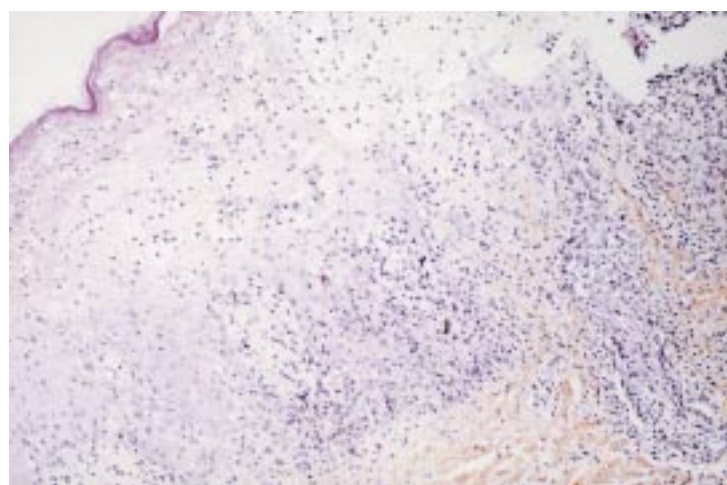
### HISTOLOGIE STANDARD

L'image histologique dépend du stade évolutif et de la forme clinique. L'image du parapsoriasis chronique est une parakératose compacte, épaisse, bien limitée tenant dans le champ du microscope au faible grossissement (fig 6). Elle est associée à une exocytose intraépidermique de cellules mononucléées (fig 7), souvent nettement supérieure à la spongiose, contrairement aux dermatites spongiiformes. Le derme superficiel est le siège d'infiltrats de cellules mononucléées à tropisme périvasculaire (fig 8).

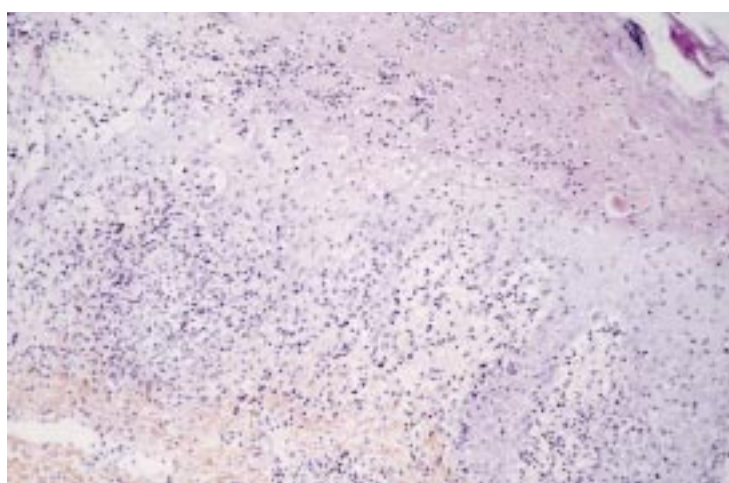
Dans le parapsoriasis aigu varioliforme, les nécroses kératinocytaires sont au premier plan et l'atteinte vasculaire est plus marquée avec des images de vasculite leucocytoclasique. Le derme superficiel est très œdémateux (fig 9, 10, 11). L'analyse de la peau lésionnelle en immunofluorescence directe peut révéler des dépôts d'immunoglobulines M (IgM) et/ou C3 sur les parois vasculaires [2]. Entre ces deux tableaux caricaturaux, toutes les images intermédiaires peuvent être observées en fonction du stade évolutif.

### IMMUNOPHÉNOTYPE

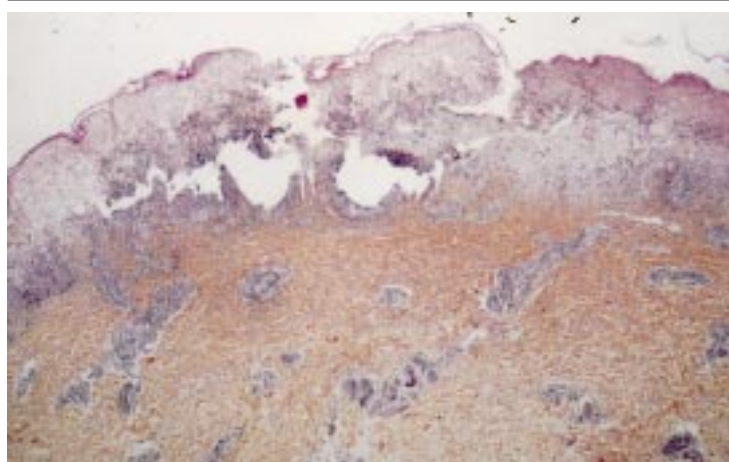
L'infiltrat cellulaire au cours des deux formes chronique et aiguë de parapsoriasis est constitué majoritairement de lymphocytes T et de macrophages. La plupart de ces lymphocytes T expriment le marqueur *human leukocyte antigen DR* (HLA-DR). Les cellules de Langerhans représentent une faible proportion de l'infiltrat dermique et sont également en nombre réduit dans l'épiderme lésé. Certains auteurs ont étudié le phénotype de l'infiltrat selon la forme



9 Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Œdème et nécrose épidermique.



**10** Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Exocytose épidermique de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Infiltrat dermique lymphocytaire.



**11** Parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. Nécrose épidermique soulignée par un infiltrat lymphocytaire.

clinique. Au cours du parapsoriasis aigu varioliforme, les lymphocytes T, notamment épidermiques, semblent exprimer principalement le marqueur CD8, alors que les lymphocytes auraient un phénotype essentiellement CD4 dans la forme chronique [23].

### MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Les études ultrastructurales n'apportent pas de renseignements supplémentaires pour le diagnostic et ne sont pas pratiquées en routine. Elles ont permis de confirmer l'atteinte vasculaire composée d'une ballonnisation des cellules endothéliales et de brèches intercellulaires [11].

### BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

L'étude de l'infiltrat lymphocytaire cutané par les techniques de biologie moléculaire n'a été réalisée que dans un faible nombre de cas. L'existence d'un réarrangement monoclonal des gènes du récepteur T a été mise en évidence dans trois cas de parapsoriasis en « gouttes » par Weiss et al en 1987 [21]. La technique utilisée était une technique de Southern Blot. Depuis, la meilleure sensibilité de la technique de dymérisation en chaîne (PCR-DGGE) a été clairement établie pour le diagnostic des infiltrats lymphocytaires cutanés. Malgré ces progrès techniques, peu de cas ont été étudiés : Panhans et al ont publié un cas de parapsoriasis aigu varioliforme au cours duquel il existait un réarrangement clonal des gènes du récepteur T [13]. Nous avons également observé trois cas similaires dans lesquels une population clonale a été objectivée [14]. Ces

données récentes font désormais classer cette affection dans les désordres lymphoprolifératifs. La valeur pronostique d'un réarrangement des gènes du *T-cell receptor* (TCR) est cependant difficile à préciser. Cette éventuelle valeur pronostique est d'autant plus importante à évaluer qu'il existe dans la littérature deux cas de parapsoriasis en « gouttes » ayant évolué vers un lymphome [5]. Ces deux cas n'ont pas fait l'objet d'une étude des populations lymphocytaires en biologie moléculaire. Il semble licite de proposer une telle étude au cours du parapsoriasis en « gouttes ». En effet, l'existence d'une population clonale inciterait à une surveillance prolongée de ces patients.

### Liens entre parapsoriasis en « gouttes » et papulose lymphomatoïde

L'existence d'une relation entre parapsoriasis en « gouttes » et papulose lymphomatoïde a été discutée par de nombreux auteurs sur la similitude des tableaux cliniques et histologiques [1, 23]. Les éléments en faveur du diagnostic de papulose seraient un âge plus tardif, des lésions plus nodulaires et l'absence de signes généraux. Cependant, de nombreux cas de papulose lymphomatoïde ont été décrits chez l'enfant et la distinction entre ces deux affections est très difficile sur les seuls examens cliniques et/ou histologiques. L'étude immunohistochimique de l'infiltrat peut parfois apporter des éléments distinctifs : au cours de la papulose lymphomatoïde de type A, on retrouve théoriquement un infiltrat composé de grandes cellules atypiques exprimant de manière variable, le marqueur CD30 [22]. Cependant, certains cas de papulose lymphomatoïde de type B n'expriment que peu ou pas le marqueur CD30 et d'autre part, il a été décrit des cas de parapsoriasis avec « cellules atypiques CD30 » [13]. Nous avons personnellement observé chez un malade, dont le tableau clinique correspondait à un parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme, un infiltrat lymphocytaire comportant 10 % de cellules exprimant le marqueur CD30 [14]. Ces observations illustrent le chevauchement entre parapsoriasis en « gouttes » et papulose lymphomatoïde. La présence d'un réarrangement clonal des gènes du TCR, rapporté dans quelques cas de parapsoriasis en « gouttes » et plus classiquement observé dans la papulose lymphomatoïde, constitue un argument supplémentaire pour situer ces deux maladies dans un même spectre pathogénique.

### Traitement

De nombreuses thérapeutiques ont été utilisées au cours du parapsoriasis en « gouttes » en raison des différentes hypothèses étiopathogéniques proposées.

Ainsi, différents antibiotiques ont été utilisés avec des résultats inconsistants. Les macrolides ont été largement prescrits, en particulier chez les enfants, du fait de leur bonne tolérance. Des cas isolés de traitement par les tétracyclines, la pénicilline ou la rifampicine, sont retrouvés dans la littérature.

La dapsone aurait donné des résultats satisfaisants dans les deux formes aiguës et chroniques [12].

Le méthotrexate a également été utilisé avec une certaine efficacité dans quelques cas de parapsoriasis ulcéronécrotique [4], ainsi que la pentoxifylline et l'acide niflumique [6, 15].

La corticothérapie orale est réservée aux formes aiguës hyperthermiques, à la dose de 15 mg de prednisone/j.

Le traitement de référence reste la photothérapie.

L'héliothérapie est classiquement efficace dans les formes papulosquameuses.



La PUVAthérapie est employée de manière superposable au psoriasis. Les rémissions sont en général complètes avec toutefois rechutes possibles nécessitant une reprise du traitement.

La photothérapie à ultraviolets B (UVB) peut constituer une autre alternative [20].

En pratique, dans les formes bénignes, on proposera une héliothérapie voire une PUVAthérapie.

Les formes aiguës varioliformes relèvent d'une PUVAthérapie ; une corticothérapie orale ou un traitement par dapsone peut être indiqué selon l'intensité des signes généraux.

## Références

- [1] Black MM. Lymphomatoid papulosis and pityriasis lichenoides: are they related? *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 717-721
- [2] Clayton R, Haffenden G. An immunofluorescence study of pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol* 1979 ; 100 : 491-493
- [3] English JC, Collins M, Bryant-Brucce C. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and group-A Beta hemolytic streptococcal infection. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 642-644
- [4] Fink-Puches R, Soyer P, Kerl H. Febrile ulceronecrotic pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 261-263
- [5] Fortson JS, Schroeter AL, Esterly NB. Cutaneous T-cell lymphoma: an association with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in young children. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1449-1453
- [6] Franc MP, Barrut D, Moulin G. Le parapsoriasis en « gouttes ». *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 895-899
- [7] Gelmetti C, Rigoni C, Alessi E, Ermacora E, Berti E, Caputo R. Pityriasis lichenoides in children: a long-term follow-up of eighty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 473-478
- [8] Gracienski P, De Pons A. Parapsoriasis en « gouttes » avec éléments achromiants d'emblée. , *Bull Soc Fr Derm Syph* 1974 ; 81 : 300
- [9] Habermann R. Über die akut verlaufende nekrotisierende Unterart der Pityriasis lichenoides. *Derm Zeitsch* 1925 ; 45 : 42-48
- [10] Juliusberg F. Über die Pityriasis lichenoides chronica. *Arch Derm Syph* 1895 ; 5 : 359
- [11] Lüders G. Immunohistologische und ultrastrukturelle Untersuchungen der Pathogenese der Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *Hautartz* 1972 ; 23 : 331
- [12] Nakamura S, Nishihara K, Nakayama K, Hoshi K. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease and its successful therapy with DDS. *J Dermatol* 1986 ; 13 : 381-384
- [13] Panhans A, Bodemer C, Macinthyre E, Fraitag S, Paul C, De Prost Y. Pityriasis lichenoides of childhood with atypical CD30 positive cells and clonal cell receptor gene rearrangements. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 489-490
- [14] Richard C, Balguerie X, Lenormand B, Courville P, Joly P, Lauret PH. Réarrangement clonal des gènes du récepteur des lymphocytes T dans trois cas de parapsoriasis en « gouttes » aigu varioliforme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 (sous presse)
- [15] Sauer GC. Pentoxifylline therapy for vasculitis of pityriasis lichenoides et varioliformis. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1487
- [16] Smith KJ, Nelson A, Skelton H, Yeager J, Wagner KF. Pityriasis lichenoides et varioliformis acute in HIV1+ patients: a marker of early stage disease. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 104-109
- [17] Stosieck N, Peters KP, Von Den Driesch P. Pityriasis-lichenoides-et-varioliformis-acuteähnliches Arzneiexanthem durch Astemizol. *Hautartz* 1993 ; 44 : 235-237
- [18] Suarez J, Lopez B, Villalba R, Perara A. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case report and review of the literature. *Dermatology* 1996 ; 192 : 277-279
- [19] Takamashi K, Atsumi M. Pityriasis lichenoides chronica resolving after tonsillectomy. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 353-354
- [20] Tham SN. UVB-phototherapy for pityriasis lichenoides. *Aust J Dermatol* 1985 ; 26 : 9-13
- [21] Weiss LM, Wood GS, Ellisen LW, Reynolds TC, Sklar J. Clonal T-cell populations in pityriasis lichenoides and varioliformis acuta. (Mucha Habermann's disease). *Am J Pathol* 1987 ; 126 : 417-421
- [22] Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki 1) positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 973-980
- [23] Wood GS, Strickler JG, Abel EA, Deneau DG, Warnke RA. Immunohistology of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 559-570
- [24] Zlatkov NB, Andreev VC. Toxoplasmosis and pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol* 1972 ; 87 : 114-116

# Parapsoriasis en plaques (excepté le pityriasis lichénoïde)

B Labeille

**Résumé.** – Le terme parapsoriasis créé par Brocq est réservé actuellement aux seuls parapsoriasis en plaques, le pityriasis lichénoïde, anciennement dénommé « parapsoriasis en gouttes », étant une affection nettement distincte. De plus, depuis Degos, sont différenciés le parapsoriasis digitiforme et le parapsoriasis poikilodermique. Le parapsoriasis digitiforme est facile à reconnaître à l'aspect monomorphe de plaques de petite taille, digitiformes, fixes. Les lésions histologiques n'ont pas de spécificité. Son évolution est bénigne mais chronique et les guérisons sont rares. Le parapsoriasis poikilodermique se distingue par des plaques de grande taille, arrondies ou quadrilatères, peu nombreuses, préférentiellement sur le tronc et la racine des membres, avec une composante atrophique plus ou moins marquée, poikilodermique. Les lésions histologiques ne sont pas toujours spécifiques et peuvent être superposables à celles du mycosis fongoïde stade 1. L'évolution lymphomateuse est une éventualité d'autant plus à craindre que le parapsoriasis affecte un aspect poikilodermique plus marqué. Le principal diagnostic différentiel est donc le mycosis fongoïde qui peut avoir au stade initial le masque d'un parapsoriasis. Le traitement du parapsoriasis est globalement décevant. La motivation à traiter paraît plus importante dans le cas du parapsoriasis poikilodermique. Dans tous les cas, une surveillance évolutive est recommandée.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** parapsoriasis, parapsoriasis digitiforme, parapsoriasis en petites plaques, parapsoriasis poikilodermique, parapsoriasis en grandes plaques.

## Historique et définition <sup>[3, 15]</sup>

Dans un article en 1902, Brocq crée le terme « parapsoriasis » pour désigner un groupe de dermatoses érythématosquameuses idiopathiques, distinctes entre elles, ayant des ressemblances superficielles avec les variétés de psoriasis, et réunissant certaines caractéristiques communes : évolution prolongée ou chronique, absence de prurit, résistance aux traitements topiques et infiltrat de cellules arrondies autour de vaisseaux dilatés.

Brocq avait reconnu trois parapsoriasis différents : parapsoriasis en gouttes, parapsoriasis lichénoïde et parapsoriasis en plaques.

Le parapsoriasis en gouttes a été clairement séparé des autres parapsoriasis <sup>[2]</sup> avec deux formes, aiguë (Mucha-Habermann) et chronique. D'un autre côté, parapsoriasis en plaques et parapsoriasis lichénoïde sont restés liés par la question de leur rapport respectif avec le mycosis fongoïde. Grâce aux travaux notamment de Degos et Bonvalet <sup>[3, 9]</sup> se trouveront distingués d'une part le parapsoriasis en petites plaques digitiformes, d'évolution constamment bénigne, et d'autre part le parapsoriasis en grandes plaques poikilodermiques (parapsoriasis lichénoïde de Brocq), susceptible d'une évolution lymphomateuse.

La terminologie francophone révisée en 1994 <sup>[11]</sup> retiendra finalement seulement deux dénominations distinctes, parapsoriasis digitiforme et parapsoriasis poikilodermique, en recommandant l'abandon des termes suivants, source de confusion :

– xanthoerythroderma perstans, remplacé par parapsoriasis digitiforme ;

– parakeratosis variegata, parapsoriasis lichénoïde, poikiloderma atrophicans vasculaire, remplacés par parapsoriasis poikilodermique.

Consensuelle, la terminologie est le reflet condensé de la conception sur ces dermatoses. On remarque qu'il s'agit d'une terminologie purement clinique. Le terme parapsoriasis créé par Brocq à l'origine des premières descriptions et consacré par l'usage a été conservé.

L'identité du terme générique parapsoriasis pour désigner deux affections suggère l'identité ou la proximité du processus pathologique. La distinction est opérée par des qualificatifs sémiologiques, considérés comme les plus discriminants, à savoir « digitiforme » plutôt que « en petites plaques » et « poikilodermique » plutôt que « en grandes plaques ».

La conception anglo-saxonne distingue *small plaque parapsoriasis* et *large plaque parapsoriasis* mais c'est le terme *digitate dermatosis* ou *small plaque (digitate) parapsoriasis* qui correspond véritablement au parapsoriasis digitiforme de la conception francophone <sup>[15]</sup>.

## Parapsoriasis en petites plaques ou digitiforme

L'affection est rare sans être exceptionnelle et touche plus fréquemment les hommes avec un sex-ratio de 3/1 <sup>[3]</sup>. L'âge de prédilection se situe entre 30 et 50 ans. L'affection est très rare chez l'enfant <sup>[16]</sup>.

Bruno Labeille : Praticien hospitalier, service de dermatologie, centre hospitalier de Valence, 179, boulevard du Maréchal-Juin, 26000 Valence, France.



1 Parapsoriasis digitiforme.

### CLINIQUE [7]

Le parapsoriasis digitiforme est une dermatose facile à reconnaître à l'aspect très particulier des macules érythémateuses finement squameuses bien limitées de forme ovale ou allongée en « traces de doigts » (dermatose digitiforme) (fig 1). Leur coloration est peu intense, rose, rose jaunâtre, leur taille dépasse rarement 5 cm de long. Elles sont nombreuses, généralement plusieurs dizaines, prédominant sur le tronc et la partie proximale des membres, de disposition grossièrement symétrique suivant les lignes de tension de la peau, horizontales sur le tronc et longitudinales sur les membres. Le visage, les paumes et les plantes sont épargnés. L'éruption est remarquablement monomorphe. Les traits essentiels sont l'absence de caractère atrophique des lésions, ce qui oppose, plus nettement encore que la taille des plaques, le parapsoriasis digitiforme au parapsoriasis poikilodermique, et leur absence d'infiltration. L'éruption est habituellement non ou peu prurigineuse.

La fixité des lésions, leur chronicité sont des éléments distinctifs importants. La stabilité ou l'amélioration sur une longue durée, l'évolution bénigne, sans apparition d'une pathologie lymphomateuse sont des éléments de confirmation rétrospective du diagnostic.

### HISTOPATHOLOGIE [9, 12]

#### ■ Histologie standard

Les lésions histologiques manquent de spécificité. Elles associent un infiltrat inflammatoire dermique discret, superficiel, périvasculaire, un œdème des papilles dermiques, une spongiose et inconstamment des foyers de parakératose. L'exocytose est habituellement absente ou très discrète.

L'infiltrat dermique est lymphohistiocytaire, avec de rares mastocytes. Fait essentiel, cet infiltrat est dépourvu d'atypie cellulaire et ne forme ni disposition en bande, ni microabcès de Pautrier.

L'interprétation anatomopathologique ne peut souvent conclure qu'à un aspect compatible avec un parapsoriasis digitiforme.

#### ■ Immunophénotypage de l'infiltrat lymphocytaire [12]

Les lymphocytes T, cellules de Langerhans et macrophages composent l'essentiel de l'infiltrat. Les cellules de l'infiltrat sont de phénotype CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, TCR bêta<sup>+</sup> et en majorité CD4<sup>+</sup>, le ratio CD4/CD8 étant de 2 à 4.

Les immunomarquages sont négatifs pour les antigènes CD56, CD57 (Leu 19 et Leu 7) marqueurs des cellules *natural killer* (NK) et pour KI-67, marqueur de prolifération.

Les lymphocytes B (CD20, CD22) sont peu représentés.

#### ■ Étude de clonalité [12]

L'analyse des réarrangements du gène du TCR (récepteur des lymphocytes T pour l'antigène) a montré la possibilité de réarrangements clonaux, démontrant dans deux cas sur trois étudiés la présence d'une population monoclonale T.

### ÉVOLUTION

Le parapsoriasis digitiforme a une évolution bénigne. L'évolution est cependant chronique et les guérisons sont rares, tardives, et plutôt de nature spontanée qu'attribuables à un traitement quelconque. À long terme, la dermatose peut s'accroître ou à l'inverse s'atténuer partiellement [3] dans des proportions voisines. Une amélioration des lésions sous l'influence des expositions solaires est parfois notée.

Pour la plupart des auteurs, le risque évolutif vers un lymphome est inexistant ou infime, cette donnée à elle seule justifiant l'intérêt d'individualiser cette affection.

Pour Burg, sur 84 cas suivis pendant 5 à 35 ans, il n'y a aucune démonstration de la transformation d'un parapsoriasis digitiforme typique en mycosis fongoïde ou en une autre forme de lymphome cutané à cellules T (deux cas rétrospectivement douteux avec composante poikilodermique) [4].

Lambert ne trouve aucun cas dans la littérature de progression d'un parapsoriasis digitiforme en un autre parapsoriasis, ni d'évolution vers un lymphome cutané T [15]. Pour Bonvalet, aucune évolution lymphomateuse parmi 40 cas. [3]. Des cas exceptionnels ont toutefois été rapportés [18].

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le principal diagnostic différentiel concerne le mycosis fongoïde dont le stade initial peut avoir le masque d'un parapsoriasis.

Le parapsoriasis digitiforme cliniquement typique ne pose pas de problème diagnostique avec un mycosis fongoïde et la biopsie cutanée écarte facilement ce diagnostic en montrant l'absence de tout caractère agressif de l'infiltrat, d'épidermotropisme et d'atypies cellulaires significatives. À l'inverse, des lésions non typiques doivent faire douter du diagnostic de parapsoriasis digitiforme et considérer avec attention la possibilité d'un mycosis fongoïde à son début, au stade d'érythème prémycosique. Dans ce cas, il y a toutes les chances que l'histologie elle-même n'ait aucune spécificité. La seule solution consiste à suivre l'évolution de près en répétant les biopsies, et en détectant les signes d'appel d'une évolution lymphomateuse : modification atrophique ou au contraire infiltration papuleuse des plaques, accentuation du caractère inflammatoire, prurit, adénopathie. Des cas de diagnostic ambigu pendant plusieurs années sont rapportés [17].

Les autres diagnostics différentiels ne se posent guère qu'avec les eczématides dites « parapsoriasiformes », surtout lorsque les lésions





**2** Parapsoriasis poikilodermique (20 ans de suivi sans progression lymphomateuse). Noter la pigmentation réticulée (B).

sont peu nombreuses, discrètes, peu inflammatoires, mais les eczématides donnent des lésions moins nettement digitiformes, moins monomorphes, et distribuées plus irrégulièrement. La nette délimitation plaide en faveur du parapsoriasis, et surtout la fixité des lésions, constatée souvent par le patient depuis plusieurs mois. La médiocre sensibilité aux traitements locaux, y compris les dermocorticoïdes, et finalement la chronicité des plaques les différencient de simples eczématides.

## Parapsoriasis en grandes plaques ou poikilodermique

### CLINIQUE

Le parapsoriasis poikilodermique est formé de plaques de grande taille, d'une dizaine de centimètres ou davantage, arrondies ou de forme grossièrement quadrilatère, peu nombreuses, réparties préférentiellement sur le tronc et la racine des membres (fig 2). Elles n'occasionnent pas de prurit. C'est leur caractère atrophique qui permet la meilleure discrimination avec le parapsoriasis digitiforme. L'atrophie est superficielle, donnant aux plaques un aspect légèrement fripé, parfois un peu brillant. La surface est parcourue de télangiectasies et souvent parsemée de petites élevures érythémateuses (fig 3). Enfin, une composante pigmentaire d'aspect réticulé, lorsqu'elle est présente, achève de caractériser la poikilodermie (fig 2B, 4). Au maximum se trouve réalisée la forme dite « parakeratosis variegata » très rarement observée [3] avec atteinte diffuse poikilodermique en nappes atrophiques et papuleuses réticulées [14].

### HISTOLOGIE

L'aspect histologique n'est pas toujours spécifique, et il peut être superposable à celui du parapsoriasis digitiforme. Toutefois, il existe habituellement des lésions plus caractéristiques, surtout dans les formes où l'atrophie épidermique est marquée. Une image très caractéristique est la présence d'une exocytose de cellules lymphocytaires en « flammèches » ou en véritables thèques [3]. Dans le derme, on trouve un infiltrat lymphohistiocytaire en « bande » ou multifocal. La présence d'atypies cellulaires plus ou moins marquées est source de difficultés habituelles avec le mycosis fongoïde, l'infiltrat pouvant être pratiquement superposable à celui du mycosis fongoïde stade 1. La composante atrophique superficielle dermoépidermique et les télangiectasies permettent d'évoquer le parapsoriasis poikilodermique.

### ÉVOLUTION

Le parapsoriasis poikilodermique a une évolution chronique qui, dans la grande majorité des cas, reste bénigne pendant de longues années, voire indéfiniment. D'un autre côté, l'évolution vers un état lymphomateux est une réalité dans un certain nombre de cas, sans pouvoir formuler de pronostic individuel précis d'une telle évolution, et des cas sont rapportés d'évolution lymphomateuse très tardive jusqu'à 30 ans après le début du parapsoriasis. Dans le



**3** Parapsoriasis poikilodermique.



**4** Parapsoriasis poikilodermique avec aspect histologique de mycosis fongoïde. À proximité, lésion de type papulose lymphomatoïde (entourée).

mycosis fongoïde, des débuts par des lésions à type de parapsoriasis poikilodermique jusqu'à 40 ans plus tôt sont aussi rapportés [17]. Manifestement, les évolutions vers un mycosis fongoïde avéré ne

concernent pas uniquement les formes atrophiques de parapsoriasis [3, 17]. Cependant, l'évolution lymphomateuse paraît d'autant plus prévisible que le parapsoriasis affecte un aspect davantage poikilodermique. Le risque serait maximal dans la variété diffuse réticulée [15].

La progression vers un stade plus agressif de mycosis fongoïde est cependant loin d'être inéluctable, étant estimée de 10 à 15 % jusqu'à 45 à 50 % [13]. À l'inverse, seulement 16 % des mycosis fongoïdes sont précédés de lésions de parapsoriasis poikilodermique [15].

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le parapsoriasis poikilodermique pose surtout des difficultés avec le mycosis fongoïde débutant. Le caractère asymptomatique et l'absence de prurit, l'absence de toute lésion infiltrée, et les éléments de la sémiologie poikilodermique sont des arguments cliniques importants pour le diagnostic de parapsoriasis et contre un état lymphomateux avéré. De même, sur le plan histologique, l'atrophie épidermique, la liquéfaction de la couche basale, une incontinence pigmentaire et des dilatations vasculaires (télangiectasies) permettent d'évoquer le parapsoriasis. La difficulté vient de l'interprétation des atypies cellulaires et de l'épidermotropisme car il n'y a pas de limite nette dans le degré d'atypies qui permette de séparer les deux affections, de même que la densité de l'infiltrat n'est pas un critère formel de distinction [3]. Cette difficulté même de la discrimination histopathologique entre parapsoriasis poikilodermique et mycosis fongoïde et la possibilité d'évolution tumorale à partir du parapsoriasis poikilodermique plaident pour l'assimilation du parapsoriasis poikilodermique au mycosis fongoïde de stade 1.

## Discussion nosologique

La discussion nosologique entre le parapsoriasis poikilodermique et le mycosis fongoïde stade 1 [10] est reprise ailleurs dans l'ouvrage (cf fascicule 98-680-A-10 de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale).

La discussion nosologique se limite ici à celle de l'identité anatomoclinique et évolutive du parapsoriasis digitiforme.

D'un côté, les cliniciens s'accordent sur la réalité de la « dermatose de Brocq » validée par l'expérience de sa fidèle reproduction d'un cas à l'autre à travers plus d'un siècle de descriptions. D'un autre côté, les données histopathologiques montrent un type d'infiltrat lymphocytaire commun aux différents parapsoriasis et au mycosis fongoïde sur le plan du phénotype, et jusqu'à l'existence de population T monoclonale, démontrable, avec une fréquence variable, dans les parapsoriasis et le mycosis fongoïde [12, 13].

Ces similitudes sont en faveur d'une conception uniciste des infiltrats lymphocytaires épidermotropes [5, 6].

Faut-il pour autant assimiler les parapsoriasis les uns aux autres et au mycosis fongoïde ?

Certains n'hésitent pas à considérer le parapsoriasis digitiforme comme partie intégrante du mycosis fongoïde [1] sur l'argument de l'analogie histopathologique avec ses formes débutantes (érythèmes « pré- » mycosiques), de fait indifférenciables sous le microscope. Toutefois, les éléments d'ordre évolutif issus de l'expérience clinique et des grandes séries sont bien en faveur de la bénignité du pronostic du parapsoriasis digitiforme. De fait, la plupart des auteurs considèrent le parapsoriasis digitiforme comme tout à fait différent du mycosis fongoïde, sans jamais d'évolution lymphomateuse avérée, sinon de façon exceptionnelle.

Malgré tout, certains parlent de « lymphome abortif » [4] pour concilier l'évolution chronique bénigne du parapsoriasis digitiforme avec des données microscopiques superposables au mycosis fongoïde débutant.

La mise en évidence, inconstante, d'une population lymphocytaire à caractère clonal dans le parapsoriasis digitiforme est une donnée

insuffisante pour trancher en faveur du caractère lymphomateux de l'infiltrat, tout comme son absence de détection ne permet pas d'exclure une telle évolution ultérieure [13].

Pour le moment, il manque des paramètres biologiques de la chronicité, de la régression ou au contraire de la progression tumorale et invasive [12, 19].

Le meilleur critère prédictif reste clinique, à la base de la distinction des deux types de parapsoriasis et du mycosis fongoïde lorsque les lésions sont suffisamment caractéristiques.

La discussion nosologique reste ouverte sur la séparation en entités distinctes ou sur un continuum pathologique du parapsoriasis digitiforme, du parapsoriasis poikilodermique et du mycosis fongoïde.

## Traitement

Le traitement des parapsoriasis en plaques n'a pas progressé au cours des 2 dernières décennies. Dans le parapsoriasis digitiforme, la discrétion habituelle des lésions et du prurit ainsi que la quiescence évolutive incitent à la modération thérapeutique, d'autant que les traitements n'ont qu'un impact limité. L'abstention thérapeutique peut se justifier en conseillant des produits d'hygiène cutanée non irritants et des crèmes émollientes vis-à-vis de la composante desquamative. Les dermocorticoïdes méritent d'être essayés pendant quelques semaines ou davantage s'ils s'avèrent efficaces. La photothérapie ultraviolette (UV) par PUVA ou UVBthérapie (UVB TL-01) peut être utilisée avec un succès transitoire. La chimiothérapie locale par chlorméthine (Caryolysine®) ou carmustine (Bicnu®) ne paraît pas indiquée.

Les traitements utilisés dans le parapsoriasis poikilodermique se rapprochent davantage de ceux utilisés pour le mycosis fongoïde de stade 1. La motivation à traiter est d'autant plus forte qu'on considère l'évolution lymphomateuse ultérieure comme un risque élevé, et donc surtout dans le cas des formes à composante atrophique marquée.

Les dermocorticoïdes sont peu efficaces et leur utilisation est limitée du fait de la composante atrophique de la dermatose.

La PUVAthérapie est habituellement très efficace dans le parapsoriasis poikilodermique [20], même dans des cas d'aspect histologique proche du mycosis fongoïde. La balnéoPUVAthérapie s'est montrée efficace aussi [8].

La chlorméthine (Caryolysine®) et la carmustine (Bicnu®), utilisées de façon topique comme dans le mycosis fongoïde, sont efficaces. Les applications sont quotidiennes sur la totalité du corps d'une solution dosée à 10 mg/60 mL. L'utilisation de carmustine est possible aussi par préparation magistrale dans de la vaseline à 0,4 % (100 mg de Bicnu® dissous dans 3 mL d'alcool absolu, incorporés à 25 g de vaseline) [21].

Le risque de myélosuppression est réduit en utilisant moins de 600 mg de carmustine par période de traitement et sans dépasser 100 mg par semaine [21].

Les réactions cutanées sont un érythème, fréquent après 4 semaines de traitement, les plis de flexion étant particulièrement sensibles. Une hyperpigmentation secondaire est fréquente et des télangiectasies peuvent se voir. Une réaction d'hypersensibilité de contact, observée plus souvent avec la chlorméthine qu'avec la carmustine, est dans la pratique la principale limite de ces traitements.

Les patients atteints de parapsoriasis en plaques doivent tous faire l'objet d'une surveillance régulière, adaptée selon les cas et particulièrement requise dans le cas de parapsoriasis poikilodermique.

## Références

- [1] Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an « abortive » one, it must be mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 562-566
- [2] Benmaman O, Sanchez JL. Comparative clinicopathological study on pityriasis lichenoides chronica and small plaque parapsoriasis. *Am J Dermatopathol* 1988 ; 10 : 189-196
- [3] Bonvalet D, Colau-Gohm K, Belaïch S, Civatte J, Degos R. Les différentes formes du parapsoriasis en plaques. À propos de 90 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 18-25
- [4] Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an « abortive cutaneous T-cell lymphoma » and is not mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 336-338
- [5] Burg G, Dummer R, Haeffner A, Kempf W, Kadin M. From inflammation to neoplasia: mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 949-952
- [6] Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 567-572
- [7] Degos R. Dermatologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1981
- [8] Fischer T, Skogh M. Treatment of parapsoriasis en plaques, mycosis fungoides, and Sezary's syndrome with trioxsalen baths followed by ultraviolet light. *Acta Derm Venereol* 1979 ; 59 : 171-173
- [9] Grosshans E. Le parapsoriasis en plaques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 865-867
- [10] Grosshans E. Assimilez-vous le parapsoriasis en grandes plaques à un mycosis fongoïde ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 935-938
- [11] Groupe de travail. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 207-225
- [12] Haeffner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 321-324
- [13] Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakurao K, Harada R, Nishikawa T. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 419-422
- [14] Kikuchi A, Naka W, Nishikawa T. Cutaneous T-cell lymphoma arising from parakeratosis variegata: long-term observation with monitoring of T-cell receptor gene rearrangements. *Dermatology* 1995 ; 190 : 124-127
- [15] Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 373-395
- [16] Menni S, Piccino R, Crosti L, Berti E. Parapsoriasis in two children. Clinical, immunophenotypic and immunogenotypic study. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 151-155
- [17] Osmundsen PE. Parapsoriasis en plaques. A follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1968 ; 48 : 345-354
- [18] Pimpinelli N, Santucci M, Ghersetich I, Brogelli L, Moretti S. Parapsoriasis in placche e micosi fungoide: una "parentella" non chiarita. Parapsoriasis en plaques and MF. An unclear relationship. *G Ital Dermatol Venereol* 1988 ; 123 : 329-335
- [19] Raskin CA. Small plaque parapsoriasis and mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1388
- [20] Rosenbaum MM, Roenigk HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaques. Long-term follow-up of 43 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 613-622
- [21] Zackheim HS, Epstein EH, McNutt NS, Grekin DA, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for mycosis fungoides and related disorders : a 10-year experience. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 363-367



# Prurit

L Misery  
F Cambazard

**Résumé.** – Le prurit est le principal signe fonctionnel en dermatologie. Son exploration est difficile. Sa physiopathologie demeure encore assez obscure. Ses causes sont très nombreuses, tantôt dermatologiques (première cause : dermatite atopique), tantôt extradermatologiques. Ainsi, de nombreuses maladies rénales, hépatiques, endocriniennes, hématologiques ou autres peuvent être à l'origine d'un prurit. Ailleurs, le prurit peut être lié au simple vieillissement cutané ou à des troubles psychologiques. Le traitement du prurit est important pour la qualité de vie du malade mais les possibilités thérapeutiques ne permettent pas toujours une sédation complète.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le prurit constitue un des signes cardinaux de la dermatologie. Il est le seul signe fonctionnel spécifique de cette spécialité. Le prurit peut être défini comme « une sensation déplaisante qui provoque le désir de se gratter » [50]. Les anglophones possèdent deux mots équivalents à prurit en français : *itch* désigne un prurit associé à une maladie cutanée alors qu'aucune dermatose n'est associée au *pruritus*. En pratique, les deux mots sont souvent employés comme synonymes. Le prurit n'est pas une douleur a minima ; il s'oppose d'ailleurs sur bien des points à la douleur (tableau I). Il existe néanmoins des sensations intermédiaires entre le prurit et la douleur, comme les paresthésies. Le prurit peut survenir au cours de nombreuses circonstances : maladies cutanées inflammatoires, accumulation de toxines (prurit cholestatique ou urémique), maladies générales (hémopathies, maladies endocriniennes, etc). Il peut être induit par des agents exogènes (produits chimiques, médicaments). Il peut être uniquement neurogénique ou psychogénique. Il peut être aigu ou chronique. L'appréciation de son intensité est difficile. Au même titre que la douleur ou l'asphyxie, il peut être à l'origine d'une souffrance importante. Les thérapeutiques actuelles ne sont pas toujours pleinement efficaces.

Tableau I. – Différences entre prurit et douleur.

	Prurit	Douleur
Geste en conséquence	grattage	retrait
Localisation	peau, semi-muqueuses	peau, semi-muqueuses, muqueuses
Effets de la chaleur	exacerbation	calme
Effets du froid	calme	exacerbation
Effets de morphiniques	exacerbation	calme
Seuil minimal	stimuli minimes	stimuli moyens

Laurent Misery : Praticien hospitalier.  
Frédéric Cambazard : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Service de dermatologie, hôpital Nord, avenue Albert-Raimond, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France.

## Physiopathologie

La sensibilité cutanée [48] est liée aux fibres C et Aδ du système nerveux dit sensitif ou somatique. Au niveau cellulaire, elle est liée à l'activation des neurones en réponse à des stimuli extérieurs de toute nature. Les cellules activées connaissent des modifications des champs électriques de leur membrane et produisent des neuromédiateurs (substance P et autres). L'information est reçue au niveau d'un récepteur puis elle est transmise aux ganglions sensitifs et à la moelle épinière. Elle remonte par les faisceaux spinothalamiques jusqu'au thalamus grâce à un deuxième neurone. Un troisième neurone conduit alors l'information jusqu'au cortex temporal. À tous les niveaux, il existe un contrôle dit « de porte » par des interneurons et un autocontrôle.

Les mécanismes du prurit [60] sont moins bien connus que ceux de la douleur. L'existence d'un récepteur spécifique du prurit est discutée. Des récepteurs spécifiques de type C ont toutefois été décrits [55]. Le prurit semble naître dans les terminaisons nerveuses libres épidermiques ou sous-épidermiques. Il est ensuite conduit par les fibres Aδ et surtout C, puis suit les voies habituelles de la sensibilité, transmis par l'influx nerveux et les neuromédiateurs. L'intégration centrale est importante mais le centre du prurit n'est pas clairement identifié. Un contrôle de porte existe probablement à différents niveaux, comme pour la douleur. D'ailleurs, le prurit sénile, mais peut-être aussi le prurit diabétique et certains prurits neurologiques, semblent être liés à une désafférentation [9].

L'histamine est loin d'être le seul médiateur impliqué dans le prurit [35, 62]. Elle peut même ne pas intervenir du tout dans certains prurits. Ceci explique pourquoi les antihistaminiques ne sont pas toujours efficaces. La substance P, la sérotonine et les prostaglandines sont aussi importantes que l'histamine. Le rôle d'autres neuromédiateurs, comme la somatostatine, le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) et le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), est aussi suspecté. Les morphiniques naturels (ou exogènes) peuvent induire un prurit. Récemment, il a été démontré que le prurit pouvait être induit par des cytokines telles que l'interleukine 2 et l'interféron α, et d'ailleurs calmé par des substances comme la ciclosporine. Certaines protéases (trypsine, papaïne) ou kinines (kalicrine, bradykinine) peuvent être pruritogènes [38].

## Exploration fonctionnelle

L'exploration fonctionnelle du prurit est difficile mais pourtant indispensable dans l'évaluation clinique et thérapeutique [40]. Actuellement, il n'existe pas de modèle in vitro de prurit. L'appréciation du prurit passe donc par des modèles in vivo, humains ou animaux. Elle est basée sur le ressenti du patient ou sur la mesure des mouvements de grattage.

### INDUCTION EXPÉRIMENTALE DU PRURIT

Le prurit est induit expérimentalement par l'injection dans le derme d'histamine, de sérotonine, de substance P, de composé 48/80, de kallitréine, de bradykinine, de papaine ou de trypsine ou par l'injection intraveineuse de morphiniques ou d'interleukine 2 [38]. Le prurit peut aussi être induit par de faibles courants électriques mais ceux-ci induisent souvent une douleur ou des paresthésies plutôt qu'un prurit. Ils peuvent même inhiber un prurit par stimulation de fibres afférentes [20]. L'esthésiomètre, constitué de fibres de Nylon® de différents calibres [63], est un nouveau moyen d'induire un prurit. La stimulation est obtenue en appliquant les fibres de Nylon® sur la peau.

### ASPECTS QUALITATIFS DU PRURIT [39]

Il n'existe pas de questionnaire standardisé sur le prurit comme pour la douleur. L'appréciation des aspects qualitatifs du prurit est donc basée sur les classiques examen clinique et interrogatoire. L'examen clinique montre les lésions de grattage (nombre, profondeur, localisation, disposition), des papules ou des nodules de prurigo, des lésions de dermatographisme, des lichénifications. Des signes cutanés ou généraux associés vont guider le diagnostic étiologique. Un aspect vernissé des ongles est en faveur d'un prurit ancien et intense.

L'interrogatoire doit essayer de bien discriminer ce qui est vraiment du prurit de ce qui correspond à des paresthésies ou des dysesthésies. Il doit préciser les caractères du prurit :

- date et mode de début (brutal ou progressif) ;
- facteurs déclenchants (stress, irritants, etc) ;
- évolution (aiguë, paroxystique ou chronique) ;
- chronologie (heure de la journée, période de l'année) ;
- intensité (gêne dans le travail, la vie quotidienne, la vie affective ou le sommeil) ;
- topographie et extension ;
- facteurs aggravants (hypersudation, sport, bains, douches, repas) ou calmants (froid, détente) ;
- contexte associé (maladies, toxiques) ;
- liens avec signes objectifs (avant, pendant ou après signes cutanés) ;
- existence ou non d'un prurit collectif ;
- effets des traitements.

### MESURE DE L'INTENSITÉ DU PRURIT [61]

L'intensité du prurit ne peut être appréciée que par l'interrogatoire du patient. L'appréciation par un observateur est une mauvaise méthode. La mesure de l'intensité du grattage n'est que le reflet indirect du prurit. La mesure de l'intensité du prurit est difficile car subjective, impossible pendant le sommeil et dépendante des conditions expérimentales (profondeur de l'injection d'un produit par exemple). Plusieurs méthodes d'évaluation de l'intensité du prurit ont néanmoins été proposées. Elles s'inspirent des échelles d'évaluation de la douleur.

Il existe aussi des techniques d'enregistrement du prurit. Le prurit est induit puis le patient indique ce qu'il ressent grâce à un crayon

ou un bouton relié à un potentiomètre [19]. Ceci est transcrit sur un graphique en fonction du temps, sur du papier millimétré.

### MESURE DE L'INTENSITÉ DU GRATTAGE [53]

L'appréciation du prurit par le grattage est beaucoup utilisée chez l'homme ou chez l'animal, mais a ses limites. Un prurit faible n'entraîne pas de grattage en dessous d'un seuil variable d'un sujet à l'autre. Des paresthésies, des dysesthésies et même la douleur peuvent induire le grattage. La présence de sondes à la surface du tégument peut être source de prurit ou gêner les mouvements.

L'intensité du grattage peut être appréciée indirectement par le nombre et la taille d'excoriations, de lésions de prurigo ou de lésions de dermatographisme. Mais elle est en général évaluée par l'observation de l'acte de se gratter, de préférence sur un enregistrement vidéo.

L'enregistrement du grattage est difficile car il s'agit d'une activité par définition irrégulière. La durée, la fréquence, l'intensité, la direction, l'amplitude et la localisation des actions de grattage sont très variables. Il est difficile de séparer un acte de grattage du suivant. Plusieurs dispositifs ont néanmoins été inventés afin de mesurer un ou plusieurs paramètres.

## Prurits dermatologiques [8]

Ce sont les prurits liés à une maladie cutanée. En présence de lésions cutanées, le patient ressent souvent un prurit ou l'induit par le grattage, même s'il ne souffre pas d'une dermatose réputée pruritogène, comme l'acné par exemple. Le prurit est alors essentiellement psychogène. Le psoriasis n'induit classiquement pas de prurit. Néanmoins, les psoriasiques se plaignent souvent de démangeaisons, surtout lorsque le facteur psychogène est prédominant ou dans certaines localisations (cuir chevelu, organes génitaux). Les dermatoses directement pruritogènes sont citées dans le tableau II [8]. La frontière entre dermatose et neuropathie n'est parfois pas claire, comme par exemple dans le prurigo nodulaire ou le prurit aquagénique. Dans ce chapitre, les différents prurits dermatologiques ne seront pas traités en détail, car chaque étiologie fait l'objet d'un chapitre spécifique dans le traité.

Le diagnostic est en général posé grâce à l'interrogatoire et l'examen clinique et, parfois, grâce à une biopsie. Une immunofluorescence directe et indirecte est nécessaire devant des lésions bulleuses. Des immunomarquages sont utiles en cas de suspicion de lymphome.

## Prurits non dermatologiques [39]

Les causes non dermatologiques de prurit sont référencées dans le tableau III. L'interrogatoire est souvent suffisant pour identifier une cause possible mais un bilan étiologique est parfois nécessaire.

### CAUSES MÉDICAMENTEUSES

Face à un prurit isolé, le premier réflexe doit être de rechercher une cause médicamenteuse (tableau IV). Le prurit sans véritable toxidermie associée peut apparaître plusieurs mois ou même années après l'introduction du traitement. Il peut disparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement incriminé. Les mécanismes physiopathologiques sont assez mal connus : cholestase, activation des mastocytes ou des fibres nerveuses [39].

### PRURIT URÉMIQUE

Il est lié à une insuffisance rénale chronique mais pas aiguë. Il serait présent chez 40 à 85 % des hémodialysés [4]. Il n'y a pas de facteur favorisante connu et son origine reste mystérieuse, probablement non univoque (xérose ? accumulation de métabolites dans la peau et/ou les fibres nerveuses ? hyperparathyroïdisme secondaire ?). Il est le plus souvent paroxystique. Il est localisé une fois sur deux.

Tableau II. – Dermatoses pruritogènes (d’après Bernhard <sup>[8]</sup> ).				
Dermatoses inflammatoires	Dermatoses infectieuses	Dermatoses génétiques	Dermatoses cancéreuses	Causes diverses
Dermatite atopique	Folliculites	Darier	Lymphomes	Xérose
Eczéma de contact	Gale	Maladie de Hailey-Hailey	Mélanome	Prurit anogénital
Prurigo	Pédiculoses	NEVIL		Érythème solaire
Pemphigoïdes	Piqûres d’insectes			Prurit sénile
Dermatite herpétiforme	Larva migrans			Prurit cholinergique
Urticaire	Autres parasitoses			Prurit adrénurgique
Dermographisme	Varicelle			Flushs
Mastocytose	Dermatophytie			Lichen amyloïde
Lichen plan	Candidose			Irritants
Miliaire	Impétigo			PUVAthérapie
Maladie de Gilbert	Dermatoses liées au VIH			Cicatrisation
Parapsoriasis				Prurit aquagénique
Pityriasis rubra pilaire				
Toxidermies				
Lucites				
Maladie de Grover				
Dermatoses gravidiques				
Maladie d’Ofuji				
Fox et Fordyce				
Dermite séborrhéique				
Dermatoses perforantes				

NEVIL : nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire ; VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

Tableau III. – Causes non dermatologiques de prurit.	
Insuffisance rénale chronique	
Cholestase	Lithiase biliaire Pancréatite Cancer du pancréas Métastases hépatiques ou pancréatiques Hépatites Cirrhose biliaire primitive Cholangite sclérosante primitive Cholestase gravidique
Hémopathies	Lymphomes hodgkiniens ou non Gammapathies bénignes ou malignes Maladie de Vaquez Mastocytose
Troubles endocriniens et métaboliques	Carence en fer Dysthyroïdies Hyperparathyroïdie Diabète Grossesse Tumeur carcinoïde
Prurits psychogènes	
Prurit sénile	
Autres	Cancers digestifs Cancers neurologiques Médicaments Troubles neurologiques Parasitoses Infection par le VIH Prurit aquagénique

VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

Il disparaît après tranplantation rénale et, occasionnellement, après dialyse. Le traitement est difficile <sup>[58]</sup>. Érythropoïétine, émollients, antihistaminiques, cholestyramine ou héparine donnent des résultats très décevants. Le charbon activé à 6 g par jour serait efficace <sup>[46]</sup>. Les

rayonnements ultraviolets B (UVB) permettent souvent une diminution du prurit mais leur utilisation doit être limitée chez ces patients immunodéprimés par l’insuffisance rénale et d’éventuels traitements immunosuppresseurs <sup>[6]</sup>.

PRURIT CHOLESTATIQUE

Le prurit est un signe précoce de cholestase chronique et précède parfois de plusieurs années les autres signes, cutanés ou non, des hépatopathies. Il prédomine sur les extrémités et les zones de frottement, s’intensifie la nuit et s’accompagne souvent d’une pigmentation cutanée respectant la zone médiodorsale <sup>[24]</sup>. Le diagnostic est aisé par le dosage des phosphatases alcalines, de la γ-glutamyl-transférase, du cholestérol et de la bilirubine. On suppose que le prurit serait lié à l’accumulation de sels biliaires <sup>[25]</sup> induisant une production exagérée d’opiacés d’origine hépatique <sup>[5]</sup>. Les principales causes de prurit cholestatique sont résumées dans le tableau III. Les plus fréquemment rencontrées sont l’hépatite C, les hépatites médicamenteuses et la grossesse. Il faut noter que la cirrhose éthylique et l’hémochromatose ne donnent habituellement pas de prurit.

En plus du traitement de l’étiologie, la cholestyramine (Questran®) est le traitement de référence <sup>[30]</sup>, à la dose de trois sachets par jour. Une amélioration est obtenue en 3-4 jours. Le traitement est contre-indiqué en cas d’obstruction complète des voies biliaires. Les effets secondaires sont nombreux. La rifampicine, en tant qu’inducteur enzymatique, est aussi utile <sup>[16]</sup>. On peut aussi préconiser les barbituriques <sup>[24]</sup> ou surtout la naloxone <sup>[5]</sup> et la photothérapie <sup>[13]</sup>.

PRURITS HÉMATOLOGIQUES

■ Lymphomes

Le prurit généralisé est un signe classique (30 % des patients) et précoce des lymphomes, en particulier de la maladie de Hodgkin. Il est souvent plus intense la nuit et est souvent classé à tort comme



Tableau IV. – Médicaments inducteurs de prurit isolé.

Antibiotiques	Bêtalactamines Érythromycine Colitsine Polymyxine B Sulfamides Métronidazole Loméfloxacin Nitrofurantoïnes
Antifongiques	Kétoconazole Miconazole
Antiviraux	Aciclovir
Antipaludéens	Chloroquine Halofantrine
Analgésiques et anti-inflammatoires	Opiacés Anesthésiques Anti-inflammatoires non stéroïdiens Sels d’or Pyritinol
Traitements hormonaux	Gestrogéniques Anabolisants Antithyroïdiens
Antidiabétiques	Chlorpropamide Tolbutamide
Traitements cardiovasculaires	β-bloqueurs Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine Clonidine Amiodarone Quinidine Diazoxide
Psychotropes	Imipramine Phénothiazines
Anticoagulants	Héparine Warfarine Coumadine
Diurétiques	Furosémide Thiazidiques
Dérivés vitaminiques	Rétinoïdes Vitamines B Acide nicotinique
Divers	Produits de contraste iodés Bléomycine Cimétidine Allopurinol

prurit psychogène ou prurigo nodulaire [54] et serait de mauvais pronostic. Il peut aussi exister au cours d’autres lymphomes ou gammopathies. Au cours des lymphomes épidermotropes, il est sévère et associé à des signes cutanés typiques.

■ **Maladie de Vaquez**

Au cours de cette polyglobulie comme au cours de polyglobulies bénignes, le prurit existe dans 70 % des cas. Il prend souvent mais pas toujours la forme d’un prurit aquagénique ou lié à la chaleur. Il peut précéder le diagnostic de plusieurs années [3]. Il peut être lié à la sécrétion de sérotonine et de prostaglandines mais aussi à une carence relative en fer [51]. Le traitement est étiologique mais aussi symptomatique par l’aspirine [23], l’interféron alpha [21] ou la PUVA thérapie [42].

■ **Mastocytose**

Les mastocytoses cutanées et systémiques peuvent s’accompagner de prurit [12], même en l’absence de lésion spécifique, du fait de la libération de nombreux médiateurs, en particulier de l’histamine. Le traitement est donc représenté par les antihistaminiques.

**PRURITS PARANÉOPLASIQUES**

Les prurits peuvent aussi être associés à des cancers « solides ». Le prurit est cependant rare au cours de cancers (0,67 %) [29]. Il est observé au cours de cancers bloquant les voies biliaires, primitifs (digestifs) ou secondaires.

Les tumeurs cérébrales [2] peuvent s’accompagner d’un prurit généralisé ou, curieusement, limité au nez.

Les carcinomes du poumon anaplasiques à petites cellules peuvent exceptionnellement être à l’origine d’un prurit, par la sécrétion inappropriée de parathormone (PTH) [59].

Le syndrome des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 peut être associé à un prurit localisé (amyloïdose cutanée ouotalgie parasthésique) [14].

Un prurit généralisé a été observé au cours de tumeurs carcinoïdes, cancers du sein, de la prostate, de l’utérus ou de la thyroïde, mais il s’agit de cas isolés et on ne peut exclure une simple coïncidence [39].

**PRURITS ENDOCRINIENS**

■ **Grossesse**

Le prurit gravidique est souvent associé à la cholestase et bénin, bien qu’invalisant. Il est surtout présent en fin de grossesse et guérit quelques jours après l’accouchement. Il peut s’accompagner d’un ictère dans 10 % des cas. Exceptionnellement, il peut s’associer à une carence d’absorption en vitamine K, pouvant conduire à des hémorragies chez la mère et le nouveau-né [22]. Un prurit de ce type peut aussi être observé lors de la prise d’œstrogéniques ou lors du syndrome prémenstruel [18].

Le prurigo gravidique peut perdurer plusieurs mois après l’accouchement. Ses causes ne sont pas claires.

Un prurit peut être le premier signe d’une dermite papuleuse et prurigineuse de la grossesse ou d’une pemphigoïde gestationis.

■ **Maladies thyroïdiennes**

L’hyperthyroïdie (essentiellement maladie de Basedow) s’accompagne d’un prurit dans 10 % des cas. Il peut être isolé ou associé à une urticaire.

L’hypothyroïdie peut s’accompagner d’un prurit lié à la sécheresse cutanée.

■ **Diabète**

C’est une cause classique mais finalement rare de prurit sine materia généralisé [43]. Il serait plutôt associé à des hyperglycémies modérées. Des démangeaisons localisées liées à une candidose semblent plus fréquentes.

■ **Maladies parathyroïdiennes**

Hyper- et hypoparathyroïdie peuvent être associées à un prurit.

**PRURITS D’ORIGINE MÉTABOLIQUE**

Le prurit associé à une hypercalcémie survient généralement dans un contexte d’hyperparathyroïdie alors que celui lié à l’hyperuricémie est en fait toujours lié à une hémopathie.

La carence en fer est une cause relativement fréquente de prurit [34], généralisé ou anogénital. Le prurit précède ou accompagne l’anémie [1].

**PRURITS NEUROLOGIQUES**

Plusieurs maladies du système nerveux central peuvent donner lieu à un prurit : tumeurs cérébrales [2], sclérose en plaques [33], accidents vasculaires cérébraux et anévrismes [31], abcès cérébraux [57], lésions [32] ou compressions médullaires [49].

Au cours de laotalgie parésthésique<sup>[7]</sup>, il existe un prurit et/ou des parésthésies localisés dans le dos. Des atteintes similaires ont été décrites dans d'autres régions, comme par exemple la cruralgie parésthésique.

### PRURITS D'ORIGINE INFECTIEUSE

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le prurit est un signe fréquent, isolé ou associé à des signes cutanés variés. Un prurit isolé doit faire rechercher systématiquement une infection par le VIH<sup>[56]</sup>.

Un prurit isolé ou seulement associé à une hyperéosinophilie doit faire rechercher une parasitose : anguillulose, filariose, ascaridiose, oxyurose, trichocéphalose, trichinose, larva migrans, distomatose, bilharziose, échinococcose, kyste hydatique, tæniase.

### PRURIT AQUAGÉNIQUE

Il survient 1 à 5 minutes après le contact avec l'eau. Il dure 10 à 120 minutes et peut être intense. L'examen ne retrouve aucun signe objectif (à la différence de l'urticaire aquagénique)<sup>[28]</sup>. Il peut être isolé (prurit cholinergique) ou associé à une polyglobulie<sup>[3, 23]</sup>, à un syndrome hyperéosinophilique<sup>[44]</sup> ou à une leucémie lymphoblastique<sup>[47]</sup> ou à une myélodysplasie<sup>[27]</sup> ; ces hémopathies pouvant se révéler des années après le début du prurit. L'alcalinisation de l'eau peut être utile (25 à 200 g de bicarbonate de soude dans une baignoire)<sup>[11]</sup>. Il peut être traité par anti-H<sub>1</sub>, UVB, UVA, aspirine, propranolol ou capsaïcine topique<sup>[28, 39]</sup>.

### PRURIT SÉNILE

Ce diagnostic est posé chez un sujet de plus de 70 ans, après avoir éliminé toutes les autres causes. Le prurit est déclenché par les stimulus habituels (chaleur, laine, etc) ou permanent. Sa physiopathogénie est discutée : sécheresse cutanée ? Désafférentation ? Accumulation de déchets métaboliques dans la peau ou les nerfs ? Son traitement est pratiquement impossible, alors que son retentissement physique (prurigo) ou psychique (dépression) peut être très important.

### PRURIT PSYCHOGÈNE

Ce diagnostic doit être posé après élimination de toute cause organique et avec des éléments cliniques en faveur d'un trouble psychiatrique. Il doit être systématiquement évoqué avec le patient, qui a souvent une opinion justifiée ou non mais toujours intéressante. Le prurit psychogène peut être isolé, associé à une carence affective, et parfois à des signes de dépression ou, plus rarement, d'hypocondrie, d'anorexie mentale, d'hystérie ou de psychose.

Un traitement par hydroxyzine ou doxépine est souvent efficace. On peut y associer des émoullients ou apprendre au patient à remplacer le geste de grattage par l'application d'un antiprurigineux. Une psychothérapie ou un traitement psychotrope peuvent être entrepris.

Quoi qu'il en soit, il existe une composante psychique pour tout prurit, organique ou non, dans la mesure où le vécu d'un prurit est très variable d'un sujet à l'autre et souvent sans rapport avec l'intensité supposée en fonction de l'étiologie.

## Bilan étiologique

Dans la mesure du possible, le bilan étiologique doit être orienté par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Cependant, il arrive assez souvent que le clinicien n'ait aucune piste ou qu'il souhaite éliminer toute cause organique avant de poser le diagnostic de prurit psychogène. Un bilan biologique standard est proposé.

### Examens complémentaires utiles

- Biopsie de peau<sup>(1)</sup> (avec immunofluorescence si le sujet est âgé)
- Numération-formule des plaquettes, numération CD4/CD8<sup>(1)</sup>
- Sédimentation globulaire (VS), protéine C réactive
- Urée, créatinine
- Bilan hépatique
- Glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée<sup>(1)</sup>
- Calcémie
- Fer sérique, ferritine
- Hormone thyroïdienne
- Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines<sup>(1)</sup>
- Sérologie du virus de l'immunodéficience humaine
- Sérologie du virus de l'hépatite (VH) A<sup>(1)</sup>, VHB<sup>(1)</sup> et VHC<sup>(1)</sup>
- Sérologie amibe<sup>(1)</sup>, douve<sup>(1)</sup>, Toxocara<sup>(1)</sup>
- Examen parasitologique des selles
- Radiographie thoracique<sup>(1)</sup>
- Échographie abdominale<sup>(1)</sup>
- Sérologie

<sup>(1)</sup> Examen uniquement pratiqué en cas d'éléments d'orientation.

## Traitement

### TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Dans la mesure du possible, il faut bien entendu supprimer la cause du prurit.

Il faut aussi éviter tout ce qui peut favoriser l'apparition ou l'exacerbation du prurit. Pour la toilette, il faut préférer les douches courtes aux bains, éviter les détergents et les savons acides et privilégier les savons surgras ou alcalins. Des émoullients doivent être appliqués après la toilette et les applications peuvent être renouvelées dans la journée. Le coton est mieux adapté que d'autres textiles, en particulier la laine. Les vêtements trop serrés ou trop chauds doivent être évités. Les excitants (alcool, café, thé, épices), les boissons chaudes et les fruits acides favorisent aussi le prurit. Afin d'éviter les lésions de grattage, les ongles doivent être coupés courts.

### TRAITEMENTS LOCAUX

Les antiprurigineux locaux apportent souvent un soulagement temporaire mais appréciable. En cas de prurit paroxystique, il faut apprendre au malade à remplacer le grattage par leur application, ce qui peut permettre de casser le cercle vicieux prurit-grattage-prurit.

L'eau fraîche est le plus simple des antiprurigineux locaux. Des préparations magistrales à base de camphre, de menthol ou de phénol peuvent être prescrites, ainsi que des produits commercialisés (Gel fluide de Calamine®, Sédax®, Sédagel®, Trixera®, etc). Ces produits contiennent souvent du glycolle ou des acides gras essentiels.

La capsaïcine<sup>[45]</sup> est très efficace. Elle n'est pas encore commercialisée en France mais des préparations magistrales sont possibles. Les premières applications sont un peu douloureuses mais la sédation est obtenue en quelques jours.

La doxépine<sup>[17]</sup>, par son action antihistaminique et anticholinergique, est aussi efficace. Pour l'instant, cet antidépresseur n'est pas encore commercialisé en France sous forme topique (préparation magistrale à 5 %).

Les corticoïdes locaux sont essentiellement efficaces sur les lésions inflammatoires mais peuvent être utiles dans tous les types de prurit. Leur utilisation doit toutefois être limitée dans le temps et l'espace.

Les UVA ou B ont une action antiprurigineuse dans des circonstances très variées<sup>[15, 26, 37]</sup>. Les séances doivent être suivies de l'application d'émoullients car la xérose suivant la PUVAthérapie ou l'UVB-thérapie est une cause classique de prurit.

## TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

L'histamine étant un des principaux médiateurs du prurit, les antihistaminiques sont les médicaments les plus utilisés. Néanmoins, ils sont partiellement ou totalement inefficaces sur certains prurits. Ceux qui sont spécifiques des récepteurs H<sub>1</sub> sont indiqués, les anti-H<sub>2</sub> pouvant être toutefois utiles, à la différence des anti-H<sub>3</sub>. Les anti-H<sub>1</sub> de première génération sont sédatifs, alors que ceux de deuxième génération ne le sont pas. Néanmoins, ceux de première génération sont particulièrement indiqués en cas de composante psychogène. Les antihistaminiques sont très bien tolérés. Ceux qui ont une action anticholinergique sont contre-indiqués en cas de glaucome ou d'adénome prostatique. Certains antihistaminiques non sédatifs (floxafédine ?, mizolastine) peuvent allonger l'espace QT à l'électrocardiogramme (ECG). Ils sont donc contre-indiqués chez les sujets qui ont des troubles du rythme et la coprescription avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques doit être évitée.

Pour l'instant, il n'est pas recommandé de faire un ECG systématique, même chez les sujets âgés.

Plusieurs psychotropes ont une action antiprurigineuse<sup>[41]</sup>, qu'ils soient neuroleptiques (butyrophénone), anxiolytiques (hydroxyzine), antidépresseurs (doxépine, fluoxétine), barbituriques (phénobarbital).

La naloxone, antagoniste des opiacés, est essentiellement utilisée dans les prurits d'origine hépatique<sup>[10]</sup>.

Les antagonistes des récepteurs de type 3 de la sérotonine ont un intérêt dans les prurits d'origine rénale<sup>[5]</sup>.

L'acupuncture<sup>[36]</sup>, l'autohémothérapie, la crénothérapie, les techniques de relaxation, les psychothérapies (psychanalyse, psychothérapie de soutien ou comportementale) ou même les placebos ont parfois un effet remarquable. Dans tous les cas, il est important d'écouter le patient et de démonter le cercle vicieux prurit-vécu anxiogène ou dépressogène-prurit.

## Références

- [1] Adams SJ. Iron deficiency, serum ferritin, generalized pruritus and systemic disease: a case controlled study. *Br J Dermatol* 1989; 121 (suppl 34) : 15
- [2] Andreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumors of the brain. *Br J Dermatol* 1975; 92 : 675-678
- [3] Archer CB, Camp RD, Greaves MN. Polycythæmia vera can present with aquagenic pruritus. *Lancet* 1988; 1 : 1451
- [4] Bencini PL, Montagnino G, Citterio A et al. Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron* 1989; 40 : 784-789
- [5] Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992; 102 : 544-549
- [6] Berne B, Vahlquist A, Fischer T, Danielson BG, Berne C. UV treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur J Clin Invest* 1984; 14 : 203-206
- [7] Bernhard JD. Macular amyloidosis, notalgia paresthetica and pruritus: three sides of the same coin? *Dermatologica* 1991; 183 : 53-56
- [8] Bernhard JD. Pruritus in skin diseases. In : Bernhard JD ed. *Itch. Mechanisms and management of pruritus*. New York : McGraw-Hill, 1994 : 37-67
- [9] Bernhard JD. Phantom itch, pseudophantom itch, and senile pruritus. *Int J Dermatol* 1995; 36 : 856-857
- [10] Bernstein JE, Swift RM, Soltain K, Lorincz AL. Antipruritic effect of an opiate antagonist naloxone hydrochloride. *J Invest Dermatol* 1982; 78 : 82-83
- [11] Bircher AJ. Water inducing itch. *Dermatologica* 1990; 181 : 83-87
- [12] Cambazard F, Souteyrand P, Pierini AM. Les mastocytoses de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1982; 29 : 17-25
- [13] Cerio R, Murphy GM, Sladen GE, Mac Donald DM. A combination of phototherapy and cholestyramine for the relief of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 1987; 116 : 265-267
- [14] Chabre O, Labat-Moleur F, Berthod F, Tarel V, Stoeber P, Sobol H et al. Atteinte cutanée associée à la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (syndrome de Sipple) : un marqueur clinique précoce. *Presse Méd* 1992; 21 : 299-303
- [15] Crosby DL. Phototherapy for geriatric pruritus. *J Geriatr Dermatol* 1995; 3 : 24-31
- [16] Cynamon HA, Andres JM, lafrate RP. Rifamicin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98 : 1013-1016
- [17] Drake LA, Fallon JD, Sober A and the doxepin study group. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 : 613-616
- [18] Drill VA. Benign cholestatic jaundice of pregnancy from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 66 : 589-593
- [19] Ekblom A, Fjellner B, Hansson P. The influence of mechanical vibratory stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pruritus induced by histamine. *Acta Physiol Scand* 1984; 122 : 361-367
- [20] Ekblom A. Some neurophysiological aspects of itch. *Semin Dermatol* 1995; 14 : 262-270
- [21] Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B, Vinelli N. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alpha. *Am J Hematol* 1993; 43 : 316-318
- [22] Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95 : 1137-1143
- [23] Fjellner B, Hagermark O. Pruritus in polycythemia rubra vera. Treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol* 1979; 59 : 505-512
- [24] Garden J, Ostrow J, Roenigk H. Pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dermatol* 1985; 121 : 1415-1420
- [25] Ghent CN. Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver not the skin. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 : 117-118
- [26] Goin I, Lessana-Leibowitch M, Fortier P et al. Successful treatment of the pruritus of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome with psoralen plus ultraviolet A therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 : 511-513
- [27] Grath MC, Greaves MW. Aquagenic pruritus and the myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123 : 414-415
- [28] Handsfield-Jones SE, Greaves MW. Aquagenic pruritus: update on diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 1991; 125 (suppl 38) : 13
- [29] Higgins EM, Du Vivier AW. Cutaneous manifestations of malignant disease. *Br J Hosp Med* 1992; 48 : 558-561
- [30] Khandewal M, Malet PF. Pruritus associated with cholestasis. A review of pathogenesis and management. *Dig Dis Sci* 1994; 39 : 1-8
- [31] King CA, Huff FJ, Jorizzo JL. Unilateral neurogenic pruritus: paroxysmal itching associated with central nervous system lesions. *Ann Intern Med* 1982; 97 : 222-223
- [32] Kinsella LJ, Carney-Godley K, Feldman E. Lichen simplex chronicus as the initial manifestation of intramedullary neoplasm and syringomyelia. *Neurosurgery* 1992; 30 : 418-421
- [33] Koeppel MC, Bramont C, Ceccaldi M, Habib M, Sayag J. Paroxysmal pruritus and multiple sclerosis. *Br J Dermatol* 1993; 129 : 597-598
- [34] Lazo S, Guzman F, Ferez Arallano JL, Pastor T et al. Sidéropénie et prurit. *Sem Hôp Paris* 1988; 64 : 2723-2724
- [35] Lerner EA. Chemical mediators of itching. In : Bernhard JD ed. *Itch. Mechanisms and management of pruritus*. New York : McGraw-Hill, 1994 : 23-35
- [36] Lundenberg T, Bondesson L, Thomas M. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Br J Dermatol* 1987; 117 : 771-777
- [37] Menage HD, Norris PG, Hawk JL et al. The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1993; 129 : 163-165
- [38] Misery L. Fonction sensorielle. In : Agache P éd. *Explorations fonctionnelles cutanées*. Paris : Doin, 2000 (sous presse)
- [39] Misery L, Cambazard F. Les prurits généralisés non dermatologiques. In : Rousset H, Vital-Durand D éd. *Diagnostics difficiles en médecine interne*. Paris : Maloine, 1999 : 861-874
- [40] Misery L, Cambazard F. Exploration fonctionnelle quantitative : prurit. In : Agache P éd. *Explorations fonctionnelles cutanées*. Paris : Doin, 2000 (sous presse)
- [41] Misery L, Claudy A. Prurit anal : nouveaux concepts physiopathologiques, implications thérapeutiques. *Lyon Méd* 1995; 125 : 12-13
- [42] Morison WC, Nesbitt JA. Oral psoralen photochemiotherapy for pruritus associated with polycythemia vera and myelofibrosis. *Am J Hematol* 1993; 42 : 409-410
- [43] Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986; 9 : 273-275
- [44] Newton JA, Singh AK, Greaves MW, Spry CJ. Aquagenic pruritus associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 122 : 103-106
- [45] Paul C, Chosidow O, Francès C. La capsaïcine en dermatologie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993; 120 : 563-570
- [46] Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW et al. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 1980; 93 : 446-448
- [47] Ratvanel R, Burrows N, Marcus R, Norris P. Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1993; 129 : 348-349
- [48] Reznik M. Structure et fonctions du système nerveux cutané. *Pathol Biol* 1996; 44 : 831-837
- [49] Rongioletti F. Pruritus as presenting sign of cervical rib. *Lancet* 1992; 339 : 55
- [50] Rothman R. Physiology of itch. *Physiol Rev* 1941; 21 : 357-381
- [51] Roujeau JC. Prurit de l'insuffisance rénale chronique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986; 113 : 265-268
- [52] Salem HT, Van Der Weyden MB, Young IF et al. Pruritus and severe iron deficiency in polycythæmia vera. *Br Med J* 1982; 285 : 91
- [53] Savin J. The measurement of scratching. *Semin Dermatol* 1995; 14 : 285-289
- [54] Schelnitz LS, Paller AS. Hodgkin's disease manifesting as prurigo nodularis. *Pediatr Dermatol* 1990; 7 : 136-139
- [55] Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17 : 8003-8008
- [56] Shapiro RS, Samorodin C, Hood AF. Pruritus as presenting sign of acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16 : 1115-1117
- [57] Sullivan MJ, Drake ME. Unilateral pruritus and nocardia brain abscess. *Neurology* 1984; 34 : 828-829
- [58] Tan J, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25 : 811-818
- [59] Thomas S, Harrington C. Intractable pruritus as presenting symptom of carcinoma of the bronchus. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8 : 459-462
- [60] Tuckett RP. Neurophysiology and neuroanatomy of pruritus. In : Bernhard JD ed. *Itch. Mechanisms and management of pruritus*. New York : McGraw-Hill, 1994 : 1-22
- [61] Wahlgren CF. Measurement of itch. *Semin Dermatol* 1995; 14 : 277-284
- [62] Wallengren J. The pathophysiology of itch. *Eur J Dermatol* 1993; 3 : 643-647
- [63] Weinstein CD, Drozdenko R, Weinstein S, Spivak H. A new noninvasive method to evaluate the antipruritic efficacy of over-the-counter skin care products. *J Soc Cosmet Chem* 1995; 46 : 53-65



# Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie

JJ Guilhou

**Résumé.** — Le psoriasis est une dermatose érythématosquameuse d'évolution chronique. Les lésions, de taille variable, réalisent le plus souvent des plaques qui peuvent être localisées ou généralisées à tout le tégument. Leurs localisations les plus caractéristiques sont les coudes, les genoux, le cuir chevelu, la région lombaire et les ongles, mais les plis et les muqueuses peuvent également être intéressés. Les formes graves sont érythrodermiques, pustuleuses ou arthropathiques.

L'histologie associe une hyperplasie épidermique, des troubles de la différenciation des kératinocytes et des phénomènes inflammatoires dermiques. Les mécanismes pathogéniques sont imparfaitement connus en dehors des deux extrémités de la chaîne : prolifération du kératinocyte et terrain génétique. Entre les deux, les hypothèses actuelles mettent en avant le rôle de facteurs promitotiques produits par les lymphocytes activés par des antigènes ou des superantigènes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le psoriasis est une des dermatoses les plus fréquentes : il atteint 2 à 3 % de l'ensemble de la population, soit plus de 1 million de Français.

L'affection serait connue depuis l'Antiquité mais était mal individualisée et décrite sous diverses appellations : lèpre (Bible), impétigo (Celse). C'est Galien qui le premier aurait utilisé le terme de « psoriasis » (du grec « *psora* », prurit) pour une éruption prurigineuse du scrotum. Par la suite, Hippocrate a classé le psoriasis dans les éruptions squameuses. Mais il fallut attendre Willan en 1805 et Hebra en 1841 pour une description exacte de la maladie dont les divers aspects cliniques et histologiques seront ensuite progressivement précisés.

C'est en 1963 que Van Scott et Ekel<sup>[51]</sup> démontrèrent l'état hyperprolifératif des kératinocytes dans la lésion. Les innombrables travaux biologiques qui ont fait suite à cette découverte ont apporté de nombreuses notions physiopathologiques mais n'ont pas permis jusqu'à présent de déterminer l'origine exacte de la prolifération, même si le rôle des lymphocytes est actuellement privilégié.

On peut définir le psoriasis comme une dermatose érythématosquameuse d'évolution chronique survenant sur un terrain génétique particulier.

## Clinique

### FORME CLASSIQUE DU PSORIASIS VULGAIRE

Généralement, le psoriasis est peu ou pas prurigineux. Un prurit sévère est cependant rencontré dans 30 % des cas et peut traduire un terrain psychologique dépressif ou être provoqué par les thérapeutiques externes.



1 Lésion élémentaire érythématosquameuse avec érythème prédominant.

### ■ Lésion élémentaire

Il s'agit d'une tache érythématosquameuse arrondie ou ovale dont l'aspect permet à lui seul de porter le diagnostic (fig 1).

### Couche squameuse superficielle

Elle est particulièrement évidente sur les éléments n'ayant subi aucun traitement local : le plus souvent de couleur blanchâtre et terne, elle est parfois nacrée ou micacée. Sa surface peut être lisse ou rugueuse, légèrement en relief par rapport à la peau saine voisine.

Les squames sont sèches, de dimensions et d'épaisseur inégales, petites et fines, de type pityriasique, ou larges et épaisses prenant au maximum un aspect ostréacé (fig 2). Elles peuvent masquer la totalité de la tache érythémateuse ou ne la recouvrir qu'en partie, la laissant apparaître en périphérie.

Le grattage méthodique des squames à la curette permet de constater :

Jean-Jacques Guilhou : Professeur de dermatologie, chef de service, service de dermatologie et phlébologie, hôpital Saint-Éloi, 34295 Montpellier, France.



2 Lésion très kératosique d'aspect ostréacé.



3 Psoriasis en gouttes.

– d'abord le *signe de la « tache de bougie »*, blanchiment très net de la lésion dès que l'on enlève les couches superficielles friables ;  
 – ensuite, le *signe de la « rosée sanglante »* (*signe d'Auspitz*) lorsque l'on enlève la pellicule inférieure, dite décollable, dont la consistance et l'adhérence au plan profond sont nettement plus grandes ; cette rosée sanglante apparaît comme une ponctuation de fines gouttelettes hémorragiques traduisant la mise à nu des papilles dermiques.

#### Tache érythémateuse

Située sous la couche squameuse, elle peut être spontanément visible à la périphérie des squames ou par transparence. Mais il faut parfois la rechercher en enlevant la couche squameuse.

Cette tache bien limitée, lisse, sèche, disparaît à la vitropression. Sa couleur rosée est souvent caractéristique mais, dans certains cas, il peut s'agir d'un rouge plus soutenu, congestif, surtout à la suite de diverses thérapeutiques locales plus ou moins agressives. Elle est parfois entourée d'un halo clair (*anneau de Wornoff*) qui serait dû à la présence d'inhibiteurs de l'inflammation.

La lésion peut prendre un caractère nettement papuleux dans certaines formes particulières de psoriasis en gouttes ou à la périphérie des psoriasis circinés.

### ■ Groupement et topographie des lésions

#### • Nombre

Le nombre est très variable : il est rare que la lésion élémentaire soit isolée (psoriasis en plaque isolée) ; le plus souvent, les éléments sont multiples, parfois diffus.

#### • Dimension

La dimension permet de séparer les psoriasis :

– *en points* (« *punctata* ») ou *en gouttes* (« *guttata* ») de quelques millimètres de diamètre ; il s'agit là souvent de psoriasis éruptifs de l'enfant ou de l'adolescent, parfois précédés d'un épisode rhinopharyngé (fig 3) ;

– *nummulaires* (du latin : *nummus*, pièce de monnaie) à éléments de quelques centimètres de diamètre, à centre souvent plus clair et à périphérie active ;

– *en plaques*, de contour plus ou moins géométrique ou circiné et pouvant occuper de larges surfaces (fig 4).



4 Psoriasis diffus en plaques, nummulaire et en gouttes.

Au maximum, le psoriasis atteint tout le tégument ; c'est le psoriasis généralisé ou « *universalis* » qui prend l'aspect d'une érythrodermie et qui sera étudié au chapitre des psoriasis graves (cf infra).

#### • Topographie

La topographie des lésions a un grand intérêt pour le diagnostic. Le psoriasis siège souvent de façon symétrique sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs : coude et bord cubital de l'avant-bras ; genou et régions pré-tibiales ; région lombosacrée ; cuir chevelu.

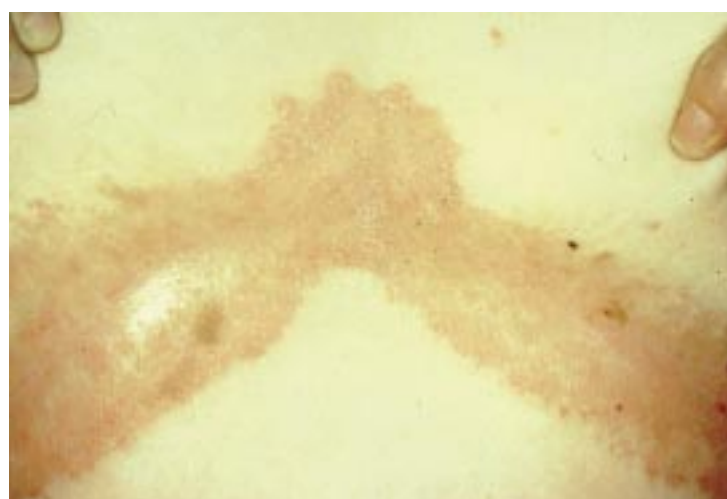
Les localisations plus particulières de la maladie seront étudiées avec les formes topographiques.

### ■ Évolution habituelle de la maladie

Le psoriasis peut débuter à tout âge, mais l'âge du début suit une courbe bimodale avec un pic dans l'adolescence (psoriasis de type I, souvent familial et associé à Cw6) et un pic moins important (un tiers des cas environ) vers l'âge de 50 ans (psoriasis de type II, rarement familial et non associé à Cw6).



5 Séquelles achromiques avec activité périphérique de la lésion.



6 Psoriasis inversé des plis sous-mammaires.

C'est une maladie chronique qui évolue par poussées, dont la durée varie de plusieurs semaines à plusieurs mois et dont la survenue est imprévisible. La fréquence des poussées est également très variable. Certains sujets n'ont, au cours de leur existence, que des manifestations très espacées, alors que d'autres ont des poussées subintrantes donnant à la dermatose un aspect pratiquement continu.

À chaque poussée, on peut noter la réapparition ou l'extension de plaques anciennes alors que de nouveaux éléments peuvent apparaître.

Lors des rémissions, la tache pâlit et peut disparaître complètement. Cependant, le plus souvent persistent des éléments discrets des coudes et des genoux qui permettent d'authentifier la maladie. Des séquelles achromiques (fig 5) ou pigmentées peuvent se rencontrer, surtout à la suite de diverses thérapeutiques (réducteurs, ultraviolets, antimitotiques).

Les rémissions sont plus fréquentes en saison estivale en raison de l'effet bénéfique des rayons ultraviolets. Cependant, il existe des psoriasis photosensibles (environ 5 % des cas), aggravés par l'exposition solaire et rencontrés essentiellement chez des sujets de phototype clair et d'âge avancé.

La plupart des études modernes utilisent un index de sévérité (*psoriasis area severity index* [PASI]) dont le score tient compte de l'érythème, de l'importance des squames, de l'épaisseur et de l'étendue des lésions. Cet index n'a qu'une valeur relative car il ne tient pas compte du retentissement fonctionnel, social et psychologique de la maladie, pas plus que de son évolutivité. À cet égard, il convient de distinguer :

- les *psoriasis aigus évolutifs* caractérisés par l'extension périphérique des plaques ou l'apparition de nouvelles lésions punctiformes ;
- les *psoriasis chroniques stables* à lésions érythémato-squameuses identiques à elles-mêmes pendant plusieurs semaines ou mois ;
- les *psoriasis en rémission* dont les lésions ont partiellement ou totalement disparu.

## FORMES CLINIQUES PLUS PARTICULIÈRES

### ■ Formes symptomatiques

Elles sont nombreuses :

- selon la taille et le nombre des lésions (cf supra) ;
- selon la morphologie : psoriasis circiné, psoriasis folliculaire avec kératose pilaire difficile à distinguer du pityriasis rubra pilaire ;
- selon l'intensité de l'hyperkératose : psoriasis ostréacé, rochers psoriasiques du cuir chevelu (blocs cornés aisément palpables).

### ■ Formes topographiques

#### Psoriasis des plis

Au lieu d'apparaître sur les faces d'extension et sur les points particulièrement exposés aux contacts extérieurs, le psoriasis peut se développer sur les faces de flexion, d'où le nom de « psoriasis inversé ». Cette forme topographique doit être évoquée devant tout intertrigo de durée prolongée.

Les lésions siègent dans le pli interfessier, les plis inguinaux et la région génitale, les zones sous-mammaires (fig 6), l'ombilic et, plus rarement, dans les creux poplités ou les creux axillaires, et même dans les espaces interdigitaux plantaires.

L'éruption est souvent formée d'une plaque continue, d'un rouge vif, brillante et lisse, peu ou pas squameuse et à bordure très bien dessinée. Parfois existe un suintement lié à la macération ou des fissures particulièrement douloureuses. Le psoriasis ombilical est très fréquent et peut prendre l'aspect d'une omphalite à laquelle s'associent des lésions de la marge de l'ombilic recouvertes de squames jaunâtres d'allure séborrhéique. Le psoriasis interorteils est souvent hyperkératosique, d'aspect circureux.

Le diagnostic de ces psoriasis inversés est facile lorsque existent, à distance, des éléments psoriasiques caractéristiques. Il est, en revanche, bien plus difficile lorsque l'atteinte des plis constitue, à elle seule, la totalité de la maladie. Cependant, la chronicité des lésions ou leur caractère récidivant doivent attirer l'attention.

#### Psoriasis du cuir chevelu et du visage

Le psoriasis du cuir chevelu est une des formes les plus communes de la maladie. Souvent associé à des lésions diffuses, il est parfois isolé.

Il réalise soit des plaques circonscrites de taille variable, soit une véritable carapace recouvrant la totalité du cuir chevelu (fig 7).

Les éléments sont de forme régulière, arrondis, bien limités, couverts de larges squames sèches qui n'engluent pas les cheveux qui les traversent ; ceci, en théorie, permet de différencier le psoriasis de la dermatite séborrhéique. Cependant, les lésions sont souvent humides, prurigineuses, irritées, bordées à la lisière du cuir chevelu par une bande érythémateuse couverte de squames grasses (psoriasis séborrhéique). En l'absence d'autres localisations, le diagnostic est alors impossible à porter avec certitude. En principe, le psoriasis du cuir chevelu n'est pas alopeciant, bien que les alopecies circonscrites puissent se rencontrer dans les formes très kératosiques.

Le psoriasis du visage est rare, généralement discret et peu caractéristique, sauf chez l'enfant chez qui les lésions en gouttes ou nummulaires sont souvent florides. Il peut prendre l'aspect d'eczématides séborrhéiques. Le psoriasis de l'oreille est classique :





7 Psoriasis diffus du cuir chevelu.

atteinte de la conque et du conduit auditif externe, lésions sus- et rétroauriculaires pouvant être provoquées par le traumatisme des branches de lunettes.

### Psoriasis palmoplantaire

Là aussi, le diagnostic est fort délicat lorsque les lésions sont isolées. Elles sont souvent bilatérales.

#### • Type habituel

Il forme des taches, de contour arrondi, parfois polycycliques, nettement limitées, recouvertes de squames jaunâtres, sèches et dures. Aux mains, elles débordent souvent sur les poignets où l'aspect psoriasique est plus caractéristique.

#### • Cors (ou clous) psoriasiques

Ce sont des élevures, de teinte grisâtre, de consistance dure, dont le centre peut s'exfolier et laisser une légère dépression discoïde. Ces clous psoriasiques, qui peuvent être entourés d'une aréole érythémateuse, sont essentiellement localisés sur les éminences thénar et hypothénar.

#### • Kératodermie psoriasique diffuse

Elle recouvre les paumes et les plantes d'une carapace kératosique qui peut être dure et épaisse. La nette limitation des lésions dont le contour est circiné, la présence d'une base rosée, peuvent suggérer l'étiologie psoriasique de cette kératodermie (fig 8). Elle est généralement compliquée de fissures profondes, douloureuses, qui empêchent les mouvements de la main ou gênent la marche. Les lésions peuvent être localisées à la circonférence des talons, réalisant l'« hyperkératose talonnière fissurée ».

#### • Pulpites sèches palmaires ou plantaires

Elles ont fréquemment une étiologie psoriasique. La peau est inconstamment érythémateuse, recouverte de très fines squames et sillonnée de discrètes crevasses. La consistance, à la palpation, rappelle celle du celluloid.

### Psoriasis des ongles

Il est très fréquent (de 30 à 50 % des cas) et s'associe le plus souvent à un psoriasis cutané. Parfois, cependant, il peut être isolé et de diagnostic plus difficile justifiant, dans des cas exceptionnels, une biopsie unguéale. Toutes les structures de l'appareil unguéal peuvent être intéressées, ce qui explique le polymorphisme de la symptomatologie.

#### • Dépressions ponctuées cupuliformes

Elles constituent les manifestations les plus caractéristiques. Lorsqu'elles sont diffuses, elles réalisent l'aspect d'ongle en « dé à coudre » (fig 9). Elles peuvent être disposées en lignes transversales, réalisant des sillons généralement multiples.



8 Kératodermie plantaire psoriasique.



9 Ongle en « dé à coudre ».



10 Onycholyse psoriasique.

#### • Rugosité (trachyonychie)

Avec perte de la transparence de l'ongle et leuconychie, elle peut être localisée à un appareil unguéal ou atteindre la totalité des ongles. Elle s'accompagne généralement d'une grande friabilité avec effritement de la tablette.

Les deux aspects précédents sont liés à l'atteinte matricielle qui, lorsqu'elle est totale, peut être responsable de la disparition complète de l'ongle.

#### • Onycholyse psoriasique

Elle s'accompagne d'une zone proximale jaune cuivré qui tranche avec l'aspect grisâtre de la partie distale décollée. Elle peut s'associer à une hyperkératose sous-unguéale et traduit l'atteinte du lit de l'ongle (fig 10).

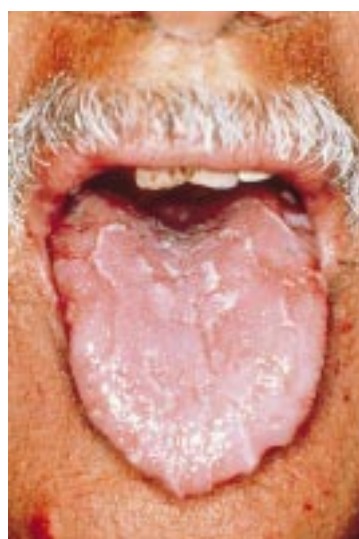
La « tache d'huile » (tache ovale rougeâtre), les hématomes filiformes (hémorragies des papilles dermiques) traduisent une atteinte de même localisation.

#### • Paronychie

Érythémateuse et parfois squameuse, elle témoigne de l'atteinte de la face profonde du repli sus-unguéal et peut accompagner les lésions précédentes. Les pustules sous- et périunguéales sont fréquentes dans les psoriasis pustuleux.



11 Balanoposthite chronique.



12 Langue géographique et discrètement plicaturée.

Une surinfection bactérienne, candidosique ou dermatophytique, peut modifier la symptomatologie du psoriasis unguéal.

### Psoriasis des muqueuses

C'est une localisation rare dans le psoriasis vulgaire, plus fréquente dans le psoriasis pustuleux. On peut rencontrer :

- sur le gland, des taches peu infiltrées, bien limitées, roses, peu ou pas squameuses, d'évolution chronique et posant des problèmes de diagnostic avec les autres balanites chroniques (fig 11) ;
- sur les muqueuses jugale et gingivale, des lésions leucoplasiques ou lichénoïdes, en taches ou en traînées grises, jaunâtres ou rouges ;
- sur la langue, des aspects d'annulus migrans (ou « langue géographique » ou « glossite marginale exfoliée »), classiques dans les psoriasis pustuleux généralisés, bien que non spécifiques puisque rencontrés de façon isolée, ou parfois familiale, sans contexte de psoriasis (psoriasis limité à la langue ?) ; l'histologie des lésions linguales est la même que celle du psoriasis pustuleux (pustule spongiforme multiloculaire) ; une langue plicaturée ou scrotale peut être associée ou non à la langue géographique (fig 12) ;
- sur l'appareil oculaire, exceptionnellement des lésions de conjonctivite, kératite ou blépharite ; une iridocyclite peut être associée au psoriasis arthropathique.

### ■ Formes compliquées. Associations

Nous parlerons plus loin des érythrodermies (cf infra), des psoriasis pustuleux et des psoriasis arthropathiques qui peuvent être considérés comme des psoriasis compliqués.

### Surinfection

La surinfection bactérienne est essentiellement due au staphylocoque, responsable de pustules, de folliculites superficielles ou de furoncles. Elle est grave dans les érythrodermies psoriasiques. La surinfection candidosique est elle aussi fréquente, en particulier dans les plis. Les surinfections à dermatophytes sont rares, ceux-ci semblant ne pas pouvoir assimiler facilement la couche cornée parakératosique.

Les surinfections bactériennes ou candidosiques sont favorisées par la corticothérapie locale. Elles peuvent jouer un rôle dans l'apparition ou l'entretien de lésions par phénomène de Köbner (cf infra).

### Eczématisation

Elle est souvent le fait de médicaments locaux mal tolérés. Elle est caractérisée par l'association aux squames de véritables croûtes traduisant le suintement. Ces squames-croûtes sont peu adhérentes et tombent facilement, dévoilant une couleur rouge vif de la lésion sous-jacente.

### Lichénification

Liée au grattage, elle est caractérisée par un épaissement cutané. L'érythème et les squames sont discrets et de fines excoriations sont généralement visibles.

### Associations du psoriasis à d'autres maladies

Elles font souvent l'objet de publications contradictoires. La pemphigoïde bulleuse serait plus fréquemment rencontrée, parfois provoquée par la photothérapie ; l'association au lupus érythémateux, qui semble relever davantage d'une coïncidence, se verrait surtout dans les psoriasis photosensibles et pose de délicats problèmes thérapeutiques. L'association à un vitiligo a également été décrite. Les lésions psoriasiques peuvent survenir sur les taches vitiligineuses ou sur la peau normalement pigmentée. À l'opposé, atopie et urticaire seraient moins fréquemment rencontrés chez le psoriasique que dans la population normale.

Pour ce qui est des associations non dermatologiques, on relève la plus grande fréquence de l'obésité, du diabète, de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires obstructives. Enfin, le psoriasis est quatre fois plus fréquent dans la maladie de Crohn (de 8 à 9 % des malades) dont le gène est situé sur le chromosome 16q.

La fréquence de cancers cutanés ne paraît pas plus élevée chez le psoriasique dont les lésions, malgré l'état prolifératif des kératinocytes, ne dégèrent pas. En revanche, l'augmentation des cancers cutanés a été décrite chez les malades ayant reçu diverses thérapeutiques : arsenic, photothérapie (cf infra).

### ■ Psoriasis et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La présence du psoriasis ne semble pas plus élevée chez les sujets séropositifs pour le VIH. Cependant, certains aspects cliniques sont plus fréquemment rencontrés : sébopsoriasis avec atteinte du cuir chevelu, kératodermie palmoplantaire, localisations axillaires et inguinales, rhumatisme psoriasique. L'aggravation d'un psoriasis préexistant et son évolution vers des formes sévères ont été rapportées. Enfin, le psoriasis associé à l'infection par le VIH est souvent réfractaire aux thérapeutiques classiques dont certaines sont contre-indiquées du fait de l'immunosuppression (cf infra).

### ■ Psoriasis provoqués

Le phénomène de Köbner est caractérisé par l'efflorescence de lésions psoriasiques sur un traumatisme cutané (fig 13). L'éruption est strictement limitée à la partie irritée ou traumatisée, souvent de forme géométrique ; ainsi les psoriasis sur stries de grattage, sur cicatrices chirurgicales ou post-traumatiques, sur vaccination, sur tatouage. Ces formes n'ont pas qu'un intérêt anecdotique, mais posent le problème du rôle des microtraumatismes dans le





13 Phénomène de Köbner sur griffure.

déterminisme des localisations habituelles du psoriasis. On peut placer dans ce cadre les psoriasis professionnels, surtout localisés aux mains et qui seraient aggravés par les irritations.

Certains médicaments peuvent induire (rarement) ou aggraver (plus fréquemment) un psoriasis préexistant, ou encore être responsables du développement d'une résistance au traitement. Il faut distinguer :

- ceux pour lesquels la relation avec la maladie est parfaitement établie : *sels de lithium*, (traitement de la psychose maniaco-dépressive) et *bêtabloquants* ; ces deux produits peuvent induire ou aggraver un psoriasis en quelques mois et agiraient en inhibant l'adénylate-cyclase ; l'*interféron-alpha*, d'utilisation de plus en plus fréquente (hépatites C, lymphomes...) a les mêmes effets ;

- ceux pour lesquels la relation est probable mais moins bien établie : *antipaludéens de synthèse* (toutefois non contre-indiqués pour les psoriatiques voyageant dans les zones d'endémie du paludisme), *anti-inflammatoires non stéroïdiens* qui agiraient en bloquant la voie de la cyclo-oxygénase et en déviant le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des lipo-oxygénases avec production accrue de leucotriènes ; là encore, il n'y a pas de contre-indication formelle et ils sont souvent prescrits dans les psoriasis arthropathiques, sans modification des lésions cutanées ; dans ce groupe, on peut ajouter la *terbinafine*, les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* et les *tétracyclines* ;

- ceux pour lesquels des cas isolés d'aggravation de la maladie ont été décrits : *digoxine*, *clonidine*, *iodure de potassium*, *trazodone*, *sels d'or*, *progestérone*, *antagonistes calciques* et « *granulocyte colony stimulating factor* ».

Enfin, rappelons les phénomènes de rebond pouvant survenir lors de sevrage cortisonique.

## PSORIASIS GRAVES

### ■ Psoriasis pustuleux

Il s'agit d'une pustulose amicrobienne qui doit être distinguée du psoriasis suppuré, surinfection microbienne d'un psoriasis vulgaire. C'est donc une forme très particulière de psoriasis, relativement rare, et qui peut réaliser des tableaux cliniques variés, l'éruption pouvant être localisée ou généralisée.

Mais l'unicité du psoriasis pustuleux est essentiellement histologique ; dans tous les cas est retrouvée la pustule spongiforme de Kogøj-Lapierre.

Cette pustule siège dans les couches superficielles du corps muqueux. Elle est arrondie, ovale ou parfois triangulaire à base supérieure et contient des polynucléaires altérés. C'est une pustule spongiforme multiloculaire, c'est-à-dire cloisonnée par le reliquat des membranes de cellules épidermiques qui circonscrivent ainsi de nombreuses logettes, surtout visibles à la périphérie de la pustule. L'aspect trabéculaire peut être difficile à percevoir dans les pustules anciennes qui apparaissent comme de larges pustules uniloculaires. Les limites latérales sont parfois imprécises et l'épiderme voisin peut



14 Psoriasis pustuleux plantaire.

présenter ou non les signes histologiques classiques du psoriasis : parakératose, disparition de la granuleuse, papillomatose, exocytose à polynucléaires. Le contenu des pustules est stérile.

Les circonstances d'apparition du psoriasis pustuleux sont variables : il peut se développer chez un psoriasique connu et apparaître alors comme une complication, mais il peut également, de façon plus exceptionnelle, inaugurer la maladie psoriasique.

Des facteurs favorisants sont parfois retrouvés, essentiellement médicamenteux (cf supra). Il faut y ajouter le rôle possible de la corticothérapie générale. Le plus souvent, c'est à l'arrêt du traitement cortisonique qu'apparaissent les pustules, parfois pendant le traitement lui-même. La corticothérapie locale prolongée peut également favoriser la transformation d'un psoriasis vulgaire en psoriasis pustuleux. L'apparition du psoriasis pustuleux pendant la grossesse et après vaccination a été également décrite.

Les diverses formes de psoriasis pustuleux sont regroupées en deux grands chapitres : les formes localisées et les formes généralisées.

### Psoriasis pustuleux localisés

#### • Psoriasis pustuleux palmoplantaire de Barber

C'en est la forme la plus fréquente qui pourrait être favorisée par l'intoxication tabagique. L'affection intéresse la paume des mains (fréquemment l'éminence thénar) ou la plante des pieds (surtout la partie interne de la voûte plantaire et, plus rarement, le talon) et devient rapidement bilatérale et symétrique.

Les pustules de couleur blanc jaunâtre, légèrement saillantes, peuvent être séparées les unes des autres ou se rejoindre pour former une véritable nappe érythématopustuleuse enclavée dans l'épiderme (fig 14). Elles se dessèchent ensuite et se couvrent de squames adhérentes, cornées, pour constituer des placards érythématosquameux, d'allure trichophytoïde. L'aspect est alors moins évocateur.

L'évolution se fait par poussées pustuleuses successives pouvant s'accompagner de prurit. Progressivement, le placard peut s'étendre et intéresser la face palmaire et les bords latéraux des doigts et des orteils. Dans les phases de rémission partielle, il est souvent difficile de retrouver quelques pustules sous la couche de squames cornées.

La biopsie permet de mettre en évidence la pustule spongiforme fréquemment associée à l'aspect classique du psoriasis vulgaire.

Le psoriasis pustuleux palmoplantaire n'entraîne pas d'altération de l'état général, mais le handicap fonctionnel est souvent important : difficultés du travail manuel et de la marche.

#### • Psoriasis pustuleux acral (acrodermatite de Hallopeau)

Ce n'est sans doute qu'une variante de la forme précédente. Il s'en différencie uniquement par sa topographie : début à l'extrémité d'un doigt, souvent en zone périunguéal, parfois à la suite d'un





15 Psoriasis pustuleux acral (acrodermatite de Hallopeau).

traumatisme (fig 15). L'extension est progressive et peut atteindre plusieurs doigts successivement, mais les paumes et les plantes sont respectées. Les pustules apparaissent sur une nappe érythémateuse et, en se desséchant, forment des squames jaunâtres plus ou moins décollées sur leurs bords, comme des écailles. Des lésions identiques peuvent être observées sur les orteils. Le rhumatisme psoriasique est souvent associé, de même que l'atteinte de la muqueuse buccale. Les ongles sont habituellement très altérés : épaissis, jaunâtres, ils tombent rapidement pour être remplacés par une hyperkératose du lit unguéal.

L'évolution est chronique, avec des poussées plus ou moins prolongées au cours desquelles le processus pustuleux peut s'étendre à distance sur les membres supérieurs ou même se généraliser. À la longue, une résorption osseuse peut être observée. Entre les poussées persiste souvent une dermite érythémato-squameuse d'aspect plus ou moins atrophique. Il est rare que le revêtement cutané redevienne entièrement normal.

- *Psoriasis pustuleux annulaire (cf infra)*

### Psoriasis pustuleux généralisés

- *Psoriasis pustuleux généralisé grave de Zumbusch*

C'est la première forme de psoriasis pustuleux à avoir été individualisée. Ceci sans doute à cause de son aspect clinique très caractéristique.

Le début est brutal avec altération de l'état général, fièvre à 40 °C et apparition de placards érythémateux de grande taille. Ces placards apparaissent d'emblée sur peau saine ou sur des plaques psoriasiques anciennes. Ils sont de couleur rouge vif, tendus, légèrement œdémateux, peu ou pas squameux. Les lésions peuvent s'étendre à tout le tégument et donner un aspect érythrodermique ; cependant les paumes, les plantes et le visage sont généralement respectés.

Les pustules de petite taille apparaissent rapidement, le plus souvent groupées en semis serrés, recouvertes d'une très fine membrane et ne faisant qu'une légère saillie à la surface du tégument (fig 16). Ces pustules, de couleur blanc jaunâtre, peuvent confluer en larges nappes d'allure toujours très superficielle. Plusieurs poussées pustuleuses peuvent se succéder sur le même territoire ou sur des territoires voisins.

Après quelques jours survient la phase desquamative annoncée par la défervescence thermique. Les pustules se sèchent et laissent place à une desquamation en larges éléments lamelleux et fins. Ainsi peut être réalisé un aspect d'érythrodermie érythémato-squameuse. Lorsque les extrémités sont atteintes, la desquamation peut être scarlatiniforme, en « doigts de gant ».

Les trois stades évolutifs (érythémateux, pustuleux, squameux) sont souvent intriqués chez le même malade, à cause du caractère subintrait des poussées.



16 Psoriasis pustuleux généralisé.

Pendant toute l'éruption, le prurit peut être important avec sensation de cuisson de la peau. Les muqueuses génitales et buccales sont souvent atteintes (cf supra).

Les examens biologiques mettent en évidence un syndrome inflammatoire net et l'histologie confirme l'aspect spongiforme de la pustulation qui reste aseptique.

L'évolution immédiate peut être mortelle et l'état général est toujours fortement altéré. Cependant, le pronostic a été nettement amélioré par l'introduction des rétinoïdes dans la thérapeutique.

- *Autres formes de psoriasis pustuleux généralisé*

À côté de la forme grave de Zumbusch, ont été décrits d'autres aspects de psoriasis pustuleux généralisés dont la fréquence et l'intérêt sont moindres.

– *Psoriasis pustuleux annulaire de Bloch-Lapierre*. Il peut donner des lésions localisées ou généralisées et ne s'accompagne pas d'atteinte de l'état général. Il débute généralement de façon aiguë ou subaiguë, formant des cercles complets ou incomplets de quelques centimètres de diamètre. Ces anneaux sont érythémateux, couverts de squames sur leur partie interne et parsemés de pustules sur leur partie externe. Ces éléments évoluent de façon excentrique comme un érythème annulaire centrifuge. Ils peuvent s'atténuer en quelques semaines pour récidiver sur un mode localisé ou disséminé. Cette forme de psoriasis pustuleux annulaire est une entité clinique bien individualisée. Elle est à différencier des lésions pustuleuses que l'on peut rencontrer à la périphérie des plaques psoriasiques et qui, souvent, sont provoquées par les thérapeutiques locales (crèmes cortisonées sous pansement occlusif).

– *Psoriasis pustuleux exanthématique*. Il est généralisé, de début soudain et de durée très brève. Il succède fréquemment à une infection des voies respiratoires supérieures traitée par diverses thérapeutiques et ne récidive qu'exceptionnellement. En fait, ces formes correspondent probablement à des cas de pustulose exanthématique aiguë disséminée (cf infra).

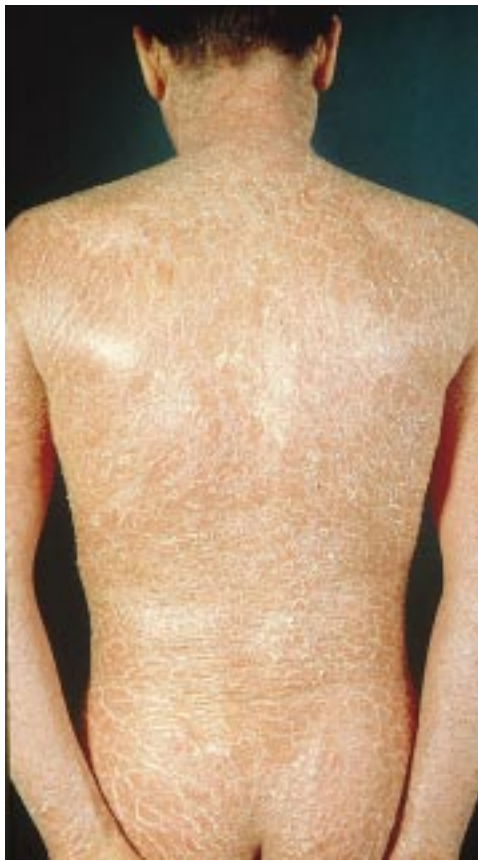
– *Psoriasis pustuleux généralisé bénin de Milian et Katchoura*. D'individualisation discutable, il n'est sans doute qu'une forme clinique des entités précédentes.

### ■ Érythrodermie psoriasique

L'érythrodermie complique en général un psoriasis déjà installé, l'aggravation étant due à divers facteurs, parfois médicamenteux. Elle est plus rarement inaugurale de la maladie. Elle peut survenir à tout âge, mais atteint essentiellement l'adulte et le vieillard. Elle est souvent associée avec arthropathie, atteinte unguéale et chute des cheveux. Classiquement, deux aspects peuvent être distingués.

#### Forme sèche

C'est un psoriasis généralisé dont les lésions, non infiltrées, sont diffuses mais laissent d'ordinaire quelques espaces de peau saine, réservés au sein de l'érythème. Les squames, beaucoup moins



17 Érythrodermie psoriasique sèche.

adhérentes que dans un psoriasis banal, se détachent facilement et tombent en abondance (fig 17). L'affection, le plus souvent, n'est pas prurigineuse et son image histologique est caractéristique du psoriasis. Le pronostic est bon : l'état général est conservé, les complications viscérales rares et la régression, hâtée par le traitement, s'observe en quelques semaines.

#### Forme humide et œdémateuse

Cette forme est plus sévère, bien qu'étant en principe plus souvent due à des facteurs surajoutés : infection, traitements locaux par ultraviolets, réducteurs, corticoïdes, traitements généraux parmi lesquels le rôle majeur est dévolu à la corticothérapie. L'érythème s'étend à la totalité du corps, sans réserver d'espace de peau saine. L'œdème infiltre la peau qui est tendue et luisante. Le suintement agglomère les squames. Des fissures vite infectées apparaissent dans les grands plis. Le prurit est souvent important. Les signes caractéristiques du psoriasis sont rarement retrouvés, tant au grattage méthodique qu'à l'examen histologique.

L'état général est altéré : fièvre, troubles digestifs, oligurie et amaigrissement masqué par l'œdème. Les complications sont fréquentes : surinfection, septicémie, troubles de la thermorégulation, défaillance cardiovasculaire (surtout chez le sujet âgé), détresse respiratoire aiguë (décrite aussi dans le psoriasis pustuleux), anémie (souvent hypochrome, hyposidérémique), modifications hydroélectrolytiques et hypoprotidémie. La mort peut survenir à la suite de l'une de ces complications ou après une longue évolution cachectisante.

En fait, la distinction de ces deux types d'érythrodermie psoriasique est discutable, puisqu'il existe de nombreux faits de passage entre les deux formes. Il faut retenir que l'érythrodermie n'a pas toujours les caractères cliniques et histologiques du psoriasis et qu'ainsi sa nature est souvent difficile à reconnaître si elle n'a pas été précédée d'un psoriasis vulgaire. Dans tous les cas, une étroite surveillance clinique et biologique s'impose en milieu hospitalier. Enfin, il faut toujours rechercher l'existence de facteurs favorisants, essentiellement médicamenteux.

### ■ Psoriasis arthropathique

L'arthropathie psoriasique peut être définie comme un rhumatisme inflammatoire habituellement chronique. Son individualité par rapport aux autres arthropathies de ce groupe est souvent difficile à affirmer. Le rhumatisme psoriasique ne constitue pas toujours une forme grave de psoriasis puisqu'il peut se limiter à des arthralgies ou à des monoarthrites peu évolutives. Sa fréquence est diversement appréciée mais peut être située autour de 20 %. La prépondérance masculine est nette, contrairement à d'autres rhumatismes inflammatoires, et l'âge de début se situe habituellement entre 35 et 40 ans.

Le plus souvent, le rhumatisme apparaît chez un psoriasique connu, plus rarement (10 % des cas environ) l'atteinte articulaire précède la dermatose. Enfin, les atteintes cutanées et articulaires peuvent apparaître simultanément (15 % des cas). Les poussées rhumatismales coïncident souvent avec les poussées psoriasiques, mais sont parfois indépendantes d'elles.

Nous séparerons, par souci de clarté, les formes périphériques et centrales, bien qu'elles soient regroupées par certains auteurs dans le cadre des « spondyarthropathies inflammatoires ».

#### Rhumatisme psoriasique périphérique

##### • Arthralgies

Les douleurs articulaires sont fréquentes chez les psoriasiques et peuvent rester isolées (forme arthralgique pure). La spécificité de ces arthralgies est souvent difficile à affirmer, surtout lorsqu'elles apparaissent chez les psoriasiques âgés, candidats à l'arthrose. D'autre part, la mobilisation articulaire est souvent douloureuse chez un psoriasique si le revêtement cutané sus-jacent est atteint et fortement congestif. Il ne faut donc pas attribuer à l'arthropathie psoriasique toute arthralgie apparaissant chez ces malades.

##### • Oligo- et monoarthrites

Elles peuvent atteindre n'importe quelle articulation ; par ordre de fréquence : doigts et orteils, poignets, genoux, chevilles, coudes et épaules. Le tableau réalisé est celui d'une arthropathie inflammatoire avec importantes douleurs à la mobilisation et, parfois, épanchement synovial. La vitesse de sédimentation est modérément accélérée.

Ces mono- et oligoarthrites peuvent guérir, récidiver ou passer à la chronicité. Dans certains cas, elles évoluent vers une polyarthrite psoriasique.

##### • Polyarthrite psoriasique

C'est la forme la plus fréquente. Le début est généralement aigu ou subaigu, plus rarement progressif et insidieux. À ce stade, il s'agit d'une oligoarthrite. L'évolution vers la phase d'état se fait souvent au cours de poussées successives de plus en plus étendues et durables.

L'aspect clinique est voisin de celui de la polyarthrite rhumatoïde, mais s'en distingue classiquement par les éléments suivants :

- atteinte moins symétrique ;
- déformation des doigts et des orteils non systématisée (aspect de doigt ou orteil en « saucisse ») ;
- atteinte des interphalangiennes distales ;
- association fréquente à une sacro-iléite (30 % des cas) ;
- absence de nodules sous-cutanés ;
- signes généraux moins importants ;
- fréquence de la calcanéite.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire mais la recherche de facteurs rhumatoïdes par les réactions classiques (Waalser-Rose et latex qui ne détectent que des immunoglobulines [Ig] M) est le plus souvent négative. On sait toutefois que la recherche de ces facteurs par immunofluorescence (qui détecte aussi les IgG) s'avère positive chez 50 % des psoriasiques, qu'ils soient ou non atteints d'arthropathie.

La polyarthrite psoriasique est associée aux mêmes antigènes d'histocompatibilité que le psoriasis non arthropathique (Cw6, B13, B17) ainsi qu'à B38, alors qu'il n'existe pas d'association avec l'antigène B27.

Les signes radiologiques peuvent être voisins de ceux de la polyarthrite rhumatoïde mais s'en différencient par quelques nuances : arthrite érosive des interphalangiennes distales, destruction souvent anarchique fréquemment associée à un important processus reconstructif (ostéophytose, prolifération périostée) ; évolution possible vers de sévères lésions d'ostéolyse avec mutilation (aspect en « pointe de crayon » ou en « sucre d'orge sucé ») et ankylose interphalangienne.

L'évolution peut être progressive et d'un seul tenant, mais elle est généralement faite de poussées irrégulières entrecoupées de rémissions. Si certaines formes aboutissent à l'ankylose complète, le pronostic est cependant meilleur que celui de la polyarthrite rhumatoïde. Au cours de l'évolution, l'atteinte unguéale est plus fréquente que dans le psoriasis vulgaire.

#### • Enthésopathies

Il s'agit d'une atteinte des insertions tendinoligamentaires qui peut être responsables de douleurs périarticulaires (talalgies...) avec, à la radiographie, des images qui au début sont très discrètes, voire absentes, alors qu'ensuite apparaissent une réaction périostée, des érosions osseuses et des calcifications. Ces enthésopathies calcifiantes sont favorisées par le traitement par les rétinoïdes (cf infra). Elles intéressent plus particulièrement le talon (talalgies) et les doigts où elles réalisent l'*onycho-pachydermo-périostite psoriasique*, le plus souvent localisée au gros orteil et qui associe une ostéopériostite de la dernière phalange à une atteinte unguéale et un épaississement des parties molles distales.

#### Rhumatisme psoriasique axial (spondylarthrite psoriasique)

Il est rencontré beaucoup plus rarement que la polyarthrite à laquelle il peut s'associer pour réaliser une forme mixte.

La symptomatologie clinique et radiologique est très voisine de celle de la spondylarthrite ankylosante idiopathique et comporte une atteinte vertébrale et, de façon inconstante, une sacro-iléite.

La présence de lésions articulaires périphériques associées, la fréquence de l'atteinte cervicale, l'existence de syndesmophytes atypiques avec ossification paraspinale, la faible évolutivité sont des arguments en faveur de l'origine psoriasique.

Le problème de l'autonomie de la spondylarthrite psoriasique par rapport à la spondylarthrite ankylosante idiopathique est discuté. L'antigène B27 est moins fréquent au cours du rhumatisme psoriasique axial qu'au cours de la spondylarthrite idiopathique.

### PSORIASIS DE L'ENFANT

La maladie psoriasique débute, dans 15 % des cas environ, avant l'âge de 10 ans. Dans ce psoriasis infantile, les filles sont plus souvent atteintes que les garçons et les antécédents familiaux sont retrouvés dans la moitié des cas. Les formes de l'enfant se distinguent de celles de l'adulte par des particularités symptomatiques et topographiques. Quant au psoriasis du nourrisson, il pose de délicats problèmes de diagnostic. Enfin, signalons la fréquence du psoriasis chez les enfants traités par hormone de croissance (syndrome de Turner).

#### ■ Aspects cliniques particuliers

Tous les aspects du psoriasis de l'adulte peuvent se rencontrer. Cependant, certaines formes sont plus particulières à l'enfant.

##### Psoriasis aigu en gouttes

C'est le mode de début le plus fréquent. Il succède fréquemment à une infection rhinopharyngée, parfois à une vaccination. L'éruption est d'apparition rapide, monomorphe et souvent fébrile. Après une



**18** Psoriasis de l'enfant avec atteinte prédominante du visage et psoriasis en gouttes du tronc.

phase d'extension rapide, les lésions se stabilisent et peuvent régresser au bout de quelques semaines ou quelques mois. Cette régression, favorisée par l'antibiothérapie, pourrait même dans certains cas être définitive. Ce sont là les seuls cas de psoriasis pouvant guérir.

##### Psoriasis nummulaire

Il succède fréquemment à la forme précédente et prend souvent un aspect annulaire sur le tronc.

##### Psoriasis spinulosique

Plus fréquent chez l'enfant, il réalise des placards des coudes et des genoux, hérissés de kératoses pilaires, et pose des problèmes délicats de diagnostic avec le lichen ou le pityriasis rubra pilaire.

#### ■ Variantes topographiques

Certaines localisations sont plus fréquemment rencontrées chez l'enfant :

- le *psoriasis du visage en gouttes* ou nummulaire entraîne un retentissement psychologique souvent important (fig 18) ;
- le *psoriasis du cuir chevelu* peut être isolé et inaugural et simuler une fausse teigne amiantacée ; son diagnostic est délicat lorsque d'autres lésions psoriasiques typiques ne sont pas présentes ; une atteinte du conduit auditif externe est fréquemment associée ;
- le *psoriasis palmoplantaire*, non pas dans sa forme kératodermique, qui est rare, mais sous l'aspect d'une acropulpite sèche, donne aux orteils un aspect de « balle de ping-pong » ; les lésions peuvent s'étendre sur la plante du pied, sur la paume de la main et se compliquer de fissurations douloureuses, accentuées en période hivernale ; lorsque l'acropulpite est isolée, le diagnostic est particulièrement délicat puisque la même symptomatologie peut se rencontrer dans l'atopie, l'ichtyose, les dermites orthoergiques ou allergiques (dermatose plantaire juvénile) ; c'est la coexistence de lésions unguéales ou de plaques psoriasiques à distance qui permet le diagnostic, bien plus que l'histologie qui est généralement peu spécifique ;
- le *psoriasis par phénomène de Köbner* sur cicatrice de vaccination ou sur griffure se voit plus souvent chez l'enfant ;



– le psoriasis linéaire, nævoïde, suit les lignes de Blaschko et peut apparaître sur un nævus épidermique ;  
 – le psoriasis de la muqueuse buccale (surtout la chéilite sèche), le psoriasis unguéal et les psoriasis inversés des plis peuvent également être rencontrés.

### ■ Formes graves du psoriasis de l'enfant

Elles sont très rarement rencontrées.

Le psoriasis pustuleux est rare avant la puberté et deux fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Fréquemment inaugural, il peut aussi succéder à un psoriasis vulgaire. L'affection est volontiers déclenchée par des infections, un traumatisme psychique, une vaccination ou un médicament. Elle peut revêtir plusieurs aspects :

- psoriasis pustuleux généralisé de type Zumbusch simulant parfois un syndrome de Lyell, avec des signes généraux importants mais d'une gravité qui serait moindre que chez l'adulte ;
- psoriasis pustuleux annulaire avec de nombreux éléments à bordure pustuleuse et un état général conservé ;
- psoriasis pustuleux localisé à type d'acrodermatite de Hallopeau ou de pustulose palmoplantaire.

L'érythrodermie psoriasique résulte de la généralisation des lésions de psoriasis vulgaire : son diagnostic étiologique peut être particulièrement difficile chez le nourrisson.

Le rhumatisme psoriasique évolue souvent dans un contexte grave de psoriasis pustuleux ou érythrodermique.

### ■ Psoriasis du nourrisson

Deux formes cliniques posent de délicats problèmes nosologiques.

#### Psoriasis des langes (« napkin psoriasis »)

Il débute à l'âge de quelques semaines ou quelques mois. L'aspect peut être évocateur : plaques non prurigineuses, bien limitées, squameuses, rouge sombre, avec à distance des éléments sur l'abdomen, le thorax, les membres ou le cuir chevelu. Souvent, cependant, il se présente comme une dermite du siège isolée, peu spécifique, atteignant les plis et les convexités. L'aspect est celui de la dermatite séborrhéique du nourrisson avec atteinte possible du cuir chevelu. Le diagnostic est également difficile avec des dermatites orthoergiques ou une candidose profuse (*Candida albicans* est isolé une fois sur deux dans ces psoriasis du siège). L'histologie n'apporte que rarement des arguments formels. C'est essentiellement l'évolution qui authentifie ou non la maladie psoriasique.

#### Érythrodermie psoriasique congénitale ou d'apparition très précoce

Elle est exceptionnelle mais pose de très difficiles problèmes de diagnostic avec la maladie de Leiner-Moussous et avec l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche. Là encore, le diagnostic n'est souvent établi que rétrospectivement, l'existence d'antécédents familiaux, l'histologie et la présence d'antigènes d'histocompatibilité caractéristiques n'étant que des arguments de présomption.

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic est généralement facile quand la lésion élémentaire est caractéristique. Cependant, un pourcentage non négligeable de psoriasis ont des présentations atypiques et de nombreuses dermatoses peuvent prendre des aspects psoriasiformes parfois très difficiles à distinguer d'un authentique psoriasis.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU PSORIASIS DANS SA FORME CLASSIQUE

#### ■ Pityriasis rosé de Gibert et eczématides

Le diagnostic de pityriasis rosé de Gibert (PRG) est souvent facile : aux taches rosées et finement squameuses qui pourraient en imposer

pour un psoriasis s'associent des médaillons de plus grande surface, arrondis ou ovales, à bordure érythémato-squameuse et dont le centre, plus clair, paraît en voie de guérison. L'un de ces médaillons, de plus grande taille, a souvent inauguré la maladie.

L'éruption reste presque toujours limitée au tronc et à la racine des membres, épargnant le visage et le cuir chevelu. Mais l'aspect clinique du PRG n'est pas toujours caractéristique et c'est l'évolution (guérison spontanée en 4 à 6 semaines, récurrences exceptionnelles) qui permet de trancher les cas litigieux.

Les eczématides pityriasiformes sont des lésions discrètement érythémateuses et finement squameuses qui ont un aspect voisin de celui du PRG. La localisation au cuir chevelu est responsable d'un état pelliculaire le plus souvent chronique. Sur le visage, les lésions prennent l'aspect de darts parfois achromiantes alors que, sur le reste du tégument, des aspects nummulaires de même symptomatologie peuvent être rencontrés. Beaucoup d'eczématides pityriasiformes entrent probablement dans le cadre de la dermatite atopique.

Les eczématides psoriasiformes ont elles aussi une autonomie très discutable. L'aspect clinique fait d'érythème et de larges squames pourrait théoriquement se différencier du psoriasis par le caractère moins bien limité des placards, l'absence de signes spécifiques au grattage méthodique des lésions, la topographie qui respecte en principe les territoires d'élection du psoriasis et l'étude histologique qui, outre la parakératose, montre souvent une exosérose et une exocytose pouvant réaliser l'aspect de vésicule primordiale de l'eczéma. En fait, si certains de ces états peuvent évoluer vers d'authentiques psoriasis, d'autres sont à ranger dans le cadre des eczémas d'origines diverses.

#### ■ Dermatite séborrhéique

Lorsque les lésions se localisent au visage (sillon nasogénien, racine du nez et sourcils) et à la région médiocervicale (eczématides séborrhéiques figurées de Brocq), le diagnostic en est évident. Mais lorsqu'elles intéressent le cuir chevelu, le problème est souvent plus délicat (cf supra). Dans cette localisation, la dermatite séborrhéique constitue des nappes couvertes de squames jaunâtres et grasses dans lesquelles s'engluent les cheveux. Le plus souvent, seule la région antérieure est intéressée, réalisant la couronne séborrhéique.

En pratique, il convient donc, devant tout aspect de dermatite séborrhéique du cuir chevelu, de rechercher minutieusement l'existence de lésions psoriasiques à distance.

#### ■ Pityriasis rubra pilaire

Cette dermatose rare comporte des placards psoriasiformes des coudes et des genoux et souvent une hyperkératose palmoplantaire. Mais ces lésions sont le plus souvent associées à un aspect plâtreux du visage et à des papules cornées folliculaires, présentes sur les plaques ou à distance, qui sont caractéristiques et permettent de redresser le diagnostic. N'oublions pas, cependant, l'existence de psoriasis spinulosiques, essentiellement chez l'enfant. Même l'étude histologique qui confirme l'hyperkératose folliculaire peut rester hésitante entre les deux affections.

#### ■ Syphilides secondaires psoriasiformes

Elles peuvent en imposer à première vue pour un psoriasis en gouttes. Outre le caractère papuleux et infiltré, elles ont généralement une teinte cuivrée sous les squames qui, par ailleurs, prennent sur certains éléments une disposition annulaire périphérique (collerette de Bielt). L'éruption s'associe souvent à des plaques muqueuses et les réactions sérologiques sont positives.

#### ■ Lichen plan dans sa forme érythémato-squameuse

Il est souvent associé à des papules caractéristiques et à une atteinte buccale. Le prurit fait rarement défaut. L'histologie affirme le diagnostic.

#### ■ Pemphigus séborrhéique de Senear-Usher

Il peut se présenter, en dehors des poussées bulleuses, en taches érythémateuses couvertes de squames séborrhéiques. L'histoire de

la maladie, l'atteinte du visage et des régions médiathoraciques, le caractère séborrhéique des éléments et enfin l'histologie qui confirme l'acantholyse permettent de caractériser la maladie.

### ■ **Hématodermies**

Il s'agit surtout du mycosis fongoïde qui, à son début, peut réaliser des efflorescences érythématosquameuses souvent polycycliques qui prennent rapidement un caractère infiltré. L'association à des adénopathies, l'évolution et l'histologie ne peuvent prêter à confusion.

### ■ **Parapsoriasis en gouttes**

Il se différencie en général aisément du psoriasis par le polymorphisme de l'éruption et le caractère papuleux de la lésion élémentaire dont la squame peu adhérente, en « pain à cacheter », se détache d'un bloc à la curette.

### ■ **Toxidermies psoriasiformes**

Beaucoup de médicaments, et en particulier ceux qui ont été cités auparavant comme pouvant déclencher ou aggraver un psoriasis, peuvent être responsables d'éruptions psoriasiformes d'évolution transitoire et cédant à l'arrêt du médicament.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DANS LES PSORIASIS INHABITUELS

### ■ **Psoriasis des plis**

Isolé, il pose le problème des intertrigos. La macération modifie la morphologie psoriasique habituelle. Le diagnostic est ainsi souvent difficile mais peut être suspecté sur les éléments suivants : couleur rosée ou rouge vif, nette limitation, évolution chronique, résistance aux traitements antiseptiques habituels qui n'entraînent qu'une amélioration partielle.

### ■ **Psoriasis des paumes et des plantes**

Il pose le problème des kératodermies palmoplantaires dont nous ne rappellerons pas les diverses étiologies. Le diagnostic peut être facile si les lésions sont bien limitées, débordent sur les poignets et ont un aspect érythématosquameux psoriasique net. Mais le problème est souvent plus difficile pour déterminer la place qui revient au psoriasis dans l'étiologie des kératodermies palmoplantaires dites essentielles et dans les pulpites sèches primitives des doigts.

De même, l'acrokératose psoriasiforme paranéoplasique de Bazex et Dupré peut en imposer pour un authentique psoriasis lorsque le cancer des voies aérodigestives supérieures qui l'accompagne n'est pas connu. L'affection atteint non seulement les doigts et les orteils mais aussi l'arête du nez et le pavillon des oreilles, ce qui est plus évocateur. L'histologie n'a pas de spécificité et l'évolution de la dermatose est parallèle à celle de l'épithélioma causal.

### ■ **Psoriasis à disposition zoniforme ou nævoïde**

Ils peuvent revêtir le même aspect clinique que le lichen striatus ou le nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire. Cette dernière affection, d'apparition précoce et d'évolution chronique, s'accompagne d'un prurit important. L'image histologique est très proche de celle du psoriasis, bien qu'existe une alternance de zones parakératosiques et de zones à kératinisation normale.

Le lichen striatus, au contraire, n'est habituellement pas prurigineux et disparaît en quelques mois sans laisser de traces. Son histologie n'est pas spécifique.

### ■ **Érythrodermie psoriasique**

Elle ne pose de problème que lorsqu'elle survient d'emblée et, dans ce cas, une origine médicamenteuse ou hématodermique doit être systématiquement recherchée. L'histologie n'est pas toujours spécifique.

### ■ **Rhumatisme psoriasique**

Il peut poser des problèmes de deux ordres :

– la survenue d'une arthropathie chez un psoriasique connu ne permet pas d'affirmer sa nature psoriasique ; le diagnostic différentiel clinique et radiologique peut être facile dans les cas de rhumatismes dégénératifs, mais il est bien plus délicat pour ce qui est des rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante) ;

– lorsque le rhumatisme psoriasique inaugure la maladie, son diagnostic est rarement fait et c'est souvent la survenue des lésions cutanées ou unguéales qui permet de redresser un diagnostic erroné.

### ■ **Psoriasis pustuleux**

Il pose le problème des pustuloses généralisées et des pustuloses des extrémités.

Les pustuloses bactériennes sont rapidement éliminées sur leur aspect clinique et histologique (pustules uniloculaires). En revanche, les pustuloses amicrobiennes comportent une lésion élémentaire identique (la pustule spongiforme multiloculaire de Kogöj-Lapierre) et peuvent être beaucoup plus difficiles à individualiser.

### Psoriasis pustuleux généralisé

Sa forme grave est voisine de l'impétigo herpétiforme de Hebra-Kaposi. Celui-ci apparaît en principe, mais de façon non obligatoire, chez la femme enceinte. Il s'accompagne de signes généraux particulièrement graves et évolue souvent vers la mort. L'éruption reproduit l'aspect du psoriasis pustuleux généralisé, avec parfois disposition en bouquets et en cercles. L'importance des lésions muqueuses (pustules, bulles, érosions), l'existence d'une hypocalcémie, peuvent orienter le diagnostic. En fait, beaucoup d'auteurs pensent que la séparation des deux maladies est plus théorique que réelle.

Le diagnostic différentiel peut aussi se poser avec le syndrome de Lyell dont les éléments superficiels peuvent prendre un aspect de nappes pustuleuses. Bien entendu, les signes muqueux, l'histologie et l'évolution séparent en quelques jours les deux affections.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée peut poser des problèmes plus délicats. L'affection est caractérisée par une éruption érythémateuse scarlatiniforme recouverte de nombreuses pustules non folliculaires de petite taille, accompagnée d'un état fébrile avec hyperleucocytose.

Le tableau pourrait en imposer pour un psoriasis pustuleux généralisé, mais l'évolution est rapidement favorable en moins de 15 jours. À l'examen histologique, les pustules, spongiformes, s'associent à un œdème massif du derme, à une vascularite et à des foyers de nécrose kératinocytaire. La pustulose exanthématique aiguë généralisée, qui survient le plus souvent rapidement après une prise médicamenteuse (essentiellement les antibiotiques), est actuellement considérée comme une toxidermie. Elle pourrait également accompagner certaines éruptions virales.

Le psoriasis pustuleux annulaire peut prendre l'aspect voisin de la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson qui est caractérisée par une éruption vésiculopustuleuse réalisant des images circinées, serpigneuses, de localisation essentiellement thoracoabdominale. L'histologie est ici d'un grand secours puisqu'elle montre le caractère uniloculaire de l'élément pustuleux.

### Psoriasis pustuleux palmoplantaire

Il doit être différencié des autres pustuloses récidivantes des extrémités. Les eczéma surinfectés passent par un stade vésiculeux et comportent des pustules uniloculaires. Il en est de même pour les bactériides pustuleuses d'Andrews dont les éléments sont essentiellement localisés sur les parties proximales des paumes et des plantes, respectant les régions distales. Ces bactériides, s'accompagnant de foyers infectieux à distance, pourraient être liées à des phénomènes d'allergie microbienne et guérir après éradication

du foyer infectieux causal. En fait, l'aspect histologique de la pustule est variable et beaucoup de ces bactériides sont sans doute d'authentiques psoriasis. Enfin, le diagnostic peut se poser avec les *dermatophyties plantaires suppurées* qui sont affirmées par le prélèvement mycologique et, éventuellement, les colorations spéciales à l'histologie.

Plus difficiles sont les problèmes des pustules de la *maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter*. Elles atteignent non seulement les paumes et les plantes, mais souvent aussi les avant-bras, les coudes, les membres inférieurs et éventuellement d'autres parties du tégument. La kératinisation des pustules est rapide, aboutissant à la formation des éléments cornés du syndrome de Vidal-Jacquet. La pustule a une structure spongieuse identique à celle du psoriasis pustuleux. Le diagnostic de maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter (exceptionnel actuellement) est évoqué lorsqu'il existe en outre un syndrome conjonctivo-urétral-synovial, et on recherchera les *Chlamydia*. En fait, il est souvent impossible de différencier les deux affections dont les frontières nosologiques se chevauchent.

Enfin, nous avons déjà envisagé les problèmes de diagnostic posés par les psoriasis de l'enfant et du nourrisson (cf supra).

## Histopathologie et histogénèse

Le plus souvent, la biopsie est inutile pour affirmer le diagnostic. Ce n'est que dans les formes atypiques que l'étude histologique peut avoir un intérêt bien que, dans ces cas, elle ne soit pas toujours caractéristique. Les anomalies concernent à la fois l'épiderme et le derme.

### ANOMALIES ÉPIDERMIQUES

#### ■ Microscopie optique

La couche cornée est épaissie (hyperkératose), formée de lamelles horizontales superposées et les cellules qui la constituent ont conservé leur noyau (parakératose). La parakératose, qui traduit les anomalies de la différenciation du kératinocyte, est souvent irrégulièrement disposée, des zones d'orthokératose alternant avec les zones parakératosiques. Elle est plus importante dans les lésions psoriasiques évolutives, souvent situées à la périphérie des plaques. Dans la couche cornée et au-dessous d'elle existent des amas de polynucléaires formant les microabcès de Munro-Sabouraud. Ces microabcès sont principalement rencontrés dans les régions suprapapillaires des lésions récentes.

La couche granuleuse est nettement diminuée ou absente, en particulier dans les zones parakératosiques. L'épiderme passe alors sans transition du corps muqueux de Malpighi à la couche cornée.

Le corps muqueux de Malpighi est particulièrement épaissi entre les papilles avec des crêtes épidermiques très allongées (hyperacanthose), souvent élargies en « battant de cloche » à leur partie inférieure, parfois ramifiées et anastomosées entre elles. À l'inverse, au-dessus des papilles dermiques, le corps muqueux est aminci, réduit à quelques couches cellulaires.

#### ■ Microscopie électronique

Les cellules épidermiques ont une grande activité métabolique : le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les mitochondries et les ribosomes sont très développés. En outre, on constate :

- l'élargissement des espaces intercellulaires avec disparition presque complète des glycoprotéines de surface ;
- la diminution du nombre des tonofilaments et des desmosomes ;
- l'absence ou la nette réduction des granules de kératohyaline ;
- des anomalies des nexus ou *gap junctions*, canaux membranaires dont le rôle est important dans les transferts intercellulaires ; ces structures sont retrouvées en grand nombre, souvent annulaires, de grande taille, de situation parfois intracellulaire et les connexines qui les composent sont anormales [21, 26].

#### ■ Anomalies moléculaires de la kératinisation [5, 23, 28]

Les perturbations de la maturation du kératinocyte se traduisent par la modification du profil des kératines : augmentation de l'expression des kératines basales K5 et K14, réduction des kératines de maturation K1 et K10 alors qu'apparaissent les kératines de prolifération K6, K16 et K17. Il existe en outre un blocage de la synthèse de la filagrine (normalement synthétisée dans la granuleuse pour participer à la constitution des grains de kératohyaline), une apparition précoce, dès les premières assises suprabasales, de l'involucrine (protéine de l'enveloppe cornée), une forte activité transglutaminase et une diminution de l'expression de la loricrine.

#### ■ Immunomarquages

Les techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire ont permis de démontrer de très nombreuses anomalies parmi lesquelles :

- l'augmentation du nombre des récepteurs de l'*epidermal growth factor* (EGF), présent sur toute la hauteur de l'épiderme alors qu'il est normalement réservé aux couches basales [31] ;
- la forte production de cytokines par le kératinocyte, en particulier des interleukines (IL) 1, 6 et 8 qui ont un rôle important dans les phénomènes inflammatoires et dans la prolifération épidermique [20] ;
- l'expression d'intégrines en position suprabasale [8] et la présence de molécules d'adhésion (ICAM 1) à la surface des cellules qui portent aussi de faibles quantités d'antigènes de classe II (DR) du complexe majeur d'histocompatibilité [33] ;
- la répartition très irrégulière des cellules de Langerhans dont le nombre est diminué dans les lésions évolutives ;
- la présence de lymphocytes T, essentiellement TCD8 (suppresseurs cytotoxiques).

Toutes ces anomalies ne sont pas strictement spécifiques du psoriasis et les diverses techniques, largement développées ces dernières années, n'ont pas permis de mettre en évidence la présence (ou l'absence) d'un marquage strictement réservé à l'affection.

#### ■ Cinétique cellulaire

On peut dire que le psoriasis est une maladie proliférative de l'épiderme associée à des anomalies du programme de maturation des kératinocytes. L'élément majeur est l'augmentation considérable (9 à 12 fois) du nombre des mitoses dans les lésions [51]. De ce fait, le temps de transit des cellules entre la couche basale et la couche cornée est beaucoup plus bref dans l'épiderme psoriasique. Les mitoses sont rencontrées non seulement dans l'assise basale, mais également dans les deux ou trois couches cellulaires suprabasales. Cette anomalie proliférative existe aussi, mais à un degré moindre, dans la peau apparemment saine des psoriasiques.

Il semble que la prolifération épidermique ne soit pas due à un cycle cellulaire plus court, mais au recrutement de cellules souches qui restent au repos chez le sujet normal [4, 22].

En culture ou lors de greffes de peau psoriasique sur des souris *nude*, l'état prolifératif ne persiste que partiellement, ce qui rend difficile l'obtention de modèles pour étudier ses caractéristiques et ses causes.

### ANOMALIES DERMiques

#### ■ Papillomatose et infiltrat inflammatoire

Les papilles dermiques sont augmentées en hauteur, allongées en massues, oedémateuses, et contiennent dans leur partie supérieure des capillaires dilatés et tortueux. L'infiltrat est essentiellement formé de lymphocytes TCD4 dans les lésions évolutives, progressivement remplacés par des lymphocytes TCD8 lors de la régression des lésions [50]. Les polynucléaires sont également présents et vont rapidement migrer vers l'épiderme dans les zones



suprapapillaires. Des cellules dendritiques facteur XIII positives sont retrouvées en grand nombre, mais leur rôle n'est pas parfaitement défini.

### ■ **Membrane basale et microcirculation dermique** [10, 25, 38]

La membrane basale est épaissie, dédoublée, et comporte des solutions de continuité permettant l'augmentation des échanges entre l'épiderme et le derme, et le passage des cellules de l'infiltrat. Les boucles capillaires, très développées dans les papilles, ont une structure de type veineux dans leur portion artérielle avec de nombreuses fenestrations, permettant, là encore, le passage d'éléments sanguins, facilité par les molécules d'adhésion que portent les cellules endothéliales. La paroi des microvaisseaux lymphatiques est elle aussi anormale avec de nombreuses solutions de continuité. Toutes ces anomalies sont réversibles lors de traitements efficaces de la maladie.

## Étiopathogénie

Bien que la pathogénie du psoriasis ait suscité d'innombrables travaux de recherche, nous ne savons pas encore exactement quels sont les mécanismes qui conduisent à la maladie. Les difficultés sont sans doute liées au fait qu'il n'existe pas de psoriasis chez l'animal, pas plus que de modèle in vitro, la peau psoriasique perdant les caractéristiques en culture. Cependant, le développement des techniques des transfert de gènes (en particulier ceux de certaines cytokines, des intégrines, du génome VIH...) a permis récemment d'obtenir des souris transgéniques atteintes de dermatoses voisines du psoriasis.

### FACTEURS CLASSIQUEMENT RECONNUS

#### ■ **Hérédité** [12, 19, 48]

Le caractère familial du psoriasis est connu de longue date. Une fois sur trois existent des antécédents familiaux précis de l'affection. La fréquence du psoriasis chez les enfants serait autour de 30 % si l'un des parents est atteint et autour de 60 % lorsque les deux parents sont psoriasiques. Les études de jumeaux confirment également l'importance des facteurs génétiques : la concordance du psoriasis est de 72 % chez les jumeaux monozygotes, de 23 % seulement chez les dizygotes.

Le caractère autosomique récessif ou dominant de l'affection est discuté. Il paraît probable que l'hérédité soit liée à des gènes multiples dont les effets s'additionnent (cf infra).

#### ■ **Rôle des infections bactériennes**

Environ 10 % des psoriasis débutent à la suite d'une rhinopharyngite, mais ce pourcentage est bien plus important chez l'enfant et l'adolescent (30 à 50 %) et il s'agit souvent d'un psoriasis en gouttes d'évolution aiguë. D'autre part, chez un psoriasique connu, la survenue d'une infection pharyngée peut provoquer une nouvelle poussée de la maladie.

Le streptocoque paraît être le plus souvent en cause : on le retrouve fréquemment sur les prélèvements bactériologiques pharyngés et le taux des antistreptolysines est élevé chez un fort pourcentage de jeunes psoriasiques.

Récemment, de nombreux auteurs ont proposé que les bactéries, en particulier les streptocoques, agissent en sécrétant des toxines ayant les propriétés de superantigènes capables de stimuler les lymphocytes (cf infra).

#### ■ **Facteurs psychologiques**

Le rôle des chocs émotifs dans le déclenchement de la maladie psoriasique ou dans la survenue des poussées est connu de longue date et pourrait être retrouvé chez 70 % des psoriasiques. Il peut s'agir de chocs affectifs brutaux (séparation, deuil, accident, rupture

sentimentale) ou d'événements d'ordre matériel ou professionnel. Toutefois, il est souvent difficile d'établir une relation certaine entre ces stress, fréquents dans la vie moderne, et la survenue de la dermatose. Leur rôle apparaît dans certains cas indiscutable, mais ils n'interviennent certainement que chez des psoriasiques en puissance, possédant le terrain génétique nécessaire à la constitution de la maladie.

Si le rôle du traumatisme psychique est admis par la plupart des auteurs, en revanche les avis sont discordants quant à l'existence d'un profil psychologique particulier aux psoriasiques. Certaines études ont montré la fréquence d'une structure caractérielle de type obsessionnel et dépressif, essentiellement lorsque le psoriasis s'accompagne d'un prurit important. Cependant, ces conceptions sont loin de faire l'unanimité, et les troubles psychologiques que l'on peut rencontrer chez les psoriasiques paraissent essentiellement dus au retentissement de la maladie qui perturbe leur vie sociale et relationnelle.

### ANALYSE DES PERTURBATIONS CONNUES

Nous passerons en revue les principales anomalies qui ont été décrites et qui concernent non seulement le kératinocyte, mais pratiquement tous les types cellulaires présents dans l'épiderme et le derme.

#### ■ **Kératinocyte**

Le kératinocyte est la cellule qui comporte le plus d'anomalies envisagées à divers chapitres : anomalies de la kératinisation, production d'innombrables cytokines, marqueurs de surface anormaux (cf supra), gènes anormalement exprimés (cf infra).

L'expression suprabasale de bêta-1-intégrines (normalement exprimées uniquement dans la couche basale) est d'un grand intérêt. En effet, ces molécules ont un rôle important non seulement dans l'adhésion, mais aussi dans la prolifération et l'initiation de la différenciation du kératinocyte. En outre, les souris transgéniques avec expression suprabasale d'intégrines développent une dermatose psoriasiforme suggérant que ces anomalies pourraient être en cause dans la genèse du psoriasis [8].

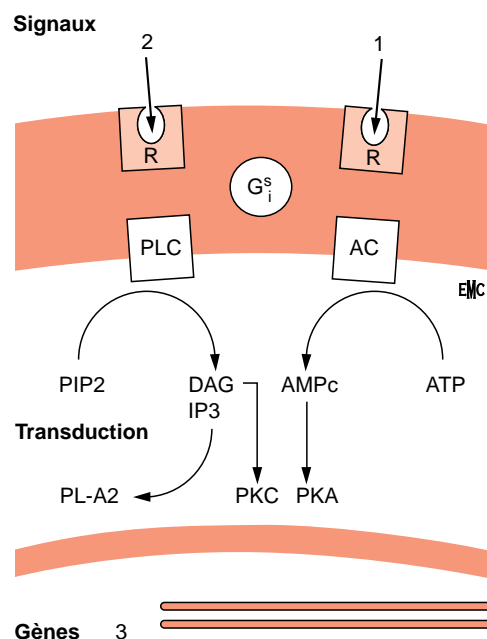
Les deux principaux systèmes de transduction qui permettent la transmission des signaux extérieurs à la cellule (fig 19) et jouent le rôle de second messenger cellulaire sont perturbés dans le psoriasis [42, 52, 53] :

- des anomalies ont été décrites, tant au niveau de l'adénylatecyclase que des nucléotides eux-mêmes, avec une augmentation de l'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc) par rapport à l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc), pouvant être responsable d'une hyperactivité cellulaire ; le point le plus intéressant est sans doute la diminution de l'activité de la protéine kinase A (AMPc-dépendante) présente non seulement dans la peau, mais aussi dans les globules rouges ; ce déficit se retrouve aussi chez les membres non atteints des familles de psoriasiques et est redressé sous rétinoïdes ;

- plus récemment, des anomalies de la voie du phosphatidyl-inositol phosphate ont été décrites : augmentation de l'activité de la phospholipase C aboutissant à une production accrue de diacylglycérol (activateur de la protéine kinase C [PKC]) et d'inositol triphosphate (capable d'activer la phospholipase A<sub>2</sub>) ; le rôle de l'activation de la PKC dans le psoriasis n'est pas clairement établi, dans la mesure où son activité serait secondairement réduite par un rétrocontrôle négatif.

#### ■ **Fibroblastes** [43]

Une activité accrue des fibroblastes psoriasiques a été décrite au début des années 1980, mais c'est surtout Saiag et Dubertret qui ont mis en avant l'origine fibroblastique possible de la prolifération épidermique du psoriasis. Ces auteurs ont montré, dans leur système de culture utilisant un derme équivalent et des fibroblastes comme support, que lorsque ces fibroblastes étaient d'origine



**19** Principaux systèmes de transduction transmembranaire impliqués dans le psoriasis.

1. Système des nucléotides cycliques : le médiateur (catécholamine) se fixe au récepteur, les protéines G assurent la liaison avec l'unité catalytique (adényl cyclase [AC]) qui va stimuler la production d'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) dont l'action passe par l'activation de la protéine kinase A (PKA). ATP : acide adénosine triphosphorique.

2. Système du phosphatidyl-inositol : fixation au récepteur, activation de la phospholipase C (PLC) qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol phosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et inositol-triphosphate (IP3). Le DAG active la protéine kinase C (PKC) ; l'IP3 active la phospholipase A2 (PL-A2) (métabolisme de l'acide arachidonique).

psoriasique, on obtenait une prolifération accrue des kératinocytes normaux placés sur ce support. Ceci indiquerait la capacité pour les fibroblastes psoriasiques de délivrer un signal anormal de prolifération. Toutefois, il faut des conditions expérimentales particulières (présence de sérum) et la nature du signal délivré par les fibroblastes psoriasiques n'est pas, à ce jour, déterminée. On sait que ces cellules sont capables de produire de nombreux facteurs de croissance et certaines thérapeutiques (rétinoïdes, vitamine D) pourraient limiter leur activité.

### ■ Polynucléaires et protéases [17, 47]

Les polynucléaires présents dans l'épiderme psoriasique peuvent sécréter des protéases qui ont une activité promitotique. La prolifération épidermique pourrait donc être due soit à une hypersécrétion de protéases, soit à un déficit des facteurs inhibiteurs. Les travaux très nombreux portant sur les fonctions des polynucléaires sont discordants et ne permettent pas de dégager de façon certaine la notion d'une anomalie intrinsèque de cette cellule dans le psoriasis. In vitro, la majorité des auteurs fait état d'une hyperactivité de certaines fonctions, alors que in vivo les études, plus difficiles et plus rares, sont plutôt en faveur d'une inhibition du chimiotactisme. Il semble probable que la présence de polynucléaires dans la lésion psoriasique soit essentiellement liée à leur attraction par les nombreux facteurs chimiotactiques qui sont présents dans l'épiderme : fragments de compléments et autres peptides chimioattractants ou métabolites de l'acide arachidonique, ce qui reporte le problème à d'autres niveaux. L'inhibition des fonctions des polynucléaires expliquerait l'action bénéfique des rétinoïdes et de la colchicine dans certains psoriasis pustuleux.

### ■ Cellules de Langerhans [30]

Dans l'épiderme psoriasique, ces cellules sont réparties de façon hétérogène et leur nombre paraît diminué. Or, les cellules de Langerhans sont impliquées non seulement dans les phénomènes

immunitaires locaux, mais également dans la prolifération et la différenciation épidermique, et pourraient donc jouer un rôle important dans les anomalies de l'épiderme psoriasique. Les cellules de Langerhans sont la cible de nombreuses thérapeutiques qui modifient leurs fonctions, en particulier la photothérapie, les rétinoïdes et sans doute aussi la ciclosporine et la vitamine D.

### ■ Cellules endothéliales [10, 25, 38]

Les anomalies structurales des microvaisseaux dermiques dans la lésion psoriasique sont connues de longue date. La présence de cellules endothéliales particulières (identiques aux *high endothelial venules* qui permettent la recirculation des lymphocytes dans les ganglions) a permis d'évoquer un rôle direct de la cellule endothéliale dans le psoriasis. En effet, ces cellules expriment des molécules d'adhésion (en particulier ELAM 1) qui permettraient aux lymphocytes T-CD4 de migrer dans la lésion psoriasique. L'hypothèse de l'origine endothéliale primitive du psoriasis doit être prise en considération, d'autant que les fonctions de ces cellules ne sont encore qu'imparfaitement connues.

### ■ Lymphocytes et phénomènes immunitaires [44, 50]

Dans le derme, la lésion psoriasique s'accompagne d'une accumulation de lymphocytes T-CD4 activés (DR<sup>+</sup>), alors que dans l'épiderme c'est la population T-CD8, à activité cytotoxique, qui est retrouvée. Le rôle de ces lymphocytes dans la prolifération épidermique est sans doute capital et sera discuté plus loin. Au plan fonctionnel, le psoriasis semble une maladie médiée par les lymphocytes T-H1 producteurs d'IL2 et d'interféron. Cette dernière cytokine, retrouvée en grande quantité dans l'épiderme, serait responsable de l'expression accrue des molécules d'adhésion et des antigènes histocompatibilité de classe 2 par le kératinocyte.

En outre, il existe des anomalies de l'immunité humorale : augmentation des IgA, des IgE, présence de facteurs rhumatoïdes de type IgG, mais aucun autoanticorps spécifique de la maladie n'a été décrit à ce jour.

### ■ Terminaisons nerveuses et neuromédiateurs [32, 36, 39-41]

Les relations entre psoriasis et stress ont suscité de nombreuses études concernant les neuromédiateurs. La peau contient des terminaisons nerveuses sensibles qui pénètrent l'épiderme jusqu'à la couche granuleuse et ces terminaisons sont en nombre plus important dans les lésions psoriasiques qui contiennent de grandes quantités de neuromédiateurs.

Ces substances sont également sécrétées par les kératinocytes qui portent des récepteurs faisant suspecter, pour la plupart d'entre elles, des mécanismes d'action non seulement paracrine, mais également autocrine. L'action des neuromédiateurs dans la peau est complexe : ils peuvent être mitogènes pour les kératinocytes, modifier le comportement des cellules de Langerhans et des lymphocytes, induire la dégranulation des mastocytes. Ils ont donc une grande importance dans les phénomènes inflammatoires et immunitaires cutanés.

Dans le psoriasis, les modifications de la substance P et du *vasoactive intestinal peptide* (VIP) ont été décrites, de même que des contacts plus nombreux entre les terminaisons nerveuses et les mastocytes. Récemment, plusieurs études ont démontré une augmentation importante du *nerve growth factor* (NGF), produit par les kératinocytes et qui a un rôle régulateur dans la production des neuromédiateurs. Le NGF est en outre un inhibiteur de l'apoptose, sans doute par stimulation de l'oncogène Bcl-2, et pourrait donc jouer un rôle important dans les anomalies de la maturation des kératinocytes psoriasiques.

Par ailleurs, les peptides opioïdes, étroitement liés aux neuromédiateurs, sont retrouvés en plus grande quantité dans la peau psoriasique.

### ■ Gènes

Il faut distinguer, d'une part les anomalies des gènes exprimées dans le kératinocyte, et, d'autre part, l'étude des gènes responsables de l'hérédité de la maladie.

### Anomalies de l'expression des gènes dans le kératinocyte

De très nombreux gènes sont anormalement exprimés dans le kératinocyte psoriasique comme ceux codant pour diverses cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Mais le point le plus intéressant concerne les gènes des facteurs de croissance, en particulier ceux de la famille de l'EGF. Ainsi, le récepteur de l'EGF, le TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor*), et l'amphiréguline sont anormalement exprimés sur toute la hauteur de l'épiderme [11, 31].

De même, il existe des anomalies des oncogènes et des antioncogènes (gènes tumeur suppresseurs) dont l'équilibre règle l'homéostasie épidermique. Certains oncogènes sont surexprimés comme c-sis (qui code pour le *platelet derived growth factor* [PDGF]) ou gro (qui code pour l'IL8), alors que les études concernant ras ou myc sont plus discordantes.

Il est étonnant de constater que certains oncogènes comme c-fos et c-jun ont une expression diminuée dans la lésion psoriasique [2], sans doute parce qu'ils sont fortement impliqués dans la différenciation des kératinocytes plus que dans leur prolifération. Leur diminution dans le psoriasis pourrait donc expliquer les troubles de la différenciation kératinocytaire.

En ce qui concerne les antioncogènes, il est possible que P53 (muté dans de nombreux cancers) et NF1 (gène de la neurofibromatose de type 1) aient une expression diminuée, mais aucune mutation de P53 n'a pu, à ce jour, être démontrée [29, 37].

Actuellement, à côté des oncogènes et des antioncogènes, les études se portent sur les gènes du développement (les voies de WNT et de Hedgehog). Ils pourraient avoir une importance considérable dans l'affection dans la mesure où ils régulent le flux des cellules souches vers la différenciation, phénomène qui est sans doute à la base des anomalies de l'homéostasie épidermique dans la lésion psoriasique.

La connaissance des anomalies de l'expression des gènes dans la lésion psoriasique est de toute première importance puisque c'est sans doute à ce niveau que les premières thérapies géniques de la maladie pourront être appliquées.

### Gènes de prédisposition [19]

Ils sont responsables de l'hérédité de la maladie et sont sans doute multiples, comme dans les maladies auto-immunes. La nature des gènes n'est pas connue mais la localisation de certains d'entre eux a été précisée grâce aux techniques de la génétique moléculaire, en particulier les études de coségrégation des microsatellites dans les familles psoriasiques.

- *Chromosome 6 et gènes d'histocompatibilité* (« human leukocyte antigen » [HLA]) [1, 45]

L'association du psoriasis à certains antigènes HLA de classe 1 (B13, B17, B27, B57 et surtout Cw6 et Cw7) est connue de longue date. C'est l'association à Cw6 qui est majeure, mais il faut remarquer qu'elle n'est ni nécessaire ni suffisante pour entraîner le psoriasis, puisque seuls 10 % des individus porteurs de Cw6 auront la maladie et 20 % des psoriasiques sont négatifs pour Cw6. Des anomalies de la molécule Cw6 ont été décrites par les auteurs japonais et la présence d'alanine en position 73 serait plus fréquemment associée au psoriasis.

Parmi les antigènes d'histocompatibilité de classe 2, c'est l'antigène DR7 qui est surreprésenté dans la maladie.

Les associations entre psoriasis et antigènes d'histocompatibilité sont surtout retrouvés dans les psoriasis de type I (d'apparition précoce et familiale), les lésions les plus fortes étant avec Cw6, B57 et DR7.

On admet actuellement que l'un des gènes de susceptibilité au psoriasis est situé sur le bras long du chromosome 6, dans la région des gènes HLA, mais qu'il ne s'agit pas de l'un de ces gènes.

- *Autres locus* [18, 27, 49]

Plusieurs études ont montré la liaison du psoriasis avec des gènes situés sur le bras long des chromosomes 17 et 4. Mais, là encore, il

existe des familles dans lesquelles cette liaison n'est pas retrouvée. D'autres études ont mis en évidence, de façon ponctuelle dans certaines familles, des corrélations avec d'autres locus, le plus intéressant est sans doute celui porté par le bras long du chromosome 1 sur lequel se situent des gènes multiples impliqués dans la différenciation des kératinocytes et dans l'inflammation (complexe de différenciation épidermique).

Rappelons également la possibilité d'un gène de susceptibilité au psoriasis sur le chromosome 16 à côté du locus de la maladie de Crohn dont l'association au psoriasis est maintenant bien établie.

Il est probable que l'étude complète du génome humain, qui a maintenant débuté et qui se terminera dans les toutes prochaines années, permettra de mieux définir quels sont les gènes associés au psoriasis, ce qui devrait ensuite déboucher sur la production d'animaux transgéniques psoriasiques.

## MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES

### ■ Histoire et évolution des idées

L'histoire moderne de l'étude des mécanismes physiopathologiques commence au début des années 1960, lorsque fut démontrée l'hyperplasie épidermique de la lésion. La question qui se posait immédiatement était de savoir quels étaient les facteurs conduisant à l'état hyperprolifératif du kératinocyte. Deux tendances se développèrent alors : d'une part, l'étude biochimique de l'épiderme qui supposait que la maladie soit liée à une anomalie intrinsèque du kératinocyte et, d'autre part, la théorie immunologique qui postulait que les troubles du kératinocyte n'étaient pas primitifs, mais sous la dépendance d'un dysfonctionnement immunitaire.

Dans les années 1970, la première tendance a connu un développement considérable avec la découverte du rôle des nucléotides cycliques et des médiateurs lipidiques comme seconds messagers cellulaires capables de modifier les mitoses et la différenciation du kératinocyte. En même temps, l'étude systématique de l'immunité dans le psoriasis permettait de mettre en évidence de très nombreuses perturbations rapprochant le psoriasis des maladies auto-immunes.

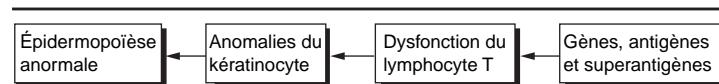
Dans les années 1980, les progrès remarquables de l'immunologie permettaient la mise en évidence d'anomalies multiples des cytokines et des populations lymphocytaires dans la lésion, alors que l'action thérapeutique remarquable de la ciclosporine confortait la théorie immunitaire.

Les années 1990 ont vu l'avènement de la biologie moléculaire qui a permis de démontrer, dans les lésions, la dysrégulation de gènes impliqués dans la croissance et la différenciation du kératinocyte, ainsi que la localisation de gènes impliqués dans le caractère héréditaire de la maladie.

### ■ Conception pathogénique actuelle

La conception actuelle reprend les schémas pathogéniques qui avaient été proposés 20 ans auparavant [16] et qui mettaient la prolifération psoriasique sous la dépendance de facteurs immunologiques, en particulier des lymphocytes T. On peut résumer ainsi la chaîne pathogénique (fig 20) :

- l'élément de base de la lésion psoriasique est une épidermopoïèse anormale ;
- elle s'accompagne d'anomalies (biochimiques et immunologiques) du kératinocyte ;
- ces anomalies kératinocytaires sont dues à des facteurs immunitaires, en particulier à des cytokines produites par le lymphocyte TCD4 ;



20 Chaîne pathogénique actuellement proposée.



– les troubles immunologiques sont sous la dépendance de gènes de prédisposition et d'antigènes et/ou superantigènes qui stimulent les lymphocytes.

#### Arguments en faveur de l'hypothèse lymphocytaire du psoriasis [3, 7, 14, 46, 54]

Jusqu'à ces dernières années, nous n'avions que des arguments indirects : présence de nombreuses anomalies immunitaires et surtout effet bénéfique des immunosuppresseurs, en particulier la ciclosporine, le tacrolimus, les anticorps anti-CD4 et les traitements par une toxine spécifique des récepteurs de l'IL2.

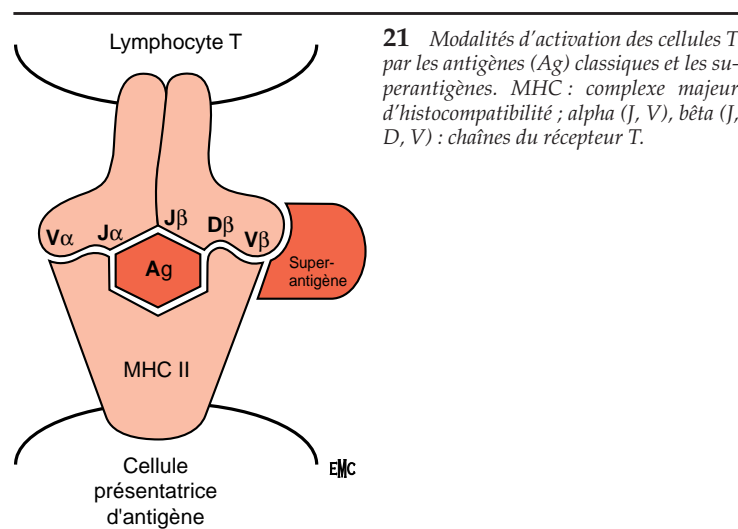
Les travaux expérimentaux récents ont apporté des arguments directs quant au rôle des lymphocytes dans la prolifération épidermique. Ainsi, il a été démontré *in vitro* que les lymphocytes lésionnels avaient la capacité de faire proliférer les kératinocytes. Plus intéressant encore, dans un modèle animal où la peau psoriasique non lésionnelle est greffée à la souris, l'injection de lymphocytes psoriasiques activés entraîne l'apparition et permet le maintien d'un phénotype psoriasique. Bien que ces expériences soient complexes et sujettes à caution sous certains aspects, elles apportent des arguments importants quant à la production par les lymphocytes de cytokines à effet promitotique et pro-inflammatoire responsables des lésions psoriasiques.

Cependant, de nombreuses questions restent encore non résolues. Quelle est la sous-population de cellules T impliquée ? Quelles sont les cytokines en cause ? Par quel antigène sont activées les cellules T ?

#### Rôle des antigènes et des superantigènes [6, 9, 13, 24, 34, 35]

La notion de psoriasis poststreptococcique a déclenché de nombreuses études quant au rôle des antigènes bactériens et, plus récemment, ont été impliqués les superantigènes. Les antigènes classiques activent les lymphocytes T après interaction avec la région hypervariable du récepteur aboutissant au développement d'un clone de lymphocytes autoréactifs. Les superantigènes sont capables d'activer les lymphocytes T exprimant une même région variable (V-bêta) du récepteur T aboutissant à l'activation d'un grand nombre de clones lymphocytaires (fig 21).

Les diverses études concernant ces mécanismes sont discordantes puisque l'on trouve des arguments en faveur du rôle d'un superantigène (avec, en particulier, une expansion de lymphocytes T porteurs de la chaîne V-bêta-2 dans les lésions cutanées), mais également en faveur du rôle d'un autoantigène classique. Il est possible que ces deux mécanismes soient complémentaires dans l'activation des lymphocytes T de la lésion psoriasique. En fait, la question la plus importante, et qui n'est pas résolue, est de savoir



quelle est la nature du matériel antigénique entraînant ces stimulations. Certains auteurs insistent, comme cela avait été proposé auparavant, sur les similitudes antigéniques existant entre certaines protéines streptococciques et les kératines.

À côté des stimulations bactériennes, on peut également impliquer certains virus dans la stimulation antigénique et, tout récemment, la présence du génome de *Papillomavirus* (en particulier HPV5) a été démontrée dans les kératinocytes. En outre, on insiste actuellement sur l'expression anormale de rétrovirus dans les maladies auto-immunes. Le psoriasis peut être amélioré par les thérapeutiques utilisées lors de l'infection par le VIH et nous avons déjà proposé un rôle possible des rétrovirus endogènes transmis verticalement [15].

Au total, les concepts pathogéniques du psoriasis restent multiples mais les arguments sont de plus en plus nombreux pour soutenir le rôle prépondérant des lymphocytes T, sans pouvoir cependant éliminer le rôle d'autres facteurs dans la maladie. En l'absence d'autoantigènes et d'autoanticorps spécifiques, nous ne pouvons affirmer avec certitude le caractère auto-immun de la maladie. On peut espérer que la découverte des gènes en cause permettra des avancées décisives dans les toutes prochaines années.

Pour en savoir plus :

Des informations complémentaires peuvent être trouvées dans les trois ouvrages suivants : Dubertret L. Psoriasis. Vrescia-Ised, 1995. Psoriasis. *Objectif-Peau* 1995 ; vol 2 ; n° 11. Thivolet J, Nicolas JF. Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique. Paris : John Libbey Eurotext, 1997

## Références

- [1] Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y et al. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 524-258
- [2] Basset-Séguin N, Escot CH, Molès JP, Blanchard JM, Kerai C, Guilhou JJ. C-fos and c-jun proto-oncogene expression is decreased in psoriasis: an in situ quantitative analysis. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 672-678
- [3] Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Intraleisional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 (suppl) : 89S-94S
- [4] Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 317-327
- [5] Bernard BA, Asselineau D, Schaffar-Deshayes L, Darmon MY. Abnormal sequence of expression of differentiation markers in psoriatic epidermis: inversion of two steps in the differentiation program? *J Invest Dermatol* 1988 ; 90 : 801-805
- [6] Boehncke WH, Dressel D, Manfras B, Zollner TM, Wettstein A, Böhm BO et al. T-cell-receptor repertoire in chronic plaque-stage psoriasis is restricted and lacks enrichment of superantigen-associated vb regions. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 725-728
- [7] Boehncke WH, Dressel D, Zollner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature* 1996 ; 379 : 777
- [8] Carroll JM, Romero MR, Watt FM. Suprabasal integrin expression in the epidermis of transgenic mice results in developmental defects and a phenotype resembling psoriasis. *Cell* 1995 ; 83 : 957-958
- [9] Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Kurland HH, Schwabe BJ, Blumeyer KK et al. Persistence of T-cell clones in psoriatic lesions. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 703-708
- [10] Creamer D, Allen MH, Sousa A, Poston R, Barker JN. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 859-865
- [11] Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, Bennett GL, Pittelkow M, Coffey RI et al. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989 ; 243 : 811-814
- [12] Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5 600 patients. *Dermatologica* 1974 ; 148 : 1-18
- [13] Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S. Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 311-317
- [14] Gilhar A, David M, Ullmann Y, Berkutski T, Kalish RS. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 283-288
- [15] Guilhou JJ. Retroviruses and psoriasis. Leading articles. Retinoides today tomorrow. 1990 ; 21
- [16] Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978 ; 98 : 585-592
- [17] Guillot B, Coupe M, Alirezai M, Bureau JP, Guilhou JJ. Studies of polymorphonuclear migration into psoriatic skin using a new in vivo method. *Arch Dermatol Res* 1989 ; 280 : 477-480
- [18] Hardas BD, Zhao X, Zhang J, Longqing X, Stoll S, Elder JT. Assignment of psoriasin to human chromosomal band 1q21: coordinate overexpression of clustered genes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 753-758
- [19] Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 (suppl) : S1-S11
- [20] Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 (suppl 6) : 135S-140S
- [21] Labarthe MP, Bosco D, Saurat JH, Meda P, Salomon D. Upregulation of connexin 26 between keratinocytes of psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 72-76
- [22] Laporte M, Heenen M. The heterogeneity of the germinative compartment in human epidermis and its implications in pathogenesis. *Dermatology* 1994 ; 189 : 340-343
- [23] Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE, McKay IA, Bowden PE, Riddle PN. Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 501-511
- [24] Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 225-228
- [25] Lowe PM, Lee ML, Jackson CJ, To SS, Cooper AJ, Schrieber LS. The endothelium in psoriasis. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 497-505
- [26] Marilhe G. Demonstration of giant and annular nevus in the psoriatic epidermis. *Arch Dermatol Res* 1978 ; 261 : 181-188
- [27] Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E et al. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 231-233
- [28] Mils V, Basset-Séguin N, Molès JP, Tesniere A, Leigh J, Guilhou JJ. Comparative analysis of normal and psoriatic skin both in vivo and in vitro. *Differentiation* 1994 ; 58 : 77-86
- [29] Molès JP, Theillet C, Basset-Séguin N, Guilhou JJ. Mutation of the tumor suppressor gene TP53 is not detected in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 100-102
- [30] Morhenn VB. Langerhans cells may trigger the psoriatic disease process via production of nitric oxide. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 433-436
- [31] Nanney LB, Stoscheck CM, Magid M, King LE. Altered epidermal growth factor binding and receptor distribution in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 260-265
- [32] Naukkarinen A, Harvima I, Paukkonen K, Aalto M, Hormanheimo M. Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1993 ; 585 : 341-346
- [33] Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 871-884
- [34] Nickoloff BJ. Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 459-460
- [35] Nicolas JF, Morel P, Revillard JP, Thivolet J. Immunointervention dans le psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 246-247
- [36] Nissen JB, Lund M, Stengaard-Pedersen K, Kragballe K. Enkephalin-like immunoreactivity in human skin is found selectively in a fraction of CD68 - positive dermal cells: increase in enkephalin-positive cells in lesional psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997 ; 289 : 265-271
- [37] Peltonen J, Karvonen SL, Outinen HY, Hirvonen O, Karvonen J. Lesional psoriatic epidermis displays reduced neurofibromin immunoreactivity. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 664-667
- [38] Petzelbauer P, Pober JS, Keh A, Braverman IM. Inducibility and expression of microvascular endothelial adhesion molecules in lesional, perilesional, and uninvolved skin of psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 300-305
- [39] Pincelli C, Fantini F, Magnoni C, Giannetti A. Psoriasis and the nervous system. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 186 : 60-61
- [40] Pincelli C, Haake AR, Benassi L, Grassilli E, Magnoni C, Ottani D et al. Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor (TRK): a role for BCL-2. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 757-764
- [41] Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 84-86
- [42] Raynaud F, Gerbaud P, Enjolras O, Gorin I, Donnadiou M, Anderson WB et al. A cyclic AMP binding abnormality in psoriasis. *Lancet* 1989 ; 1 : 1153-1156
- [43] Saiag P, Coulomb B, Lebreton O, Bell E, Dubertret L. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985 ; 230 : 669-672
- [44] Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H et al. T-cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 145-149
- [45] Schmitt-Egenolf M, Eiermann H, Boehncke WH, Stander M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype. Cw6-B57-DRB1-0701-DQA1 0201-DQB1 0303: a population- and family- based study. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 711-714
- [46] Schön MP, Detmar M, Parker CM. Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4+T cells. *Nat Med* 1997 ; 3 : 183-188
- [47] Schröder JM, Gregory H, Young J, Christophers E. Neutrophil-activating proteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 241-247
- [48] Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerbäck C, Enlund F, Samuelsson L et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 939-942
- [49] Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994 ; 264 : 1141-1145
- [50] Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T-lymphocytes. *Immunol Today* 1986 ; 7 : 256-259
- [51] Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 373-381
- [52] Voorhees JJ. Cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 862-874
- [53] Voorhees JJ. Leukotrienes and other lipoxigenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 541-547
- [54] Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1878-1887

# Psoriasis : traitement

JJ Guilhou

**Résumé.** – Le but principal est de rendre les lésions tolérables pour le malade. Le plus souvent, les thérapeutiques locales sont suffisantes. Elles comportent essentiellement les dérivés de la vitamine D et les dermocorticoïdes qui peuvent être associés. La photothérapie est indiquée dans les psoriasis plus étendus pour lesquels les ultraviolets B à spectre étroit sont souvent préférés à la PUVAthérapie. Les grands traitements systémiques qui comportent les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine, ont des effets secondaires importants qui en limitent l'indication aux psoriasis graves. Les espoirs pour les prochaines années passent par des traitements immunomodulateurs ciblés sur les lymphocytes responsables de la prolifération épidermique et sur la thérapie génique.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Nous ne savons pas guérir définitivement le psoriasis. Le but général des diverses thérapeutiques est donc d'entraîner une réduction des lésions jusqu'à ce qu'elles soient tolérables pour le malade.

Les moyens thérapeutiques sont multiples, le plus souvent empiriques comme la photothérapie, parfois liés à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques comme les antimitotiques, ou encore simplement dus au hasard comme ce fut le cas pour la découverte de l'action de la ciclosporine et de la vitamine D.

## Thérapeutiques locales

### KÉRATOLYTIQUES ET PRODUITS ÉMOLLIENTS

L'acide salicylique est utilisé dans divers excipients gras (la vaseline étant l'un des meilleurs) ou en lotion (cuir chevelu). Les concentrations varient de 2 à 10 % en fonction du degré d'hyperkératose, de la surface à traiter et de l'âge du malade. Ainsi, sur des surfaces limitées fortement kératosiques (kératodermie palmoplantaire), on utilise des concentrations de 5 à 10 %, alors que sur des surfaces plus importantes il est préférable de ne pas dépasser la concentration de 3 % qui sera réduite à 1 % chez l'enfant, ceci pour éviter l'absorption de l'acide salicylique qui peut engendrer une intoxication salicylée (polypnée, troubles de la conscience, acidose sanguine).

Les préparations salicylées ne sont d'ordinaire utilisées que quelques jours et stoppées lorsque le décapage des lésions a été obtenu. L'acide salicylique peut être associé à d'autres principes actifs, en particulier les corticoïdes et l'anthraline dont il favorise la stabilité.

L'urée, à des concentrations de 10 % ou plus, est préférée à l'acide salicylique par certains auteurs.

Les bains dans l'eau claire ou dans l'eau salée, ou encore additionnée d'huile de cade ou d'émollients, sont très utiles dans les psoriasis étendus, permettant l'élimination des squames et sans doute également des médiateurs inflammatoires présents dans la couche cornée.

Les topiques émollients sont bénéfiques lorsque existe une sécheresse ou une irritation cutanée provoquée par d'autres thérapeutiques locales (acide salicylique, réducteurs, vitamine D) et surtout au cours de la photothérapie. Ils sont souvent utilisés en alternance avec les produits plus actifs et dans le traitement d'entretien de la maladie.

### CORTICOTHÉRAPIE LOCALE

Les points d'impact des corticoïdes sont multiples :

- action anti-inflammatoire par effet vasoconstrictif et par inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> et donc des médiateurs de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) ;
- action cytostatique sur les cellules épidermiques et sur les fibroblastes ;
- action immunosuppressive sur les cellules de Langerhans, les lymphocytes activés et les polynucléaires présents dans les lésions.

Les produits utilisés sont essentiellement les pommades dont l'effet occlusif favorise l'hydratation cutanée. Les lotions ou les gels sont utiles dans les zones macérées (plis) et sur le cuir chevelu. Le rythme d'application est d'une ou deux fois par jour, selon les écoles dermatologiques, et des pansements occlusifs (film plastique ou hydrocolloïdes...) sont utiles sur des lésions de taille limitée et particulièrement résistantes. La durée de la corticothérapie locale doit être brève afin d'éviter la tachyphylaxie (diminution progressive de l'efficacité) et de limiter les effets secondaires. Les applications peuvent être effectuées de façon séquentielle, en alternance avec des émollients. Lorsqu'elles sont réalisées en continu, l'arrêt devra être progressif afin d'éviter les rechutes, voire les phénomènes de rebond. L'association, dans un même topique, à l'acide salicylique qui favorise la pénétration est utile lorsque persistent des squames. Les associations à un antibiotique (lésions surinfectées) ou un réducteur sont moins justifiées.

Jean-Jacques Guilhou : Professeur de dermatologie, chef de service de dermatologie et phlébologie, service de dermatologie-phlébologie, hôpital Saint-Charles, 300, rue Auguste-Broussonnet, 34059 Montpellier, France.



Le choix du niveau d'activité dépend de nombreux facteurs :

- *étendue des lésions* : utilisation d'un corticoïde plus faible sur de larges surfaces afin d'éviter une trop forte absorption ;
- *âge du malade* : pas de corticoïdes forts chez l'enfant ;
- *topographie des lésions* : corticoïdes puissants sur le cuir chevelu et les membres, corticoïdes faibles (classe 4) sur le visage ;
- *durée d'administration* : corticoïdes puissants (classes 1 et 2) sur des lésions fortement inflammatoires pour une durée d'application limitée ; corticoïdes plus faibles (classe 3) sur des lésions moins inflammatoires et pour une durée d'application plus longue ; il est souvent préférable d'attaquer avec des corticoïdes forts qui entraînent une régression rapide des lésions.

L'efficacité thérapeutique de la corticothérapie locale est souvent rapide, mais une corticorésistance peut se développer si les règles qui viennent d'être énoncées ne sont pas respectées.

Les effets secondaires peuvent être nombreux et graves lors des applications prolongées :

- *effets locaux* : atrophie dermoépidermique, vergetures, hypertrichose, surinfection et folliculite (surtout dans les plis), troubles pigmentaires, granulome glutéal (surtout avec les corticoïdes fluorés), dermite périorale et rosacée du visage ;
- *effets systémiques* (application prolongée sur de grandes surfaces érythémateuses) : décompensation d'un diabète, syndrome cushingôide, ralentissement de la croissance chez l'enfant, inhibition de l'axe corticotrope avec risque d'insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt, ostéoporose.

#### RÉDUCTEURS [5]

Ces produits, qui agiraient sur les phénomènes d'oxydoréduction, ont constitué le traitement local majeur du psoriasis ces dernières décennies. Ils sont actuellement très peu utilisés pour des raisons diverses : odeur désagréable, phénomènes irritatifs importants, mise sur le marché de dérivés de la vitamine D et surtout interdiction de l'utilisation, en 1998, des goudrons de houille par la commission européenne à cause de leur effet cancérigène pourtant non démontré dans le psoriasis. Le nombre de spécialités disponibles s'est donc particulièrement restreint, et beaucoup de dermatologues n'utilisent plus les réducteurs.

#### ■ Goudrons

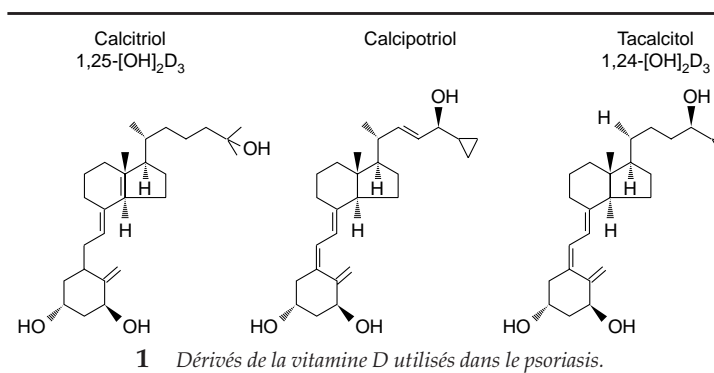
Ce sont des mélanges de très nombreuses molécules, incomplètement identifiées, et dont le mode d'action thérapeutique est mal connu :

- *les goudrons de houille* (coaltar) ne sont plus utilisés alors qu'ils constituaient, en association aux ultraviolets B, le classique traitement de Goeckerman ;
- *l'ichthyol*, extrait de schistes bitumeux et qui est associé au sulfate d'ammonium, est un réducteur faible exceptionnellement utilisé dans certains psoriasis du visage ;
- *les goudrons d'origine végétale* sont essentiellement représentés par l'huile de cade qui provient de la distillation du bois de genévrier. L'huile de cade (Caditar®) est utilisée en bains, en applications locales ou en shampoing.

#### ■ Dioxyanthranol (anthraline ou dithranol)

C'est un dérivé de l'anthracène. D'abord extrait de la poudre de Goa (chrysarobine), il est actuellement synthétisé. Il s'agissait du traitement local de référence dans les pays anglo-saxons où il a été détrôné par les dérivés de la vitamine D. En France, il n'existe actuellement aucune spécialité commercialisée et les quelques dermatologues qui poursuivent son utilisation doivent formuler des préparations magistrales.

Les méthodes classiques utilisent des topiques concentrés à 0,1 %. Plus récemment, ce sont des concentrations plus importantes (de



l'ordre de 1 à 3 %) qui sont appliquées sur un temps très court (inférieur à 30 minutes) et constituent la *short contact therapy*. L'effet irritatif (érythème périlésionnel) et une coloration brune de la peau limitent les indications, en particulier dans les plis et sur le visage. Une collaboration parfaite avec le malade est nécessaire pour la bonne observance de ce traitement. Des dérivés du dioxyanthranol (micanol) à moindre effet irritatif sont actuellement à l'étude.

#### ■ Dérivés de la vitamine D [10, 13-15, 17, 22]

La vitamine D a constitué le progrès le plus important de ces dernières années dans le traitement local du psoriasis. Son utilisation a fait suite à l'observation fortuite d'un patient ostéoporotique traité par vitamine D par voie générale et dont le psoriasis s'était amélioré de façon spectaculaire. L'utilisation de la vitamine D par voie générale étant limitée par ses effets ostéocalciques, la recherche s'est naturellement orientée vers des applications locales et vers des produits dérivés à moindre effet métabolique.

#### ■ Mode d'action

Les précurseurs de la vitamine D sont synthétisés dans la peau et doivent ensuite subir une double hydroxylation, d'abord dans le foie (25-OH vitamine D) et ensuite dans le rein, pour aboutir au composé le plus actif, la 1,25-dihydroxy vitamine D<sub>3</sub> (1,25-D<sub>3</sub>), également synthétisée en faible quantité dans la peau. L'action cellulaire de la vitamine D se fait par l'intermédiaire de l'augmentation des taux de calcium qu'elle entraîne dans la cellule par une action directe sur des récepteurs nucléaires (VDR) qui appartiennent à la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et des rétinoïdes. Ces récepteurs, le plus souvent couplés avec ceux des rétinoïdes, vont se fixer sur des éléments de réponse (VDRE) situés en amont des gènes sensibles à la vitamine D. Ainsi, de nombreux gènes sont régulés, parmi lesquels ceux impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Par sa double action (sur le calcium et la régulation génique), la vitamine D entraîne une inhibition de la prolifération et une différenciation des kératinocytes. En outre, c'est un agent immunomodulateur qui modifie de nombreuses fonctions des lymphocytes. C'est cette double action sur le kératinocyte et sur les facteurs immunitaires qui explique les effets remarquables de la vitamine D dans le psoriasis.

#### ■ Divers composés (fig 1)

La 1,25-D<sub>3</sub>, la 1,24-D<sub>3</sub> et le calcipotriol ont été tous trois démontrés efficaces dans le psoriasis. Le seul dérivé commercialisé en France est, à cette date, le calcipotriol (Daivonex®). La 1,24-D<sub>3</sub> (tacalcitol), utilisée depuis plusieurs années au Japon, a été introduite plus récemment dans certains pays européens. Le calcipotriol est présenté à la concentration de 50 mg/g, sous forme de pommade, crème ou lotion. La lotion est réservée au psoriasis du cuir chevelu pour lequel elle peut être associée aux dermocorticoïdes. Du fait de sa demi-vie très brève, le calcipotriol a 100 fois moins d'effet sur le métabolisme phosphocalcique que la 1,25-D<sub>3</sub>, tout en conservant les effets antiprolifératifs et immunomodulateurs.

#### ■ Utilisation pratique du calcipotriol

La meilleure efficacité est obtenue avec deux applications par jour, la pommade étant plus efficace que la crème. Ce rythme

d'application peut être limité par les effets secondaires irritatifs (cf infra) qui sont réduits par l'association aux dermocorticoïdes : application du calcipotriol le soir et du corticoïde le matin. Cette association est aussi efficace (et peut-être même plus) que l'application biquotidienne de calcipotriol. L'utilisation sur le visage et dans les plis doit être prudente à cause des phénomènes irritatifs et, dans ces localisations, la crème est préférée à la pommade. La quantité totale de produit appliquée par semaine ne doit pas excéder 100 à 120 g, afin d'éviter le retentissement sur le métabolisme phosphocalcique.

De nombreuses études ont démontré que le calcipotriol avait une efficacité égale ou supérieure à celle des dermocorticoïdes de classe 2 et au dioxyanthranol. Chez deux tiers des patients, l'amélioration débute vers le 15<sup>e</sup> jour d'application pour atteindre son maximum en 4 à 6 semaines. L'identification des non-répondeurs peut donc se faire vers la troisième semaine et orienter vers d'autres thérapeutiques.

Le traitement d'entretien n'est pas, à ce jour, parfaitement codifié : une seule application par jour, application un jour sur deux, ou arrêt du traitement qui sera repris lors de la poussée ultérieure.

### ■ **Effets secondaires**

Ils sont rencontrés dans environ 20 % des cas, surtout chez les sujets à phototype clair et à peau fragile et en particulier sur le visage, dans les plis, sur le scrotum et sur les membres inférieurs où le psoriasis est souvent plus congestif. Il s'agit de phénomènes irritatifs avec sensation de brûlure et érythème qui peuvent régresser si l'on espace les applications ou si l'on associe un dermocorticoïde. Contrairement à la corticothérapie, le calcipotriol n'entraîne pas de phénomène d'atrophie cutanée ou de tachyphylaxie. Le risque d'effets secondaires sur le métabolisme phosphocalcique (hypercalciurie et hypercalcémie) n'existe que si les doses de 100 à 120 g/semaine sont dépassées, ce qui limite l'utilisation du calcipotriol dans les psoriasis très étendus. En outre, le calcipotriol sera évité chez la femme enceinte et administré avec prudence chez l'insuffisant rénal, lorsqu'il existe des troubles calciques connus et lors de l'administration concomitante de thérapeutiques à base de calcium ou de vitamine D. Chez le jeune enfant, les posologies seront adaptées.

### ■ **Associations thérapeutiques**

Outre l'association aux topiques cortisonés, le calcipotriol peut être associé à la photothérapie, aux rétinoïdes, aux antimitotiques et à la ciclosporine. Il permet, lors de ces associations, une diminution des doses nécessaires au blanchiment des lésions et limite donc les effets secondaires généraux de ces traitements.

## **ANTIMITOTIQUES ET IMMUNOSUPPRESSEURS**

L'utilisation des antimitotiques, logique sur le plan physiopathologique, est devenue exceptionnelle du fait des effets secondaires qu'ils entraînent. Le produit le plus couramment utilisé est la chlorméthine (Caryolysine®) en solution aqueuse à 0,2 %. Les badigeons sont souvent mal tolérés, avec prurit, sensation de brûlure, dessèchement cutané, hyperpigmentation et développement d'un eczéma de contact dans 25 % des cas. L'effet mutagène peut être responsable de la survenue de cancers cutanés. Les autres antimitotiques (5-fluoro-uracile, carmustine) ont des effets secondaires voisins. Le méthotrexate est actuellement en cours d'évaluation.

Tous ces produits sont contre-indiqués chez les sujets jeunes et chez la femme enceinte ou n'ayant pas de contraception.

Divers topiques immunosuppresseurs, essentiellement dérivés des macrolides (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, dérivés de l'ascomycine), sont actuellement à l'étude mais ont donné, à ce jour, des résultats plutôt décevants, alors que certains d'entre eux sont pourtant très actifs par voie générale [26].

## **RÉTINOÏDES TOPIQUES** [16]

Les rétinoïdes classiques étaient réputés inefficaces et trop irritants par voie locale. Un nouveau dérivé, le tazarotène, a été introduit et commercialisé en 1999 en France sous le nom de Zorac®. Ce rétinoïde agit par des récepteurs différents de ceux utilisés par les molécules classiques et pourrait activer des gènes spécifiques dans la cellule. Diverses études cliniques ont montré l'efficacité du tazarotène appliqué une fois par jour, le niveau d'efficacité étant voisin de celui des corticoïdes de classe 2 avec une durée d'action sans doute plus longue. L'utilisation du tazarotène sur une grande échelle paraît limitée par ses effets secondaires irritatifs plus importants que ceux du calcipotriol. De ce fait, c'est son association avec les dermocorticoïdes qui est préconisée.

## **Traitements généraux**

### **CYTOSTATIQUES**

#### ■ **Méthotrexate** [27]

C'est le cytostatique le plus utilisé qui bénéficie d'une longue expérience dermatologique de plus de 30 ans. Son efficacité est liée à son action antimitotique directe, mais également à un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Les schémas thérapeutiques sont multiples : administration hebdomadaire intramusculaire, prise orale qui peut être unique (une fois par semaine) ou multiple (trois prises séparées à 12 heures d'intervalle). Après une dose-test de 2,5 ou 5 mg, on augmentera jusqu'à 15 à 25 mg par semaine.

L'effet thérapeutique est rapide, souvent spectaculaire, dès la deuxième semaine. Le traitement d'attaque blanchit les lésions en 1 à 2 mois et peut être suivi d'un traitement d'entretien, toujours hebdomadaire, en réduisant la posologie jusqu'à la plus petite dose efficace.

Les effets secondaires sont nombreux :

– *l'effet tératogène* existe pendant les 3 premiers mois de la grossesse (nécessité d'une contraception rigoureuse). L'altération de la spermatogenèse implique d'éviter la procréation pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt, ceci alors que l'effet mutagène et carcinogène, s'il reste discuté, ne semble pas réellement important ;

– *l'hépatotoxicité* reste le problème majeur avec la possibilité d'apparition d'une fibrose, puis d'une cirrhose. Ces atteintes sont fonction de la dose cumulative, le seuil critique étant aux alentours de 1,50 g. La survenue de l'atteinte hépatique est favorisée par la prise d'alcool, l'existence d'un diabète ou certaines associations médicamenteuses (cf infra) ;

– *les effets hématologiques* (leucopénie, thrombopénie, anémie) sont dose-dépendants et nécessitent une surveillance régulière afin d'adapter la posologie. L'anémie mégalo-blastique par déficit en folates (le méthotrexate inhibe le métabolisme de l'acide folique) peut être rencontrée chez les personnes âgées, et certains auteurs préconisent une supplémentation par l'acide folinique ;

– *les effets cutanéomuqueux* sont rares : ulcérations des muqueuses et parfois des plaques psoriasiques, photosensibilisation, alopecie, prurit ;

– *l'atteinte pulmonaire* décrite lors de traitements de la polyarthrite rhumatoïde semble beaucoup plus exceptionnelle dans le psoriasis ;

– *l'asthénie* est souvent importante, associée ou non à des troubles digestifs divers. L'adjonction d'acide folinique (5 mg/j, sauf le jour où est administré le méthotrexate) peut permettre la réduction de certains effets secondaires.

Certaines interactions médicamenteuses potentialisent ces effets secondaires, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, les antibiotiques et les sulfamides, les diurétiques, les

anticonvulsivants (hydantoïne). Ces associations devront être évitées, de même que celles de tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques, en particulier l’association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

La conduite et la surveillance du traitement doivent être très strictes :

– bilan préthérapeutique à la recherche des contre-indications (atteinte hépatique, anémie, leucopénie, infection évolutive, immunodéficit, ulcère digestif, insuffisance rénale et bien entendu grossesse) ; suppression des médicaments qui peuvent interférer avec le méthotrexate ; bilan sanguin, hématologique et hépatique ; la ponction-biopsie de foie préalable n’est pas obligatoire mais préconisée par certains, surtout si les tests hépatiques sont anormaux ;

– la surveillance nécessite, pendant le traitement d’attaque, une numération formule sanguine (NFS) avec plaquettes toutes les semaines et un bilan biologique hépatique tous les mois, ces examens étant ensuite espacés dans le traitement d’entretien ; la ponction-biopsie hépatique est indiquée lorsque la dose cumulative atteint 1,50 g et doit être répétée tous les 1,50 g ; si des anomalies histologiques sont constatées, l’arrêt du traitement ou la diminution des posologies doivent être discutés.

En cas de toxicité hématologique aiguë ou de surdosage accidentel, l’acide folinique sera administré à fortes doses pendant plusieurs jours.

Le méthotrexate est actuellement essentiellement réservé au psoriasis résistant ainsi qu’au psoriasis arthropatique grave. Pour limiter les effets secondaires, il est préférable de l’utiliser en alternance avec les autres thérapeutiques majeures du psoriasis.

■ **Autres**

Parmi les autres cytostatiques, on ne retiendra que l’hydroxyurée (Hydréa®), exceptionnellement prescrite, beaucoup moins efficace que le méthotrexate et responsable de nombreux effets secondaires hématologiques ou cutanés (cancers, pseudodermatomyosite, ulcères de jambe, pigmentations...).

**RÉTINOÏDES** [2]

Ce sont des dérivés de la vitamine A (rétinol) dont le rapport efficacité/toxicité est bien meilleur que pour cette dernière.

Le mode d’action dans le psoriasis est complexe : effet antimitotique, action anti-inflammatoire (en particulier sur les polynucléaires), action sur l’immunité et surtout modulation de l’expression des gènes impliqués dans la maladie. Cette action passe par la liaison à des récepteurs nucléaires qui font partie de la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes et de la vitamine D.

Le produit utilisé est l’acitrétine (Soriatane®) qui a succédé à l’étrétinate (Tigason®). L’acitrétine est prescrite à des doses d’attaque de 0,3 à 0,5 mg/kg/j, la posologie de 50 mg/j n’étant qu’exceptionnellement dépassée. L’amélioration est plus lente à obtenir qu’avec le méthotrexate.

Les effets secondaires sont nombreux (tableau I) et dominés par le risque tératogène (atteintes de l’œil, de l’appareil auditif, du système nerveux...) qui motive une contraception de 2 ans après la fin du traitement, du fait d’une accumulation prolongée dans le tissu graisseux. Parmi les effets cliniques, l’atteinte muqueuse et la sécheresse cutanée sont pratiquement obligatoires et la chéilite permet de s’assurer de la bonne observance du traitement. Elle peut être évitée ou améliorée par les topiques émollients.

Les contre-indications qui résultent de ces effets secondaires sont précises : femme enceinte (un test de grossesse est indispensable avant le traitement), absence de contraception, atteinte osseuse connue (essentiellement hyperostose vertébrale engainante), atteinte hépatique (hépatite, cirrhose), hypertriglycémie ou hypercholestérolémie et état cardiovasculaire sténosant, syndrome sec, lentilles de contact (possibilité de compenser par des larmes

Tableau I. – Effets secondaires des rétinoïdes.	
Tératogenèse	
Effets ostéoarticulaires et musculaires	- Hyperostose - Enthésiopathie calcifiante (atteinte vertébrale ou périphérique) - Lyse musculaire (rare)
Effets cliniques	Peau - xérose, prurit - desquamation palmoplantaire - amincissement et fragilité cutanée et unguéale - photosensibilité - alopecie et canitie Muqueuses - chéilite (constante) - xérostomie - rhinite, épistaxis - dyspareunie - conjonctivite, blépharite - trouble de l’adaptation à la vision nocturne (rare) Système nerveux - hypertension intracrânienne (rare) - état dépressif (rare) Appareil digestif - hépatite (exceptionnelle) - pancréatite (hypertriglycémie)
Effets biologiques	Lipidiques - augmentation des triglycérides - augmentation du cholestérol Hépatiques - augmentation des transaminases - cholestase modérée

artificielles), insuffisance rénale (réduction des doses possibles), sport de haut niveau. Certaines de ces contre-indications sont relatives et doivent faire apprécier le rapport risque/bénéfice du traitement.

Le bilan préthérapeutique comportera, outre la recherche des contre-indications, un bilan sanguin complet comprenant des tests hépatiques, le dosage des triglycérides et du cholestérol, l’étude de la fonction rénale et éventuellement un examen ophtalmologique, ainsi qu’une radiographie ou une scintigraphie osseuse.

La surveillance, clinique et biologique, sera d’abord mensuelle et espacée ensuite selon les effets secondaires constatés. Une surveillance osseuse annuelle est indispensable lors des traitements prolongés.

On évitera l’association aux médicaments hépatotoxiques ainsi qu’aux tétracyclines qui peuvent favoriser la survenue d’hypertension intracrânienne.

Les rétinoïdes utilisés en monothérapie sont essentiellement actifs dans le psoriasis pustuleux et érythrodermique (à plus faible posologie dans cette dernière indication), alors que leur efficacité n’est réelle que dans 50 % des psoriasis vulgaires. Dans cette dernière indication, c’est essentiellement l’association à la PUVAthérapie (réPUVA) qui donne les meilleurs résultats.

Le liarozole, dérivé imidazolé qui inhibe la dégradation de l’acide rétinoïque, aurait les mêmes effets que l’acitrétine et pourrait être prochainement commercialisé [32].

**CICLOSPORINE** [8, 18]

Peptide de structure cyclique, la ciclosporine, du fait de ses remarquables propriétés immunosuppressives, a d’abord été utilisée dans les greffes d’organes avant que son action antipsoriasique ne soit fortuitement découverte. La ciclosporine est actuellement utilisée sous forme de microémulsion (Néoral®) qui a une meilleure biodisponibilité que le Sandimmun®.

Son mode d’action reste hypothétique : action immunosuppressive sur les lymphocytes T-CD4, inhibition de la fonction de présentation



des cellules de Langerhans, inhibition de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, action cytostatique directe sur les kératinocytes, interaction avec les phénomènes de transduction transmembranaire, et en particulier le système de la protéine kinase C.

Les posologies efficaces dans le psoriasis sont faibles, de l'ordre de 2 à 5 mg/kg/j.

Deux stratégies thérapeutiques sont possibles. Le plus souvent, on débute à 2,5 mg/kg/j avec augmentation progressive des doses jusqu'à une amélioration suffisante des lésions. Ce schéma thérapeutique a le mérite de détecter certains répondeurs à faible posologie et permet de mieux maîtriser les effets secondaires. Cependant, certains auteurs préfèrent débiter à 5 mg/kg/j ce qui permet une amélioration plus rapide dans les psoriasis sévères, la posologie étant ensuite réduite jusqu'à trouver la dose nécessaire au maintien de l'amélioration. Ces schémas thérapeutiques permettent le blanchiment des lésions dans plus de 80 % des cas. Beaucoup d'auteurs n'utilisent la ciclosporine qu'en traitement d'attaque d'une durée d'environ 3 mois, pour l'arrêter ensuite et la reprendre lors d'une nouvelle poussée. Il est probable que ces traitements intermittents puissent limiter les effets secondaires, en particulier rénaux (cf infra).

Les effets secondaires sont en effet dominés par les possibles complications rénales rencontrées dans 10 à 30 % des cas. Les néphropathies peuvent être transitoires avec hypertension, augmentation de la créatininémie et diminution de la filtration glomérulaire. Cette atteinte rénale est réversible à la diminution des doses qui devront donc être adaptées aux examens biologiques répétés. La néphropathie interstitielle chronique avec fibrose et atrophie tubulaire n'est rencontrée que lors des traitements prolongés, surtout à forte posologie.

Un autre risque préoccupant de la ciclosporine est la possible survenue de lymphomes ou de pseudolymphomes, ainsi que d'autres complications cancéreuses (carcinomes, mélanomes, sarcome de Kaposi) dont l'imputabilité n'est pas toujours parfaitement démontrée.

Les effets secondaires dermatologiques sont nombreux : hypertrophie gingivale, hypertrichose, gynécomastie, hyperséborrhée, œdème des extrémités et, rarement, infections virales intercurrentes.

Les autres effets indésirables sont essentiellement représentés par des paresthésies, des céphalées, des tremblements des extrémités, une asthénie, des troubles digestifs et une hépatotoxicité modérée avec augmentation des enzymes et de la bilirubine. Une élévation de l'acide urique, des triglycérides et du cholestérol a également été décrite.

Les interactions médicamenteuses sont multiples et ne peuvent être toutes citées ici : certains médicaments augmentent la ciclosporinémie comme le kétoconazole, les macrolides, certains inhibiteurs calciques, l'allopurinol et les antihistaminiques  $H_2$ ..., alors que d'autres produits diminuent la ciclosporinémie : rifampicine, phénobarbital, hydantoïne, carbamazépine. La toxicité rénale est augmentée par les aminosides, certains sulfamides, l'aciclovir et peut-être les anti-inflammatoires non stéroïdiens, alors que l'hypertrophie gingivale serait plus fréquemment rencontrée lorsque la ciclosporine est associée à la nifédipine.

Les contre-indications sont représentées par la grossesse et l'allaitement, bien que la ciclosporine ne soit pas tératogène chez l'animal, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle (contre-indication relative lorsqu'elle est contrôlée), les infections sévères, la notion d'antécédent de cancer interne ou cutané, les déficits immunitaires, en particulier ceux de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Bien entendu, elle ne peut être utilisée chez les patients non compliants.

Le bilan préthérapeutique comporte, outre la prise de la tension artérielle, l'évaluation à deux reprises de la créatinine et, pour certains auteurs, une étude de la filtration glomérulaire.

La surveillance du traitement doit être régulière et rigoureuse, toutes les 2 semaines pendant 6 semaines, mensuelle ensuite. Cliniquement,

on recherchera la prise de poids et la survenue d'une hypertension artérielle, alors que, dans les paramètres biologiques, c'est la créatinine qui est l'examen de base : une augmentation de 30 % (par rapport au niveau de base du patient) constatée à deux reprises impose une diminution de la posologie de l'ordre de 1 mg/kg/j pendant 1 mois et l'arrêt du traitement si l'anomalie persiste. L'évaluation de la filtration glomérulaire peut être effectuée tous les 6 mois lors des traitements prolongés. Les dosages de ciclosporinémie ne paraissent pas indispensables au suivi thérapeutique. L'hypertension artérielle isolée peut être traitée par la nifédipine qui ne modifie pas le métabolisme de la ciclosporine.

La ciclosporine constitue un progrès indiscutable dans le traitement des psoriasis étendus et résistant à la photothérapie. Sa prescription en traitements intermittents peut en élargir les indications.

## AUTRES THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRALES

Il s'agit de traitements rarement utilisés et qui, pour certains, n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées.

### ■ 1,25-(OH) $_2$ -vitamine D $_3$ (calcitriol) [23]

Plusieurs études ouvertes ont montré l'efficacité du calcitriol per os. Le traitement débute par des doses faibles de 0,5 µg/j avec augmentation progressive jusqu'à 2 à 3 µg/j. Le problème majeur est le risque d'hypercalcémie qui serait diminué par l'administration du produit au coucher, l'absorption calcique étant plus faible la nuit. Les sujets atteints de néphropathie ou de troubles calciques seront bien entendus exclus et, pendant le traitement, un contrôle régulier de la fonction rénale et de la calciurie est indispensable. Le calcitriol serait également efficace dans le rhumatisme psoriasique.

Enfin, il est probable que de nouveaux dérivés à action prolongée ou à moindre impact sur le métabolisme phosphocalcique seront prochainement à l'étude.

### ■ Salazopyrine® (sulfasalazine) [11]

La sulfasalazine s'est révélée efficace dans le psoriasis cutané et plus modérément dans l'arthropathie psoriasique. Les doses sont augmentées progressivement de 1,50 g jusqu'à 4 g/j. Le problème majeur est constitué par les effets secondaires : céphalées, troubles gastro-intestinaux, anémie et leucopénie (rare), et surtout complications cutanées qui peuvent être sévères. Plusieurs cas de syndrome de Lyell ont été décrits et, de façon ponctuelle, pseudolymphome, érythrodermie, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

L'administration de Salazopyrine® doit donc être prudente et réservée aux psoriasis étendus qui ne peuvent être traités par les thérapeutiques classiques.

### ■ Dérivés de l'acide fumarique [1]

Les esters de l'acide fumarique (mono- et diméthylfumarates) sont largement utilisés en Allemagne, aux Pays-Bas et en Suisse sous le nom de Fumaderm®. Leur mode d'action est mal connu. Les posologies doivent être progressivement augmentées par paliers hebdomadaires afin de limiter les troubles gastro-intestinaux (25 % des cas), qui peuvent être assez importants pour justifier l'arrêt du traitement. Parmi les autres effets secondaires, les *flushs*, quelques heures après l'absorption du médicament, sont rencontrés dans plus de la moitié des cas. Les néphropathies sévères décrites avec les anciens composés semblent beaucoup plus rares avec les nouvelles préparations. Une éosinophilie est fréquente, associée ou non à une lymphopénie. Enfin, les dérivés de l'acide fumarique existent également en topiques qui peuvent être absorbés et, de ce fait, ne doivent pas être associés au traitement per os.

### ■ Acides gras essentiels [19]

Les acides gras de la série oméga 3 (acide eicosapentaénoïque et dérivés), issus des huiles de poisson, ont fait l'objet de nombreuses

Tableau II. – Traitements en cours d’évaluation.

Immuno-intervention
- Macrolides immunosuppresseurs
- Ac anti-CD4 et Ac antirécepteur T
- Toxine contre IL2-R
- Ac anti-IL8/Ac anti-LFA <sub>1</sub>
- IL10, IL11
- Peptides antirécepteurs cellules T (LFA <sub>3</sub> -TIP)
Antagonistes de l’angiogenèse
Thérapies géniques

études contradictoires. À la dose de 5 à 10 g/j per os, ils pourraient constituer un traitement d’appoint du psoriasis. Une étude récente a montré leur efficacité par voie intraveineuse.

En outre, l’administration de ces acides gras pourrait diminuer les anomalies lipidiques et les risques vasculaires des rétinoïdes et la néphropathie de la ciclosporine.

■ **Traitements utilisés dans l’infection par le VIH** [30, 31]

L’AZT (zidovudine) est essentiellement efficace dans les psoriasis associés à l’infection par le VIH, alors que son action chez les patients séronégatifs est beaucoup plus modeste.

Le peptide T par voie intraveineuse ou sous-lésionnelle, utilisé à titre expérimental, s’est avéré efficace chez quelques patients. Il agirait en bloquant les récepteurs des lymphocytes CD4 (indispensables dans l’infection rétrovirale) et aussi comme antineuromédiateur.

■ **Traitements immunosuppresseurs** [6, 12, 21]

À côté de la ciclosporine, certains dérivés des macrolides à activité immunosuppressive se sont avérés efficaces dans le psoriasis. En particulier, le tacrolimus (FK 506), également utilisé dans les transplantations d’organes, mais qui a les mêmes effets néphrotoxiques que la ciclosporine. Le sirolimus (rapamicine) est actuellement à l’étude, de même que le mycophénolate mofétile.

■ **Traitement divers**

De nombreuses thérapeutiques ont été essayées dans le psoriasis et ont fait l’objet d’études ponctuelles qui méritent d’être confirmées. Il s’agit des antithyroïdiens par voie générale et locale, des antihistaminiques de type 2, du TNFα (*tumour necrosis factor α*), des dérivés de la somatostatine...

■ **Voies de recherche** (tableau II)

Elles sont nombreuses et portent essentiellement sur l’immunothérapie ciblée sur les lymphocytes T-CD4 activés, sur les inhibiteurs de l’angiogenèse et sur la thérapie génique.

**Traitements physiques**

L’action bénéfique du soleil sur le psoriasis est connue depuis l’Antiquité et la photothérapie artificielle est utilisée depuis le début du siècle. Les modalités d’administration se sont affinées à mesure que le matériel progressait, avec une meilleure sélection des longueurs d’onde et une dosimétrie précise permettant de connaître le nombre total de joules administré par centimètre carré.

Les mécanismes d’action de la photothérapie sont complexes et les points d’impact multiples : l’action antimitotique s’exerce sans doute directement au niveau des acides nucléiques et des gènes ; l’action sur le système immunitaire est importante et passe non seulement par l’inhibition de l’activité des cellules de Langerhans mais également par une action lymphocytaire, surtout pour les ultraviolets longs (UVA) qui pénètrent jusqu’aux lymphocytes contenus dans les microvaisseaux dermiques ; une action sur les phénomènes de transduction transmembranaire et sur la synthèse de la vitamine D est également possible.

Les modalités de la photothérapie du psoriasis sont multiples.

**PHOTOTHÉRAPIE UVB** [4, 25]

– Les UVB à spectre large (290-320 nm) peuvent être utilisés seuls à raison de trois à cinq séances par semaine, en débutant à des doses proches de la dose érythémateuse minimale (DEM) et en augmentant rapidement les doses à chaque séance, tout en tenant compte de l’érythème obtenu et du phototype. Ces modalités entraînent une amélioration, dans 70 % des cas, en une vingtaine de séances. La photothérapie UVB était classiquement associée à l’application de goudron de houille (traitement de Goeckerman), impossible à réaliser actuellement (cf supra), ou au dioxyanthranol, technique d’Ingram qui est de réalisation délicate et elle aussi pratiquement abandonnée. En revanche, l’association à d’autres topiques est habituelle (émollients, calcipotriol, tazarotène, dermocorticoïdes).

– Les UVB à spectre étroit (311-313 nm, tubes TL-01) remplacent souvent, depuis quelques années, les UVB à spectre large et même la PUVAthérapie. Cette photothérapie est mieux tolérée en raison d’un risque moins élevé d’érythème phototoxique. Les doses administrées sont faibles : début de 0,1 ou 0,2 J/cm<sup>2</sup> selon le phototype, dose maximale 1,4 J/cm<sup>2</sup>, dose cumulée autour de 20 J/cm<sup>2</sup>. En 20 séances, elle entraîne 80 à 90 % de très bons résultats et peut bénéficier des mêmes associations que la photothérapie UVB à spectre large.

La photothérapie sélective (SUP) utilise des tubes fluorescents n’émettant que des UVB longs associés aux UVA et supprime donc les longueurs d’onde érythématogènes. Elle est surtout employée en Allemagne et dans les pays scandinaves et donnerait des résultats supérieurs à la photothérapie UVB conventionnelle.

**PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE UVA (PUVA)**

La PUVAthérapie utilisée depuis 1974, et dans laquelle l’irradiation UVA est précédée de l’administration d’un psoralène, est réservée aux psoriasis ayant plus de 40 % de la surface corporelle atteinte.

L’irradiation est le plus souvent généralisée, mais des modules de géométrie variable permettent des irradiations localisées (mains, pieds, crâne, segment de membre). Le rayonnement émis s’étend de 320 à 450 nm, avec un pic à 365 nm.

Les psoralènes sont des isomères des fucocoumarines, composés photosensibilisants capables de se fixer sur les bases pyrimidiques de l’acide désoxyribonucléique (ADN) par une simple ou une double liaison (mono- ou biaddition). C’est essentiellement par ce mécanisme de liaison photo-induite à l’ADN que les psoralènes bloqueraient la synthèse de ce dernier. Les plus utilisés sont le 8-méthoxypsoralène (8-MOP ou Méladinine®), le 5-méthoxypsoralène (5-MOP ou bergaptène, commercialisé sous le nom de Psoraderm-5®) et le triméthylpsoralène (TMP ou trisoralène) disponible dans les pharmacies hospitalières. Le psoralène peut être administré par voie orale ou en application locale.

Le protocole général de la PUVAthérapie est d’ordinaire bien codifié : trois ou quatre séances hebdomadaires jusqu’à obtention du blanchiment de la dermatose. Le traitement d’entretien avec espacement des séquences est déconseillé afin de limiter au maximum la dose administrée qui devra toujours être consignée en fin de traitement. La PUVAthérapie donne 80 % de très bons résultats en 4 à 6 semaines. Toutefois, certaines localisations sont plus résistantes : coudes, genoux, jambes.

■ **PUVAthérapie classique**

L’administration orale du psoralène a lieu en moyenne 2 heures avant l’irradiation, mais en fait l’absorption dépend de variations individuelles et, en cas d’échec apparent, l’étude de la pharmacocinétique est nécessaire pour déterminer l’horaire optimal de l’irradiation. La posologie est de l’ordre de 0,6 mg/kg pour le 8-MOP et de 1,2 mg/kg pour le 5-MOP. Les doses d’UVA

administrées sont fonction du phototype, variant entre 1 à 2 J pour un phototype 2, et 3 à 6 J pour un phototype 5, avec une progression de 0,5 à 1,5 J toutes les deux séances. On ne dépassera pas 100 à 150 J/cm<sup>2</sup> pour une cure, 30 séances pour une année et 100 séances (2 000 J/cm<sup>2</sup>) pour une vie. Les psoralènes (essentiellement le 8-MOP) peuvent être mal tolérés sur le plan digestif, nécessitant l'administration concomitante d'antiémétiques ou le changement de produit. Des réactions allergiques ont également été décrites.

### ■ **Balnéo-PUVAthérapie**

L'application de psoralène par voie locale peut se faire par badigeon ou par bain, l'irradiation étant pratiquée immédiatement après l'application. L'avantage principal est le faible passage systémique du psoralène et donc l'absence d'intolérance digestive et d'effets systémiques tels qu'ils seront envisagés plus loin. Cependant, cette balnéoPUVAthérapie est relativement peu utilisée du fait de ses difficultés de réalisation et de la possibilité de photosensibilisation sévère. Les doses d'UVA doivent être bien inférieures à celles de la PUVAthérapie classique (de l'ordre de 0,05 à 0,12 J/cm<sup>2</sup>) au départ, avec une augmentation très progressive pour obtenir une dose maximale de l'ordre de 1 J/cm<sup>2</sup>.

### ■ **Associations**

La réPUVAthérapie consiste à administrer un rétinol à la dose moyenne de 0,5 mg/kg/j pendant les 15 jours qui précèdent la mise en route de la PUVAthérapie. Cette association permet de réduire la dose d'irradiation nécessaire pour obtenir le blanchiment et augmente la qualité des résultats. Lorsque la rémission est obtenue, on peut arrêter la PUVAthérapie et poursuivre un traitement d'entretien par de petites doses de rétinol. Bien entendu, les contre-indications et les modalités de surveillance du traitement sont les mêmes que celles envisagées pour les rétinols utilisés en monothérapie (cf supra).

La D-PUVAthérapie fait précéder l'irradiation par des applications de calcipotriol la veille, ou au moins plusieurs heures avant la séance. Ces applications peuvent débuter 1 à 2 semaines avant la PUVAthérapie. Elles permettent une économie substantielle des joules nécessaires au blanchiment.

### **EFFETS SECONDAIRES DE LA PHOTOTHÉRAPIE** [28, 29]

Les effets secondaires des UVB sont modérés. À court terme, prurit, érythème peuvent faire différer la séance suivante. Le port de lunettes solaires est préférable afin d'éviter une inflammation oculaire. La survenue d'herpès ou encore l'aggravation d'un psoriasis photosensible sont possibles. À long terme, le risque carcinogène, démontré in vitro et chez l'animal, se révèle très faible, ce qui ne manque pas d'étonner dans une dermatose proliférative. Il est cependant préférable d'éviter les doses trop fortes et les traitements prolongés, surtout en cas de phototype clair.

Les effets secondaires de la PUVAthérapie sont plus nets : prurit et sécheresse cutanée ; érythème phototoxique lié à un surdosage pouvant s'accompagner de lésions bulleuses ; plus rarement photoallergie qui doit entraîner la suppression de tout médicament photosensibilisant ; douleurs cutanées à type de brûlure intolérable qui se rencontrent dans moins de 5 % des cas, mais empêchent la poursuite du traitement.

La survenue de modifications pigmentaires est également classique ; éphélides profuses, leucomélanodermie ou naevus hétérogène de type naevus spilus, pigmentation diffuse des ongles. Une hypertrichose modérée est fréquemment observée.

La PUVAthérapie comporte un risque oculaire puisque le psoralène pénètre dans le cristallin : la survenue ou l'aggravation d'une cataracte doit être prévenue par le port de lunettes solaires filtrant les rayons ultraviolets pendant et après les séances (pendant 6 heures).

À long terme, l'altération chronique du derme aboutit à un vieillissement cutané précoce, mais le problème majeur reste celui

de la carcinogénicité liée à l'action mutagène et à l'effet immunosuppresseur. Le rôle favorisant de la PUVAthérapie dans le développement de carcinomes spinocellulaires et basocellulaires a été démontré, le risque étant beaucoup plus important pour les phototypes clairs et lorsque d'autres carcinogènes ont été associés, en particulier les traitements préalables par arsenic, radiations ionisantes ou méthotrexate.

La fréquence des carcinomes génitaux (scrotum, pénis) implique une protection de cette zone par un matériel opaque. Le rôle de doses cumulatives importantes (supérieures à 1 500 J/cm<sup>2</sup>) et de l'exposition solaire naturelle concomitante est souligné. Enfin, l'induction possible de mélanomes malins est probable, mais encore discutée.

### **CONTRE-INDICATIONS ET SURVEILLANCE DE LA PHOTOTHÉRAPIE**

Les contre-indications concernent les malades qui ont déjà été traités pour carcinome ou mélanome, ayant reçu des traitements carcinogénétiques, atteints de maladie auto-immune (induction possible de pemphigoïde bulleuse, aggravation de lupus) ou atteints de cataracte.

La grossesse constitue également une contre-indication de prudence, bien que l'effet tératogène des psoralènes n'ait pas été démontré. L'insuffisance hépatique ou rénale n'est qu'une contre-indication relative, conduisant à réduire la posologie du psoralène.

Par ailleurs, il est indispensable de bien noter les doses cumulatives et de ne traiter qu'avec la plus grande circonspection lorsque celles-ci dépassent 1 500 J/cm<sup>2</sup>. Enfin, chez l'enfant, on préférera la photothérapie UVB à la PUVAthérapie.

La surveillance du traitement comporte un bilan biologique (créatinine, transaminases) et ophtalmologique de départ qui peut être répété tous les 6 mois. L'examen minutieux et régulier du revêtement cutané à la recherche de lésions précancéreuses est indispensable, ainsi qu'une dosimétrie fiable et la recherche de médicaments photosensibilisants administrés de façon concomitante pour d'autres pathologies.

### **PHOTOTHÉRAPIE NATURELLE ET BALNÉOTHÉRAPIE** [24]

L'héliothérapie et la thalassothérapie constituent d'excellents traitements du psoriasis dont l'amélioration est nette en période estivale. Cependant, elles sont parfois difficiles à réaliser du fait de la réticence des malades à exposer leurs lésions en public. Elles peuvent donc être précédées d'une photothérapie artificielle et en constituer le traitement d'entretien. Par ailleurs, bien que naturelle, l'héliothérapie n'est pas dépourvue de danger, d'autant qu'elle ne s'accompagne d'aucune dosimétrie. L'irradiation en bord de mer comporte essentiellement des UVA (les UVB étant filtrés par l'atmosphère), en particulier au bord de la mer Morte où existent des établissements spécialisés prenant en charge la totalité de la maladie.

La crénothérapie rend des services non négligeables liés à la qualité des eaux, à la détente psychologique et à la prise en charge par des dermatologues compétents.

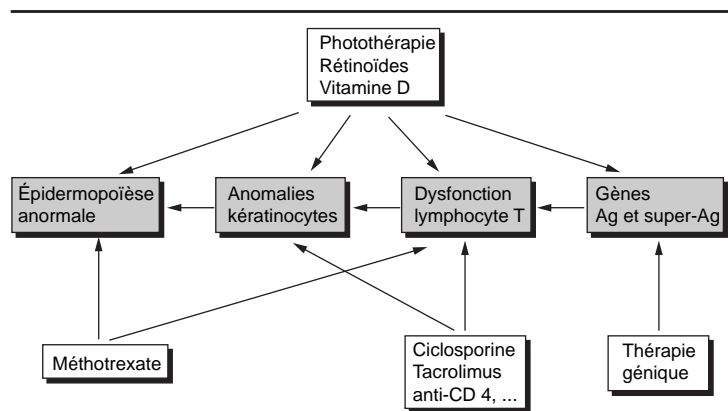
L'association de bains additionnés de sel à la photothérapie est une modalité nouvelle, surtout utilisée par les dermatologues allemands, et qui semble donner d'excellents résultats, en partie liés au rôle décapant du sel.

### **AUTRES TRAITEMENTS PHYSIQUES** [3, 7]

La *photothérapie dynamique* consiste à appliquer sur les lésions un photosensibilisant précurseur des porphyrines (acide  $\delta$ -aminolévulinique) avec ensuite irradiation par la lumière visible. Cette technique est en cours d'évaluation.

L'*hyperthermie* réalisée par ultrasons ou par micro-ondes est un traitement encore expérimental et de réalisation difficile du fait des appareillages nécessaires et de la durée des expositions (45 minutes).





2 Impact des traitements classiques sur la chaîne pathogénique.

Son action peut toutefois être remarquable dans des psoriasis en plaques limitées et résistantes. Des progrès sont à attendre de cette technique déjà utilisée dans le traitement de certains cancers pour son effet cytostatique.

Les *pansements occlusifs* réalisés avec des films plastiques ou des hydrocolloïdes, avec ou sans dermocorticoïdes, sont efficaces dans les lésions localisées et résistantes.

Enfin, la *cryothérapie* a fait l'objet de quelques publications enthousiastes, mais est actuellement mal évaluée.

## Impacts pathogéniques des principaux traitements (fig 2)

On constate que les principaux traitements du psoriasis n'ont pas un impact unique sur l'un des facteurs pathogéniques de la maladie, mais agissent à des niveaux multiples. Ainsi le méthotrexate, à côté de son effet antimitotique, a une action immunosuppressive ; la ciclosporine et les immunosuppresseurs ont aussi un impact sur les kératinocytes ; la photothérapie, les rétinoïdes et la vitamine D agissent à la fois sur le kératinocyte, les facteurs immunitaires, et modulent l'expression des gènes.

Il est probable que plus le mode d'action thérapeutique est situé en amont sur la chaîne pathogénique, plus les traitements auront un effet important et durable. Le défi pour les années futures consiste à agir sur les facteurs initiaux du psoriasis : modification des gènes impliqués dans la maladie ; inactivation des antigènes responsables de l'activation des lymphocytes.

## Indications [9, 20]

Les indications dépendent d'une part du type de psoriasis (étendue des lésions, localisation, forme clinique), et d'autre part du malade lui-même et de son désir de blanchiment plus ou moins complet. Il faut tenir compte du retentissement fonctionnel et relationnel du psoriasis et avoir un dialogue détaillé avec le patient, instaurer une relation de confiance, importante dans l'observance du traitement. Par ailleurs, il faut apprécier les inconvénients et les risques des diverses thérapeutiques et les mettre en balance avec le bénéfice attendu. Il est également utile d'apprécier l'évolutivité de la maladie pour ne pas traiter abusivement des psoriasis en phase évolutive descendante. Enfin, la réponse du psoriasis aux traitements utilisés antérieurement est importante dans le choix thérapeutique.

### PSORIASIS VULGAIRE PEU ÉTENDU

Il répond le plus souvent au simple traitement local.

#### ■ Traitement d'attaque

##### Premier choix

Calcipotriol en application biquotidienne, ou calcipotriol plus dermocorticoïde si intolérance au calcipotriol ou efficacité insuffisante.

##### Deuxième choix

Kératolytiques d'abord ; dermocorticoïdes dans un second temps.

##### Troisième choix

Réducteurs d'utilisation plus délicate.

La place du tazarotène sera appréciée dans les prochaines années.

#### ■ Traitement d'entretien

Réduction progressive de l'un des traitements précédents remplacé par un émollient, ou abstention thérapeutique.

### PSORIASIS VULGAIRE ÉTENDU

Les choix thérapeutiques varient selon les écoles dermatologiques et selon l'expérience thérapeutique déjà vécue par le malade.

#### ■ Traitement d'attaque

##### Premier choix

Photothérapie UVB ou PUVAthérapie selon les modalités variables envisagées auparavant. Le choix entre UVB et PUVAthérapie peut se faire sur divers éléments :

- étendue des lésions qui doit être supérieure à 40 % de la surface corporelle pour la PUVAthérapie ;
  - notion d'une efficacité plus grande de l'une ou l'autre des méthodes chez le malade ;
  - existence de contre-indications relatives à l'administration de psoralènes ;
  - âge du malade, les UVB paraissant préférables chez le sujet jeune.
- La tendance actuelle est de préférer les UVB à spectre étroit (TL01) dans la plupart des cas.

##### Deuxième choix : réPUVAthérapie

Le rétinoïde permet une économie de joules et peut constituer le traitement d'entretien à de faibles posologies.

##### Troisième choix (après échec ou insuffisance des deux choix précédents)

Ciclosporine ou méthotrexate, avec les réserves et les précautions déjà mentionnées.

La ciclosporine verra peut-être ses indications élargies par la pratique de traitements intermittents. Le méthotrexate est plus spécialement indiqué chez le sujet âgé et dans les psoriasis associés à une arthropathie sévère.

La tendance actuelle est d'alterner les traitements majeurs afin d'en limiter les effets secondaires.

#### ■ Traitement d'entretien

Simple traitement local chaque fois que cela est possible.

### ÉRYTHRODERMIE PSORIASIQUE

L'hospitalisation est indispensable (risques infectieux, métaboliques et cardiovasculaires) ainsi que la recherche des facteurs favorisants.

Le traitement local (dermocorticoïdes, émollients) est capital.

Le méthotrexate, la ciclosporine et l'acitrétine sont efficaces mais doivent être utilisés à faible dose. L'acitrétine peut entraîner une aggravation des phénomènes inflammatoires après quelques jours d'utilisation.

La photothérapie ne sera utilisée que dans un deuxième temps, lorsque l'érythème aura partiellement régressé.

### PSORIASIS PUSTULEUX

Les rétinoïdes constituent, et de loin, le meilleur traitement des formes graves. Ils sont prescrits à des doses voisines de 0,5 à 1 mg/kg/j dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire et à une

posologie inférieure dans le psoriasis pustuleux généralisé qui doit bénéficier, en milieu hospitalier, du même *monitoring* que l'érythrodermie psoriasique.

Le méthotrexate est sans doute la meilleure alternative, l'effet de la PUVAthérapie étant plus aléatoire.

### PSORIASIS ARTHROPATHIQUE

L'efficacité des diverses thérapeutiques est très variable selon les individus.

Les sels d'or sont fréquemment efficaces sur les rhumatismes psoriasiques périphériques et souvent associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans les formes graves, c'est le méthotrexate qui est le plus actif. La ciclosporine et les rétinoïdes ont une efficacité plus inconstante. On sera plus réticent pour utiliser ces derniers dans les formes axiales à cause du risque d'enthésopathie calcifiante.

### PSORIASIS DE L'ENFANT

Les psoriasis en « gouttes » éruptifs, parfois postinfectieux, peuvent régresser sous antibiothérapie et traitement local. Si les poussées se répètent à l'occasion d'angines, l'amygdalectomie prophylactique peut être discutée.

Les psoriasis en « plaques », étendus, relèvent, après échec des traitements locaux, essentiellement de la photothérapie. Les modalités utilisant les UVB sont toujours préférables chez l'enfant. Un deuxième choix est constitué par les rétinoïdes à la dose de 0,5 mg/kg/j, qui, s'ils sont poursuivis plusieurs années, nécessitent une surveillance ostéoarticulaire précise.

La ciclosporine et le méthotrexate ne sont pas utilisés chez l'enfant. En revanche, toutes les thérapeutiques locales peuvent être appliquées, exception faite des antimitotiques.

### PSORIASIS PALMOPLANTAIRE

C'est, dans un premier temps, un traitement kératolytique puissant qui sera essayé, éventuellement associé à un corticoïde de classe 1 et à des bains prolongés contenant des réducteurs.

Un deuxième choix est celui des rétinoïdes qui doivent être administrés à fortes doses et peuvent être associés à la PUVAthérapie localisée.

L'amélioration des kératodermies psoriasiques est souvent partielle et l'on doit se satisfaire d'un résultat thérapeutique permettant une vie professionnelle et relationnelle normale.

### PSORIASIS DE L'ONGLE

Le traitement est long, difficile et souvent décevant. Il ne faut pas traiter les formes discrètes.

Les traitements locaux sont essentiellement constitués par :

– les corticoïdes de classe 1 en massages périunguéaux ; certains préconisent les injections intramatrixielles ;

– le calcipotriol dont l'efficacité reste à préciser mais qui mérite d'être essayé ;

– l'avulsion chimique à l'urée peut être nécessaire dans les formes avec forte hyperkératose.

Les traitements généraux ne doivent être prescrits que dans les formes graves et font appel soit à la PUVAthérapie localisée, très aléatoire, soit aux rétinoïdes, surtout efficaces dans l'hypothèse d'un psoriasis pustuleux associé. Mais les rétinoïdes peuvent aggraver l'onycholyse, entraîner une grande fragilité unguéale ou une paronychie chronique. La ciclosporine et le méthotrexate ne sont qu'exceptionnellement justifiés.

### PSORIASIS DES PLIS

Ils sont souvent de traitement difficile. Il faut lutter contre la surinfection bactérienne et fongique et contre les facteurs mécaniques de friction. On peut utiliser un dermocorticoïde (gel, lotion ou crème) avec le risque de survenue de vergetures ou le calcipotriol (crème) avec la possibilité d'effets irritatifs.

### PSORIASIS DU CUIR CHEVELU

Lorsqu'il s'associe à un psoriasis sur le reste du tégument, il bénéficie des traitements généraux déjà envisagés. Le traitement local fait appel soit aux dermocorticoïdes puissants (associés ou non à l'acide salicylique), soit au calcipotriol en lotion qui a la même efficacité. Les shampoings contenant des réducteurs sont utiles mais peuvent être parfois remplacés par des shampoings antifongiques. Enfin, les psoriasis congestifs et suintants du cuir chevelu peuvent bénéficier d'une antibiothérapie générale ou de l'administration de kétoconazole en brèves cures.

## Références ➤

## Références

- [1] Altmeyer P, Nuchel C. Traitement systémique du psoriasis par les dérivés de l'acide fumarique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 838-841
- [2] Berbis P, Hesse S, Privat Y. Rétinoïdes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris) Dermatologie 12-902-A-10, 1993 : 1-11
- [3] Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 743-749
- [4] Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1514-1522
- [5] Daniel F. Que reste-t-il des réducteurs en 1998 ? *Objectif Peau* 1998 ; 6 : 303-308
- [6] European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 419-423
- [7] Griffiths CE, Tranfaglia MG, Kang S. Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 618-622
- [8] Grossman RM, Chevreton S, Abi-Rached JJ, Blanchet F, Dubertret L. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 623-629
- [9] Guilhou JJ. Stratégie thérapeutique dans le psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 276-279
- [10] Guilhou JJ. The therapeutic effects of vitamin D<sub>3</sub> and its analogues in psoriasis. *Exp Opin Invest Drugs* 1998 ; 7 : 77-84
- [11] Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA et al. Sulfasalazine improves psoriasis. A double-blind analysis. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 487-493
- [12] Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, Schütte B, Luger TA. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 179-181
- [13] Katz HI. Combined topical calcipotriene ointment 0,005 % and various systemic therapies in the treatment of plaque-type psoriasis vulgaris: review of the literature and results of a survey sent to 100 dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 (suppl) : S62-S68
- [14] Koo J. Calcipotriol/calcipotriene (Dovonex/Daivonex®) in combination with phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 (suppl) : S59-S61
- [15] Kragballe K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 1001-1008
- [16] Krueger GG, Drake LA, Elias PM, Lowe NJ, Guzzo C, Weinstein GD et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 57-60
- [17] Lebwohl M. Topical application of calcipotriene and corticosteroids: combination regimens. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 (suppl) : S55-S58
- [18] Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 464-475
- [19] Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 539-547
- [20] Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 315-321
- [21] Nicolas JF, Morel P, Revillard JP, Thivolet J. Immunointervention dans le psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 246-247
- [22] Ortonne JP. Psoriasis: nouvelle modalité thérapeutique par le calcipotriol plus le dipropionate de bétaméthasone. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 746-751
- [23] Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1070-1078
- [24] Pfister HR, Marquart C, Lipsker D, Grosshans E. La photothérapie associée aux bains salés. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 414-416
- [25] Picot E, Picot-Debeze MC, Meunier L, Peyron JL, Meynadier J. La photothérapie UVB à spectre étroit (lampes Philips TL01) dans le psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 639-642
- [26] Rappersberger K, Meingassner JG, Fialla R, Fodinger D, Sterniczy B, Rauch S et al. Clearing of psoriasis by a novel immunosuppressive macrolide. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 701-710
- [27] Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 478-485
- [28] Stern RS, Nichols KT, Våkevå LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1041-1044
- [29] Stern RS, Våkevå LH. Non cutaneous malignant tumors in the PUVA follow-up study: 1975-1996. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 897-900
- [30] Talme T, Lund-Rosell B, Sundquist KG, Hilliges M, Johansson O, Wetterberg L et al. Peptide T: a new treatment for psoriasis. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 186 : 76-78
- [31] Townsend BL, Cohen PR, Duvic M. Zidovudine for the treatment of HIV-negative patients with psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 994-999
- [32] Van Pelt JP, De Jong EM, De Bakker ES, Van DeKerkhof PC. Effects of systemic treatment with liarozole on cutaneous inflammation, epidermal proliferation and differentiation in extensive plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998 ; 11 : 70-79



# Ichtyoses

G Lorette  
B Arbeille  
MC Grangepon  
L Vaillant

**Résumé.** – Les ichtyoses sont caractérisées cliniquement par l’existence de squames visibles sur la peau. Les quatre principales ichtyoses héréditaires sont : l’ichtyose vulgaire de transmission autosomique dominante, l’ichtyose liée à l’X, ou ichtyose noire de transmission récessive liée à l’X, les ichtyoses lamellaires (IL) autosomiques récessives dont il existe de nombreux phénotypes, et l’érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse (EICB) autosomique dominante. D’autres types existent, presque tous de transmission autosomique récessive ou de transmission non encore précisée, et avec ou non association à diverses anomalies extracutanées : syndrome de Sjögren-Larsson, maladie de Refsum, syndrome de Netherton, ichtyoses avec trichothiodystrophie, ichtyose en « confettis », syndrome de Rud, syndrome de Dorfman-Chanarin, ichtyose folliculaire, déficit multiple en sulfatases, desquamation familiale continue, ichtyose bulleuse de Siemens. Il existe une IL autosomique dominante. D’autres ichtyoses restent localisées : pityriasis rotunda, génodermatose en « cocardes », érythrodermie variable, chondrodysplasie ponctuée, CHILD syndrome. À la naissance, l’ichtyose peut être inapparente ou réaliser les tableaux de bébé collodion ou de bébé Arlequin. Certaines ichtyoses sont acquises, liées par exemple à la prise de médicaments ou à une néoplasie. Les traitements sont souvent locaux à base d’émollients et de kératolytiques. Les rétinoïdes per os sont utilisés dans les ichtyoses par prolifération. Un diagnostic anténatal est parfois possible.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les ichtyoses sont caractérisées cliniquement par l’existence de squames visibles sur la peau. Ces squames ont pu être comparées à des écailles de poisson, d’où le mot ichtyose qui vient du grec « ichtyus » qui signifie poisson.

Il existe de nombreuses formes d’ichtyoses isolées ou associées à d’autres manifestations cliniques. Une ichtyose est d’abord définie par l’examen clinique : aspect des squames (dimensions, couleur, épaisseur), caractère rétentionnel (respect des grands plis) ou prolifératif (non-respect des grands plis), existence d’érosions, de bulles (tableau I). Les autres éléments permettant de classer les différentes formes sont l’âge de survenue, le type d’hérédité (tableau II), l’examen de la peau en microscopie optique et électronique. Le typage des différentes formes doit encore progresser avec l’étude des anomalies biologiques en cause et la caractérisation des anomalies génétiques qui sont déjà précisées dans certains cas (tableau III).

## Quatre principales ichtyoses héréditaires

### ICHTYOSE VULGAIRE

#### ■ Manifestations cliniques

Elles sont en général modérées. Il n’y a pas de lésions à la naissance.

Gérard Lorette : Professeur.  
Loïc Vaillant : Professeur des Universités.  
Service de dermatologie.  
Brigitte Arbeille : Maître de conférences, praticien hospitalier, unité de microscopie électronique.  
Marie-Claire Grangepon : Chef de service.  
Service d’anatomie pathologique ; centre hospitalier universitaire Trousseau, 37044 Tours cedex 1, France.

### Tableau I. – Classification des ichtyoses en fonction du mécanisme physiopathologique.

- Ichtyoses par rétention** : le temps de renouvellement épidermique est normal, les squames se détachent avec retard
- ichtyose vulgaire
  - ichtyose récessive liée au sexe
  - ichtyose de la maladie de Refsum
- Ichtyoses par prolifération** : le temps de renouvellement épidermique est raccourci
- érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche
  - ichtyose lamellaire
  - états ichtyosiformes associés à un syndrome complexe
  - syndrome de Sjögren-Larsson
  - syndrome de Netherton
  - syndrome de Rud
- Ichtyoses par acanthokératolyse** : le renouvellement épidermique est accéléré
- érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse
- Affections difficilement classables**
- maladie des épiphyses ponctuées
  - maladie de Mendes Da Costa
  - KID syndrome
  - ichtyosis hystrix gravior

Les squames apparaissent après l’âge de 3 mois. Elles sont petites, fines, blanches, grises ou rarement brunes. Les faces antéroexternes des jambes sont les zones les plus atteintes. Le dos, les faces d’extension des membres supérieurs sont atteints dans les formes les plus sévères. Il existe des formes profuses, elles respectent toujours les grands plis. Une hyperkératose discrète des genoux, des coudes, des chevilles est inconstante. Les paumes et les plantes (fig 1) sont hyperstriées. Le cuir chevelu est finement squameux. Une kératose pilaire des bras et parfois des cuisses est souvent associée. Le visage est respecté à l’âge adulte, mais dans la petite enfance le front et les joues peuvent être atteints [24].

L’ichtyose vulgaire s’améliore l’été, s’aggrave en hiver.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lorette G, Arbeille B, Grangepon MC et Vaillant L. Ichtyoses. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-195-A-10, 1999, 12 p.

Tableau II. – Classification des ichtyoses en fonction de l’hérédité.

Ichtyoses de transmission autosomique dominante
Ichtyose vulgaire
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse
Ichtyoses de transmission autosomique récessive
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche
Ichtyose lamellaire
Transmission liée à l’X
Ichtyose noire liée au sexe
Mode de transmission inconnu

Tableau III. – Sièges de l’anomalie causant l’ichtyose.

Anomalie probable des kératinocytes
- ichtyose vulgaire
- ichtyosis hystrix
- ichtyose avec trichothiodystrophie
- certains fœtus Arlequin
Anomalie du ciment intercellulaire
- Définie
- ichtyose liée au sexe
- maladie de Refsum
- déficit multiple en sulfatases
- ichtyoses acquises de cause médicamenteuse
- Probable
- ichtyose liée au sexe
- certains fœtus Arlequin
- maladie de Dorfman-Chanarin
- syndrome de Sjögren-Larsson



1 Ichtyose vulgaire, hyperstriation de la plante du pied.

■ Transmission héréditaire

La transmission est autosomique dominante. L’ichtyose vulgaire est une affection fréquente, sa prévalence est estimée à 1/250, mais de nombreuses formes, discrètes, ne sont pas reconnues et qualifiées seulement de peaux sèches. Environ 30 % des sujets qui ont une dermatite atopique ont aussi une ichtyose vulgaire [84].

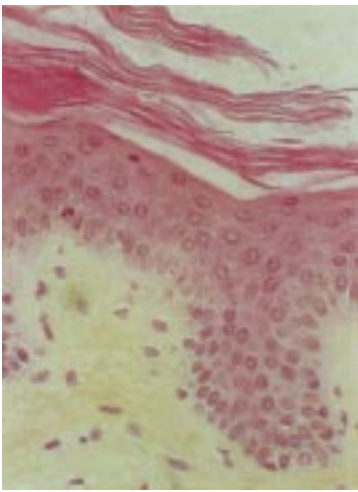
■ Histopathologie

Microscopie optique

L’hyperkératose est modérée, orthokératosique avec diminution de la couche granuleuse qui disparaît même à certains endroits (fig 2). Il existe quelques zones de parakératose. L’hyperkératose s’étend dans les follicules pileux en formant des bouchons cornés. Le derme est normal en dehors de discrets infiltrats périvasculaires du derme superficiel.

Microscopie électronique

On peut observer de rares grains de kératohyaline, mais ils sont anormaux, d’aspect émietté et spongieux, avec une disposition atypique. Il y a un défaut d’agrégation des tonofilaments [81].



2 Ichtyose vulgaire, microscopie optique : hyperkératose orthokératosique, absence de grains de kératohyaline.

■ Physiopathologie

L’hyperkératose est due à une rétention des cellules de la couche cornée. Le temps de transit des cellules épidermiques, la synthèse des lipides et les kératines sont normaux.

La fillagrine et son précurseur de haut poids moléculaire, la profillagrine, sont absents ou diminués dans l’épiderme [81].

ICHTYOSE LIÉE À L’X (OU ICHTYOSE NOIRE LIÉE À L’X)

■ Manifestations cliniques

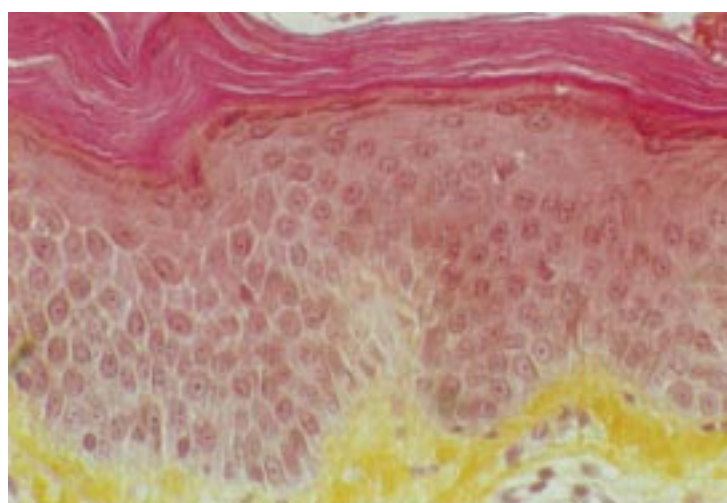
Le début est précoce : dès la naissance ou dans les 6 premiers mois de vie [38]. Le nouveau-né peut être recouvert d’une membrane parcheminée [38], ou de larges squames, ou de fines squames peu visibles, ou en quelques semaines apparaît progressivement l’aspect caractéristique.

Les squames sont brunes, polygonales. Les jambes (fig 3), les creux poplités, l’abdomen, le cou sont les zones le plus souvent atteintes. Le visage est respecté à l’exception de la région préauriculaire qui est souvent atteinte [69]. Le cuir chevelu est atteint. Les coudes, les genoux, la nuque présentent une hyperkératose brune « sale ». Les paumes et les plantes sont normales. Des opacités cornéennes sont présentes dans la moitié des cas [69]. Une cryptorchidie peut exister dans un quart des cas. Il existe d’autre part un risque plus élevé de cancer du testicule, même en l’absence de cryptorchidie [82]. Des opacités cornéennes sont observées dans la moitié des cas.

Il n’y a pas d’amélioration avec l’âge, au contraire, il y a une discrète aggravation. Il n’y a pas de retentissement sur l’état général, pas de diminution de l’espérance de vie.



3 Ichtyose liée à l’X : squames grises de la jambe.



4 Ichtyose liée à l’X, microscopie optique : hyperkératose, couche granuleuse d’aspect normal.

### ■ Transmission héréditaire

La transmission est récessive liée à l’X, seuls les garçons sont atteints. L’incidence chez les garçons est estimée entre 1/2 000 et 1/10 000 [75]. L’activité stéroïde sulfatase est diminuée chez les femmes transmettrices.

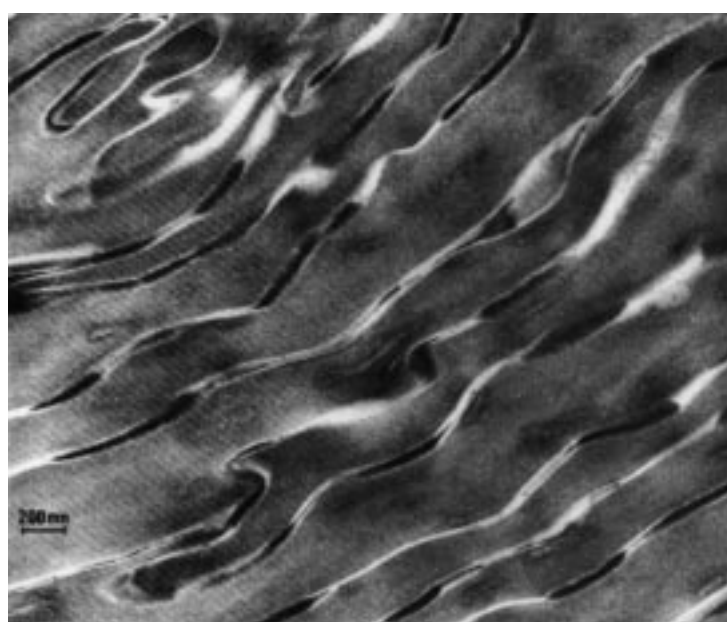
### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

L’hyperkératose est orthokératosique avec quelques zones de parakératose. La couche granuleuse est d’aspect normal (fig 4) ou parfois d’épaisseur augmentée. Il existe une discrète acanthose. Il n’y a pas de bouchons cornés des follicules pileux [24]. Un infiltrat inflammatoire périvasculaire du derme superficiel est habituel.

#### Microscopie électronique

La kératine est d’aspect normal. La synthèse des grains de kératohyaline est un peu augmentée avec deux à quatre couches de cellules granuleuses. Les kératinosomes sont peu nombreux mais d’aspect normal. Des disques desmosomaux persistent dans la couche cornée (fig 5).



5 Ichtyose liée à l’X, microscopie électronique : les cellules de la couche cornée sont jointives avec persistance de structures desmosomales.

### ■ Physiopathologie

Il y a une rétention de la couche cornée par retard à la dissolution des desmosomes.

Une anomalie biochimique a été mise en évidence : il existe un déficit en stéroïde sulfatase ou en arylsulfatase C. Ce déficit peut être étudié sur les leucocytes [77], les fibroblastes, l’épiderme. Ce déficit entraîne une augmentation du sulfate de cholestérol dans le stratum corneum, ce qui modifie la nature du ciment intercellulaire et peut entraîner un retard de la séparation des squames [22, 87]. Il y a également une augmentation de la mobilité des  $\beta$ - et pré- $\beta$ -lipoprotéines à l’électrophorèse des lipoprotéines plasmatiques [69].

Chez les mères d’enfants atteints, il existe un déficit en sulfatase placentaire ; cette sulfatase placentaire jouant un rôle dans la transformation du sulfate de déhydroandrostérone (DHA) en déhydroépiandrostérone (DHEA) et la production d’œstrogènes, ceux-ci sont diminués en fin de grossesse [38]. L’accouchement peut être difficile en raison d’une dilatation insuffisante du col de l’utérus. L’instauration d’une lactation peut être difficile. On peut déterminer les femmes conductrices par étude de l’œstrone sulfate dans les leucocytes [60].

Le locus stéroïde sulfatase est très lié à celui dû au groupe Xg, situé sur la partie distale du bras court du chromosome X (X p22-3) [87].

### ICHTYLOSES LAMELLAIRES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES

L’IL est le terme générique regroupant des ichtyoses diffuses, de transmission autosomique récessive, de début précoce. Deux grands types cliniques sont reconnus : l’IL proprement dite (NELI : *non erythrodermic lamellar ichthyosis*), l’érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche (EICS) (ELI : *erythrodermic lamellar ichthyosis*). En fait, les phénotypes sont très variés. L’étude de l’épiderme en microscopie électronique permet une classification en quatre groupes :

- type I : avec de nombreuses gouttes lipidiques et des inclusions membranées dans les cornéotypes ;
- type II : avec des fentes de cholestérol dans les cellules cornées ;
- type III : avec des structures membranaires périnucléaires allongées, des kératinosomes anormaux, des complexes vésiculaires, des vacuoles ovoïdes dans les cellules des couches granuleuse et cornée ;
- type IV : avec des structures trilamellaires dans la couche granuleuse et cornée [68].

Les études immunohistochimiques et génétiques vont sans doute permettre une nouvelle classification de ce groupe d’ichtyoses, pour lequel les critères cliniques et biochimiques sont souvent insuffisants [4, 5, 33, 35, 88, 90] et qui peuvent comporter de grandes variations d’expression au sein d’une même famille.

### ■ Manifestations cliniques

Le début est précoce, dès la naissance ou peu après ; il peut s’agir d’un bébé collodion ou d’une ichtyose diffuse congénitale.

L’EICS comporte un érythème diffus et des squames fines, blanches, diffuses. Le visage est érythémateux, avec une peau tendue et un ectropion fréquent (fig 6). Les plis sont atteints, en particulier les plis axillaires. Les paumes et les plantes sont hyperstriées, parfois kératodermiques. Les ongles sont épaissis avec des sillons transversaux ou un aspect bosselé, il y a accumulation de kératine sous les ongles. Le cuir chevelu est squameux. Une amélioration est possible dans l’enfance et surtout après la puberté ; souvent l’érythème diminue, mais l’hyperkératose peut augmenter. Une alopecie cicatricielle peut apparaître.

L’IL débute de la même façon mais comporte un érythème moins marqué et des squames plus épaisses, plus larges, grises, d’aspect sale (fig 7). Un ectropion marqué est habituel. Il y a peu d’amélioration avec l’âge.

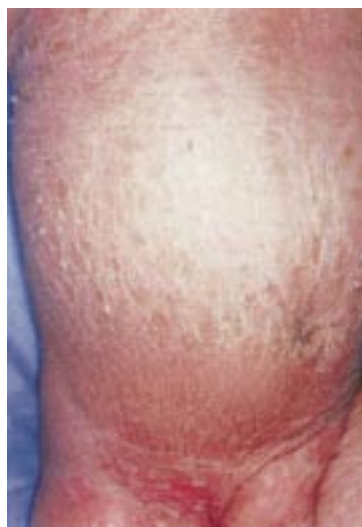
### ■ Transmission héréditaire

Elle est autosomique récessive ; il s’agit d’affections rares dont l’incidence est évaluée à moins de 1/100 000. La possibilité d’une transmission en dominance ou pseudodominante a été signalée [76].





6 Érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche.



7 Ichtyose lamellaire.



8 Érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, microscopie électronique : jonction couche granuleuse, couche cornée.

évidence sur le chromosome 2 et le chromosome 14 ne représentent actuellement qu'une part des ichtyoses de ce groupe.

### ÉRYTHRODERMIE ICTHYOSIFORME CONGÉNITALE BULLEUSE

#### ■ Manifestations cliniques

À la naissance la peau est érythémateuse, de vastes décollements laissent des zones suintantes (fig 9). Les plis inguinaux et axillaires sont macérés, recouverts d'un enduit blanc, hyperstrié, au fond des plis.

Après une période d'amélioration pendant les premiers mois de vie, une hyperkératose marquée de couleur grise apparaît sur l'ensemble du corps à l'exception du visage. L'hyperkératose est striée et compacte au cou, aux genoux, aux coudes. Les plis inguinaux et axillaires sont macérés et nauséabonds ; le fond des plis est couvert d'un enduit blanc, il est aussi hyperstrié. Des décollements bulleux apparaissent sur le tronc et les membres inférieurs, en particulier par temps chaud.

Dans l'enfance, les bulles deviennent de moins en moins fréquentes et finissent par ne plus apparaître. L'hyperkératose devient très épaisse et forme des plaques brunes, réalisant l'aspect d'ichtyosis hystrix.



9 Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse : décollements cutanés en période néonatale.

#### ■ Histopathologie

##### Microscopie optique

Dans l'EICS, le stratum corneum est épaissi, les cornéocytes sont en paquets denses [89]. On peut noter une parakératose focale [89] et des bouchons cornés. Il existe une acanthose. La couche granuleuse est normale.

Dans l'IL, l'hyperkératose est très marquée, le stratum corneum est plus épais que l'épiderme [87], l'acanthose est moins marquée que dans l'EICS.

Dans les deux formes on trouve un infiltrat modéré, périvasculaire, du derme superficiel.

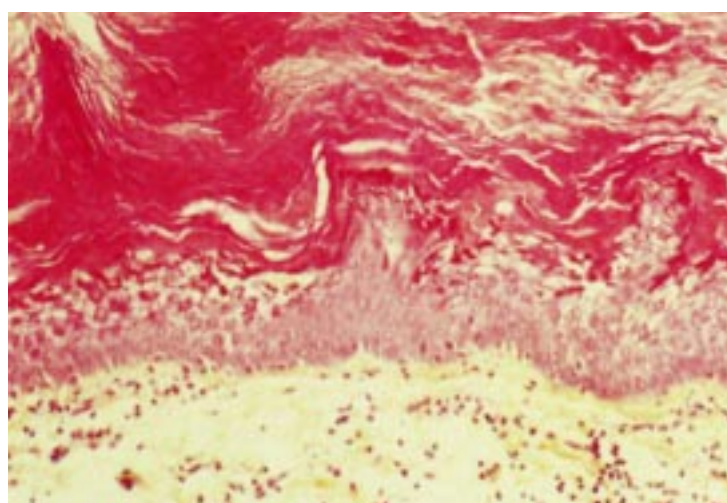
##### Microscopie électronique

La kératine et la fillagrine sont normales. Les cellules de l'épiderme peuvent contenir des vacuoles ou des lamelles permettant la classification en quatre groupes (fig 8) [68].

#### ■ Physiopathologie

Il y a une augmentation du *turnover* épidermique, ce sont des ichtyoses par prolifération, ceci est confirmé par l'expression de créatine-kinase 6 et 16 et l'expression prématurée de l'involucrine [54].

Les IL montrent une perte complète de l'expression de la transglutaminase par les kératinocytes en immunohistochimie. Le locus de la maladie est situé sur le chromosome 14q11. La mutation du gène de la thyroglobuline kinase (TGK) a été identifiée dans deux familles [39]. En fait, la transglutaminase est normale dans certaines formes [39], ce qui confirme le caractère génétiquement hétérogène de ce groupe d'ichtyoses. Les deux localisations géniques mises en



**10** Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse, microscopie optique : acanthokératolyse.

### ■ Transmission héréditaire

Elle est autosomique dominante. Un des parents peut avoir une forme localisée à type de nævus épidermique acanthokératolytique en bandes. Cette affection est de survenue exceptionnelle.

### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

L'hyperkératose est compacte. La couche granuleuse est épaisse, elle contient des grains de kératohyaline irréguliers et en nombre augmenté. Des espaces clairs sont observés autour des noyaux des cellules du stratum spinosum supérieur et du stratum granulosum (fig 10). Les bulles sont formées par la séparation des cellules épidermiques par de l'œdème. Il existe un infiltrat périvasculaire modéré dans le derme superficiel.

#### Microscopie électronique

Les tonofilaments sont anormalement arrangés en amas formant des « coquilles » autour des noyaux [63]. L'association tonofibrilles-desmosomes est anormale : les desmosomes sont séparés des tonofibrilles et attachés seulement à un des kératinocytes voisins. La formation de bulles est consécutive à l'anomalie de l'attachement desmosomal.

### ■ Physiopathologie

Il y a une production excessive de tonofilaments et une production excessive et prématurée de kératohyaline. Il y a à la fois une acantholyse et une dégénérescence cytolytique, d'où le terme acanthokératolyse, une anomalie de la formation de kératine et une augmentation de l'activité proliférative de l'épiderme. En immunomicroscopie électronique, les amas de filaments sont marqués avec les antisérums pour les kératines k1 et k10 [62]. Quatre mutations dans le domaine Rod 1A des kératines 1 et 10 ont été mises en évidence [62].

## Autres types d'ichtyoses héréditaires

### SYNDROME DE SJÖGREN-LARSSON

#### ■ Manifestations cliniques

La naissance a lieu avant terme dans plus de la moitié des cas [6]. La peau à la naissance est épaisse, d'aspect lichénifié, particulièrement autour de l'ombilic, du cou, des grands plis, une desquamation grise est souvent associée [52]. L'aspect ichtyosique se développe

progressivement durant l'enfance, il est plus marqué dans les grands plis (à l'exception des plis unguéaux et axillaires). Les squames prennent progressivement un aspect noir brun ou gris. La partie médiane du visage est respectée [52]. Un prurit intense est constant.

Il existe une parésie spastique des membres inférieurs et, à un moindre degré, des membres supérieurs qui devient apparente vers 3 ans, un déficit mental, parfois des crises convulsives. D'autres anomalies peuvent être observées : dégénérescence rétinienne particulière, parfois précoce [87], dysplasies osseuses multiples, dysplasies dentaires [6], microcéphalie, implantation basse des oreilles, retard de croissance.

Les altérations neurologiques et la détérioration mentale sont progressives et aboutissent au décès.

### ■ Transmission héréditaire

Elle est autosomique récessive, l'affection est exceptionnelle, l'incidence est estimée inférieure à 1/1 000 000. Le gène responsable est situé sur le chromosome 17 près du gène de la neurofibromatose 1 [52].

### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

L'hyperkératose est modérée ou abondante avec une parakératose possible par endroits ; l'épiderme est acanthosique et papillomateux, la couche granuleuse peut être discrètement épaissie. Des bouchons cornés sont présents. Il existe un infiltrat périvasculaire du derme.

#### Microscopie électronique

On observe des inclusions lamellaires dans le cytoplasme des cellules squameuses et granuleuses et des cellules cornées [52].

### ■ Physiopathologie

L'ichtyose est consécutive à une hyperprolifération épidermique. Une carence en acides gras poly-insaturés explique en partie les lésions. Le défaut d'oxydation des alcools gras dans les fibroblastes en culture est lié à un défaut d'activité de la nicotinamide adénine dinucléotide oxyréductase (FAO) qui est une enzyme complexe [52].

### MALADIE DE REFSUM (« HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS »)

#### ■ Manifestations cliniques

L'ichtyose apparaît rarement dans les premières années de vie, mais généralement dans la deuxième ou troisième décennie, après les manifestations neurologiques et ophtalmologiques. L'ichtyose est une manifestation clinique inconstante dans cette maladie.

Les squames, d'intensité modérée, sont grises ou brunes, elles sont réparties principalement sur l'abdomen et les cuisses. Elles sont agglutinées aux coudes, aux genoux, aux malléoles [59]. Les grands plis sont respectés. Une hyperstriation des paumes et des plantes est habituelle, une hyperkératose palmoplantaire peut être associée aux autres localisations [59] ou être isolée.

Les signes neurologiques associent : perte de la vision nocturne, polynévrite, syndrome cérébelleux, rétinite pigmentaire, surdité d'apparition tardive, troubles de la conduction cardiaque, dissociation albuminocytologique du liquide céphalorachidien. La polynévrite est d'évolution progressive mais son intensité diffère beaucoup d'un sujet à l'autre [24]. L'évolution létale est fréquente.

### ■ Transmission héréditaire

Elle est autosomique récessive. Cette affection est rare : 113 observations ont été recueillies dans la littérature jusqu'en 1986 [71].

### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

L'hyperkératose orthokératosique compacte surmonte une couche granuleuse amincie.



### Microscopie électronique

On observe des vacuoles contenant des lipides dans les kératocytes basaux et suprabasaux. La kératohyaline est peu abondante mais sans défaut de structure.

### ■ Physiopathologie

La maladie de Refsum est une surcharge lipidique généralisée due à un déficit de l'activité d'une alpha-hydroxylase intervenant dans la dégradation de l'acide phytanique apporté par l'alimentation [71], et donc il se produit une accumulation de celui-ci. L'acide phytanique est alors présent à des taux élevés dans le sang et dans les tissus. Un régime pauvre en acide phytanique doit être prescrit.

Le diagnostic peut être confirmé par un test de charge en phytol [71]. L'anomalie enzymatique cherchée sur des fibroblastes en culture permet de dépister les hétérozygotes.

## SYNDROME DE NETHERTON (OU COMEL-NETHERTON)

### ■ Manifestations cliniques

Le début est précoce, dès la naissance ou après quelques jours de vie.

L'ichtyose peut prendre deux aspects particuliers :

– l'ichtyose linéaire circonflexe : les éléments sont circonscrits, rose pâle, entourés d'une double collerette desquamative ; ils dessinent des cercles, des anneaux, des arcs, ils siègent sur l'ensemble des téguments, ne respectant que les paumes et les plantes [21], mais ils changent constamment d'aspect et de topographie. Un érythème péribuccal est fréquent. Les plis sont souvent lichénifiés ;

– l'ichtyose peut aussi être généralisée donnant un aspect d'EICS ou d'eczéma lichénifié profus.

Les cheveux présentent une anomalie particulière appelée trichorrhexia invaginata ou cheveu en bambou ; cette anomalie peut aussi toucher les cils, les sourcils, les poils du corps [24]. D'autres anomalies des cheveux peuvent être associées : pili torti ou encore leucodystrophie. La trichorrhexia invaginata s'atténue avec l'âge et peut même disparaître [21, 26].

Des anomalies peuvent être associées : atonie, urticaire, angio-œdème, retard mental, retard de croissance, infections récidivantes, aminoacidurie [28]. Une déshydratation hypertonique est possible en période néonatale.

### ■ Transmission héréditaire

Elle peut être autosomique récessive [28] avec expressivité variable ou bien survenir de façon apparemment sporadique. Il s'agit d'une affection rare, 43 patients étaient rapportés dans la littérature en 1985 [28]. L'évolution est plus sévère chez les garçons.

### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

L'IL circonflexe comporte des anomalies psoriasiformes : acanthose, discrète hyperkératose, parakératose par endroits. La double collerette s'accompagne dans l'épiderme d'un œdème intracellulaire et d'une spongieuse irrégulière aboutissant à des vésicules et des vésiculopustules à l'intérieur de la couche cornée.

#### Microscopie électronique

On observe une diminution du nombre des complexes desmosomes-tonofilaments ; une diminution des grains de kératohyaline [92], des kératinsomes en nombre normal ou diminué. Des corps ronds, denses, opaques sont trouvés dans la couche granuleuse superficielle [28] et dans le stratum corneum [93].

### ■ Examens biologiques

Les immunoglobulines E sanguines sont souvent très augmentées.

## ICHTYLOSES AVEC TRICHTHODYSTROPHIE

### ■ Manifestations cliniques

Le début peut être néonatal parfois sous forme d'un bébé collodion ou d'une érythrodermie ichtyosiforme, ou il peut être plus tardif.

Ces ichtyoses sont associées à une trichothiodystrophie : les cheveux sont secs, opaques, cassants, avec une alopecie diffuse [16]. Au microscope polarisant, les cheveux sont caractérisés par une succession de bandes claires et sombres, en « queue de léopard » [43, 66, 72, 85]. On identifie les syndromes PIBIDS (*Photosensitivity, Ichtyoses, Brittle hair, Intellectual impairment, Decrease fertility, Short stature*) [16, 85] qui associent en outre un petit poids de naissance, un retard mental, une cataracte congénitale [16, 43], un faciès particulier avec micro- et énophthalmie, nez petit et étroit, oreilles en « feuille de chou », hypoplasie mandibulaire [16]. L'ichtyose est généralisée avec de fines squames ou au contraire des squames épaissies et brunes. Les grands plis sont épargnés, il y a une kératodermie palmoplantaire. On a décrit aussi des syndromes où les signes sont moins nombreux : BIDS et IBIDS [15], ce dernier pouvant correspondre au syndrome de Tay.

### ■ Transmission héréditaire

La transmission est de type autosomique récessif [43, 72].

### ■ Histopathologie

#### Microscopie optique

Hyperkératose, acanthose, couche granuleuse normale réalisent un aspect histopathologique semblable à l'EICS.

#### Microscopie électronique à balayage des cheveux

La tige pileuse du cheveu a un aspect cannelé avec, par endroits, absence de cellules cuticulaires et fractures transversales nettes de trichoschisis et quelques torsions axiales [85].

### ■ Physiopathologie

Il existe dans les cheveux une carence en cystine [74, 85] et en proline.

## CONGENITAL RETICULAR ICTHYOSIFORME ERYTHRODERMA (CRIE) OU ICTHYOSE EN « CONFETTIS »

C'est un trouble congénital de la kératinisation. Après un début érythrodermique des zones de peau saine apparaissent dans l'enfance et s'étendent progressivement. Une hypertrichose peut être associée. Le type d'hérédité n'est pas déterminé. L'examen histologique trouve une parakératose, une vacuolisation des kératinocytes des couches superficielles de l'épiderme, parfois une augmentation du nombre de kératinocytes binucléés. En ultrastructure, du matériel granuleux est déposé en forme de masses périnucléaires, en coupe ou en bol, dans les kératinocytes vacuolisés [9].

## SYNDROME DE RUD

C'est l'association d'une ichtyose congénitale et d'un hypogonadisme. Il s'y associe de façon inconstante : retard mental, cataracte, obésité. D'autres anomalies peuvent être associées : gigantisme partiel, nanisme, alopecie, anomalie de structure des mains et des pieds, blépharospasme [24]. La survenue est exceptionnelle. Le mode de transmission n'est pas connu. Il s'agit d'un groupement hétérogène actuellement mal défini.

## SYNDROME DE DORFMAN-CHANARIN

Cette affection est exceptionnelle (27 cas dans la littérature en 1998) [44].

L'ichtyose peut avoir un début congénital, ou débiter par un état de bébé collodion [91]. L'ichtyose est de type EICS, avec atteinte des



plis et du visage, l'érythème est peu intense <sup>[91]</sup>, il y a un ectropion. Le cuir chevelu est squameux. Les paumes et les plantes sont respectées. Il s'y associe des anomalies modérées du système nerveux central <sup>[91]</sup>, des défauts de la vision, de l'audition, un déficit musculaire, une stéatose, voire une fibrose hépatique. La transmission est autosomique récessive. Le dépistage des hétérozygotes se fait par recherche des vacuoles lipidiques sur frottis sanguins <sup>[44]</sup>.

L'anomalie causale concerne le métabolisme intracellulaire des triglycérides endogènes. Il existe des vacuoles dans le cytoplasme des polynucléaires circulants <sup>[44]</sup>, mais aussi les éosinophiles, basophiles, monocytes permettant de faire le diagnostic sur une numération-formule sanguine. Ces vacuoles sont lipidiques, colorées par le rouge Soudan <sup>[44]</sup>. Il existe aussi des vacuoles lipidiques des kératinocytes basaux <sup>[86]</sup>. Aucun traitement à visée étiologique n'a d'efficacité <sup>[44]</sup>.

### ICHTYOSE FOLLICULAIRE

L'hyperkératose est folliculaire, marquée, associée à un faciès particulier, une photophobie et parfois une atrichie réalisant l'IFAP syndrome (*ichtyosis follicularis, atrichia and photophobia syndrome*). À l'examen histopathologique, les follicules pileux sont dilatés avec des bouchons de kératine formant des papules acuminées, l'hyperkératose est minime entre les follicules pileux, la couche granuleuse est normale <sup>[23]</sup>. Il n'y a pas d'augmentation de la prolifération épidermique <sup>[32]</sup>.

### DÉFICIT MULTIPLE EN SULFATASES

C'est une maladie très rare, de transmission autosomique récessive. L'ichtyose est associée à des dysostoses multiples et à des anomalies neurologiques. L'ichtyose se développe habituellement vers 2 ou 3 ans. Les squames sont larges et noires, les grands plis sont épargnés, les paumes et les plantes sont atteintes. L'affection concerne l'activité de plusieurs sulfatases : arylsulfatase A, sulfatases mucopolysaccharidiques, stéroïdes sulfatases <sup>[80]</sup>.

### DESQUAMATION FAMILIALE CONTINUE (PEELING SKIN SYNDROME)

Le début est néonatal ou dans les premières années de vie <sup>[34]</sup>.

L'ichtyose est diffuse, de couleur grise ; elle peut être prurigineuse <sup>[65]</sup> ; elle s'accompagne d'un érythème généralisé. Des décollements superficiels surviennent sur n'importe quelle partie du corps, à l'exception des paumes et des plantes <sup>[65]</sup> ou du visage <sup>[34]</sup>, ils sont migratoires, une squame recouvre la zone décollée en 2 ou 3 jours. Il y a des périodes de chute de cheveux. En microscopie optique, on observe une hyperkératose marquée avec acanthose psoriasiforme, des zones de parakératose et des décollements superficiels sous la couche cornée. À l'examen en microscopie électronique, des granules foncés avec des microvacuoles remplacent les grains de kératohyaline, leur signification reste à être précisée <sup>[65]</sup>. La transmission est autosomique récessive <sup>[65]</sup>.

Traupe distingue un deuxième type (qu'il nomme type B) et qui est très voisin, peut-être identique, au syndrome de Comel-Netherton <sup>[82]</sup>.

### ICHTYOSE BULLEUSE DE SIEMENS

Elle forme des zones hyperkératosiques noirâtres, lichénifiées, des plis de flexion des membres, du bas du dos, de l'ombilic. La peau est fragile, surtout sur les convexités avec formation de décollements cutanés superficiels au moindre traumatisme.

La transmission héréditaire est autosomique dominante.

En microscopie optique existe une hyperorthokératose en « mailles de filet » et une épidermolyse de la partie superficielle de l'épiderme. En dehors des zones atteintes, la couche cornée est d'épaisseur normale <sup>[82]</sup>. En microscopie électronique, on observe des

agrégats de filaments de kératine des couches superficielles de l'épiderme <sup>[63]</sup>. Une mutation du gène K2e de la kératine II, sur le chromosome 12q a été rapportée <sup>[42, 47, 64]</sup>.

Il s'agit de la même affection que l'ichtyose exfoliante.

### ICHTYOSE LAMELLAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (ADLI : AUTOSOMAL DOMINANT LAMELLAR ICHTYOSIS)

C'est une ichtyose congénitale, elle peut débuter par un bébé collodion. Elle est lamellaire, avec des squames grises, épaisses, sans érythème. L'atteinte est diffuse avec respect possible du visage. Il y a une hyperkératose palmoplantaire. La transmission héréditaire est autosomique dominante. À l'examen histopathologique existent des zones d'hyperorthokératose et de parakératose. Il existe, en ultrastructure, une zone transitionnelle de cinq à six couches de cellules entre la couche granuleuse et la couche cornée.

### ICHTYOSSES LOCALISÉES

#### ■ *Pityriasis rotunda*

Il est formé de lésions bien limitées, circulaires, squameuses, brunes, dont la surface est couverte de squames fines adhérentes. Leur diamètre est compris entre 1 et 10 cm, leur nombre est varié (30 éléments en moyenne). Elles peuvent confluer. Elles siègent sur le tronc ou les membres. Il s'agit d'une affection qui peut être acquise, sporadique. Elle peut être associée à différentes affections (tuberculose, infections chroniques, affection génitale féminine) <sup>[15]</sup>. L'examen histopathologique montre une transmission autosomique dominante <sup>[30]</sup>. Ce même examen trouve une hyperkératose orthokératosique et un amincissement de la couche granuleuse <sup>[50]</sup>.

#### ■ *Génodermatose en « cocardes »*

Elle forme des plaques arrondies, de grandes dimensions dont le centre est couvert de larges squames. Les plaques disparaissent en quelques semaines, puis réapparaissent par poussées <sup>[3]</sup>.

#### ■ *Érythrokratodermie variable*

Elle comporte deux types de lésions <sup>[3]</sup> :

- des taches érythémateuses, changeant de place et de taille d'un jour à l'autre ;
- des plaques bien limitées, hyperkératosiques avec une bordure irrégulière, situées sur le visage, les fesses, les faces d'extension des membres.

Le début est précoce dès la naissance ou au cours de la première année, elle peut disparaître à la puberté <sup>[24]</sup>. L'histopathologie est très voisine de l'EICS ; en microscopie électronique, il y a une diminution du nombre des kératinosomes.

#### ■ *Chondrodysplasie ponctuée*

Ce terme a été utilisé pour trois affections génétiques différentes :

- le type rhizomérique avec raccourcissement des extrémités, ichtyose, de transmission autosomique récessive ;
- la forme liée à l'X, survenant chez les filles avec des lésions linéaires caractéristiques. Dans cette forme, une ichtyose généralisée est possible en période néonatale <sup>[17]</sup>. Les squames de disposition linéaire, épaisses, disparaissent entre 3 et 6 mois ; elles peuvent laisser un aspect cicatriciel, en particulier sur le cuir chevelu. Il y a une atrophodermie folliculaire sur le dessus des mains et des poignets ;
- le syndrome de Conradi-Hünermann avec asymétrie corporelle, petite taille, scoliose, cataracte, faciès particulier. La survenue est sporadique ou par transmission autosomique dominante.

#### ■ *CHILD syndrome*

Cette dénomination a été proposée par Happel pour des filles qui présentent à la naissance une hémidyplasie corporelle, un « naevus



11 *Ichthyosis hystrix au cours de l'évolution d'une érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse.*

ichtyosiforme » unilatéral <sup>[31]</sup> (*congenital hemidysplasia, ichtyosiform erythroderma, limbs defects*), une anomalie des membres. L'ichtyose est bien limitée et d'aggravation progressive. Le mode de transmission est discuté, il peut être dominant lié à l'X avec un caractère léthal chez les garçons.

ICHTYOSIS HYSTRIX (fig 11)

C'est un terme générique sans doute critiquable car trop imprécis et qui mériterait donc de disparaître. Il groupe un certain nombre d'ichtyoses où l'hyperkératose est considérable (*tableau IV*), certaines de ces ichtyoses ne peuvent être typées que par microscopie électronique. Dans le type Curth-Macklin, l'hyperkératose est papillomateuse, brun-noir, épaisse sur les faces d'extension des jambes et des bras ; il n'y a pas d'anomalie associée <sup>[46]</sup>. En microscopie électronique, il y a une diminution des desmosomes du corps muqueux et une disposition en coquille des tonofibrilles <sup>[46]</sup>. L'ichtyosis hystrix gravior de type Rheydt, ou *hystrix like ichthyosis with deafness* est généralement sporadique ; un cas de transmission autosomique dominante est décrit <sup>[48]</sup>. La surdité est neurosensorielle. Le diagnostic différentiel est constitué par le KID syndrome (*keratitis, ichthyosis-like hyperkeratosis and deafness syndrome*).

ASSOCIATIONS EXCEPTIONNELLEMENT OBSERVÉES

Il n'existe que peu de cas de chacune de ces associations, qui pour un certain nombre d'entre elles sont fortuites ou bien sont dans un cadre d'attente et pourront être rattachées ultérieurement à d'autres cas semblables : ichtyose et leucémie lymphoblastique, ichtyose et surdité <sup>[2]</sup>, ichtyose généralisée ; kératodermie palmoplantaire diffuse et papules kératosiques multiples disposées de façon linéaire <sup>[73]</sup>, association dermatose ichtyosiforme et kératodermie palmoplantaire héréditaire <sup>[12]</sup>, en particulier forme mutilante de Vohwinkel ; ichtyose et manifestations neurologiques ou ophtalmologiques <sup>[94]</sup>, EICS et surdimutité ; hépatomégalie avec stéatose hépatique <sup>[19]</sup>. De nombreuses autres associations ont été décrites, il s'agit souvent de cas sporadiques.

KID SYNDROME

Ce syndrome est souvent classé parmi les ichtyoses. En fait, il s'agit d'une érythrothrokératodermie qui ne doit donc pas figurer à ce chapitre <sup>[82]</sup>.

Tableau IV. – Les différents types d'ichthyosis hystrix.
Érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale
Ichthyosis hystrix (Curth-Macklin)
Ichthyosis hystrix gravior (Lambert)
Malfermatio ectodermalis generalisata (Bärfverstedt)
Ichthyosis hystrix gravior (Rheydt) ou <i>hystrix like ichthyosis with deafness</i> (HID syndrome)

Aspects néonataux des ichtyoses héréditaires

La peau peut être normale à la naissance et le rester pendant plusieurs semaines ou mois, c'est le cas pour l'ichtyose vulgaire. L'ichtyose peut être présente dès la naissance (EICS), un aspect bulleux peut être réalisé (EICB). Deux aspects sont particuliers à la période néonatale : le bébé collodion, le bébé Arlequin.

BÉBÉ COLLODION

À la naissance, le nouveau-né est recouvert d'une membrane un peu rigide donnant au palper la sensation d'une membrane plastique et l'apparence d'une pellicule de collodion séché, les mains sont comme recouvertes de gants caoutchoutés de chirurgien <sup>[54]</sup>. La rigidité de la membrane qui recouvre l'ensemble du corps est responsable d'un ectropion (fig 12), d'une éversion des lèvres ; les oreilles sont pliées, les doigts fixés en demi-flexion et les orteils écartés. Les cheveux traversent la membrane. Le cordon ombilical et les demi-muqueuses sont respectées <sup>[54]</sup>. La membrane se fissure dès les premiers jours au fond des plis (fig 13) et dans les zones périorificielles. La desquamation peut être rapide en quelques jours, ou survenir plus lentement dans les formes qui vont évoluer vers une EICS. L'évolution en période néonatale est maintenant presque toujours favorable, parfois marquée par des complications : infection, déshydratation, intoxication par voie transcutanée. Ultérieurement, le bébé collodion peut évoluer vers différents types d'ichtyose. L'examen en microscopie optique de la membrane collodionnée montre une apposition de lamelles kératosiques réalisant une



12 *Bébé collodion, ectropion.*



13 *Bébé collodion, début de fissuration de la membrane.*

hyperkératose orthokératosique, la couche granuleuse est normale<sup>[67]</sup>. À l'examen en microscopie électronique, dans un cas ayant évolué vers une EICS, la couche cornée était très épaissie (plus de cent assises cellulaires), les desmosomes ne sont visibles que dans les couches les plus basses ; les grains de kératohyaline sont de structure normale<sup>[67]</sup>. L'aspect ultrastructural peut être différent dans les formes évoluant vers d'autres types d'ichtyoses.

### BÉBÉ ARLEQUIN (OU FŒTUS ARLEQUIN OU HARLEQUIN FETUS OU KÉRATOME MALIN)

Il s'agit d'une entité exceptionnelle dont la définition est clinique. L'aspect clinique est unique, mais les mécanismes en cause sont sans doute différents. Des plaques hyperkératosiques épaisses, rigides, entrecoupées de profondes crevasses, recouvrent le corps. Il s'y associe un ectropion sévère, un éclabion, une éversion des lèvres ; les mains, les pieds, les grosses articulations sont fixés en flexion<sup>[57]</sup>, l'ampliation thoracique est limitée, le squelette et les tissus mous sont déformés. Les cheveux et les ongles sont normaux<sup>[57]</sup>. Les lésions dégagent une odeur forte et nauséabonde.

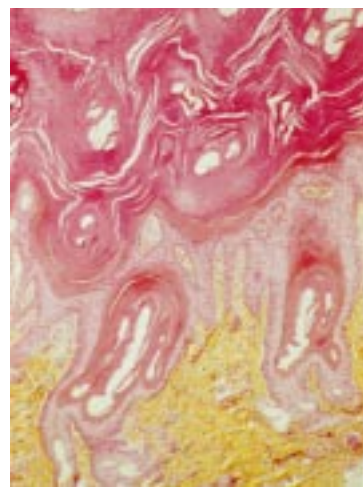
La transmission pourrait être de type autosomique récessif dans certains cas, autosomique dominante dans d'autres.

Le décès précoce, dès les premiers jours ou les premières semaines de vie, est la règle par insuffisance respiratoire, troubles de l'alimentation, infections. L'évolution des formes les moins sévères ou de cas traités précocement par rétinoïdes s'est faite vers un aspect d'EICS.

En microscopie optique, l'hyperkératose est massive (fig 14), le stratum corneum est 20 à 30 fois plus épais que le corps muqueux de Malpighi. La couche granuleuse est absente ou réduite à une seule couche de cellules contenant des petits grains de kératohyaline, ou bien elle est normale<sup>[58]</sup>. Il existe une acanthose irrégulière<sup>[58]</sup>. De nombreuses vacuoles lipidiques sont trouvées dans les cornéocytes. Les granules lamellaires sont absents, ceci aurait une grande importance dans le retard de desquamation. L'analyse des protéines épidermiques permet de distinguer trois groupes différents : dans les types 1 et 2, il y a une anomalie du passage de la profillagrine à la fillagrine, et dans le type 3 une anomalie d'expression de la profillagrine<sup>[18]</sup>. L'anomalie moléculaire pourrait être liée à des mutations touchant la déphosphorylation protéique (protéine phosphatase 2 A)<sup>[18]</sup>.

### FORMES INTERMÉDIAIRES

Il existe des aspects intermédiaires entre le bébé collodion et le kératome malin, l'aspect clinique réalisé peut être appelé bébé crocodile<sup>[62]</sup>, mais on ne sait pas s'il s'agit de degrés de gravité d'une même affection ou d'affections complètement différentes<sup>[62]</sup>.



**14** Kératome malin, microscopie optique : hyperkératose massive.

## Ichtyoses acquises

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le début est souvent brutal, parfois précédé de prurit<sup>[40]</sup>, les zones atteintes sont la face d'extension des membres, les extrémités, le tronc<sup>[40]</sup>.

Les squames sont petites, blanches ou brunes, localisées ou diffuses. Les paumes et les plantes sont respectées<sup>[29]</sup> ou bien sont discrètement hyperkératosiques<sup>[10]</sup>. Les plis habituellement respectés peuvent parfois être atteints<sup>[10]</sup>. Des aspects particuliers sont possibles : association à un érythème<sup>[13]</sup>, desquamation lamelleuse ou en « écailles » par endroits<sup>[13]</sup>. Le pityriasis rotunda déjà cité est souvent acquis.

L'évolution est fonction de la cause, s'il s'agit d'une affection maligne il y a régression après traitement de cette affection et réapparition de l'ichtyose en cas de récurrence de l'affection maligne.

### HISTOPATHOLOGIE

#### ■ Microscopie optique

L'hyperkératose est modérée, orthokératosique, avec hyperkératose folliculaire. Le corps muqueux de Malpighi a une épaisseur diminuée, la couche granuleuse est amincie<sup>[70]</sup>.

#### ■ Microscopie électronique

La couche granuleuse comporte une seule assise, les grains de kératohyaline sont de petite taille, peu nombreux mais de structure normale<sup>[70]</sup>. Les tonofilaments sont en nombre diminué et d'aspect anormal. Les kératinosomes sont en quantité normale<sup>[70]</sup>.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Plusieurs causes ont été proposées : carence en vitamine A, en acides aminés, en acides gras essentiels ; anomalies du métabolisme des lipides, anomalies immunitaires.

### ÉTIOLOGIES

Elles sont énumérées dans le tableau V.

## Traitements

### TRAITEMENTS LOCAUX

Le but des traitements locaux est d'obtenir la desquamation de l'hyperkératose. On utilise des topiques contenant de l'acide lactique, de l'urée, du propylène glycol. Le propylène glycol peut être utilisé à 30 ou 60 % sous occlusion. Le calcipotriol en topique deux fois par jour a une efficacité intéressante dans certains cas. Il est bien toléré<sup>[49]</sup>. Les produits contenant de l'acide salicylique doivent être évités dans cette indication, ils risquent d'entraîner une acidose métabolique car la perméabilité cutanée est augmentée au cours de l'ichtyose et plus particulièrement dans l'enfance ; d'autres produits peuvent également devenir toxiques par augmentation de la perméabilité cutanée<sup>[25]</sup>.

Les bains chauds, et tout ce qui favorise la sudation, ont une action favorable sur les ichtyoses par rétention.

### TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

Les rétinoïdes ont permis la transformation de l'état cutané de certains enfants. L'acitrétine est utilisée en débutant à 0,5 mg/kg/j et en modifiant ensuite les doses en fonction des résultats obtenus<sup>[53]</sup>. Les meilleures indications sont les ichtyoses lamellaires, l'EICS ou l'EICB, le syndrome de Sjögren-Larsson. Les effets



Tableau V. – Causes des ichtyoses acquises [7, 40, 51, 78, 93].

Médicaments modifiant le métabolisme des lipides (même si ce n’est pas l’action qui est utilisée en thérapeutique) ou ayant une action hormonale (d’après Humbert, 1988)
clofazimine acide nicotinique diazacholestérol triparanol dixyrazine allopurinol fénofibrate cimétidine nafoxidine butyrophénone
Affections malignes
maladie de Hodgkin autres lymphomes myélome leucémie polyglobulie maladie de Kaposi néoplasies viscérales, en particulier sein, poumon, col utérin greffe de moelle pour leucémie
Insuffisance endocrinienne ou métabolique
malnutrition pellagre déficit en vitamine A panhypopituitarisme hypothyroïdie
Affections digestives
maladie de Crohn maladie coeliaque
Maladies infectieuses
syndrome d’immunodéficience acquise lèpre
Maladies dysimmunitaires
sarcoïdose connectivites : LEAD, dermatomyosite, connectivite mixte

secondaires à court terme sont en général peu importants, les effets à long terme sont moins bien connus. Le traitement peut être débuté très précocement, dès l’âge de 2 ans dans les formes les plus graves [53]. Les meilleures indications des rétinoïdes sont les IL, le syndrome de Sjögren-Larsson et l’EICB ; mais dans ce dernier cas l’utilisation est cependant délicate à bien doser. De bons résultats ont été publiés dans des formes modérées de bébé Arlequin.

PRINCIPALES INDICATIONS

■ Ichtyose vulgaire

Elle relève d’un traitement local utilisant des préparations contenant de l’urée et la pratique d’activités favorisant la sudation. Un simple traitement émollient en hiver suffit parfois.

■ Ichtyose liée à l’X

Le traitement local comporte des pommades à l’urée, des kératolytiques à base d’acide salicylique ou l’utilisation de propylèneglycol sous occlusion. Les préparations locales contenant du cholestérol n’amènent pas un effet supérieur [41], contrairement à ce qui avait été espéré [60]. L’acitrétine peut être utilisée dans les formes sévères [8].

■ Maladie de Refsum

Elle nécessite un régime pauvre en acide phytanique. Des échanges plasmatiques peuvent être utilisés au début afin de diminuer plus

vite la surcharge. Les manifestations neurologiques peuvent être augmentées au début du traitement [71].

■ Bébé collodion

La membrane collodionnée est lubrifiée plusieurs fois par jour avec des compresses imprégnées d’huile de vaseline stérile. L’atmosphère dans la couveuse doit être à un degré hygrométrique important. Des bains sont réalisés quotidiennement avec un savon antiseptique. Il faut veiller à des apports hydriques satisfaisants [54], si nécessaire par sonde gastrique.

■ Fœtus Arlequin

L’incubateur doit maintenir une atmosphère à degré hygrométrique important. Des compresses stériles de vaseline sont appliquées sur l’ensemble des téguments et renouvelées plusieurs fois par jour. Des compresses colloïdales sont appliquées sur les yeux. Un traitement général par rétinoïdes [11] peut être débuté dès les premiers jours de vie dans les formes les moins graves ; les formes les plus graves conduisent à un décès rapide.

DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

■ Méthodes

Deux méthodes peuvent être utilisées.

- L’étude du liquide amniotique entre la 14<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de gestation et le dosage des œstrogènes urinaires de la mère permettent le diagnostic d’ichtyose récessive liée à l’X. L’amniocentèse peut aussi être utilisée pour l’étude de cellules desquamatives [36]. Les cellules épidermiques collectées à 17 semaines de grossesse peuvent montrer des gouttelettes lipidiques caractéristiques du fœtus Arlequin [1].
- L’étude morphologique de biopsies cutanées du fœtus pratiquées entre la 19<sup>e</sup> et la 21<sup>e</sup> semaine de vie intra-utérine.

Pour le syndrome de Sjögren-Larsson on utilise la détection enzymatique de l’activité FAO, sur biopsie de peau fœtale (à 19 semaines) ou, plus précocement, sur cellules de villosités chromosomiques cultivées [52]. Elle est réservée aux formes graves puisque le but est de proposer un avortement thérapeutique si le diagnostic est affirmé. Elle n’est réalisable que dans les cas où l’affection est détectable au moment où le prélèvement est effectué.

■ Meilleures indications des biopsies in utero

Ce sont :

- l’EICB [27, 36] où, en microscopie électronique, les filaments de kératine dans les cellules de la couche intermédiaire de l’épiderme ont une disposition caractéristique ;
- le bébé Arlequin : il y a une hyperkératinisation précoce du stratum corneum ;
- le syndrome de Sjögren-Larsson : les follicules pileux sont hyperkératosiques, la couche granuleuse est épaissie.

Le diagnostic d’IL (EICS) est en revanche très difficile à affirmer par biopsie in utero. Si ce mode de diagnostic doit être utilisé, de grandes précautions doivent être prises : réalisation de biopsies sur de nombreux sites comprenant le cuir chevelu, utilisation de plusieurs méthodes d’évaluation [37].

## Références

- [1] Akiyama M, Kim DK, Otto CE, Holbrook KA. Characteristic morphologic abnormality of Harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 210-213
- [2] Baden HP, Brosstein BR. Ichtyosiform dermatosis and deafness. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 102-106
- [3] Bazex A, Dupré A. Génodermatoses à érythèmes circinés variables. *Ann Derm Syph* 1956 ; 83 : 612-617
- [4] Bergers M, Traupe M, Dünwald SC et al. Enzymatic distinction between two subgroups of autosomal recessive lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 407-412
- [5] Bernhardt M, Baden HP. Report of a family with an unusual expression of recessive ichthyosis. Review of 42 cases. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 428-433
- [6] Bonafé JL, Peyraga C, Lafitte JM, Salvayre R, Rochiccioli P. Le syndrome de Sjögren-Larsson. À propos d'un cas. *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; 114 : 947-955
- [7] Bories C, Blanchet-Bardon CI, Marie JP et al. Ichtyose acquise au cours d'un syndrome d'immunodépression acquise. *Presse Med* 1984 ; 13 : 1673
- [8] Bruckner-Tuderman L, Sigg C, Geiger JM, Gilardi S. Acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive X-linked ichthyosis. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 529-532
- [9] Brusasco A, Tadini G, Cambiaghi S, Ermacora E, Grimalt R, Caputo R. A case of congenital reticular ichtyosiform erythroderma ichthyosis "en confettis". *Dermatology* 1994 ; 188 : 40-45
- [10] Bureau Y, Picard R, Barrière H. Ichtyose acquise et maladie de Hodgkin. *Ann Derm Syph* 1968 ; 85 : 30-40
- [11] Cambazard F, Haftek M, Hermier C et al. Foetus Arlequin traité par l'étrétine (Ro 10-1670). *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; 115 : 1128-1130
- [12] Camisa C, Hessel A, Rossana C, Parks A. Autosomal dominant keratoderma, ichtyosiform dermatosis and elevated serum beta-glucuronidase. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 341-347
- [13] Colomb D, Plauchu M, Pianté M. Nouveau cas d'ichtyose paranéoplasique révélatrice d'une maladie de Hodgkin totalement méconnue. Guérison après traitement de l'affection causale. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1969 ; 76 : 64-87
- [14] Cram DL, Resneck JS, Jackson WB. A congenital ichtyosiform syndrome with deafness and keratitis. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 467-471
- [15] Crovato F, Borroni C, Rebora A. Trichothiodystrophy. BIDS, IBIDS and PIBIDS? *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 247-251
- [16] Crovato F, Desirello G, Stradini D. Le syndrome PIB (D) S. *Rech Dermatol* 1988 ; 1 : 452-456
- [17] Curry C Jr, Magenis RE, Brown M et al. Inherited chondrodysplasia punctata due to a deletion of the terminal short arm of an X chromosome. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1010-1015
- [18] Dale BA, Kam E. Harlequin ichthyosis variability in expression and hypothesis of disease mechanism. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1471-1477
- [19] Desmons F, Bar J, Chevillard Y. Érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, surdité, hépatomégalie de transmission récessive autosomique. Étude d'une famille. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1971 ; 78 : 585-591
- [20] Dorfman ML, Hershko C, Eisenberg S, Sagher F. Ichtyosiform dermatosis with systemic lipidosis. *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 261-266
- [21] Dupré A, Bonafé JL, Carrère S. Ichtyose linéaire circonflexe de Comel et syndrome de Netherton. Conception générale. À propos de 4 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1978 ; 105 : 49-54
- [22] Epstein EH, Williams ML, Elias PM. Steroid sulfatase X-linked ichthyosis and stratum corneum cell cohesion. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 761-763
- [23] Eramo LR, Esterly NB, Zieserl EJ, Stock EL, Herrmann J. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1167-1174
- [24] Esterly NB. The ichtyosiform dermatoses. *Pediatrics* 1968 ; 42 : 990-1004
- [25] Friedman SJ. Lindane neurotoxic reaction in nonbullous congenital ichtyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1056-1058
- [26] Gianotti F. La maladie de Netherton. Étude de deux cas et des rapports avec les génodermatoses érythémato-desquamatives circinées variables. *Ann Dermatol Venerol* 1969 ; 96 : 147-156
- [27] Golbus MS, Sagebiel RW, Filly RA, Gindhart TD, Hall JG. Prenatal diagnosis of congenital bullous ichtyosiform erythroderma (epidermolytic hyperkeratosis) by fetal skin biopsy. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 93-95
- [28] Greene SL, Muller SA. Netherton's syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 329-337
- [29] Griffiths CE, Leonard JN, Walker MM. Acquired ichthyosis and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1986 ; 11 : 296-298
- [30] Guberman D, Lichtenstein DA, Gilead L, Vardy DA, Klaus SN. Familial pityriasis rotunda. *Acta Derm Venerol* 1997 ; 77 : 162
- [31] Happle R. Child nevus: a need for a name. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 78
- [32] Hazell M, Marks R. Follicular ichthyosis. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 101-109
- [33] Hazell M, Marks R. Clinical histologic and cell kinetic discriminants between lamellar ichthyosis and nonbullous congenital ichtyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 489-493
- [34] Heid E, Ben Harbit R, Lazrak B. Desquamation familiale continue. *Ann Dermatol Venerol* 1983 ; 110 : 141-143
- [35] Hohl D, Huber M. Genetic heterogeneity in lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 140-141
- [36] Holbrook KA, Dale BA, Sybert VP, Sagebiel RW. Epidermolytic hyperkeratosis: ultrastructure and biochemistry of skin and amniotic fluid cells from two affected fetuses and a newborn infant. *J Invest Dermatol* 1983 ; 80 : 222-227
- [37] Holbrook KA, Dale BA, Williams ML et al. The expression of congenital ichtyosiform erythroderma in second trimester fetuses of the same family: monomorphic and biochemical studies. *J Invest Dermatol* 1988 ; 91 : 521-531
- [38] Honour JW, Goolamali SK, Taylor NF. Prenatal diagnosis and variable presentation of recessive X-linked ichthyosis. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 423-450
- [39] Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Wyss M, Hohl D. Lamellar ichthyosis is genetically heterogeneous-cases with normal keratinocyte transglutaminase. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 653-654
- [40] Humbert PH, Dupond JL, Agache P. L'ichtyose acquise. *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; 115 : 937-942
- [41] Ibsen HH, Brandrup F, Secher B. Topical cholesterol treatment of recessive X-linked ichthyosis. *Lancet* 1984 ; 2 : 645
- [42] Jones DO, Watts C, Mills C, Suarpe G, Marks R, Bowden PE. A new keratin 2e mutation in ichthyosis bullosa of Siemens. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 354-356
- [43] Jorizzo JL, Atherton DJ, Crounse RG, Wells RS. Ichthyosis brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature (IBIDS syndrome). *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 705-710
- [44] Kaasis C, Ginies JL, Berthelot J, Verret JL. Le syndrome de Dorfman-Chanarin. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125 : 317-319
- [45] Kahana M, Levy A, Ronnen M, Schewach-Millet M, Stempler D. Pityriasis rotunda in a white patient. Report of the second case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 362-365
- [46] Kanerva L, Karvonen J, Olkari A, Lauharanta J, Ruokonen A, Niemi KM. Ichthyosis hystrix (Curth-Macklin). Light and electron microscopic studies performed before and after etretinate treatment. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 1218-1223
- [47] Kermer H, Zeeuwen P, Mc Lean I, Mariman EC, Lane EB, Van De Kerkhof CM et al. Ichthyosis bullosa of Siemens is caused by mutations in the keratin 2e gene. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 286-289
- [48] König A, Küster W, Berger R, Happler R. Autosomal dominant inheritance of HLD syndrome (hystrix-like ichthyosis with deafness). *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 554-555
- [49] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen H, Van DeKerkhof M, Esmann J, Sorensen LH et al. Efficacy, tolerability and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinisation. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 556-560
- [50] L'Hénaff N, Combemale P. Le pityriasis rotunda. Revue de la littérature. *Ann Dermatol Venerol* 1993 ; 120 : 305-309
- [51] Lacour JP, Adrien A, Ortonne JP. Ichtyose acquise au cours d'un traitement normolipidémiant. *Presse Med* 1986 ; 15 : 668
- [52] Lacour M. Update on Sjögren-Larsson syndrome. *Dermatology* 1996 ; 193 : 77-82
- [53] Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JJ. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1023-1029
- [54] Larrègue M, Ottavy N, Bressieux JM, Lorette G. Bébé collodion. Trente-deux nouvelles observations. *Ann Dermatol Venerol* 1986 ; 113 : 773-785
- [55] Lavrisen AP, Maruyama T. Absent transglutaminase TGM expression in two of three patients with lamellar ichthyosis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 363-364
- [56] Lawlor F. Harlequin baby: inheritance and prognosis. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 528
- [57] Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to nonbullous ichtyosiform erythroderma. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 870-873
- [58] Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 585-590
- [59] Lorand T, Piérard-Franchemont C, Delcour CH, Piérard G, Lapière CM. Maladie de Refsum. *Ann Dermatol Venerol* 1983 ; 110 : 733-734
- [60] Lykkesfeldt G, Hoyer H. Topical cholesterol treatment of recessive X-linked ichthyosis. *Lancet* 1983 ; 2 : 1337-1338
- [61] Lykkesfeldt G, Lykkesfeldt AE. Carrier identification in steroid sulphatase deficiency and recessive X-linked ichthyosis. *Acta Derm Venerol* 1986 ; 66 : 134-138
- [62] Masouyé I, Harms M, Saurat JH. « Bébé crocodile », une forme non létale de kératome malin ? *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; 115 : 311-315
- [63] McLean WH, Eady RA, Dopping-Hepenstal PJ, McMillan JR, Leigh IM, Navsaria HA et al. Mutations in the rod 1A domain of 1 and 10 in bullous congenital ichtyosiform erythroderma (BCIE). *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 24-30
- [64] McLean WH, Morley SM, Lane EB, Griffiths WA, Paige DG, Harper JJ et al. Ichthyosis bullosa of Siemens. A disease involving keratin 2e. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 277-281
- [65] Mevorah B, Frenk E, Saurat JH, Siegenthaler G. Peeling skin syndrome: a clinical ultrastructural and biochemical study. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 117-125
- [66] Meynadier J, Guillot B, Barnéon G, Djian B, Lévy A. Trichothiodystrophie. *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; 114 : 1529-1536
- [67] Nicol A, Bonafé JL, Rolland M. Bébé collodion et érythrodermie ichtyosiforme sèche : à propos d'une observation. *Ann Dermatol Venerol* 1986 ; 113 : 147-151
- [68] Niemi KM, Kuokkanen K, Kanerva L, Ignatius J. Recessive ichthyosis congenita type IV. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 224-228
- [69] Okaho M, Kitano H, Yoshikawa K, Nakamura T, Matsuzawa Y, Yuasa T. X-linked ichthyosis and ichthyosis vulgaris: comparison of their clinical features based on biochemical analysis. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 777-783
- [70] Perrot H, Schmitt D, Thivolet J. Ichtyose paranéoplasique. Étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Syph* 1976 ; 103 : 413-421

[71] Petit H, Leys D, Skjeldal OH et al. La maladie de Refsum. Corrélations épidémiologiques, cliniques et biologiques. Six cas. *Rev Neurol* 1986 ; 142 : 500-508

[72] Price VH, Odom RB, Ward WH, Jones FT. Trichothiodystrophy. Sulfur-deficient brittle hair as a marker for a neuroectodermal symptom complex. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1375-1384

[73] Pujol RM, Moreno A, Alomar A, De Moragas JM. Congenital ichthyosiform dermatosis with linear keratotic flexural papules and sclerosing palmoplantar keratoderma. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 103-106

[74] Rebora A, Guarrera M, Crovato F. Amino-acid analysis in hair from PIBI (D) S syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 109-111

[75] Ross JB, Allderdice PW, Shapiro LJ, Aveling J, Eales BA, Simms D. Familial X-linked ichthyosis steroid sulfatase deficiency, mental retardation and nullisomy for X p 223-pter. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1524-1528

[76] Rossmann-Ringdahl I, Anton-Lamprecht I, Swanbeck G. A mother and two children with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 559-564

[77] Schlamadinger J, Meyer JC, Vajda I, Szabo G. X-linked recessive ichthyosis. Reinvestigation of a family first described in 1928. *Dermatologica* 1987 ; 175 : 217-223

[78] Spelman LJ, Strutton GM, Robertson IM, Weedon D. Acquired ichthyosis in bone marrow transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 17-20

[79] Stalder JF, Litoux P. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Venereol* 1988 ; 115 : 357-358

[80] Suarez EC, Rodriguez AS, Tapia AG, De La Heras RS, Lopez-Rios F, Rosell MJ. Ichthyosis: the skin manifestation of multiple sulfatase deficiency. *Pediatr Dermatol* 1997 ; 14 : 369-372

[81] Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol* 1985 ; 84 : 191-194

[82] Traupe H. The ichtyoses. A guide to clinical diagnosis, genetic counseling and therapy. Berlin : Springer Verlag, 1989 : 1253

[83] Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R. Ichthyosis bullous of Siemens : a unique type of epidermolytic hyperkeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 1000-1005

[84] Uehara M, Miyauchi H. The morphologic characteristics of dry skin in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 1186-1190

[85] Van Neste D, Boré P. Trichothiodystrophie : une étude morphologique et biochimique. *Ann Dermatol Venereol* 1983 ; 110 : 408-417

[86] Venencie PY, Pauwels C, Rekik A, Mielot F, Hadchouel M, Odievre M. Ichtyose avec accumulation de lipides neutres. Syndrome de Dorfman-Chanarin. À propos d'une observation familiale. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 758-760

[87] Williams ML. The ichtyoses, pathogenesis and prenatal diagnosis: a review of recent advances. *Pediatr Dermatol* 1983 ; 1 : 1-24

[88] Williams MI, Elias PM. Absence of vacuolization of upper epidermal cells in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 126-127

[89] Williams MI, Elias PM. Heterogeneity in autosomal recessive ichthyosis. Clinical and biochemical differentiation of lamellar ichthyosis and nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 477-486

[90] Williams MI, Elias PM. Ichthyosis. Genetic heterogeneity, genodermatoses and genetic counseling. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 529-531

[91] Wolf R, Zaritzky A, Pollak S. Value of looking at leukocytes in every case of ichthyosis. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 237-240

[92] Yoshiike T, Manabe M, Negi M, Ogawa H. Ichthyosis linearis circumflexa: morphological and biochemical studies. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 277-283

[93] Young L, Steinman HK. Acquired ichthyosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 395-396

[94] Zunich J, Esterly NB, Holbrook KA, Kaye CL. Congenital migratory ichthyosiform dermatosis with neurologic and ophtalmologic abnormalities. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1149-1156

---



# Kératodermies palmoplantaires

D Hohl  
JP Görög

**Résumé.** – Les kératodermies palmoplantaires (KPP) sont un ensemble hétérogène de maladies cutanées, caractérisées par une hyperkératose des paumes et des plantes, parmi lesquelles on distingue trois groupes : KPP héréditaires, génodermatoses avec KPP et KPP acquises. Les KPP héréditaires sont classées selon le mode de transmission, l'aspect clinique et le type d'hyperkératose (diffus, focal ou ponctué), l'atteinte d'autres structures ectodermes, la présence ou l'absence de symptômes associés non ectodermaux, les données histologiques et la physiopathologie. C'est la caractérisation de cette dernière qui permettra à l'avenir d'établir une classification nosologique plus précise. Des mutations de gènes codant pour des protéines essentielles pour l'intégrité mécanique de la peau (kératines, loricrine) ont été découvertes dans l'étiologie de certaines KPP héréditaires. Différentes génodermatoses (ichtyoses, épidermolyse bulleuse simple, érythrokratodermies) touchant principalement d'autres parties du tégument, peuvent être accompagnées d'une KPP. Cependant, le plus grand nombre de KPP est acquis. Les traumatismes répétés en sont la cause la plus fréquente, mais les KPP peuvent aussi être dues à des infections ou être associées à d'autres dermatoses (eczémas, psoriasis, lichen). Les KPP héréditaires se traitent par l'application de topiques kératolytiques et par parage mécanique. Dans les cas sévères, les rétinoïdes systémiques peuvent être indiqués.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les KPP sont un groupe hétérogène de maladies cutanées caractérisées par une hyperkératose (épaississement corné) des paumes et des plantes. Les KPP se basent sur des particularités physiologiques de l'épiderme palmoplantaire. La morphologie palmoplantaire est unique, avec des crêtes interpapillaires allongées, acanthose, hypergranulose et hyperkératose physiologiques et sans follicules pileux, glandes sébacées et apocrines. Cette morphologie se traduit dans un programme de différenciation propre à l'épiderme palmoplantaire par rapport au reste du tégument. Cette différenciation est déjà réalisée in utero pendant le développement fœtal qui inclut la formation des crêtes interpapillaires caractéristiques et l'expression spécifique et exclusive de la kératine K9.

Les couches épineuses de l'épiderme palmoplantaire expriment aussi les kératines K6a, K6b, K16 et K17 qui, d'autre part, ne sont retrouvées que dans les structures annexielles ou l'épithélium stratifié des muqueuses. Dans la couche granuleuse, on note de nombreuses granules de kératohyalines bicomposées, riches en loricrine qui, autrement, sont très rares chez l'homme. La couche cornée palmoplantaire est riche en proline par l'expression accentuée des SPRR, protéines précurseurs de l'enveloppe cornée. Finalement, la couche cornée palmoplantaire possède un profil lipidique qui diffère du reste du tégument et qui entrave une diffusion ou perte d'eau transépidermique palmoplantaire accentuée.

Le savoir sur la physiologie et la génétique moléculaire de la peau nous permet aujourd'hui de mieux expliquer l'étiologie de ces troubles de la kératinisation et de nombreux défauts moléculaires à la base des KPP ont été identifiés récemment. Les mécanismes selon lesquels ces défauts moléculaires provoquent l'hyperkératose restent encore à être élaborés. Il est possible que des anomalies de la structure des kératines ou d'autres protéines impliquées dans la formation d'une couche cornée normale entraînent l'hyperkératose qui est une réponse protectrice adoptée pour maintenir l'intégrité mécanique et amoindrir la fragilité accrue de la peau.

## Classification et démarche diagnostique

### CLASSIFICATION

Nous classifions les KPP en trois groupes <sup>[124]</sup> :

- KPP héréditaires ;
- génodermatoses avec KPP ;
- KPP acquises.

Les KPP héréditaires sont caractérisées par une clinique concentrée aux paumes et aux plantes. Elles sont définies selon :

- le mode de transmission de la maladie ;
- l'aspect clinique et la distribution des lésions de la KPP (diffus ou focal, en « îlots », strié ou ponctué) ;
- les symptômes associés ectodermaux ;
- les symptômes associés non ectodermaux ;

Daniel Hohl : Professeur, maître de conférences d'enseignement et de recherche, médecin adjoint.

Jean-Philippe Görög : Médecin assistant.

Service de dermatologie et vénéréologie, centre hospitalier universitaire de Lausanne, hôpital de Beaumont, 29, avenue de Beaumont, CH-1011 Lausanne, Suisse.

- les données histologiques ;
- la physiopathologie.

La classification des KPP est parfois difficile à cause de la morphologie variable des lésions, les variations inter- et intrafamiliales de l'aspect clinique et l'utilisation de nomenclatures différentes. L'association des KPP à d'autres altérations pathologiques de structures ectodermes a fait naître le terme de dysplasie ectodermale palmoplantaire. L'identification du défaut génétique responsable des différentes entités permettra à l'avenir de faire une classification nosologique plus précise.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ■ Anamnèse

#### Anamnèse familiale

L'anamnèse familiale permet souvent de distinguer les KPP acquises des formes héréditaires ou associées à une génodermatose. Un arbre généalogique détaillé permettra souvent de déterminer ou de suspecter un mode de transmission, essentiel dans la classification des KPP héréditaires.

#### Anamnèse personnelle

Les KPP héréditaires ou les génodermatoses avec KPP apparaissent le plus souvent pendant les premiers mois de vie dans un contexte familial. Les formes acquises se développent à n'importe quel moment dans la vie et sont souvent liées à un ou plusieurs facteurs externes, tels qu'une surcharge mécanique, des problèmes orthopédiques, la prise de certains médicaments, des carences nutritionnelles ou des troubles hormonaux. L'anamnèse peut aussi révéler une histoire d'eczéma allergique ou une prédisposition atopique, un contact avec des personnes ou des animaux infectés, ou encore la présence d'une tumeur entraînant une KPP paranéoplasique.

### ■ Clinique

#### Examen des paumes et des plantes

L'aspect clinique permet de classer les KPP, particulièrement les formes héréditaires, en des formes diffuses, focales, en « îlots », striées ou ponctuées, mais permet également d'évoquer l'étiologie des formes acquises. Les mycoses, par exemple, montrent souvent une atteinte symétrique aux bords marginés, avec une atteinte interdigitale et une dystrophie unguéale ou sous-unguéale associées. Les verrues, avec une distribution focale, soit en « mosaïque », soit en « myrmécie », sont caractérisées par une surface rugueuse et par des saignements ponctiformes après parage. La déformation des pieds et des mains indique la prédisposition des patients à développer des callosités mécaniques.

#### Examen cutané

L'examen clinique de l'ensemble du tégument, des phanères et des muqueuses est de première importance dans l'approche diagnostique des KPP. L'absence d'autres signes cutanés permet déjà de suspecter, soit une KPP héréditaire, soit une KPP acquise mécanique ou induite par médicaments. La présence de signes cutanés en dehors des paumes et des plantes permet de classer une KPP dont l'aspect clinique en lui-même n'est souvent pas spécifique. Dans le cadre d'un psoriasis, des signes classiques mais aussi mineurs tels qu'une atteinte des ongles, du cuir chevelu ou de la zone interfessière doivent être recherchés. Le lichen plan montre des lésions des muqueuses et du tégument très caractéristiques. L'examen cutané complet est enfin essentiel pour distinguer les différentes KPP héréditaires et celles associées aux génodermatoses, pour lesquelles l'identification d'une anomalie annexielle permet souvent la classification.

#### Examens paracliniques

Les examens de laboratoire sont parfois nécessaires pour étayer le diagnostic clinique. Les KPP acquises d'origine infectieuse doivent impérativement être confirmées par des examens complémentaires.

Un examen direct et une culture sont nécessaires dans le cadre des mycoses palmoplantaires. La syphilis secondaire est mise en évidence avec une sérologie VDRL (*venereal disease research laboratory*) et TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*). Pour le diagnostic d'une maladie de Reiter, une infection des voies urinaires ou une gastroentérite doivent être identifiées. Enfin, l'examen direct du matériel prélevé des sillons ou des lésions croûteuses permet d'identifier les acariens, les œufs ou les selles dans le cadre d'une gale norvégienne. Les carences hormonales ou nutritionnelles sont objectivées par l'analyse des substances concernées dans le sang. Finalement, l'analyse de la tyrosine et de la phénylalanine dans le sang est utile pour la démarche diagnostique des KPP focales en « îlots » (voir syndrome de Richner-Hanhart).

#### Examen morphologique

L'examen histologique est souvent utile et facilite la distinction entre des KPP cliniquement parfois semblables, telles que l'eczéma (spongieuse), le psoriasis (pustules spongieuses de Kogoj) et la mycose (filaments à la coloration à l'acide périodique Schiff [PAS]). L'histologie facilite particulièrement la classification des KPP héréditaires. La KPP de Vörner est la plus fréquente de ces dernières. Elle est caractérisée par une acanthokératolyse, c'est-à-dire une hyperkératose épidermolytique. Pour les variantes diffuses, ce signe histologique permet la différenciation entre une KPP de Vörner et une KPP de Unna qui montre une simple hyperkératose. Néanmoins, il ne s'agit pas d'un signe spécifique pour la KPP de Vörner : les mêmes altérations histologiques peuvent être trouvées dans les KPP héréditaires focales et les différentes variantes oligosymptomatiques de la pachyonychie congénitale. L'acanthokératolyse peut être discrète et focale et doit toujours être recherchée soigneusement. La KPP de Camisa et celle de Vohwinkel ont une image histologique unique, caractérisée par une hyperkératose parakératosique particulière avec aplatissement retardé des kératinocytes et rétention de noyaux ronds jusque dans les cornéocytes plus superficiels. Quant à l'acrokératoélastoïdose de Costa, la fragmentation des fibres élastiques dermiques (élastorrhexis) est dite spécifique. Le syndrome de Huriez montre une image dermique de sclérose avec fibrose, augmentation des vaisseaux et atrophie des structures épithéliales telles que les glandes eccrines. Il faut noter que l'analyse de l'ultrastructure n'a pas sa place dans l'approche diagnostique pratique des KPP. Actuellement, les examens génétiques moléculaires ne sont effectués que pour la recherche scientifique. Leur place dans la démarche diagnostique pratique des KPP reste à être définie.

## Kératodermies palmoplantaires héréditaires (tableau I)

Afin de faciliter un diagnostic différentiel rapide et précis, les KPP héréditaires et les génodermatoses avec une KPP seront décrites selon le même schéma.

### KÉRATODERMIES PALMOPLANTAIRES DIFFUSES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

#### ■ Kératodermie palmoplantaire de Vörner

*Synonymes* : KPP épidermolytique ; KPP acanthokératolytique ; KPP avec dégénérescence granuleuse.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 17q12 [53, 115, 121].

*Symptômes palmoplantaires* : il s'agit de la KPP héréditaire la plus fréquente. Elle est caractérisée par une hyperkératose diffuse, jaunâtre ou érythémateuse, bien délimitée, souvent entourée de bords érythémateux (fig 1). Une hyperhidrose s'associe dans un tiers des cas [78]. Le traitement par rétinoïdes par voie systémique peut induire la formation de lésions bulleuses et un décollement en bloc de l'hyperkératose.

Tableau I. – Kératodermies palmoplantaires (KPP) héréditaires.					
Transmission héréditaire	OMIM	Nom de la KPP	Symptômes associés ectodermaux	Symptômes associés non ectodermaux	Génétique moléculaire
KPP diffuses					
Autosomique dominante	144200	KPP de Vörner	Hk/Un	-	Mutations de la kératine 9 (chromosome 17q12)
	144200	KPP de Unna	Hk	-	Liée aux chromosomes 12q et 17q. Mutation de la kératine 1
	133200	KPP de Greither	Hk	-	Inconnue
	124500	KPP de Camisa	Hk/Ic/Mu	-	Mutations de la loricrine (chromosome 1q21)
		Syndrome d'Olmsted	Ch/Co/Hk/Lk/Mu/Un	-	Inconnue
	181600	Syndrome de Huriez	Nc/Sa/Un	-	Inconnue
	124500	KPP de Vohwinkel	Hk/Mu	Su	Mutations de la connexine 26 (chromosome 13q11)
	129500	Syndrome de Clouston	Ch/Hk/Un	Os/Rm/Su	Liée au chromosome 13q11-q12.1
Autosomique récessive	248300	KPP type Meleda	Hk/Mu/Un	Os	Liée au chromosome 8q24
	245010	Syndrome de Papillon-Lefèvre	De/Hk/Un	Ca/Di/Os	Liée au chromosome 11q14
	224750	Syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge	Ch/De/Nc/Un	-	Inconnue
		Syndrome de Bureau-Barrière-Thomas	Gs/Un	Os	Inconnue
KPP focales					
Autosomique dominante	148700	KPP striée	Ch/Un	-	Mutations de la desmogléine 1 (chromosome 18q12) et de la desmoplakine (chromosome 6p21)
	600962	KPP focale en « îlots »	Kf/Lk/Un	-	Mutations de la kératine 16 (chromosome 17q12)
	167200	Pachyonychie congénitale I (Jadassohn-Lewandowsky)	Bu/Ch/Kf/Hk/Lk/Un	-	Mutations des kératines 6a et 16 (chromosomes 12q11 et 17q12)
	167210	Pachyonychie congénitale II (Jackson-Sertoli)	Ch/De/Kf/Ks/Un	-	Mutations des kératines 6b et 17 (chromosomes 12q11 et 17q12)
	148500	Syndrome de Howel-Evans	Kf/Lk	Ni	Liée au chromosome 17q24
Autosomique récessive	276600	Syndrome de Richner-Hanhart	Co/Lk	Rm	Mutations du gène TAT (chromosome 16q22.1-q22.3)
KPP ponctuées					
Autosomique dominante	148600	KPP ponctuée	-	-	Liaison aux chromosomes 12 et 17 exclue
	101850	Acrokératoélastoïdose	-	-	Inconnue
		Hyperkératose focale acrale	Hk	-	Inconnue
	175860	KPP épineuse	-	-	Inconnue

OMIM : Online mendelian inheritance in man (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).  
Symptômes associés ectodermaux. Bu : lésions bulleuses ; Ch : anomalies des cheveux et des poils ; Co : lésions de la cornée ; De : anomalies dentaires ; Gs : anomalies des glandes sudoripares ; Hk : hyperkératoses ; Ic : ichtyose ; Kf : kératoses pilaires ; Ks : kystes sébacés ; Lk : leucokératoses ; Mu : mutilations ; Nc : néoplasies cutanées ; Sa : scléroatrophie ; Un : altérations unguéales.  
Symptômes associés non ectodermaux. Ca : calcification de la dure-mère ; Di : défaut immunitaire ; Ni : néoplasies internes ; Os : anomalies osseuses ; Rm : retard mental ; Su : surdité.

**Symptômes associés ectodermaux :** dans 50 % des cas, on trouve un épaissement cutané sur la face dorsale des articulations métacarpo- et interphalangiennes et des ongles bombés en « verre de montre »<sup>[78]</sup>.

**Histologie :** acanthose et hyperkératose épidermolytique (acanthokératolyse, dégénérescence granuleuse).

**Physiopathologie :** mutations de la kératine 9 (chromosome 17q12) altérant la région 1A du domaine hélicoïdal, motif de l’initiation de l’hélice de cette kératine<sup>[115, 121]</sup>.

■ **Kératodermie palmoplantaire de Unna**

**Synonymes :** KPP Thost-Unna ; KPP diffuse circonscrite ; KPP de Norbotten.

**Transmission héréditaire :** autosomique dominante, liée aux chromosomes 12q11-q13 et 17q12-q24<sup>[69, 85, 119]</sup>.

**Symptômes palmoplantaires :** elle se manifeste dans les deux premières années de vie par un aspect clinique semblable à la KPP

de Vörner. Elle est caractérisée par une hyperkératose palmoplantaire diffuse et épaisse, à bords bien délimités, souvent associée à une hyperhidrose. Un érythème peut se trouver en périphérie des lésions<sup>[124]</sup>.

**Symptômes associés ectodermaux :** parfois, la KPP de Unna n’est pas limitée aux paumes et s’étend sur la face interne des avant-bras<sup>[34]</sup>. Des lésions hyperkératosiques peuvent se trouver sur les tendons d’Achille, le dos des mains et des pieds, ainsi que sur les coudes et les genoux<sup>[86, 124]</sup>. Cependant, ce phénotype complet correspond à celui décrit par Greither. Des analyses moléculaires seront nécessaires afin de déterminer s’il s’agit d’un groupe de maladies hétérogènes ou d’un spectre large de la même maladie.

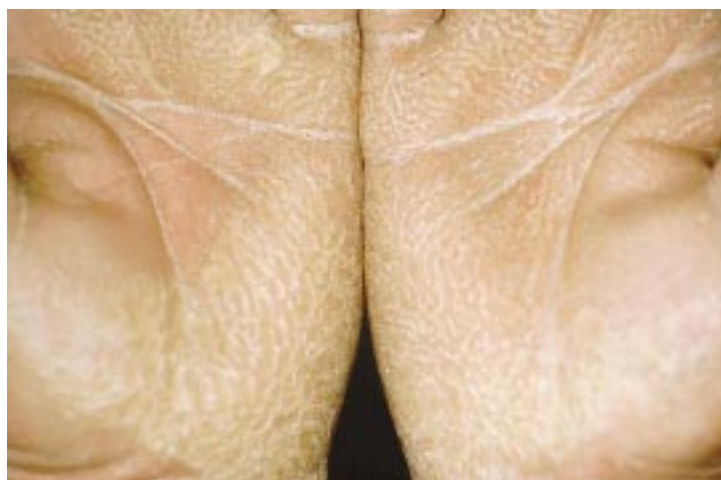
**Histologie :** acanthose et hyperorthokératose.

**Physiopathologie :** controversée. Un seul cas a été publié qui montre une mutation de la région globulaire aminoterminal V1 (ISIS-box) de la kératine 1<sup>[73]</sup>, impliquée dans le *crosslinkage* avec la loricrine dans l’enveloppe cornée (voir aussi KPP de Camisa).





1 Kératodermie palmoplantaire de Vörner.



3 Kératodermie palmoplantaire de Camisa (collection du professeur A Christiano).



2 Kératodermie palmoplantaire de Greither (collection du professeur UW Schnyder).



4 Kératodermie palmoplantaire de Vohwinkel (collection du professeur UW Schnyder).

### ■ Kératodermie palmoplantaire de Greither

*Synonymes* : KPP progrediens et transgrediens.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : la différenciation entre la KPP de Greither et la KPP de Unna étendue d'une part, et l'érythrokratodermie variable palmoplantaire d'autre part, n'est pas complètement résolue. La KPP de Greither se manifeste après l'âge de 3 ans, donc plus tard que la KPP de Unna [41]. L'hyperkératose palmoplantaire est diffuse, habituellement entourée de bords érythémateux, et associée à une hyperhidrose [63]. Elle a tendance à progresser sur le dos des mains et des pieds et sur les tendons d'Achille (fig 2).

*Symptômes associés ectodermaux* : des lésions érythématosquameuses peuvent être présentes sur les coudes, les genoux, et plus rarement sur les avant-bras et les cuisses. Tandis que l'hyperkératose palmoplantaire est parfois discrète, l'atteinte des autres localisations est plutôt prononcée [31, 124]. Contrairement à d'autres KPP héréditaires, la KPP de Greither a tendance à régresser après l'âge de 50 à 60 ans [34, 41].

*Histologie* : acanthose, hyperorthokératose [41].

*Physiopathologie* : inconnue. Une liaison au chromosome 1p34, site de gènes codant pour des connexines (cf infra) a été rapportée [38], puis exclue par une autre étude détaillée [117].

### ■ Kératodermie palmoplantaire de Camisa

*Synonymes* : KPP mutilante type I ; KPP en forme de « nid d'abeille » type I ; KPP de la loricrine.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 1q21 [89].

*Symptômes palmoplantaires* : cette KPP rare se développe dans les deux premières années de vie. Typiquement, l'hyperkératose palmoplantaire se présente en forme de « nid d'abeille », entourée de bords érythémateux et elle est associée à une hyperhidrose (fig 3).

*Symptômes associés ectodermaux* : des collets de striction (pseudoainhums) peuvent se former progressivement autour des doigts et des orteils, provoquant parfois une amputation spontanée. Des épaissements cornés se trouvent parfois sur la face dorsale des articulations métacarpo- et interphalangiennes, mais sans avoir l'aspect particulier des papules verruciformes ou des lésions kératosiques stellaires (fig 4) de la KPP de Vohwinkel [10, 11]. La KPP de Camisa est accompagnée d'une ichtyose modérée de type lamellaire [10, 11].

*Histologie* : hypergranulose et hyperkératose parakératosique particulière avec aplatissement retardé des kératinocytes et rétention de noyaux ronds [77].

*Physiopathologie* : des mutations du gène de la loricrine (chromosome 1q21), la protéine majeure de l'enveloppe cornée, sont

responsables de la KPP de Camisa [89]. Ces mutations sont responsables d'un changement de la phase de lecture carboxyterminale, créant ainsi une translocation nucléaire de la loricrine. Ce mécanisme renforce les structures nucléaires et explique l'image histologique particulière. Cependant, il ne s'agit probablement pas d'un trouble primaire de l'enveloppe cornée.

### ■ **Kératodermie palmoplantaire de Vohwinkel**

*Synonymes* : KPP mutilante type II ; KPP en forme de « nid d'abeille » type II.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liaison au chromosome 13q11 exclue [77].

*Symptômes palmoplantaires* : l'atteinte des paumes et des plantes est similaire à celle du type de Camisa. Cependant, la KPP de Vohwinkel s'étend souvent sur la face palmaire des articulations radiocarpales, tout en restant bien délimitée [77].

*Symptômes associés ectodermaux* : comme dans la KPP mutilante type I, on trouve des strictions circonférencielles de type pseudoainhums aux doigts et aux orteils. Les lésions sur la face dorsale des mains et des pieds ont un aspect particulier formant des papules verruciformes et des lésions kératosiques stellaires en forme d'« étoile de mer » (fig 4). Les lésions kératosiques parfois présentes sur les coudes et les genoux sont linéaires ou stellaires.

*Symptômes associés non ectodermaux* : la KPP de Vohwinkel est associée à une détérioration acoustique [39, 77].

*Histologie* : acanthose, hyperkératose avec foyers parakératosiques, on ne trouve aucune expression de la loricrine dans les noyaux des kératinocytes [77].

*Physiopathologie* : la KPP de Vohwinkel est due à des mutations de la connexine 26 (cf « Pour en savoir plus »). La connexine 26 est une composante des jonctions *gap* entre les kératinocytes et les cellules épithéliales de l'organe de Corti. En outre, des mutations mitochondriales ont été identifiées dans deux familles avec KPP et surdité (cf « Pour en savoir plus »).

### ■ **Syndrome d'Olmsted**

*Synonyme* : KPP avec plaques péri-orificielles.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : à la naissance ou dans les premiers mois de vie, les patients présentent une KPP diffuse et épaisse, à bords nets, qui s'étend souvent sur le dos des mains et des pieds, provoquant des fissures douloureuses.

*Symptômes associés ectodermaux* : des lésions kératosiques sur les avant-bras et une dystrophie unguéale sont régulièrement associées [48, 111]. Des contractures en flexion des articulations métacarpo- et interphalangiennes peuvent parfois provoquer l'amputation spontanée des doigts et des orteils. Des plaques kératosiques péri-buccales et périanales sont un signe caractéristique [9]. L'association à une alopécie [68, 111], à une dysplasie épithéliale de la cornée [68] ou à une leucokératose [111] est parfois observée.

*Histologie* : acanthose, papillomatose et hyperkératose ortho- ou parakératosique avec inclusions de gouttes lipidiques. Dans la couche granuleuse, on trouve par endroits des cellules claires qui montrent une diminution des tonofilaments sans altération structurale en microscopie électronique [48].

*Physiopathologie* : inconnue.

### ■ **Syndrome de Huriez**

*Synonymes* : KPP avec scléroatrophie ; *sclerolytosis*.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : dès la naissance, les patients présentent une KPP diffuse avec des accentuations focales, limitée aux paumes et aux plantes. La KPP du syndrome de Huriez est peu prononcée, ne montre pas de bords érythémateux et peut être associée à une hypohidrose [21, 44].

*Symptômes associés ectodermaux* : une scléroatrophie des mains et des pieds avec sclérodactylie est caractéristique. Des carcinomes spinocellulaires se développent souvent dans les zones atrophiques. Des altérations unguéales (hypoplasie/aplasie, koïlonychie, stries longitudinales ou déformation en « verre de montre ») sont régulièrement associées [21, 44].

*Histologie* : acanthose et hyperorthokératose. Dans le derme, il existe une scléroatrophie avec fibrose, augmentation des vaisseaux et diminution des glandes eccrines et des fibres élastiques [21, 44].

*Physiopathologie* : inconnue.

### ■ **Syndrome de Clouston**

*Synonyme* : dysplasie ectodermale hydrotique.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 13q11-q12.1 [72, 113].

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP prédomine aux phalanges distales des mains et des pieds et a souvent un aspect particulier avec une surface presque papillomateuse [76].

*Symptômes associés ectodermaux* : le syndrome de Clouston est défini par la triade : altération unguéale, anomalie des cheveux et des poils et KPP diffuse [114]. Les anomalies des cheveux et des poils sont variables allant d'une fragilité accrue et d'une croissance lente à une alopécie totale incluant les poils du corps, les sourcils et les paupières. Les ongles sont hypoplasiques, fragiles ou dystrophiques. Des lésions kératosiques peuvent se manifester sur les coudes et les genoux.

*Symptômes associés non ectodermaux* : l'association à une surdité, une polysyndactylie, un hippocratisme digital, un retard mental ou un défaut de croissance est inconstante [86].

*Histologie* : acanthose modérée, couche granuleuse normale et hyperkératose, parfois avec petits foyers de parakératose.

*Physiopathologie* : un éventuel gène « candidat » dans l'étiologie du syndrome de Clouston est le gène de la scielline (chromosome 13q22), protéine précurseur de l'enveloppe cornée [12].

## KÉRATODERMIES PALMOPLANTAIRES DIFFUSES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES

### ■ **Kératodermie palmoplantaire type Meleda**

*Synonymes* : mal de Meleda ; KPP de Gamborg-Nielsen ; KPP de Nagashima.

*Transmission héréditaire* : autosomique récessive, liée au chromosome 8q24.

*Symptômes palmoplantaires* : la maladie débute dans les premiers mois de vie par un érythème palmoplantaire qui se transforme en kératodermie diffuse de couleur jaunâtre à brunâtre. L'érythème persiste parfois aux bords de la kératodermie [33, 125] (fig 5). Une hyperhidrose associée et des surinfections causent fréquemment une macération malodorante des zones atteintes. Les lésions hyperkératosiques se propagent sur la face dorsale des mains et des pieds et sont souvent particulièrement prononcées sur les articulations métacarpo- et interphalangiennes [81].

*Symptômes associés ectodermaux* : des contractures en flexion au niveau de ces articulations [33] ou même des pseudoainhums peuvent se développer [81]. Dans environ 50 % des cas, des plaques lichénoïdes se trouvent sur la face palmaire des articulations radiocarpales et parfois aussi sur les coudes et les genoux. Un érythème de la commissure des lèvres peut être présent [33]. Des altérations unguéales (hyperkératose sous-unguéale, koïlonychie, onychogryphose) sont régulièrement observées.

*Symptômes associés non ectodermaux* : un raccourcissement des phalanges (brachyphalangie), le plus marqué à l'auriculaire, est souvent associé [33].

*Histologie* : acanthose, hyperorthokératose et discret infiltrat inflammatoire dermique [81, 144].





5 Kératodermie palmo-plantaire type Meleda.



6 Kératodermie palmo-plantaire striée (collection du professeur UW Schnyder).

*Physiopathologie* : de possibles gènes candidats sont des homologues de l'antigène Ly-6 dont les gènes codants sont situés au chromosome 8q24.3.

### ■ Syndrome de Papillon-Lefèvre

*Synonymes* : KPP avec périodontite ; syndrome de Haim-Munk.

*Transmission héréditaire* : autosomique récessive, liée au chromosome 11q14 [28].

*Symptômes palmoplantaires* : l'atteinte palmoplantaire se présente par une hyperkératose diffuse, modérée, à bords érythémateux, psoriasiforme. Elle est souvent hyperhidrosique, macérée, surinfectée et ainsi malodorante. L'hyperkératose se propage sur la face dorsale des mains et des pieds.

*Symptômes associés ectodermaux* : les lésions hyperkératosiques peuvent aussi toucher les coudes, les genoux et les articulations métacarpo- et interphalangiennes [45]. La périodontite souvent grave est le signe spécifique du syndrome de Papillon-Lefèvre. Elle apparaît entre l'âge de 1 et 5 ans et elle est la cause d'une perte prématurée et inévitable des dents de lait et des dents permanentes [45]. Des altérations unguéales non spécifiques (stries ou dépressions horizontales, dyschromie, koïlonychie, fragilité accrue et dystrophie) sont souvent présentes.

*Symptômes associés non ectodermaux* : une calcification de la dure-mère [45], une susceptibilité aux infections bactériennes [23, 45, 46], ainsi que des arachnodactylies et une déformation des phalanges distales [43, 112] peuvent être associées.

*Histologie* : acanthose, hyperkératose parfois avec foyers parakératosiques et discrets infiltrats inflammatoires dermiques [43, 45].

*Physiopathologie* : inconnue.

### ■ Syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge

*Transmission héréditaire* : autosomique récessive.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP se manifeste dans l'enfance ou à l'âge adulte par une hyperkératose diffuse, typiquement érythémateuse, à bords bien délimités. Elle peut être discrète ou absente. L'association à une hyperhidrose est facultative [102].

*Symptômes associés ectodermaux* : la dentition est profondément perturbée avec une éruption incomplète ou totalement absente des dents permanentes [94]. Cependant, la perte des dents n'est pas

précédée par une gingivite inflammatoire. Une alopecie diffuse non cicatricielle et une hypoplasie-dystrophie des ongles sont habituellement observées. Le signe le plus caractéristique est la présence de multiples hydrocystomes opaques ou translucides, d'un diamètre de 1 à 3 mm, sur les bords des paupières. Ce sont des tumeurs annexielles qui ne se manifestent que tardivement à l'âge adulte. Les patients ont un risque accru de développer des néoplasies palmoplantaires bénignes (poromes eccrines) [102] ou malignes (carcinomes basocellulaires et spinocellulaires) [47, 94, 110].

*Histologie* : hyperorthokératose.

*Physiopathologie* : inconnue.

### ■ Syndrome de Bureau-Barrière-Thomas

*Transmission héréditaire* : autosomique récessive.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP se manifeste dans l'enfance. Elle est diffuse, bien délimitée, mais plus prononcée sur l'éminence hypothénar et remonte le long de la base des doigts [7].

*Symptômes associés ectodermaux* : hyperhidrose généralisée. Les ongles sont volumineux, bombés en « verre de montre ».

*Symptômes associés non ectodermaux* : les phalanges terminales montrent un hippocratisme digital massif (en « baguette de tambour »). En outre, le syndrome est caractérisé par une hypertrophie des os longs associée à un amincissement des corticales.

*Histologie* : hypergranulose, papillomatose, hyperorthokératose et discret infiltrat lymphohistiocytaire papillaire [7].

*Physiopathologie* : inconnue.

## KÉRATODERMIES PALMOPLANTAIRES FOCALES

### ■ Kératodermie palmoplantaire striée

*Synonyme* : KPP striata de Siemens-Brünauer-Fuhs.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 18q12 [52] et au chromosome 6p21.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP striée se développe dans l'enfance. Elle se manifeste aux plantes par des callosités aux points d'appui. Aux paumes, cependant, on trouve un aspect strié s'étendant, soit des doigts aux paumes, soit limitée aux doigts avec une hyperkératose diffuse des paumes [34] (fig 6).

*Symptômes associés ectodermaux* : parfois, on note des hyperkératoses éponychiales ou sous-unguéales ou des cheveux bouclés [34, 126, 134].

*Physiopathologie* : des mutations de la desmoglérine 1 (chromosome 18q12) et de la desmoplakine (chromosome 6p21) causent des allèles « nuls », non fonctionnels. La desmoglérine et la desmoplakine sont des composantes des desmosomes qui assurent la cohésion du corps malpighien. Cette « haplo-insuffisance » souligne l'importance du dosage correct des composantes pendant la synthèse des desmosomes [52].

### ■ Kératodermie palmoplantaire focale en « îlots »

*Synonymes* : KPP areata de Siemens ; KPP nummulaire ; *hereditary painful callosities* ; KPP variants de Wachters.





7 Kératodermie palmo-plantaire focale en « îlots ».



8 Pachyonychie congénitale de Jadassohn-Lewandowsky.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 17q12 [127].

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP se manifeste dès que l'enfant commence à marcher ou un peu plus tard dans l'enfance. La gravité des lésions varie chez les différents membres d'une famille atteinte. L'hyperkératose se développe sur les zones exposées au frottement, en particulier sur les points d'appui plantaires (fig 7).

*Symptômes associés ectodermaux* : une kératose orogénitale et pileaire [127] et des altérations unguéales subtiles (hyperkératose sous-ou péri-unguéale) peuvent être associées [127], sans pour autant avoir la sévérité de l'atteinte de la pachyonychie congénitale.

*Histologie* : l'acanthose, l'hypergranulose et l'hyperorthokératose sont les signes histologiques constants de cette KPP. Parfois, une épidermolyse focale est trouvée [139].

*Physiopathologie* : des mutations du gène de la kératine 16 (chromosome 17q12) ont pu être identifiées [127]. Il s'agit d'une variante oligosymptomatique de la pachyonychie congénitale du type Jadassohn-Lewandowsky.

### ■ Pachyonychie congénitale de Jadassohn-Lewandowsky

*Synonyme* : pachyonychia congenita type I.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée aux chromosomes 12q11 et 17q12.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP a une distribution focale en « îlots », siégeant avant tout aux points d'appui et aux zones exposées au frottement (fig 8). Elle se manifeste habituellement dans l'enfance et elle est plus marquée aux plantes. Elle est souvent associée à une hyperhidrose.

*Symptômes associés ectodermaux* : l'épaississement, la dyschromie et l'hyperkératose sous-unguéale de la partie distale des ongles sont les caractéristiques de la pachyonychie. Habituellement, elle est présente dès la naissance ou peu après, mais des formes de révélation plus tardive sont connues [106, 133]. La pachyonychie congénitale type I est accompagnée d'une kératose pileaire avec hélicotrichie, ainsi que d'une leucokératose orale et très rarement nasale, laryngée, œsophagienne ou tympanale [18]. Une perlèche [133], une xérose cutanée et des lésions verruqueuses sur les coudes et les genoux sont fréquentes. L'association à une amylose cutanée et à une hyperpigmentation a été décrite [135]. Des lésions bulleuses



9 Pachyonychie congénitale de Jackson-Sertoli.

peuvent se développer aux zones palmoplantaires après frottement ou pendant un traitement par rétinoïdes par voie systémique.

*Histologie* : hyperkératose épidermolytique.

*Physiopathologie* : des mutations de gènes des kératines K6a (chromosome 12q11) et K16 (chromosome 17q12) ont été identifiées. Elles altèrent la région 1A du domaine hélicoïdal, motif de l'initiation de l'hélice de ces kératines [5, 93]. Les kératines K6a et K16 s'associent pour former des tonofilaments hétérodimériques exprimés dans les assises suprabasales palmoplantaires, le lit unguéal, la gaine folliculaire externe et les assises suprabasales des muqueuses orogénitales, ce qui explique le tableau clinique lors d'une altération structurale de ces protéines [15, 57].

### ■ Pachyonychie congénitale de Jackson-Sertoli

*Synonymes* : pachyonychie congénitale type II ; pachyonychie congénitale de Jackson-Lawler.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée aux chromosomes 12q11 et 17q12.

*Symptômes palmoplantaires* : le tableau clinique ressemble, mais en plus discret, à celui de la pachyonychie congénitale type I (fig 9).

*Symptômes associés ectodermaux* : les altérations unguéales de la pachyonychie congénitale type II sont généralement moins sévères que celles du type I. La différenciation des deux formes se fait par

l'appréciation des symptômes ectodermaux associés et par la détection du défaut génétique [93]. Par opposition au type I, on ne trouve pas de leucokératose, mais de multiples kystes sébacés qui présentent de nombreuses poussées inflammatoires [56]. Des cheveux hélicoïdaux et des dents néonatales sont parfois présents et des variantes oligosymptomatiques ont été décrites [58].

**Histologie** : hyperkératose épidermolytique.

**Physiopathologie** : des mutations de gènes des kératines K6b (chromosome 12q11) et K17 (chromosome 17q12) ont été identifiées. Elles altèrent la région 1A du domaine hélicoïdal, motif de l'initiation de l'hélice de ces kératines [93, 130]. Les kératines K6b et K17 sont exprimées dans les assises suprabasales palmoplantaires, le lit unguéal, la gaine folliculaire externe et le canal sébacé [15, 93].

### ■ **Syndrome de Howel-Evans**

**Synonyme** : KPP avec cancer de l'œsophage.

**Transmission héréditaire** : autosomique dominante, liée au chromosome 17q23-24.

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP se manifeste tardivement dans l'enfance, voire dans l'adolescence [60]. Elle se développe sur les zones exposées au frottement, donc plutôt aux plantes qu'aux paumes.

**Symptômes associés ectodermaux** : kératose pileaire et leucokératose orale. Contrairement à la KPP focale en « îlots », les ongles ne présentent pas d'anomalie [132].

**Symptômes associés non ectodermaux** : le syndrome de Howel-Evans est caractérisé par un risque accru des sujets atteints de développer un cancer de l'œsophage [60, 132].

**Histologie** : acanthose et hyperorthokératose.

**Physiopathologie** : récemment, le gène responsable de cette maladie a été localisé sur le chromosome 17q23-24, localisation distale du site des gènes des kératines [51, 118, 132] et à proximité du gène de l'envoplakine [122]. Néanmoins, la séquence de l'envoplakine ne semble pas porter de mutations [141].

### ■ **Syndrome de Richner-Hanhart**

**Synonyme** : tyrosinémie type II.

**Transmission héréditaire** : autosomique récessive, liée au chromosome 16q22.1-q22.3 [99].

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP est présente dans 80 % des cas [6]. Elle n'apparaît qu'à partir de l'âge de 2 à 4 ans et elle est caractérisée par des callosités circonscrites, douloureuses, surtout au niveau des points d'appui (fig 10). Une hyperhidrose palmoplantaire est fréquemment associée.

**Symptômes associés ectodermaux** : dès les premiers mois de vie, des ulcérations pseudoherpétiformes se développent sur la cornée (75 % des cas). Occasionnellement, on trouve une leucokératose de la muqueuse orale [79].

**Symptômes associés non ectodermaux** : la présence d'un retard mental est moins fréquente (60 % des cas) et d'une sévérité variable.

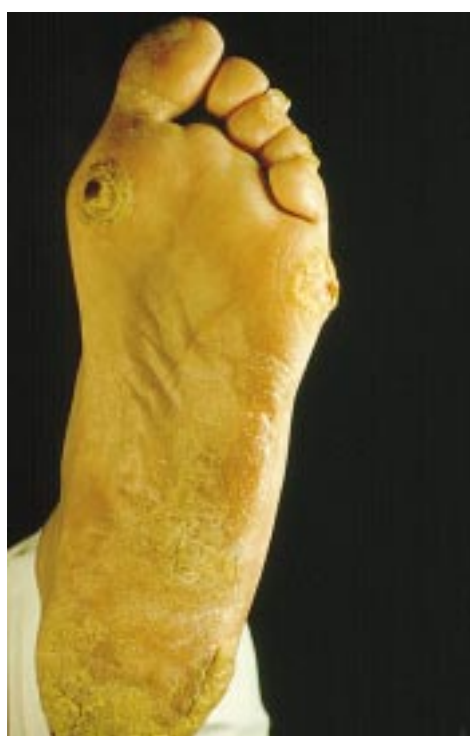
**Histologie** : hyperkératose partiellement parakératosique, kératinocytes multinucléés et dyskératose. La microscopie électronique met en évidence une agrégation perturbée des tonofilaments et des inclusions cytoplasmiques [128].

**Physiopathologie** : des mutations du gène de la tyrosine-aminotransférase hépatique situé sur le chromosome 16q22.1-q22.3 [98] provoquent une tyrosinémie et une tyrosinurie. Des études ultrastructurales suggèrent que le développement de la KPP est dû à une accumulation de tyrosine dans les kératinocytes, provoquant une agrégation perturbée des tonofilaments et ainsi une fragilité accrue de la peau [128]. Les dépôts de tyrosine forment des cristaux en « aiguilles » qui provoquent les douleurs caractéristiques et souvent invalidantes du syndrome.

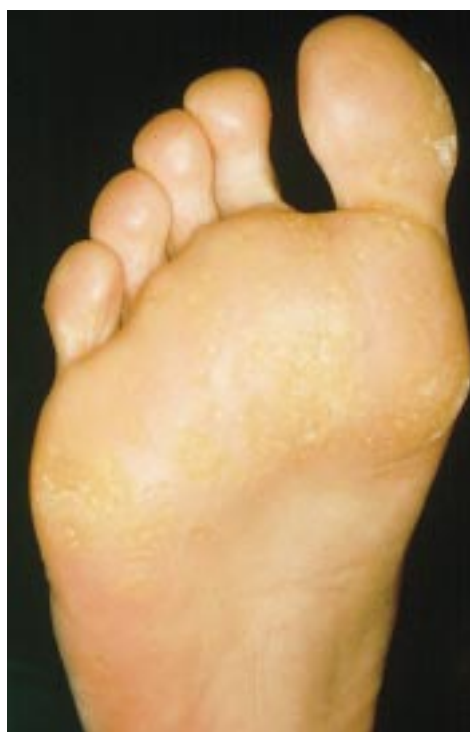
## KÉRATODERMIES PALMOPLANTAIRES PONCTUÉES

### ■ **Kératodermie palmoplantaire ponctuée**

**Synonymes** : syndrome de Davies-Colley ; syndrome de Buschke-Fischer-Brauer ; keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa.



**10** Syndrome de Richner-Hanhart (collection du professeur UW Schnyder).



**11** Kératodermie palmoplantaire ponctuée.

**Transmission héréditaire** : autosomique dominante.

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP ponctuée se manifeste dans la plupart des cas entre l'âge de 10 et 30 ans. Elle est caractérisée par l'apparition progressive de nombreuses kératoses localisées, circonscrites, verrucoïdes des paumes et des plantes et sur la face palmaire des doigts et des orteils (fig 11). Elles sont d'une taille de 3 à 5 mm et montrent par endroits une dépression centrale. Sur les plantes, les lésions ont tendance à confluer, ayant ainsi un aspect plus diffus. Elles peuvent ressembler à des verrues ou à des cors, mais on ne trouve ni saignement ponctiforme ni concentration des hyperkératoses sur les points d'appui.

**Histologie** : acanthose, hypergranulose et hyperorthokératose [40].

**Physiopathologie** : une liaison aux gènes des kératines sur le chromosome 12q et 17q a été exclue [69].



■ **Acrokératoélastoïdose**

**Synonyme :** syndrome de Costa.

**Transmission héréditaire :** autosomique dominante [16].

**Symptômes palmoplantaires :** cette KPP se développe avant l'âge de 20 ans, surtout chez la femme noire. Les papules kératosiques sont ovales ou polygonales, de couleur jaunâtre translucide, et se localisent sur le bord des paumes et des plantes. Elles ont un diamètre de 1 à 3 mm et possèdent parfois une petite dépression centrale. Au centre des paumes et des plantes, les lésions ont tendance à confluer, ayant ainsi un aspect plus diffus. Une hyperhidrose palmoplantaire est régulièrement présente [16].

**Histologie :** acanthose et hyperorthokératose. La fragmentation des fibres élastiques dermiques, appelée élastorrhexis, est spécifique de cette KPP [16].

**Physiopathologie :** inconnue.

■ **Hyperkératose focale acrale**

**Transmission héréditaire :** autosomique dominante.

**Symptômes palmoplantaires :** les papules hyperkératosiques apparaissent au cours des 20 premières années de vie et se localisent sur le bord des paumes et des plantes ressemblant ainsi à l'acrokératoélastoïdose. Cependant, une hyperhidrose n'est pas observée. Les patients sont quasi exclusivement des Noirs [25].

**Symptômes associés ectodermaux :** des lésions hyperkératosiques peuvent être présentes sur la face dorsale des articulations métacarpo- et interphalangiennes.

**Histologie :** acanthose et hyperorthokératose. Derme sans altération des fibres élastiques.

**Physiopathologie :** inconnue.

■ **Kératodermie palmoplantaire épineuse**

**Synonymes :** porokeratosis punctata palmaris et plantaris ; *punctate porokeratosis of the palms and soles* ; *punctate porokeratotic keratoderma* ; *spiny keratoderma*.

**Transmission héréditaire :** autosomique dominante [82].

**Symptômes palmoplantaires :** l'âge du début de la KPP épineuse est variable (12 à 70 ans). L'image clinique, cependant, est caractéristique et ne correspond pas à celle d'une porokératose. On note de toutes petites lésions filiformes d'un diamètre de 0,5 à 2 mm, fermement adhérentes, imitant la surface des anciennes boîtes à musique. Les lésions se trouvent uniquement sur les paumes et les plantes.

**Histologie :** l'épîne kératosique correspond à une colonne d'hyperkératose parakératosique, ressemblant aux « lamelles cornoïdes » [140] des porokératoses, mais se distinguant des dernières par l'absence de cellules dyskératosiques ou vacuolisées [104].

**Physiopathologie :** inconnue.

**Génodermatoses avec une kératodermie palmoplantaire (tableau II)**

■ **Ichtyoses**

**Transmission héréditaire :** dépend du type d'ichtyose.

**Symptômes palmoplantaires :** des paumes hyperlinéaires sont habituelles au cours de l'ichtyose vulgaire autosomique dominante. Elle peut aussi être associée à un eczéma atopique palmoplantaire hyperkératosique. Différentes formes d'ichtyoses congénitales comportent une KPP diffuse avec ou sans érythème sous-jacent (fig 12) : érythrodermies congénitales ichtyosiformes, ichtyoses lamellaires, ichtyoses hystrix de Curth-Macklin, ichtyoses congénitales complexes (trichothiodystrophie, syndrome de Dorfmann).

**Symptômes associés ectodermaux :** les ichtyoses sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une xérose cutanée avec

**Tableau II. – Autres génodermatoses associées à une kératodermie palmoplantaire.**

Ichtyoses
Épidermolyse bulleuse simple
Dyskératose folliculaire de Darier-White
Acrokératose verruciforme de Hopf
Érythrokratodermies
Pityriasis rubra pilaire (forme familiale)
Dermatopathie pigmentée réticulaire
Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn
Syndrome de Weary
Syndrome de Kindler
Dyskératose congénitale
Syndrome de Gorlin
Syndrome de Cowden
Épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz
Porokératose plantaire et palmaire et disséminée



**12** Ichtyose congénitale.

formation de squames d'aspect variable. Les formes d'ichtyoses présentes dès la naissance (ichtyoses congénitales) comportent une atteinte généralisée parfois responsable d'une KPP, tandis que les ichtyoses vulgaires, autosomique dominante et récessive liée à l'X épargnent généralement les paumes et les plantes. Les ichtyoses congénitales peuvent être accompagnées d'altérations unguéales et d'alopécie légère.

**Symptômes associés non ectodermaux :** dans les ichtyoses congénitales complexes, différents organes peuvent être atteints.

**Histologie :** selon le type d'ichtyose.

**Physiopathologie :** dans l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse, des mutations des kératines K1 et K10 ont été identifiées [120]. Des mutations de la transglutaminase kératinocytaire sont retrouvées dans la forme lamellaire de type I des ichtyoses congénitales [61].

■ **Épidermolyse bulleuse simple (EBS)**

**Transmission héréditaire :** autosomique dominante, rarement autosomique récessive.

**Symptômes palmoplantaires :** le type herpétiforme de Dowling-Meara, le type généralisé de Koebner et le type avec pigmentation en « mottes » peuvent être associés à une KPP focale ou diffuse.

**Symptômes associés ectodermaux :** l'EBS est un groupe de maladies caractérisées par la tendance qu'a la peau à développer des bulles



après un traumatisme mécanique mineur. L'âge du début est variable, les formes graves étant présentes dès la naissance. Les bulles guérissent sans séquelles.

*Histologie* : bulles intraépidermiques suite à une cytolysse dans la couche basale.

*Physiopathologie* : les types d'EBS sans symptômes associés sont dus à des mutations de gènes des kératines K5 ou K14 qui codent des tonofilaments exprimés dans la couche basale de l'épiderme [17]. La sévérité de la maladie dépend de la région d'acide désoxyribonucléique (ADN) mutée, les mutations des régions hautement conservées provoquant les types d'EBS les plus sévères.

### ■ **Dyskératose folliculaire**

*Synonyme* : maladie de Darier-White.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 12q24.1.

*Symptômes palmoplantaires* : les paumes et les plantes sont le siège de petites lésions kératosiques qui entraînent une interruption du microrelief cutané.

*Symptômes associés ectodermaux* : la dyskératose folliculaire est une maladie qui se manifeste dans l'enfance ou dans l'adolescence. Elle est caractérisée par des papules kératosiques et brunâtres, souvent confluentes, qui touchent les régions séborrhéiques. Sur le dos des mains et des pieds se trouvent souvent des papules ressemblant à des verrues planes. Les ongles sont régulièrement altérés : stries longitudinales, fragilité accrue, hyperkératose ou épaississement sous-unguéal. De petites papules blanchâtres peuvent être présentes sur la muqueuse orale.

*Histologie* : acanthose, papillomatose, hyperorthokératose et dyskératose acantholytique focale avec des « corps ronds » et des « grains ».

*Physiopathologie* : la dyskératose folliculaire est due à des mutations du gène SERCA2A. Son produit protéique est une pompe de calcium responsable pour l'export du calcium du réticulum endoplasmique dans le cytoplasme [95].

### ■ **Acrokératose verruciforme**

*Synonyme* : maladie de Hopf.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : cette génodermatose débute dans l'adolescence et se présente par l'apparition de papules ressemblant à des verrues planes. Les paumes et les plantes ne sont pas souvent atteintes.

*Symptômes associés ectodermaux* : les lésions se trouvent de préférence sur le dos des mains et des pieds, aux avant-bras, aux coudes et aux genoux.

*Histologie* : acanthose, hypergranulose et hyperkératose. Une papillomatose se rencontre moins souvent.

*Physiopathologie* : inconnue. En raison des différences histopathologiques, l'acrokératose verruciforme est probablement une entité propre plutôt qu'une forme fruste de la dyskératose folliculaire.

### ■ **Érythrothrokératodermies**

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : l'érythrothrokératodermie variable de Mendes da Costa (EKV) et l'érythrothrokératodermie progressive symétrique de Gottron (EPS) peuvent être accompagnées d'une KPP diffuse érythémateuse.

*Symptômes associés ectodermaux* : l'EKV est présente à la naissance ou se manifeste dans la première année de vie. Elle est caractérisée par des macules érythémateuses récidivantes transitoires à bords irréguliers. Les patients développent aussi des plaques kératosiques brunâtres persistantes. Les deux types de lésions se localisent aux extrémités, au tronc, aux fesses et au visage. Des plaques psoriasiformes peuvent se trouver aux coudes et aux genoux [66].



13 Pityriasis rubra pilaris (forme familiale).

L'EPS se manifeste dans la première année de vie et montre des plaques érythémateuses à distribution symétrique sur les extrémités, les épaules, les fesses et le visage, épargnant généralement le tronc. Cependant, des macules érythémateuses transitoires ne font pas partie du tableau clinique [100, 123]. Une variante rare, l'érythrothrokératodermie en « cocardes » (Degos), caractérisée par des lésions annulaires transitoires avec desquamation centrale, n'est pas associée à une KPP.

*Histologie* : acanthose, papillomatose et hyperkératose ortho- et parakératosique. Dans le derme se trouve un discret infiltrat inflammatoire périvasculaire.

*Physiopathologie* : l'EKV est due à des mutations de la connexine 31 (chromosome 1p34) [116], composante des jonctions *gap* entre les kératinocytes. L'association d'une EPS à une KPP de Camisa a été décrite dans une famille portant une mutation de la loricrine [62].

### ■ **Pityriasis rubra pilaris PRP (forme familiale)**

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : les paumes et les plantes sont le siège d'un érythème kératosique et de fissures douloureuses (fig 13).

*Symptômes associés ectodermaux* : la forme familiale de la PRP est plus rare et moins grave que la forme acquise. Un érythème kératosique orangé et des papules folliculaires kératosiques confluentes se développent sur le tronc, le cuir chevelu et la face d'extension des membres.

*Histologie* : acanthose et hyperkératose avec îlots de parakératose. Les follicules pileux sont le siège d'une kératose lamellaire infundibulaire.

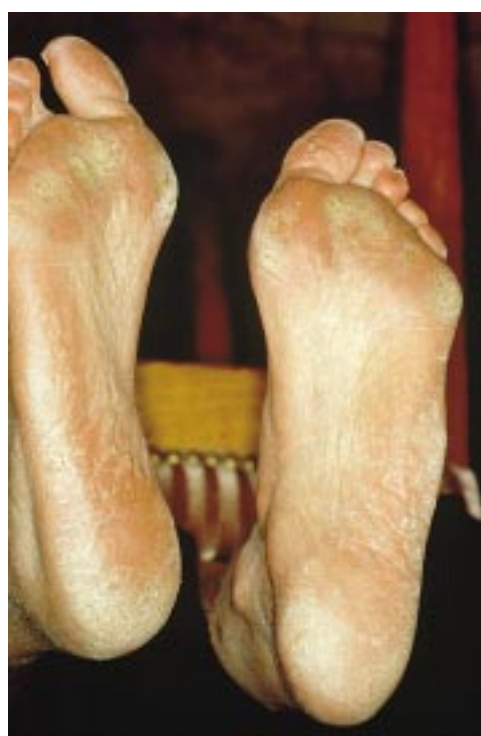
*Physiopathologie* : inconnue.

### ■ **Dermatopathie pigmentée réticulaire**

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante [49].

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP n'est pas toujours présente. Elle est diffuse, par endroits ponctuée.

*Symptômes associés ectodermaux* : la triade caractérisant cette entité consiste en une pigmentation réticulée, une alopecie légère non cicatricielle des cheveux, sourcils, poils axillaires et pubiens, ainsi que des anomalies unguéales (fragilité accrue, stries longitudinales ou dystrophie). La pigmentation réticulaire peut toucher le corps entier (paumes et plantes incluses), mais prédomine sur le tronc. Elle apparaît dans les deux premières années de vie et,



**14** Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn.

contrairement au syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn, n'a pas tendance à régresser. D'autres symptômes de fréquence variable ont été décrits dans la littérature : hypohidrose [37, 49], hyperhidrose [87, 92], adermatoglyphie [49, 92], pigmentation des muqueuses orales et conjonctivales [87, 92], formation répétitive de bulles sur le dos des mains et des avant-bras sans séquelles cicatricielles [92, 136], taches superficielles sur la cornée [136] et forte pigmentation de l'aréole [30, 87, 92, 136].

**Histologie** : dégénérescence-liquéfaction de l'assise basale épidermique et incontinence pigmentaire [30, 92], image proche du syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn.

**Physiopathologie** : inconnue.

### ■ Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn

**Transmission héréditaire** : autosomique dominante.

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP est d'aspect variable [65, 131] (fig 14). Les lésions peuvent être focales, striées ou radiaires et/ou diffuses, parfois même absentes. La KPP débute entre l'âge de 1 et 10 ans.

**Symptômes associés ectodermaux** : parfois, les nouveau-nés atteints de cette maladie développent des lésions bulleuses palmoplantaires transitoires à quelques jours de vie. Ces lésions guérissent sans séquelles et ne récidivent pas. Régulièrement, d'autres anomalies ectodermiques sont associées à ce syndrome : hypo- ou aplasie des dermatoglyphes, altérations unguéales (malalignement des ongles des grands orteils, onycholyse, hyperkératose sous-unguéale) et anomalie de l'émail dentaire suivie de la perte prématurée des dents. Habituellement, les patients souffrent d'une hypohidrose généralisée de gravité variable [65, 131], responsable d'une intolérance à l'effort et parfois d'un collapsus. La pigmentation réticulée ou en « mottes », caractéristique du syndrome, prédomine sur le tronc et le cou, mais peut aussi toucher le visage et les membres. Elle se développe sans phase inflammatoire entre un âge de quelques mois et 6 ans, et elle a tendance à régresser à un âge plus avancé.

**Histologie** : épiderme normal, par endroits couvert d'une légère hyperkératose, incontinence pigmentaire et dépôts caractéristiques de colloïde-amyloïde sans infiltrat inflammatoire [35].

**Physiopathologie** : inconnue.

### ■ Syndrome de Weary

**Synonyme** : acrokératose poïkilodermique bulleuse et héréditaire.

**Transmission héréditaire** : autosomique dominante.

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP d'aspect focal en « îlots » n'est présente que dans 60 % des cas. Elle peut apparaître chez le nourrisson, mais ne se manifeste habituellement qu'après la puberté [80].

**Symptômes associés ectodermaux** : la différenciation entre les syndromes de Weary et de Kindler n'est pas encore résolue, certains travaux suggérant leur identité [80, 90]. Les deux syndromes sont caractérisés par la formation de bulles chez l'enfant, l'apparition progressive d'une poïkilodermie et parfois d'une KPP. Les lésions bulleuses du syndrome de Weary ne sont habituellement pas congénitales, mais apparaissent plutôt dans les six premiers mois de vie [59]. Elles peuvent être généralisées, toucher les muqueuses ou prédominer sur les extrémités. Elles s'estompent dans l'enfance ou l'adolescence. La dyschromie poïkilodermique se développe précocement dans la première année de vie au fur et à mesure que l'épidermolyse diminue. Elle est caractérisée par des macules hyperpigmentées, par endroits réticulées, sur l'ensemble du corps, s'accroissant dans les grands plis et épargnant en général le visage. L'atrophie cutanée et la présence de télangiectasies sont moins prononcées que dans le syndrome de Kindler [29, 90]. Des papules planes verruqueuses se trouvent sur le dos des mains et des pieds, des poignets, des chevilles, des coudes et des genoux [32, 59, 80].

**Histologie** : vacuolisation des kératinocytes de la couche basale [20] et incontinence pigmentaire [20, 27].

**Physiopathologie** : inconnue.

### ■ Syndrome de Kindler

**Transmission héréditaire** : autosomique récessive, mais d'autres modes de transmission héréditaire sont possibles.

**Symptômes palmoplantaires** : la KPP d'aspect diffus ou focal en « îlots » est un symptôme variable de ce syndrome.

**Symptômes associés ectodermaux** : contrairement au syndrome de Weary, on ne trouve pas de lésions verruqueuses [32, 59]. Les lésions bulleuses se développent dès les premiers jours de vie [59]. Une photosensibilité est fréquente : la formation de bulles augmente en été et un érythème se développe sur la peau photoexposée [59, 108]. L'apparition des bulles devient moins fréquente dans l'enfance. La poïkilodermie se développe entre l'âge de 1 et 5 ans. Elle commence et prédomine sur le visage et le cou. L'atrophie cutanée est très prononcée, provoquant un aspect ridé de la peau qui est particulièrement fine et fragile sur le dos des mains et des pieds. Le syndrome de Kindler présente plusieurs signes inconstants : sténose anale, urétrale ou œsophagienne [137], hypertrophie et saignement des gencives [42], ectropion de la paupière inférieure [4, 137], fusion de la base des doigts et des orteils [4, 32] et leucokératose [4, 137].

**Histologie** : atrophie de l'épiderme, vacuolisation des kératinocytes basaux, incontinence pigmentaire et télangiectasies.

**Physiopathologie** : inconnue.

### ■ Dyskératose congénitale

**Synonyme** : syndrome de Zinsser-Cole-Engman.

**Transmission héréditaire** : récessive, liée à l'Xq28 dans la plupart des cas [75], mais aussi autosomique dominante [105] et récessive [36].

**Symptômes palmoplantaires** : une KPP diffuse est présente dans environ 70 % des cas. Elle est parfois érythémateuse et associée à une hyperhidrose ou à des bulles d'origine mécanique [8].

**Symptômes associés ectodermaux** : la maladie est caractérisée par la triade poïkilodermie, onychodystrophie et leucoplasie. La poïkilodermie commence dans les dix premières années de la vie par des hyper- et hypopigmentations provoquant un dessin réticulaire prédominant sur le visage, le cou, le tronc et la partie supérieure des membres. L'atrophie, parfois avec une disparition des dermatoglyphes, et les télangiectasies se manifestent plus tardivement. Les leucoplasies de la muqueuse orale, mais aussi de la muqueuse génitale, intestinale et urétrale, apparaissent dans la deuxième décennie [8, 19]. Les ongles sont amincis, dystrophiques et il se forme parfois un ptérygion. Une alopecie diffuse touchant parfois



les paupières et les cils peut être associée [8, 26], ainsi que des anomalies dentaires (défaut de l'émail, malposition des dents) [26, 143] et une atésie du canal lacrymal [8, 26].

*Symptômes associés non ectodermaux* : insuffisance médullaire avec pancytopénie dans environ 50 % des cas. [129]. Les patients ont un risque accru de développer des néoplasies malignes (carcinomes spinocellulaires dans les leucoplasies ou dans la peau atrophique, carcinomes gastro-intestinaux) [129]. Un retard mental ou un hypogonadisme peuvent être associés [129].

*Histologie* : épiderme atrophique, incontinence pigmentaire et télangiectasies [8].

*Physiopathologie* : dans la forme récessive liée à l’X, des mutations du gène *DKC 1* codant pour la dyskérine, protéine jouant un rôle dans la fonction nucléolaire, sont responsables de la maladie [50].

■ **Syndrome de Gorlin**

*Synonyme* : syndrome des hamartomes basocellulaires multiples.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 9q22.3.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP, présente dans 80 à 90 % des cas, est caractérisée par de multiples dépressions ponctiformes.

*Symptômes associés ectodermaux* : le syndrome de Gorlin est une maladie caractérisée par l’apparition précoce de carcinomes basocellulaires multiples dès la puberté.

*Symptômes associés non ectodermaux* : le signe diagnostique clé est la calcification de la faux du cerveau, présente dans 100 % des cas. Des kystes odontogéniques touchant la mâchoire sont fréquents. D’autres anomalies osseuses peuvent être observées : côtes bifides, macrocéphalie avec bosse frontale, hypertélorisme, anomalies vertébrales [74]. Différentes tumeurs se développent plus fréquemment que dans la population normale, par exemple les médulloblastomes et les fibromes ovariens et cardiaques.

*Histologie* : dépressions ponctiformes avec foyers de cellules basaloïdes dans les crêtes papillaires, ressemblant à des carcinomes basocellulaires [83].

*Physiopathologie* : le syndrome de Gorlin est dû à des mutations du gène *PTCH* (chromosome 9q22.3) [67]. Son produit protéique *patched* est un suppresseur de tumeur qui est impliqué dans la voie de transduction du signal *hedgehog*. Ce signal est muté dans un syndrome familial de malformation (holoprosencéphalie) ce qui explique, par analogie, la présence d’anomalies du développement embryologique dans le syndrome de Gorlin.

■ **Syndrome de Cowden**

*Synonyme* : syndrome des hamartomes multiples.

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante, liée au chromosome 10q22-23.

*Symptômes palmoplantaires* : la KPP ponctuée est habituellement observée dès l’enfance. Sur le dos des mains et sur les extrémités, on trouve souvent des lésions verruqueuses.

*Symptômes associés ectodermaux* : le syndrome de Cowden est caractérisé par l’apparition de multiples tumeurs bénignes cutanées : tricholemmomes faciaux, fibromes oraux et cutanés, lipomes.

*Symptômes associés non ectodermaux* : régulièrement, on découvre des tumeurs bénignes dans d’autres organes : polypes gastro-intestinaux, fibroadénomes du sein, adénomes de la thyroïde. De plus, les patients ont une forte prédisposition à des tumeurs malignes (cancer galactophorique du sein et cancer de la thyroïde). Souvent, les patients présentent une macrocéphalie et un retard mental léger ou modéré. Parfois ils développent des hamartomes cérébelleux avec augmentation de la pression intracrânienne et des épilepsies (phénotype de Lhermitte-Duclos).

*Histologie* : image proche de l’acrokératose verruciforme [83].

*Physiopathologie* : des mutations du gène suppresseur de tumeur *PTEN* sur le chromosome 10q22-23 sont responsables du syndrome de Cowden et du syndrome de Bannayan-Zonana, maladie très proche et allélique [84].

■ **Épidermodysplasie verruciforme**

*Synonyme* : maladie de Lewandowsky-Lutz.

*Transmission héréditaire* : autosomique récessive.

*Symptômes palmoplantaires* : sur les paumes et les plantes, les lésions provoquent une KPP papuleuse [88].

*Symptômes associés ectodermaux* : l’épidermodysplasie verruciforme est une maladie qui entraîne une susceptibilité des patients à développer des verrues planes disséminées au visage, aux extrémités, et moins souvent au tronc. Différents types de virus de la famille des papillomes humains (VPH) ont été isolés dans les lésions, certains ayant un potentiel oncogène. Les patients sont prédisposés à développer des carcinomes spinocellulaires dans les lésions [103].

*Histologie* : acanthopapillomes et koilocytes.

*Physiopathologie* : inconnue.

■ **Porokératose plantaire, palmaire et disséminée (PPPD)**

*Transmission héréditaire* : autosomique dominante.

*Symptômes palmoplantaires* : la PPPD est une variante rare des porokératoses. La maladie se manifeste dans la deuxième décennie par des lésions ponctuées kératosiques, de 1 à 4 mm de diamètre aux paumes et aux plantes.

*Symptômes associés ectodermaux* : dans un deuxième temps, la maladie s’étend aux extrémités, au tronc et au cou, en formant des lésions légèrement papuleuses, de 2 à 10 mm de diamètre, dont les bords sont surélevés et kératosiques [91]. Les patients présentent un risque accru de développer des carcinomes spinocellulaires dans les lésions porokératosiques [2].

*Histologie* : épiderme atrophique au centre bordé de « lamelles cornoïdes » [140].

*Physiopathologie* : inconnue.

**Kératodermies palmoplantaires acquises (tableau III)**

**KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE MÉCANIQUE**

Les traumatismes mécaniques répétés peuvent induire la formation de callosités douloureuses aux plantes (fig 15). Elles représentent une réponse « protectrice » de la peau qui se manifeste par une acanthose et une hyperkératose. Des troubles orthopédiques ou le port de chaussures mal adaptées sont souvent la cause de la modification progressive des points d’appui plantaires.

**KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE INFECTIEUSE**

■ **Mycose**

La mycose est, parmi les causes de KPP, une des plus fréquentes. On connaît deux formes différentes de mycose palmoplantaire : la forme dyshydrosique aiguë et la forme hyperkératosique chronique.

Tableau III. – Kératodermies palmoplantaires (KPP) acquises.

KPP mécanique
KPP infectieuse
KPP médicamenteuse
KPP arsenicale
KPP hormonale
KPP circulatoire
KPP paranéoplasique
KPP due à un déficit en zinc
Kératose ponctuée idiopathique
Kératose ponctuée idiopathique des plis palmaires
KPP associée à d’autres dermatoses





15 Kératodermie palmoplantaire mécanique.



16 Kératodermie palmoplantaire mycosique.



17 Kératodermie palmoplantaire syphilitique.



18 Kératodermie palmoplantaire due à la maladie de Reiter.

La forme dyshidrosique se caractérise par une éruption de vésicules dures, tendues, enchâssées dans l'épiderme, qui sont souvent groupées en placards de forme arrondie, polycyclique ou serpentineuse sur une base érythémateuse. Typiquement, les vésicules au centre de la lésion sont érodées, faisant place au développement d'une collerette squameuse ou de rhagades. La forme chronique se présente sous l'aspect de placards érythémato-squameux souvent hyperkératosiques avec une atteinte en forme de « mocassin » qui inclut l'atteinte de la plante et des bords latéraux des pieds. Au centre des lésions, on note souvent un aspect finement squameux de type dyshidrose lamellaire sèche ou farineux. Les éléments facilitant le diagnostic différentiel clinique sont l'atteinte asymétrique, l'atteinte interdigitale, la dystrophie unguéale ou l'hyperkératose sous-unguéale (fig 16), soit les signes d'une infection aiguë dans le sens d'un bord marginé, parfois avec la présence de vésicules en périphérie. Un examen mycologique direct met en évidence des filaments et la culture un dermatophyte. Le germe le plus souvent responsable est le *Trichophyton rubrum*, suivi du *Trichophyton mentagrophytes*.

#### ■ Verrues

Les verrues provoquées par les VPH causent souvent des KPP focales. On note deux variétés qui siègent à la plante des pieds, dont la plus fréquente est la myrmécie (VPH 1). Il s'agit d'une verrue endophytique profonde, souvent douloureuse et unique. Elle possède une surface à centre kératosique, avec des points noirâtres, entourés d'un épais anneau kératosique. Les verrues en « mosaïque » (VPH 2) sont des lésions superficielles, non douloureuses, souvent multiples et constituent des îlots multiples kératosiques de taille variable.

#### ■ Syphilis stade II

La syphilis secondaire induit des lésions palmoplantaires papuleuses et rarement confluentes, souvent entourées d'une desquamation de type collerette kératosique, mais parfois également complètement recouvertes d'une hyperkératose (fig 17). La sérologie est fortement positive à ce stade.

#### ■ Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter (FLR)

La maladie de FLR est caractérisée par la triade arthrite, urétrite et conjonctivite. Dans 10 % des cas se développent des lésions papulopustuleuses, puis squameuses, formant finalement des nappes kératosiques à contour circiné sur les paumes et les plantes (keratoderma blennorrhagicum) (fig 18).

#### ■ Gale norvégienne

La gale norvégienne est la forme la plus étendue de scabiose. Elle survient chez les sujets immunodéprimés. Elle est caractérisée par des croûtes épaisses, brunâtres et d'aspect poudreux prédominant aux paumes, aux coudes, aux genoux et aux tibias (fig 19).



**19** Kératodermie palmoplantaire due à la gale norvégienne.

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE MÉDICAMENTEUSE

Exceptionnellement, des médicaments peuvent provoquer une KPP. Cela a été décrit pour les sels d'or, l'hydantoïne, la mépacrine, la proguanil, la mexilétine, l'alphaméthyl dopa, la practolole, l'hydroxyurée, les rétinoïdes et la streptomycine [64].

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE ARSENICALE

On trouve des lésions kératosiques prédominant sur les paumes et les plantes. Ce sont des lésions précancéreuses qui évoluent fréquemment vers des carcinomes spinocellulaires [96]. De plus, l'arsenic provoque des tumeurs malignes hépatiques et pulmonaires. Une intoxication arsenicale se manifeste par une polynévrite, des troubles digestifs, une asthénie et des macules hypo- ou hyperpigmentées. Elle peut être d'origine médicamenteuse (liqueur de Fowler), professionnelle (vapeurs arsenicales chez les agriculteurs, les vignerons ou les ouvriers industriels), alimentaire (eau, vin) ou criminelle. Le diagnostic est confirmé par un dosage d'arsenic dans les phanères et dans les urines.

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE HORMONALE

#### ■ Kératodermie climatérique de Haxthausen

Les plaques hyperkératosiques palmoplantaires se développent en période de ménopause sur les points d'appui. La marche est souvent douloureuse.

#### ■ Hypothyroïdie

L'insuffisance thyroïdienne peut entraîner un épaissement de la couche cornée des paumes et des plantes [55].

#### ■ Autres

D'autres troubles endocriniens sont parfois accompagnés d'une KPP : phéochromocytome [13], insuffisance hypophysaire, diabète.

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE CIRCULATOIRE

Les lymphœdèmes chroniques peuvent être responsables d'une papillomatose et d'une hyperkératose touchant les pieds et les jambes [101].

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE PARANÉOPLASIQUE

#### ■ Acrokératose paranéoplasique de Bazex

Elle est caractérisée par des lésions érythématosquameuses et kératosiques acrales aux mains, aux pieds, mais aussi aux oreilles et

à l'arête du nez, et par des lésions unguéales (onycholyse, hyperkératose sous-unguéale) presque toujours induites par un cancer des voies aérodigestives supérieures (pharynx, larynx, œsophage) [1, 3].

#### ■ Tripe palms

Certains carcinomes s'accompagnent de paumes à surface rugueuse ressemblant aux tripes des vaches. Cette image est provoquée par l'épaississement de l'épiderme et l'accentuation des dermatoglyphes (pachydermatoglyphie). Cinquante pour cent des patients développent simultanément une acanthosis nigricans [14].

#### ■ Kératodermie palmoplantaire et cancer

Des cas sporadiques montrent l'association d'une KPP d'aspect variable (diffus, focal, ponctué, filiforme) à diverses tumeurs malignes [24, 54, 70, 71, 107, 138].

### KÉRATODERMIE PALMOPLANTAIRE DUE AU DÉFICIT EN ZINC

Les malabsorptions acquises de toute étiologie, une malnutrition (par exemple après une alimentation parentérale à long terme sans substitution en zinc) ou un défaut de transport du zinc dans le lait maternel peuvent induire un déficit en zinc. Celui-ci peut également être dû à une maladie autosomique récessive, l'acrodermatite entéropathique, qui empêche l'absorption intestinale de zinc. Le déficit se manifeste par des lésions érythématosquameuses péri-orificielles et acrales, ainsi que par une alopecie diffuse, des altérations unguéales, des paronychies, une photophobie et des diarrhées [97]. L'élément diagnostique est la diminution du taux de zinc sérique.

### KÉRATOSE PONCTUÉE IDIOPATHIQUE

*Synonyme* : porokératose plantaire discrète.

Cette KPP acquise et rare se manifeste dans l'adolescence ou à l'âge adulte par l'apparition de papules kératosiques (0,3 à 1 cm de diamètre) situées quasi exclusivement sur les points d'appui plantaires. Les lésions sont habituellement très douloureuses.

### KÉRATOSE PONCTUÉE IDIOPATHIQUE DES PLIS PALMAIRES

Les papules hyperkératosiques sont localisées aux plis palmaires et métacarpo- et interphalangiens. Elles apparaissent quasi exclusivement chez les sujets de peau noire. Elles sont acquises et non familiales, plus fréquentes chez les travailleurs manuels [109, 142].

### KÉRATODERMIES PALMOPLANTAIRES ASSOCIÉES À D'AUTRES DERMATOSES

#### ■ Eczéma

Les eczémas se présentent au stade aigu par des lésions papulovésiculeuses et dyshidrosiformes. Au stade chronique, des hyperkératoses sèches et des rhagades douloureuses peuvent se développer (fig 20). Pour les eczémas de contact allergiques, l'anamnèse révèle souvent un agent en cause, relation qui est confirmée par les tests épicutanés. Ces derniers restent toujours négatifs dans le cadre des dermatites d'irritation, souvent observées sur les paumes sous un aspect de lésions plutôt sèches et érythématosquameuses. L'eczéma atopique est typiquement associé à une hyperlinéarité des paumes et des plantes ou à une pulpité sèche, mais il peut aussi se manifester par des lésions hyperkératosiques palmoplantaires.

#### ■ Psoriasis

En présence de placards érythématosquameux palmoplantaires bien délimités, il convient de rechercher des lésions du même type aux





20 Kératodermie palmo-plantaire due à un eczéma de contact allergique.



22 Kératodermie palmoplantaire dans le cadre d'un lichen plan.



21 Kératodermie palmoplantaire dans le cadre d'un psoriasis.

coudes, aux genoux, dans la région lombaire ou des altérations unguéales évoquant un psoriasis (fig 21). Le psoriasis pustuleux est une forme particulière du psoriasis qui peut être généralisée (type Zumbusch), restreinte aux paumes et aux plantes (type Barber) ou aux pulpes (type Hallopeau). Le diagnostic différentiel comprend les mycoses, la maladie de FLR et la bactériode pustuleuse d'Andrews.

#### ■ Lichen

Il peut se manifester par des lésions papuleuses kératosiques à périphérie inflammatoire aux bords des mains et des pieds (fig 22). Les éléments diagnostiques sont le prurit, l'atteinte unguéale avec ptérygion, ainsi que les lésions lichéniennes du tégument et des muqueuses.

#### ■ Pityriasis rubra pilaire (forme acquise)

La maladie commence par un érythème kératosique de couleur orange et des papules folliculaires kératosiques confluentes sur le visage, le tronc et les membres. L'hyperkératose palmoplantaire est diffuse, orangée et présente souvent des fissures douloureuses.

#### ■ Érythrodermies

Les érythrodermies de toute origine peuvent s'accompagner de lésions hyperkératosiques et de desquamation palmoplantaire.

## Traitement

### TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Le traitement des KPP acquises est, à chaque fois que cela est possible, étiologique, tentant d'éliminer les facteurs déclenchants ou de traiter la maladie sous-jacente.

#### ■ Kératodermie palmoplantaire mécanique

Le traitement symptomatique comporte l'application d'onguents kératolytiques contenant de l'acide salicylique ou de l'urée sous pansement occlusif, ainsi que le parage mécanique. Dans un deuxième temps, il est essentiel d'écarter les facteurs provoquant la surcharge mécanique de la peau. Le port de chaussures ou de semelles adaptées et même des ostéotomies sélectives peuvent alors se révéler nécessaires.

#### ■ Mycose palmoplantaire

Un traitement systémique par la terbinafine ou par les dérivés azolés est souvent indiqué.

#### ■ Verrues

Il existe un grand nombre d'approches thérapeutiques : un choix de divers traitements topiques contenant des kératolytiques et des cytostatiques (plus efficaces sous pansement occlusif), la cryothérapie par azote liquide, l'électrocoagulation, le laser CO<sub>2</sub>, le laser à colorant pulsé, la chirurgie et, en dernier recours mais très efficace, l'injection intralésionnelle de bléomycine.

#### ■ Syphilis stade II

Elle est traitée par des injections intramusculaires de benzathine-pénicilline G (2,4 millions UI (unités internationales) en intramusculaire par semaine pendant 1 à 3 semaines). En cas d'allergie à la pénicilline, les macrolides ou les tétracyclines peuvent être utilisés.

#### ■ Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter

L'infection urétrale ou entérale (*Chlamydia*, *Yersinia*, etc) doit être traitée par des antibiotiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la corticothérapie générale sont indiqués en cas d'arthrites. Parfois, la gravité des manifestations nécessite un traitement par méthotrexate, acitrétine ou ciclosporine.

#### ■ Gale norvégienne

Le traitement de choix est l'ivermectine per os, associé aux applications de topiques puissants tels que le benzoate de benzyle, le perméthrine ou l'hexachlorocyclohexane. Il faut toutefois préciser



que l'ivermectine n'a pas l'indication « gale » en France et sa prescription engage donc le praticien. Il est utile d'appliquer des kératolytiques pour enlever les croûtes infestées de parasites.

#### ■ ***Keratoderma climactericum de Haxthausen***

Une substitution hormonale est préférable au traitement par acitrétine qui s'est aussi révélée efficace [22].

#### ■ ***Hypothyroïdie***

La substitution hormonale est suivie par une amélioration rapide de l'affection.

#### ■ ***Acrokératose paranéoplasique de Bazex***

Les lésions cutanées régressent complètement après un traitement curatif du cancer et réapparaissent en cas de récurrence [1, 3].

#### ■ ***Kératodermie palmoplantaire due au déficit en zinc***

La substitution en zinc entraîne une amélioration rapide des manifestations cliniques.

À l'exception du syndrome de Richner-Hanhart, le traitement étiologique des KPP héréditaires et des génodermatoses associées à une KPP est actuellement impossible.

#### ■ ***Syndrome de Richner-Hanhart***

Pour éviter l'accumulation de la tyrosine et de la phénylalanine dans le corps, le traitement consiste en un régime pauvre en ces deux acides aminés (moins de 100 mg/kg/j), donc pauvre en fruits et légumes. Ce traitement conduit à une amélioration rapide des lésions oculaires et cutanées et empêche, s'il est débuté précocement, le développement d'un retard mental.

### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

#### ■ ***Traitement symptomatique local***

L'application de préparations kératolytiques et hydratantes et le parage mécanique (pierre ponce, râpe, lime) sont la base du traitement local des KPP. L'utilisation de préparations sous occlusion plastique durant la nuit peut accélérer considérablement le ramollissement des lésions.

L'acide salicylique de 5 à 10 % dans un excipient gras agit principalement en tant que kératolytique, tandis que l'acide lactique

favorise avant tout l'hydratation de la peau. L'urée appliquée dans des concentrations d'environ 10 à 30 % et le propylèneglycole (20 à 60 %) ont des propriétés à la fois kératolytiques et hydratantes. Un traitement topique très efficace est celui d'application de propylèneglycole 60 % avec acide salicylique 6 % sous occlusion pendant la nuit.

Les plaques hyperkératosiques palmoplantaires présentent un terrain idéal pour une colonisation par des dermatophytes ou des levures. Cette surinfection doit être traitée par des antifongiques.

Le repos et la prévention des contraintes mécaniques peuvent améliorer considérablement les KPP, car l'hyperkératose est provoquée par une réponse exagérée à une perturbation de l'intégrité mécanique de la peau.

Une intervention chirurgicale peut être indiquée pour enlever les collets de striction autour des doigts et des orteils en cas de pseudoainhums pour éviter leur amputation spontanée.

#### ■ ***Traitement symptomatique systémique***

Les dérivés de l'acide rétinoïque comme l'acitrétine (0,2 à 0,5 mg/kg/j) sont très efficaces pour le traitement des KPP. Néanmoins, le traitement systémique devrait être réservé pour les formes graves de KPP et les formes entraînant un handicap fonctionnel, car les effets secondaires (térogénicité, sécheresse des muqueuses, céphalées, élévation du taux sérique du cholestérol, des triglycérides et des transaminases) peuvent être considérables. Le traitement à long terme induit parfois la formation d'hyperostoses et de calcifications extraosseuses. L'arrêt des rétinoïdes est habituellement suivi par une rechute rapide des lésions.

### Pour en savoir plus

Richard G, White T, Smith L, Bailey R, Compton J, Paul D et al. Functional defects of Cx26 resulting from a heterozygous missense mutation in a family with dominant deaf-mutism and palmoplantar keratoderma. *Hum Genet* 1998 ; 103 : 393-399

Maestrini E, Korge B, Ocana J, Calzolari E, Cambiaghi S, Scudder P et al. A missense mutation in connexin 26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkels syndrome). *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1237-1243

Servior K, Hatamochi A, Stewart I, Bykhovskaya Y, Allen D, Fischel N et al. Mitochondrial mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 1998 ; 73 : 179-185

### Références ➤

## Références

- [1] Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica. A new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 1980 ; 102 : 301-306
- [2] Beers B, Jaszcz W, Sheetz K, Hogan DJ, Lynch PJ. Porokeratosis palmaris et plantaris disseminata. *Arch Dermatol* 1992 ; 122 : 236-239
- [3] Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica): an analytic review. *Medicine* 1991 ; 70 : 269-280
- [4] Bordas X, Palou J, Capdevila JM, Mascaro JM. Kindler's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 6 : 263-265
- [5] Bowden PE, Haley JL, Kansky A, Rothnagel JA, Jones DO, Turner RJ. Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. *Nat Genet* 1995 ; 10 : 363-365
- [6] Buist NR, Kennaway NG, Fellman JH. Tyrosinaemia type II. In : Bickel H ed. Inherited diseases of aminoacid metabolism. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1985 : 202-235
- [7] Bureau Y, Barrière H, Thomas M. Hippocratisme digital congénital avec hyperkératose palmo-plantaire et troubles osseux. *Ann Dermatol Syph* 1959 ; 86 : 611-622
- [8] Burkhardt D, Schirren CG, Schuffenhauer S, Ullmann S, Schirren H. Dyskeratosis congenita bei monozygoten Zwillingen. *Hautarzt* 1994 ; 45 : 249-255
- [9] Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, Caputo R. Olmsted syndrome in twins. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 738-739
- [10] Camisa C, Hessel A, Rossana C, Parks A. Autosomal dominant keratoderma, ichthyosiform dermatosis and elevated serum beta-glucuronidase. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 341-347
- [11] Camisa C, Rossana C. Variant of keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome). *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 1323-1328
- [12] Camplaud MF, Olson PF, Burgeson RE, Baden HP. Characterization of the protein structure of scellin, a unique precursor of the cornified envelope of keratinizing tissues. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 505
- [13] Claudy A, Segault D, Rousset H, Verneyre H. Phéochromocytome et kératodermie palmo-plantaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 297-299
- [14] Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN, Kurzrock R. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 165-173
- [15] Corden LD, McLean WH. Human keratin diseases: hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol* 1996 ; 5 : 297-307
- [16] Costa OG. Akrokrato-elastoidosis (a hitherto undescribed skin disease). *Dermatologica* 1953 ; 107 : 164
- [17] Coulombe PA, Hutton ME, Letai A. Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses. *Cell* 1991 ; 66 : 1301-1311
- [18] Dahl PR, Daoud MS, Su WP. Jadassohn-Lewandowsky syndrome (pachyonychia congenita). *Semin Dermatol* 1995 ; 14 : 129-134
- [19] Davidson HR, Conno JMR. Dyskeratosis congenita. *J Med Genet* 1988 ; 25 : 843-846
- [20] Degos R, Touraine R. Incontinentia pigmenti avec état poikilodermique. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1961 ; 68 : 6-10
- [21] Delaporte E, N'guyen-Mailfer C, Janin A, Savary JB, Vasseur F, Feingold N et al. Keratoderma with sclerodactyly of the extremities or sclerodactylosis (Huriez syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 409-416
- [22] Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica* 1986 ; 172 : 258-262
- [23] Djawari D. Deficient phagocytic function in Papillon-Lefèvre syndrome. *Dermatologica* 1978 ; 156 : 189-192
- [24] Dobson RL, Young MR, Pinto JS. Palmar keratosis and cancer. *Arch Dermatol* 1965 ; 92 : 553-556
- [25] Dowd PM, Harman RR, Black MM. Focal acral hyperkeratosis. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 97-103
- [26] Drachtmann RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Dermatol Clin* 1995 ; 13 : 33-39
- [27] Draznin M, Esterly NB, Fretzin DF. Congenital poikiloderma with features of hereditary acrokeratotic poikiloderma. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1207-1210
- [28] Fischer J, Blanchet-Bardon C, Prud'homme JF, Pavsek S, Steijlen PM, Dubertret L et al. Mapping of Papillon-Lefèvre syndrome to chromosome 11q14 region. *Eur J Hum Genet* 1997 ; 3 : 156-160
- [29] Fischer T, Gedde-Dahl T. Epidermolysis bullosa simplex and mottled pigmentation. A dominant syndrome. *Clin Genet* 1979 ; 5 : 228-238
- [30] Flegel H. Dermatopathia pigmentosa reticularis. *Hautarzt* 1960 ; 11 : 262-265
- [31] Flückiger R, Itin P. Keratosis extremitatum (Greither's disease): clinical features, histology, ultrastructure. *Dermatology* 1993 ; 187 : 309-311
- [32] Forman AB, Prendiville JS, Esterly NB, Hebert AA, Duvic M, Horiguchi Y et al. Kindler syndrome: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 91-101
- [33] Franceschetti A, Reinhart V, Schnyder UW. La maladie de Meleda. *J Génét Hum* 1972 ; 20 : 267-296
- [34] Franceschetti A, Schnyder UW. Versuch einer klinisch-genetischen Klassifikation der hereditären Palmoplantarkeratosen unter Berücksichtigung assoziierter Symptome. *Dermatologica* 1960 ; 120 : 154-178
- [35] Frenk E, Mevorah B, Hohl D. The Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome: a hereditary ectodermal defect leading to colloid-amyloid formation in the dermis. *Dermatology* 1993 ; 187 : 169-173
- [36] Fudenberg HH, Goust JM, Nesole DH, Salminas CF. Active and suppressor T cells: diminution in a patient with dyskeratosis congenita and in first degree relatives. *Gerontology* 1979 ; 25 : 231-237
- [37] Gahlen W. Dermatopathia pigmentosa reticularis hypohidrotica et atrophica. *Dermatol Wochenschr* 1964 ; 150 : 193-198
- [38] Gedde-Dahl TJ, Rogde S, Helsing P, Gabrielsen T, Olaisen B. Greither's disease and erythrokeratoderma variabilis (EKV) caused by the same mutation on chromosome 1. *Hum Genome Mapping* 1993 ; 1 : 93
- [39] Gibbs RC, Frank SB. Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel): differentiating features of conditions with constriction of digits. *Arch Dermatol* 1966 ; 94 : 619-625
- [40] Golsch S, Engst R, Borelli S. Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa bei Familienangehörigen in vier Generationen. *Akt Dermatol* 1992 ; 18 : 257-262
- [41] Greither A. Keratosis extremitatum hereditaria progrediens mit dominantem Erbgang. *Hautarzt* 1952 ; 3 : 198-203
- [42] Hacham-Zadeh S, Garfunkel AA. Kindler syndrome in two related Kurdish families. *Am J Med Genet* 1985 ; 20 : 43-48
- [43] Haim S, Munk J. Keratosis palmo-plantaris congenita with periodontosis, arachnodactyly and a peculiar deformity of the terminal phalanges. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 42-54
- [44] Hamm H, Traupe H, Bröcker EB, Schubert H, Kolde G. The sclerodactrophic syndrome of Huriez: a cancer-prone genodermatosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 512-518
- [45] Haneke E. The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. *Hum Genet* 1979 ; 51 : 1-35
- [46] Haneke E, Hornstein OP, Lex C. Increased susceptibility to infections in the Papillon-Lefèvre syndrome. *Dermatologica* 1975 ; 150 : 283-286
- [47] Happle R, Rampen FH. Multiple eyelid hidrocystoma syndrome: a new cancer syndrome? In : Clinical dermatology. The CMD case collection. World congress of dermatology. Berlin : Schattauer, 1987 : 290-291
- [48] Hauser I, Frantzmanny Y, Anton-Lamprecht I, Estes S, Frosch PJ. Olmsted Syndrom. Erfolgreiche Therapie durch Behandlung mit Etretnat. *Hautarzt* 1993 ; 44 : 394-400
- [49] Heimer WL, Brauner G, James WD. Dermatopathia pigmentosa reticularis: a report of a family demonstrating autosomal dominant inheritance. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 298-301
- [50] Heiss NS, Knight SW, Vulliamy T, Klauck SM, Wiemann S, Mason D et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar function. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 32-38
- [51] Hennies HC, Hagedorn M, Reis A. Palmoplantar keratoderma in association with carcinoma of the oesophagus maps to chromosome 17q distal to the keratin gene cluster. *Genomics* 1995 ; 29 : 537-540
- [52] Hennies HC, Küster W, Mischke D, Reis A. Localization of a locus for the striated form of palmoplantar keratoderma to chromosome 18q near the desmosomal cadherin cluster. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1015-1020
- [53] Hennies HC, Zehnder D, Kunze J, Küster W, Reis A. Keratin 9 gene mutational heterogeneity in patients with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Hum Genet* 1994 ; 93 : 649-653
- [54] Hillion B, Le Bozec P, Moulouguet-Michau I, Blanchet-Bardon C, Petit A, Stéphan J et al. Hyperkératose palmoplantaire filiforme et cancer du sein. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 834-836
- [55] Hodak E, David M, Feuerman EJ. Palmoplantar keratoderma in association with myxedema. *Acta Derm Venereol* 1986 ; 66 : 354-357
- [56] Hodes ME, Norins AL. Pachyonychia congenita and steatocystoma multiplex. *Clin Genet* 1977 ; 11 : 359-364
- [57] Hohl D. Genodermatoses de l'épiderme résultant de mutations des kératines. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 162-166
- [58] Hohl D. Steatocystoma multiplex and oligosymptomatic pachyonychia congenita of the Jackson-Sertoli type. *Dermatology* 1997 ; 195 : 86-88
- [59] Hovnanian A, Blanchet-Bardon C, DeProst Y. Poikiloderma of Kindler: report of a case with ultrastructural study and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 82-90
- [60] Howell-Evans W, McConnell RB, Clarke CA, Sheppard PM. Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families. *Q J Med* 1958 ; 27 : 413-429
- [61] Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Frenk E, Lavrijsen SP, Poncet M et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995 ; 267 : 525-528
- [62] Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H, Izuka H, Friedman RA, Christiano AM. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma : a frameshift mutation in the lorincrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 581-589
- [63] Itin P. Classification of autosomal dominant palmoplantar keratoderma: past - present - future. *Dermatology* 1992 ; 185 : 163-165
- [64] Itin P, Lautenschlager S. Palmoplantar keratoderma and associated syndromes. *Semin Dermatol* 1995 ; 14 : 152-161
- [65] Itin P, Lautenschlager S, Meyer R, Mevorah B, Ruffi T. Natural history of the Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and further delineation of its clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 942-950
- [66] Itin P, Levy CA, Sommacal-Schopf D, Schnyder UW. Familienuntersuchung zur Erythrokeratoderma figurata variabilis. *Hautarzt* 1992 ; 43 : 500-504
- [67] Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996 ; 272 : 1668-1671
- [68] Judge MR, Misch K, Wright P, Harper JL. Palmoplantar and periorificial keratoderma with corneal epithelial dysplasia: a new syndrome. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 186-188
- [69] Kelsell DP, Stevens HP, Ratnavel R, Bryant SP, Bishop DT, Leigh IM et al. Genetic linkage studies in non-epidermolytic palmoplantar keratoderma: evidence for heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1021-1025
- [70] Kerdel FA, MacDonald DM. Palmo-plantar keratoderma associated with carcinoma of the bronchus. *Acta Derm Venereol* 1982 ; 62 : 178-180
- [71] Khanna SK, Agnone F, Leibowitz AI, Raschke RA, Trehan M. Nonfamilial diffuse palmoplantar keratoderma associated with bronchial carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 295-297
- [72] Kibar Z, DerKaloustian VM, Brais B, Hani V, Fraser FC, Rouleau GA. The gene responsible for Clouston hidrotic ectodermal dysplasia maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 543-547
- [73] Kimonis J, Giovanna JJ, Yang JM, Doyle SZ, Bale SJ, Compton JG. A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 764-769
- [74] Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 69 : 299-308
- [75] Knight SW, Vulliamy T, Forni GL, Oscier D, Mason PJ, Dokal I. Fine mapping of the dyskeratosis congenita locus in Xq28. *J Med Genet* 1996 ; 32 : 63-66
- [76] Koch P, Foss P, Braun HP, Zaun H. Warzenförmige palmoplantare Keratodermie als charakteristisches Merkmal der hidrotischen ekto-dermalen Dysplasie vom Typ Clouston. *Hautarzt* 1995 ; 46 : 272-275
- [77] Korge BP, Ishida-Yamamoto A, Pünter C, Dopping-Hepenstal PJC, Izuka H, Stephenson A et al. Lorincrin mutation in Vohwinkel's keratoderma is unique to the variant with ichthyosis. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 604-610
- [78] Küster W, Zehender D, Mensing H, Hennies HC, Reis A. Keratosis palmoplantaris diffusa Vsmr. *Hautarzt* 1995 ; 46 : 705-710
- [79] Larrègue M, DeGiacomoni PH, Bressieux JM, Odièvre M. Syndrome de Richner-Hahnhart ou tyrosinose oculocutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 53-62
- [80] Larrègue M, Prigent F, Lorette G, Canuel C, Ramdenée P. Acrokratose poikilodermique bulleuse et héréditaire de Weary-Kindler. *Ann Dermatol Vénéréol* 1981 ; 108 : 69-76
- [81] Lestringant CG, Hadi SM, Qayed KI, Blayney BJ, Mal de Meleda: recessive transgressive palmoplantar keratoderma with three unusual facultative features. *Dermatology* 1992 ; 184 : 78-82
- [82] Lestringant, CG, Berge T. Porokeratosis punctata palmaris et plantaris: a new entity ? *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 816-819
- [83] Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia : JB Lippincott, 1990
- [84] Liaw D, Marsh DJ, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 64-67
- [85] Lind L, Lünstrom A, Hofer PA, Holmgren G. The gene for diffuse palmoplantar keratoderma of the type found in Northern Sweden is localised to chromosome 12q11-q13. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1789-1793
- [86] Lucker GP, Van De Kerkhof PC, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratoses: an updated review and classification. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 1-14
- [87] Lunder M, Fettich J. Beitrag zum Begriff der Dermatopathia Pigmentosa Reticularis. *Z Hautr* 1973 ; 48 : 857-863
- [88] Lutz W. Zur Epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica* 1957 ; 115 : 309-314

- [89] Maestrini E, Monaco AP, Mc Grath JA, Ishida-Yamamoto A, Camisa C, Hovnanian A et al. A molecular defect in lorincrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 70-77
- [90] Maleville J, Cavaroc Y, Boiron G, Tamisier JM, Surlève-Bazeille JE, Larrègue M et al. Poikilodermie diffuse avec acrokératose et précession de lésions bulleuses. Maladie de Weary-Kindler: discussion nosologique et histopathologique. *Ann Dermatol Vénéreol* 1982 ; 109 : 949-956
- [91] Marschalko M, Somlai B. Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 890-891
- [92] Maso M, Schwartz R, Lambert W. Dermatopathia pigmentosa reticularis. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 935-939
- [93] McLean WH, Rugg EL, Lunny DP, Morley SM, Lane EB, Swenson O et al. Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 273-278
- [94] Monk BE, Pieris S, Soni V. Schöpf-Schulz-Passarge syndrome. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 33-35
- [95] Monk S, Sakuntabhai A, Carter SA, Bryce SD, Cox R, Harrington L et al. Refined genetic mapping of the Darier locus to a less than 1-cM region of chromosome 12q24. 1, and construction of a complete, high-resolution P1 artificial chromosome/bacterial artificial chromosome contig of the critical region. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 890-903
- [96] Montgomery H, Waisman M. Epithelioma attributable to arsenic. *J Invest Dermatol* 1941 ; 4 : 365-383
- [97] Moynahan EJ, Grupper C. Dermatology in general medicine. New York : McGraw-Hill, 1979 : 1371-1375
- [98] Natt E, Kida K, Odievre M, DiRocco M, Scherer G. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene, in tyrosinemia, type II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 9297-9301
- [99] Natt E, Westphal EM, Toth-Fejel SE, Magen RE, Buist NR, Rettenmeier R et al. Inherited and de novo deletion of the tyrosine aminotransferase gene locus at 16q22. 1-q22. 3 in a patient with tyrosinemia type II. *Hum Genet* 1987 ; 77 : 352-358
- [100] Nazzaro V, Blanchet-Bardon C. Progressive symmetric erythrokeratoderma. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 434-440
- [101] Niederauer HH, Schulz-Ehrenburg U, Tiedjen KU. Tumorform einer Papillomatosis cutis lymphostatica. *Hautarzt* 1991 ; 42 : 518-522
- [102] Nordin H, Mansson T, Svensson A. Familial occurrence of eccrine tumors in a family with ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 : 523-530
- [103] Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, Obalek S, Rzesza G, Favre M et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with the type of human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* 1979 ; 39 : 1074-1082
- [104] Osman Y, Daly TJ, Don PC. Spiny keratoderma of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 879-881
- [105] Pai GS, Morgan S, Whetsell C. Etiologic heterogeneity in dyskeratosis congenita. *Am J Med Genet* 1989 ; 32 : 63-66
- [106] Paller AS, Moore JA, Scher R. Pachyonychia congenita tarda: a late-onset form of pachyonychia congenita. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 701-703
- [107] Parnell DA, Johnson SA. Tylosis palmaris et plantaris: its occurrence with internal malignancy. *Arch Dermatol* 1969 ; 100 : 7-9
- [108] Patrizi A, Pauluzzi P, Neri I, Trevisan G, DeGiori LB, Pasquinelli G. Kindler syndrome: report of a case with ultrastructural study and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 397-402
- [109] Penas PF, Rios-Buceta L, Sanchez-Perez J, Dorado-Bris JM, Aragüés M. Keratosis punctata of the palmar creases: case report and prevalence study in caucasians. *Dermatology* 1994 ; 188 : 200-202
- [110] Perret C. Schöpf syndrome. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 131-132
- [111] Poulin Y, Perry HO, Muller SA. Olmsted syndrome-congenital palmoplantar and periorificial keratoderma. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 600-610
- [112] Puliyl JM, Sridharan I, Yer KS. A syndrome of keratosis palmoplantaris congenita, pes planus, onychogryphosis, periodontosis, arachnodactyly and a peculiar acroosteolysis. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 243-248
- [113] Radhakrishna U, Bluoin JL, Mehenni H, Mehta TY, Sheth FJ, Sheth JJ et al. The gene for autosomal dominant hidrotic ectodermal dysplasia (Clouston syndrome) in a large indian family maps to the 13q11-q12. 1 pericentromeric region. *Am J Med Genet* 1997 ; 71 : 80-86
- [114] Rajagopalan K, Hai Tay C. Hidrotic ectodermal dysplasia: study of a large chinese pedigree. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 481-485
- [115] Reis A, Hennies HC, Langbein L, Digweed M, Mischke D, Drechsler M et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nat Genet* 1994 ; 6 : 174-179
- [116] Richard G. Personal communication. 1998
- [117] Richard G, Lin JP, Smith L, Whyte YM, Itin P, Wollina U et al. Linkage studies in erythrokeratodermias: fine mapping, genetic heterogeneity, and analysis of candidate genes. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 666-671
- [118] Risk JM, Field EA, Field JK, Whittaker J, Fryer A, Ellis A, Shaw JM, Friedmann PS. Tylosis oesophageal cancer mapped. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 319-320
- [119] Rogaev EI, Rogaev EA, Ginter EK, Korovaitseva GI, Farrer LA, Shlensky AB et al. Identification of the genetic locus for keratosis palmaris et plantaris on chromosome 17 near the RARA and keratin type 1 genes. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 158-162
- [120] Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, Longley MA, Greenhalgh DA, Gagne TA et al. Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science* 1992 ; 257 : 1128-1130
- [121] Rothnagel JA, Wojcik S, Liefer KM, Dominey AM, Huber M, Hohl D et al. Mutations in the 1A domain of keratin 9 in patients with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 430-433
- [122] Ruhrberg C, Williams JA, Sheer D, Watt FM. Chromosomal localisation of the human envoplakin gene (EVPL) to the region of the tylosis oesophageal cancer gene (TOCG) on 17q25. *Genomics* 1996 ; 37 : 381-385
- [123] Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, DelCastillo V, Lozoya I. Erythro-keratoderma progressiva symmetrica. *Dermatologica* 1982 ; 164 : 133-141
- [124] Schnyder UW. Inherited keratodermas of palms and soles. In : Dermatology in general medicine. New York : McGraw Hill, 1993 : 557-564
- [125] Schnyder UW, Franceschetti AT, Ceszarovic B, Segedin J. La maladie de Meleda autochtone. *Ann Dermatol Syph* 1969 ; 96 : 517-530
- [126] Schnyder UW, Klunker W. Erbliche Verhornungsstörungen der Haut. *Hdb d Haut u Geschl Kr* 1966 ; 7 : 861-961
- [127] Shamsheer M, Navsaria HA, Stevens HP, Ratnavel RC, Purkis PE, Kelsell DP et al. Novel mutations in keratin 16 gen underlie focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK) in two families. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1875-1882
- [128] Shimizu N, Ito K, Nakamura A, Sato Y, Maruyama T. Richner-Hahnhart's syndrome. Electron microscopic study of the skin lesion. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1342-1346
- [129] Sirinavin C, Trowbridge A. Dyskeratosis congenita : clinical features and genetic aspects. *J Med Genet* 1975 ; 12 : 339-354
- [130] Smith FJ, Jonkman MF, Van Goor H, Coleman CM, Covellos SP, Uitto J et al. A mutation in human keratin 6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type 2. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1143-1148
- [131] Sparrow GP, Samman P, Wells RS. Hyperpigmentation and hypohidrosis (the Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome): report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1976 ; 1 : 127-140
- [132] Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop T, Spurr NK, Weissenbach J et al. Linkage of an american pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 640-651
- [133] Su WP, Chun SI, Hammond DE, Gordon H. Pachyonychia congenita: a clinical study of 12 cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1990 ; 7 : 33-38
- [134] Sutton-Williams GD. Keratosis palmo-plantaris varians mit Helicotrichie. *Arch Klin Exp Derm* 1969 ; 236 : 97-106
- [135] Tidman MJ, Wells RS, Macdonald DM. Pachyonychia congenita with cutaneous amyloidosis and hyperpigmentation - a distinct variant. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 705-711
- [136] Van DeLugt L. Dermatopathia pigmentosa reticularis hyperkeratotica et mutilans. *Dermatologica* 1970 ; 140 : 294-302
- [137] Verret JL, Avenel M, Larrègue M, Panigel-Ngyuen C. Syndrome de Kindler. Un cas avec étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Vénéreol* 1984 ; 111 : 259-269
- [138] Votion V, Mineur M, Aupaix M. Hyperkératose palmo-plantaire associée à un adénocarcinome gastrique. *Dermatologica* 1982 ; 165 : 660-663
- [139] Wachters DH, Frensdorf EL, Hausman R, VanDijk E. Keratosis palmoplantaris nummularis (« hereditary painfull callosities »). *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 204-209
- [140] Wade TR, Ackerman AB. Cornoid lamellation : a histologic reaction pattern. *Am J Dermatopathol* 1980 ; 2 : 5-15
- [141] Watt F. Personal communication. 1998
- [142] Weiss RM, Ramussen JE. Dermatoses punctata of the palmar creases. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 669-671
- [143] Yavuzilmaz E, Yamalik N, Yetgin S. Oral-dental findings in dyskeratosis congenita. *J Oral Pathol Med* 1992 ; 21 : 280-284
- [144] Zahaf A, Charfi C, Baklouti A, Jarraya C. La kératodermie palmo-plantaire type Meleda. *Sem Hôp Paris* 1987 ; 63 : 1043-1046



# Kératose pileaire

G Lorette

**Résumé.** – La kératose pileaire est caractérisée par des petites élevures centrées sur les follicules pileux. La kératose pileaire simple est formée d'éléments gris et kératosiques sur les bras, les cuisses, les fesses principalement. Elle est plus fréquente chez les femmes. La kératose pileaire rouge a souvent une évolution atrophifiante. Plusieurs tableaux sont réalisés : ulérythème ophryogène, atrophodermie vermiculée, alopecie de Siemens. Les kératoses pileaires sont essentiellement d'origine génétique et peuvent s'intégrer dans différentes maladies héréditaires, en particulier le syndrome de Noonan ou encore des troubles vitaminiques. Le traitement fait surtout appel aux émollients et aux kératolytiques, il n'est que suspensif.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** kératose pileaire, ulérythème ophryogène, atrophodermie vermiculée, alopecie de Siemens, déficits vitaminiques.

## Introduction

Une kératose pileaire est un état clinique cutané caractérisé par de petites élevures kératosiques centrées par des follicules pileux. Elles sont responsables d'aspérités à la palpation (impression de râpe ou de papier abrasif). Le début a lieu le plus souvent dans la petite enfance. C'est un état assez fréquent (1,3 % des enfants scolarisés dans des écoles de Hong Kong <sup>[3]</sup>, 4 % chez des enfants scolarisés en Roumanie <sup>[9]</sup>). Le début a lieu dans la moitié des cas au cours de la première décennie <sup>[10]</sup>

## Tableaux cliniques

### KÉRATOSE PILAIRE SIMPLE

La peau comporte des petites aspérités, monomorphes, kératosiques. À la palpation, on sent une rugosité et des petites aspérités sur la face latérale des bras (fig 1) et parfois sur la face antérieure des cuisses, les fesses ou le visage ; d'autres localisations sont possibles (fig 2) ; des formes diffuses existent. Ces lésions sont asymptomatiques. Les filles sont atteintes plus souvent : 61 % de femmes pour 39 % d'hommes <sup>[10]</sup>. Le début a lieu souvent dans la petite enfance. La peau est le plus souvent sèche. Il y a une aggravation l'hiver et une amélioration l'été dans près de la moitié des cas <sup>[10]</sup>. Une amélioration au cours de la vie est constatée dans 35 % des cas, mais au contraire une aggravation est constatée dans 22 % des cas <sup>[10]</sup>

### KÉRATOSE PILAIRE À ÉVOLUTION ATROPHIANTE

Plusieurs entités sont caractérisées par une hyperkératose folliculaire avec inflammation suivie d'une atrophie. Les différences entre elles sont assez minimes.



1 Kératose pileaire du bras chez un enfant.

### ■ Kératose pileaire rouge

Elle est en général familiale. Les papules sont rouges (fig 3, 4). Elles deviennent souvent discrètement atrophiques à l'âge adulte. Une forme particulière est l'ulérythème ophryogène, prédominant aux joues et aux sourcils, dans ces cas survient secondairement une alopecie des sourcils. Les joues sont rouges en permanence. Cet aspect est trouvé dans plusieurs maladies génétiques en particulier le syndrome de Cornelia de Lange <sup>[2]</sup> qui comporte en particulier petite taille, retard mental, microcéphalie, hirsutisme, sourcils épais.

### ■ Atrophodermie vermiculée

C'est un stade évolutif. Autour de chaque orifice pileaire on observe une petite dépression. Cela peut être observé sur le visage, sur le dessus des mains, les joues les régions préauriculaires préférentiellement. La cause est inconnue soit idiopathique, soit dans

Gérard Lorette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service de dermatologie, CHU Trousseau, avenue République-Chambray, 37044 Tours cedex 01, France.



2 Kératose pilaire du sein chez une adulte.



4 Kératose pilaire rouge de la joue chez un enfant de 7 ans.



3 Kératose pilaire rouge du bras chez un bébé de 13 mois.

Histologie

Une biopsie est en général inutile. L'examen histologique montrerait pour chaque élément un volumineux bouchon corné dilatatant et obstruant l'ostium du follicule pilosébacé. Une réaction inflammatoire périphérique est possible, avec fibrose ou infiltrat granulomateux.

Physiopathologie

Un facteur génétique est habituel ; une atténuation survient souvent à l'âge adulte. Des kératoses pilaires peuvent être consécutives à des produits appliqués sur la peau : goudrons, huiles, voire, mais c'est exceptionnel, certains cosmétiques. En pratique, des facteurs externes sont rarement incriminés, la cause de la création de bouchons cornés n'est pas bien connue, mais correspond à un trouble de la kératinisation.

Étiologies

La kératose pilaire isolée est souvent familiale, transmise sur le mode autosomique dominant. La kératose pilaire fait partie du tableau de plusieurs maladies génétiques.

SYNDROME DE NOONAN

Il réalise un aspect phénotypique proche du syndrome de Turner, mais en l'absence d'anomalies chromosomiques. Le syndrome cardiofaciocutané est proche du syndrome de Noonan, s'il n'en est pas une variante : il comporte aussi une kératose pilaire.

SYNDROME DE FAIRBANKS

Il associe un ulérythème ophryogène, une kératodermie palmoplantaire en aires, des dystrophies unguéales, des dysplasies épiphysaires, des dystrophies de la cornée. Une association à un monilethrix (alternance de nouures et de strictions à l'examen des cheveux en lumière polarisée), à une koïlonychie familiale est possible [12].

le cadre d'une maladie génétique : syndrome de Bazex, chondrodysplasie ponctuée. On regroupe en général sous le nom de *keratosis pilaris atrophicans faciei* (kératose pilaire atrophiante de Vinger) l'ensemble ulérythème ophryogène et atrophodermie vermiculée

■ Kératose spinulosique décalvante de Siemens

La kératose pilaire diffuse du cuir chevelu évolue vers une alopecie également diffuse, les cils et les sourcils chutent et sont remplacés par des petits cônes hyperkératosiques. Une photophobie liée à une kératite est possible. Le début a lieu dans l'enfance. La survenue est sporadique ou de transmission récessive liée à l'X.

**PACHYONYCHIE CONGÉNITALE**

Elle associe une dysplasie unguéale, une hyperkératose palmoplantaire, une kératose pilaire [4].

**ACROKÉRATOSE VERRUCIFORME DE HOPF**

Elle est caractérisée par des papules des doigts simulant des verrues planes, des ponctuations translucides des paumes et des plantes, une kératose pilaire inconstante.

**AUTRES**

- Un ulérythème ophryogène et une kératose pilaire ont été décrits en cas de monosomie 18 p [13].
- L'association syringomes éruptifs, grains de milium, hypotrichose, trichoépithéliomes, basaliomes, cyanose, anomalies des fibres élastiques constitue le syndrome Rombo.
- Une kératose pilaire est fréquente chez les sujets ayant une dermatite atopique (DA). Il s'agit d'un des critères de DA dans la classification de Hanifin et Rajka. Dans une étude, elle n'a cependant pas été trouvée, en l'absence d'ichtyose, plus fréquemment que chez les témoins [8]. Elle est fréquemment associée à l'ichtyose vulgaire [8].
- En cas de monilethrix caractérisé par des nodules répartis régulièrement sur les cheveux, une fragilité existe au niveau de ces nodules. Dans les zones où les cheveux sont cassés très courts, en particulier dans la région occipitale, il existe une kératose folliculaire limitée au cuir chevelu.
- Une kératose pilaire est un des signes du syndrome d'Olmstedt qui comporte une kératodermie palmoplantaire très épaisse, des plaques kératosiques péri-orificielles une alopecie diffuse. Une association inédite keratodermie, hypotrichose, leuconychie totale, kératodermie palmoplantaire, plaques hyperkératosiques a été décrite [1].
- Une kératose pilaire est une manifestation inconstante des dysplasies ectodermiques. Elle a aussi été décrite au cours de la dysplasie héréditaire mucoépithéliale. Celle-ci est caractérisée par des plaques très rouges des muqueuses, une kératose pilaire, une kératite, une cataracte, une photophobie, une diminution de l'acuité visuelle, une alopecie non cicatricielle, des infections cutanées et muqueuses récurrentes, des bulles d'emphysème pulmonaires ; la cause est une dyskératose et une déhiscence des cellules épithéliales [11].
- Des troubles nutritionnels, en particulier un déficit en vitamine A (ou phrynodermie), B, ou C peuvent être responsables d'une kératose pilaire.

**Diagnostic différentiel**

Certaines ichtyoses sont à prédominance folliculaire c'est le principal diagnostic différentiel. L'ichtyose folliculaire est de survenue précoce (à la naissance ou dans les premières années de vie). La transmission est autosomique dominante. La différenciation clinique et histologique avec une forme profuse de kératose pilaire peut être très difficile [5].

On peut discuter aussi le lichen nitidus, le lichen spinulosum, la maladie de Darier, le pityriasis rubra pilaire. Le pityriasis rubra pilaire comporte une kératodermie orangée, une hyperkératose du cuir chevelu, des placards hyperkératosiques des convexités avec souvent quelques papules kératosiques en bordure. En cas de doute, l'examen anatomopathologique permet de faire la différence.

Des lymphomes T peuvent exceptionnellement avoir une présentation sous forme de kératose pilaire. [6]

Il existe des formes folliculaires de psoriasis, de syphilis. La dermatomyosite peut s'accompagner de plaques de kératose pilaire ; dans le type Wong, ces kératoses sont nombreuses et peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition d'autres signes de dermatomyosite.

**Traitements**

Ils ont pour but une amélioration fonctionnelle, rendre la peau plus douce au palper. Cette amélioration n'est que temporaire et nécessite un traitement régulier. Dans les formes modérées, aucun traitement n'est nécessaire sauf demande expresse du patient.

Les traitements locaux sont suffisants dans les formes limitées. On associe des bains émollients, des topiques émollients (contenant en particulier de l'urée), des traitements locaux décapants (contenant en particulier de l'acide salicylique à 10 ou 20 %) sur des étendues limitées. Une préparation de calcipotriol a été essayée, elle a été sans effet [7].

Un traitement général est le plus souvent inutile, dans ce cas on utilise l'isotrétinoïne ou l'acitrétine mais avec des résultats incomplets.

Le laser à colorant pulsé a été utilisé dans les kératoses pilaires atrophiantes avec des énergies comprises entre 6 et 7,5 joules/cm<sup>2</sup>. Une amélioration de l'érythème a été mise en évidence en comparant des scores, la rugosité cutanée a aussi été améliorée mais pas dans tous les cas.

**Références**

- [1] Basaran E, Yilmaz E, Alpsoy E, Yilmaz GG. Keratoderma, hypotrichosis and leuconychia. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 636-8
- [2] Florez A, Fernandez-Redondo V, Toribio J. Ulerythema ophryogenes in Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr Dermatol* 2002 ; 19 : 42-5
- [3] Fung WK, Lo KK. Prevalence of skin disease among school children and adolescents in a Student Health Service center in Hong Kong. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 440-6
- [4] Gassia V, Restoueix C, Bonafé JL. Conduite à tenir devant une kératose pilaire. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; 118 : 69-76
- [5] Hazell M, Marks R. Follicular ichthyosis. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 101-9
- [6] Hodak E, Feinmesser M, Segal T, Yosipovitch G, Lapidoth M, Maron L et al. Follicular cutaneous T-cell lymphoma : a clinicopathological study of nine cases. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 315-22
- [7] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, Van DeKerkhof PC, Esmann J, Sorensen LH et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinisation. Results of a randomised, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 556-60
- [8] Mevorah B, Marazzi A, Frenk E. The prevalence of accentuated palmoplantar markings and keratosis pilaris in atopic dermatitis, autosomal dominant ichthyosis and control dermatological patients. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 679-85
- [9] Popescu R, Popescu CM, Williams HC, Forsea D. The prevalence of skin conditions in Romanian school children. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 891-6
- [10] Poskitt L, Wilkinson JD. Natural history of keratosis pilaris. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 711-3
- [11] Scheman AJ, Ray DJ, Witkop CJ, Dahl MV. Hereditary mucoepithelial dysplasia. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 351-7
- [12] Thai KE, Sinclair RD. Keratosis pilaris and hereditary koilonychia without monilethrix. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 627-9
- [13] Zouboulis CC, Stratakis CA, Rinck G, Wegner RD, Gollnick H, Orfanos CE. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris in a child with monosomy 18 p. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 172-5





# Maladie de Darier

JL Estival  
MC Marcilly  
P Combemale

**Résumé.** – La maladie de Darier est une génodermatose rare transmise en dominance autosomique, de pénétrance plus ou moins complète et d'expressivité variable au sein de chaque génération. Elle associe des lésions papulokératosiques principalement folliculaires, prédominant sur les zones séborrhéiques, et une atteinte acrale particulière avec des lésions unguéales très évocatrices. Ce trouble de la kératinisation est histologiquement caractérisé par une acantholyse suprabasale et une dyskératose particulière, avec formation de corps ronds et de grains. L'évolution est chronique, marquée par la survenue de surinfections bactériennes ou virales. Les poussées s'observent pendant la saison chaude et sont déclenchées par la chaleur, l'exposition solaire et la sudation. Des rémissions sont cependant possibles. Les rétinoïdes de synthèse constituent le traitement de référence, mais leur tolérance en limite l'utilisation. Les formes localisées ou peu sévères font appel à un traitement local néanmoins sans influence sur le cours de la maladie. La connaissance de cette maladie a connu des avancées importantes ces dernières années, avec la localisation du gène responsable sur le bras long du chromosome 12. Plus récemment, l'identification du gène ATP2A2 codant pour une pompe à calcium (SERCA2) a permis de proposer un modèle étiopathogénique sur la base d'anomalies du signal calcique. Ces variations de concentration intracellulaire de calcium interviendraient de manière directe ou non dans l'organisation de la plaque desmosomale, et seraient responsables de l'acantholyse.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Darier, génodermatose, gène ATP2A2, pompe à calcium SERCA2, dyskératose acantholytique, formes segmentaires, rétinoïdes.

## Introduction

La maladie de Darier a été décrite de façon indépendante en 1889 par Darier, sous le nom de psorospermosse folliculaire végétante et par White, sous celui de kératose folliculaire. C'est une génodermatose rare, transmise en dominance autosomique, associant des lésions papulokératosiques prédominant sur les zones séborrhéiques et une atteinte acrale avec des lésions unguéales caractéristiques. Ces dernières années, les progrès en génétique et en biologie moléculaire sont à l'origine d'importantes avancées, grâce à la découverte du gène ATP2A2 sur le chromosome 12<sup>[19]</sup>, puis de son implication dans le mécanisme pathogénique, faisant intervenir une pompe à calcium adénosine triphosphate (ATP)ase dépendante<sup>[85]</sup>. Ces travaux ont aussi permis d'expliquer les formes localisées, surtout segmentaires, par la théorie du mosaïcisme cellulaire.

## Épidémiologie

La maladie de Darier est une génodermatose peu fréquente avec un sex-ratio proche de 1. Sa prévalence est variable : de 1/100 000 en Scandinavie à 1/36 000 dans le nord-est de l'Angleterre<sup>[77]</sup>.

L'incidence est estimée à quatre nouveaux cas par million d'habitants tous les dix ans<sup>[12]</sup>. Les premières manifestations apparaissent entre 6 et 20 ans, avec un pic à la puberté pouvant être en rapport avec des modifications de l'excrétion sébacée ou sudorale et de la flore cutanée, mais la maladie peut se révéler à tout âge<sup>[12]</sup>. Les formes sporadiques sont rapportées dans 29 % des cas chez les 163 patients de Burge<sup>[12]</sup>. Une étude récente retrouve 14 % de mutations spontanées dans la population écossaise<sup>[95]</sup>.

## Clinique

### FORME CLASSIQUE

La maladie de Darier se présente de prime abord sous la forme de nappes brunâtres à contours irréguliers, émiettés, à surface rugueuse et sèche. C'est à la périphérie que l'on retrouve la lésion élémentaire : la *papule cornée* caractéristique.

La lésion élémentaire est en effet une papule kératosique de 1 à 3 mm de diamètre, qui débute par une petite élevure punctiforme de couleur peau normale, puis se recouvre d'une croûte brunâtre ou grisâtre, de siège non exclusivement folliculaire<sup>[21]</sup>. Son arrachage laisse une petite dépression infundibuliforme. Leur confluence aboutit à la formation de vastes placards papulokératosiques et croûteux souvent prurigineux (88 %), donnant à la peau un aspect sale, « crasseux » et rugueux à la palpation. L'odeur désagréable, secondaire à la macération et à la prolifération bactérienne, est à l'origine d'un handicap social parfois important (44 %)<sup>[12]</sup>.

Jean-Louis Estival : Assistant.

Patrick Combemale : Chef de service.

Service de dermatologie (docteur Combemale), hôpital Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69275 Lyon cedex 03, France.

Marie-Cécile Marcilly : Chef de clinique-assistante, service de dermatologie (professeur Perrot), hôpital de l'Antiquaille, 1, rue de l'Antiquaille, 69321 Lyon cedex 05, France.



**1** Papules kératosiques des faces latérales du cou et de la région médioclaviculaire.



**3** Lésions typiques du front et de la lisière du cuir chevelu.



**2** Atteinte de la région médiodorsale.



**4** Papules kératosiques et érosives des régions rétroauriculaires (collection du professeur Bernard, hôpital Robert Debré, Reims).



**5** Lésions végétantes des grands plis (collection du professeur Bernard, hôpital Robert Debré, Reims).

Il existe aussi des taches pigmentées lenticulaires jaunes brunâtres non kératosiques bien limitées siégeant en périphérie des plaques, et pouvant aboutir par confluence à une mélanodermie diffuse. Elles semblent indépendantes des formations kératosiques mais, dans certains cas, elles sont aussi une forme évolutive (précoce ou tardive) des lésions kératosiques.

Les lésions prédominent au niveau des régions séborrhéiques (92 %), médioclaviculaires (87 %) (fig 1) et médiodorsales (85 %) (fig 2), la lisière du cuir chevelu, particulièrement le front (84 %) (fig 3), les faces latérales du cou et la région sus-claviculaire (82 %), les tempes, la région rétroauriculaire (fig 4) et les oreilles (58 %) [12]. L'atteinte des grands plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, région anogénitale) est fréquente, mais modérée dans huit cas sur dix ; à l'opposé, les formes sévères avec lésions végétantes, papillomateuses (fig 5) et suintantes, sont rencontrées dans 6 % des cas [12].

Les lésions des extrémités sont très fréquentes (96 %) et peuvent être la première manifestation de la maladie, notamment chez l'enfant [12]. Dans d'autres cas, elles en sont l'unique expression et réalisent alors la maladie de Darier acrale [5, 42, 77], mais cette forme peut secondairement se compléter [20].





6 Papules kératosiques du dos des mains comparables à des verrues planes.



7 Dépressions punctiformes palmaires (pits).

Trois localisations sont évocatrices :

- sur *le dos des mains* et plus rarement des pieds, on observe des lésions papuleuses, gris jaunâtre ou de la couleur de la peau normale, parfois kératosiques comparables à des verrues planes (fig 6). Ces papules kératosiques (48 %) peuvent évoquer également une épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky et Lutz, un syndrome de Cowden ou, le plus souvent, une acrokératose verruciforme de Hopf [33]. Dans ce dernier cas, l'histologie rectifie le diagnostic en ne retrouvant ni dyskératose ni acantholyse, mais une hyperkératose orthokératosique circonscrite en « clocher d'église » [5]. Ces lésions sont asymptomatiques, rarement prurigineuses et plus exceptionnellement douloureuses. Il ne semble pas exister d'aggravation au soleil [77] ;
- sur *les paumes et les plantes*, il existe très souvent de minuscules puits (*pits*) (fig 7) avec aspect d'hyperkératose ponctuée (84 %) ;
- sur *les ongles* (92 %), l'atteinte est caractéristique, réalisant une alternance de bandes longitudinales rouges sombres et blanches de la lunule jusqu'au bord libre de l'ongle (fig 8). Les ongles sont fragiles, ont un aspect strié (onychorrexhie) et présentent une encoche distale en V (onychoschizie) ainsi qu'une hyperkératose sous-unguéale cunéiforme occasionnant une gêne à l'habillage. Plus rarement, il a été décrit des hyperkératoses périunguéales, voire des



8 Stries longitudinales unguéales et onychoschizie.

périonyxis inflammatoires. L'atteinte unguéale est localisée en général à deux ou trois ongles, touchant plus les doigts que les orteils [12]. De façon anecdotique, on a rapporté des modifications des dermatoglyphes [4], deux cas d'hyperkératose palmoplantaire filiforme [86] ou des kératodermies plantaires diffuses ou circonscrites [96]. Des macules hémorragiques palmaires sont retrouvées dans 6 % des cas de la série de Burge ; exceptionnellement, ces lésions ont été la seule expression de la maladie au sein d'une famille consanguine [75].

## FORMES CLINIQUES

Toutes les formes cliniques peuvent s'observer, l'expression phénotypique est variable, allant de l'atteinte isolée des ongles à la forme floride de la maladie. Schématiquement, les lésions sont discrètes dans 26 % des cas, modérées dans 65 % des cas et sévères dans 9 % des cas [12].

### ■ Formes topographiques

En dehors de la forme acrale, certaines localisations donnent un aspect plus particulier.

#### Muqueuses

L'atteinte des muqueuses est présente dans 13 à 50 % des cas. Toutes les muqueuses malpighiennes peuvent être touchées : buccales, pharyngées, laryngées, œsophagiennes, bronchiques, anogénitales et rectales [87, 90]. L'atteinte buccale est la plus fréquente, prédominant sur les gencives, la face interne des joues, le palais membraneux plus que le palais osseux [98]. Il s'agit d'efflorescences blanchâtres punctiformes ou lenticulaires, mais parfois maculopapuleuses érythémateuses et ombiliquées [98]. Elles sont tantôt isolées, tantôt coalescentes en nappes d'aspect pavimenteux [9]. La langue peut être villosité ou fissurée ou blanche parsemée de points rouges. L'atteinte peut se localiser également au niveau des glandes et des canaux salivaires, responsables d'une hypersialorrhée ou d'une xérostomie, et parfois de lithiase sous-maxillaire ou parotidienne (8 %) [12]. La localisation aux muqueuses anogénitales est exceptionnelle, sous forme de papules rosées molles.

#### Cuir chevelu

L'atteinte est fréquente (69 %), et se caractérise par des placards squamocroûteux d'où émergent des cheveux intacts en bouquets ou en poils de brosse. Elle peut se limiter à de simples petites élevures cornées spinulosiques, ou au contraire être très étendue à surface verrouillée et plus rarement cérébriforme. L'alopécie reste exceptionnelle et doit faire rechercher une surinfection bactérienne [15].

### ■ Formes atypiques

Des formes inhabituelles de la maladie ont été rapportées de manière anecdotique dans la littérature :



**9** Forme segmentaire de type 1 ; lésions linéaires en bande abdominale et thoracique (collection du professeur Perrot, hôpital de l'Antiquaille, Lyon).



**10** Forme segmentaire de type 1 ; lésions linéaires apparues à l'âge de 14 ans (collection du professeur Perrot, hôpital de l'Antiquaille, Lyon).

– les formes *débutantes*, parfois trompeuses, sont marquées par une simple modification de couleur et de texture de la peau qui apparaît sale et rugueuse, par de petites élevures lichénoïdes peu kératosiques ou à type de verrues planes [21] ;

– les formes *vésiculobulleuses*, voire pustulobulleuses sont rares ; les bulles de petites tailles surviennent le plus souvent sur certaines plaques, mais peuvent se localiser en peau saine [93]. Ces lésions bulleuses sont parfois prédominantes, et leur rupture réalise des placards érodés suintants, croûteux à bordure circinée. Elles prédominent sur le cou et les grands plis, pouvant simuler une maladie de Hailey-Hailey. Les immunofluorescences directe et indirecte sont négatives, et ces bulles sont l'expression majeure des fentes acantholytiques. La macération, l'exposition solaire, la prise de rétinoïdes, un geste chirurgical sont des facteurs aggravants. L'important est d'éliminer avant tout une surinfection virale, notamment herpétique [70].

– les formes *dyschromiques* affectent principalement les mélanodermes [7]. Associées à une atteinte classique, ces maculopapules leucodermiques, hypopigmentées, prédominent au niveau du tronc et à la racine des membres chez l'enfant ou l'adolescent. Initialement considérées comme un phénomène postinflammatoire, ces lésions sont en fait des formes frustes, précoces de la maladie, comme le confirme l'histologie avec acantholyse dans les zones d'hypomélanose [72, 79] ;

– les formes *hyperkératosiques* sous forme de plaques verruqueuses, exophytiques siègent sur les faces d'extension des membres dans cinq observations [50]. L'atteinte isolée des mamelons et de la région aréolaire est également possible [28] ;

– les formes *hypertrophiques* malodorantes s'observent avant tout dans les grands plis et sont favorisées par la macération [12] ;

– les formes *comédoniennes*, essentiellement localisées à la face et sur le cuir chevelu, s'associent à des *pits* palmaires et à une onychopathie [23]. Les lésions ne sont pas aggravées par l'exposition solaire, et siègent également en zone non photoexposée. Elles sont à différencier d'une dyskératose acantholytique comédonienne [65].

### ■ Formes localisées et segmentaires

La maladie de Darier peut être localisée à une seule région tégumentaire [30], ou plus curieusement systématisée en bande ou

zoniforme. Ces formes segmentaires sont rares, et représentent environ 10 % des formes de la maladie [84]. L'âge de survenue est plus tardif, aux environs de 30-40 ans, sans prédominance de sexe [66]. L'atteinte cutanée est de sévérité variable, et se traduit par des lésions papulokératosiques unilatérales blaschkolinéaires [88] (fig 9, 10). Cependant, dans certains cas, il existe une atteinte unguéale, des *pits* palmoplantaires, des lésions papuleuses du dos des mains, voire une atteinte des muqueuses confortant son rattachement à la maladie de Darier [14, 49]. Ces lésions sont parfois aggravées par les ultraviolets B (UVB) ou la chaleur [62, 73]. Cette forme systématisée linéaire est appelée par Happle forme segmentaire de type 1 [45]. Elle s'expliquerait par une mutation postzygotique survenant précocement lors de l'embryogenèse (tableau I). La mutation postzygotique n'est pas transmissible, sauf s'il s'associe un mosaïcisme germinale [14, 99]. Mais à ce jour, il n'existe pas d'observation de descendant de patient atteint de forme segmentaire ayant une forme classique de maladie de Darier. De manière anecdotique, on a rapporté l'association à une agénésie rénale controlatérale [18] et à un syndrome de Gardner [78]. Plus intrigant sur le plan clinique sont cinq cas de maladie de Darier associant des lésions diffuses avec des zones de renforcement segmentaire [45]. Cette forme trouve son explication dans la théorie du mosaïcisme qu'Happle individualise sous le nom de forme segmentaire de type 2 (fig 11).

Le principal diagnostic différentiel, mais qui pose un problème nosologique, est le nævus acantholytique et dyskératosique à disposition linéaire, dont l'aspect clinique et histologique est identique à la maladie de Darier segmentaire [12]. Happle a été le premier à suggérer que cet hamartome serait une forme segmentaire de la maladie de Darier. Cette hypothèse a été confortée par la découverte de la mutation du gène ATP2A2 dans les nævus acantholytiques et dyskératosiques blaschkolinéaires. La mutation n'a été détectée qu'en peau lésée. Elle est absente en peau saine et dans les leucocytes circulants [84]. Aussi, cette découverte confirmerait que le nævus acantholytique dyskératosique ne serait qu'une forme localisée segmentaire de la maladie de Darier [37, 66].

### Histologie

Bien que très évocateur, l'aspect histologique n'est absolument pas spécifique.



Tableau I. – La théorie du mosaïcisme selon Happle.

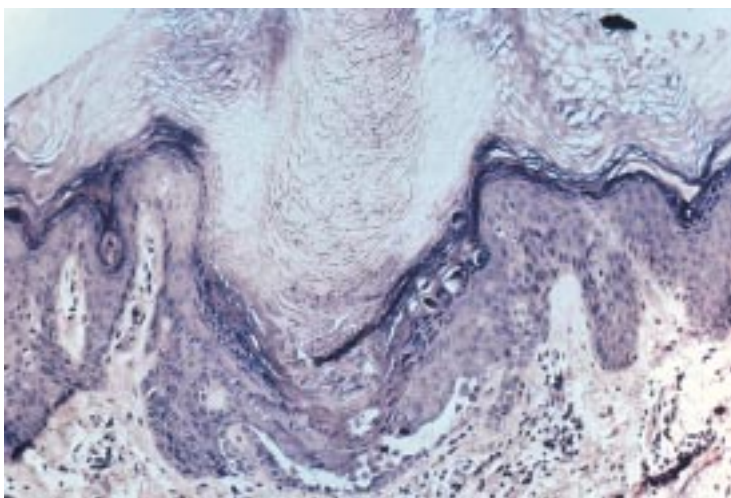
Forme segmentaire de type 1 <sup>[45]</sup>
La distribution blaschkolinéaire des lésions serait l'expression phénotypique d'une mutation somatique apparue sur une cellule à un stade précoce postzygotique. Cette cellule serait à l'origine d'un clone cellulaire porteur de la mutation à l'état hétérozygote, mais, compte tenu de la survenue tardive au cours de l'embryogenèse, elle n'est pas transmissible. Cependant, en cas de survenue plus précoce, les cellules gonadiques pourraient être affectées et transmettre alors un phénotype classique aux descendants (mosaïcisme germlinal) <sup>[98]</sup>
Forme segmentaire de type 2 <sup>[38, 58]</sup>
Elle s'expliquerait par la perte d'hétérozygotie pour un allèle déjà muté ; c'est donc l'existence, chez un individu ayant déjà une mutation hétérozygote, d'une deuxième mutation au stade embryonnaire ou postzygotique avec apparition d'une population de cellules homozygotes ou hémizygotés pour la mutation <sup>[38]</sup> . Il apparaît ainsi un renforcement de l'expression phénotypique sur une zone localisée. Cette perte de l'hétérozygotie a également été mise en évidence pour d'autres maladies dermatologiques comme la glomangiomatose ou les léiomyomatoses <sup>[36]</sup> .



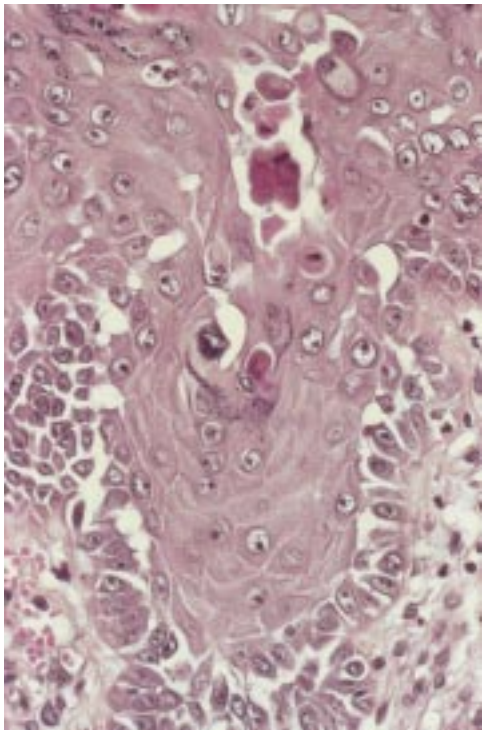
11 Forme segmentaire de type 2 (collection du professeur Perrot, hôpital de l'Antiquaille, Lyon).  
A. Atteinte classique de maladie de Darier.  
B. Zone de renforcement segmentaire chez la même patiente.

MICROSCOPIE OPTIQUE

On observe une acantholyse avec formation de fentes suprabasales qui s'étendent de façon irrégulière dans le stratum spinosum. À cette acantholyse s'associe une kératinisation précoce et anormale, aboutissant à la formation de cellules dyskératosiques dans le corps muqueux (corps ronds) et dans le stratum corneum (grains) (fig 12). Les *corps ronds* sont de gros kératinocytes dont le noyau est hyperbasophile, irrégulier, parfois pycnotique entouré d'un cytoplasme fortement éosinophile et vacuolisé. Ils siègent dans la partie supérieure du corps muqueux, dans la couche granuleuse et au sein des fentes (fig 13).



12 Aspect histologique d'une lésion papuleuse de maladie de Darier : hyperkératose, acanthose, présence de cellules dyskératosiques dans la couche granuleuse (corps ronds) et fente acantholytique suprabasale (collection du docteur Kanitakis, hôpital Édouard Herriot, Lyon).



13 Aspect histologique d'une lésion de maladie de Darier : kératinocytes à cytoplasme dense éosinophile et noyaux pycnotiques entourés d'un halo clair, présence de nombreux corps ronds dans le corps muqueux et fente acantholytique suprabasale (collection du docteur Kanitakis, hôpital Édouard Herriot, Lyon).

Les *grains* sont de petits kératinocytes au cytoplasme peu abondant, en général sans noyau. Ils sont présents au sein des fentes et dans la couche cornée. On observe également une papillomatose, et une hyperkératose associée à des bouchons de kératine au sein des follicules pilosébacés. Cependant, l'atteinte palmoplantaire ou des muqueuses prouve que l'affection n'est pas exclusivement folliculaire. Les lésions vésiculobulleuses correspondent à une accentuation du phénomène d'acantholyse. Aux niveaux acral et muqueux, le clivage et la dyskératose sont parfois discrets, nécessitant des coupes sérieées pour être mis en évidence <sup>[77]</sup>. Les formes hypertrophiques réalisent une prolifération pseudoépithéliomateuse s'enfonçant dans le derme <sup>[100]</sup>. Les fentes suprabasales sont remplies d'hématies dans les formes hémorragiques.

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

L'acantholyse résulte de la perte de la cohésion interkératinocytaire. La microscopie électronique met en évidence une atteinte du





**14** Aspect ultrastructural : densification périnucléaire des tonofilaments (T) dans les kératinocytes basaux en périphérie d'une fente acantholytique suprabasale (F). D : derme papillaire (collection du docteur Kanitakis, hôpital Édouard Herriot, Lyon).

système desmosome-tonofilaments avec raréfaction des desmosomes qui sont rudimentaires et isolés des tonofilaments. Le contact entre les kératinocytes s'établit surtout par des replis des membranes cytoplasmiques avec présence de fentes interkératinocytaires [29]. La dyskératose correspond à une agglutination des tonofilaments autour du noyau (fig 14), associée à des grains de kératohyaline dans la couche granuleuse. L'acantholyse précède la dyskératose, l'anomalie primitive se situant au niveau du complexe desmosome-tonofilaments.

### IMMUNOHISTOCHEMIE

Il existe un marquage cytoplasmique diffus des protéines de la plaque desmosomale (desmoplakine 1, 2 et plakoglobine) au sein des cellules acantholytiques [41]. Les jonctions d'adhérence (vinculine) et les jonctions gap (connexine) apparaissent préservées [40]. Les cadhérines desmosomales (desmoglérine et desmocolline) sont également exprimées dans le cytoplasme de la plupart des cellules acantholytiques [41]. L'aspect du marquage semble dépendre du stade de l'acantholyse ; il est granuleux quand les lésions sont précoces, puis diffus à un stade plus tardif [52]. En affinant la technique, Hakuno et Kowalewski ont récemment démontré que le marquage concernait en fait les épitopes intracellulaires des cadhérines desmosomales (desmoglérine 1, 3, desmocolline) [35, 52]. Hakuno a également mis en évidence une atteinte des épitopes extracellulaires de la E-cadhérine des jonctions d'adhérence. La dissociation des domaines intra- et extracellulaires des cadhérines desmosomales et classiques (E-cadhérine) serait caractéristique de l'acantholyse dans la maladie de Darier et dans le pemphigus bénin familial. Elle n'est pas retrouvée dans le pemphigus vulgaire [35]. Récemment, on a observé que la P-cadhérine, protéine majeure des jonctions d'adhérence, était exprimée à la surface des kératinocytes basaux et suprabasaux en peau périlésionnelle, alors qu'elle était uniquement localisée à la couche basale en peau non lésionnelle. Cette surexpression de la P-cadhérine serait liée à des variations de flux calciques [34].

## Maladies associées

Les maladies associées sont relativement rares et dominées par les troubles neurologiques : épilepsie, retard mental, encéphalopathie, atrophie cérébrale et manifestations psychiatriques (troubles de l'humeur, dépression, schizophrénie, psychose maniacodépressive et suicide) [12, 22, 63]. Le handicap causé par la maladie est un facteur supplémentaire de repli sur soi et d'isolement [39]. Les études génétiques n'ont pas encore mis en évidence de profil mutationnel spécifique, mais cela reste très discuté [76, 81]. On a également rapporté

de manière non spécifique des anomalies génito-urinaires (agénésie rénale et testiculaire) [60], oculaires (lésions cornéennes, rétinites pigmentaires) [12], deux cas de pelvispondylite rhumatismale [2], des taches café-au-lait sans autre élément pour une neurofibromatose [92], des anomalies osseuses (déminalisation, kystes osseux diaphysaires) [31] et de multiples kystes épidermoïdes [64]. Il ne semble pas exister de prédisposition particulière aux tumeurs, bien que l'on ait observé des carcinomes sur des lésions cutanées de Darier (carcinome basocellulaire ou épidermoïde) [24, 82] ou muqueuses (cancer de l'œsophage) [90]. L'association à un dermatofibrosarcome est probablement fortuite [56].

## Évolution

Dans la majorité des cas, l'évolution est chronique, alternant des périodes de stabilisation et des poussées spontanées ou provoquées. Cependant dans deux cas sur trois, la maladie s'améliore avec l'âge ou demeure stationnaire ; à l'inverse, on assiste plus rarement à une aggravation progressive des lésions, mais le pronostic vital reste favorable. Différents facteurs peuvent favoriser les poussées.

### STRESS (43 %), CHALEUR, SUDATION ET SOLEIL

La photosensibilité est fréquente (un cas sur deux dans la série de Burge) [12] mais le caractère photodéclenché est plus rare [73]. L'apparition de lésions en peau saine après exposition à doses infraérythémales en UVB plaide en faveur d'une action directe du rayonnement sur la dermatose, car elles surviennent en dehors de tout érythème actinique [69, 73]. À doses supraérythémales (10 doses érythémateuses minimales [DEM]), l'induction des lésions est en rapport avec un phénomène de Koebner. En revanche, les UVA n'ont aucune influence [69]. De façon paradoxale, le soleil peut améliorer les lésions dans 6 % des cas [12].

### MÉDICAMENTS

Des poussées sont parfois observées après une anesthésie générale ou la prise de lithium. Pour ce dernier, le mécanisme est incertain, mais la diminution d'acide adénosine monophosphorique (AMP) cyclique kératinocytaire, induite par le lithium, entraîne une prolifération épidermique [80]. Des précautions d'emploi sont donc nécessaires, en cas d'association de maladie de Darier à une psychose maniacodépressive [12].

### AUTRES

Les règles, la grossesse et la ménopause ne semblent pas être des facteurs aggravants. Dans certains cas, la prise d'œstrogènes permettrait le contrôle des poussées déclenchées par les cycles [67].

## Complications

Le retentissement psychologique est variable ; le handicap social est surtout marqué à l'adolescence (63 %) en raison du caractère parfois affichant de la maladie, et de la gêne secondaire à la macération (44 %). À l'âge adulte, l'activité professionnelle n'est perturbée que dans 16 % des cas [12]. Les complications sont principalement infectieuses, et sont suspectées en cas d'aggravation brutale et douloureuse des lésions [9]. Il existe une sensibilité particulière aux infections virales, notamment herpétiques (14 %) [12], avec apparition d'un tableau de pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg parfois généralisé [42, 70]. Des infections à coxsackie A16, réalisant le même tableau clinique, ont également été rapportées [17]. Les surinfections mycosiques trichophytiques et bactériennes sont possibles ; la colonisation des lésions kératosiques est en fait fréquente [12]. La persistance intrakératinocytaire de *Staphylococcus aureus* est à l'origine d'infections répétées et d'échecs thérapeutiques aux antibiotiques [101]. Cette susceptibilité aux infections résulterait plus

de la perte de l'effet barrière de la peau, que d'une réelle anomalie de l'immunité. En effet, il n'existe pas d'altération immunitaire constante et significative [15, 70, 71], bien que certains auteurs aient rapporté un déficit de l'immunité cellulaire [48]. Ces poussées inflammatoires d'origine infectieuse sont à distinguer d'une eczématisation ou d'une irritation secondaires à l'application de topiques, notamment antiseptiques.

## Diagnostic différentiel

Chez l'adolescent, les formes modérées sont parfois confondues avec une acné ou une dermite séborrhéique, mais les principaux diagnostics différentiels sont la maladie de Hailey-Hailey, la maladie de Grover et, à un moindre degré, la maladie de Galli-Galli.

### MALADIE DE HAILEY-HAILEY (PEMPHIGUS CHRONIQUE BÉNIN FAMILIAL)

Cette dermatose acantholytique héréditaire à transmission autosomique dominante est due à une mutation sur un locus du chromosome 3 en position q21-24 [43] ; le gène *ATP2C1* codant pour une pompe à calcium ATPase dépendante a été récemment identifié [94]. La maladie débute à l'adolescence ou à l'âge adulte, et les lésions prédominent dans les plis et la région cervicale. Dans certains cas, l'atteinte peut être plus diffuse et affecter le tronc, les membres et le cuir chevelu. L'aspect clinique initial est celui de lésions vésiculobulleuses dont la rupture aboutit à la formation de plaques érosives et suintantes. Au niveau inguinal, ces placards sont parcourus de fissures en rhagades parallèles très caractéristiques. L'atteinte muqueuse est possible. Des bandes blanches isolées sans fragilité unguéale sont présentes dans 70 % des cas [10]. L'influence saisonnière est de règle et le handicap social parfois marqué, comparables à la maladie de Darier. Sur le plan histologique, l'acantholyse prédomine sur la dyskératose. L'immunofluorescence directe est négative.

### MALADIE DE GROVER (DERMATOSE ACANTHOLYTIQUE TRANSITOIRE OU PERSISTANTE)

Elle débute plus tardivement et touche classiquement l'homme de plus de 40 ans, généralement pendant la période hivernale. L'éruption est faite de papules érythémateuses ou violacées, ou de papulovésicules isolées ou regroupées en petites plaques. Elles prennent souvent l'aspect de kératose séborrhéique ou actinique irritée. Le prurit est fréquent et les lésions siègent dans la région dorsale, lombaire ou thoracique. La chaleur, la sudation, la fièvre, l'alitement, la période postopératoire sont des facteurs aggravants. Dans la plupart des cas, la maladie est transitoire, mais des récurrences sont possibles. La forme persistante est considérée par certains comme une forme fruste de maladie de Darier, mais aucune mutation du gène *ATP2A2* n'a été mise en évidence [74]. Sur le plan histologique, l'acantholyse peut reproduire l'image d'une maladie de Darier ou Hailey-Hailey. L'immunofluorescence directe est négative.

### MALADIE DE GALLI-GALLI

C'est une génodermatose rare qui se présente sous forme de nappes pigmentaires réticulées parsemées d'éléments papulokératosiques brunâtres, localisée au niveau des grands plis, du cou, des faces latérales du tronc et du dos des mains. Cet aspect clinique peut être trompeur d'autant qu'en histologie, il existe des fentes acantholytiques. Cependant, la localisation privilégiée au niveau des grands plis, l'aspect réticulé et l'absence de dyskératose à l'histologie permettent d'écarter facilement la maladie de Darier. Cette affection peu connue est considérée comme la variante acantholytique de la maladie de Dowling-Degos [8].

## AUTRES

Pour les formes topographiques, le dyskératome verruqueux solitaire, bien qu'ayant une image histologique similaire à celle de la maladie de Darier, reste une entité bien distincte.

Les formes localisées aux grands plis font discuter l'exceptionnel intertrigo acantholytique dyskératosique, dont l'authenticité reste discutée [55].

## Génétique

### CHROMOSOME

Au cours de la dernière décennie, le gène responsable a été localisé sur le chromosome 12 en position q 23-24,1 sans évidence pour une hétérogénéité de ce locus [19].

### GÈNE *ATP2A2*

Le gène *ATP2A2*, composé de 21 exons, de 20 introns et de deux sites d'épissage alternatifs s'étend sur 76 kb approximativement [85]. Il code pour une protéine appelée SERCA2 (sarcoendoplasmique calcium), fortement exprimée au niveau kératinocytaire.

### PROTÉINE SERCA2

#### ■ Structure

La protéine SERCA2 est une pompe à calcium localisée sur la paroi du réticulum endoplasmique et sur l'appareil de Golgi des kératinocytes et des fibroblastes. Cette pompe à calcium présente cinq domaines fonctionnels, dont quatre sont cytoplasmiques (un domaine de liaison du calcium, un domaine de phosphorylation, un domaine de fixation ou de liaison de l'ATP, un domaine charnière) et un domaine transmembranaire [57].

#### ■ Rôle

SERCA2 agit comme une pompe à calcium ATPase dépendante. Le calcium est localisé dans les compartiments extracellulaire (le cytosol) et intracellulaire (le réticulum endoplasmique). Le cytosol ayant habituellement une faible concentration de calcium, les échanges calciques se font du réticulum vers le cytosol selon un gradient de concentration. Ce flux de calcium est dénommé signal calcique. Une fois le signal terminé, le retour du calcium dans le réticulum endoplasmique se fait par l'intermédiaire d'une pompe à calcium ATPase dépendante comme SERCA2 [85]. L'énergie nécessaire au transport du calcium est libérée par hydrolyse de l'ATP.

### MUTATIONS DU GÈNE *ATP2A2*

Plus de 70 mutations ont été décrites au sein de 47 familles européennes différentes ou dans des cas sporadiques [102]. Elles s'étendent tout le long du gène *ATP2A2* et sont responsables d'altérations du fonctionnement des principaux domaines de la pompe à calcium. Selon Ruiz-Perez, il existe une majorité de mutations non-sens et faux-sens (cf glossaire). In vitro, ces altérations se manifestent par des dysfonctions des sites de fixation calcique [57] et des anomalies de phosphorylation. Ces mutations sont responsables le plus souvent de la synthèse d'une protéine tronquée ayant perdu son activité normale [85]. Un seul allèle ne suffit pas pour répondre aux besoins cellulaires. Ainsi, une diminution d'environ 50 % du produit du gène entraîne des manifestations au niveau phénotypique. Les effets de ces mutations sont donc compatibles avec le principe d'haplo-insuffisance, car seul l'allèle sauvage code pour une protéine normale, mais en quantité insuffisante [85]. Ce fait explique probablement le mode autosomique dominant de transmission de la maladie [83]. En général, il ne semble pas exister de lien entre le profil mutationnel et l'expression phénotypique de

la maladie, sauf pour certaines formes cutanées atypiques notamment hémorragiques, qui seraient associées aux mutations faux-sens [83]. Dans ce cas, les mutations seraient responsables, au sein des cellules endothéliales, de l'interruption de la fonction de SERCA2, et/ou de la synthèse de protéines mutantes ayant une action vasculaire [81].

### GÉNÉTIQUE ET FORMES PSYCHIATRIQUES

Pour les formes psychiatriques ou neuropsychiatriques, certains suspectent des mutations faux-sens surtout localisées sur la région 3' du gène, mais cela est très contesté [47]. Jacobsen, notamment, ne retient pas le gène de la maladie de Darier comme un gène de susceptibilité de la maladie bipolaire [46].

### APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE : RELATION ENTRE PROTÉINE ANORMALE ET PHÉNOTYPE CUTANÉ

Les observations réalisées lors d'études immuno-histochimiques et en microscopie électronique montrent que des anomalies qualitatives ou structurales des protéines desmosomales seraient impliquées dans les phénomènes d'acantholyse et les anomalies de la kératinisation. L'identification récente du gène ATP2A2 suggère la participation du signal calcique dans les mécanismes d'adhésion kératinocytaire et dans la formation des desmosomes. In vitro, les cellules épithéliales cultivées en présence d'anticorps inhibiteurs sélectifs des pompes à calcium ont des anomalies d'adhésion cellulaire. Plus précisément, on a pu mettre en évidence un retard du transport des desmoplakines vers la membrane cytoplasmique, et une altération des fonctions de régulation de phosphorylation ou de déphosphorylation de la desmoplakine [26]. Des travaux confirment le rôle du signal calcique dans la sélection des composants de la plaque desmosomale, dans l'assemblage des protéines ou dans l'ancrage des tonofilaments [3].

## Traitement

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif. Les mesures, uniquement suspensives, visent à améliorer la tolérance fonctionnelle tout en favorisant l'insertion socioprofessionnelle dans les formes graves. Des recommandations simples comme l'éviction solaire ou la photoprotection, le port de vêtements amples, doux en coton, l'usage de crèmes émollientes, la lutte contre la transpiration ont une action préventive contre les poussées. L'utilisation de faux ongles limite la gêne à l'habillage [12]. Le patient doit bénéficier d'une information claire sur l'évolution et les complications possibles de sa maladie. Un conseil génétique peut être utile dans certains cas, afin d'évaluer le risque de transmission.

### TRAITEMENTS LOCAUX

#### ■ Traitements symptomatiques

Les crèmes émollientes plus ou moins kératolytiques (urée, acide lactique) améliorent la trophicité cutanée et soulagent le prurit.

Les antibiotiques topiques peuvent lutter ponctuellement contre les surinfections.

Les corticoïdes locaux, utilisés sur de courtes durées, peuvent contrôler une eczématisation.

#### ■ Traitements spécifiques

Les *rétinoïdes topiques* : l'isotrétinoïne gel à la concentration de 0,05 % a été efficace en 3 mois en application biquotidienne, au prix d'une irritation locale parfois importante [11, 62]. Des concentrations supérieures à 0,1 % sont mal tolérées et sans bénéfice

supplémentaire [62]. Le tazarotène gel à 0,05 % (Zorac®) associé à un corticoïde topique améliorerait les lésions en 6 semaines [13]. Des résultats identiques sans dermocorticoïdes étaient obtenus à la concentration de 0,01 % [68]. L'adapalène gel à 0,1 % (Differine®) utilisé de façon ponctuelle a donné de bons résultats [16, 27]. Les émollients améliorent la tolérance cutanée des rétinoïdes qui sont déconseillés pendant la grossesse [9].

Le 5-fluoro-uracile à 1 % (Efudix®) a été efficace chez deux patients sous rétinoïdes oraux. La guérison des lésions était obtenue en 15 jours avec maintien à 6 mois. La résorption cutanée est faible (6 %) sans effet systémique notable [51].

Les essais sont contradictoires avec le calcipotriol (Daivonex®), efficace pour certains [91], très irritant pour d'autres [53]. Tous ces résultats méritent en fait d'être confirmés sur des séries contrôlées.

### TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

La *vitamine A* seule (50 000 UI/j) ou en association aux traitements locaux, a longtemps été le seul traitement proposé et d'efficacité variable, mais elle exposait aux risques d'hypervitaminose A [97].

Les *rétinoïdes* constituent le traitement de référence. Ils régulent la prolifération cellulaire, favorisent la différenciation épidermique et modulent l'expression des gènes kératinocytaires. L'acitrétine (Soriatane®) est prescrit à la dose initiale de 0,25 à 0,5 mg/kg/j. L'isotrétinoïne (Roaccutane®) utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j est moins contraignante chez la femme en période d'activité génitale [9]. Ces deux molécules semblent avoir une efficacité comparable, mais il n'existe actuellement pas d'étude comparative. Le bénéfice est maximal au bout de 2 à 3 mois, mais la fréquence des effets secondaires, souvent dose-dépendante, peut être un facteur limitant [77]. Ainsi, à moyen terme seulement, 60 % des patients poursuivent leur traitement [9]. Le but est donc d'obtenir une dose minimale efficace, généralement comprise entre 10 et 25 mg d'acitrétine. Les traitements séquentiels améliorent particulièrement la tolérance pendant la période estivale. L'étrétinate a été proposé en cas d'échec de l'acitrétine [6] mais il n'est plus disponible en France.

La *ciclosporine* (3 à 5 mg/kg/j) a des résultats contradictoires [54, 59, 89] et, malheureusement, ces traitements sont uniquement suspensifs.

L'efficacité des *acides gras essentiels* mérite d'être confirmée [25].

### TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Ce sont les seuls traitements radicaux qui exposent cependant au risque de Koebner ou de récurrence à plus long terme.

L'*exérèse chirurgicale* avec suture directe ou greffe de peau mince est possible dans les formes limitées.

La dermabrasion est efficace dans les lésions hypertrophiques des plis ; en région thoracique, elle expose au risque de chéloïde [103].

La *vaporisation au laser* CO<sub>2</sub> entraîne une cicatrisation lente [61] ; le *laser Erbium-YAG*, moins traumatisant, est indiqué dans le traitement des lésions récalcitrantes [1].

### INDICATIONS

Dans les formes modérées, seuls les traitements locaux (émollients, kératolytiques, antibiotiques, voire rétinoïdes topiques) sont utilisés.

Dans les formes étendues ou sévères, le traitement repose sur les rétinoïdes de synthèse, essentiellement l'acitrétine. Leur utilisation est difficile en cas de lésions érosives ou bulleuses, car ils peuvent accroître la fragilité cutanée.

Les formes hypertrophiques des plis répondent mal aux rétinoïdes et la chirurgie peut être nécessaire [9].



### Glossaire

- **Épissage** : en génétique, opération qui contribue à la maturation des acides ribonucléiques (ARN) messagers. Elle comprend l'excision des introns et la jonction des parties codantes ou exons pour établir la continuité du message.
- **Exons** : dans les gènes, il s'agit de parties de l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui codent pour un ou des fragments du message, ce qui les oppose aux introns, fractions d'ADN non codante.
- **Haplo-insuffisance** : synthèse en quantité insuffisante d'une protéine par la cellule.
- **Mosaïque** : présence, chez un même individu, de plusieurs populations cellulaires différentes, à la suite d'une anomalie survenue soit après la fécondation dans les premiers stades de division mitotique du zygote, soit au cours de la fécondation par digynie ou diandrie.
- **Mutation faux-sens** : remplacement d'un acide aminé par un autre dans le produit du gène.
- **Mutation non-sens** : remplacement d'un codon d'acide aminé par un codon stop.

En cas de complication, la corticothérapie orale à faible dose (20 à 40 mg/j) peut être indiquée dans les formes eczématisées étendues<sup>[32]</sup> et vésiculobulleuses<sup>[63, 93]</sup> après avoir éliminé une surinfection. Une antibiothérapie générale adaptée est prescrite en cas de surinfection bactérienne ; les surinfections herpétiques seront traitées par aciclovir.

Remerciements. – Nous tenons à remercier le professeur H Perrot (Hôpital de l'Antiquaille, Lyon) et le professeur P Bernard (hôpital Robert Debré, Reims) pour leur contribution iconographique, le docteur J Kanitakis (hôpital Édouard Herriot, Lyon) pour les clichés histologiques, le docteur S Ronger (Hôtel-Dieu, Lyon), et Mlle E Montvailler pour leur aide technique.

## Références

- [1] Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 423-427
- [2] Ben Taarit C, Turki S, Fazaa B, Kammoun M, Ben Maiz H. Maladie de Darier et spondylarthrite ankylosante : une nouvelle observation. *Rev Méd Interne* 1997 ; 18 : 821-822
- [3] Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium: a life and death signal. *Nature* 1998 ; 395 : 645-648
- [4] Blackwell D, Shuster S. Dermatoglyphics in Darier's disease. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 401-404
- [5] Blanchet-Bardon C, Durand-Delorme M, Nazzaro V, Bedane C, Mariano A, Mimoz C et al. Acrochéatose verruciforme de Hopf ou maladie de Darier acrale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 1229-1232
- [6] Bleiker TO, Bourke JF, Graham-Brown RA, Hutchinson PE. Etretnate may work where acitretin fails. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 368-370
- [7] Bleiker TO, Burns DA. Darier's disease with hypopigmented macules. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 913-914
- [8] Braun-Falco M, Volgger W, Borelli S, Ring J, Disch R. Galli-Galli disease : an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling-Degos disease? *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 760-763
- [9] Burge SM. Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 53-56
- [10] Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 275-282
- [11] Burge SM, Buxton PK. Topical isotretinoin in Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 924-928
- [12] Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 40-50
- [13] Burkhart CG, Burkhart CN. Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 (6 Pt 1) : 1001-1002
- [14] Cambiaghi S, Brusasco A, Grimalt R, Caputo R. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 (2 Pt 1) : 284-286
- [15] Choudry K, Charles-Holmes R, Vella EJ, Burge S. Scarring alopecia due to folliculitis decalvans in a patient with Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 307-308
- [16] Cianchini G, Colonna L, Camaioni D, Annessi G, Puddu P. Acral Darier's disease successfully treated with adapalene. *Acta Derm Venerol* 2001 ; 81 : 57-58
- [17] Claudy AL, Gaudin OG, Granouillet R. Pox virus infection in a Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1982 ; 7 : 261-265
- [18] Cox NH. Unilateral Darier's disease with contralateral renal agenesis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 634-635
- [19] Craddock N, Dawson E, Burge SM, Parfitt L, Mant B, Roberts Q et al. The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24. 1. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1941-1943
- [20] Darier J. La psorosperose folliculaire végétante. *Ann Dermatol Syphiligr* 1889 ; 10 : 597-612
- [21] Degos R. Maladie de Darier. In : Collection médico-chirurgicale à révision périodique. Dermatologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1953: 311-316
- [22] Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR, Schindt PJ. Suicidal ideation in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 196-198
- [23] Derrick EK, Darley CR, Burge SM. Comedonal Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 453-455
- [24] Downs AM, Ward KA, Peachey RD. Subungual squamous cell carcinoma in Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1997 ; 22 : 277-279
- [25] Du Plessis PS, Jacyk WK. Essential fatty acids in the treatment of Darier's disease. *J Dermatol Treat* 1998 ; 9 : 97-101
- [26] Duden R, Franke WW. Organization of desmosomal plaque proteins in cells growing at low calcium concentrations. *J Cell Biol* 1988 ; 107 : 1049-1063
- [27] English JC 3<sup>rd</sup>, Browne J, Halbach DP. Effective treatment of localized Darier's disease with adapalene 0,1 % gel. *Cutis* 1999 ; 63 : 227-230
- [28] Fitzgerald DA, Lewis-Jones MS. Darier's disease presenting as isolated hyperkeratosis of the breasts. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 290
- [29] Garat H, El Sayed F, Bazex J. Maladie de Darier. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 611-613
- [30] Gautam RK, Kar HK, Jain RK, Yadav TP, Bhardwaj M. Localized Darier's disease and its nosologic status. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 355-357
- [31] Gonzalez-Castro U, Vidal J, Castells A. Darier's disease with changes in the bones. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 46-47
- [32] Gordon PM, Shahidullah H, Humphreys F, Beveridge GW. Systemic steroids and eczematized Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 492
- [33] Hafner O, Vakildadeh F. Acrokeratosis verruciformis-like changes in Darier disease. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 572-576
- [34] Hakuno M, Akiyama M, Shimizu H, Wheelock MJ, Nishikawa T. Upregulation of P-cadherin expression in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 2001 ; 28 : 277-281
- [35] Hakuno M, Shimizu H, Akiyama M, Amagai M, Wahl JK, Wheelock MJ et al. Dissociation of intra- and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 702-711
- [36] Happle R. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1505-1509
- [37] Happle R. Back mutation mosaic: a new genetic principle. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 613-614
- [38] Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 449-451
- [39] Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY. Handicap in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 959-963
- [40] Hashimoto K, Fujiwara K, Harada M, Setoyama M, Eto H. Junctional proteins of keratinocytes in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 159-170
- [41] Hashimoto K, Fujiwara K, Tada J, Harada M, Setoyama M, Eto H. Desmosomal dissolution in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 488-501
- [42] Hur W, Lee WS, Ahn SK. Acral Darier's disease: report of a case complicated by Kaposi's varicelliform eruption. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 860-862
- [43] Ikeda S, Welsh EA, Peluso AM. Localisation of the gene whose mutations underlie Hailey-Hailey disease to chromosome 3q. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1147
- [44] Inada M, Shimizu H, Yamada S, Sasaki Y, Nishikawa T. Three cases of Darier's disease in a family showing marked heterogeneous clinical severity. *Dermatology* 1999 ; 198 : 167-170
- [45] Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000 ; 200 : 254-257
- [46] Jacobsen N, Friedman-Kien AE, Jones I, O'Donovan M, Owen M, Craddock N. Exclusion of the Darier's disease gene, ATP2A2 as a common susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2001 ; 6 : 92-97
- [47] Jacobsen N, Lyons I, Hoogendoorn B, Craddock NJ, Owen M. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1631-1636
- [48] Jegasothy BV, Humeniuk JM. Darier's disease: a partially immunodeficient state. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 129-132
- [49] Jorda E, Revert A, Montesinos E, Zayas A, Prats A. Unilateral Darier's disease. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 288-289
- [50] Katta R, Reed J, Wolf JE. Cornifying Darier's disease. *Int J Dermatol* 2000 ; 39 : 844-845
- [51] Knulst AC, de la Faille HB, van Vloten WA. Topical 5-fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 463-466
- [52] Kowalewski C, Mackiewicz W, Schmitt D, Jablonska S, Haftek M. Cell-cell junction in acantholytic diseases: junction proteins in nonimmune and autoimmune acantholysis. *Arch Dermatol Res* 2001 ; 293 : 1-11
- [53] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, van de Kerkhof PC, Esmann J, Sorensen LH et al. Efficacy, tolerability and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right-left comparative study. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 556-560
- [54] Larbre B, Nicolas JF, Thivolet J. Cyclosporine et maladie de Darier. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 310-311
- [55] Leverkus M, Rosse C, Brocker EB, Hamm H. Intertriginous acantholytic dyskeratosis: abortive form of Darier's disease or a specific entity? *Hautarzt* 1999 ; 50 : 733-738
- [56] Loche F, Carrière M, Schwarze HP, Thedenat B, Bazex J. Darier-White disease and dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatology* 1999 ; 199 : 279
- [57] MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca2+ transport by sarco (endo) plasmic reticulum Ca2+-ATPases. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 28815-28818
- [58] Marcilly MC, Hovnanian A, Bérard F, Balme B, Skowron F, Perrot H. Maladie de Darier segmentaire de type 2, troubles de l'humeur. Étude génétique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 (suppl 3) : S131
- [59] Martini P, Peonia G, Benedetti A, Lorenzi S. Darier-White syndrome and cyclosporin. *Dermatology* 1995 ; 190 : 174-175
- [60] Matsuoka LY, Wortsman J, McConnachie P. Renal and testicular agenesis in a patient with Darier's disease. *Am J Med* 1985 ; 126 : 617-620
- [61] McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RA. Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 893-897
- [62] McKenna KE, Walsh MY, Burrows D. Treatment of unilateral Darier's disease with topical isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 425-427
- [63] Mei S, Amato L, Gallerani I, Perrella E, Caproni M, Palleschi GM et al. A case of vesiculo-bullous Darier's disease associated with bipolar psychiatric disorder. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 673-676

- [64] Nabeshima M, Kumakiri M, Ohkawara A. Multiple epidermoid cysts in Darier's disease. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1163-1164
- [65] Nakagawa T, Masada M, Moriue T, Takaiwa T. Comedo-like acantholytic dyskeratosis of the face and scalp: a new entity? *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1047-1048
- [66] O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier disease. Implications for genetic studies. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1134-1138
- [67] Oostenbrink JH, Cohen EB, Steijlen PM, van de Kerkhof PC. Oral contraceptives in the treatment of Darier-White disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 442-444
- [68] Oster-Schmidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 603-604
- [69] Otley CC, Momtaz K. Induction of Darier-White disease with UVB radiation in a clinically photo-insensitive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 (5 Pt 2) : 931-934
- [70] Pantazi V, Potouridou I, Katsarou A, Papadogiorgaki TH, Katsambas A. Darier's disease complicated by Kaposi's varicelliform eruption due to herpes simplex virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 209-211
- [71] Patrizi A, Ricci G, Neri I. Immunological parameters in Darier's disease. *Dermatologica* 1989 ; 178 : 138-140
- [72] Peterson CM, Leshner JL Jr, Sanguenza OP. A unique variant of Darier's disease. *Int J Dermatol* 2001 ; 40 : 278-280
- [73] Plantin P, LeNoach E, Leroy JP, Gourouff H. Maladie de Darier localisée, récidivante et photo-induite suivant les lignes de Blaschko. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 393-395
- [74] Powell J, Sakuntabhai A, James M, Burge SM, Hovnanian A. Grover's disease, despite histological similarity to Darier's disease, does not share an abnormality in the ATP2A2 gene. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 658
- [75] Regazzini R, Zambruno G, DeFilippi C, Rosso R, Donadini A. Isolated acral Darier's disease with haemorrhagic lesions in a kindred. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 495-496
- [76] Ringpfeil F, Raus A, Di Giovanna JJ, Korge B, Hart W, Mazanti C et al. Darier's disease-novel mutations in ATP2A2 and genotype-phenotype correlation. *Exp Dermatol* 2001 ; 10 : 19-27
- [77] Romano C, Massai L, Alessandrini C, Miraccco C, Fimiani M. A case of acral Darier's disease. *Dermatology* 1999 ; 199 : 365-368
- [78] Romiti R, Arnone M, Sotto MN. Epidermal naevus with Darier's disease-like changes in a patient with Gardner syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 (2 Pt 2) : 380-382
- [79] Rowley MJ, Nesbitt LT, Carrington PR, Espinoza CG. Hypopigmented macules in acantholytic disorders. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 390-392
- [80] Rubin MB. Lithium-induced Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 674-675
- [81] Ruiz-Perez VL, Carter SA, Healy E, Todd C, Rees JL, Steijlen PM et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease: variant cutaneous phenotypes are associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1621-1630
- [82] Russo F, Perze-Bernal A, Camacho F. Darier's disease associated with basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 167-169
- [83] Sakuntabhai A, Burge SM, Monk S, Hovnanian A. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1611-1619
- [84] Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge SM, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 1144-1147
- [85] Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge SM, Monk S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier's disease. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 271-277
- [86] Salmon-Ehr V, Grosieux C, Derancourt C, Durlach A, Kalis B, Bernard P. Palmoplantar filiform hyperkeratosis with Darier's disease. Association or coincidence? *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 519-520
- [87] Salopek TG, Krol A, Jimbow K. Case report of Darier's disease localized to the vulva in a 5-year old girl. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10 : 146-148
- [88] Sanchez Bermejo C, Fernandez, Lopez E. A localized form of Darier's disease. *Cutis* 2000 ; 66 : 112-113
- [89] Shahidullah H, Humphreys F, Beveridge GW. Darier's disease: severe eczematization successfully treated with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 713-716
- [90] Shimizu H, TanKinoshita MT, Suzuki H. Darier's disease with esophageal carcinoma. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 470-472
- [91] Simonart T, Peny MO, Noel JC, de Dobbeleer G. Topical calcipotriol in the treatment of Darier's disease. *Eur J Dermatol* 1996 ; 6 : 36-38
- [92] Soroush V, Gurevitch AW. Darier's disease associated with multiple cafe-au-lait macules. *Cutis* 1997 ; 59 : 193-195
- [93] Speight EL. Vesiculobullous Darier's disease responsive to oral prednisolone. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 934-935
- [94] Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J et al. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca (2+) pump. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1131-1140
- [95] Tavadia S, Mortimer E, Munro CS. Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 107-109
- [96] Thappa DM, Garg BR. Darier's disease with circumscribed plantar keratoderma. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 139-140
- [97] Thappa DM, Jeevankumar B. Darier's disease with multiple verrucae. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 682-684
- [98] Tosti A, Fanti PA, Piraccini BM, Paganini P, Bettoli V, Ghedini G. Oral manifestations of Darier's disease: a clinical and pathological study. *Eur J Dermatol* 1996 ; 6 : 23-25
- [99] Venencie PY, Dallot A. Naevus épidermique dyskératotique et acantholytique : une forme mosaïque de la maladie de Darier ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 829-830
- [100] Verret JL, Leclech C, Peria P. Papules folliculaires. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-370-A-10, 1995 : 1-5
- [101] Von Eiff C, Becker K, Metze D, Lubritz G, Hockmann J, Schwarz T et al. Intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* small-colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with Darier's disease. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1643-1647
- [102] Yang Y, Li G, Bu D, Zhu X. Novel point mutations of the ATP2A2 gene in two Chinese families with Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 482-483
- [103] Zachariae H. Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 136

# Pityriasis rubra pilaire

E. Laffitte, D. Hohl

*Le pityriasis rubra pilaire est une dermatose hétérogène rare qui associe trois éléments sémiologiques à divers degrés : une papule cornée folliculaire, une kératodermie palmoplantaire orangée et des lésions érythématosquameuses parfois très étendues, avec des intervalles de peau saine. L'origine est toujours peu claire, avec dans la majorité des cas des facteurs déclenchants traumatiques ou infectieux, probablement sur un terrain prédisposé. Dans d'autres cas, on retrouve une association à des désordres immunologiques, ou bien dans des cas familiaux des anomalies génétiques de la kératinisation proche d'une ichtyose. Devant cette grande variabilité sémiologique, plusieurs classifications ont été proposées sur des critères cliniques et évolutifs. L'évolution est variable en fonction des formes cliniques. La prise en charge thérapeutique est mal codifiée et il n'y a pas d'essai thérapeutique disponible du fait de la rareté de la maladie. Les meilleurs résultats semblent cependant être obtenus avec les rétinoïdes oraux, avec en seconde ligne le méthotrexate et la ciclosporine. Les nouveaux inhibiteurs du tumor necrosis factor  $\alpha$  pourraient avoir un intérêt particulier dans l'avenir.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Pityriasis rubra pilaire ; Papule cornée folliculaire ; Kératodermie palmoplantaire ; Érythrodermie ; Rétinoïdes ; Méthotrexate ; Ciclosporine ; Anti-TNF $\alpha$ .

## Plan

■ Introduction	1
■ Historique et épidémiologie	1
■ Description clinique, classifications	2
Forme typique de l'adulte	2
Formes cliniques et classifications	2
■ Anatomopathologie	5
■ Diagnostic différentiel	5
■ Physiopathologie, étiologie	6
Origine métabolique	6
Origine génétique	6
Origine infectieuse	6
Autres facteurs déclenchants/associations pathologiques	6
Au total	6
■ Traitement	6
Traitements topiques	6
Photothérapie	6
Traitements systémiques	7
■ Conclusion	8

## ■ Introduction

Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est une pathologie, d'origine toujours peu claire, qui associe trois éléments sémiologiques à divers degrés : une papule cornée folliculaire, une kératodermie palmoplantaire orangée et des lésions érythématosquameuses.

Devant une grande hétérogénéité clinique, plusieurs classifications ont été proposées. L'évolution est variable en fonction des formes cliniques, le meilleur traitement étant les rétinoïdes oraux.

## ■ Historique et épidémiologie

Le PRP a été initialement décrit en 1835 par Claudius Tarral comme une forme clinique particulière de psoriasis. En 1856, Alphonse Devergie l'individualise comme entité séparée, et le nomme pityriasis pilaire ; enfin, Ernest Besnier étudie cette dermatose en détail et propose la terminologie définitive de pityriasis rubra pilaire [1, 2]. Une centaine d'années plus tard, en 1980, Griffiths propose une classification de travail qui, bien que toujours sujette à discussion, reste la classification la plus utilisée [3].

Il s'agit d'une dermatose rare, se voyant surtout chez les individus caucasiens avec une incidence estimée de 1/3 500 à 1/5 000 nouveaux patients dermatologiques au Royaume-Uni en 1980 [3], ce qui correspondrait à une prévalence de 1/500 000 habitants [4]. Il y a probablement des variations raciales, une incidence de 1/50 000 patients étant rapportée en Inde [5], voire même plus rare en Asie du Sud-Est [6, 7] ou dans la population noire [8]. Le sex-ratio est de 1 : 1, et il semble qu'il y ait deux pics de fréquence, un chez l'enfant pendant la première décennie, un second chez l'adulte aux alentours de la 4<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> décennie [3]. Il pourrait y avoir un troisième pic entre 16 et 19 ans [9]. La plupart des cas sont acquis et sporadiques. Des formes familiales ont été rarement rapportées [9-11], entre 0 et 6,5 % des PRP. Une étude des haplotypes *human leukocyte antigen* (HLA) réalisée sur 11 patients n'a pas retrouvé d'association particulière [12].



**Tableau 1.**  
Classification d'après Griffiths [2].

Type	Description	Clinique	Fréquence	Évolution	Remarques
I	Adulte, aigu	Lésions folliculaires Érythrodermie avec intervalles de peau saine Kératodermie palmoplantaire Extension céphalocaudale	55 %	Résolution en moins de 3 ans	Sporadique Lésions monomorphes, absence de cas familial
II	Adulte, atypique	Lésions folliculaires Érythrodermie incomplète Lésions ichtyosiformes ou eczématiformes Pas d'extension céphalocaudale	5 %	Chronique	Aspect variable, parfois psoriasiforme
III	Juvenile, aigu	Comme type I mais d'évolution plus rapide	10 %	Résolution en moins de 3 ans	Probablement identique au type I mais chez des enfants Origine para-infectieuse ?
IV	Juvenile, localisé	Lésions folliculaires des coudes et genoux	25 %	Variable	Reste localisé, l'origine est incertaine
V	Juvenile, atypique	Lésions folliculaires diffuses Aspect sclérodermiforme pieds et mains	5 %	Chronique	Parfois familial Probablement plusieurs entités dans cette catégorie

■ Description clinique, classifications

Forme typique de l'adulte

La forme typique de l'adulte, la plus fréquente, a été observée et décrite en détail [1-4, 13, 14]. Il y a trois éléments caractéristiques : une lésion élémentaire correspondant à une papule cornée folliculaire, une kératodermie palmoplantaire orangée et des lésions érythémateuses parfois très étendues, avec des intervalles de peau saine.

Le PRP est difficile à diagnostiquer en phase initiale. Les lésions débutent progressivement comme des macules érythémateuses légèrement squameuses sur la moitié supérieure du corps, associées à un prurit modéré dans 20 % des cas [15]. On constate par la suite une progression céphalocaudale avec apparition d'une kératodermie palmoplantaire et des papules folliculaires.

Au stade d'état, l'éruption comprend des papules folliculaires érythémateuses et kératosiques, confluentes donnant à la palpation une sensation de râpe. L'éruption peut s'étendre jusqu'à constituer une érythrodermie avec une teinte orangée et des espaces réservés de peau saine ponctués de papules folliculaires. Il peut y avoir une atteinte du visage avec une fine desquamation et un ectropion. Il n'y a pas d'atteinte systémique. La kératodermie palmoplantaire a un aspect lisse jaune orangé, et s'accompagne d'une atteinte sous-unguéale associant une coloration brunâtre, des hémorragies et une hyperkératose sous-unguéales, mais sans les autres signes d'atteinte unguéale psoriasique. L'atteinte muqueuse est rare.

On constate une régression spontanée dans 80 % des cas en 18 mois à 3 ans, tout en sachant que dans près de 10 % des cas, il n'y a pas de rémission [2].

Formes cliniques et classifications

Le PRP constitue vraisemblablement une entité hétérogène, et devant des présentations cliniques différentes, plusieurs classifications ont été proposées.

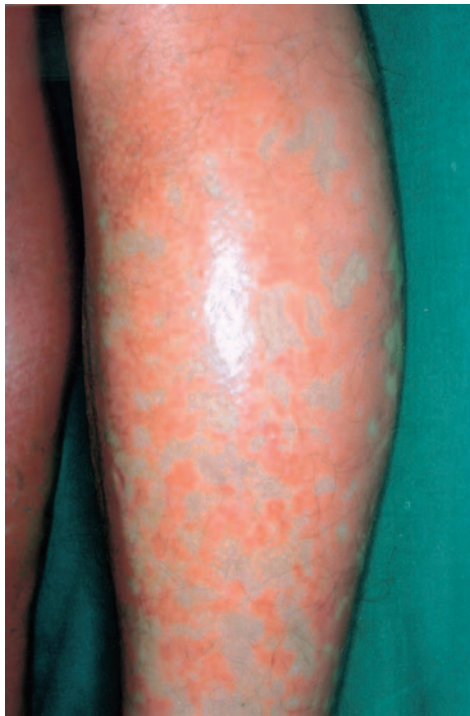
La classification de Griffiths (Tableau 1), élaborée en 1980 à partir d'une série d'une centaine de patients [3], est basée sur l'aspect clinique. Elle est celle la plus souvent utilisée et prend en compte les formes de l'enfant et de l'adulte. Elle comprend cinq types : les types I et II concernent l'adulte, les types III à V l'enfant.

- Type I : forme typique de l'adulte (Fig. 1-5).
- Type II : forme atypique de l'adulte. L'aspect clinique est moins caractéristique et l'évolution est moins favorable. Cette



**Figure 1.**  
A, B. Hyperkératose palmoplantaire orangée. Noter les lésions folliculaires des avant-bras.

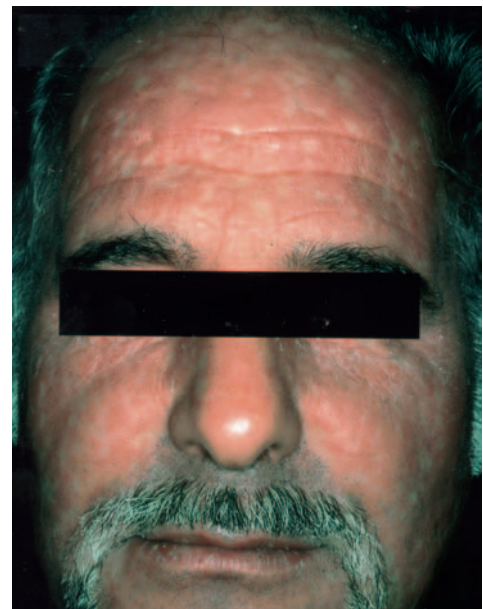
forme clinique se rapproche plus d'un psoriasis atypique avec une composante folliculaire marquée.



**Figure 2.** Érythème avec espaces réservés de peau saine.



**Figure 3.** Lésion du coude psoriasiforme associée à des lésions kératosiques folliculaires.



**Figure 4.** Atteinte érythémateuse finement squameuse du visage avec espaces réservés de peau saine.



**Figure 5.** Lésions folliculaires spinulosiques.

- Type III : forme typique de l'enfant (Fig. 6–9). La présentation clinique est similaire à la forme typique de l'adulte, mais l'évolution est plus rapide. L'âge de survenue est variable en fonction des séries ; entre 5 et 10 ans pour certains [15], mais un pic de fréquence entre 16 et 19 ans a été également observé [9].
- Type IV : forme localisée. Dans une série de plus de 100 cas rapportée par Griffiths, le type IV était le plus souvent observé. Il se développe principalement en période prépubertaire et n'évolue pas vers une forme généralisée. Dans une étude de 30 enfants avec PRP [9], 10 (33 %) étaient du type IV. Les zones les plus fréquemment touchées sont les coudes et les régions palmoplantaires 80 %, suivis des genoux (70 %), les ongles (50 %), les mains et les faces dorsales des pieds (30 %), et les jambes et les bras (20 %). Dans la

littérature réside une certaine controverse au sujet de l'évolution de ce type de PRP. Dans une étude de 29 cas de PRP juvénile rapportée par Gelmetti et al. [16], 68 % des 19 patients présentant le type IV guérissaient dans un délai de 3 ans, contre 32 % des patients évalués par Griffiths et al. pendant cette même période [3].

- Type V : forme atypique de l'enfant. C'est une forme généralisée, débutant tôt dans l'enfance avec une kératodermie palmoplantaire parfois sclérodermiiforme. Elle correspond à la majorité des cas familiaux et serait plutôt proche de désordres de la kératinisation de type ichtyose [11].

Un type VI a été plus récemment proposé, correspondant aux formes atypiques associées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [17].

D'autres classifications ont été proposées. Gelmetti et al. [16], dans une série de 29 cas pédiatriques, ne retrouvaient pas de corrélation entre l'extension de l'éruption et l'évolution. Ils ont proposé une classification basée sur la durée de l'éruption (Tableau 2) [16, 19], mais dont l'utilité est discutée par certains





**Figure 6.**  
**A, B.** Pityriasis rubra pilaire typique de l'enfant : atteinte du visage et du scalp.



**Figure 8.** Pityriasis rubra pilaire typique de l'enfant : papules folliculaires kératosiques du tronc.



**Figure 9.** Pityriasis rubra pilaire typique de l'enfant : lésions érythémato-squameuses du genou.



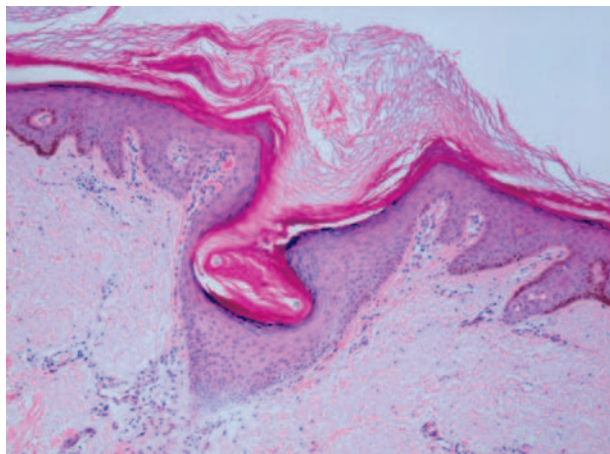
**Figure 7.**  
**A, B.** Pityriasis rubra pilaire typique de l'enfant : kératodermie palmoplantaire orangée.



**Tableau 2.**

Classification chez l'enfant d'après Gelmetti et al. [18].

Type	Durée pour obtenir une guérison	Fréquence
Aigu	< 6 mois	50%
Subaigu	< 1 an	10%
Chronique	> 1 an	40%
Héréditaire	Pas de guérison	Rare, non constaté dans cette série

**Figure 10.** Histologie. Hyperkératose folliculaire, parakératose périfolliculaire, acanthose épidermique, infiltrat lympho-histio-cytaire modéré périfolliculaire (hématoxyline-éosine x 100).

car elle apporte moins d'éléments pronostiques que la classification de Griffiths [20].

## ■ Anatomopathologie

L'histologie n'est pas spécifique, mais permet de différencier le PRP du psoriasis [1, 14, 21].

L'élément principal est une hyperkératose folliculaire s'enfonçant dans l'infundibulum pileaire et engainant le poil qui peut être atrophié, avec une parakératose périfolliculaire (Fig. 10). L'épiderme adjacent est l'objet d'une acanthose modérée. On constate parfois une discrète spongieuse épidermique avec un infiltrat lymphohistiocytaire modéré périfolliculaire et périvasculaire dans le derme. À l'inverse du psoriasis, il n'y a pas d'infiltrat à polynucléaires neutrophiles.

**Tableau 3.**

Diagnostic différentiel des lésions folliculaires, d'après Sehgal et al. [10]

Diagnostic	Âge	Topographie	Clinique	Association/évolution	Histologie
Kératose pileaire	Enfant/adulte	Faces d'extension	Hyperkératose folliculaire Érythème périfolliculaire	Atopie, ichtyose Amélioration avec l'âge	Bouchon corné parakératosique avec obstruction du follicule
Pityriasis rubra pileaire	Enfant/adulte	Parfois généralisé	Papules cornées folliculaires Kératodermie palmoplantaire orangée Lésions érythémateuses avec des intervalles de peau saine	Variable	Bouchon corné parakératosique Acanthose épidermique  Pas de microabcès de Munro-Sabouraud
Psoriasis folliculaire	Variable 2 <sup>e</sup> décennie	Faces d'extension Tronc	Aspect spinulosique chez l'enfant Autres signes de psoriasis associés	Évolution par poussées	Hyperkératose, parakératose, hypogranulose, microabcès de Munro-Sabouraud
Lichen pileaire spinulosique	Enfant	Faces d'extension Tronc	Plaques de papules folliculaires	Souvent isolé	Hyperkératose et bouchon corné
Phrynodermie	Variable	Faces d'extension Tronc	Papules folliculaires pigmentées monomorphes	Déficit en vitamine A	Hyperkératose et bouchon corné
Lichen scrofulosorum	Enfant	Tronc, racines des membres	Papules folliculaires lichénoïdes, parfois squameuses, groupées, asymptomatiques	Tuberculose	Granulome tuberculoïde périfolliculaire

La microscopie électronique retrouve des modifications de l'épiderme [22]: diminution des tonofilaments et des desmosomes, élargissement des espaces intercellulaires et des signes de parakératose du stratum cornéum. L'immunofluorescence directe est généralement négative.

## ■ Diagnostic différentiel

Le PRP est parfois difficile à différencier du psoriasis, en particulier au début de l'éruption. Le caractère folliculaire des lésions, l'absence d'infiltrat à polynucléaires neutrophiles à l'histologie sont des éléments importants pour établir le diagnostic. La mauvaise réponse aux traitements topiques et à la photothérapie sont aussi des éléments importants du diagnostic. Les autres causes d'érythrodermie doivent être prises en compte.

Chez l'enfant, des génodermatoses affectant la kératinisation doivent être évoquées, en particulier l'érythrodermie progressive symétrique (EKPS) et l'érythrodermie variable (EKV) [23].

- L'EKPS se manifeste par des plaques érythémateuses symétriques sur le visage, les faces d'extension des extrémités et les fesses et une kératodermie palmoplantaire, qui apparaissent dans la petite enfance. Il y a un respect du tronc et l'absence de lésions folliculaires. Le mode de transmission est autosomique dominant et il pourrait s'agir dans certains cas d'une mutation de la loricrine [24].
- L'EKV est une autre génodermatose rare, autosomique dominante, pouvant correspondre à des mutations de diverses connexines, dont la connexine 31 [23]. Elle est caractérisée par des plaques kératosiques et des plages d'hyperkératose brunâtres fixes se développant très précocement dans la vie, associées à des plaques érythémateuses annulaires migratrices et une kératodermie palmoplantaire finement squameuse.

Enfin, il faut prendre en compte le diagnostic différentiel des lésions folliculaires (Tableau 3).

## “ À retenir

### Éléments du diagnostic clinique

- papule cornée folliculaire
- kératodermie palmoplantaire orangée
- lésions érythémateuses
  - parfois très étendues
  - avec intervalles de peau saine
  - évolution en progression céphalocaudale

## ■ Physiopathologie, étiologie

Le PRP est classé dans les désordres de la kératinisation, mais l'hétérogénéité clinique traduit probablement des causes différentes, bien qu'aucun mécanisme n'ait été clairement mis en évidence à ce jour. La cinétique de renouvellement épidermique est accélérée par rapport à la peau saine, mais moins que pour le psoriasis [22, 25]. Plusieurs causes sont évoquées, variables selon les auteurs.

### Origine métabolique

Un trouble du métabolisme de la vitamine A a été évoqué [1] étant donné la certaine ressemblance clinique et histologique entre le PRP et les manifestations cutanées de la carence en vitamine A (phrynodermie), et l'amélioration du PRP sous dérivés de la vitamine A. Cependant, les taux de vitamine A sont normaux chez la majorité des patients atteints de PRP et ces anomalies métaboliques n'ont pas été confirmées.

### Origine génétique

Les cas familiaux de PRP ont fait soupçonner une origine génétique. Il s'agit généralement de PRP de présentation atypique, avec une transmission hétérogyne : dans certains cas des formes autosomiques dominantes avec expressivité variable, dans d'autres des formes récessives. Certains auteurs émettent l'hypothèse que ces cas pourraient être des formes atypiques d'ichtyose ou d'érythrokratodermie variable. Dans une famille de quatre cas de PRP atypique avec transmission autosomique dominante, des anomalies d'expression des kératines 6, 14 et 16 ont été mises en évidence [11]. Des cas ont été rapportés en association avec une trisomie 21 [26].

### Origine infectieuse

Un épisode infectieux est fréquemment rapporté comme facteur déclenchant des formes aiguës de l'enfant (jusqu'à 30 % des cas) [9, 27]. En particulier, des cas aigus et rapidement résolutifs ont été décrits chez des enfants après une infection streptococcique [28, 29] comme certains psoriasis en goutte ; le PRP pourrait alors correspondre à un exanthème réactif avec un aspect de desquamation érythémateuse folliculaire chez des patients prédisposés.

Plus récemment, de nombreux cas de PRP ont été décrits en association avec une infection par le VIH [17, 30-34]. Les lésions de PRP sont généralement associées à des lésions d'acné conglobata, de lésions folliculaires filiformes de type lichen spinulosus et d'hidradénite suppurée, ce qui fait classer cette entité clinique dans le cadre d'un syndrome folliculaire associé au VIH plutôt qu'un réel PRP [35].

### Autres facteurs déclenchants/associations pathologiques

Un phénomène de Koebner est parfois cité, avec des traumatismes cutanés comme facteurs déclenchants dans 10 % des cas pour certains [9]. Il existerait de même un sous-groupe de patients particulièrement aggravés par l'exposition aux ultraviolets B (UVB) [36] (Fig. 11).

Des éruptions érythémateuses avec une composante d'hyperkératose folliculaire, étiologues PRP atypiques, ont été rapportées en association avec différentes pathologies :

- des pathologies inflammatoires ou auto-immunes, avec en particulier des cas de dermatomyosite (myosite de type Wong) [37-39], d'hypothyroïdie, de myasthénie ou de maladie coeliaque [1]. Des arthrites inflammatoires séronégatives ont également été rapportées, survenant avant ou après les signes cutanés, mais il est difficile de distinguer ces entités de psoriasis atypiques avec arthrite psoriasique [40-43]. Des cas ont été rapportés chez des enfants présentant une hypogammaglobulinémie [18, 44] ou des anomalies des lymphocytes T [29, 45] ;
- des néoplasies internes de type cancers solides (foie, poumon) ou de leucémie dans de rares cas, faisant discuter une origine



**Figure 11.** Résultats après phototests : dose érythémateuse minimale d'ultraviolets B (UVB) normale, avec apparition secondaire de lésions érythémateuses sur les zones irradiées, illustrant un phénomène de Koebner induit par les UVB.

paranéoplasique [46-48]. Les lymphomes cutanés T sont plutôt à considérer comme des diagnostics différentiels.

### Au total

Il pourrait y avoir deux grandes situations :

- des formes typiques résolutives de l'enfant et de l'adulte, pouvant correspondre à une réaction cutanée à prédominance folliculaire, consécutives à un facteur déclenchant traumatique ou d'origine microbienne, probablement sur un terrain prédisposé ; cette prédisposition est encore inconnue ;
- des formes atypiques de l'adulte et de l'enfant, plus ou moins étendues, d'évolution plus ou moins chronique, de diagnostic difficile à établir. Le diagnostic de PRP dans ces formes est parfois discutable, et l'on retrouve souvent une association à d'autres pathologies, en particulier :
  - des désordres immunologiques ou (plus rarement) paranéoplasiques avec des lésions psoriasiformes au tropisme folliculaire ;
  - un désordre génétique de la kératinisation proche d'une ichtyose, observé dans des cas familiaux, de causes probablement hétérogènes.

## ■ Traitement

Le PRP est une dermatose rare, et il n'y a aucun essai thérapeutique randomisé disponible. Les recommandations thérapeutiques sont donc basées sur des observations ou de petites études ouvertes anciennes, généralement rétrospectives, et sur l'expérience clinique. Dans les formes de l'enfant, souvent de bon pronostic avec une résolution rapide, un traitement local est généralement préféré initialement, mais un traitement systémique peut parfois s'avérer nécessaire ; chez l'adulte, le traitement systémique est souvent utilisé en première intention.

### Traitements topiques

Les traitements topiques du psoriasis sont généralement moins efficaces dans le PRP [4]. Les émollients et les kératolytiques sont utiles dans les formes localisées et les lésions très kératosiques, en particulier pour l'hyperkératose palmo-plantaire. Les dermocorticoïdes sont peu efficaces. Les dérivés de la vitamine D ont plus d'intérêt, avec parfois de meilleurs résultats. L'acide rétinoïque à 0,05 % pourrait être utilisé, en particulier dans les formes localisées de l'enfant.

### Photothérapie

Les résultats sont inconstants, les UVB sont peu efficaces, voire même délétères dans certains cas [36, 49, 50]. Il en est de même pour la puvathérapie, mais quelques succès ont été rapportés avec la balnéopuvathérapie ou une association rétinoïdes/UVA1 [51].





**Figure 12.**  
A, B. Avant (A) et après (B) traitement par acitrétine.

## Traitements systémiques

Les trois principaux traitements systémiques généralement recommandés sont, par ordre décroissant d'efficacité, les rétinoïdes oraux, le méthotrexate et la ciclosporine. D'autres traitements systémiques ont un intérêt plus anecdotique.

### Rétinoïdes

Étant donné le caractère spontanément résolutif de beaucoup de cas de PRP et l'absence d'essais thérapeutiques, l'efficacité des rétinoïdes oraux n'a jamais été vraiment évaluée. Ils sont cependant considérés comme étant le traitement le plus efficace du PRP étendu de l'enfant et de l'adulte (Fig. 12). La vitamine A par voie orale a été initialement rapportée comme efficace [1], supplantée ensuite par les rétinoïdes de synthèse. L'acitrétine est utilisée à des doses de 0,5 à 0,75 mg/kg/j et l'isotrétinoïne à des doses de 1,0 mg/kg/j, mais l'efficacité de ces deux molécules n'a pas été comparée [14, 52]; des posologies d'isotrétinoïne de 1,5 mg/kg/j ont été initialement préconisées, mais ne sont plus recommandées aujourd'hui du fait de leur mauvaise tolérance. L'étrétinate a été également utilisé, mais progressivement abandonné du fait de ses effets secondaires. La durée du traitement n'est pas codifiée, elle est à adapter en fonction de la réponse clinique et la plupart des auteurs considère qu'il faut un traitement de 6 mois à 1 an [14, 52].

### Méthotrexate

Cette molécule est moins efficace dans le PRP que dans le psoriasis et est indiquée en deuxième ligne après échec des rétinoïdes. Il y a peu de données précises sur son efficacité

réelle. Avec des doses de 10 à 30 mg/semaine per os ou injectables, une amélioration clinique notable a été observée dans une série de huit adultes [53]. À l'inverse, un échec complet a été constaté chez cinq enfants [9]. L'association rétinoïdes et méthotrexate a été rapportée et semble synergique. Dans une étude sur 11 patients avec PRP réfractaire [54], huit (environ 70 %) avaient une amélioration d'au moins 50 % à 16 semaines de bithérapie. Bien qu'aucun effet secondaire n'ait été rapporté dans cette série, cette association est dangereuse en raison de la potentielle toxicité hépatique cumulative.

### Ciclosporine

L'utilisation de la ciclosporine a été rapportée dans une vingtaine d'observations chez l'adulte (in [55]) et chez l'enfant [56] pour des doses de 3 à 5 mg/kg/j. Environ la moitié des patients ont très bien répondu, l'autre pas du tout. Dans le cas pédiatrique rapporté, un traitement de 18 semaines a été suffisant pour contrôler l'éruption sans récurrence à distance.

### Autres traitements systémiques

De façon plus anecdotique, l'utilisation de l'hydroxychloroquine, de l'azathioprine [1] ou de la photophérèse extracorporelle [57, 58] a été rapportée. Dans le cas du PRP associé à l'infection par VIH, la trithérapie antirétrovirale semble être le traitement le plus efficace [33].

Plus récemment, l'infliximab, anticorps anti-tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ , a été utilisé chez cinq patients avec efficacité [59, 60]. Dans une série de trois patients, une première injection de 5 mg/kg était administrée par voie veineuse en association avec des stéroïdes topiques, et une très bonne réponse thérapeutique



était obtenue en moins de 15 jours ; une seconde injection était effectuée à 1 mois, mais il n'y a pas de données sur l'évolution de ces patients à long terme [59]. Dans une deuxième publication, mieux détaillée, deux patients atteints de PRP réfractaires à l'acitrétine étaient traités par des injections de 5 mg/kg d'infliximab, l'acitrétine étant poursuivie [60]. Une réponse thérapeutique était observée en moins de 15 jours dans les deux cas. Le premier patient recevait un total de cinq injections (semaines 0, 4, 8, 14 et 22) avec une bonne réponse thérapeutique persistante avec 1 an de recul ; le second patient ne recevait que deux injections à 15 jours d'intervalle, avec une amélioration de 50 % des lésions se maintenant dans le temps (sans plus de précision).

Ces observations soulèvent la possibilité de l'implication du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie du PRP, hypothèse qui n'avait pas été explorée jusqu'à présent, et qui pourrait rapprocher le PRP du psoriasis dans sa conception physiopathologique. L'utilisation d'agents dirigés contre le TNF $\alpha$  semble donc une approche thérapeutique intéressante, surtout par sa rapidité d'action. Une confirmation de ces résultats est cependant nécessaire par des études sur un nombre plus important de patients. Ces études seront probablement difficiles à réaliser du fait de la rareté du PRP, de la difficulté parfois de faire un diagnostic précis devant une présentation clinique hétérogène, mais également du fait du coût des molécules dirigées contre le TNF $\alpha$  par rapport aux traitements classiques.

## “ À retenir

### Outils thérapeutiques du PRP

#### Traitements topiques

- émollients et kératolytiques
- dermocorticoïdes
- dérivés de la vitamine D
- acide rétinoïque à 0,05 %

#### Traitements systémiques

- classiques, par ordre décroissant d'utilité : rétinoïdes systémiques (acitrétine et isotrétinoïne) ; méthotrexate ; ciclosporine

- prometteurs : infliximab
- anecdotiques : hydroxychloroquine, azathioprine

#### Photothérapie : efficacité inconstante, parfois délétère

- UVB
- balnéopuvathérapie
- association rétinoïdes/UVA1
- photophérèse extracorporelle

## ■ Conclusion

Le PRP est une dermatose pour laquelle persistent beaucoup d'inconnues, tant du point de vue étiologique et physiopathologique que thérapeutique. À côté de la forme typique, il y a de nombreuses formes atypiques qui seront probablement à différencier dans l'avenir, avec peut-être des classifications plus basées sur les mécanismes physiopathologiques que sur des critères cliniques. L'utilisation de molécules dirigées contre le TNF $\alpha$  pourra peut-être modifier la conception étiologique et la prise en charge du PRP.



## ■ Références

- [1] Albert MR, Mackool BT. Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 1999; **38**:1-1.
- [2] Griffiths WA, Ozluer S. Pityriasis rubra pilaris. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**:931-4.
- [3] Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980; **5**: 105-12.

- [4] Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric dermatology*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 664-9.
- [5] Sehgal VN, Jain MK, Mathur RP. Pityriasis rubra pilaris in Indians. *Br J Dermatol* 1989; **121**:821-2.
- [6] Lim JT, Tham SN. Pityriasis rubra pilaris in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 1991; **16**:181-4.
- [7] Piamphongsant T, Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**:134-8.
- [8] Jacyk WK. Pityriasis rubra pilaris in black South Africans. *Clin Exp Dermatol* 1999; **24**:160-3.
- [9] Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**:386-9.
- [10] Sehgal VN, Jain S, Kumar S, Bhattacharya SN, Sardana K, Bajaj P. Familial pityriasis rubra pilaris (adult classic-I): a report of three cases in a single family. *Skinmed* 2002; **1**:161-4.
- [11] Vanderhooft SL, Francis JS, Holbrook KA, Dale BA, Fleckman P. Familial pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1995; **131**:448-53.
- [12] Niemi KM, Kousa M, Storgards K, Karvonen J. Pityriasis rubra pilaris. A clinico-pathological study with a special reference to autoradiography and histocompatibility antigens. *Dermatologica* 1976; **152**:109-18.
- [13] Degos R. Pityriasis Rubra Pilaire. In: Degos R, editor. *Dermatologie*. Paris: Flammarion Médecine-Science; 1953. p. 303-7.
- [14] Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM. Disorders of keratinisation. Pityriasis rubra pilaris. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. London: Blackwell Science; 2000. p. 1539-45.
- [15] Wood G, Reizner G. Pityriasis rubra pilaris. In: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. London: CV Mosby; 2003. p. 155-9.
- [16] Gelmetti C, Schiuma AA, Cerri D, Gianotti F. Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. *Pediatr Dermatol* 1986; **3**: 446-51.
- [17] Miralles ES, Nunez M, De Las Heras ME, Perez B, Moreno R, Ledo A. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 1995; **133**:990-3.
- [18] Taniguchi S, Kawahira K, Kaneto K, Hamada T. Juvenile pityriasis rubra pilaris with isolated IgA deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:896.
- [19] Gelmetti C, Cerri D. Pityriasis rubra pilaris: the problem of its classification. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**:1186-8.
- [20] Cohen PR, Prystowsky JH. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**:801-7.
- [21] Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. A comparative analysis with psoriasis. *J Cutan Pathol* 1997; **24**:416-24.
- [22] Braun-Falco O, Ryckmanns F, Schmoeckel C, Landthaler M. Pityriasis rubra pilaris: a clinico-pathological and therapeutic study with special reference to histochemistry, autoradiography, and electron microscopy. *Arch Dermatol Res* 1983; **275**:287-95.
- [23] Hohl D. Towards a better classification of erythrokeratodermias. *Br J Dermatol* 2000; **143**:1133-7.
- [24] Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H, Iizuka H, Friedman RA, Christiano AM. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet* 1997; **61**: 581-9.
- [25] Ralfs IG, Dawber RP, Ryan TJ, Wright NA. Pityriasis rubra pilaris: epidermal cell kinetics. *Br J Dermatol* 1981; **104**:249-52.
- [26] Terasaki K, Kanekura T, Saruwatari H, Kanzaki T. Classical juvenile pityriasis rubra pilaris in a patient with Down syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004; **29**:49-51.
- [27] Larregue M, Champion R, Bressieux JM, Laidet B, Lorette G. Acute pityriasis rubra pilaris in the child. Apropos of 4 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1983; **110**:221-8.
- [28] Betlloch I, Ramon R, Silvestre JF, Carnero L, Albares MP, Banuls J. Acute juvenile pityriasis rubra pilaris: a superantigen mediated disease? *Pediatr Dermatol* 2001; **18**:411-4.
- [29] Yamamoto T, Yokoyama A. Lymphocyte response to superantigen in a patient with childhood-onset pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 1999; **38**:639-40.
- [30] Le Bozec P, Janier M, Reygagne P, Pinquier L, Blanchet-Bardon C, Dubertret L. Pityriasis rubra pilaris in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Dermatol Venerol* 1991; **118**:862-4.
- [31] Sanchez-Regana M, Fuentes CG, Creus L, Salleras M, Umberto P. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection: a part of the spectrum of HIV-associated follicular syndrome. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 818-9.

- [32] Blasdale C, Turner RJ, Leonard N, Ong EL, Lawrence CM. Spontaneous clinical improvement in HIV-associated follicular syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:480-2.
- [33] Gonzalez-Lopez A, Velasco E, Pozo T, Del Villar A. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999;**140**:931-4.
- [34] Misery I, Faure M, Claidy A. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection--type 6 pityriasis rubra pilaris? *Br J Dermatol* 1996;**135**:1008-9.
- [35] Resnick SD, Murrell DF, Woosley JT. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata, and elongated follicular spines: an HIV-associated follicular syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1993;**29**:283.
- [36] Kaskel P, Peter RU, Kerscher M. Phototesting and phototherapy in pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2001;**144**:430.
- [37] Caporali R, Cavagna L, Bellosta M, Bogliolo L, Montecucco C. Inflammatory myopathy in a patient with cutaneous findings of pityriasis rubra pilaris: a case of Wong's dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2004;**23**:63-5.
- [38] Lupton JR, Figueroa P, Berberian BJ, Sulica VI. An unusual presentation of dermatomyositis: the type Wong variant revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:908-12.
- [39] Wong KO. Systemic lupus erythematosus: a report of forty-five cases with unusual clinical and immunological features. *Br J Dermatol* 1969;**81**:186-90.
- [40] Chan H, Liu FT, Naguwa S. A review of pityriasis rubra pilaris and rheumatologic associations. *Clin Dev Immunol* 2004;**11**:57-60.
- [41] Nakafusa J, Misago N, Narisawa Y. Pityriasis rubra pilaris in association with polyarthritis. *Dermatology* 2002;**205**:298-300.
- [42] Behr FD, Bangert JL, Hansen RC. Atypical pityriasis rubra pilaris associated with arthropathy and osteoporosis: a case report with 15-year follow-up. *Pediatr Dermatol* 2002;**19**:46-51.
- [43] Conaghan PG, Sommer S, McGonagle D, Veale D, Waldmann H, Hale G, et al. The relationship between pityriasis rubra pilaris and inflammatory arthritis: case report and response of the arthritis to anti-tumor necrosis factor immunotherapy. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1998-2001.
- [44] Castanet J, Lacour JP, Perrin C, Brun P, Ortonne JP. Juvenile pityriasis rubra pilaris associated with hypogammaglobulinaemia and furunculosis. *Br J Dermatol* 1994;**131**:717-9.
- [45] Shvili D, David M, Mimouni M. Childhood-onset pityriasis rubra pilaris with immunologic abnormalities. *Pediatr Dermatol* 1987;**4**:21-3.
- [46] Sanchez-Regana M, Lopez-Gil F, Salleras M, Umbert P. Pityriasis rubra pilaris as the initial manifestation of internal neoplasia. *Clin Exp Dermatol* 1995;**20**:436-8.
- [47] Sharma S, Weiss GR, Paulger B. Pityriasis rubra pilaris as an initial presentation of hepatocellular carcinoma. *Dermatology* 1997;**194**:166-7.
- [48] Kurzydlo AM, Gillespie R. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris in association with bronchogenic carcinoma. *Australas J Dermatol* 2004;**45**:130-2.
- [49] Yaniv R, Barzilai A, Trau H. Pityriasis rubra pilaris exacerbated by ultraviolet B phototherapy. *Dermatology* 1994;**189**:313.
- [50] Kaskel P, Grundmann-Kollmann M, Schiller PI, Krahn G, Pillekamp H, Peter RU, et al. Bath-PUVA as a treatment for pityriasis rubra pilaris provoked by ultraviolet B. *Br J Dermatol* 1999;**140**:769-70.
- [51] Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000;**142**:574-5.
- [52] Verret J-L. Pityriasis rubra pilaire. In: Dubertret L, editor. *Thérapeutique dermatologique*. Paris: Flammarion; 2001. p. 669-72.
- [53] Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:997-9.
- [54] Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG, Fleischer Jr. AB, Williford PM, Feldman SR, et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:959-64.
- [55] Usuki K, Sekiyama M, Shimada T, Shimada S, Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000;**200**:324-7.
- [56] Wetzig T, Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003;**149**:202-3.
- [57] Haenssle HA, Bertsch HP, Emmert S, Wolf C, Zutt M. Extracorporeal phototherapy for the treatment of exanthematic pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:244-6.
- [58] Hofer A, Mullegger R, Kerl H, Wolf P. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of erythrodermic pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1999;**135**:475-6.
- [59] Drosou A, Kirsner RS, Welsh E, Sullivan TP, Kerdel FA. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003;**7**:382-6.
- [60] Liao WC, Mutasim DF. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 2005;**141**:423-5.

E. Laffitte (emmanuel.laffitte@chuv.ch).

D. Hohl.

Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne, Suisse.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Laffitte E., Hohl D. Pityriasis rubra pilaire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-200-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Porokératoses

J Kanitakis  
A Claudy

**Résumé.** – Les porokératoses représentent un groupe de dermatoses peu fréquentes, acquises ou héréditaires, caractérisées par un trouble de la différenciation épidermique d'origine inconnue, probablement dû à l'expansion d'un clone de kératinocytes épidermiques anormaux. Il en existe plusieurs formes cliniques, plus ou moins proches les unes des autres, pouvant être associées entre elles chez le même malade ou au sein d'une famille ; elles partagent une image histologique commune, caractérisée par la présence de la « lame cornéoïde », empilement de cornéocytes parakératosiques au sein de la couche cornée, reposant sur une légère dépression de l'épiderme sous-jacent. Les porokératoses apparaissent chez des sujets indemnes de toute maladie, mais se voient de plus en plus actuellement chez des patients immunodéprimés, notamment greffés d'organe ; leur évolution est souvent parallèle au degré d'immunosuppression. Leur pronostic est globalement favorable, mais reste conditionné par la transformation maligne des lésions cutanées (en carcinome spinocellulaire le plus souvent) ; cette complication survient dans moins de 10 % des cas, mais peut être fatale. Le traitement est difficile, faisant appel à des produits locaux ou systémiques, et vise surtout à réduire le risque de transformation maligne.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** porokératoses, génodermatoses, différenciation épidermique, transformation maligne, immunosuppression.

## Introduction

Les porokératoses (PK) représentent un groupe de dermatoses acquises ou génétiques peu fréquentes, caractérisées par un trouble de la kératinisation d'origine inconnue, se manifestant cliniquement par des lésions caractéristiques en plaques kératosiques, et histologiquement par la présence de la « lamelle cornéoïde », empilement de cornéocytes parakératosiques au sein de la couche cornée. La forme classique des PK a été décrite par Mibelli en 1893, mais d'autres formes, plus ou moins proches cliniquement de la forme classique, ont par la suite enrichi le spectre clinique de ces maladies. Les PK se développent chez des sujets apparemment sains, mais se voient de plus en plus chez des patients immunodéprimés, notamment greffés d'organe.

## Formes cliniques

La lésion primitive des PK est une papule asymptomatique sèche, brunâtre, kératosique qui s'étend de façon centrifuge pour aboutir, après plusieurs semaines d'évolution, à une plaque à contours nets, de taille et forme variables ; sa bordure comporte un sillon en « chemin de ronde » d'où émerge une lame cornée pointant vers l'intérieur de la plaque, souvent plus palpable que visible à l'œil nu. Le centre de la plaque est légèrement atrophique et déprimé, parfois

un peu pigmenté. En fonction de la taille, du nombre et de la localisation des lésions, on distingue plusieurs formes cliniques de PK.

### POROKÉRATOSE EN PLAQUE DE MIBELLI (PKM) (OMIM 175800)

Elle représente un peu plus du tiers de tous les cas de PK. Elle est caractérisée par une ou plusieurs plaques annulaires ou polycycliques de grande taille (jusqu'à 20 cm), habituellement unilatérales (fig 1) et plus rarement bilatérales et symétriques [43]. Il existe des formes géantes [29], à bordure surélevée. Dans les cas familiaux, les lésions apparaissent habituellement dans l'enfance et s'étendent pendant des années, mais chez certains patients elles n'apparaissent qu'à l'âge adulte. Les lésions prédominent sur les membres, pouvant aussi siéger (parfois de façon exclusive) sur le visage [67], les lèvres [43], les régions palmoplantaires, les organes génitaux [80, 85], les fesses [56] et la muqueuse buccale [62] ; elles sont généralement asymptomatiques, mais peuvent être prurigineuses, notamment au niveau des plis. Il existe une prédominance masculine (sex-ratio 2,17 : 1).

### POROKÉRATOSE ACTINIQUE SUPERFICIELLE DISSÉMINÉE (PASD) (OMIM 175900)

C'est la forme la plus fréquente, rapportée le plus souvent dans des pays à fort ensoleillement. Les lésions apparaissent habituellement pendant la troisième ou la quatrième décennie, parfois plus tardivement [76] ; elles sont un peu plus fréquentes chez les femmes (sex-ratio 1,76 : 1). La PASD se manifeste par de nombreuses lésions annulaires de petite taille (parfois des centaines), qui apparaissent de façon bilatérale et symétrique sur des zones photoexposées, notamment la face externe des membres (fig 2), les épaules et le dos, plus rarement le visage. Les lésions peuvent être méconnues des

Jean Kanitakis : Praticien hospitalier, professeur associé de dermatologie.  
Alain Claudy : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique, hôpital Edouard Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.

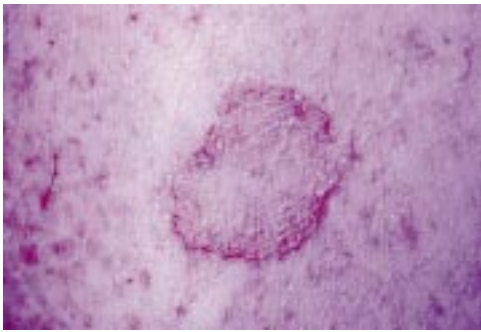




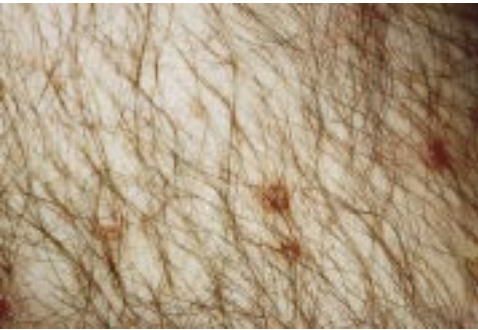
1 Porokératose de Mibelli : plaque à centre atrophique et bordure kératosique bien limitée (cliché du Dr Kwatsuki).



4 Porokératose linéaire : lésions de la jambe.



2 Lésion de porokératose superficielle actinique disséminée chez un greffé pulmonaire : la bordure kératosique est bien visible (cliché du Dr S Euvrard).



3 Porokératose superficielle disséminée chez un patient atteint de syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) [45].



5 Porokératose linéaire : lésions hyperkératosiques de la main.

patients ou prises à tort pour des kératoses actiniques ou séborrhéiques, des stuccokératoses, des lésions de lichen plan ou de granulome annulaire. Les lésions ont tendance à s'aggraver par l'exposition au soleil [16] ou à des sources artificielles d'ultraviolets (UV) A ou d'UVB [1, 15, 17, 69] ; elles sont prurigineuses dans un tiers des cas.

**POROKÉRATOSE SUPERFICIELLE DISSÉMINÉE (PSD)**  
Elle est cliniquement superposable à la PASD (fig 3), en dehors du fait que les rayons UV ne semblent pas agir comme facteur déclenchant. Les lésions siègent indifféremment sur des zones photoexposées et non exposées, et peuvent être prurigineuses [37] ; des localisations orales ont été décrites [88].

**POROKÉRATOSE LINÉAIRE (PKL)**  
Elle comporte des lésions unilatérales, systématisées, s'étendant sur les membres suivant les lignes de Blaschko, ressemblant à un hamartome épidermique (fig 4, 5), un psoriasis linéaire ou un lichen striatus. Sur le tronc, les lésions prennent une disposition zosteriforme. La PKL se développe généralement plus tôt dans la vie que les autres formes de PK [10, 32], et touche un peu plus souvent

les femmes (sex-ratio 1,63 : 1). La PKL peut coexister avec la PSD, probablement à cause d'une mutation postzygotique à l'origine d'une perte d'hétérozygotie, traduisant une manifestation segmentaire de type 2 [26, 65].

**POROKÉRATOSE PALMAIRE, PLANTAIRE, ET DISSÉMINÉE (PKPPD) (OMIM 175850)**  
Elle se caractérise par des papules de 1-2 mm rouge-brun kératosiques bilatérales et symétriques apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte, initialement sur les paumes et les plantes mais pouvant s'étendre à d'autres territoires cutanés, photoexposés ou non (extrémités, tronc) [31]. La muqueuse buccale peut être le siège de lésions annulaires opalescentes [77]. Malgré l'existence de cas sporadiques [55], la majorité d'entre eux sont familiaux et concernent des hommes (sex-ratio 2 : 1).

**POROKÉRATOSE PONCTUÉE PALMOPLANTAIRE (PKPP) (OMIM 175860)**  
Elle se manifeste par de multiples lésions ponctuées qui ressemblent à des « spicules de boîte à musique » [53] apparaissant initialement sur les paumes (fig 6) puis les plantes des pieds ; elles doivent être différenciées des lésions de la nævomatose basocellulaire, de la maladie de Darier, du lichen nitidus (palmo-plantaire) et de la kératodermie héréditaire ponctuée. Les lésions sont parfois sensibles à la pression. Cette forme peut être associée à la PKM ou la PKL.

Aspects histopathologiques

L'aspect histologique caractéristique des PK est observé à la périphérie des lésions, au niveau de la bordure kératosique : il existe, au sein d'une couche cornée épaissie et orthokératosique, une



6 Porokératose ponctuée palmoplantaire : lésions kératosiques du bord de la main.

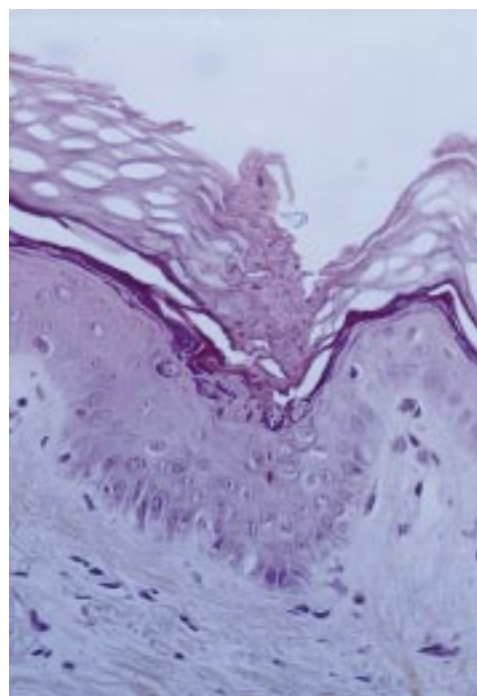
*La classification de chaque malade dans l'une ou l'autre de ces formes n'est pas toujours facile ; par ailleurs, les différentes formes peuvent être associées chez le même malade [99], ou chez des membres d'une même famille [19, 65], ce qui plaide en faveur de l'unicité des formes de PK.*

*D'autres variétés de PK ont été décrites : PK réticulée [34], des plis (ptychotropica) [56, 98], éruptive prurigineuse [46], à type de prurigo nodulaire [42], érosive [108] ou bulleuse [83]. Les rapports précis des PK avec l'hamartome porokératosique eccrine et ostial dermique ne sont pas bien connus ; pour certains auteurs, cette entité pourrait être une forme de PKL. De même, la kératodermie ponctuée porokératosique semble très proche de la PKPP [93].*

colonne verticale étroite de cornéocytes parakératosiques en « pile d'assiettes » ; cette structure, la « lamelle cornéoïde », pointe vers l'intérieur de la plaque, et repose sur une dépression de l'épiderme sous-jacent. À ce niveau, la couche granuleuse est réduite, et le corps muqueux sous-jacent contient quelques kératinocytes dyskératosiques (fig 7). La lamelle cornéoïde est parfois retrouvée en regard d'un pore folliculaire ou sudoral, expliquant le terme de « porokératose » ; cependant, ce phénomène est aléatoire, puisque la bordure des lésions de PK s'étend de façon centrifuge, et la lamelle cornéoïde ne peut donc être associée en permanence aux annexes épidermiques qui sont fixes. L'existence de localisations muqueuses (présentant également un aspect de lamelle cornéoïde) [88] démontre aussi que les lésions de PK ne sont pas nécessairement associées aux annexes épidermiques. Les kératinocytes basaux sont souvent vacuolisés. Le derme superficiel contient un infiltrat à cellules mononucléées, de densité faible ou modérée, constitué essentiellement de lymphocytes T auxiliaires [41, 97], venant quelquefois au contact de l'assise basale de l'épiderme. Le derme papillaire contient parfois des polynucléaires éosinophiles [46], des corps colloïdes ou des dépôts amyloïdes résultant de la dégénérescence des kératinocytes épidermiques [3, 37] ; de rares cas avec spongieuse à éosinophiles ont été décrits [39, 75]. La partie centrale des plaques de PK montre une discrète hyperkératose orthokératosique et un corps muqueux légèrement atrophique ou rarement acanthosique. Le derme sous-jacent contient des capillaires dilatés et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire de densité modérée.

Les altérations les plus nettes sont observées au cours de la PKM, la lamelle cornéoïde étant moins importante dans les autres formes (notamment la PASD). Les PK associées à l'immunosuppression ne présentent pas de particularités histologiques [81].

L'aspect histologique des PK est caractéristique et permet de confirmer le diagnostic. Il est à noter cependant que la lamelle cornéoïde n'est pas absolument spécifique des PK, puisqu'elle peut être observée dans d'autres lésions, comme les kératoses pré-



7 Aspect histologique de la porokératose : la lamelle cornéoïde, colonne verticale de cornéocytes parakératosiques reposant sur une dépression de l'épiderme, est visible au sein de la couche cornée [44].

épithéliomateuses, les carcinomes baso- et spinocellulaires, les kératoses séborrhéiques et les verrues [106].

En ultrastructure, les cellules de la lamelle cornéoïde contiennent des noyaux pycnotiques, des organelles dégradées et des gouttelettes lipidiques [45]. Sous la lamelle cornéoïde, il existe une diminution des grains de kératohyaline et des corps lamellaires, qui pourrait expliquer la desquamation réduite des cornéocytes. Les kératinocytes du corps muqueux présentent des signes de dégénérescence (vacuoles intracytoplasmiques et condensation marginale des tonofilaments) [45, 91]. Les kératinocytes dyskératosiques contiennent des agrégats de tonofilaments [91]. L'expression de la filaggrine est diminuée, en rapport avec la diminution de la couche granuleuse, mais l'expression de l'involucrine est augmentée [30, 40, 45]. Le nombre de cellules de Langerhans épidermiques est souvent diminué [60].

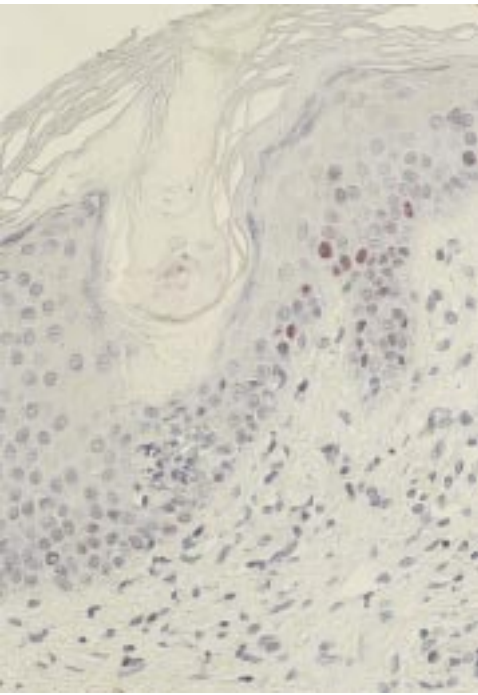
## Étiopathogénie

L'étiopathogénie des PK n'est pas encore entièrement élucidée, mais paraît complexe et multifactorielle. Une hypothèse classique, bien que non formellement démontrée, stipule que les lésions de PK sont dues à l'extension centrifuge d'un clone de kératinocytes épidermiques anormaux mutants, situés à la base de la lamelle cornéoïde [82]. Cette hypothèse est soutenue par l'existence d'un acide désoxyribonucléique (ADN) aneuploïde [6, 73], le pourcentage augmenté de kératinocytes en phase S et G2/M du cycle cellulaire [72], et par la surexpression des oncoprotéines p53 et Rb [14, 45, 47, 59] et d'autres antigènes de prolifération dans les kératinocytes à proximité de la lamelle cornéoïde [30, 45] (fig 8) ; elle est en accord avec des études expérimentales ayant montré que l'autotransplantation de peau normale sur la bordure d'une lésion de PASD aboutit à la formation d'une bordure cornée dans le greffon, alors que celle-ci disparaît après greffe d'une lésion sur une peau cliniquement normale [15]. Plusieurs facteurs déclenchants ou favorisants jouent un rôle plus ou moins documenté dans la genèse des lésions.

### FACTEURS GÉNÉTIQUES

Ils sont certainement importants, comme en témoigne l'existence de nombreux cas familiaux de PKM, PASD, PKPPD et PKPP. La transmission serait autosomique dominante à pénétrance réduite [4], les cas sporadiques étant probablement dus à des mutations somatiques. Des études in vitro ont mis en évidence des anomalies chromosomiques dans des fibroblastes et des lymphocytes en





8 Expression augmentée de PCNA (antigène nucléaire de cellules proliférantes) dans les kératinocytes basaux en regard de la lamelle cornéenne (immunoperoxydase).

culture, concernant notamment le chromosome 3 (p12-14) [89]. Récemment, un locus pour la PASD a été identifié sur le chromosome 12q23.2-24.1, dans une région de 9,6 cM entre les marqueurs D12S1727 et D12S1605 contenant le gène ATP2A2 (qui, contrairement à la maladie de Darier, n'est pas muté dans la PK) [109]. Il n'existe pas de prédominance ethnique particulière, les PK ayant été décrites dans tous les continents chez des patients caucasiens, asiatiques et noirs [110].

RAYONS ULTRAVIOLETS

Leur rôle important dans la PASD est suggéré par des données clinicoépidémiologiques (apparition des lésions sur des zones photoexposées, aggravation des lésions en été, cas induits par la PUVAthérapie générale ou locale, prédominance de la PASD dans les pays à fort ensoleillement, apparition des lésions à l'âge adulte), et démontré expérimentalement [1, 15, 69]. L'électronthérapie peut aussi agir comme facteur déclenchant [87]. Cependant, des études in vitro ont montré que des fibroblastes en culture de patients avec PK sont très sensibles aux rayons X, mais (paradoxalement) pas aux rayons UV [107] ; d'autre part, une amélioration des lésions par la PUVA a été exceptionnellement observée [94]. Ces constatations, ainsi que la rareté des localisations faciales des PK [96], jettent un doute sur le rôle prépondérant des rayons UV.

IMMUNOSUPPRESSION

De nombreux cas de PK sont associés à des déficits immunitaires. Il s'agit notamment de patients avec greffe d'organe (cf infra), hémopathies, lymphomes, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et diverses maladies inflammatoires ou auto-immunes traitées par des médicaments immunosuppresseurs ou par chimiothérapie (tableau I). Dans plusieurs de ces cas, il existait un parallélisme évolutif entre la PK et le niveau d'immunosuppression [8, 12, 58, 86, 111], les lésions pouvant régresser complètement après l'arrêt du traitement immunosuppresseur [28, 103]. Ces observations soulignent clairement le rôle promoteur de l'immunosuppression, qui pourrait conduire à la non-reconnaissance et/ou la non-destruction immunologique de clones de kératinocytes pathologiques, voire au développement et la prolifération d'un clone mutant de kératinocytes. L'immunosuppression locale et générale pourrait également expliquer le rôle promoteur des rayons UV.

FACTEURS TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUX

Il existe de rares cas de PSD déclenchées ou aggravées par des diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide) [39, 51] ou après exposition chronique au benzène [102].

Tableau I. – Maladies (autres que les greffes d'organe) associées aux porokératoses.

Maladie	Références bibliographiques
Maladie de Hodgkin	8, 70
Lymphomes/leucémies	8, 24, 105, 111
Myélome multiple	8
Syndrome myélodysplasique	54
Mycosis fongoïde	87
Agammaglobulinémie	70
Infection VIH	45, 86
Asthme	8
Kala-azar	104
Hidrosadénite	81
Sclérose en plaques	8
Maladie de Crohn	64
Colite ulcéreuse	8
Pemphigus vulgaire	23
Pemphigus foliacé	52, 68
Dermatomyosite (paranéoplasique)	103
Polyarthrite rhumatoïde	8
Rhumatisme articulaire aigu	8
Myasthénie	8
Cirrhose hépatique	50, 75
Hépatite chronique	7, 21, 38
Vitiligo	21
Fibrose kystique	48
Lupus érythémateux	63, 84
Insuffisance rénale chronique	35
Pelade totale	63
Infection VHC	63
Hépatocarcinome	50, 63
Protoporphyririe érythropoïétique	78
Syndrome de Werner	57
Syndrome CAP	25
Cancer familial du côlon	100

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC : virus de l'hépatite C.

AGENTS INFECTIEUX

Leur rôle a été suspecté en raison des cas associés à l'immunodépression, qui pourrait agir par réactivation d'un virus latent [58]. Cependant, des tentatives d'inoculation animale ainsi que les cultures bactériologiques à partir de lésions cutanées sont restées négatives [16]. Récemment, le rôle du virus de l'hépatite C a été discuté, en raison de quelques observations de patients immunodéprimés avec PK et infection par ce virus [50, 63].

TRAUMATISMES

Le développement de PK sur une cicatrice de brûlure [71] ou sur le site de ponction pour hémodialyse [66] suggère un rôle de la réaction isomorphe (phénomène de Koebner) dans la genèse des lésions ; cependant, des tentatives d'induction des lésions par scarification ont été infructueuses [16].

En résumé, l'hypothèse la plus admise expliquant le développement des PK est que les lésions seraient dues à l'expansion d'un clone mutant de kératinocytes épidermiques, qui pourrait être transmis génétiquement ; ce clone serait normalement éliminé par la réaction immunitaire, mais son expansion serait favorisée par des facteurs déclenchants, comme l'immunosuppression (iatrogène ou non) et les rayons UV.

Diagnostic

Le diagnostic des différentes formes de PK repose sur l'aspect clinique des lésions et les données de l'anamnèse (évolution chronique, existence de cas familiaux, exacerbation des lésions par l'exposition solaire, existence d'un déficit immunitaire). Sur le plan clinique, le diagnostic différentiel doit se faire avec l'acrokératose verruciforme de Hopf, les kératoses actiniques et séborrhéiques, les stuccokératoses, l'élastome perforant serpiginieux, le lichen plan (annulaire), le lichen striatus, le granulome annulaire, le lichen



scleéreux, le pityriasis rubra pilaire, les hamartomes épidermiques, le psoriasis linéaire. Les formes palmoplantaires doivent être distinguées de la nævomatose basocellulaire, de la maladie de Darier, du lichen nitidus (palmoplantaire) et de la kératodermie héréditaire ponctuée. Le diagnostic est confirmé et souvent posé par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique, qui doit être réalisé sur la bordure kératosique de la lésion.

## Associations

En dehors des déficits immunitaires (*tableau I*), les associations des PK à d'autres maladies sont rares et probablement fortuites : syndrome de Werner, protoporphyrisme érythropoïétique, cancer familial du côlon non associé à la polyposse. Récemment, un syndrome associant PK, craniosynostose familiale et anomalies anales (syndrome CAP) a été décrit<sup>[25]</sup> ; il pourrait s'agir d'une nouvelle entité puisqu'il n'y a pas été retrouvé de mutations présentes dans d'autres syndromes comportant une craniosynostose (Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson, Apert, Saethre-Chotzen), portant notamment sur les gènes codant pour les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1-3). Ce syndrome pourrait être transmis selon le mode autosomique récessif (ou lié à l'X).

## Évolution. Pronostic

L'évolution spontanée des PK se fait vers une aggravation lente mais progressive, par augmentation du nombre et de la taille des lésions. Les régressions spontanées, après une poussée inflammatoire, sont rares<sup>[46, 101]</sup>. Les PK associées à l'immunosuppression peuvent fluctuer parallèlement au niveau de celle-ci, et des guérisons complètes ont été rapportées après arrêt du traitement immunosuppresseur<sup>[27, 103]</sup>. La transformation maligne des lésions de PK (en carcinome spinocellulaire, maladie de Bowen, et plus rarement en carcinome basocellulaire) survient en moyenne dans 7,5 % des cas<sup>[90]</sup>, un peu plus souvent chez des patients japonais (11,6 %) <sup>[74]</sup>, dans des délais assez longs (moyenne 33,5 ans)<sup>[90]</sup>. Les lésions les plus à risque sont les lésions anciennes de grande taille, siégeant sur les membres, ainsi que les lésions de PK linéaire<sup>[32, 90]</sup>, la PASD comportant un risque plus faible<sup>[90, 96]</sup>. Dans un cas démonstratif, la transformation maligne s'est produite sur des lésions linéaires hémicorporelles, mais pas les lésions de PSD coexistantes<sup>[65]</sup>. Le mécanisme de perte d'hétérozygotie pourrait expliquer la susceptibilité des lésions à subir une transformation maligne<sup>[32]</sup>. Les carcinomes sont habituellement uniques, mais dans un tiers des cas ils sont multiples, avec possibilité de métastases ganglionnaires et d'évolution fatale<sup>[13, 92]</sup>. Les PK sont donc souvent considérées comme des dermatoses pré malignes ; l'instabilité chromosomique détectée dans des fibroblastes de la peau cliniquement saine ainsi que dans les lymphocytes circulants<sup>[89, 107]</sup> est en faveur d'une susceptibilité accrue au développement de tumeurs malignes en général. Le pronostic global des PK est favorable, conditionné cependant par la possibilité de transformation carcinomateuse des lésions.

## Traitement

Plusieurs traitements ont été essayés, mais leur efficacité reste aléatoire et les résultats sont souvent incomplets et transitoires. Le traitement est donc plus palliatif que curatif<sup>[93]</sup>, visant à réduire le risque de transformation maligne. Les lésions peu étendues peuvent être traitées par des produits locaux, avec ou sans occlusion (hydratants, kératolytiques, 5-fluorouracile [FU], trétinoïne, dermocorticoïdes), isolément ou en association (5-FU-trétinoïne-dermocorticoïdes). Les dérivés topiques de la vitamine D<sub>3</sub> (calcipotriol, tacalcitol) ont été utilisés récemment avec succès chez quelques patients avec PASD<sup>[11, 33]</sup>. Les lésions uniques ou peu

nombreuses peuvent être détruites par chirurgie, cryothérapie<sup>[9]</sup>, électrocoagulation-curetage, dermabrasion<sup>[18]</sup> ou aux rayons laser (CO<sub>2</sub>, à colorant pulsé ou Q-switched)<sup>[2]</sup>. Les rayons grenz ont été essayés avec succès dans un cas de PK avec des lésions bulleuses<sup>[83]</sup>. L'efficacité des rétinoïdes per os (isotrétinoïne, étrétinate) (20-75 mg/j) est partielle et inconstante<sup>[20, 28]</sup> ; les rechutes sont fréquentes à l'arrêt, et une aggravation sous rétinoïdes a même été rapportée<sup>[49]</sup>. Cependant, les rétinoïdes pourraient ralentir le développement des carcinomes<sup>[95]</sup>.

Une photoprotection préventive doit être conseillée chez des patients avec PASD, et les lésions doivent être surveillées pour détecter précocement une dégénérescence maligne.

## Cas particulier des porokératoses après greffe d'organe

Après l'observation initiale de MacMillan et Roberts en 1974<sup>[58]</sup>, plus de 60 cas de PK ont été rapportés après transplantation d'organe, surtout de rein, mais aussi de cœur, poumon, foie et moelle osseuse<sup>[44]</sup>.

L'incidence des PK après greffe d'organe varie selon les séries publiées. Dans la plupart des études, elle est faible, allant de 0,34 % à 3,4 %<sup>[44]</sup>, mais une étude prospective plus récente réalisée chez des greffés rénaux<sup>[36]</sup> a rapporté une incidence beaucoup plus élevée (10,7 %). Bien que les effectifs des séries publiées soient faibles, les PK semblent plus fréquentes après greffe cardiaque et pulmonaire qu'après greffe rénale<sup>[22, 81]</sup>, probablement en raison du degré d'immunosuppression supérieur nécessaire chez ces patients.

Le délai d'apparition des PK après la greffe varie de 1 mois à 14 ans ; chez les greffés rénaux (qui représentent 72 % de tous les patients greffés avec PK), le délai moyen est d'environ 4,5 ans. Le délai d'apparition est plus court (inférieur à 3 ans) après greffe d'organe autre que le rein (foie, cœur, poumon, moelle osseuse).

Les formes cliniques les plus fréquentes de PK après greffe sont la PASD et la PKM. Sur le plan pathogénique, le rôle de l'hérédité semble moins important dans les PK après greffe, puisque aucun de ces patients n'avait d'antécédents familiaux. Une expression diminuée des antigènes *human leukocyte antigen* (HLA)-DR par les cellules de Langerhans épidermiques a été rapportée dans les PK de patients greffés, témoignant d'une immunosurveillance locale réduite, favorisant l'émergence de clones de kératinocytes anormaux<sup>[60]</sup>. Malgré quelques observations contradictoires, l'exposition solaire semble favoriser le développement des lésions<sup>[7, 36, 61]</sup>.

Comme dans les PK « idiopathiques », l'évolution des PK après greffe est lentement progressive. Habituellement, les lésions se multiplient sur les territoires atteints, mais n'apparaissent pas sur de nouvelles zones<sup>[8]</sup>. Dans un cas, la substitution de la ciclosporine A par l'azathioprine et des stéroïdes a conduit à l'effacement partiel des lésions<sup>[12]</sup>, mais il n'existe aucun argument en faveur du rôle prépondérant d'une drogue immunosuppressive par rapport à une autre. Curieusement, la PK a régressé chez un patient après une greffe hépatique réalisée pour insuffisance hépatique terminale<sup>[38]</sup> ; il est possible que dans ce cas la PK fût liée aux troubles hépatiques qui ont été corrigés par la greffe.

En dépit du risque accru que présentent les patients greffés d'organe de développer des carcinomes cutanés, il n'existe qu'une seule observation de transformation maligne (avec évolution métastatique) d'une PK périanale chez un greffé rénal<sup>[5]</sup>. Cette rareté est probablement due au suivi relativement court des malades greffés, le délai moyen de transformation d'une PK étant supérieur à 30 ans ; de plus, la PASD, qui est la forme la plus fréquente chez ces malades, présente un risque relativement faible de transformation maligne. Toutefois, l'apparition d'une PK chez un patient greffé doit conduire à une destruction des lésions et à une surveillance étroite<sup>[79]</sup>.

## Références

- [1] Allen AL, Glaser DA. Disseminated superficial actinic porokeratosis associated with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 720-722
- [2] Alster TS, Nanni CA. Successful treatment of porokeratosis with 585 nm pulsed dye laser irradiation. *Cutis* 1999 ; 63 : 265-266
- [3] Amantea A, Giuliano MC, Balus L. Disseminated superficial porokeratosis with dermal amyloid deposits: case report and immunohistochemical study of amyloid. *Am J Dermatopathol* 1998 ; 20 : 86-88
- [4] Anderson D, Chernosky M. Disseminated superficial actinic porokeratosis. Genetic aspects. *Arch Dermatol* 1969 ; 99 : 408-412
- [5] Anzai S, Takeo N, Yamaguchi T, Sato T, Takasaki S, Terashi H et al. Squamous cell carcinoma in a renal transplant recipient with linear porokeratosis. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 244-247
- [6] Beers B, Jaszcz W, Sheetz K, Hogan D, Lynch P. Porokeratosis palmaris et plantaris disseminata. Report of a case with abnormal DNA ploidy in lesional epidermis. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 236-239
- [7] Bencini PL, Crosti C, Sala F. Porokeratosis: immunosuppression and exposure to sunlight. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 113-116
- [8] Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, Ponticelli C, Caputo R. Porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 74-78
- [9] Bhushan M, Craven NM, Beck MH, Chalmers RJ. Linear porokeratosis of Mibelli: successful treatment with cryotherapy. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 389
- [10] Bogaert M, Hogan D. Linear porokeratosis in a 74-year-old woman. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 338
- [11] Bohm M, Luger TA, Bonsmann G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 479-480
- [12] Bouman T, Van de Kerkhof P, Happle R. Disseminierte Porokeratosis nach Nierentransplantation. In : Gollnick H, Stadler R. Dia-Klinik Fallvorstellungen anlässlich des 17. Weltkongresses für Dermatologie. Stuttgart : Schattauer, 1987 : 49-50
- [13] Brodtkin R, Rickert R, Fuller W, Saporito C. Malignant disseminated porokeratosis. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1521-1526
- [14] Chang SE, Lim Y, Lee H, Choi J, Sung K. Expression of p53, pRb, p16 and proliferating cell nuclear antigen in squamous cell carcinomas arising on a giant porokeratosis. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 575-576
- [15] Chernosky M, Anderson D. Disseminated superficial actinic porokeratosis. Clinical studies and experimental production of lesions. *Arch Dermatol* 1969 ; 99 : 401-407
- [16] Chernosky M, Freeman R. Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP): clinical studies and experimental production of lesions. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 611-624
- [17] Cockerell C. Induction of disseminated superficial actinic porokeratosis by phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 301-302
- [18] Cohen P, Held J, Katz B. Linear porokeratosis: successful treatment with diamond fraise dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 975-977
- [19] Commens C, Schumack S. Linear porokeratosis in two families with disseminated superficial actinic porokeratosis. *Pediatr Dermatol* 1987 ; 4 : 209-214
- [20] Danno K, Yamamoto M, Yokoo T. Etretinate treatment in disseminated porokeratosis. *J Dermatol* 1988 ; 15 : 440-444
- [21] Dippel E, Haas N, Czarnietzki B. Porokeratosis of Mibelli associated with active chronic hepatitis and vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 463-464
- [22] Euvrard S, Kanitakis J, D'Incan M, Lefrançois N, Mornex JF, Pouteil-Noble C et al. Porokératoses et greffe d'organe. *Nouv Dermatol* 1996 ; 15 : 208
- [23] Feverman E, Sandbank M. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with pemphigus vulgaris treated with steroids. *Acta Derm Venereol* 1974 ; 48 : 59-61
- [24] Fields LL, White CR Jr, Maziarz RT. Rapid development of disseminated superficial porokeratosis after transplant induction therapy. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 15 : 993-995
- [25] Flanagan N, Boyadjiev S, Harper J, Kyne L, Earley M, Watson R et al. Familial craniostylosis, anal anomalies, and porokeratosis: CAP syndrome. *J Med Genet* 1998 ; 35 : 763-766
- [26] Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, König A, Happle R. Linear porokeratosis superimposed on disseminated superficial actinic porokeratosis: report of two cases exemplifying the concept of type 2 segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 644-647
- [27] Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, Vardy D, Klaus S. Immunosuppression-induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995 ; 5 : 170-172
- [28] Goldman G. Generalised linear porokeratosis treated with etretinate. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 496-497
- [29] Gotz A, Kopera D, Wach F, Hohenleutner U, Landthaler M. Porokeratosis Mibelli gigantea: case report and literature review (en allemand). *Hautarzt* 1999 ; 50 : 435-438
- [30] Gray M, Smoller B, McNutt N. Carcinogenesis in porokeratosis: evidence for a role relating to chronic growth activation of keratinocytes. *Am J Dermatopathol* 1991 ; 13 : 438-444
- [31] Guss SB, Osbourn RA, Lutzner MA. Porokeratosis palmaris, plantaris et disseminata: a third type of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1971 ; 104 : 366-373
- [32] Happle R. Cancer proneness of linear porokeratosis may be explained by allelic loss. *Dermatology* 1997 ; 195 : 20-25
- [33] Harrison PV, Stollery N. Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 95
- [34] Helfman R, Poulos E. Reticulated porokeratosis: a unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1542-1543
- [35] Hernandez MH, Lai CH, Mallory SB. Disseminated porokeratosis associated with chronic renal failure: a new type of disseminated porokeratosis? *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1568-1569
- [36] Herranz P, Pizarro A, DeLucas R, Robayana M, Rubio F, Sanz A et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant patients. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 176-179
- [37] Hill M, Balme B, Cho A, Perrot H. Porokératose disséminée superficielle avec amylose dermique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 651-654
- [38] Hunt S, Sharra W, Abell E. Linear and punctate porokeratosis associated with end-stage liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 937-939
- [39] Inamoto N, Watanabe T, Nakamura K. Porokeratosis of Mibelli: benzochlorothiazide-induced new lesions accompanied by eosinophilic spongiolysis. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 357-361
- [40] Ito M, Fujiwara H, Maruyama T, Oguro K, Ishihara O, Sato Y. Morphogenesis of the cornoid lamella: histochemical, immunohistochemical and ultrastructural study of porokeratosis. *J Cutan Pathol* 1991 ; 18 : 247-256
- [41] Jurecka W, Neumann R, Knobler R. Porokeratoses: immunohistochemical, light and electron microscopic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 96-101
- [42] Kang B, Kye Y, Kim S. Disseminated superficial actinic porokeratosis with both typical and prurigo nodularis-like lesions. *J Dermatol* 2001 ; 28 : 81-85
- [43] Kanitakis C, Ktenides M, Tsoitis G. Porokératose de Mibelli des lèvres bilatérale et symétrique. *Dermatologica* 1981 ; 163 : 1-4
- [44] Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 459-465
- [45] Kanitakis J, Misery L, Nicolas JF, Lyonnet S, Chouvet B, Haftek M et al. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with AIDS. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 284-289
- [46] Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Ogawa S. Eruptive pruritic papular porokeratosis. *J Dermatol* 1992 ; 19 : 109-112
- [47] Kawakami T, Saito R, Takahashi K. Overexpression of p21/Waf1/Cip1 immunohistochemical staining in Bowen's disease, but not in disseminated superficial porokeratosis. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 647-651
- [48] Klapholtz L, Goldenhersh M, Sherman Y, Leibovici V. Superficial actinic porokeratosis and cystic fibrosis. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 440-441
- [49] Knobler R, Neumann R. Exacerbation of porokeratosis during etretinate therapy. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 319-322
- [50] Kono T, Kobayashi H, Ishii M, Nishiguchi S, Taniguchi S. Synchronous development of disseminated superficial porokeratosis and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 966-968
- [51] Kroiss M, Stolz W, Hohenleutner U, Landthaler M. Disseminated superficial porokeratosis induced by furosemide. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 52-53
- [52] Leibovici V, Zeidenbaum M, Goldenhersh M. Porokeratosis and immunosuppressive treatment for pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 910-911
- [53] Lestringant G, Berge T. Porokeratosis punctata palmaris et plantaris. A new entity? *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 816-819
- [54] Levin RM, Heymann WR. Superficial disseminate porokeratosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 138-139
- [55] Lucke T, Fallowfield M, Kemmett D. A sporadic case of porokeratosis plantaris palmaris et disseminata. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 556-557
- [56] Lucker G, Happle R, Steijlen P. An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis ptychotropica? *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 150-151
- [57] Machino H, Miki Y, Teramoto T, Shiraishi S, Sasaki M. Cytogenetic studies in a patient with porokeratosis of Mibelli, multiple cancers and a forme fruste of Werner's syndrome. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 579-586
- [58] MacMillan A, Roberts S. Porokeratosis of Mibelli after renal transplantation. *Br J Dermatol* 1974 ; 90 : 45-51
- [59] Magee J, McCalmont T, Leboit P. Overexpression of p53 tumor suppressor protein in porokeratosis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 187-190
- [60] Manganoni A, Facchetti F, Gavazzoni R. Involvement of epidermal Langerhans cells in porokeratosis of immunosuppressed renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 799-801
- [61] Matsushita S, Kanekura T, Kanzaki T. A case of disseminated superficial actinic porokeratosis subsequent to renal transplantation. *J Dermatol* 1997 ; 24 : 110-112
- [62] Mikhail GR, Wertheimer FW. Clinical variants of porokeratosis (Mibelli). *Arch Dermatol* 1968 ; 98 : 124-131
- [63] Mizukawa Y, Shiohara T. Porokeratosis in patients with hepatitis C virus infection: does hepatitis C virus infection provide a link between porokeratosis and immunosuppression? *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 163-164
- [64] Morton C, Shuttleworth D, Douglas WS. Porokeratosis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 894-897
- [65] Murata Y, Kumano K, Takai T. Type 2 segmental manifestation of disseminated superficial porokeratosis showing a systematized pattern of involvement and pronounced cancer proneness. *Eur J Dermatol* 2001 ; 11 : 191-194
- [66] Nakazawa A, Matsuo I, Ohkido M. Porokeratosis localized to the access region for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 21 : 338-340
- [67] Navarro V, Pinazo I, Martinez E, Monteagudo C, Jorda E. Facial superficial porokeratosis. *Dermatology* 2000 ; 201 : 361
- [68] Neumann R, Knobler R, Metzke D, Jurecka W. Disseminated superficial porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 375-380
- [69] Neumann R, Knobler R, Metzke D, Jurecka W, Gebhart W. Disseminated superficial actinic porokeratosis: experimental induction and exacerbation of skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1182-1188
- [70] Nicolas JF, Fauvet N, Kanitakis J, Hermier C, Thivolet J. Porokératose « actinique » superficielle disséminée et immunosuppression : à propos de deux cas. *Nouv Dermatol* 1990 ; 9 : 187-188
- [71] Nova M, Goldberg L, Mattison T, Halperin A. Porokeratosis arising in a burn scar. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 354-356
- [72] Otsuka F, Iwata M, Watanabe R, Chi H, Ishibashi Y. Porokeratosis: clinical and cellular characterization of its cancer-prone nature. *J Dermatol* 1992 ; 19 : 702-706
- [73] Otsuka F, Shima A, Ishibashi Y. Porokeratosis as a premalignant condition of the skin. Cytologic demonstration of abnormal DNA ploidy in cells of the epidermis. *Cancer* 1989 ; 63 : 891-896
- [74] Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y. Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991 ; 117 : 55-60
- [75] Park BS, Moon SE, Kim JA. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with chronic liver disease. *J Dermatol* 1997 ; 24 : 485-487
- [76] Patrizi A, D'Acuneto C, Passarini B, Neri I. Porokeratosis in the elderly: a new subtype of disseminated superficial actinic porokeratosis. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 302-304
- [77] Patrizi A, Passarini B, Minghetti G, Massina M. Porokeratosis palmaris, plantaris and disseminata: an unusual clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 415-418
- [78] Philippot V, Bérard F, Perrot H. Protoporphyririe érythropoïétique homozygote associée à une porokératose. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 382-386
- [79] Ponticelli C, Bencini P. Disseminated porokeratosis in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2353-2354
- [80] Porter W, Du Menage H, Philip G, Bunker C. Porokeratosis of the penis. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 643-644
- [81] Raychaudhuri S, Smoller B. Porokeratosis in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 781-782
- [82] Reed R, Leone P. Porokeratosis: a mutant clonal keratosis of the epidermis. *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 340-347
- [83] Ricci C, Rosset A, Panizzon R. Bullous and pruritic variant of disseminated superficial actinic porokeratosis: successful treatment with grenz rays. *Dermatology* 1999 ; 199 : 328-331
- [84] Robak E, Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Biernat W, Robak T. Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 759-761
- [85] Robinson J, Im D, Jockle G, Rosenshein N. Vulvar porokeratosis: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 : 169-173
- [86] Rodriguez E, Jakubowicz S, Chinchilla D, Carril A, Viglioglia P. Porokeratosis of Mibelli and HIV infection. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 402-404
- [87] Romani J, Pujol R, Casanova J, De Moragas J. Disseminated superficial porokeratosis developing after electron beam total skin irradiation for mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 310-312

- [88] Roson E, Garcia-Doval I, De LaTorre C, Losada A, Rodriguez T, Ocampo C et al. Disseminated superficial porokeratosis with mucosal involvement. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 64-65
- [89] Sacppaticci S, Limbiase S, Orecchia G, Fraccaro M. Clonal chromosome abnormalities with preferential involvement of chromosome 3 in patients with porokeratosis of Mibelli. *Cancer Genet Cytogenet* 1989 ; 43 : 89-94
- [90] Sasson M, Krain A. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 339-342
- [91] Sato A, Anton-Lamprecht I, Schnyder U. Ultrastructure of inborn errors of keratinization: porokeratosis Mibelli and disseminated superficial actinic porokeratosis. *Arch Dermatol Res* 1976 ; 255 : 271-284
- [92] Sawai T, Hayakawa H, Danno K. Squamous cell carcinoma arising from giant porokeratosis: a case with extensive metastasis and hypercalcemia. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 507-509
- [93] Schamroth JM, Zlotogorski A, Gilead L. Porokeratosis of Mibelli. Overview and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 207-213
- [94] Schwartz T, Seiser A, Gschnait F. Disseminated superficial "actinic" porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 724-730
- [95] Seishima M, Izumi T, Oyama Z, Maeda M. Squamous cell carcinoma arising from lesions of porokeratosis palmaris et plantaris disseminata. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 478-480
- [96] Shumack S, Commens C. Disseminated superficial actinic porokeratosis: a clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 1015-1022
- [97] Shumack S, Commens C, Kossard S. Disseminated superficial actinic porokeratosis. A histological review of 61 cases with particular reference to lymphocytic infiltration. *Am J Dermatopathol* 1991 ; 23 : 26-31
- [98] Stone N, Ratnavel R, Wilkinson JD. Bilateral perianal inflammatory verrucous porokeratosis (porokeratosis pychotropa). *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 553-555
- [99] Suh D, Lee H, Kim S, Cho K, Kim K, Park K. Coexistence of disseminated superficial porokeratosis in childhood with congenital linear porokeratosis. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 466-468
- [100] Takata M, Shirasaki F, Nakatani T, Takehara K. Hereditary non-polyposis colorectal cancer associated with disseminated superficial porokeratosis. Microsatellite instability in skin tumours. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 851-855
- [101] Tanaka M, Terui T, Kudo K, Tagami H. Inflammatory disseminated superficial porokeratosis followed by regression. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 153-155
- [102] Trcka J, Pettke-Rank CV, Brocker EB, Hamm H. Genitoanocrural porokeratosis following chronic exposure to benzene. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 28-31
- [103] Tsambaos D, Spiliopoulos T. Disseminated superficial porokeratosis: complete remission subsequent to discontinuation of immunosuppression. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 651-652
- [104] Velez A, Del Rio A, Fuente C, Belinchon I, Martin N, Sanchez Yus E. Disseminated superficial actinic porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 336-338
- [105] Vire G, Latour D, King L. Porokeratosis and immunosuppression. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 683
- [106] Wade T, Ackerman B. Cornoid lamellation: a histologic reaction pattern. *Am J Dermatopathol* 1980 ; 2 : 5-15
- [107] Watanabe R, Ishibashi Y, Otsuka F. Chromosomal instability and cellular hypersensitivity to X-ray irradiation of cultured fibroblasts derived from patients with porokeratotic patients' skin. *Mutat Res* 1990 ; 230 : 273-278
- [108] Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Ulcerative porokeratosis. *Dermatology* 1998 ; 196 : 256-259
- [109] Xia J, Yang Y, Deng H, Tang B, Tang D, He Y et al. Identification of a locus for disseminated superficial actinic porokeratosis at chromosome 12q23. 2-24. 1. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 1071-1074
- [110] Yedomon HG, Do Ango-Padonou F. Porokératose de Mibelli chez deux frères. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 171-173
- [111] Zenarola P, Melillo L, Lomuto M, Carotenuto M, Enzo Gomes V, Marzocchi W. Exacerbation of porokeratosis: a sign of immunodepression. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 1035-1036



# Porphyries cutanées

ML Bouyssou-Gauthier  
S Boulinguez  
C Bedane  
JM Bonnetblanc

**Résumé.** — Les porphyries sont des maladies génétiques liées à un ensemble de déficits enzymatiques portant sur la synthèse de l'hème. La plupart des déficits sont identifiés et un dosage est possible, permettant à la fois le diagnostic étiologique et l'enquête familiale. Les signes cutanés sont fréquents mais non obligatoires au cours des porphyries. Les porphyrines sont photosensibilisantes, ce qui explique la symptomatologie dermatologique habituelle. Les atteintes digestives ou neurologiques en font en revanche la gravité.

La porphyrie érythropoïétique congénitale apparaît chez l'enfant et est caractérisée par une photosensibilisation grave et d'évolution mutilante. La protoporphyrie érythropoïétique débute aussi chez l'enfant par un tableau plus banal. Son diagnostic doit cependant être précoce. La porphyrie cutanée tardive est la plus connue, car la plus fréquente. Son récent regain d'intérêt est lié à son apparition lors d'infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite C), et à l'association à l'hémochromatose. La porphyrie variegata est rare mais ressemble à la porphyrie cutanée tardive. Les autres porphyries sont plus exceptionnelles. Le traitement, en dehors de la photoprotection, est plus ou moins codifié selon le type de porphyrie. La connaissance du déficit enzymatique permet d'entrevoir des essais de thérapie génique.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** porphyries cutanées, génétique, porphyrie érythropoïétique congénitale, protoporphyrie érythropoïétique, porphyrie cutanée tardive, porphyrie variegata.

## Introduction

Les porphyries sont des maladies génétiques liées à un trouble de la synthèse de l'hème, entraînant une augmentation anormale de porphyrines ou de leurs précurseurs. Une anomalie quantitative ou qualitative des enzymes entraîne l'expression clinique de la maladie. Les déficits sont authentifiés, mais un retentissement sur les autres enzymes s'y associe en amont ou en aval du trouble. Une grande part de la symptomatologie est dermatologique, mais au tableau clinique évocateur, il faut associer l'exploration biochimique des urines, des selles et du sang, pour décrire le trouble définitif.

L'isolement et la purification des enzymes, associés à leur localisation chromosomique, permettent une meilleure approche pathogénique et un espoir thérapeutique.

## Biosynthèse des porphyrines <sup>[3, 22]</sup>

Les porphyrines sont des substances de structure cyclique, constituées de quatre noyaux pyrroliques reliés par des groupements méthyniques. Le produit terminal du métabolisme des porphyrines est l'hème, protoporphyrine ayant chelaté un ion  $Fe^{++}$ . L'hème est le groupement prothétique de nombreuses protéines : hémoglobine

(dont la synthèse utilise 85 % de l'hème formé), myoglobine, catalase, peroxydase, etc. L'hème est indispensable à de nombreuses voies métaboliques de l'organisme des mammifères. L'importance biologique des porphyrines et de l'hème est surtout liée à la complexation avec le fer, qui leur procure la capacité d'être des médiateurs de réactions d'oxydation et d'intervenir dans le transport de l' $O_2$  (hémoglobine). La biosynthèse des porphyrines et de l'hème est continue, et comporte une série de réactions séquentielles complexes qui s'effectuent de façon très rapide (fig 1). Cette biosynthèse est très efficace, et sa régulation extrêmement précise.

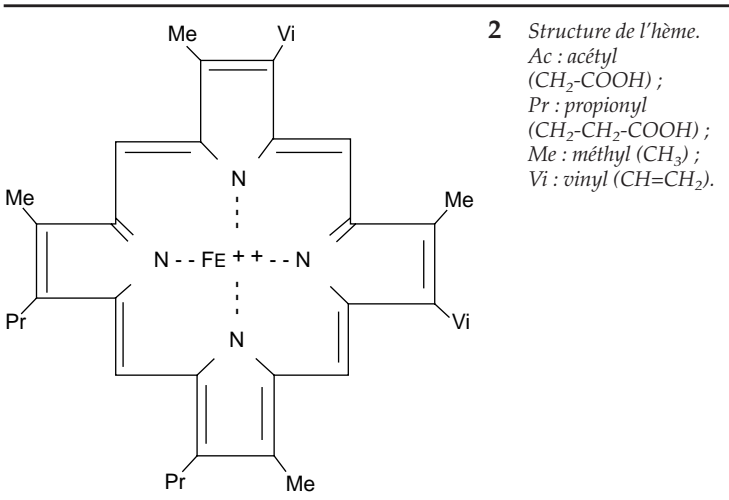
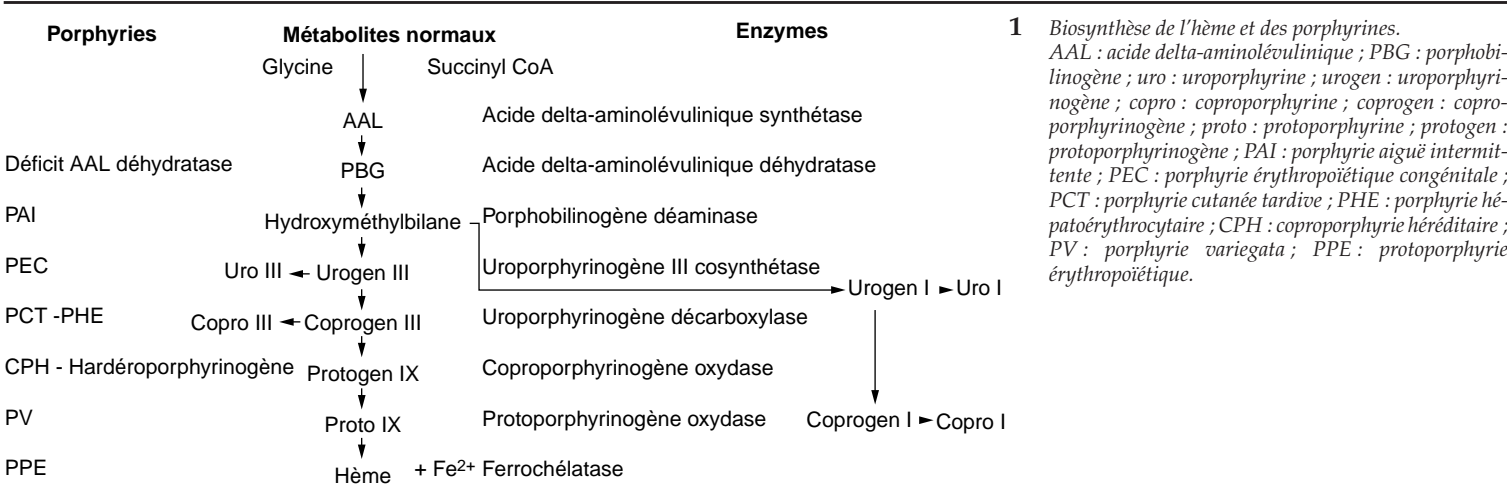
### SYNTHÈSE DE L'HÈME

La synthèse de l'acide delta-aminolévulinique (AAL) a lieu dans les mitochondries. L'AAL est formé par la combinaison équimolaire de glycine et de succinyl-coenzyme A (CoA), sous l'action de l'AAL synthétase.

La synthèse du porphobilinogène (PBG) se fait dans le cytoplasme. Deux molécules d'AAL sont condensées, sous l'influence de l'AAL déhydratase, pour donner naissance au PBG. Il peut être détecté dans les urines de patients atteints de porphyrie aiguë. L'AAL déhydratase est une enzyme cytosolique très sensible à l'inhibition provoquée par les métaux lourds, notamment le plomb. L'excrétion urinaire de l'AAL est augmentée dans l'intoxication par le plomb.

La synthèse de l'uroporphyrinogène (urogen) I et III se fait à partir de quatre molécules de PBG, sous l'action de la PBG déaminase. C'est une étape irréversible. La PBG déaminase est déficiente dans la porphyrie aiguë intermittente (PAI). Un composé intermédiaire, l'hydroxyméthylbilane, est transformé, en présence d'urogen III-cosynthétase, en urogen III, seul isomère capable de former ensuite l'hème. En son absence, l'hydroxyméthylbilane subit une cyclisation

Marie-Laure Bouyssou-Gauthier : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.  
Serge Boulinguez : Médecin des Hôpitaux.  
Christophe Bedane : Professeur des Universités, médecin des Hôpitaux.  
Jean-Marie Bonnetblanc : Professeur des Universités, médecin des Hôpitaux.  
Service de dermatologie, hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.



spontanée donnant naissance à l'urogen I. L'urogen III-cosynthétase érythrocytaire est déficiente dans la porphyrie érythropoïétique.

L'urogen I et l'urogen III sont décarboxylés sous l'action de l'urogen décarboxylase, pour donner naissance au coproporphyrinogène (coprogen) I et au coprogen III. Ce changement de structure diminue l'hydrosolubilité, d'où une excrétion mixte. Le déficit en urogen décarboxylase est à l'origine de la porphyrie hépatoérythropoïétique et de la porphyrie cutanée tardive (PCT). Les métaux (cuivre, mercure, plomb, et peut-être le fer) inhibent l'activité de l'urogen décarboxylase. L'urogen I et l'urogen III peuvent être transformés en uroporphyrine (uro) I et uro III. De même, l'oxydation du coprogen I et du coprogen III donnent naissance respectivement à la coproporphyrine (copro) I et à la copro III.

La synthèse du protoporphyrinogène IX (protogen IX) se fait à partir du coprogen III. Il est transformé en hardéroporphyrinogène, puis protogen IX, sous l'action de la coprogen oxydase. Le déficit hépatocytaire en coprogen oxydase est à l'origine de la coproporphyrine héréditaire (CPH).

Le protogen IX est oxydé dans la mitochondrie en protoporphyrine IX (proto IX) sous l'action de la protogen oxydase. Le déficit en protogen oxydase est responsable de la porphyrie variegata (PV).

La synthèse de l'hème (fig 2) se fait par insertion d'un atome Fe<sup>++</sup> dans la molécule de proto IX, sous l'action de la ferrochélatase ou hème synthétase. Elle est très sensible à l'inhibition par les métaux lourds. Le déficit en ferrochélatase est responsable de la protoporphyrine érythropoïétique (PPE).

RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DE L'HÈME ET DES PORPHYRINES

Les mécanismes de régulation de cette synthèse sont mal connus. L'activité de l'AAL synthétase détermine la vitesse de synthèse de l'hème dans le foie. L'hème, produit final de la chaîne métabolique, est l'élément déterminant le contrôle de sa propre synthèse. L'hème pourrait inhiber directement l'activité enzymatique de l'AAL synthétase. L'hème agirait comme corépresseur de l'AAL synthétase en se liant à une apoprotéine répressive. La protéine répressive peut bloquer le gène structural codant la synthèse de l'AAL synthétase. Ce mécanisme semble le plus important dans les conditions normales. L'hème peut aussi diminuer la stabilité de l'acide ribonucléique (ARN) messenger et donc la transcription de l'AAL synthétase, ce qui suppose un pool d'hème libre. Ainsi, une diminution du pool intracellulaire d'hème libre entraîne une dérégulation de l'AAL synthétase, d'où le déclenchement de la synthèse d'hème, et inversement.

D'autres mécanismes de régulation jouent un rôle mineur, tels que le contrôle de la succinyl-CoA synthétase, ou l'inhibition de la synthèse des porphyrines par des taux élevés d'adénosine triphosphate (ATP). Enfin, la PBG déaminase possède un niveau d'activité moins élevé que les autres enzymes, et pourrait exercer un certain contrôle.

Dans les porphyries, une anomalie enzymatique a toujours pour conséquence une diminution de la synthèse d'hème, qui entraîne une activité accrue de l'AAL synthétase, d'où une accumulation continue de métabolites intermédiaires situés juste en amont de l'enzyme déficiente. D'autres facteurs agissent sur la synthèse de l'AAL synthétase : les métabolites des sels biliaires, les hormones sexuelles et les corticoides l'augmentent ; le glucose la diminue ; le fer, associé à des médicaments inducteurs, peut l'induire. Les barbituriques entraînent une augmentation de synthèse du cytochrome P-450 qui utilise l'hème, ce qui aggrave l'excès de production des métabolites intermédiaires en cas d'anomalie enzymatique.

Au niveau de la moelle osseuse, l'enzyme régulatrice de la synthèse médullaire de l'hème serait la ferrochélatase.

Mécanismes de la photosensibilisation induite par les porphyrines [20, 31, 42]

Les propriétés photosensibilisantes des porphyrines expliquent les manifestations cutanées cliniques de certains types de porphyrie. Les porphyrines sont des pigments cristallins colorés du rouge au brun. Leur structure leur confère une grande capacité d'absorption d'énergie lumineuse (ou photonique). Le spectre d'absorption maximal se situe, pour les porphyrines (notamment uro, copro, et proto), entre 400 et 410 nm. Il existe une bande secondaire dans la

lumière, visible entre 580 et 650 nm. L'absorption d'énergie photonique par une molécule de porphyrine la fait passer d'un état stable à un état instable par modification du niveau d'énergie électronique. Le retour de la molécule à un état non excité aboutit, selon les cas :

- à une émission d'un rayonnement de phosphorescence (à partir d'un état triplet) ;
- à une émission d'un rayonnement de fluorescence (à partir d'un état singulet) ;
- à une émission d'énergie thermique ;
- surtout, à un transfert d'énergie sur d'autres molécules (réaction photochimique secondaire).

Les porphyrines photoexcitées à l'état triplet sont capables de déterminer des lésions cellulaires, directement, ou le plus souvent par l'intermédiaire d'une réaction photochimique secondaire dans laquelle le transfert d'énergie se fait sur une molécule d'oxygène. L'oxygène passant à un état excité singulet devient un puissant agent oxydant, capable de provoquer une peroxydation des lipides des membranes cellulaires et une cytolyse aiguë. Les autres formes photoexcitées d'oxygène sont plus rarement en cause dans les porphyries. La photo-oxydation d'acides aminés crée des liaisons entre des protéines membranaires et/ou cytosoliques et altère des fonctions enzymatiques. L'accumulation de porphyrines dans la peau peut activer la voie classique du complément, d'où libération d'anaphylatoxines (notamment C5a), et provoquer une activation des mastocytes, avec libération de médiateurs inflammatoires telle l'histamine<sup>[47]</sup>, en particulier au cours de la PCT et de la PPE.

L'uroporphyrine hydrosoluble est surtout toxique sur des enzymes cytosoliques ou des dérivés du tryptophane. La protoporphyrine liposoluble est principalement toxique pour les lipides des membranes péricytoplasmiques et des organelles.

Génétique

La transmission, dans la grande majorité des porphyries, est autosomique dominante et la maladie s'exprime chez les sujets hétérozygotes. La pénétrance est faible et tous les porteurs de l'anomalie génétique n'expriment pas obligatoirement la maladie. La transmission est autosomique récessive dans la porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) et la porphyrie avec déficit en AAL déshydratase. La PPE a une transmission habituellement autosomique dominante. Elle est plus rarement récessive et est alors associée à une atteinte hépatique plus sévère.

Le problème des porteurs de l'anomalie génétique n'exprimant pas la maladie dans les familles identifiées est partiellement résolu par les mesures d'activité enzymatique. Dans certaines familles, l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est le seul moyen de détecter les porteurs sains avec certitude. Dans certaines porphyries, les analyses de génétique moléculaire ont mis en évidence différents types de mutations et ont ainsi permis de démontrer, en corrélant génotype et phénotype, qu'il existait un lien entre un certain type de mutation et la sévérité de la maladie.

PORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE CONGÉNITALE : MALADIE DE GÜNTHER (AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE)

Les variations du reliquat d'activité de l'urogen III cosynthétase existant entre les différents malades sont le reflet de l'hétérogénéité génétique. Son activité est généralement inférieure à 10 % dans les fibroblastes et les érythrocytes de patients atteints, alors qu'elle avoisine les 50 % chez les porteurs sains.

L'analyse d'un cADN spécifique a montré que le gène codant l'urogen III cosynthétase était situé sur le chromosome 10. De nombreuses mutations ponctuelles, délétions ou insertions, ont été mises en évidence. La mutation ponctuelle la plus fréquente désorganise les ponts disulfures et altère la structure secondaire de la protéine. Il existe ainsi une corrélation très étroite entre les

Tableau I. – Corrélations entre les différentes mutations.

Type de mutation (2 allèles)	Sévérité clinique
A66V//C73R	Modérée
T228M//C73R	Sévère
C73R//C73R	Très sévère

différentes mutations, la réduction de l'activité urogen III cosynthétase, et la gravité ou la mortalité de la maladie (tableau I)<sup>[70]</sup>.

PORPHYRIE HÉPATOÉRYTHROCYTAIRE

Il est vraisemblable que la porphyrie hépatoérythrocytaire (PHE) est une forme homozygote de la PCT familiale au cours de laquelle l'anomalie est transmise en dominance. L'activité de l'urogen décarboxylase est inférieure à 10 %. Une anomalie structurale de l'enzyme conduit à sa dégradation rapide in vivo. Le gène codant cette enzyme est localisé sur le chromosome 1.

La mutation la plus fréquente est une mutation ponctuelle. Elle induit des manifestations cliniques de sévérité moyenne. Pour cette mutation, la PHE représente la forme homozygote de la PCT familiale<sup>[46]</sup>. La pénétrance de cette mutation est faible chez les hétérozygotes. D'autres mutations par délétions ou splice-mutations abolissent complètement l'activité enzymatique et sont incompatibles avec la vie à l'état homozygote. Dans le cas d'hétérozygotes composés avec une autre mutation, elles vont induire un phénotype de PHE de gravité variable.

PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

Deux formes de la maladie existent : une forme familiale secondaire à la transmission d'une ou plusieurs mutations, et une forme sporadique liée à une mutation de novo. Dans la forme familiale (type I : 20 % des cas), l'hétérozygotie entraîne une diminution de l'activité urogen décarboxylase de plus de 50 %. Le déficit enzymatique est ubiquitaire (notamment hépatique et érythrocytaire). Dans la PCT sporadique (80 % des cas), le déficit enzymatique n'est identifié que dans le foie. Une PCT de type III, familiale (autosomique dominante à pénétrance incomplète), a été décrite en Espagne : elle se distingue par la conservation de l'activité urogen décarboxylase érythrocytaire<sup>[47]</sup>. Le gène codant l'uogen décarboxylase est situé sur le chromosome 1. Il est identique dans les hématies et les hépatocytes. Il est dénombré plus d'une dizaine de mutations, de mécanismes différents : mutations faux-sens, micro-insertions, délétions ou défaut d'épissage exonique<sup>[30, 46, 54]</sup>.

COPROPORPHYRIE HÉRÉDITAIRE (AUTOSOMIQUE DOMINANTE)

Le gène codant la coprogen III oxydase est situé sur le chromosome 3q12. Dix-neuf mutations différentes ont été rapportées : mutations antisens, délétions, mutations par défaut d'épissage. Il existe d'autre part un grand polymorphisme du gène sur des zones non codantes<sup>[52]</sup>. L'ensemble de ces mutations et du polymorphisme génétique induit une grande hétérogénéité allélique et une gravité très variable des manifestations cliniques.

HARDÉROPORPHYRIE

La mutation la plus fréquente à l'état homozygote est ponctuelle, située sur l'exon 6 du gène.

COPROPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

Kiso retrouve deux familles atteintes<sup>[17]</sup> de coproporphyrine érythropoïétique (CPE). La transmission est probablement autosomique dominante.

PORPHYRIE VARIEGATA (AUTOSOMIQUE DOMINANTE)

Le gène est localisé sur le chromosome 1 (1q21-23). L'affection est homogène en Afrique du Sud, avec une mutation qui supprime totalement l'activité enzymatique. En dehors de l'Afrique du Sud, il existe une grande hétérogénéité des mutations mises en évidence<sup>[11]</sup>.



Il existe quelques formes homozygotes de la maladie avec une activité protogène oxydase inférieure à 20 % de la normale. Les analyses génétiques ont montré une grande hétérogénéité des mutations qui diminuent considérablement ou abolissent l'activité enzymatique.

### PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

Le gène codant pour la ferrochélatase est localisé sur le bras long du chromosome 18. Il existe un pseudogène situé sur le bras court du chromosome 3, normalement non fonctionnel. Chaque gène produit un ARN messager dont les régions codantes sont identiques. De nombreuses mutations différentes ont été identifiées. Dans environ 50 % des cas, il s'agit de délétions d'exons, et dans un tiers des cas, de mutations ponctuelles<sup>[69]</sup>. Il n'y a aucune corrélation entre le génotype et le phénotype clinique, et en particulier avec la sévérité de l'atteinte hépatique ou l'importance de la photosensibilité.

La transmission est le plus souvent autosomique dominante, avec une pénétrance faible. Dans deux familles, la transmission était autosomique récessive, sans qu'une atteinte hépatique plus grave n'ait pu être corrélée à ce mode de transmission<sup>[66]</sup>.

L'activité ferrochélatase chez certains malades est inférieure à 50 % de la normale. Dans cette situation, il existe un allèle normal, avec une expression plus faible et cohérente avec l'allèle muté non fonctionnel. Ceci explique la faible activité ferrochélatase et l'existence de porteurs de mutations asymptomatiques<sup>[12]</sup>.

## Classification

Les porphyries peuvent être classées selon :

- le mode de transmission autosomique, dominante ou récessive (cf supra) ;
- le siège du déficit : érythropoïétiques, hépatiques, hépatoérythropoïétiques ;
- leur évolution : aiguë ou non<sup>[34]</sup>.

## Anomalies de l'acide delta-aminolévulinique synthétase

Elles sont surtout à type d'augmentation non spécifique dans les porphyries hépatiques. Des mutations du gène codant sur le chromosome X sont responsables de l'anémie sidéroblastique héréditaire liée à l'X.

## Déficit en acide delta-aminolévulinique déhydratase (autosomique récessif)

Très rare, il est lié à une anomalie structurale de l'enzyme. Les signes cliniques sont semblables à ceux de la PAI, et peuvent survenir dans l'enfance. Ce déficit peut être observé dans l'intoxication au plomb.

## Déficit en porphobilinogène déaminase

Il est responsable de la PAI et ne s'accompagne classiquement pas de signes cutanés.

## Porphyrie érythropoïétique congénitale<sup>[37]</sup>

Décrite par Schultz (1879) et Günther en (1912), elle est très rare. Sa répartition est universelle. Elle atteint de façon identique les deux sexes.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le site principal du déficit enzymatique est la moelle osseuse. Le déficit en urogen III cosynthétase est responsable d'une accumulation d'isomères I et de leur excrétion accrue dans les urines. Ce déficit est compensé, en raison du processus de rétrocontrôle de la synthèse de l'hème, par l'augmentation secondaire de l'activité de l'AAL synthétase et de la PBG déaminase. Son dosage dans les cellules amniotiques en rend possible le diagnostic anténatal à 16 semaines d'aménorrhée.

L'accumulation des porphyrines dans la moelle, le sang circulant et les différents organes (peau, dents, os...) est responsable des principales manifestations cliniques. L'affinité des porphyrines pour le phosphate de calcium rend compte de leur dépôt dans l'os et la dentine.

## CLINIQUE

Les signes apparaissent dans la petite enfance, mais des formes de révélation à l'âge adulte ont été rapportées. L'émission d'urines rouges, colorant en rose les couches, doit faire évoquer le diagnostic chez un nourrisson.

La photosensibilisation est précoce, dès les premiers mois de la vie. C'est une éruption érythémato-œdémateuse au niveau des zones découvertes (face, dos des mains et des avant-bras), secondairement vésiculobulleuse, évoluant par poussées. Aux bulles, de contenu clair, parfois hémorragique, parfois fluorescent en lumière ultraviolette (UV), succèdent des érosions et des lésions croûteuses postbulleuses qui laissent des cicatrices déprimées, hypo- ou hyperpigmentées. La répétition des épisodes conduit à d'importants troubles trophiques, aggravés par des épisodes de surinfection. Après plusieurs années d'évolution, une atrophie cutanée avec un aspect sclérodermique des extrémités, une destruction des annexes, réalise une évolution mutilante au niveau du nez, du pavillon des oreilles, des doigts où la résorption des phalanges distales et l'existence des syndactylies créent d'importants troubles fonctionnels (fig 3, 4).

Il existe souvent une hypertrichose de type lanugo au niveau des zones exposées et des zones d'alopécie cicatricielle au niveau du cuir chevelu. Les ongles sont modifiés avec koïlonychie, onycholyse, pigmentation brune.

Dans les formes à révélation tardive, le tableau évoque une PCT.



**3** Porphyrie érythropoïétique congénitale de Günther : évolution ulcéromutilante au niveau du visage, hypertrichose et poïkilodermie secondaire à la photosensibilité (collection du professeur Taieb).



**4** Porphyrie de Günther : acro-ostéolyse et évolution mutilante au niveau des mains (collection du professeur Taieb).

L'atteinte oculaire avec photophobie, kératoconjonctivite, ulcérations sclérocornéennes ou scléromalacie secondaire à des lésions bulleuses cornéennes peut conduire à la cécité. Un ectropion est secondaire aux atteintes cutanées répétées.

Les dents (de lait et définitives) ont une coloration rouge ou brune, avec une fluorescence rose en lumière de Wood, traduisant l'érythrodontie caractéristique de la PEC. Cet examen peut être à l'origine de poussées bulleuses au niveau de la face. Les soins dentaires doivent être réguliers en raison du risque accru de caries dentaires.

L'amincissement des corticales avec possibilité de fluorescence osseuse en lumière UV (os de la voûte du crâne, crête tibiale) entraîne une fragilité osseuse avec prédisposition aux fractures. Des ostéopénies, des acro-ostéolyses et des calcifications des tissus mous ont été décrites.

Une anémie hémolytique, une splénomégalie, une thrombopénie, sont parfois présentes. Aucun signe neurologique ou digestif n'est observé dans cette porphyrie.

### ÉVOLUTION

Le pronostic est grave. La mortalité liée aux risques infectieux a diminué, mais les risques inhérents aux poussées d'hémolyse aiguë persistent. En raison de l'évolution mutilante et de la photosensibilité, le handicap reste somatique et psychique.

### BIOLOGIE

Les anomalies urinaires sont une augmentation des uroporphyrines, et à un moindre degré, des coproporphyrines, sous forme d'isomères de type I à plus de 80 %, et une augmentation plus modérée des uroporphyrines III et des composés intermédiaires.

Dans les selles, il existe une élimination importante des coproporphyrines, et en moindre quantité des uroporphyrines portant principalement sur les isomères de type I (l'accumulation de coproporphyrines provient de la décarboxylation des uroporphyrines par les enzymes digestives). Le taux de protoporphyrines est normal et il n'y a pas d'isocoprotoporphyrines.

Dans le plasma, les uroporphyrines, et à un moindre degré les coproporphyrines, toujours de type isomérique I prédominant, sont augmentées. Dans les globules rouges, les mêmes anomalies sont observées. Il existe également une élévation des protoporphyrines modérée et comparable à celle que l'on observe au cours d'une anémie hémolytique.

L'hémolyse intermittente est fréquente, responsable d'une anémie normochrome, avec anisopoikilocytose, augmentation du taux de

réticulocytes circulants et de bilirubine libre. Elle est en général modérée et bien compensée. Elle peut nécessiter de multiples transfusions. Il n'existe pas d'anomalie de la résistance osmotique et le test de Coombs est généralement négatif. Cinq à 10 % des érythrocytes circulants présentent une fluorescence en lumière UV.

Dans la moelle osseuse, il existe une hyperplasie à prédominance normoblastique, avec une fluorescence de type nucléaire des normoblastes, moins marquée dans les réticulocytes.

Il existe une augmentation du *turn-over* du fer plasmatisé, avec augmentation de l'absorption intestinale et diminution de l'utilisation médullaire.

### ANATOMOPATHOLOGIE

La bulle est sous-épidermique, avec un infiltrat dermique modéré. L'immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts de porphyrines PAS positifs périvasculaires.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La PHE peut donner un tableau clinique comparable, mais l'étude biochimique montre, dans les urines, une forte augmentation des uroporphyrines, des composés intermédiaires et la présence d'isocoprotoporphyrines également retrouvées dans les selles. Dans les globules rouges, l'augmentation des protoporphyrines prédomine. Dans les formes à révélation tardive, le tableau clinique évoque une PCT et l'étude biochimique fait le diagnostic.

### TRAITEMENT

L'exposition solaire, en particulier les radiations de longueur d'onde comprise entre 360 et 500 nm, est formellement contre-indiquée. Il est important de prévenir les facteurs traumatiques et les infections cutanées pour limiter les séquelles. Les soins dentaires doivent être réguliers. Protection et surveillance oculaires sont également indispensables.

Aucun traitement systémique n'a encore réellement fait sa preuve, et la rareté de cette affection rend toute évaluation thérapeutique difficile [34]. La place des caroténoïdes reste discutée. Alors qu'ils paraissent améliorer la photosensibilité de manière indiscutable pour certains auteurs, leur utilisation fut, pour d'autres, très décevante [26]. Dans des observations isolées, des améliorations ont été rapportées avec le cyclophosphamide [2], le charbon per os, les transfusions répétées [41], avec le problème de leur coût et de leur tolérance à long terme. La splénectomie, utilisée en cas d'hémolyse récidivante, corrige l'anémie, mais avec une efficacité à long terme discutable selon certains auteurs. Elle a une efficacité variable sur les signes cutanés.

L'allogreffe de moelle osseuse apparaît comme le traitement curatif de la maladie. Plusieurs enfants greffés sont guéris cliniquement et leurs anomalies biologiques se sont corrigées [62, 63]. La thérapie génique pourra être une alternative à la greffe de moelle osseuse. Pour l'instant, cette technique a permis la correction métabolique in vitro de l'affection [33].

Enfin, le traitement préventif doit bénéficier de la possibilité d'un diagnostic anténatal.

## Déficits en urogen décarboxylase

### PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE [10]

Décrite par Günther en 1911, le terme de PCT lui a été attribué par Waldenström en 1937. Le déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase a été mis en évidence en 1976 [18]. Elle représente la forme la plus fréquemment rencontrée (1/25 000 habitants aux États-Unis, 1/1 000 en Tchécoslovaquie et en Mongolie, sur des études systématiques de grandes populations).

#### ■ Facteurs étiologiques

Le fer représente le facteur toxique principal. La sidérose hépatique est quasi constante et la sidérémie est augmentée chez 40 % des



patients. Son mode d'action est mal compris. L'association hémochromatose-PCT est rare, et l'urogène décarboxylase est à un taux hépatique normal. Les résultats de la présence de mutations du gène de l'hémochromatose chez des malades atteints de PCT sont discordants [48, 55, 60]. Le fer pourrait agir comme cotoxique de l'alcool ou de médicaments, ou être dévié de son métabolisme hépatique. Il pourrait s'agir aussi d'une mobilisation du stock de l'organisme, qui libérerait du fer dont la toxicité est connue (probable sur l'urogène décarboxylase) [31], favorisée par une baisse du glutathion. L'addition de fer à du foie *in vitro* entraîne une augmentation de la synthèse des porphyrines. L'urogène décarboxylase hépatique, dans la PCT, est désactivée selon un processus fer-dépendant [10]. La susceptibilité de développer une PCT en réponse à des facteurs toxiques hépatiques pourrait donc être liée à la présence de gènes régulant ces processus d'inactivation de l'urogène décarboxylase hépatique fer-dépendants.

L'alcool, mode de révélation fréquent, inhibe l'activité de la ferrochelatase et l'AAL déaminase, et son rôle inducteur sur l'AAL synthétase est douteux. Il augmente l'apport de fer et réduit l'érythropoïèse.

Parmi les médicaments déclenchants, les œstrogènes sont au premier plan. Une contraception a peu de risques de provoquer une poussée mais peut entraîner une augmentation de l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs. Les traitements à fortes doses pour les cancers prostatiques sont impliqués. Une exacerbation des lésions cutanées a été notée durant le premier trimestre de la grossesse [25]. Une poussée de PCT a été rapportée après l'accouchement d'un enfant porteur lui aussi du déficit.

Des toxiques ont créé de véritables épidémies. L'hexachlorobenzène, en Turquie, dans les années 1950, a été responsable, par ingestion de graines traitées destinées à la culture. D'autres hydrocarbures chlorés, en particulier la tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), ont créé des tableaux de PCT. Un facteur professionnel est parfois retrouvé chez des malades manipulant des hydrocarbures aromatiques.

En ce qui concerne le sexe, sur des modèles animaux, les rats femelles sont plus sensibles aux toxiques.

### ■ Pathogénie [61]

Des modèles animaux ont été étudiés, en particulier le rat, la souris, et des oiseaux, par intoxication avec des hydrocarbures halogénés et l'HCB qui inhibe l'activité de l'urogène décarboxylase sans modifier son taux [61]. Le fer a un rôle potentialisateur et son déficit est protecteur. Les hydrocarbures halogénés agissent sur les enzymes microsomiales hépatiques, en particulier le cytochrome P-450.

En ce qui concerne la photosensibilité, se reporter aux paragraphes précédents.

Certains cancers hépatiques sécrètent des porphyrines et induisent des tableaux de PCT paranéoplasiques. Il existe une augmentation des uroporphyrines et coproporphyrines au sein de la tumeur et dans le parenchyme hépatique normal [58].

L'influence du virus de l'hépatite C (VHC) s'est confirmée. La prévalence de l'infection à VHC chez les malades atteints de PCT est variable : 91,6 à 8 % selon les pays [15, 19, 21, 68]. La variabilité de ces chiffres s'explique par le type de recrutement (dispensaires antivénériens, services de dermatologie, d'inféctiologie ou de gastroentérologie), et par la forme familiale ou sporadique de PCT. La prévalence de l'infection par le VHC serait plus élevée dans les formes sporadiques que familiales (26 % et 10 % respectivement) [21]. Le génotype 1b du VHC est habituellement identifié (61 % à 90 %) [45, 54]. Les mécanismes impliquant le VHC ne sont pas élucidés, mais l'infection semble précéder l'apparition des symptômes de la PCT [21]. L'activité enzymatique de l'urogène décarboxylase hépatique ne serait pas diminuée par le VHC [32]. En revanche, le taux des transaminases, chez les malades atteints de PCT, est supérieur en présence d'une infection à VHC. Il existe une forte corrélation entre le taux des marqueurs de la cytolysé hépatique et la ferritine [5]. De



5 Porphyrie cutanée tardive : bulles et excoriations en zone photoexposée (dos de la main).

plus, des améliorations des manifestations cliniques et biologiques de la PCT par interféron, chez des malades traités pour une hépatite C, ont été signalés [37, 57].

Aucune corrélation entre hépatite G et PCT n'a été montrée. Entre hépatite B et PCT, il existe quelques présomptions. Certaines séries ont rapporté des taux d'immunisation anti-VHB voisins de 50 %.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pourrait également avoir une certaine influence sur le métabolisme des porphyrines. Une revue notait la présence de cofacteurs « toxiques » pour la PCT : consommation d'alcool et de médicaments hépatotoxiques, co-infection par le VIH [9]. Le métabolisme des porphyrines serait plus perturbé au stade précoce de l'infection par le VIH [23].

La vitamine C pourrait avoir une certaine influence dans la PCT [59].

### ■ Clinique

L'incidence montre une répartition identique dans les deux sexes, avec une apparition plus précoce chez la femme.

Les principaux signes sont dermatologiques. Le prurit, prédominant aux zones exposées, est présent une fois sur deux. La fragilité cutanée est responsable de lésions vésiculeuses et bulleuses au moindre traumatisme. Ces lésions se recouvrent de croûtes et sont longues à guérir (fig 5). Elles siègent aux régions découvertes : dos des mains surtout, visage, dos des pieds et jambes chez la femme. Elles sont plus intenses au printemps et en été. Elles laissent des cicatrices séquellaires. Les grains de milium sont associés aux cicatrices de bulles (fig 6). L'hypertrichose siège aux régions temporales et malaires (fig 7). Une alopécie diffuse peut être un signe inaugural. La pigmentation hétérogène en éclaboussures des régions temporomalaires est inconstante et peut simuler un chloasma. Les aspects sclérodérmoïformes apparaissent après une longue évolution et siègent en zones découvertes ou couvertes. Ils forment des plaques achromiques et pigmentées, rarement inflammatoires. Les calcifications dystrophiques dans ces plaques sont rares.

Des signes extradermatologiques sont à rechercher. Un diabète est rarement rencontré ; il s'agit plutôt de troubles de la glycorégulation. Des troubles digestifs, une hépatomégalie ne sont pas rares. Des troubles neuropsychiques, à type d'irritabilité, existent. Une neuropathie périphérique, axonale, est très fréquente sur le plan électrique [7]. Diverses associations ont été décrites : lupus érythémateux, syndrome de Gougerot-Sjögren... La fréquence de l'association à des cancers est de 10 % à 50 % selon les séries cliniques ou autopsiques. Ce risque serait augmenté en cas de cirrhose associée. Diverses hémopathies et lymphomes (leucémies, syndromes myéloprolifératifs, maladie de Hodgkin, myélomes), ont été aussi décrits [6]. La PCT peut être associée à d'autres syndromes paranéoplasiques ou évoluer selon un mode paranéoplasique. Ces associations font discuter à la fois le traitement de la PCT (contre-indication des saignées) et le rôle hépatotoxique potentiel des chimiothérapies.





**6** Porphyrie cutanée tardive : cicatrisation dystrophique du dos de la main : cicatrices de bulle, croûtes et grains de milium.



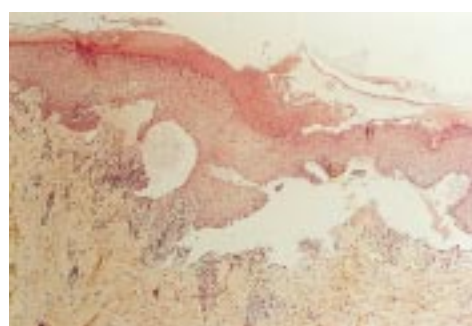
**7** Porphyrie cutanée tardive : hypertrichose temporo-malaire.

### ■ Biologie

Outre les anomalies déjà rapportées, peuvent être notées une polyglobulie et parfois une cryoglobulinémie.

Le dosage des porphyrines montre une augmentation urinaire importante des uroporphyrines. Les coproporphyrines sont élevées, dans un rapport uroporphyrines/coproporphyrines supérieur à 3, et dans les selles, la forme isocoproporphyrine prédomine. Les taux sériques des porphyrines totales et urinaires des uroporphyrines totales sont corrélés<sup>[16]</sup>. La recherche de porphyrines urinaires peut se faire par examen des urines avec une lumière de Wood. Après acidification avec de l'acide acétique, apparaît une fluorescence rouge orangé. Ce test n'est pas constamment positif.

Le dosage de la ferritine, reflet du capital ferrique de l'organisme, montre des taux élevés, parallèles à l'excrétion urinaire des porphyrines sous traitement<sup>[50]</sup>.



**8** Bulle sous-épidermique (HES  $\times$  100).

### ■ Anatomopathologie

Il existe une bulle sous-épidermique de contenu acellulaire, dont le plancher garde sa structure jonctionnelle festonnée (fig 8). Le derme sous-jacent est parcouru d'un infiltrat cellulaire modéré. L'étude en immunofluorescence directe de la peau malade montre des dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément à la jonction dermoépidermique et autour des vaisseaux. Ces dépôts sont réactionnels aux lésions cutanées.

### ■ Photobiologie

La reproduction des lésions par phototests est rarement faite. Un érythème avec un œdème sont observés, d'autant qu'un prétraitement par infrarouges a été pratiqué.

### ■ Diagnostic différentiel

La porphyrie variegata (PV) a un tableau identique sur le plan dermatologique à celui de la PCT, en dehors des douleurs abdominales associées. Le tableau dermatologique peut être isolé, et seule l'élévation fécale des protoporphyrines, associée au rapport uroporphyrines/coproporphyrines différent, permet la distinction. Exceptionnellement, la porphyrie érythropoïétique à début tardif est discutable.

Les pseudoporphyries posent des problèmes<sup>[43]</sup>. La dermatose bulleuse des hémodialysés est rarement due à un déficit en urogen décarboxylase, mais plus souvent une pseudoporphyrie. Le taux sanguin des porphyrines est augmenté chez les sujets porteurs de lésions cutanées et chez ceux qui en sont indemnes. Soixante-dix pour cent des hémodialysés ont une baisse de l'urogen décarboxylase érythrocytaire. L'hémodialyse n'élimine pas les uroporphyrines. Enfin, il peut s'agir d'une réaction cutanée à un médicament.

Des réactions cutanées à des médicaments donnent des tableaux proches (cyclines, acide nalidixique, furosémide, dapsons, naprosyne, pyridoxine à fortes doses, pravastatine, carbamazépine). L'aspect clinique est compatible, ainsi que l'anatomopathologie, mais l'étude biochimique est normale.

La dermatose bulleuse des diabétiques prédomine aux membres inférieurs.

L'hydroa vacciniiforme, l'hydroa estivale, certaines lucites polymorphes et dermatoses bulleuses peuvent être discutées.

Selon l'aspect, peuvent être mentionnés : sclérodermie, pellagre, excoriations névrotiques.

### ■ Traitement

L'éviction de tous les toxiques déclenchants (œstrogènes, intoxication éthylique) peut suffire à contrôler les poussées. L'apport de fer doit être évité.

Les saignées sont efficaces à raison de la soustraction de 300 à 500 mL par semaine ou toutes les 2 semaines selon la tolérance, pendant 4 à 8 semaines et plus, jusqu'à l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 10 à 11 g et d'une sidérémie de 50 à 60  $\mu$ g/dL. La régression des anomalies biologiques est longue, continuant après l'arrêt des phlébotomies, postérieur aux résultats cliniques. La rémission obtenue peut durer plusieurs années, et moins de 10 % de malades récidivent dans l'année.

Les antipaludéens de synthèse (APS) sont donnés à dose initiale faible (125 mg de chloroquine [Plaquenil®], deux fois par semaine). Une dose importante d'APS lyse les hépatocytes. Les APS facilitent la solubilisation et l'élimination des porphyrines intracellulaires. Les APS se lient aussi au fer intrahépatique et favorisent son élimination. La durée de traitement avec ces faibles doses est de 12 à 18 mois. Les résultats sont aussi bons qu'avec les saignées. L'association saignées-APS a aussi été préconisée.

La déféroxamine (Desféral®) est utile en cas d'anémie réfractaire ou hémolytique, ou lors de contre-indications des saignées. L'infusion lente sous-cutanée à la seringue semble un meilleur mode [49]. Des doses importantes (200 mg/kg) par voie intraveineuse, chez des sujets âgés avec atteinte hépatique sévère, ont amené une amélioration sans effet secondaire. Un essai a montré la supériorité clinique et biologique de l'hydroxychloroquine sur la déféroxamine. L'alcalinisation des urines augmente l'excrétion de la coproporphyrine qui a une réabsorption tubulaire distale, pH dépendante. La cholestyramine a été proposée. Les plasmaphérèses sont d'indication exceptionnelle. La cimétidine a été utilisée avec succès dans la PCT [14].

Chez les enfants avant 10 ans, 65,2 mg de Plaquenil® deux fois par semaine, associés à un chélateur des métaux d'origine alimentaire (S adénosyl L méthionine), ont conduit à une rémission clinique et biologique en 3 mois [8].

### PORPHYRIE HÉPATOÉRYTHROPOÏÉTIQUE OU HÉPATOÉRYTHROCYTAIRE

Décrite en 1969 par Pinol-Aguade, la PHE est une forme exceptionnelle de porphyrie. Le tableau clinique est proche de la maladie de Günther, alors que la biologie en fait une forme particulière de PCT. L'excès de porphyrines est produit dans la moelle osseuse et le foie.

#### ■ Clinique

La photosensibilité sévère débute dès la première année de la vie, responsable d'une éruption érythématobulleuse des zones découvertes, qui laisse des cicatrices dyschromiques, plus ou moins atrophiques, et un aspect sclérodermiforme des extrémités. Une hypertrichose importante est souvent notée au niveau du visage. Une érythrodonie peut s'observer [24]. L'atteinte cutanée est parfois plus atténuée [64].

Une hépatosplénomégalie, associée aux signes cliniques d'une anémie hémolytique, peut s'observer. L'émission d'urines rouge foncé est souvent notée dès la naissance.

#### ■ Évolution

Moins grave que la maladie de Günther, une atteinte cutanée avec évolution cicatricielle marquée, invalidante sur le plan relationnel et fonctionnel est possible. Une régression spontanée de la photosensibilité avec l'âge peut également s'observer.

Les complications systémiques sont liées à l'anémie, quasi constante chez l'adulte. L'atteinte hépatique est souvent asymptomatique.

#### ■ Biologie

Dans les urines, les uroporphyrines et les dérivés intermédiaires sont augmentés, ainsi qu'éventuellement les coproporphyrines. Dans les selles, le taux des coproporphyrines et des isocoproporphyrines est très élevé. Les protoporphyrines peuvent être augmentées. Dans le sang, il existe une forte augmentation des protoporphyrines érythrocytaires chélatées au zinc. L'activité enzymatique de l'urogène décarboxylase est très diminuée, inférieure à 10 % par rapport au sujet témoin.

Une anémie normochrome modérée, ou de type hémolytique, est fréquente. Le métabolisme du fer est habituellement normal. Une fluorescence fugace des érythrocytes est possible mais inconstante, et l'on peut noter une fluorescence des normoblastes médullaires.

Le bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines) est en règle normal.

#### ■ Anatomopathologie

Au stade précoce, les lésions bulleuses sont sous-épidermiques, avec des dépôts de substance PAS positifs dans et autour des capillaires dermiques [24].

Au niveau hépatique, la fluorescence nette atteste de la surcharge en porphyrines. Les modifications du parenchyme vont des simples phénomènes inflammatoires à la cirrhose sans surcharge ferrique [64].

#### ■ Diagnostic différentiel

Cliniquement, la maladie de Günther a un tableau clinique très proche et ne se différencie de la PHE que par l'étude du métabolisme des porphyrines. Biologiquement, le profil biochimique est superposable à celui de la PCT, mise à part la forte concentration érythrocytaire en zinc protoporphyrines. La différence se fait sur le dosage de l'urogène décarboxylase.

#### ■ Traitement

Les mesures de photoprotection sont recommandées. L'efficacité du bêta-carotène est controversée [24, 56]. Les saignées apparaissent inefficaces [64]. Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique.

## Déficits en coprogén oxydase

### COPROPORPHYRIE HÉRÉDITAIRE

Elle a été isolée en 1955 par Berger et Goldbert.

#### ■ Épidémiologie

C'est une affection rare de répartition ubiquitaire, dont la prévalence est mal connue. Il existe de nombreuses formes latentes.

#### ■ Clinique

Les signes cliniques apparaissent après la puberté, plus souvent à l'âge adulte. Les signes viscéraux (douleurs abdominales, ictère, signes neuropsychiques, plus rarement atteinte respiratoire) évoluent par poussées et peuvent être absents. Une photosensibilisation avec éruption vésiculobulleuse des zones découvertes laissant des cicatrices déprimées existe dans 30 % des cas. Elle est le plus souvent associée aux signes viscéraux.

Les poussées sont déclenchées par les prises médicamenteuses, la grossesse, ce qui explique que de nombreux patients restent asymptomatiques ou sont découverts tardivement [1].

L'évolution est en règle bénigne. Le pronostic vital est menacé lors des poussées aiguës viscérales, d'où l'importance du dépistage et de la suppression des facteurs déclenchants.

#### ■ Biologie

Dans les urines, PBG, AAL et coproporphyrines sont élevées au cours des poussées, et sont normales ou légèrement augmentées en dehors de celles-ci. Dans les selles, il existe une élévation de la copro III ; elle peut être normale pendant les périodes de rémission. Dans le sang, il n'y a pas d'anomalies des porphyrines. Le dosage de la coprogène oxydase est abaissé à une valeur d'environ 50 % par rapport au sujet témoin. Il n'existe pas d'atteinte hématologique. La biologie hépatique peut être perturbée lors des poussées.

#### ■ Diagnostic différentiel

Dans la forme complète, il se pose avec la PV, et en l'absence de signes cutanés, avec la PAI. Les signes cutanés isolés font discuter surtout la PCT chez l'adulte et la PPE ou la CPE chez l'enfant. Les dosages des porphyrines et les dosages enzymatiques font le diagnostic.

Sur le plan biologique, les anomalies biochimiques sont les mêmes que dans l'hardéroporphyrine, mais le déficit enzymatique est moins important.

### ■ **Traitement**

L'exclusion des facteurs déclenchants est capitale. Les écrans solaires totaux sont en général peu efficaces, de même que les caroténoïdes. Lors des poussées aiguës, un traitement par perfusion d'hématine peut être proposé<sup>[36]</sup>, associé aux antalgiques et à la perfusion de sérum glucosé. Elles diminuent la durée des poussées et la sévérité de la neuropathie.

### **HARDÉROPORPHYRIE**

Elle est exceptionnelle. C'est la forme homozygote de la CPH.

Les signes cliniques surviennent en période néonatale<sup>[38]</sup>, avec ictère et anémie hémolytique, ou parfois plus tardivement avec un tableau de CPH.

Il existe une excrétion massive des porphyrines urinaires prédominant sur les coproporphyrines, et des hardéroporphyrines fécales. Les dosages enzymatiques trouvent un déficit en coprogydase supérieur à 10 % par rapport au sujet normal.

Le diagnostic différentiel exclut les autres causes d'anémie hémolytique : incompatibilité Rhésus au premier plan. Le syndrome du « bébé bronzé » a été rapporté chez des nouveau-nés sous photothérapie pour ictère néonatal et ayant un taux élevé de porphyrines liées au cuivre<sup>[53]</sup>.

## ***Porphyrie variegata***

Maladie peu fréquente en France, elle s'observe surtout en Afrique du Sud où elle a été introduite par un immigrant hollandais, en 1688.

### **ÉTIOLOGIE**

Les poussées de la maladie sont liées aux médicaments, en particulier barbituriques, sulfamides, antiépileptiques, contraceptifs oraux, mais aussi à l'alcool et à l'hépatite virale.

### **CLINIQUE**

Les lésions cutanées sont celles de la PCT et débutent plus précocement (30 ans), surtout chez l'homme (fig 9). Les signes abdominaux (douleur, vomissements, constipation) sont plus le fait du sexe féminin. Des signes neurologiques (fatigabilité musculaire, confusion, coma) sont possibles. Il n'y a pas de corrélation entre les signes cutanés et les signes viscéraux.

Des formes homozygotes ont été rapportées, avec une photosensibilité sévère dans les premiers jours ou années de la vie, un retard de croissance, une clinodactylie, éventuellement associés à des troubles neurologiques sévères.

La maladie peut également rester asymptomatique.

### **BIOLOGIE**

L'AAL et le PBG sont augmentés dans les urines pendant les poussées, et les coproporphyrines sont élevées (rapport coproporphyrines/uroporphyrines  $\neq$  PCT). Dans les selles, l'augmentation des protoporphyrines, retrouvée en phase de rémission, et des coproporphyrines (rapport supérieur à 1,5), la différence de la PCT (rapport protoporphyrines/coproporphyrines inférieur à 1). Le déficit qualitatif en ferrochélatase est de 50 %. Après l'âge de 15 ans, une porphyrine plasmatique de fluorescence maximale à 626 nm est spécifique de la PV.

### **ANATOMOPATHOLOGIE**

Les lésions sont semblables à celles de la PCT. En microscopie électronique, on observe une duplication de la membrane basale et des dépôts périvasculaires d'un matériel fibrillaire.



**9** *Porphyrie variegata* : érosions postbulleuses du dos des mains.

### **DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

Le problème se pose avec la PCT, la différenciation étant faite par l'analyse urinaire et fécale des porphyrines. Toutefois, la PCT et la PV peuvent coexister chez un même malade.

### **TRAITEMENT**

Il est préventif vis-à-vis des drogues inductrices. Les saignées et les APS sont inefficaces. Le bêta-carotène peut être essayé. Le traitement des poussées aiguës est celui de la PHE.

## ***Protoporphyririe érythropoïétique*** <sup>[34]</sup>

La PPE a été décrite pour la première fois en 1961 par Magnus.

### **ÉPIDÉMIOLOGIE**

Maladie rare, c'est la porphyrie la plus fréquente de l'enfant. Elle touche les deux sexes, tous les groupes ethniques, et toutes les contrées. Un modèle murin de la PPE a été décrit<sup>[44]</sup>.

### **CLINIQUE**

Les signes cliniques sont présents dans plus de 75 % des cas avant l'âge de 5 ans. Quelques minutes après une exposition solaire d'intensité variable, l'enfant se plaint d'une sensation de brûlure, de prurit calmé par l'eau froide, des zones découvertes (face, dos des mains et avant-bras, plus rarement membres inférieurs). Quelques heures après, si l'exposition solaire est suffisante, apparaissent un œdème et un érythème pseudo-urticarien qui rétrocedent en quelques jours après une éventuelle phase de suintement et parfois un purpura pétéchiol. Des vésicules ou des bulles, plus exceptionnelles, laissent de petites érosions croûteuses.

Avec la répétition des expositions, apparaît une infiltration cireuse des téguments du dos des mains en regard des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes, au niveau de l'arête nasale, avec un aspect pachydermique, parfois hyperkératosique. De petites cicatrices déprimées en cupules du visage sont associées à des cicatrices linéaires péribucales évocatrices (fig 10). Il peut exister des altérations unguéales (absence de lunule, coloration gris-bleu des ongles, photo-onycholyse), une hypertrichose et une fragilité cutanée. Il n'y a pas d'érythrodonie.





**10** Protoporphyrie érythropoïétique : cicatrices atrophiques postbulleuses en zone photoexposée.

Les signes cutanés peuvent se limiter aux sensations de brûlures et de prurit au soleil, sans signes objectifs. Les études familiales ont montré que moins de 10 % des porteurs de l'anomalie génétique présentent une maladie cliniquement évidente. Les formes à révélation tardive chez l'adulte sont exceptionnelles [35].

### ÉVOLUTION

Elle est habituellement favorable, avec régression des poussées aiguës à l'âge adulte.

Les complications hépatobiliaires sont relativement rares mais conditionnent le pronostic. Les lithiases biliaires riches en proto apparaissent au cours de la troisième ou quatrième décennie, parfois dans l'adolescence. L'atteinte hépatique peut survenir à tout âge. Elle est liée à l'accumulation de proto dans le foie et peut être favorisée par l'alcool [5], des médicaments, les carences en fer et le jeûne. Le tableau est celui d'une cirrhose cholestatique dont la décompensation est rapide et inéluctable. Des décès liés à l'atteinte hépatique ont été rapportés. Cette complication touche environ 10 % des PPE [65]. Des auteurs évoquent la valeur prédictive de l'élévation des protoporphyrines sanguines et de la diminution des protoporphyrines fécales [13]. Des perturbations biologiques hépatiques seraient l'indication d'une ponction-biopsie du foie.

### ANOMALIES BIOLOGIQUES

Les porphyrines urinaires sont normales. Dans les selles, l'élévation du taux des protoporphyrines libres peut être modérée et intermittente, surtout nette lors des poussées. Dans le sang, l'augmentation des protoporphyrines érythrocytaires est supérieure à dix fois le taux normal. Elle porte sur les protoporphyrines libres non chélatées au zinc. L'augmentation des protoporphyrines plasmatiques est intermittente, surtout nette au moment des poussées. Dix à 30 % des érythrocytes circulant sont fluorescents en lumière UV à 400 nm (rouge orangé, labile, disparaît en 10 à 20 secondes). L'activité de la ferrochélatase dans les fibroblastes et dans les lymphocytes circulants est de 10 à 25 % du taux normal.

Une diminution de l'hémoglobine, associée à une microcytose et une hypochromie, est présente dans 20 à 50 % des cas [4]. Il n'existe pas de déficit en fer.

Les transaminases et les phosphatases alcalines sont peu modifiées. Au stade des complications, le tableau biologique est celui d'une cholestase et d'une insuffisance hépatique.

### ANATOMOPATHOLOGIE

L'épiderme est hyperkératosique, avec un épaississement de la couche granuleuse. Dans le derme superficiel, des dépôts de

substance hyaline amorphe PAS positifs sont disposés dans la paroi et autour des vaisseaux. Des dépôts non spécifiques d'IgG, d'IgM et de complément sont observés dans les mêmes sites et parfois au niveau de la jonction dermoépidermique. En microscopie électronique, au stade chronique, la substance amorphe a un aspect microfibrillaire et la membrane basale des capillaires prend un aspect pluristratifié, concentrique.

Dans le foie, les dépôts de protoporphyrines dans les hépatocytes, les macrophages et les canalicules biliaires, sont sous forme de dépôts brunâtres, avec une fluorescence labile. En fonction de l'atteinte hépatique, les modifications vont des phénomènes inflammatoires à la fibrose et à la cirrhose. Ces dépôts se font sous forme de corps biréfringents, avec un aspect en « croix de Malte » en polarisation.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les signes subjectifs isolés sont trompeurs. Une étude complète des porphyrines doit être systématique chez un enfant porteur de photodermatose. La CPE a un tableau proche de la PPE.

L'augmentation des proto érythrocytaires s'observe au cours d'intoxication par le plomb et au cours de certaines anémies avec carence en fer, mais il s'agit alors de proto chélatées par le zinc.

### TRAITEMENT

Les caroténoïdes diminuent les lésions induites par la photosensibilité, et augmentent la durée d'exposition solaire supportable. Le bêta-carotène est donné à doses élevées : 15 à 90 mg/j au-dessous de 8 ans, 120 à 150 mg/j de 8 à 12 ans, 150 à 180 mg/j de 12 à 16 ans, 180 à 240 mg/j au-dessus de 16 ans. Ces doses sont adaptées en fonction du taux sanguin de carotène, qui doit être supérieur à 400 µg/100 mL. Une amélioration dans les trois quarts des cas environ s'obtient en 1 à 2 mois, et s'interrompt en quelques semaines après l'arrêt du traitement [26]. L'absence d'efficacité à 3 mois pour des taux sériques de carotène atteignant 800 µg/100 mL implique l'arrêt du traitement.

L'administration de 500 mg/j de cystéine semble également améliorer la photosensibilité [28].

La PUVAthérapie et la photothérapie par UVB à spectre étroit (TL01) par la stimulation de synthèse de mélanine et l'hyperplasie de l'épiderme, ont un effet photoprotecteur [51].

Il faut supprimer à titre préventif tous les facteurs aggravants connus (surtout alcool et médicaments). En cas d'atteinte hépatique débutante, il faut : diminuer l'accumulation hépatique de protoporphyrines : réduction de l'ingestion de fer, perfusions d'hématine, transfusions sanguines ; donner des acides biliaires per os ; utiliser la cholestyramine (Questran®). Son utilisation nécessite la supplémentation en vitamines A, D, E et K.

La transplantation hépatique améliore l'atteinte hépatique, mais ne corrige pas le déficit en ferrochélatase de moelle osseuse. Des risques de brûlures des organes et de déhiscences de sutures ont été décrits après exposition prolongée à la lumière visible, en particulier après transplantation hépatique [29]. La correction du déficit en ferrochélatase par thérapie génique n'a été réalisée que sur des fibroblastes en culture [27].

## Coproporphyrie érythropoïétique [67]

Cette porphyrie exceptionnelle est remise en cause. La physiopathologie est inconnue. Elle se traduit par un tableau de photosensibilité avec augmentation des protoporphyrines ou coproporphyrines érythrocytaires, les porphyrines urinaires et fécales étant normales.

## Références

- [1] Andrews J, Erdjument H, Nicholson DC. Hereditary coproporphyria: incidence in a large english family. *J Med Genet* 1984 ; 21 : 341-349
- [2] Bhutani LK, Deshpande SG, Bedi TR. Cyclophosphamide and congenital erythropoietic porphyria. *Photodermatol* 1985 ; 2 : 394-398
- [3] Bickers DR, Pathak MA, Lim HW. The porphyrias in Fitzpatrick's dermatology. In : Freedberg IM, Goldsmith LA eds. General medicine. New York : McGraw-Hill, 1998 : 1766-1803
- [4] Bloomer JR, Hill HD, Kools AM, Straka JG. Heme synthesis in protoporphyria. *Curr Probl Dermatol* 1991 ; 20 : 135-147
- [5] D'Alessandro Gandolfo L, Griso D, Macri A. Iron and porphyria cutanea tarda. *Cell Mol Biol* 1997 ; 43 : 75-79
- [6] Dandurand M, Guillot B, Guilhou JJ. Porphyrie cutanée tardive et néoplasies. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 679-683
- [7] De Salamanca RE, Cocero E, Jiménez LC, Franco C, Valls MV. Electroneurophysiological abnormalities in porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 438-443
- [8] Del C, Battle J, Stella AM, Kaminsky AR, Kaminsky C, Mariano HG. Two cases of infantile porphyria cutanea tarda: successful treatment with oral adenosyl S methionine and low dose chloroquine. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 407-415
- [9] Drobacheff C, Derancourt C, Van Landuyt H. Porphyria cutanea tarda associated with human immunodeficiency virus infection. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 492-496
- [10] Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 1998 ; 18 : 67-75
- [11] Elder GH. Update on enzyme and molecular defects in porphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 66-69
- [12] Gouya L, Deybach JC, Lamoril J, Da Silva V, Beaumont C, Grandchamp B et al. Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 292-299
- [13] Grob U, Frank M, Doss MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 52-57
- [14] Horie Y, Tanaka K, Okano J, Ohgi N, Kawasaki H, Yamamoto S et al. Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Intern Med* 1996 ; 35 : 717-719
- [15] Hussain I, Hepburn NC, Jones A, O'Rourke K, Hayes PC. The association of hepatitis C viral infection with porphyria cutanea tarda in the Lothian region of Scotland. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 283-285
- [16] Kalb RE, Grossman ME, Poh-Fitzpatrick MB. Correlation of serum and urinary porphyrin levels in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1289-1291
- [17] Kiso S, Kawata S, Kashihara T. Erythropoietic coproporphyria. *Nippon Rinsho* 1995 ; 53 : 1433-1437
- [18] Kushner JP, Barbutto AJ, Lee GR. An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J Clin Invest* 1976 ; 58 : 1089-1097
- [19] Lacour JP, Bodokh I, Castanet J. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 121-123
- [20] Lambert CR, Reddi E, Spikes JD, Rodgers MA, Jori G. The effects of porphyrin structure and aggregation state on photosensitized processes in aqueous and micellar media. *Photochem Photobiol* 1986 ; 44 : 595-601
- [21] Lamoril J, Andant C, Bogard C. Epidemiology of hepatitis C and G in sporadic and familial porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998 ; 27 : 848-852
- [22] Lim HW, Murphy GM. The porphyrias. *Clin Dermatol* 1996 ; 14 : 1-13
- [23] Lim HW, Pereira A, Sassa S. Early-stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrins levels. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 956-959
- [24] Lim HW, Poh-Fitzpatrick MB. Hepatoerythropoietic porphyria: a variant of childhood onset porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 1103-1111
- [25] Loret DeMola JR, Muise KL, Duchon MA. Porphyria cutanea tarda and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996 ; 51 : 493-497
- [26] Mathews-Roth MM. Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyria. *Biochemie* 1986 ; 68 : 875-884
- [27] Mathews-Roth MM, Michel JL, Wise RJ. Amelioration of the metabolic defect in erythropoietic protoporphyria by expression of human ferrochelatase in cultured cells. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 497-499
- [28] Mathews-Roth MM, Rosner B, Benfell K, Roberts JE. A double-blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 244-248
- [29] Meerman L, Verwer R, Sloff MJ. Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1994 ; 57 : 155-158
- [30] Mendez M, Sorkin L, Rossetti MV. Familial porphyria cutanea tarda: characterization of seven novel uroporphyrinogen decarboxylase mutations and frequency of common hemochromatosis alleles. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 1363-1375
- [31] Moan J. Porphyrin photosensitization and phototherapy. *Photochem Photobiol* 1986 ; 43 : 681-690
- [32] Moran MJ, Fontanelles A, Brudieux E. Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* 1998 ; 27 : 584-589
- [33] Moreau-Gaudry F, Mazurier F, Bensidhoum M, Ged C, DeVerneuil H. Metabolic correction of congenital erythropoietic porphyria by retrovirus-mediated gene transfer into Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines. *Blood* 1995 ; 85 : 1449-1453
- [34] Murphy GM. for the British Photodermatology Group. The cutaneous porphyrias: a review. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 573-581
- [35] Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Late onset erythropoietic protoporphyria with unusual cutaneous features. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1309-1312
- [36] Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2004-2008
- [37] Nordmann Y, Deybach JC. Congenital erythropoietic porphyria. *Semin Dermatol* 1986 ; 5 : 106-114
- [38] Nordmann Y, Grandchamp B, DeVerneuil H, Phung L. Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyria. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1139-1149
- [39] Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M. Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatogastroenterology* 1997 ; 44 : 525-528
- [40] Pigatto PD, Polenghi MM, Altomare GF, Giacchetti A, Cirillo R, Finzi AF. Complement cleavage products in the phototoxic reaction of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 567-573
- [41] Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB, Seaman C, Skolnick LM, Berdon WE. Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long term treatment with high levels transfusions. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1029-1031
- [42] Poh-Fitzpatrick MB. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. *Photodermatol* 1986 ; 3 : 148-157
- [43] Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria, pseudo-porphyria, pseudo pseudo-porphyria? *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 403-404
- [44] Poh-Fitzpatrick MB, Lamola AA. Comparative study of protoporphyrins in erythropoietic protoporphyria and griseofulvin-induced murine protoporphyria. *J Clin Invest* 1977 ; 60 : 380-385
- [45] Rivanera D, Lilli D, Griso D. Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda: relationship to HCV-genotypes. *New Microbiol* 1998 ; 21 : 329-334
- [46] Roberts AG, Elder GH, De Salamanca R. A mutation (G281E) of the human uroporphyrinogen decarboxylase gene causes both hepatoerythropoietic porphyria and overt familial porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 500-502
- [47] Roberts AG, Elder GH, Newcombe RG et al. Heterogeneity of porphyria cutanea tarda. *J Med Genet* 1988 ; 25 : 669-676
- [48] Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1997 ; 349 : 321-323
- [49] Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M. Iron removal therapy in porphyria cutanea tarda: phlebotomy versus slow subcutaneous desferrioxamine infusion. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 621-629
- [50] Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Borghi A, Ventura E. Serum ferritin in the assessment of liver iron overload and iron removal therapy in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 1986 ; 107 : 36-42
- [51] Roelands R. Photo (chemo) therapy and general management of erythropoietic protoporphyria. *Dermatology* 1995 ; 190 : 330-331
- [52] Rosipal R, Lamoril J, Puy H. Systematic analysis of CPO gene defects in hereditary coproporphyria and mutation update. *Hum Mutat* 1999 ; 13 : 44-53
- [53] Rubatelli FF, Jori G, Reddi E. Bronze baby syndrome: a new porphyrin related disorder. *Pediatr Res* 1983 ; 17 : 327-330
- [54] Sampietro M, Fracanzani AL, Corbetta N. High prevalence of hepatitis C virus type 1b in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 29 : 543-547
- [55] Sampietro M, Piperno A, Lupica L, Arosio C, Vergani A, Corbetta N et al. High prevalence of the His63AspHFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998 ; 27 : 181-184
- [56] Sfar Z, Kamoun MR, Kastally R, De Verneuil H, Nordman Y. Porphyrie hépatocytaire chez deux sœurs jumelles. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 453-456
- [57] Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 529-533
- [58] Siersema RD, TenKate FJ, Mulder AG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992 ; 12 : 56-61
- [59] Sinclair PR, Gorman N, Shedlofsky SI, Honsinger CP, Sinclair JF, Karagas MR et al. Ascorbic acid deficiency in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 1997 ; 130 : 197-201
- [60] Stuart KA, Busfield F, Jazwinska EC, Gibson P, Butterworth LA, Cooksley WG et al. The C282Y mutation in the haemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors for porphyria cutanea tarda in Australasian patients. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 404-409
- [61] Symposium. Mechanisms of chemical induced porphyriopathies. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 514 : 1-352
- [62] Tezcan I, Xu W, Gurgey A, Tuncer M, Cetin M, Oner C, Yetgin S. Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998 ; 92 : 4053-4058
- [63] Thomas C, Ged C, Nordmann Y, DeVerneuil H, Pellier I, Fischer A. Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 453-456
- [64] Toback AC, Sassa S, Poh-Fitzpatrick MB. Hepatoerythropoietic porphyria: clinical, biochemical, and enzymatic studies in a three generation family lineage. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 645-650
- [65] Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 751-766
- [66] Todd DJ. Molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 70-73
- [67] Topi GC, D'Alessandro Gandolfo L, Fazio M, Mariani L. Coproporphyrie erythropoietique congénitale observée chez un frère et une sœur. *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 68-70
- [68] Tzakazaki N, Watanabe M, Irfune H. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 1015-1017
- [69] Wang X, Yang L, Kurtz L, Lichtin A, Deleo VA, Bloomer J. Haplotype analysis of families with erythropoietic protoporphyria and novel mutations of the ferrochelatase gene. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 87-92
- [70] Warner CA, Poh-Fitzpatrick MB, Zaidar EF. Congenital erythropoietic porphyria. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1243-1248

# Dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction

C Bédane  
P Bernard  
JM Bonnetblanc

**Résumé.** – Les dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction ont comme caractéristique commune un décollement sous-épidermique et des dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément sur la zone de jonction et mis en évidence par immunofluorescence cutanée directe.

Six maladies sont identifiées. La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente chez le sujet âgé. Les traitements locaux par dermocorticoïdes de niveau 1 ont amélioré le pronostic en réduisant mortalité et morbidité. La pemphigoïde gravidique est une forme de pemphigoïde de la femme enceinte au troisième trimestre dont le pronostic spontané est le plus souvent bon. La pemphigoïde cicatricielle dans sa forme muqueuse prédominante est une maladie encore trop méconnue dont le traitement est encore mal codifié et qui peut être à l'origine de handicaps sensoriels sévères. La dermatose à IgA linéaire peut être induite chez l'adulte ou spontanée comme dans les formes pédiatriques ; elle se caractérise par des dépôts d'IgA et répond bien à la dapson. L'épidermolyse bulleuse acquise est une maladie grave très résistante aux traitements dans sa forme chronique et encore sous-diagnostiquée. La dermatite herpétiforme est une maladie rare qui peut être associée à une entéropathie au gluten.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gravidique, pemphigoïde cicatricielle, dermatose à IgA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise, dermatite herpétiforme, auto-immunité, antigène BP 230, antigène BP 180, collagène VII.

## Introduction

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques constituent un groupe de maladies caractérisées par l'existence d'autoanticorps qui se fixent in vivo sur des structures protéiques au niveau de la zone de jonction dermoépidermique. Cette fixation d'autoanticorps induit un décollement dermoépidermique responsable de l'apparition de bulles cutanées ou muqueuses. Les progrès de la biologie cutanée et de l'immunopathologie ont permis de démembrer les différentes entités et de caractériser la plupart des dermatoses bulleuses auto-immunes par un ou plusieurs antigènes cibles identifiés sur un plan biochimique puis moléculaire et localisé par les techniques modernes d'immunopathologie appliquée. L'exemple le plus marquant est représenté par la dermatose à immunoglobulines (Ig) A linéaire dont les antigènes cibles sont désormais clairement identifiés et qui s'est ainsi rapprochée des maladies du groupe des pemphigoïdes. Six maladies différentes sur le plan clinique, immunopathologique et évolutif sont maintenant identifiées (tableau I).

## Pemphigoïde bulleuse (pemphigoïde, pemphigoïde de Lever)

Considérée dans les années 1960 par l'école dermatologique française comme une simple variante clinique de la maladie de Duhring-Brocq, la pemphigoïde bulleuse a été individualisée par Lever qui fit en 1965 la description de ses différentes caractéristiques cliniques et histopathologiques. En 1967, Jordon et al ont décrit l'existence de dépôts d'IgG le long de la zone de la membrane basale de l'épiderme par immunofluorescence (IF) directe, ainsi que des anticorps sériques contre la zone de la membrane basale de l'épiderme par IF indirecte chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse<sup>[70]</sup>, donnant à cette maladie son statut de maladie auto-immune ainsi qu'un critère diagnostique majeur. À partir des données immunopathologiques et moléculaires accumulées au cours des dix dernières années, on peut définir aujourd'hui la pemphigoïde bulleuse comme la maladie résultant d'une auto-immunisation contre des protéines de structure de l'hémidesmosome.

### SIGNES CLINIQUES

La pemphigoïde bulleuse est une maladie bulleuse relativement fréquente qui représente 70 % des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques avec une incidence annuelle d'au moins 400 nouveaux cas par an en France<sup>[13]</sup>. Elle touche surtout les sujets âgés, sans prédominance de sexe ni de race, ni prédisposition génétique. La moyenne d'âge se situe aux alentours de 75-80 ans en France<sup>[13, 134]</sup>. De très rares cas familiaux ont été rapportés. Les

Christophe Bédane : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Jean-Marie Bonnetblanc : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther King, 87042 Limoges cedex, France.  
Philippe Bernard : Professeur des Universités, praticien hospitalier, hôpital Robert-Debré, centre hospitalier régional universitaire, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France.



Tableau I. – Caractéristiques immunopathologiques des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) de la jonction dermoépidermique.

DBAI	IME directe	Antigènes cibles
Pemphigoïde bulleuse Pemphigoïde cicatricielle IgA linéaire EBA inflammatoire EBA classique Lupus bulleux	HD + LL LL/LD filaments d’ancrage LL + zFA (miroir) LD + zFA zFA zFA	BPAg1 (230 kDa) - BPAg2 (180 kDa) BPAg2 - Épiligrine BPAg2 - Ag 97 kDa Collagène VII Collagène VII Collagène VII

HD : hémidesmosomes ; LL : lamina lucida ; LD : lamina densa ; zFA : zone des fibrilles d’ancrage ; EBA : épidermolyse bulleuse acquise ; Ig : immunoglobulines ; IME : immunomicroscopie électronique.



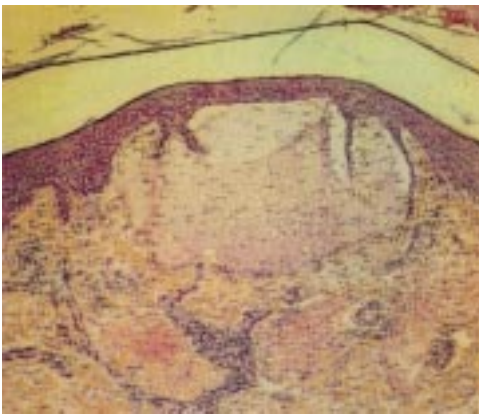
1 Pemphigoïde bulleuse : lésion élémentaire.



2 Pemphigoïde bulleuse : phase d’état.



3 Pemphigoïde bulleuse débutante : lésions vésiculeuses à groupement herpétique.



4 Pemphigoïde bulleuse : bulle sous-épidermique.

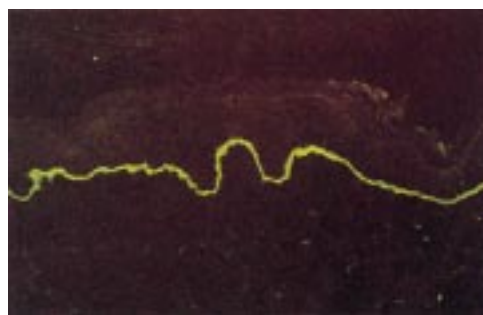
lésions cutanées caractéristiques sont des bulles d’apparition spontanée, sans signe de Nikolsky, tendues, à contenu clair, souvent de grande taille (de 0,5 à plusieurs centimètres), qui surviennent généralement sur une base érythémateuse, mais aussi parfois en peau cliniquement saine [3, 83, 119] (fig 1). Diverses lésions cutanées sont associées aux bulles : macules et papules érythémateuses prenant parfois un aspect urticarien ou en cible, croûtes et érosions postbulleuses (fig 2, 3). Le prurit est généralement très marqué, parfois accompagné d’une sensation de brûlure, et peut précéder, de quelques semaines à plusieurs années, l’apparition de bulles. Les lésions sont plus ou moins nombreuses et distribuées de façon assez symétrique sur le tégument avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l’abdomen. Des études en IF indirecte ont montré que cette distribution particulière des lésions cliniques était en relation avec les variations régionales de l’expression de l’antigène de la pemphigoïde bulleuse dans la peau humaine normale. Les bulles guérissent sans cicatrice dystrophique, ni grains de milium. La muqueuse buccale peut être atteinte dans 10 à 20 % des cas, mais jamais de façon inaugurale. L’atteinte des autres muqueuses doit faire discuter une pemphigoïde cicatricielle.

SIGNES BIOLOGIQUES

La numération-formule sanguine montre une hyperéosinophilie d’importance variable, souvent élevée (supérieure ou égale à 2 000/mm<sup>3</sup>), corrélée à l’activité et à l’étendue de la dermatose, mais sans signification pronostique reconnue [14]. Il peut exister une élévation des IgE sériques et un syndrome inflammatoire biologique en règle modéré.

HISTOPATHOLOGIE

L’étude histopathologique d’une bulle cutanée récente montre un décollement bulleux par clivage dermoépidermique [83] (fig 4). L’épiderme, qui constitue le toit de la bulle, est normal. Le contenu de la bulle est variable : sérosité, fibrine, polynucléaires surtout éosinophiles. Son plancher est constitué par le derme papillaire dont les dessins sont conservés. L’infiltrat inflammatoire dermique est variable, fait de polynucléaires notamment éosinophiles, de lymphocytes, d’histiocytes et de rares mastocytes, et prédomine dans le derme papillaire et autour des vaisseaux. Des microabcès papillaires à polynucléaires éosinophiles peuvent s’observer dans



5 Pemphigoïde bulleuse : immunofluorescence directe, dépôts linéaires d'immunoglobulines G le long de la zone de la membrane basale de l'épiderme.

20 % des cas [102]. L'étude par microscopie électronique à transmission montre que le clivage se produit dans la lamina lucida de la jonction dermoépidermique.

## IMMUNOPATHOLOGIE

### ■ Immunofluorescence directe (fig 5)

L'examen en IF directe, sur coupe en congélation, d'une biopsie de peau périlésionnelle de patients atteints de pemphigoïde bulleuse montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et (dans la quasi-totalité des cas) de C3 le long de la zone de la membrane basale de l'épiderme, parfois associés à de l'IgA, voire à de l'IgM. Bien qu'il ne permette pas de différencier cette affection d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes telles la pemphigoïde cicatricielle ou l'épidermolyse bulleuse acquise, ce critère immunopathologique est néanmoins toujours indispensable au diagnostic positif de pemphigoïde bulleuse [10]. D'autres éléments de la voie classique ou de la voie alterne du complément peuvent être également mis en évidence dans la zone de la membrane basale, suggérant la possibilité d'activation des deux voies de la cascade du complément [71].

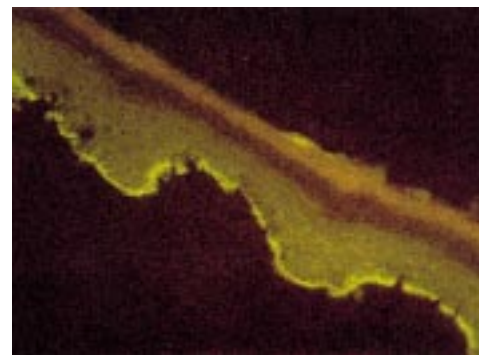
### ■ Immunofluorescence indirecte

Des anticorps sériques antizone de la membrane basale, de type IgG, sont retrouvés chez 70 à 90 % des patients atteints de pemphigoïde bulleuse par IF indirecte sur un substrat épithélial intact (peau humaine normale, œsophage de singe ou de lapin notamment) [10, 75, 102]. Détectés par IF indirecte sur un épithélium malpighien non clivé, ils ont peu d'intérêt diagnostique car ils sont indifférenciables des anticorps antizone de la membrane basale rencontrés dans les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques et ils peuvent s'observer en dehors des dermatoses bulleuses auto-immunes (dans les brûlures, les toxidermies graves, les réactions du greffon contre l'hôte, etc). De plus, le titre d'anticorps antizone de la membrane basale est assez mal corrélé avec l'évolutivité clinique de la pemphigoïde bulleuse.

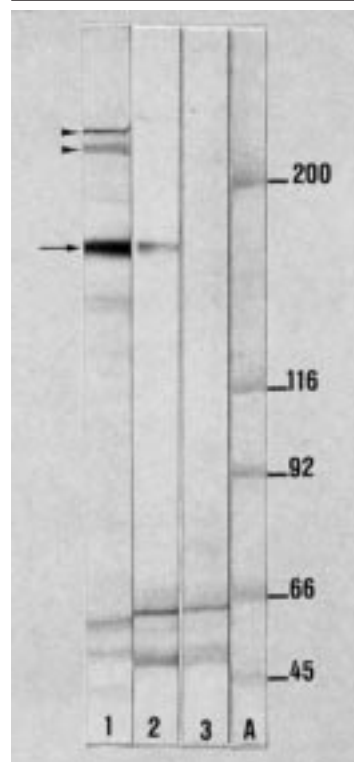
Dans la pemphigoïde bulleuse, les anticorps sériques antizone de la membrane basale se fixent presque toujours au toit de la zone de clivage lorsque la technique d'IF indirecte est faite sur peau humaine normale séparée par le NaCl 1M qui réalise un clivage dermoépidermique situé dans la lamina lucida de la jonction dermoépidermique [50, 75] (fig 6). Cette technique sérologique, devenue de pratique courante, est à la fois très sensible et spécifique pour le diagnostic positif de pemphigoïde bulleuse [59]. Elle permet d'éliminer formellement le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise où les anticorps sériques antizone de la membrane basale, inconstamment présents, se fixent uniquement sur le versant dermique du clivage.

### ■ Immunomicroscopie électronique

En immunomicroscopie électronique directe, à partir d'une biopsie cutanée réalisée en peau périlésionnelle de patient atteint de pemphigoïde bulleuse, les dépôts immuns, IgG, C3, apparaissent



6 Pemphigoïde bulleuse : immunofluorescence indirecte sur épiderme séparé par le NaCl ; dépôt des anticorps sériques (immunoglobulines G) sur le versant épidermique du clivage dermoépidermique.



7 Pemphigoïde bulleuse : immunotransfert réalisé à partir de protéines extraites d'épiderme humain normal ; les anticorps sériques (immunoglobulines G) réagissent avec les antigènes de la pemphigoïde bulleuse de 230 kDa (têtes de flèches) et de 180 kDa (flèche) (piste 1).

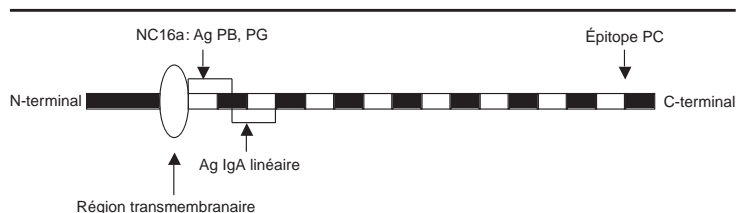
relativement fins et continus à un faible grossissement, et siègent dans la partie haute de la lamina lucida, avec un renforcement en regard des hémidesmosomes des kératinocytes [108]. Ils sont absents au pôle basal des mélanocytes.

En immunomicroscopie électronique indirecte réalisée sur peau humaine normale, les anticorps sériques réagissent avec deux pools antigéniques distincts qui sont associés aux hémidesmosomes [95, 122] :

- un pool intracellulaire, plus important quantitativement, se situant au niveau de la plaque d'attachement des hémidesmosomes et des tonofilaments qui y aboutissent ;
- un pool extracellulaire, situé dans la partie externe de l'hémidesmosome, beaucoup moins important quantitativement que le pool intracellulaire ; dans la peau des patients atteints de pemphigoïde bulleuse, seul ce pool extracellulaire peut généralement être mis en évidence par la technique d'immunomicroscopie électronique directe.

### ■ Immunotransfert (fig 7)

Les premiers résultats importants concernant la caractérisation biochimique de l'antigène cible de la pemphigoïde bulleuse sont dus à Stanley et al qui ont montré par immunoprécipitation [127] puis par immunotransfert [129] qu'il s'agissait d'une macromolécule apparemment unique composée de sous-unités protéiques d'un



8 Schéma antigène BP 180.

poids moléculaire d'environ 220 kDa. Mais, après le travail de Labib et al [79], toutes les études par immunotransfert ont par la suite montré que d'autres protéines épidermiques pouvaient être reconnues par anticorps sériques de patients atteints de pemphigoïde bulleuse. Il est actuellement admis [15, 59, 91] que les autoanticorps de pemphigoïde bulleuse sont capables de réagir en immunotransfert réalisé à partir de protéines épidermiques avec deux antigènes principaux qui sont des protéines de structure essentielles de l'hémidesmosome :

- l'Ag PB230, d'un poids moléculaire de 230 kDa, reconnu par environ 70 % des autoanticorps de pemphigoïde bulleuse, est l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse décrit initialement par Stanley [127] ; le gène codant cette protéine est cloné, séquencé [128, 130] et a été localisé sur le chromosome 6 chez l'homme ; l'analyse de la séquence du gène a montré que l'Ag PB230 est une protéine de structure desmosomale strictement intracellulaire qui présente une analogie de structure avec celle de la desmoplakine I, protéine de structure majeure de la plaque desmosomale [130] ;

- l'Ag PB180, encore appelé collagène XVII, d'un poids moléculaire de 180 kDa, est reconnu par 20 à 50 % des autoanticorps de pemphigoïde bulleuse par immunotransfert, parfois en association avec l'Ag PB230 ; le gène codant cette protéine est cloné [36], séquencé et a été localisé sur le chromosome 12 [61] ; l'analyse de la séquence du gène montre qu'il s'agit d'une protéine hémidesmosomale transmembranaire dont la partie extracellulaire présente 16 domaines collagéniques et ne montre pas d'homologie significative avec celle de l'antigène de 230 kDa [61]. Le domaine immunogénique principal, appelé NC16a, est constitué de 16 acides aminés et situé sur la partie juxtamembranaire du domaine extracellulaire de la molécule (fig 8).

#### ■ « Enzyme-linked immunosorbent assay » (Elisa)

De nouvelles techniques sérologiques de détection des anticorps anti-PB230 et surtout anti-PB180 par méthode immunoenzymatique Elisa ont été développées très récemment par différents laboratoires [57, 63]. Par ce type de technique, des anticorps anti-PB180 sont détectables dans plus de 90 % des sérums de patients atteints de pemphigoïde bulleuse, notamment des anticorps réagissant avec le domaine NC16a de l'Ag PB180. Les sites épitopes semblent cependant multiples sur le domaine extracellulaire de l'Ag PB180 [104]. Ces techniques très sensibles sont en cours d'évaluation clinique et encore réservées au domaine de la recherche.

### FORMES CLINIQUES

#### ■ Formes symptomatiques

La banalisation de l'utilisation de l'IF directe a permis de mieux connaître les formes de début de la pemphigoïde bulleuse [86]. Celle-ci peut débuter par un prurit sine materia, chronique et insomniant, évoluant parfois pendant des mois ou années de façon isolée avant l'apparition de bulles cutanées, par des placards eczématiformes ou urticariens, par des lésions papuleuses, érythémateuses, parfois localisées, par un intertrigo inguinal ou sous-mammaire guérissant mal sous antifongiques locaux. Les bulles pourront apparaître secondairement sur cicatrice (par exemple : moignon d'amputation) ou après un traumatisme superficiel (équivalent d'un *scratch-test*), sur les régions palmoplantaires (pemphigoïde « dysidrosiforme »), sur psoriasis notamment après PUVAthérapie, voire sur la muqueuse œsophagienne (dans moins de 5 % des cas).

Dans d'autres cas, il n'existe pas de lésions bulleuses et le tableau réalisé est caractérisé cliniquement par des lésions vésiculeuses évoquant une dermatite herpétiforme, par des lésions végétantes des grands plis, par les lésions à type de prurigo nodulaire, exceptionnellement par une érythrodermie. L'étude immunopathologique des antigènes cibles reconnus par les autoanticorps dans ces formes atypiques permet dans certains cas récents d'affirmer qu'il ne s'agit en fait que de simples variantes cliniques de pemphigoïde bulleuse [19, 34, 121].

#### ■ Associations pathologiques

De nombreuses maladies dysimmunitaires ont été décrites à partir de cas isolés en association avec la pemphigoïde bulleuse : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, dysthyroïdies auto-immunes, cirrhose biliaire primitive, maladie de Crohn, sclérose en plaques, anémie de Biermer, polymyosite, vitiligo, myasthénie, pemphigus vulgaire, dermatite herpétiforme. Bien que s'intégrant parfois dans le cadre d'une « maladie auto-immune multiple », ce type d'association relève en général d'une association fortuite. En revanche, l'incidence du diabète et du psoriasis a été démontrée comme étant significativement augmentée au cours de la pemphigoïde bulleuse dans une étude cas-témoins.

L'association pemphigoïde bulleuse-cancer a été l'objet de nombreuses études. La conclusion actuelle est qu'il n'existe pas de risque significativement augmenté de cancer chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse par rapport à des patients d'âge comparable. D'autre part, aucun type de cancer particulier n'a été retrouvé spécifiquement associé à la pemphigoïde bulleuse. Néanmoins, quelques cas isolés de pemphigoïde bulleuse peuvent présenter une évolution paranéoplasique vraie. Dans cette circonstance, de même que dans le cas d'associations à d'autres maladies auto-immunes, l'étude immunopathologique approfondie par immunotransfert et immunomicroscopie électronique est souhaitable pour confirmer de manière formelle qu'il s'agit bien d'une vraie pemphigoïde bulleuse.

#### ■ Formes selon l'âge

Bien qu'étant essentiellement une maladie du sujet âgé, la pemphigoïde bulleuse peut survenir à tout âge, notamment chez l'enfant. Dans la pemphigoïde de l'enfant, les atteintes de la muqueuse buccale, des paumes, des plantes et du visage seraient plus fréquentes [96].

#### ■ Induction médicamenteuse

Des observations isolées ont suggéré que la pemphigoïde bulleuse pouvait parfois être induite par la PUVAthérapie (chez des patients atteints de psoriasis) ou par des médicaments, en particulier la spironolactone, le furosémide, la D-pénicillamine, la pénicilline, la clonidine, la sulfasalazine, la phénacétine, voire certaines chimiothérapies (méthotrexate et actinomycine D). L'aspect clinique est alors volontiers atypique, l'âge des patients atteints moins élevé qu'habituellement, avec la possibilité de formes de passage (anatomocliniques et/ou immunopathologiques) avec un pemphigus. Dans quelques cas seulement, l'étude immunopathologique (immunotransfert, immunomicroscopie électronique) et l'évolution ont pu confirmer à la fois le diagnostic de pemphigoïde bulleuse et l'induction médicamenteuse [137]. Une étude épidémiologique cas-témoins récente n'a pas confirmé le rôle de la plupart des médicaments antérieurement suspectés, mais a suggéré un rôle inducteur potentiel de la spironolactone et, à un degré moindre, des neuroleptiques [4].

### DIAGNOSTIC

Il ne se pose pratiquement pas avec les pemphigus auto-immuns, l'érythème polymorphe ou les toxidermies bulleuses qui seront facilement écartés par l'examen histologique standard et l'étude en IF directe. La dermatite herpétiforme sera éliminée par les données de l'IF directe, de même que la dermatose à IgA linéaire (cf infra).



La valeur diagnostique de quatre critères cliniques (âge > 70 ans, absence de lésion muqueuse, de cicatrice atrophique ou de localisation préférentielle à la tête, au cou et à la région thoracique) a été démontrée récemment pour le diagnostic positif de pemphigoïde bulleuse devant toute dermatose bulleuse sous-épidermique avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 en IF directe<sup>[134]</sup>. La présence de trois des quatre critères permet de poser le diagnostic de pemphigoïde bulleuse avec une valeur prédictive positive de 95 %.

Malgré des aspects anatomocliniques et immunopathologiques en IF directe identiques, la pemphigoïde gravidique (herpes gestationis) survient dans des circonstances bien particulières (la grossesse ou le post-partum) qui permettent son diagnostic. Elle constitue davantage une forme clinique particulière de pemphigoïde qu'une entité clinique autonome.

Lorsque l'aspect clinique n'est pas typique d'une pemphigoïde bulleuse, il est parfois difficile d'éliminer une pemphigoïde cicatricielle et surtout une épidermolyse bulleuse acquise dans sa forme inflammatoire. C'est alors que l'IF indirecte sur épiderme séparé, l'immunomicroscopie électronique et l'immunotransfert prennent toute leur importance pour confirmer (ou infirmer) le diagnostic.

### **PATHOGÉNIE**

La première démonstration du caractère pathogène des anticorps antimembrane basale épidermique provenant de patients atteints de pemphigoïde est due à Gammon et al à partir d'un modèle d'organoculture<sup>[54]</sup>. Les résultats montraient que la conjonction de trois éléments (autoanticorps antimembrane basale, leucocytes et complément) était nécessaire pour obtenir une séparation dermoépidermique in vitro. Le rôle important de l'activation du complément dans le mécanisme de formation des bulles a ensuite été suggéré par des études immunopathologiques in vivo chez l'homme et chez le cobaye<sup>[71]</sup>.

Il est désormais bien établi que la cible des autoanticorps de pemphigoïde bulleuse est l'hémidesmosome, élément majeur de cohésion dermoépidermique localisé au pôle inférieur du kératinocyte basal<sup>[95, 108]</sup>. Au sein de l'hémidesmosome, les molécules reconnues par les autoanticorps sont deux protéines de structure normalement présentes dans la jonction dermoépidermique : l'Ag PB230, strictement intracellulaire, et l'Ag PB180, transmembranaire avec un important domaine extracellulaire. La démonstration formelle, dans un modèle animal (souris), du caractère pathogène des anticorps anti-Ag PB180, lequel possède un domaine extracellulaire directement accessible à l'action des autoanticorps, est très récente<sup>[87]</sup>. En revanche, aucune preuve définitive n'a pu être, jusqu'à présent, apportée en faveur du caractère pathogène direct des autoanticorps anti-Ag PB230, lesquels sont dirigés contre une protéine hémidesmosomale strictement intracytoplasmique donc théoriquement inaccessible directement à l'action des autoanticorps<sup>[117]</sup>.

À partir de différentes données expérimentales, un schéma synthétique de formation des lésions bulleuses avait été proposé par Jordon il y a une dizaine d'années<sup>[71]</sup>, qui reste encore à valider. La première étape fait intervenir l'apparition et la prolifération de lymphocytes B sécrétant les autoanticorps anti-Ag P230 et anti-Ag PB180, de sous-classes IgG<sub>4</sub> et IgG<sub>1</sub> surtout, qui vont se lier spécifiquement à leur antigène cible dans l'hémidesmosome, avec pour conséquence une activation du complément. Cette activation du complément se fait aussi bien par la voie classique que par la voie alterne et va jusqu'aux étapes effectrices avec mise en jeu du complexe d'attaque membranaire C5-C9. Des médiateurs de l'inflammation sont ensuite produits, notamment des anaphylatoxines C3a et C5a. Puis, des phénomènes cellulaires impliquent notamment les polynucléaires éosinophiles comme l'ont montré des études ultrastructurales. Les enzymes protéolytiques ainsi libérées pourraient jouer un rôle crucial en provoquant des altérations de la jonction dermoépidermique, notamment une gélatinase sur la partie extracellulaire de l'Ag PB180<sup>[126]</sup>, à l'origine d'un clivage dermoépidermique.

Dans ce schéma, le rôle local exact joué par les lymphocytes et des monocytes/macrophages dans le mécanisme d'apparition des bulles est mal connu<sup>[117]</sup>. Il en va de même en ce qui concerne l'intervention des cytokines sécrétées par ces cellules, notamment le *tumor necrosis factor* (TNF), l'interleukine (IL)1, l'IL2 ou l'IL5. De même, les lymphocytes T pourraient avoir un effet pathogène direct sur l'hémidesmosome, spécifique d'antigène (ou d'épitope) et non dépendant de la réaction autoanticorps-antigène(s) de pemphigoïde bulleuse. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer s'il s'agit d'un mécanisme majeur, ou seulement accessoire ou amplificateur, dans le déterminisme des lésions bulleuses de pemphigoïde.

### **ÉVOLUTION - TRAITEMENT**

Des études récentes en France ont montré que le pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse était très médiocre, avec des taux de mortalité à 1 an de traitement compris entre 10 et 40 %<sup>[9, 116]</sup>. Il faut souligner que la plupart des décès surviennent dans les trois premiers mois de traitement et qu'à ce jour, les facteurs cliniques et/ou biologiques influençant le pronostic vital restent toujours à établir avec certitude. Si un rôle péjoratif des anticorps anti-Ag PB180 a été très récemment suggéré<sup>[9]</sup>, le mauvais pronostic vital de la pemphigoïde semble surtout lié aux effets secondaires de la corticothérapie générale, fréquents et graves chez des malades âgés. Néanmoins, la guérison peut être obtenue, en l'absence de complication, dans des délais variant entre 18 mois et 5 ans<sup>[83]</sup>.

Le but du traitement de la pemphigoïde est de bloquer la production d'autoanticorps, tout en inhibant la libération de médiateurs de l'inflammation qui participent au mécanisme de formation des lésions bulleuses. Le traitement de première intention des pemphigoïdes est désormais une corticothérapie locale très forte de niveau 1. Un travail multicentrique français a démontré sur une série de 341 patients la supériorité d'une corticothérapie locale de niveau 1 sur une corticothérapie générale à la fois pour des patients porteurs d'une pemphigoïde paucilésionnelle et d'une pemphigoïde sévère et extensive. La corticothérapie locale est équivalente à la corticothérapie générale en termes de contrôle des différentes formes de la maladie et permet une survie globale statistiquement supérieure pour les formes sévères en diminuant la fréquence et la gravité des effets secondaires de la corticothérapie générale. Le schéma thérapeutique proposé correspond à l'application de 40 g/j de propionate de clobétasol, jusqu'au 15<sup>e</sup> jour après contrôle de la maladie puis 20 g/j pendant 1 mois puis 10 g/j pendant 2 mois puis 10 g 1 jour sur 2 puis deux fois par semaine<sup>[68]</sup>. Une telle approche thérapeutique permet de diminuer la mortalité d'origine iatrogène de la pemphigoïde, qui doit plus que jamais être considérée comme une maladie grave du sujet âgé.

La corticothérapie générale est actuellement le mieux validé des traitements systémiques de la pemphigoïde, tout du moins en ce qui concerne le schéma thérapeutique d'attaque<sup>[46]</sup>. Dans les formes étendues et évolutives de la maladie, la corticothérapie générale peut être utilisée en traitement d'attaque (prednisone ou prednisolone : 1 mg/kg/j). Lors de cette phase d'attaque, on n'omettra pas de prévenir la surinfection locale en utilisant des antiseptiques ou des antibiotiques locaux, de corriger une éventuelle déshydratation et de compenser les pertes en protéines et les déficits vitaminiques. Une fois le contrôle initial obtenu (généralement entre 10 et 20 jours), une dégression lente de la corticothérapie générale, guidée par des évaluations cliniques régulières, est réalisée jusqu'à une dose d'entretien de l'ordre de 0,1 mg/kg/j de prednisone (ou de prednisolone) atteinte en environ 6 mois. Ce traitement d'entretien sera poursuivi au minimum 6 mois. Chez les malades en rémission clinique de pemphigoïde sous faibles doses de stéroïdes, un arrêt du traitement pourra être tenté.

En cas de corticorésistance, de corticodépendance ou de contre-indication à la corticothérapie, d'autres traitements peuvent être discutés. Les échanges plasmatiques ne constituent qu'un traitement adjuvant pour « passer un cap » thérapeutique difficile dans des formes sévères et corticorésistantes de pemphigoïde. Leurs effets

secondaires et leur coût font réserver ce traitement à des cas très particuliers. Les immunosuppresseurs, surtout représentés par l'azathioprine (Imurel® : 100 à 150 mg/j) pourront être employés en cas de corticorésistance ou de corticodépendance et toujours en deuxième intention. Les gammaglobulines intraveineuses sont inefficaces. La Disulone® : 50 à 100 mg/j, l'érythromycine ou les tétracyclines sont parfois utilisées, mais leur efficacité est très instable et généralement incomplète dans les formes généralisées de la maladie.

## Pemphigoïde gestationis

La pemphigoïde gestationis, encore appelée pemphigoïde gravidique ou herpes gestationis selon la première description de Milton en 1872, est une dermatose bulleuse auto-immune de la grossesse. Elle survient généralement chez une multipare lors du troisième trimestre de la grossesse et son incidence annuelle est estimée en France à environ 20-25 nouveaux cas par an [13]. Sa fréquence est de 1/3 000 à 1/50 000 grossesses. La pemphigoïde gestationis se caractérise histologiquement par la perte de l'adhésion dermoépidermique, résultant de l'action d'autoanticorps dirigés contre une protéine de structure des filaments d'ancrage, l'Ag BP180 [93].

### SIGNES CLINIQUES

La pemphigoïde gestationis se caractérise au départ par un prurit intense qui apparaît au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Un début plus précoce est exceptionnel. Le prurit s'accompagne de placards érythémateux ou urticariens comme dans la pemphigoïde bulleuse. L'apparition de cocardes œdémateuses, cocardes secondairement surmontées de vésiculobulles, est très caractéristique. Le début est classiquement péri-ombilical dans environ 50 % des cas avec une extension, voire une généralisation plus ou moins rapide des lésions cutanées [124] (fig 9). L'éruption peut également apparaître dans des territoires inhabituels, paumes et plantes réalisant une pseudodysidrose, ou sur les membres. Le visage et les muqueuses sont habituellement respectés. L'évolution de l'éruption est très variable au long de la grossesse avec des rémissions spontanées possibles et dans 75 % des cas une exacerbation dans les jours précédant l'accouchement. L'association d'une môle hydatiforme ou d'un choriocarcinome est classique bien que très rare [123].

### HISTOPATHOLOGIE

L'examen histopathologique d'une bulle cutanée récente montre un clivage dermoépidermique sous un épiderme normal [83]. L'infiltrat inflammatoire dermique est composé de polynucléaires notamment



9 Pemphigoïde gravidique : lésions vésiculobulleuses de la cuisse.

éosinophiles, de lymphocytes, d'histiocytes et de rares mastocytes, dans le derme papillaire et autour des vaisseaux. Des microabcès papillaires à polynucléaires éosinophiles s'observent dans 20 % des cas [102].

### IMMUNOPATHOLOGIE

#### ■ Immunofluorescence directe cutanée

L'IF directe sur biopsie de peau péribulleuse immédiatement congelée montre des dépôts linéaires, continus de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ; ces dépôts de C3 sont associés à des dépôts d'IgG dans 25-40 % des cas [49, 123]. La présence de dépôts fluorescents le long de la membrane basale permet un diagnostic de certitude de pemphigoïde gestationis devant toute éruption de la grossesse. La présence d'IgM dans quelques observations pose le problème de l'existence d'une dermatose à IgM linéaire de la grossesse qui n'aurait pas de retentissement maternofoetal et paraît de toute manière exceptionnelle [74].

#### ■ Immunofluorescence indirecte cutanée

Des anticorps sériques antimembrane basale ne sont présents que dans 20 % des pemphigoïdes gestationis par IF indirecte standard sur épithélium malpighien non clivé. En revanche, la majorité des sérums de patientes atteintes de pemphigoïde gestationis contiennent un anticorps circulant antimembrane basale de type IgG<sub>1</sub>, capable de fixer le complément et encore appelé *herpes gestationis factor* (HGF) [76].

#### ■ Immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl molaire

L'incubation d'un fragment cutané dans une solution de NaCl molaire induit un clivage au sein de la lamina lucida au niveau de la jonction dermoépidermique. Au cours de la pemphigoïde gestationis, comme dans la pemphigoïde bulleuse, les anticorps sont fixés au toit du clivage, c'est-à-dire sur le versant épidermique [50].

#### ■ Immunotransfert

Les études sérologiques réalisées par immunotransfert ont permis de démontrer que la majorité des sérums de patientes atteintes de pemphigoïde gestationis reconnaissent, sur extrait épidermique, une protéine de 180 kDa [93]. Comme dans la pemphigoïde bulleuse, l'épitope reconnu est situé à proximité de la portion transmembranaire de l'Ag BP 180 (fig 8).

#### ■ Immunomicroscopie électronique

L'immunomicroscopie électronique directe permet de localiser précisément les dépôts d'anticorps sur les structures de la jonction dermoépidermique au cours des dermatoses bulleuses auto-immunes. Dans la pemphigoïde gestationis, les dépôts sont situés sur la partie haute de la lamina lucida en regard des hémidesmosomes. Ils sont fins et réguliers et s'interrompent en regard des mélanocytes. Cet aspect ultrastructural est également retrouvé dans les pemphigoïdes bulleuses et ne permet pas de différencier les deux affections.

### PATHOGÉNIE

La cible des autoanticorps de pemphigoïde gestationis est l'Ag BPAg2 qui est une protéine transmembranaire de 180 kDa. Des travaux réalisés à l'aide de protéines de fusion contenant des séquences de l'Ag BP 180 ont montré qu'il s'agissait d'un seul et même antigène cible et que l'épitope principal reconnu est un domaine non collagénique de 16 acides aminés situé en position extracellulaire à proximité immédiate de la membrane du kératinocyte. Cet épitope est également reconnu par la majorité des sérums de patients atteints de pemphigoïde bulleuse avec une immunisation anti-BP 180 [36].



Cette protéine joue un rôle important dans la cohésion de la jonction dermoépidermique car son domaine extracellulaire collagénique fait partie de la structure des filaments d'ancrage en regard des hémidesmosomes, ce qui explique la localisation des dépôts immuns en microscopie électronique. Un travail récent de l'équipe de Giudice a montré que la plupart des sérums de pemphigoïde gravidique réagissaient avec un fragment protéique de sept acides aminés correspondant à la moitié aminoterminal de NC16a [85].

Le placenta joue un rôle important dans l'initiation de la réaction immunitaire. Il exprime à la fois l'antigène BPAG2 et le complexe *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II qui permet l'induction d'une tolérance vis-à-vis des antigènes fœtaux d'origine paternelle. Ainsi au cours de la pemphigoïde gestationis, il se produit une rupture de tolérance vis-à-vis de l'antigène de 180 kDa chez des femmes prédisposées génétiquement. Cette réponse immunitaire vis-à-vis du placenta explique la symptomatologie cutanée et le risque fœtal [29].

Une association significative entre la survenue d'une pemphigoïde gestationis et certains groupes HLA DR3 et DR4 explique les associations pathologiques fréquentes : maladie de Basedow, vitiligo, pelade ou rectocolite hémorragique [124].

### ÉVOLUTION

L'évolution spontanée de la maladie se fait vers la guérison dans un délai pouvant varier de 2 semaines à 12 ans [20]. Dans une série récente de 87 patientes avec 142 grossesses, la durée moyenne d'évolution était de 16 semaines. Sur une série de 278 pemphigoïdes gravidiques, on retrouve 16 % d'avortements spontanés et 1,5 % de grossesses ectopiques, ce qui correspond à la population normale. Il existe, en revanche, une augmentation du risque de prématurité avec 20 % d'accouchements avant la 36<sup>e</sup> semaine et une tendance à un petit poids de naissance sans hypotrophie vraie. Enfin, 3 % des enfants de mère atteinte peuvent présenter une éruption transitoire à la naissance [67, 125].

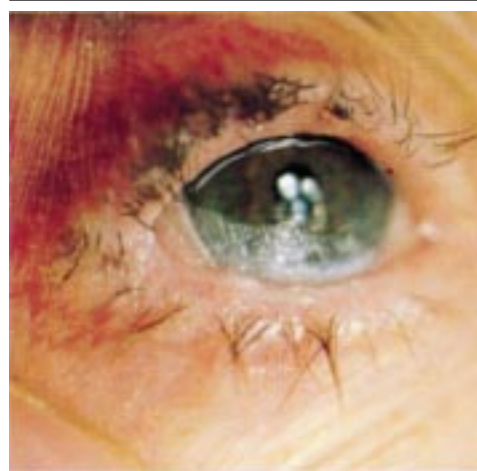
### TRAITEMENT

La corticothérapie générale (0,5 mg/kg/j de prednisone) est efficace sur le prurit et l'éruption et n'a pas de retentissement grave sur le fœtus. Les poussées de la période du post-partum nécessitent parfois des doses plus élevées (1 mg/kg/j) ou l'association à des dermocorticoïdes. Dans les formes minimales, la corticothérapie locale ou la pyridoxine (200 à 600 mg/kg/j) constituent des alternatives thérapeutiques [139]. La pemphigoïde gestationis récidive lors des grossesses ultérieures, souvent de façon plus précoce et plus sévère. Elle peut débuter dans le post-partum, voire récidiver en dehors des grossesses, lors de la prise d'œstrogènes. Elle peut également s'autonomiser et évoluer comme une pemphigoïde bulleuse après l'accouchement.

Dans ces formes prolongées, le recours à la corticothérapie générale s'impose en association à différentes molécules, azathioprine (Imurel®), dapsons (Disulone®), sulfasalazine (Salazopyrine®) [22, 62, 138]. Dans quelques cas exceptionnels, le recours à des plasmaphérèses a été rapporté.

## Pemphigoïde cicatricielle

La pemphigoïde cicatricielle est essentiellement une affection du sujet âgé (âge moyen entre 60 et 70 ans), avec une certaine prédominance féminine. Son incidence annuelle est en France d'environ 70 nouveaux cas. Elle est caractérisée cliniquement par son atteinte élective des muqueuses et la formation ultérieure de cicatrices, et immunologiquement par des dépôts d'IgG, d'IgA et/ou de C3 sur la membrane basale épidermique [3]. Si l'Ag PB 180 est la principale cible des autoanticorps synthétisés par les malades atteints de pemphigoïde cicatricielle, d'autres antigènes cibles ont été identifiés ces dernières années comme la sous-unité  $\alpha$  de la



**10** Pemphigoïde cicatricielle : atteinte oculaire (stade III).



**11** Pemphigoïde cicatricielle : lésions érosives balanopréputiales avec synéchies.

laminine 5. Des autoanticorps de classe IgA dirigés contre une molécule de 45 kDa ont également été mis en évidence dans le sérum de malades atteints de pemphigoïdes cicatricielles strictes. Il semble donc actuellement qu'il n'y ait pas une seule et unique pemphigoïde cicatricielle mais plusieurs formes cliniques et/ou immunopathologiques de pemphigoïde cicatricielle.

### FORMES CLINIQUES

#### ■ Pemphigoïde cicatricielle « classique »

Les bulles muqueuses sont fragiles et laissent rapidement la place à des érosions superficielles.

La muqueuse buccale est fréquemment atteinte (80-90 % des cas). Les bulles intrabuccales sont rares, localisées sur le palais, la langue ou les gencives [2]. L'aspect de gingivite érosive est le plus fréquent [135].

L'atteinte oculaire survient dans 50 à 70 % des cas. Elle réalise une conjonctivite chronique et synéchiante, d'abord unilatérale, puis bilatérale, résistante aux traitements locaux. La classification en quatre stades de l'atteinte oculaire permet de juger de sa sévérité. Les stades 1 et 2 correspondent à une conjonctivite érythémateuse qui évolue au stade 3 vers une conjonctivite synéchiante avec symblépharon et diminution de l'ouverture de la fente palpébrale (fig 10). Au stade 4, le pronostic fonctionnel est fortement engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes. La cécité survient dans 5 à 20 % des cas [23, 47].

L'atteinte pharyngolaryngée (8 à 20 % des cas) doit être systématiquement recherchée en raison des risques de fausses routes et de complications locales (fistulisation).

L'atteinte génitale (15 % des cas) réalise, chez l'homme, un tableau de balanite érosive et synéchiante (fig 11) et, chez la femme, des



lésions bulleuses et érosives souvent douloureuses avec sensations de brûlure. À un stade avancé, des brides vulvaires apparaissent.

L'atteinte œsophagienne, rare (4 %), peut aboutir à une sténose œsophagienne.

Les lésions cutanées sont observées dans 25 % des cas. Généralement peu nombreuses, à type d'érosions chroniques, elles mesurent de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. On note la présence de grains de milium et de cicatrices déprimées. Elles prédominent à la tête et au cou, voire au thorax. L'atteinte du cuir chevelu donne une alopecie cicatricielle.

### ■ **Pemphigoïde cicatricielle avec anticorps « antiépilgrine »**

Il s'agit d'un sous-groupe de patients présentant une immunisation dirigée contre la sous-unité  $\alpha$  de la laminine 5 qui est un composant des filaments d'ancrage. La présentation clinique n'est pas très différente de la pemphigoïde cicatricielle classique « anti-180 ». Tous les patients décrits avaient une atteinte buccale prédominante et une atteinte des autres muqueuses moins fréquente. L'atteinte cutanée est variable mais serait plus constante que dans les formes classiques. Enfin quelques cas ont été rapportés en association avec un cancer (poumon, utérus et tractus digestif) [41].

### ■ **Autres formes cliniques**

La pemphigoïde cicatricielle se présente le plus souvent sous forme d'une dermatose avec atteintes muqueuses multiples inconstamment associées à de rares lésions cutanées. Mais il existe des formes avec atteinte d'une seule muqueuse, en particulier les formes avec atteinte buccale (généralement à type de gingivite érosive) ou oculaire isolée. Elles évoluent habituellement de façon chronique en restant sur le même mode clinique.

Décrite initialement par Brunsting et Perry, la pemphigoïde cicatricielle cutanée pure se manifeste par une atteinte cutanée exclusive à type de bulles et/ou d'érosions touchant la tête et le cou, à évolution cicatricielle avec souvent une alopecie cicatricielle.

## HISTOPATHOLOGIE

La bulle cutanée ou muqueuse est sous-épithéliale sans acantholyse, indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse.

## IMMUNOPATHOLOGIE

### ■ **Immunofluorescence directe**

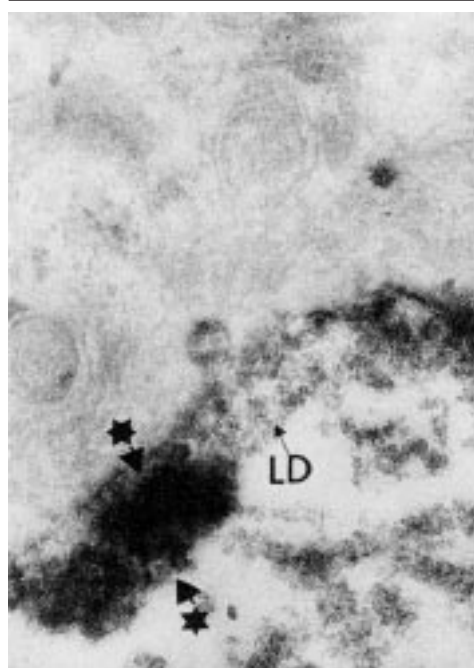
L'IF directe sur biopsie de peau ou de muqueuse périlésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, souvent associés à de l'IgA. Elle est plus souvent positive sur les biopsies de muqueuse que de peau. Elle permet dans la grande majorité des cas d'éliminer, dans les formes muqueuses pures, un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, des balanites ou vulvites synéchiantes non auto-immunes.

### ■ **Immunofluorescence indirecte**

L'IF indirecte sur un substrat épithélial intact décèle des autoanticorps antimembrane basale circulants de type IgG et/ou IgA dans 20 % des cas. En IF indirecte sur peau clivée, les anticorps sont fixés le plus souvent sur le toit, mais aussi parfois au plancher de la zone de clivage [94]. Les anticorps antilaminine sont toujours retrouvés sur le plancher du clivage [41]. Les taux d'anticorps circulants sont très faibles et leur évolution n'est pas corrélée à celle de la pemphigoïde.

### ■ **Immunotransfert**

Par immunotransfert réalisé à partir de protéines épidermiques, les autoanticorps de patients atteints de pemphigoïde cicatricielle



**12** Pemphigoïde cicatricielle : immunomicroscopie électronique directe ; dépôts de C3 irréguliers et épais (étoiles et flèches) situés sur la lamina densa (LD).

reconnaissent dans 50 à 70 % des cas une protéine épidermique de 180 kDa. Plus rarement une réactivité vis-à-vis de l'antigène de 230 kDa a été mise en évidence. Il a été démontré par immunoprécipitation que ces antigènes cibles étaient similaires à ceux de la pemphigoïde bulleuse. Pour la protéine de 180 kDa qui est la plus souvent reconnue et peut être considérée comme l'antigène majeur de la pemphigoïde cicatricielle, la réactivité des autoanticorps se fait préférentiellement avec la portion C-terminale de la molécule qui est située dans la partie basse de la lamina lucida à la différence des autoanticorps de pemphigoïde bulleuse qui reconnaissent plus spécifiquement la portion juxtamembranaire proche de la région N-terminale de cette protéine [7, 11, 12].

Plus rarement, les autoanticorps de patients sont dirigés vers des protéines épidermiques de poids moléculaires compris entre 120 et 140 kDa et qui correspondent vraisemblablement à des produits de dégradation de l'Ag BP 180 [118].

Les autoanticorps antilaminine 5 sont essentiellement dirigés contre la sous-unité  $\alpha$  3 de la laminine 5 ce qui explique qu'en immunoprécipitation, on observe une réactivité vis-à-vis des laminines 5 et 6 qui partagent cette sous-unité.

Une immunisation en IgA vis-à-vis d'une kératine de 45 kDa a été également mise en évidence dans un groupe de patients atteints de pemphigoïde oculaire pure.

### ■ **Immunomicroscopie électronique**

En immunomicroscopie électronique directe, les dépôts immuns sont épais et discontinus à faible grossissement. À fort grossissement, les dépôts sont situés au niveau de la lamina lucida et de la lamina densa qu'ils ont tendance à recouvrir contrairement aux aspects observés dans la pemphigoïde bulleuse (fig 12).

L'immunomicroscopie électronique indirecte en peroxydase ou à l'or colloïdal montre des dépôts qui sont toujours situés en regard de la portion extracellulaire des hémidesmosomes. Les dépôts d'anticorps sont spécifiquement situés sur la portion C-terminale de BP 180 au niveau de la zone de jonction entre les filaments d'ancrage et la lamina densa. Les dépôts d'anticorps sont situés au même niveau pour les pemphigoides cicatricielles avec anticorps antilaminine 5 [7, 8, 12].

## ÉVOLUTION

La pemphigoïde cicatricielle est une maladie caractérisée par des poussées évolutives sur un fond chronique. La relative discrétion

des signes cliniques de l'affection au début, associée à une méconnaissance par de nombreux médecins ou à la difficulté de réaliser des biopsies de bonne qualité sur une muqueuse fragile, entraîne souvent un retard considérable au diagnostic. Tout ceci induit une souffrance physique et psychologique chronique chez de nombreux malades qui ne sont pas reconnus comme tels au départ, ou qui se sentent progressivement désespérés après des consultations répétées, des examens multiples et des traitements infructueux.

Le diagnostic porté, il est très important de s'assurer que le patient a bien compris le caractère chronique de l'affection, la nécessité d'une surveillance étroite en milieu spécialisé, en particulier pour la prise en charge des atteintes oculaires.

### TRAITEMENT

La dapsone constitue dans la majorité des cas de pemphigoi­de cicatricielle le traitement de première intention. Elle est particulièrement indiquée dans les formes peu évolutives à la phase inflammatoire et au début de la maladie. On observe une réponse complète par monothérapie par dapsone dans environ 50 % des cas et une amélioration significative chez 80 % des patients traités avec des posologies de 100 à 150 mg/j pendant une période de 3 à 6 mois avec un traitement d'entretien correspondant à 75 % de la posologie d'attaque de durée très variable selon les patients. La dapsone est efficace sur la composante inflammatoire oculaire et surtout sur l'atteinte endobuccale [28, 44, 90, 115]. Après avoir éliminé un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la surveillance du traitement nécessite la réalisation d'un hémogramme avec dosage de méthémoglobémie toutes les semaines pendant le premier mois puis une fois par mois pendant 6 mois. En cas d'échec, de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante, un remplacement de la dapsone par la sulfasalazine (Salazopyrine®) peut être proposé. La posologie devra être augmentée très progressivement pour limiter les risques d'intolérance digestive (augmentation par paliers hebdomadaires de 1 comprimé à 500 mg). Le mode d'action de la sulfasalazine dans la pemphigoi­de cicatricielle n'est pas précisément connu et repose probablement sur un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur combiné [42, 80, 132].

L'évolution à long terme de la pemphigoi­de cicatricielle est celle d'une affection chronique ; aussi, les corticoïdes par voie générale sont-ils considérés comme peu efficaces et ne doivent pas être utilisés en monothérapie [24]. Il existe deux indications électives des corticostéroïdes ; d'une part les formes à début très inflammatoire où une corticothérapie permet une amélioration plus rapide des symptômes ; d'autre part, les formes muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteintes otorhinolaryngologiques, digestives sévères) ; on utilise alors la prednisone à fortes doses (1 à 1,5 mg/kg/j) ou les assauts cortisonés (bolus) [94]. Les cyclines ont été utilisées avec succès dans le traitement de la pemphigoi­de cicatricielle avec une réduction notable des douleurs oropharyngées [105]. Le nicotinamide à fortes doses (2,5 à 3 g) peut être associé aux tétracyclines [39, 109].

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement de la pemphigoi­de cicatricielle. Son utilisation est à réserver aux formes avec atteinte oculaire préoccupante pouvant conduire rapidement à une cécité ou aux formes muqueuses graves ayant résisté aux autres thérapeutiques [48]. Dans les atteintes oculaires sévères (stades 3 et 4 de Foster), le cyclophosphamide est plus efficace que l'azathioprine dans l'arrêt de progression. Les posologies utilisées vont de 50 à 150 mg/j [131]. Les assauts intraveineux de cyclophosphamide ont fait l'objet de quelques publications qui rapportent une bonne efficacité sur l'inflammation oculaire (assaut mensuel de 500 à 700 mg pendant 6 mois associé à une prise quotidienne de 50 mg de cyclophosphamide) [5, 99, 131]. L'association d'échanges plasmatiques au cyclophosphamide per os a été proposée dans des cas très récalcitrants de pemphigoi­de cicatricielle [17].

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui interfère avec la

biosynthèse de novo des purines et bloque sélectivement la prolifération des lymphocytes B et T. Dans la pemphigoi­de cicatricielle oculaire, le MMF a montré une efficacité supérieure à la ciclosporine [110] et pourrait représenter une alternative thérapeutique au cyclophosphamide. Les principaux effets secondaires sont des troubles digestifs rapidement régressifs et un risque de lymphopénie.

Les Ig intraveineuses (Sandoglobuline®) ont un effet immunomodulateur qui paraît prometteur dans la prise en charge des pemphigoi­des cicatricielles. Foster rapporte leur efficacité dans une étude ouverte récente portant sur dix patients atteints de pemphigoi­des cicatricielles oculaires en échec des traitements conventionnels [48].

La prise en charge des pemphigoi­des cicatricielles repose également sur un certain nombre de traitements locaux qui peuvent être suffisants dans des formes limitées de la maladie ou qui sont destinés à améliorer le confort des malades et à limiter l'évolution inflammatoire de la maladie, en particulier au niveau ophtalmologique comme les injections sous-conjonctivales de mitomycine ou l'interféron [38, 56].

Le risque de surinfection entraînant une poussée de la maladie implique une hygiène très rigoureuse au niveau de la cavité buccale. On propose au patient des bains de bouche antiseptiques dilués en fonction de la tolérance après chaque repas. Si l'alimentation est rendue difficile par les douleurs endobuccales, une anesthésie locale peut tout à fait être envisagée par l'utilisation de *sprays* ou de gels de lidocaïne ou l'utilisation de bains de bouche à visée antalgique. Dans les formes très limitées de la maladie ou en complément de traitements généraux, une corticothérapie locale peut être proposée sous la forme de glossettes de bétaméthasone (Betneval Buccal®). L'hygiène des prothèses dentaires doit également être très rigoureuse.

Des larmes artificielles sont utiles aux premiers signes de sécheresse oculaire ainsi que la vérification et la reperméabilisation des orifices lacrimaux. Au stade de blépharoconjonctivite, une hygiène rigoureuse des culs-de-sac conjonctivaux doit être observée en s'aidant éventuellement de collyres antiseptiques ou antibiotiques. Les collyres à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité de la conjonctive. L'exérèse régulière des cils sur les entropions limite l'irritation locale et soulage les patients.

La corticothérapie locale de niveau 1 (clobétasol, Dermoal® ou bétaméthazone, Diprolène®) a toute sa place en association avec l'antiseptie locale dans le traitement des localisations cutanées.

La chirurgie ophtalmologique doit être extrêmement prudente dans la prise en charge des pemphigoi­des cicatricielles car tout traumatisme peut entraîner une poussée évolutive de la maladie [47]. Au stade d'entropion entraînant un trichiasis (cils dirigés vers le globe oculaire), l'exérèse des cils diminue l'inflammation conjonctivale. La chirurgie des séquelles oculaires n'est envisageable que lorsque l'inflammation est complètement éteinte au stade purement cicatriciel ; elle fait appel à des techniques de kératoplastie, résection tarsale pour la correction d'entropions ou mise en place de kératoprothèses après correction des brides cicatricielles [40]. Les sténoses laryngées ou œsophagiennes sont exceptionnelles et peuvent bénéficier d'une chirurgie réparatrice au stade séquellaire.

## Dermatose à immunoglobuline A linéaire

Le concept de dermatose à IgA linéaire a été défini par Chorzelski en 1978 par le dépôt linéaire d'IgA au niveau de la jonction dermoépidermique. Son individualisation par rapport aux autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques soulève toujours de nombreuses controverses.

## SIGNES CLINIQUES

Dans la forme typique de l'adulte, la dermatose à IgA linéaire atteint des sujets d'âge moyen (50 ans), sans prédominance de race ni de sexe. Les lésions cutanées sont très hétérogènes, les bulles sont de taille variable, le plus souvent inférieure à 1 cm ; elles peuvent être associées en placards herpétiformes et apparaissent, soit en peau saine, soit sur une base érythémateuse ou urticarienne. La topographie de l'éruption ne présente aucune spécificité en dehors d'une plus grande fréquence de l'atteinte du visage. Le prurit est variable, parfois intense. L'éruption guérit sans cicatrice. Dans 20 à 30 % des cas, une atteinte muqueuse est associée : ulcérations endobuccales, atteinte génitale et oculaire avec risque de symblépharon [82].

L'éruption de la dermatose à IgA linéaire se caractérise donc par un polymorphisme qui doit faire évoquer le diagnostic devant toute maladie bulleuse.

## HISTOPATHOLOGIE

L'examen d'une bulle associe des signes de pemphigoïde et de dermatite herpétiforme. La bulle est sous-épidermique, accompagnée d'un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe contenant des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes. Dans 50 % des cas, des microabcès papillaires peuvent être observés. La biopsie d'un *patch-test* à l'iode, lorsqu'il est réalisé et positif, donne dans un tiers des cas un aspect histologique similaire [82].

L'étude ultrastructurale d'une bulle montre des niveaux de clivage variables. Il est situé le plus souvent sous la lamina densa mais peut également se produire dans la lamina lucida et parfois aux deux niveaux.

## IMMUNOPATHOLOGIE

### ■ Immunofluorescence directe

L'IF directe met en évidence, en peau péribulleuse, les dépôts fins et linéaires d'IgA sur la zone de la membrane basale qui caractérisent la maladie. Il s'agit d'IgA<sub>1</sub>. Dans 50 % des cas, ces dépôts sont isolés, dans les autres cas ils sont associés par ordre de fréquence décroissante à des dépôts de C3, d'IgG, plus rarement d'IgM, mais restent prédominants par leur intensité. Ils persistent longtemps, même après évolution favorable de la maladie [102].

### ■ Immunofluorescence indirecte

Des anticorps circulants de type IgA sont mis en évidence par IF indirecte sur peau humaine totale dans environ 15 % des cas. On peut retrouver parfois des anticorps de type IgG. L'IF indirecte sur peau séparée par le NaCl augmente considérablement la sensibilité de la technique et retrouve un marquage le plus souvent situé au niveau du toit [144].

### ■ Immunomicroscopie électronique

La situation des dépôts de complexes immuns en immunomicroscopie électronique directe est extrêmement variable. L'aspect le plus caractéristique correspond à une double localisation des dépôts en miroir de part et d'autre de la lamina densa. Dans cette situation les dépôts sont situés dans la partie supérieure de la lamina lucida en regard des hémidesmosomes et séparés de la lamina densa par un espace clair et également dans le derme superficiel sous forme de petits amas linéaires associés aux fibrilles d'ancrage et séparés de la lamina densa. Cet aspect en miroir n'est retrouvé que dans le cadre de la dermatose à IgA linéaire [107].

L'aspect le plus fréquent, mais moins caractéristique, est constitué de dépôts situés sous la lamina densa, dans la zone des fibrilles d'ancrage. Leur caractère linéaire permet le plus souvent de les différencier des dépôts plus épais de l'épidermolyse bulleuse acquise.

Parfois les dépôts d'IgA sont retrouvés seulement dans la partie haute de la lamina lucida en regard des hémidesmosomes semblables en tous points aux dépôts observés dans la pemphigoïde et ne permettant pas le diagnostic entre les deux maladies.

Les travaux en immunomicroscopie électronique indirecte ne portent que sur un très faible nombre de patients. Dans la plupart des observations, les anticorps sont fixés sous la lamina densa [16].

### ■ Immunotransfert

Les premiers résultats concernant la caractérisation biochimique de l'antigène cible de la dermatose à IgA linéaire sont dus à Zone qui a montré que l'antigène cible de la dermatose à IgA linéaire correspondait à une molécule de 97 kDa extraite à la fois de l'épiderme et du derme normal [146]. D'autres travaux ont ensuite mis en évidence un antigène dermique de 285 kDa et un antigène de 120 kDa à partir de cultures de kératinocytes humains [101]. Il est maintenant démontré que les antigènes de 97 kDa et de 120 kDa sont des fragments protéolytiques de la portion extracellulaire de BP 180. Ces données sont confirmées par l'absence d'expression de l'antigène de 120 kDa par un tissu d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle déficient en Ag BP 180 [89].

Le séquençage de la portion aminoterminal de la protéine de 97 kDa montre qu'elle débute 42 acides aminés sous la portion transmembranaire de BP 180 [147]. Ainsi, une partie des patients atteints de dermatose à IgA linéaire présentent une réactivité en IgA vis-à-vis d'un site antigénique avec lequel des patients atteints de pemphigoïde bulleuse réagissent en IgG.

## FORMES CLINIQUES

### ■ Formes symptomatiques

Elles sont multiples du fait de la grande diversité de la maladie ; citons :

- la forme bipolaire avec atteinte du visage associée à une atteinte des extrémités et/ou de la région périnéale [82] ;
- la forme vésiculeuse, herpétiforme ou simulant un érythème polymorphe ;
- les formes muqueuses pures, l'atteinte isolée de la muqueuse buccale prédomine et est parfois de diagnostic difficile.

### ■ Formes associées

#### Entéropathie sensible au gluten

L'association est fréquente, elle est pratiquement toujours cliniquement muette mais des signes histologiques d'atrophie villositaire sont retrouvés dans plus de 20 % des cas. Cette atrophie villositaire asymptomatique est le plus souvent modérée [82].

#### Pathologie maligne [58]

Une affection maligne est retrouvée dans 5 % des observations. Il s'agit le plus souvent d'hémopathies lymphoplasmocytaires qui semblent associées significativement avec la dermatose à IgA linéaire. Quelques cas de tumeurs viscérales malignes ont été rapportés (cancer du sein, de l'estomac).

#### Pathologie auto-immune

Chez un certain nombre de patients, des dysfonctionnements immunitaires ont pu être mis en évidence : présence d'anticorps antimuscle lisse, anticellule gastrique, complexes immuns circulants, parfois des anticorps antiréticuline ou antigliadine sont aussi retrouvés. Quelques cas de maladies auto-immunes ont été rapportés : lupus érythémateux aigu disséminé, hépatite chronique, néphropathie à dépôts d'IgA.

#### IgA linéaire et médicaments

Certains médicaments peuvent induire le dépôt d'IgA sur la zone de jonction dermoépidermique (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques). Ces dépôts sont réversibles à l'arrêt du traitement.





13 Dermatoses à immunoglobulines A linéaire de l'enfant : aspect clinique.

### ■ Dermatoses à IgA linéaire de l'enfant [1, 16, 103, 106, 141]

Sa place à côté de la dermatose à IgA linéaire de l'adulte n'est pas encore bien précisée : maladie différente ou expression d'une même pathologie à des âges différents. L'aspect clinique chez l'enfant est beaucoup plus stéréotypé. La maladie débute généralement au cours de la deuxième enfance sans prédominance de sexe. L'atteinte périorale et périnéale est caractéristique. L'éruption est très prurigineuse et le plus souvent vésiculeuse. Les vésicules sont disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes (fig 13). L'atteinte du tronc et des membres est fréquente ; en revanche, l'atteinte muqueuse est inconstante mais peut être sévère lorsqu'elle existe. L'association avec une entéropathie au gluten et avec l'haplotype HLA B8 DR3 est moins fréquente que dans la dermatite herpétiforme. Les aspects immunopathologiques identiques à ceux de la forme de l'adulte suggèrent une identité de l'antigène cible chez l'adulte et chez l'enfant.

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose avec les autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques avec dépôts d'IgA.

- Le diagnostic avec la dermatite herpétiforme se fera sur les dépôts d'IgA au sommet des papilles dermiques et leur caractère granuleux sur la zone de jonction mais il peut être délicat si une entéropathie au gluten est associée.
- Les pemphigoïdes peuvent s'accompagner de dépôts linéaires d'IgA en IF directe, mais ces dépôts sont moins intenses que les dépôts d'IgG et de C3. L'étude des antigènes cibles par immunotransfert et les aspects ultrastructuraux redressent alors le diagnostic.
- Dans le lupus bulleux et l'épidermolyse bulleuse acquise, les dépôts sont plus épais sur la zone des fibrilles d'ancrage, en immunomicroscopie électronique. Les critères biologiques et l'étude en immunotransfert permettent également le diagnostic.

#### ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Sous traitement, l'évolution est favorable en 2 ans en moyenne. Chez quelques patients, des évolutions plus longues, jusqu'à 10 ans, ont pu être rapportées [136]. Les rémissions spontanées sont exceptionnelles.

Le traitement local fait appel aux antiseptiques locaux et à la désinfection des lésions postbulleuses. La nécessité de soins d'hygiène rigoureux est à souligner chez l'enfant et dans les localisations périnéales.

Le traitement général de la maladie repose en première intention sur la Disulone®, débutée à une posologie de 100 mg/j qui sera

augmentée en cas d'inefficacité. L'action de la Disulone® est en général rapide, avec une nette régression des lésions dès les premiers jours de traitement dans 75 % des cas. Il semble que dans les formes de l'enfant, la Disulone® soit moins constamment efficace [136].

La posologie de la Disulone® est à adapter en fonction du poids de l'enfant (2-3 mg/kg/j).

La sulfapyridine est efficace dans 70 % des cas pour des posologies de 1,5 à 3 mg/j.

Une corticothérapie générale (prednisone) est instituée dans les formes résistantes à la Disulone®. L'association prednisone-Disulone® peut être proposée avec un effet favorable dans 95 % des cas. Les immunosuppresseurs (azathioprine) sont assez peu efficaces dans la dermatose à IgA linéaire. La Disulone® reste donc le traitement de choix de la dermatose à IgA linéaire sous réserve d'une bonne tolérance hématologique. Le traitement doit être poursuivi longtemps jusqu'à négativation de l'IF directe.

## Épidermolyse bulleuse acquise

L'épidermolyse bulleuse acquise, ou pemphigoïde dermolytique, est une dermatose rare, dont l'incidence est méconnue ; elle appartient au groupe des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction. En 1895, Elliot introduisait la notion de maladie acquise ressemblant aux épidermolyses bulleuses héréditaires [43].

En 1971, Roenick a établi les critères modernes de diagnostic, montrant l'existence d'un marquage, en IF directe, similaire à celui de la pemphigoïde bulleuse [114]. Au début des années 1980, Gammon, Niebauer et Yaoita ont individualisé différentes formes d'épidermolyse bulleuse acquise, sur le plan clinique et ultrastructural ; l'épidermolyse bulleuse acquise devenait ainsi une entité séparée du groupe des pemphigoïdes [51]. Si l'épidermolyse bulleuse acquise partage des caractéristiques immunologiques avec certaines dermatoses bulleuses auto-immunes, elle en partage également certains signes cliniques, mais la forme « classique » d'épidermolyse bulleuse acquise peut simuler certaines épidermolyses bulleuses héréditaires, en particulier les épidermolyses bulleuses dystrophiques.

#### SIGNES CLINIQUES

### ■ Épidermolyse bulleuse acquise « classique » chronique

La maladie débute, généralement, chez un adulte d'âge moyen, sans antécédent. Les bulles, flasques ou tendues, à liquide séreux ou sérohémostatique, reposent sur une peau « saine » et sont provoquées par un traumatisme minime. Elles siègent donc, préférentiellement, sur les zones de frottement : articulations, faces d'extension des jambes, pieds et mains. Les bulles laissent place à des excoriations, puis à des cicatrices dystrophiques avec nombreux grains de milium (fig 14, 15). Le prurit est absent ou modéré. L'atteinte, fréquente, des phanères peut provoquer des dystrophies unguéales et/ou une alopécie cicatricielle. L'atteinte muqueuse peut être également sévère : atteinte buccale, œsophagienne, trachéale et oculaire évoluant vers des sténoses et des synéchies. L'évolution générale des atteintes cutanées et muqueuses est chronique, par poussées, avec cicatrisation lente et dystrophique [51, 143].

### ■ Épidermolyse bulleuse acquise inflammatoire

Il s'agit d'une forme plus aiguë, similaire à un tableau de pemphigoïde bulleuse. Les bulles, beaucoup plus nombreuses, associées à des érosions et à des vésicules, sont situées sur les faces de flexion des membres. Elles apparaissent en peau saine et sur des plaques urticariennes ou érythémateuses. Ces placards peuvent être isolés, sans bulle. Le prurit, beaucoup plus constant, est parfois intense, la peau est beaucoup moins fragile, et l'évolution peut se faire vers une guérison sans cicatrice. Dans cette forme, l'atteinte muqueuse est variable.



14 Épidermolyse bulleuse acquise chronique : cicatrices et kystes de milium du dos des mains.



15 Épidermolyse bulleuse acquise chronique : cicatrices atrophiques du coude.

Ces deux formes, inflammatoire et chronique, de la maladie ne s'excluent pas ; la forme inflammatoire peut être le premier stade ou apparaître lors de poussées évolutives d'une épidermolyse bulleuse acquise chronique. Les deux aspects peuvent s'observer chez un même patient [21, 69].

### ■ Autres formes cliniques

#### Formes localisées

Ont été rapportés une observation avec localisation muqueuse pure, œsophagienne, associée à une maladie de Crohn, et bien caractérisée sur le plan immunopathologique [120], une forme endonasale exclusive [6], une forme localisée à la face [27], enfin, le tableau clinique de « pemphigoïde de Brunsting-Perry » avec les localisations du tronc et du cuir chevelu.

#### Associations pathologiques

De très nombreuses associations ont été rapportées :

- à des états dysimmunitaires : thyroïdite chronique, lupus systémique, cryoglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde, diabète, amylose, fibrose pulmonaire et maladies inflammatoires digestives ;
- à un cancer métastatique du col utérin ; à une leucémie lymphoïde chronique ; aux lymphomes ; à l'hépatite C ; à un syndrome polymalformatif ; à un schwannome ; au psoriasis vulgaire et au psoriasis pustuleux ...

Parmi toutes ces associations pathologiques, seule l'association à la maladie de Crohn semble significative.

#### Formes induites

Certains médicaments ont été incriminés dans le déclenchement d'épidermolyse bulleuse acquise : la D-pénicillamine, le furosémide, le sulfonamide, le sulfaméthoxypyridazine, le naproxène, le *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF)... L'imputabilité est souvent faible au regard, soit de la chronologie, soit du niveau de preuve diagnostique sur un plan immunopathologique, mais surtout liée à l'introduction de traitements spécifiques de l'épidermolyse bulleuse acquise.

Quelques cas exceptionnels d'exacerbation par un traitement œstrogénique ou une photothérapie ont été signalés [66, 78].

### Formes de l'enfant

De rares cas ont été rapportés chez le jeune enfant. L'atteinte muqueuse domine alors souvent le tableau clinique [141]. Des formes graves ont été décrites avec décollement très étendu. L'évolution cicatricielle dystrophique peut poser des problèmes thérapeutiques ; mais il semble que le pronostic à long terme soit meilleur que chez l'adulte avec guérison.

### HISTOPATHOLOGIE

L'étude histopathologique apporte le diagnostic de maladie bulleuse sous-épidermique ; il montre une bulle sous-épidermique, dont le toit est formé par un épiderme intact non nécrotique. Dans la forme « classique », chronique, l'infiltrat inflammatoire est modéré ; on note un aspect cicatriciel du derme avec formation de grains de milium et densification des faisceaux de collagène. Les images sont souvent superposables aux images de porphyrie cutanée tardive. Dans la forme inflammatoire, l'infiltrat, plus abondant, est constitué de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, et plus rarement de polynucléaires éosinophiles. Il existe un certain degré d'œdème dermique. Cet aspect est proche de celui de la bulle de pemphigoïde. À l'échelle ultrastructurale, le clivage se produit sous la lamina densa, dans le derme superficiel, la lamina densa limitant le toit de la bulle. On observe parfois un clivage au sein d'un matériel amorphe situé sous la lamina densa et disposé en bande dans la zone des fibrilles d'ancrage. À proximité immédiate des lésions bulleuses, les fibrilles d'ancrage apparaissent raréfiées et amincies [143].

### IMMUNOPATHOLOGIE

#### ■ Immunofluorescence directe

L'examen en IF directe d'une biopsie de peau périlésionnelle de patients atteints d'épidermolyse bulleuse acquise confirme le diagnostic positif de dermatose bulleuse sous-épidermique auto-immune ; il montre des dépôts linéaires, épais, de complexes immuns d'IgG et de C3, le long de la jonction dermoépidermique. Des dépôts d'IgA, d'IgM, de C1q, et de C4 peuvent être associés plus rarement [143]. Plus récemment ont été proposées des techniques d'IF cutanée directe sur peau séparée par le NaCl molaire qui permet d'observer la localisation des dépôts fluorescents in vivo par rapport à un clivage induit, les dépôts étant situés au niveau du plancher du clivage dans l'épidermolyse bulleuse acquise [53]. Enfin, les techniques de *fluorescence overlay antigen mapping* (FOAM) nécessitent l'emploi d'un microscope confocal pour localiser les dépôts immuns par rapport aux structures normales de l'épiderme identifiées par un autre type de fluorescence (anticorps anti-BP 230, laminine 5 et collagène IV) [33].

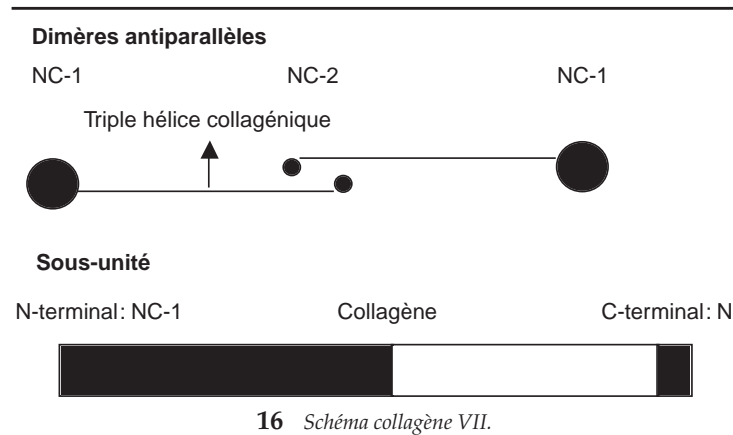
#### ■ Immunofluorescence indirecte sur peau clivée

L'examen en IF indirecte d'un fragment de peau clivée par le NaCl molaire dans la lamina lucida est, en cas de suspicion d'épidermolyse bulleuse acquise, préférée à l'IF indirecte simple. Cette dernière ne détecte que la présence ou l'absence d'anticorps sériques antimembrane basale, de type IgG, sur peau totale, chez 25 à 50 % des patients atteints des formes chroniques d'épidermolyse bulleuse acquise. Dans les formes inflammatoires, le pourcentage de patients présentant des anticorps circulants est plus élevé [51]. L'IF indirecte, sur peau clivée, permet théoriquement d'établir la différence entre pemphigoïde et épidermolyse bulleuse acquise ; les anticorps circulants se fixent sur le plancher du clivage dans l'épidermolyse bulleuse acquise et sur son toit dans les pemphigoïdes.

#### ■ Immunomicroscopie électronique

En immunomicroscopie électronique directe, dans l'épidermolyse bulleuse acquise « classique », les dépôts d'Ig et de complément se





situent dans la zone microfibrillaire du derme superficiel sous la lamina densa, sous forme d'agrégats masquant les fibrilles d'ancrage. Il existe un espace clair non marqué, entre la lamina densa et les dépôts immuns. Dans l'épidermolyse bulleuse acquise inflammatoire, les dépôts sont situés dans la partie inférieure de la lamina lucida et dans la zone du derme superficiel située immédiatement sous la lamina densa, et en continuité avec elle. Des dépôts plus importants peuvent parfois masquer complètement la lamina densa [21, 45].

En immunomicroscopie électronique indirecte, sur peau humaine normale, les dépôts immuns sont plus fins et décorent les fibrilles d'ancrage. Les particules d'or sont situées aux deux extrémités des fibrilles d'ancrage : sur la jonction avec la lamina densa et sur les plaques d'ancrage dans le derme superficiel.

### ■ Immunotransfert

Sur extrait dermique, les anticorps sériques de patients atteints d'épidermolyse bulleuse acquise réagissent avec deux protéines :

- une protéine de 290 kDa, qui est l'antigène majeur de l'épidermolyse bulleuse acquise, formée de deux sous-unités de 145 kDa, dont l'une est sensible à l'action de la collagénase et l'autre pas [128, 142] ;
- une protéine de 145 kDa qui est l'antigène mineur et qui correspond au domaine non collagénique de la protéine de 290 kDa. Ces protéines sont reconnues en immunotransfert sur extrait dermique par les autoanticorps des patients.

Des techniques Elisa, plus rapides pour la caractérisation biochimique des autoanticorps circulants dans l'épidermolyse bulleuse acquise, sont en développement [25].

### PATHOGÉNIE

L'antigène de l'épidermolyse bulleuse acquise est exprimé tôt, dès la huitième semaine de vie fœtale, et est présent au sein de la majorité des épithéliums [98, 142]. Le site antigénique de l'épidermolyse bulleuse acquise correspond aux fibrilles d'ancrage situées dans la sublamina densa et qui servent à arrimer la lamina densa sur le derme superficiel. Ces fibrilles d'ancrage sont essentiellement composées de collagène VII. Les molécules de procollagène VII sont sécrétées dans l'espace extracellulaire où elles s'organisent sous la forme de dimères antiparallèles reliés par leur extrémité carboxyterminale. Ces dimères se regroupent pour former les fibrilles d'ancrage. Chaque molécule se compose d'un grand domaine aminoterminal non collagénique (NC-1) qui comprend les sites antigéniques reconnus par les autoanticorps, et un plus petit domaine carboxyterminal (NC-2) [55]. Entre ces deux domaines non collagéniques, il existe un domaine formé d'une triple hélice de collagène [133] (fig 16). Le domaine antigénique NC-1 comprend un certain nombre de séquences *fibronectin-like* qui permettent la liaison des molécules de collagène VII avec la chaîne  $\alpha 3$  de la laminine 5, ce qui explique le phénomène d'*epitope spreading* que l'on peut observer dans l'épidermolyse bulleuse acquise [126]. L'extrémité

antigénique NC-1 est donc située à la fois dans la lamina densa et de manière symétrique, au niveau de l'extrémité dermique des fibrilles d'ancrage, sur la plaque d'ancrage.

Sur un plan biochimique, le procollagène VII est une glycoprotéine de 900 kDa, composée de trois sous-unités. Chaque sous-unité correspond à un dimère lui-même composé d'un domaine collagénique avec NC-2 de 145 kDa et d'un domaine non collagénique correspondant à NC-1 de 145 kDa. De nouvelles avancées dans la connaissance du collagène VII ont été publiées ces dernières années. Le gène codant pour le collagène VII (COL7A) a été localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p21) ; il est codé et séquencé [100].

Le rôle pathogène direct des autoanticorps n'a pas été formellement démontré sur modèle animal par transfert passif. Cependant, Gammon a montré que le complément et les Ig étaient impliqués dans la pathogénie : les complexes immuns fixés activent le complément et engendrent des médiateurs qui stimulent les polynucléaires neutrophiles qui vont sécréter des enzymes protéolytiques et détruire la zone de la membrane basale [45, 51]. Les complexes immuns formés dans l'épidermolyse bulleuse acquise sont plus agressifs que ceux de la pemphigoïde. Ils induisent une migration leucocytaire vers la zone de la membrane basale beaucoup plus importante et sont des activateurs fonctionnels du complément beaucoup plus puissants également. Un facteur génétique pourrait être impliqué dans la pathogénie comme le suggère la plus grande fréquence du groupe HLA DR2 chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse acquise [52].

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

#### ■ Autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

Les principaux diagnostics différentiels sont : le lupus bulleux et la pemphigoïde cicatricielle. Le lupus bulleux est, en pratique, un faux problème ; même si aucun examen immunopathologique ne permet de le différencier, il évolue dans un contexte clinicobiologique très différent. Certaines pemphigoides cicatricielles, pemphigoides bulleuses, dermatoses à IgA linéaire présentent une discordance entre l'anamnèse, l'examen clinique, les examens immunologiques, l'évolution ou la réponse au traitement ; il est parfois nécessaire d'avoir recours à des examens plus spécialisés, de semi-routine : l'immunomicroscopie électronique directe ou indirecte, l'immunotransfert (tableau I).

#### ■ Porphyrie cutanée tardive

Certaines formes localisées acrales se manifestant par une fragilité cutanée peuvent simuler une épidermolyse bulleuse acquise. L'examen en IF montre un marquage épais de la membrane basale par les IgG et complément ; il existe également des dépôts épais sur la membrane des capillaires dermiques. Le diagnostic de porphyrie cutanée tardive est confirmé par le dosage des uroporphyrines.

#### ■ Épidermolyses bulleuses héréditaires

Elles évoluent dans un contexte de fragilité cutanée familiale le plus souvent et l'examen en IF de la peau est toujours négatif.

### ÉVOLUTION - TRAITEMENT

L'évolution se fait par poussées successives et apparition de cicatrices dystrophiques et de synéchies, qui dans les formes chroniques peuvent mimer une épidermolyse dystrophique récessive. Quelques rares cas de rémission spontanée ont été rapportés.

Le traitement est long, difficile et souvent décevant [142] ; il comprend :

- les soins locaux : fondamentaux dans toutes les formes de la maladie pour prévenir la surinfection cutanée (antiseptiques, antibiotiques locaux). Le patient doit être averti de la fragilité



anormale de sa peau, de la nécessité d'une hygiène parfaite. L'utilisation d'émollients peut aider à diminuer les phénomènes de friction et le risque de bulles provoquées ;

- la corticothérapie générale : la prednisone reste le médicament de choix, plus efficace dans les formes inflammatoires que dans les formes chroniques car elle n'agit pas sur la fragilité cutanée. Le recours à des posologies élevées (2 mg/kg/j) est souvent nécessaire ;

- les immunosuppresseurs : l'azathioprine et le méthotrexate sont utilisés. L'association prednisone/azathioprine donne parfois des résultats intéressants. La ciclosporine, dont les mécanismes d'action sur les maladies bulleuses sont encore mal connus, a été essayée avec succès dans quelques cas résistants [88]. Elle nécessite le recours à des posologies allant de 5 à 10 mg/kg/j. Quelques patients ont été traités avec succès par MMF (2 g/j) en association avec une corticothérapie [119] ;

- les plasmaphèreses ont pu être utilisées avec succès dans les formes inflammatoires [142] ;

- la colchicine peut améliorer certaines formes chroniques [32] ;

- un certain nombre de thérapeutiques classiques sont actuellement abandonnées : vitamine E, rétinoïdes, Disulone®, Di-Hydan®, sels d'or ;

- plus récemment ont été proposées la photochimiothérapie extracorporelle [60, 92, 97], les Ig intraveineuses [77] ou la mésalazine [113].

Ces traitements ne concernent qu'un nombre limité de malades et doivent être réservés aux échecs des thérapeutiques classiques.

## Dermatite herpétiforme

Ce terme a été proposé par Dühring en 1884. La description des dépôts d'IgA dans le derme, les anomalies digestives associées, l'association au groupe HLA B8 ont permis l'isolement définitif de la dermatite herpétiforme [65, 140].

### PATHOGÉNIE

La dermatite herpétiforme est associée à la maladie cœliaque. Des mécanismes communs sont décrits pour ces deux maladies. Le rôle déclenchant d'une infection (adénovirus) est soulevé. La dermatite herpétiforme est très liée à certains antigènes HLA de classes I et II. L'antigène HLA B8 est présent dans environ 80 % des cas, l'antigène DR3 également [64]. Il existe une association forte avec la sous-région DQ [65]. Cette association est retrouvée pour la maladie cœliaque avec les antigènes HLA de classe II. La prédisposition génétique de la dermatite herpétiforme est aussi attestée par la description de cette maladie chez des jumeaux.

La pathogénie des lésions cutanées est encore mal connue. Chez ces sujets génétiquement prédisposés, la liaison de la gliadine à des glycoprotéines de la réticuline et de la fibronectine crée des néoantigènes. La stimulation lymphocytaire entraîne une réponse anticorps de type IgA. Les complexes immuns formés se déposent dans le derme, où ils sont préférentiellement associés aux microfibrilles. Ces dépôts sont principalement constitués d'IgA<sub>1</sub>, mono- et polymérique, avec chaîne J et composant sécrétoire, ce qui suggère une origine muqueuse et sérique. Une activation du complément par la voie alterne est possible. La libération d'une protéase sérique est évoquée car l'injection sous-cutanée de sérum du malade crée la lésion clinique vésiculeuse [31]. Il existe un recrutement et une activation des éosinophiles par IL5, IL3 et GM-CSF dans les lésions cutanées et digestives [35].

### CLINIQUE

La dermatite herpétiforme apparaît à un âge très variable, surtout pendant les deuxième et troisième décennies. Elle atteint deux hommes pour une femme. Sa fréquence est variable selon la race et le pays ; elle prédomine en particulier dans la race blanche. L'incidence

la plus élevée est de 0,6 % en Irlande. Elle est peu fréquente en France. Des antécédents familiaux de dermatite herpétiforme ou de maladie cœliaque sont retrouvés chez plus de 10 % des malades [111].

C'est une maladie prurigineuse, caractérisée par une éruption papulovésiculeuse, siégeant symétriquement sur les zones atteintes, et d'évolution chronique. Dans sa forme caractéristique, elle débute par un prurit ou une sensation cutanée de cuisson douloureuse. Par la suite apparaissent des lésions érythématopapuleuses urticariennes et des lésions vésiculobulleuses de petite taille, rapidement exoriées. Moins évocateurs sont des éléments papuleux ou des plaques urticariennes chroniques, des aspects eczématiformes plus ou moins lichénifiés. Le siège des lésions est caractérisé par sa symétrie, signe important dans les formes trompeuses. Par ordre de fréquence décroissante sont atteints les faces d'extension des membres, les coudes et les genoux, les fesses, moins fréquemment le cuir chevelu, la nuque, la région sacrée et les épaules, plus exceptionnellement le visage. L'atteinte initiale peut être localisée aux paumes. L'atteinte muqueuse n'est pas rare, avec une prédominance buccale réalisant une stomatite vésiculeuse, plus souvent érosive et purpurique. Des modifications de couleur et de surface de l'émail dentaire sont décrites, qui sont plus en rapport avec l'entéropathie associée. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher des signes digestifs, lesquels sont rarement présents. Une malabsorption avec diarrhée est présente dans moins de 5 % des cas.

### AUTRES FORMES CLINIQUES

La dermatite herpétiforme peut se présenter sous forme de prurigo ou d'érythème annulaire centrifuge.

La dermatite herpétiforme de l'enfant est exceptionnelle. Il existe une prédilection des lésions cutanées pour la région génitale sur ce terrain.

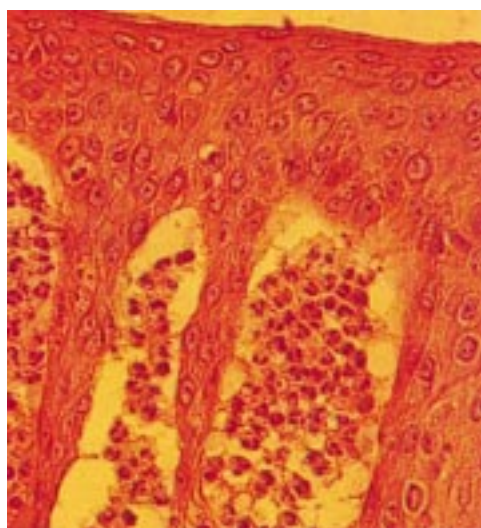
D'autres pathologies ont été rapportées de façon anecdotique en association avec la dermatite herpétiforme : maladies thyroïdiennes, diabète insulino-dépendant, anémie de Biermer, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus systémique... [112]. Des autoanticorps sont fréquemment retrouvés, en particulier antimicrosomes thyroïdiens dans 20 % des cas, anticellules pariétales gastriques dans 10 à 25 % des cas, antinucléaires.

### SIGNES BIOLOGIQUES

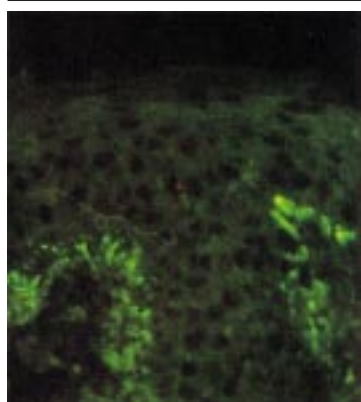
Ils sont rarement contributifs (éosinophilie variable à la numération-formule sanguine), ou orientent vers un retentissement de l'atteinte digestive (anémie...) environ une fois sur cinq.

L'exploration digestive doit rechercher une maladie cœliaque. La biologie montre dans 20 à 30 % des cas un test au D-xylose anormal, une anémie par déficit en fer ou en folates. La biopsie intestinale montre des anomalies très variables, allant d'une muqueuse normale à l'atrophie villositaire complète. Le compte des lymphocytes intraépithéliaux est important. Des explorations fonctionnelles digestives détectent une anomalie dans la majorité des dermatites herpétiformes, même lorsque la structure est normale. Ces anomalies peuvent être créées ou aggravées par un régime sans gluten. Cette entéropathie est toutefois moins sévère que la maladie cœliaque isolée, ce qui explique probablement sa latence. Une atteinte gastrique avec achlorhydrie ou hypochlorhydrie, atrophie muqueuse est aussi observée.

Des anticorps antigliadine sont retrouvés en pourcentage variable, de type IgG ou IgA. Le sous-type IgA<sub>2</sub> est le plus fréquemment rencontré dans le sérum, mais une étude de la réponse antigliadine et antibétalactoglobuline du suc digestif montre qu'elle est de type IgA<sub>1</sub>. Les anticorps anti-endomysium sont assez spécifiques et révélateurs d'une maladie cœliaque. La présence d'IgA anti-endomysium permettrait une détection accrue des cas familiaux. Les anticorps sériques antiréticuline sont rencontrés plus fréquemment dans la dermatite herpétiforme. Comme les anticorps antijéjunum, ils reconnaîtraient en fait un même antigène de structure réticuline-collagène [73]. Les anticorps IgA antitransglutaminase tissulaire sont corrélés à l'atteinte digestive [37].



**17** Dermatite herpétiforme : microabcès papillaires.



**18** Dermatite herpétiforme : immunofluorescence directe ; dépôts granuleux d'immunoglobulines A prédominant dans les papilles dermiques.

### HISTOPATHOLOGIE

L'examen d'une lésion récente non bulleuse ou de la peau péribulleuse montre un infiltrat dense du derme papillaire constitué de polynucléaires neutrophiles, avec un nombre d'éosinophiles variable. Il existe des microabcès, avec une ébauche de décollement sous-épidermique au sommet d'une papille (fig 17). Des dépôts fibrinoïdes sont parfois présents. Le derme sous-jacent montre un infiltrat périvasculaire lymphohistiocytaire. Une lésion plus ancienne montre une bulle sous-épidermique.

### IMMUNOPATHOLOGIE

#### ■ Immunofluorescence directe

L'examen en IF directe d'une biopsie cutanée est le critère diagnostique fondamental. Il faut souvent étudier plusieurs coupes, voire répéter les biopsies car les dépôts sont irrégulièrement répartis, pour aboutir au diagnostic. Il existe en effet des variations selon le site chez un même malade et sur une même biopsie<sup>[145]</sup>. En peau malade et surtout en peau saine périlésionnelle, des dépôts d'IgA granuleux situés au sommet des papilles dermiques sont observés dans 85 à 90 % des cas (fig 18). Ces dépôts d'IgA sont parfois associés à de l'IgG et du C3, ce dernier se retrouvant en peau saine.

#### ■ Immunofluorescence indirecte

La recherche d'anticorps antizone de la membrane basale de classe IgA ou IgG est constamment négative. Des anticorps IgA anti-endomysium peuvent être retrouvés sur œsophage de singe. L'étude en immunotransfert est négative.

#### ■ Microscopie électronique

La bulle est sous la lamina densa, qui peut être altérée. La cytolysé observée des cellules basales est probablement un phénomène secondaire.

En immunomicroscopie électronique directe, les dépôts d'IgA se retrouvent le long des microfibrilles ou des fibres d'ancrage, à distance de la lamina densa qui est épargnée, donnant un marquage différent de celui observé dans l'épidermolyse bulleuse acquise chronique.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose avec les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques qui sont différenciées sur la base des examens immunopathologiques simples (IF directe) : l'érythème polymorphe, surtout avec les eczémas, les prurigos et la gale, plus rarement avec une dermatophytie, voire une vasculite. Il faut évoquer la dermatite herpétiforme devant la symétrie des lésions et la résistance au traitement symptomatique. Chez le petit enfant, une épidermolyse bulleuse herpétiforme de Dowling-Meara peut aussi être discutée.

### ÉVOLUTION

L'évolution est essentiellement chronique et les rémissions spontanées sont rares. Les poussées peuvent être provoquées par des infections, le stress ou les halogénés. La sensibilité à l'iode, auparavant utilisée comme test diagnostique, est en fait non spécifique. Les complications sont essentiellement iatrogènes. D'autres complications évolutives ont été rarement rapportées : lymphome à point de départ intestinal, parfois avec IgA monoclonale, glomérulonéphrite avec dépôts mésangiaux d'IgA, ataxie cérébelleuse avec neuropathie sensitive, cette dernière étant plus classiquement rencontrée dans la maladie coeliaque<sup>[30]</sup>.

### TRAITEMENT

Le traitement est dominé par la dapsone (Disulone®) et le régime sans gluten.

La dapsone est active sur les lésions cutanées mais pas sur l'entéropathie, ce qui s'expliquerait par son effet antichimiotactique et par l'inhibition de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles<sup>[18]</sup>. La réponse rapide est un test diagnostique. Une dose quotidienne de 100 à 300 mg est nécessaire au début, la diminution étant ensuite progressive jusqu'à une dose-seuil de 25 à 50 mg/j, variable selon les sujets. Le dosage de l'enzyme G6PD est fait chez le malade à risque. Cette thérapeutique impose une surveillance hématologique stricte et continue (risque d'anémie hémolytique et de méthémoglobinémie), en raison notamment de sa durée. Plus rarement peuvent être rencontrés une hépatite, un syndrome d'hypersensibilité, une agranulocytose. En cas d'intolérance, la sulfapyridine (1 à 1,5 g/j) ou la sulfasalazine (Salazopyrine®) peuvent constituer une alternative thérapeutique.

Le régime sans gluten réduit les troubles digestifs mais son effet sur la dermatose est plus aléatoire. Ce régime nécessite un malade motivé ; il permet d'obtenir une régression des signes cliniques au bout de plusieurs mois dans 50 à 75 % des cas, malheureusement assez souvent incomplète. Un régime strict entraîne une diminution des dépôts cutanés d'IgA, des anticorps antigluten antiréticuline et anti-endomysium. La réintroduction du gluten entraîne généralement une poussée évolutive de la dermatose en moins de 3 semaines. Des essais avec des régimes pauvres en protéines amènent des résultats similaires, ce qui fait actuellement discuter le rôle d'autres antigènes alimentaires<sup>[72, 136]</sup>. L'avoine peut être ingérée sans risque. Un régime sans gluten bien suivi diminuerait le risque de lymphome et de maladies cardiaques ischémiques<sup>[81, 84]</sup>. L'association des deux thérapeutiques (dapsone et régime sans gluten) semble plus efficace et permet de diminuer les doses d'entretien de dapsone. Enfin, il faut signaler des essais de traitement par la colestyramine, le cromoglycate de sodium, la colchicine sur de petites séries.



## Références

- [1] Aboobaker J, Bhogal BS, Wojnarowska F, Black MM, McKee P. The localization of the binding site of circulating IgA antibodies in linear IgA disease of adults, chronic bullous disease of childhood and childhood cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 293-302
- [2] Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 987-1001
- [3] Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1043-1046
- [4] Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C et al. Drugs associated with bullous pemphigoid: a case-control study. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 272-276
- [5] Bédane C, Boulinguez S, Delpuget-Bertin N et al. Pemphigoid cicatricielle avec atteinte oculaire : apport du cyclophosphamide. *Ann Dermatol Vénéreol* 1998 ; 125 : 3584
- [6] Bédane C, Boulinguez S, Labrèze C, Vençay P, Sparsa A, Bessède JP et al. Épidermolyse bulleuse acquise à localisation endonasale exclusive. *Ann Dermatol Vénéreol* 1998 ; 125 (suppl n° 3) : 87-88
- [7] Bédane C, McMillan J, Balding SD, Bernard P, Prost C, Bonnetblanc JM et al. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP 180 ectodomain: evidence that BP 180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 901-907
- [8] Bédane C, Prost C, Bernard P, Catanzano G, Bonnetblanc JM, Dubertret L. Cicatricial pemphigoid antigen differs from bullous pemphigoid antigen by its exclusive extra cellular localization. A study by indirect immunoelectron microscopy. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 3-9
- [9] Bernard P, Bédane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 694-698
- [10] Bernard P, Bédane C. Bullous and cicatricial pemphigoid in atlas of immunopathology of the skin. London : Chapman & Hill, 1998
- [11] Bernard P, Prost C, Durepaire N, Basset-Seguin N, Didierjean L, Saurat JH. The major cicatricial pemphigoid antigen is a 180 kDa protein that shows immunologic cross reactivity with bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 630-635
- [12] Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bédane C et al. Studies of cicatricial pemphigoid antigen using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 174-179
- [13] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bédane C, Arbeille B, Denoux JP et al. Incidence and distribution of subepidermal bullous skin disorders in three french regions. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 48-52
- [14] Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 879-881
- [15] Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Heterogeneous bullous pemphigoid antibodies: detection and characterization by immunoblotting when absent by indirect immunofluorescence. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 171-175
- [16] Bhogal BS, Wojnarowska F, Marsden RA, Das A, Black MM, McKee PH. Linear IgA bullous dermatitis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 289-296
- [17] Bohn J, Jonsson S, Holst R. Successful treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with a combination of plasma exchanges and cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 536-540
- [18] Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 135-140
- [19] Borradori L, Prost C, Wolkstein P, Bernard P, Baccard M, Morel P. Localized pretibial pemphigoid and pemphigoid nodularis. *J Am Acad dermatol* 1992 ; 27 : 863-867
- [20] Boulinguez S, Bédane C, Prost C, Bernard P, Labbé L, Bonnetblanc JM. Chronic pemphigoid gestationis. Comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology* 2003 ; 206 (2) : 113-119
- [21] Briggaman RA, Gammon WR, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita of the immunopathological type (dermolytic pemphigoid). *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 (suppl) : 79s-84s
- [22] Burton JL, Harman RMM, Peachey RDG, Waring RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978 ; 2 : 1190-1191
- [23] Camisa C, Meisler D. Immunobullous disease with ocular involvement. *Dermatol Clin* 1992 ; 10 : 555-570
- [24] Carbone M, Carrozzo M, Castellano S et al. Systemic corticosteroid therapy of oral vesiculerosive diseases. An open trial. *Minerva Stomatol* 1998 ; 47 : 479-487
- [25] Chen M, Chan LS, Cai X, O'Toole EA, Sample JL, Woodley DT. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 68-72
- [26] Chen M, Marinkovitch MP, Jones JCR, O'Toole EA, Li YY, Woodley DT. NC-1 domain of type VII collagen binds to the beta 3 chain of laminine 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 177-183
- [27] Choi GS, Lee ES, Kim SC, Lee S. Epidermolysis bullosa acquisita localized to the face. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 19-22
- [28] Ciarroca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 ; 88 : 159-163
- [29] Claudy AL. La pemphigoïde gestationis : un modèle unique d'auto-immunité spécifique d'organe. *Ann Dermatol Vénéreol* 1991 ; 118 : 323-327
- [30] Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis. *Gut* 1996 ; 38 : 528-530
- [31] Cox NH, Friedmann P. Induction of lesions of dermatitis herpetiformis by autologous serum. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 69-73
- [32] Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 781-784
- [33] De Joong MC, Bruins S, Heeres K, Jonkman M, Nieboer C, Boersma DM et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 151-157
- [34] Delpuget-Bertin N, Bernard P, Bédane C, Boulinguez S, Garnier A, Bonnetblanc JM. Pemphigoïde végétante : étude en immunomicroscopie électronique. *Ann Dermatol Vénéreol* 1997 ; 124 : 467-469
- [35] Desreumaux P, Delaporte E, Colombel JF, Capron M, Cortot A, Janin A. Similar IL-5, IL-3 and GM-CSF syntheses by eosinophils in the jejunal mucosa of patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998 ; 88 : 14-21
- [36] Diaz LA, Ratrie III H, Saunders WS et al. Isolation of a human cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1088-1094
- [37] Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tederman L, Reunala T, Karpatis S, Zagoni T et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 133-136
- [38] Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 72-78
- [39] Dragan L, Eng AM, Lam S et al. Tetracycline and niacinamide: treatment alternatives in ocular cicatricial pemphigoid. *Cutis* 1999 ; 63 : 181-183
- [40] Dutton JJ, Tawfik HA, De Backer CM et al. Anterior tarsal V-wedge resection for cicatricial entropion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2000 ; 16 : 126-130
- [41] Egan CA, Yancey KB. The clinical and immunopathological manifestations of antiepiligrin cicatricial pemphigoid, a recently defined sub epithelial blistering disease. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 585-589
- [42] Elder MJ, Leonard J, Dart JK. Sulphapyridine- a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 549-552
- [43] Eliot GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin Dis* 1895 ; 13 : 10-18
- [44] Fern AL, Jay JL, Young H, Mackie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992 ; 76 : 332-335
- [45] Fine DJ, Tying S, Gammon WR. The presence of intra-lamina lucida blister formation in epidermolysis bullosa acquisita: possible role of leukocytes. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 27-32
- [46] Fine JD. Management of autoimmune bullous diseases. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1475-1484
- [47] Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986 ; 84 : 527-563
- [48] Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 2136-2143
- [49] Gammon WR. The immunopathology of pemphigoid antibodies. In : Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V Immunopathology of the skin. New York : Wiley, 1987 : 323-336
- [50] Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, Queen LL, Wheeler LE. Differentiating anti-lamina-lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1. 0 sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984 ; 82 : 139-144
- [51] Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE. Epidermolysis bullosa acquisita: a pemphigoid like disease. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 820-832
- [52] Gammon WR, Heise ER, Burke WA, Fine JD, Woodley DT, Briggaman RA. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol* 1988 ; 91 : 228-232
- [53] Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 664-670
- [54] Gammon WR, Merritt CC, Lewis DM, Sams JR WVR, Carlo JR. An in vitro model of immune complex mediated basement membrane zone separation caused by antibodies, leukocytes and complement. *J Invest Dermatol* 1982 ; 78 : 285-290
- [55] Gammon WR, Murrell DF, Jenison MW, Padilla KM, Priday PS, Jones DA et al. Autoantibodies to type VII collagen recognize epitopes in a fibronectin-like region of the non collagenous (NC-1) domain. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 618-622
- [56] Gillies M, Francis I, McCluskey P et al. Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 927
- [57] Giudice GJ, Wilske KC, Anhalt GJ et al. Development of an ELISA to detect anti-BP180 autoantibodies in bullous pemphigoid and herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 878-881
- [58] Godfrey KM, Wojnarowska F, Leonard JN. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 447-452
- [59] Gohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy AL. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 74-79
- [60] Gordon KB, Chan LS, Woodley DT. Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 415-420
- [61] Guidice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 243-250
- [62] Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 49-56
- [63] Haase C, Büdinger L, Borradori L, Yee C, Merk HF, Yancey KB et al. Detection of IgG autoantibodies in the sera of patients with bullous and gestational pemphigoid: ELISA utilizing a baculovirus-encoded form of bullous pemphigoid antigen 2. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 282-286
- [64] Hall MA, Lanchbury JS, Ciclitira PJ. HLA class II region genes and susceptibility to dermatitis herpetiformis: DPB1 and TAP2 associations are secondary to those of the DQ subregion. *Eur J Immunogenet* 1996 ; 23 : 285-296
- [65] Hall RP. Dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 873-881
- [66] Jappe U, Zillikens D, Bonnekoh B, Gollnick H. Epidermolysis bullosa acquisita with ultraviolet radiation sensitivity. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 517-520
- [67] Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Expo Dermatol* 1999 ; 24 : 255-259
- [68] Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 321-327
- [69] Jonkman MF, Schuur J, Dijk F, Heeres K, De Jong MC, Van Der Meer JB et al. Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and laminin alpha 3. *Arch dermatol* 2000 ; 136 : 227-231
- [70] Jordon RE, Beutner EH, Wietsky E, Blumenthal G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967 ; 200 : 751-756
- [71] Jordon RE, Kawana S, Fritz KA. Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 (suppl) : 72-78
- [72] Kadunc DP, Mc Murry MP, Avots-Avotins A, Chandler J, Meyer LJ, Zone JJ. The effect of an elemental diet with and without gluten on disease activity in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 175-182
- [73] Karpatis S, Stolz W, Meurer M, Krieg T, Braun-Falco O. Extracellular binding sites of IgA anti-jejunal antibodies on normal small bowel detected by indirect immunoelectron microscopy. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 228-233
- [74] Katz SI, Hertz KC, Yaoita H. Herpes gestationis: immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest* 1976 ; 57 : 1434-1441
- [75] Kelly S, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 31-40
- [76] Kelly SE, Cerio R, Bhogal BS, Black MM. The distribution of IgG subclasses in pemphigoid gestationis: PG factor is an IgG1 autoantibody. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 695-698
- [77] Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, Weinlich C, Schuler G, Hintner H et al. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 331-335



- [78] Kubo A, Hashimoto K, Inoué C, Hashimoto T, Yoshikawa K. Epidermolysis bullosa acquisita exacerbated by systemic oestrogen and progesterone treatment and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 792-794
- [79] Labib RS, AHalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986 ; 136 : 1231-1235
- [80] Le Rouic JF, Robin H, Doan S et al. Traitement de la pemphigoïde cicatricielle oculaire par la sulfasalazine. *J Fr Ophthalmol* 1999 ; 22 : 423-425
- [81] Lear JT, Neary RH, Jones P, Fitzgerald DA, English JS. Risk factors for ischaemic heart disease in patients with dermatitis herpetiformis. *J R Soc Med* 1997 ; 90 : 247-249
- [82] Leonard JN, Haffensen GP, Ring NP et al. Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 301-306
- [83] Lever WF. Pemphigus and pemphigoid: a review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 2-30
- [84] Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 363-367
- [85] Lin MS, Gharia M, Fu CL, Olague-Marchan M et al. Molecular mapping of the major epitopes of BP 180 recognized by herpes gestationis autoantibodies. *Clin Immunol* 1999 ; 92 : 285-292
- [86] Liu HN, Su WP, Rogers RS. Clinical variants of pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986 ; 25 : 17-27
- [87] Liu Z, Diaz LA, Troy JL et al. A passive transfer model of the organ-specific auto-immune disease: bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen BP180. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2480-2488
- [88] Mallet RB, Holden CA. Clearing of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 1034-1035
- [89] Marinkovitch MP, Tran HH, Rao SK et al. LAD-1 is absent in a subset of junctional epidermolysis bullosa patient. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 356-359
- [90] Matthews RW, Pinkney RC, Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with dapsone. *Ann Dent* 1989 ; 48 : 41-43
- [91] Meyer LJ, Taylor TB, Kadunce DP, Zone JJ. Two groups of bullous pemphigoid antigens are identified by affinity-purified antibodies. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 611-616
- [92] Miller JL, Stricklin GP, Fine JD, King LE, Arzubia MC, Ellis DL. Remission of severe epidermolysis bullosa acquisita induced by extracorporeal photochemiotherapy. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 467-471
- [93] Morrison LH, Labib RS, Zone JJ et al. Herpes gestationis recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 2023-2026
- [94] Mutasim D, Pelc NJ, Anhalt GJ. Cicatricial pemphigoid. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 499-510
- [95] Mutasim DF, Morrison L, Takahashi Y et al. Definition of bullous pemphigoid antibody binding to intracellular and extracellular antigen associated with hemidesmosomes. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 225-230
- [96] Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA. Childhood bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 378-386
- [97] Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos CE, Gollnick H. Therapeutic experiences with extracorporeal photopheresis. *Hautarzt* 1996 ; 47 : 114-123
- [98] Paller AS, Queen LL, Woodley DT, Lane AT, Gammon WR, Briggaman RA. Organ-specific, phylogenetic, and ontogenetic distribution of the epidermolysis bullosa acquisita antigen. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 376-379
- [99] Pandya AG, Warren KJ, Bergstresser PR. Cicatricial pemphigoid successfully treated with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 245-247
- [100] Parente MG, Chung LC, Ryyänen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 6931-6935
- [101] Pas HH, Klosterhuis GJ, Heeres K, Van Der Meer JB, Jonkmann M. Bullous pemphigoid and linear IgA dermatosis recognize a similar 120 kDa keratinocyte collagenous glycoprotein with antigenic cross reactivity to BP 180. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 423-429
- [102] Person JR, Roger RS. Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical histopathologic and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977 ; 52 : 54-64
- [103] Peters MS, Rogers RS. Clinical correlations of linear IgA deposition at the cutaneous basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 761-770
- [104] Pierrard J, Jaunin F, Favre B, Büdinger L, Hertl M, Saurat JH et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid (BP) patients bind antigenic sites on both the extracellular and the intracellular domains of the BP antigen 180. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 141-147
- [105] Poskitt L, Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodysnia with minocycline. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 784-789
- [106] Pothupitiya GM, Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM. Distribution of the antigen in adult linear IgA disease and chronic bullous dermatosis of childhood suggests that it is a single and unique antigen. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 175-182
- [107] Prost C, Colonna DeLeca A, Combemale P. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectron microscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 39-45
- [108] Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume JC, Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases. *J Invest Dermatol* 1987 ; 89 : 567-573
- [109] Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 254-257
- [110] Reis A, Reinhard T, Sundmacher R et al. Mycophenolate mofetil in ocular immunological disorders. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998 ; 213 : 257-261
- [111] Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 394-398
- [112] Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 315-318
- [113] Robinowitz BN, Towery DS, Meyers SW, Durick WJ, Taira JW. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mesalazine. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 154-155
- [114] Roenigk HH, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita: report of three cases and review of all published cases. *Arch dermatol* 1971 ; 103 : 1-10
- [115] Rogers RS, Mehregan DA. Dapsone therapy of cicatricial pemphigoid. *Semin Dermatol* 1988 ; 7 : 201-205
- [116] Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High-risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 465-469
- [117] Salmon-Ehr V, Bernard P. Physiopathologie des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 817-823
- [118] Sarrety Reano A, Nicolas JF, Thivolet J. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid: immunoblotting detection of involved antigens. *Autoimmunity* 1989 ; 2 : 145-153
- [119] Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N, Krieg T, Smola H. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous grafting. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 932-933
- [120] Schattenkirchner S, Lemann M, Prost C, Caux F, Guigui D, Cadot M et al. Localized epidermolysis bullosa acquisita of the oesophagus in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 1657-1659
- [121] Scrivener Y, Cribier B, Le Coz C, Boehm N, Jelen G, Heid E et al. Érythrodermie avec dépôts d'immunoglobulines le long de la membrane basale: pemphigoïde érythrodermique ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 125 : 13-17
- [122] Shimizu H, McDonald JN, Kennedy AR, Eady RA. Demonstration of intra and extra-cellular localization of bullous pemphigoid antigen using cryofixation and freeze substitution for post-embedding immunoelectron microscopy. *Arch Dermatol Res* 1989 ; 281 : 443-448
- [123] Shornick JK. Herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 539-556
- [124] Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 214-224
- [125] Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 63-68
- [126] Stähle-Bäckdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC. 92-kd gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kd bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2022-2030
- [127] Stanley JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, Shevach EM, Katz SI. Characterization of bullous pemphigoid antigen - a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell* 1981 ; 24 : 897-903
- [128] Stanley JR, Tanaka T, Mueller S, Klaus-Kovtun V, Roop D. Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients autoantibodies. *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 1864-1870
- [129] Stanley JR, Woodley DT, Katz SI. Identification and partial characterization of pemphigoid antigen extracted from normal human skin. *J Invest Dermatol* 1984 ; 82 : 108-111
- [130] Tanaka T, Parry DA, Klaus-Kovtun V, Steinert PM, Stanley JR. Comparison of molecularly cloned bullous pemphigoid antigen to desmoplakin I confirms that they define a new family of cell adhesion junction plaque proteins. *J Cell Biol* 1991 ; 266 : 12555-12559
- [131] Tauber J, Sainz De LaMaza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991 ; 10 : 185-195
- [132] Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J et al. An open clinical trial of sulfamethoxypyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 117-126
- [133] Uitto J, Chung-Honet LC, Christiano AM. Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp Dermatol* 1992 ; 1 : 2-11
- [134] Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bédane C et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1075-1080
- [135] Vaillant L, Chauschaix-Barthès S, Hüttenberger B et al. Le syndrome « gingivite érosive chronique » : étude rétrospective de 33 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 381-389
- [136] Van Der Meer JB. Gluten-free diet and elemental diet in dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 679-692
- [137] Vassileva S. Drug-induced pemphigoid. *Clin Dermatol* 1998 ; 16 : 379-387
- [138] Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as the first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 83-92
- [139] Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 458-461
- [140] Wojnarowska F, Eady RA, Burge S. Dermatitis herpetiformis. In : Rook AH, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton RM, Burns D, Breathnach SM eds. Textbook of dermatology. Oxford : Blackwell, 1998 : 1888-1892
- [141] Wojnarowska F, Mardsen RA, Bhogal BS, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid and linear IgA disease of adults: a comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 792-805
- [142] Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita. *Progress Dermatol* 1988 ; 22 : 1-13
- [143] Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1007-1013
- [144] Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ, Provost TT, Katz SI. Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunologic studies. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 288-292
- [145] Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 912-918
- [146] Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ. Identification of the cutaneous membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 812-820
- [147] Zone JJ, Taylor TB, Meyer LJ, Peterson MJ. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 207-210



# Épidermolyses bulleuses héréditaires

S. Ingen-Housz-Oro  
C. Blanchet-Bardon

**Résumé.** – Les épidermolyses bulleuses sont des génodermatoses rares, autosomiques dominantes ou récessives, impliquant les protéines de la cohésion dermoépidermique. Ainsi, selon le siège du clivage dans la membrane basale, on distingue les épidermolyses bulleuses simples, jonctionnelles et dystrophiques, chacune de ces formes comportant plusieurs sous-types de gravité variable. Cliniquement, elles se manifestent par une fragilité cutanée extrême aboutissant à la formation de bulles et érosions postbulleuses disséminées. L'atteinte muqueuse et œsophagienne est plus ou moins sévère selon les types, avec parfois d'importantes conséquences nutritionnelles et un retard staturopondéral. Certains sous-types s'améliorent avec l'âge. Au contraire, dans les formes les plus graves, le pronostic fonctionnel peut être sévère et le pronostic vital engagé à plus ou moins long terme du fait de complications infectieuses, nutritionnelles ou de dégénérescences carcinomateuses. La prise en charge médicale et psychosociale doit être assurée par une équipe multidisciplinaire. Un diagnostic prénatal est possible, notamment dans les formes les plus sévères.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Épidermolyse bulleuse héréditaire ; Membrane basale dermoépidermique ; Carcinome cutané

## Définition, épidémiologie, classification

### DÉFINITION

Les épidermolyses bulleuses (EB) héréditaires sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif, affectant la cohésion dermoépidermique, aboutissant ainsi à la formation des bulles et érosions cutanées et muqueuses.

On distingue trois types d'EB selon le niveau de clivage dermoépidermique : les EB épidermolytiques ou simples (EBS), où le clivage est intraépidermique au niveau de la couche basale épidermique, les EB jonctionnelles (EBJ) où le clivage se situe au niveau de la membrane basale (MB) elle-même et les EB dermolytiques ou dystrophiques (EBD) où le clivage se situe sous la MB (au niveau des fibrilles d'ancrage du derme superficiel). Comme nous le verrons précisément plus loin, chacun de ces trois groupes d'EB comprend plusieurs formes de la maladie qui se distinguent par des critères cliniques et génétiques (mode de transmission, gène muté).

### ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence de ces maladies rares sont mal déterminées. Quelques chiffres sont cependant disponibles : en Irlande du Nord, <sup>[46]</sup> l'incidence serait de 1,4/10<sup>6</sup>/an et la prévalence de 32/10<sup>6</sup>. En Écosse, la prévalence serait plus importante, <sup>[30]</sup> de 49/10<sup>6</sup>. Aux États-Unis, il y aurait environ 50 000 cas d'EB connus et l'incidence serait de 1/50 000 naissances en Scandinavie et en Croatie. <sup>[21]</sup> On ne sait pas si ces chiffres diffèrent selon l'ethnie.

### STRUCTURE DE LA MEMBRANE BASALE ÉPIDERMIQUE

Comprendre la classification des EB nécessite la connaissance de la structure de la MB épidermique. Nous proposons donc un bref rappel en restreignant volontairement la présentation aux composants qui sont impliqués dans la physiopathologie des EB.

La cohésion entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la MB est assurée par les hémidesmosomes, structures caractérisées par une plaque intracellulaire (composée elle-même principalement de deux protéines : la plectine et l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse ou BP230) et des protéines transmembranaires (l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse ou BP180). Sur la plaque intracellulaire, viennent s'attacher les filaments intermédiaires, que sont dans la couche basale de l'épiderme les kératines 5 et 14. La MB elle-même est constituée de deux zones bien individualisées en microscopie électronique, la lamina lucida, claire aux électrons, composée principalement de laminines dont la laminine 5, et la lamina densa, dense aux électrons, composée de plusieurs protéines dont le collagène IV. Enfin, sur le versant dermique, les fibrilles d'ancrage composées du collagène VII viennent s'attacher à la MB.

La figure 1 résume la structure de la MB ainsi que les rapports entre toutes ces protéines.

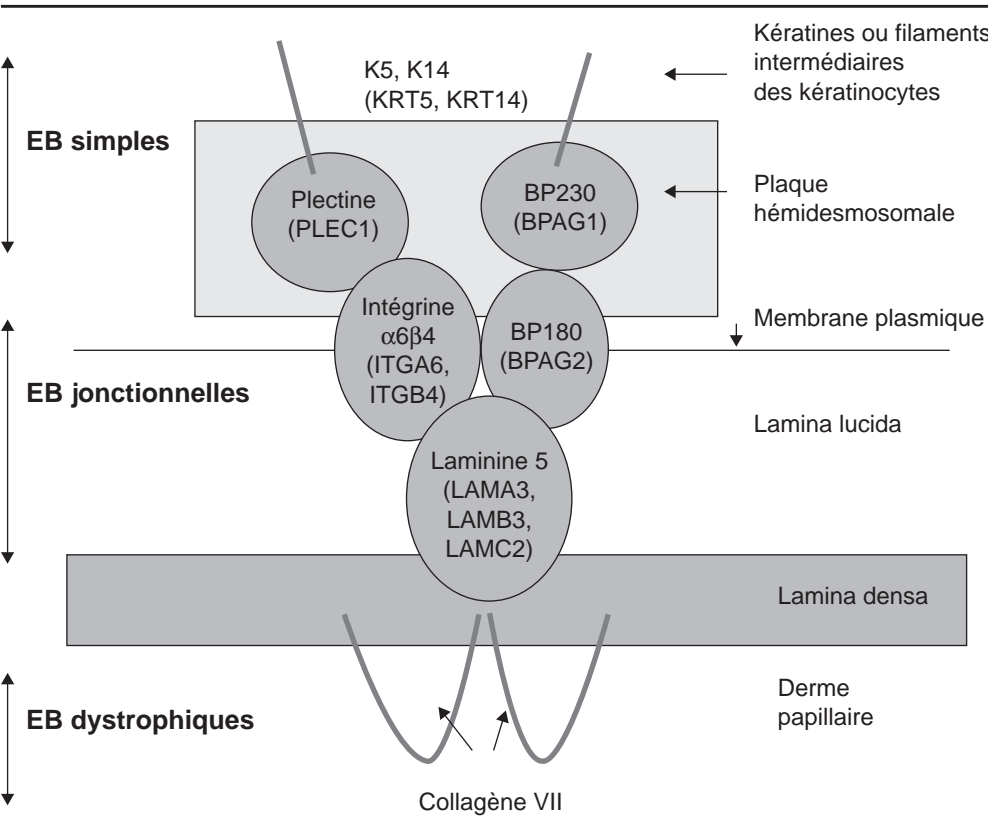
Rappelons quelques éléments fondamentaux de biologie cellulaire et moléculaire des principales protéines impliquées dans la physiopathologie des EB, à savoir les kératines 5 et 14, la plectine, la BP180, l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$ , la laminine 5 et le collagène VII.

### ■ Kératines

Ce sont des filaments intermédiaires (ou tonofilaments) exprimés dans tous les épithéliums, agencés en hétérodimères composés d'une kératine de type I, acide, codée par un gène situé sur le chromosome 17 (K10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20) et d'une kératine de type II, basique, codée par un gène situé sur le chromosome 12 (K1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9). Schématiquement, dans l'épiderme normal, les kératinocytes de la couche basale contiennent des hétérodimères K5-K14 et ceux des couches suprabasales des hétérodimères K1-K10.

S. Ingen-Housz-Oro (Chef de clinique-assistant)  
Adresse e-mail: saskiaoro@aol.com  
C. Blanchet-Bardon (Médecin des Hôpitaux)  
Service de Dermatologie I, Centre d'étude et de traitement des maladies génétiques à expression cutanée,  
Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.





**Figure 1** Structure schématique de la membrane basale épidermique : protéines (gènes). EB : épidermolysse bulleuse.

E1	V1	H1	1A	L1	1B	L12	2A	L2	2B	H2	V2	E2
Amino-terminal			Hélice centrale en forme de bâtonnet							Carboxy-terminal		

**Figure 2** Structure de l'hélice centrale et de chaque portion terminale d'une molécule de kératine (d'après). [25]

Chaque molécule de kératine est composée d'un domaine central α-hélicoïdal en forme de bâtonnet, hautement conservé dans la famille des filaments intermédiaires, flanqué de part et d'autre de domaines globulaires amino- et carboxyterminal, de séquence variable selon le type de kératine. La figure 2 rappelle plus précisément la structure de l'hélice centrale et de chaque portion terminale.

Chaque chaîne polypeptidique s'arrange alors en hétérodimère parallèle contenant une kératine acide et une kératine basique, puis les hétérodimères s'alignent par deux, trois ou quatre pour former les filaments intermédiaires du cytosquelette. Le rôle de ceux-ci dans la résistance aux contraintes mécaniques et dans la différenciation kératinocytaire est capital. [51]

L'implication des kératines 5 et 14 dans la physiopathologie des principaux sous-types d'EBS a été démontrée au début des années 1990. Plusieurs mutations des gènes KRT5 et KRT14, touchant essentiellement des domaines conservés de l'hélice centrale de la molécule de kératine (1A, L12, 2B), parfois des domaines variables (H1), ont été démontrées. [14, 31] Ces mutations affectent plus ou moins gravement la structure finale des tonofilaments, et donc la cohésion cellulaire, expliquant la gravité variable du phénotype. [26]

■ **Plectine**

C'est une protéine codée par le gène PLEC1 sur le chromosome 8, largement exprimée dans divers épithéliums et tissus mésenchymateux dont le muscle et les neurones, où elle interagit avec au moins deux composants du cytosquelette, les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires. Elle présente des homologies de séquence avec la desmoplakine, l'envoplakine et la BP230. Sa structure comporte quatre domaines : un domaine central en bâtonnet, un domaine aminoterminal se liant à l'actine suivi d'un domaine globulaire de fonction inconnue, et un domaine carboxyterminal de liaison aux filaments intermédiaires. La plectine

est un composant de la plaque interne des hémidesmosomes, dont elle permet la stabilisation. [60] Dans le sous-type EBS avec dystrophie musculaire, le gène impliqué est celui de la plectine. Les mutations aboutissent à un codon stop prématuré, donc à l'absence de protéine.

■ **Protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse**

C'est une protéine transmembranaire de l'hémidesmosome codée par le gène BPAG2 sur le chromosome 10. Son domaine N-terminal est intracellulaire, se lie à la BP230 et à l'intégrine α6β4 et participe donc à l'organisation de la plaque interne de l'hémidesmosome, alors que son domaine C-terminal, extracellulaire, de structure collagénique trimérique, interagit avec la laminine 5 à l'interface entre la lamina lucida et la lamina densa. La BP180 participe donc activement, avec l'intégrine α6β4 et la laminine 5, à la structure et à la fonction des filaments d'ancrage de la MB. [41, 53, 65] Le gène de la BP180 est impliqué dans une forme particulière d'EBJ, l'EB généralisée bénigne atrophique ou GABEB. Plusieurs sites de mutation ont été mis en évidence, aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré et donc à une absence de la protéine. [16]

■ **Intégrine α6β4**

Elle appartient à la famille des intégrines, glycoprotéines dimériques transmembranaires composées d'une chaîne α et d'une chaîne β, agissant comme récepteurs de composants de la matrice extracellulaire telle la laminine 5 dans la peau et comme transducteurs de signaux pour la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires. L'intégrine α6β4 est présente dans la peau et le tractus digestif. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la MB. La sous-unité α6 est codée par le gène ITGA6 sur le chromosome 17 et la sous-unité β4 par le gène ITGB4 sur le chromosome 2. [52] Des mutations sur les gènes ITGA6 et ITGB4 sont impliquées dans la survenue des EBJ avec atrésie pylorique. [52, 62]

■ **Laminine 5**

C'est une molécule trimérique cruciforme composée de trois sous-unités, α3, β3 et γ2, respectivement codées par les gènes LAMA3 (chromosome 18), LAMB3 (chromosome 1) et LAMC2 (chromosome 1). Elle est présente dans les épithéliums de la peau, du tube

digestif et du poumon. L'extrémité C-terminale de la chaîne  $\alpha 3$  est un ligand de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ , tandis que l'extrémité N-terminale se lie directement au collagène VII. Les trois chaînes sont assemblées dans le kératinocyte, puis sécrétées dans la MB, où les trimères peuvent s'assembler en plus gros polymères. La laminine 5 peut également se lier à d'autres laminines présentes dans la MB, les laminines 6 et 7.<sup>[33]</sup> Le gène de la laminine 5 est impliqué dans certaines formes d'EBJ, dont la forme la plus grave, la forme Herlitz. Plusieurs mutations ont été mises en évidence sur les gènes codant les trois chaînes de la laminine 5. Le gène LAMB3 codant la chaîne  $\beta 3$  est plus souvent impliqué que les deux autres. Un « point chaud » de mutation a été bien identifié, la mutation R635X résultant d'une transition C vers T en position 1903 dans l'exon 14, qui a été détectée dans plusieurs populations de malades.<sup>[1, 37]</sup> Ces mutations aboutissent à des codons stop prématurés, donc à une absence quasi complète de laminine 5. Dans les formes moins graves, les mutations touchent les gènes LAMB3 et LAMC2 et aboutissent à une protéine tronquée mais ayant une extrémité C-terminale intacte, donc encore capable de s'agencer en trimères et d'exercer sa fonction au sein de la MB.<sup>[11]</sup>

### ■ Collagène VII

C'est le principal composant des fibrilles d'ancrage, qui s'insèrent par leurs deux extrémités sur la lamina densa en formant une boucle, assurant ainsi la cohésion dermoépidermique. Le collagène VII, synthétisé essentiellement par les kératinocytes, est codé par le gène COL7A1 sur le chromosome 3.<sup>[50]</sup> La traduction aboutit au procollagène  $\alpha$  (VII), polypeptide qui s'assemble en homotrimère pour former le procollagène VII. Celui-ci est constitué d'une triple hélice centrale collagénique flanquée des extrémités N- et C-terminales, globulaires. La triple hélice centrale contient des séquences répétées Gly-X-Y, interrompues 19 fois par de courtes séquences non collagéniques de quelques acides aminés, assurant la flexibilité conformationnelle de la molécule. La fibrillogénèse passe par la formation de dimères antiparallèles de collagène VII qui s'assemblent ensuite en polymères pour former les fibrilles d'ancrage. Le collagène VII se lie ainsi par ses extrémités N-terminales à la laminine 5 dans la lamina densa. Il établit aussi probablement une liaison avec une petite protéine non collagénique également constitutive des fibrilles d'ancrage, la GDA-J/F3.<sup>[6]</sup> Des mutations du gène COL7A1 (in<sup>[58]</sup>) sont responsables des EBD, quel que soit leur sous-type. Une centaine de mutations ponctuelles différentes ont été mises en évidence, notamment dans l'exon 73.<sup>[47]</sup> Il est maintenant clairement établi que les formes récessives et dominantes ne relèvent en général pas du même type de mutation. En effet, dans les formes récessives graves de type Hallopeau-Siemens, la mutation (délétion ou insertion) aboutit à un codon stop prématuré sur les deux allèles et donc à une absence de la protéine. Dans les formes dominantes, l'anomalie génétique est une substitution du résidu glycine par une sérine ou une arginine au sein des domaines conservés Gly-X-Y du domaine hélicoïdal central de la molécule. La triple hélice est donc déstabilisée, aboutissant à des fibrilles d'ancrage présentes mais fonctionnellement anormales.<sup>[58]</sup>

### CLASSIFICATION DES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES (Tableau 1)

Nous prendrons comme référence la classification proposée par le National Epidermolysis Bullosa Registry en 1991,<sup>[22]</sup> révisée en 2000,<sup>[23]</sup> essentiellement basée sur des critères cliniques (morphologie et distribution des lésions). Dans un esprit de synthèse, nous avons indiqué pour chaque type et sous-type d'EB le mode de transmission génétique, la protéine déficiente, le gène atteint et sa localisation chromosomique. Cette classification distingue, comme nous l'avons déjà vu, trois types d'EB selon le niveau du décollement dermoépidermique : les EBS (décollement intraépidermique au niveau de la couche basale de l'épiderme), les EBJ (décollement au sein même de la MB) et les EBD (décollement juste en dessous de la MB, au niveau des fibrilles d'ancrage du derme papillaire). Certains sous-types sont fréquents, d'autres sont exceptionnels.

Pour certains, il existe quatre types d'EB, un sous-type appelé EB « hémidesmosomale » comprenant l'EB avec dystrophie musculaire (plectine), la GABEB (BP180) et l'EB avec atrésie pylorique (intégrine  $\alpha 6\beta 4$ ) étant individualisées.<sup>[53]</sup>

## Moyens diagnostiques sur biopsie cutanée

[4, 20, 41, 57]

Devant une éruption bulleuse du nouveau-né pouvant faire suspecter une EB, l'examen clinique est généralement insuffisant pour en déterminer le sous-type. Pourtant, établir un diagnostic précis est urgent afin de pouvoir guider la prise en charge et expliquer aux parents le pronostic de la maladie.

L'examen en microscopie optique (MO) d'un toit de bulle en congélation ou d'une biopsie cutanée est insuffisant, notamment dans la détermination précise du niveau de clivage. Son seul intérêt est d'aider au diagnostic différentiel avec d'autres causes de bulles (processus infectieux comme l'impétigo bulleux ou l'épidermolyse staphylococcique, autre génodermatose à expression bulleuse à la naissance comme l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse).

L'analyse en MO doit être complétée de techniques d'immunohistochimie sur coupes congelées, utilisant un anticorps anti-BP230 et un anticorps anticollagène IV. En effet, elles peuvent aider à préciser le niveau de clivage en repérant le plancher et le toit de la bulle. Nous verrons plus loin que des analyses immunohistochimiques plus complètes sont nécessaires au diagnostic du sous-type d'EB.

L'analyse ultrastructurale en microscopie électronique (ME) permet non seulement de situer précisément le niveau de clivage, mais aussi de repérer des anomalies morphologiques des filaments intermédiaires, des hémidesmosomes et des fibrilles d'ancrage. Cependant, cet examen est de réalisation complexe et nécessite la collaboration d'un examinateur entraîné.

La biopsie cutanée doit se faire sur une peau saine frottée afin d'analyser une amorce de décollement plutôt qu'un décollement spontané qui peut être déjà remanié par des phénomènes inflammatoires et cicatriciels. Dans les formes généralisées d'EB, la biopsie peut se faire en n'importe quel endroit du tégument, alors qu'elle doit porter sur une zone directement périlésionnelle dans les formes localisées ou inversées. Pour l'analyse en ME, le prélèvement doit être conservé dans un milieu spécial, du glutaraldéhyde le plus souvent. Pour l'analyse immunohistochimique, les prélèvements doivent être idéalement congelés. En pratique, on réalise donc trois biopsies : une pour MO, une pour ME et une pour étude immunohistochimique.

Le tableau 2 résume les principaux résultats de ces analyses pour les trois grands types d'EB et leurs principaux sous-types.

Des analyses immunohistochimiques plus complètes sur biopsies congelées permettent de donner plus de renseignements sur le défaut moléculaire, notamment dans le cas des EBJ et des EBD.

– Dans le groupe des EBJ, l'emploi d'un anticorps antilaminine 5 comme le GB3 permet d'avancer dans la recherche du sous-type.<sup>[27]</sup> Le GB3 reconnaît la chaîne  $\gamma 2$  de la laminine 5. Un déficit en chaîne  $\alpha 3$  ou  $\beta 3$ , comme cela est le cas dans la plupart des formes Herlitz, déstabilise les hétérodimères de laminine 5 et cache ainsi l'épitope reconnu par le GB3, rendant le marquage très faible ou nul dans cette forme. Le développement d'anticorps plus spécifiques de chacune des trois chaînes de laminine (SE85 pour la chaîne  $\alpha 3$ , K140 pour la chaîne  $\beta 3$  et SE144 pour la chaîne  $\gamma 2$ ) permet de s'orienter sur celle qui porte la mutation. Dans le sous-type EBJ avec atrésie pylorique, le marquage par le GB3 est normal ; en revanche, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'une des deux sous-unités de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  montre un marquage faible, voire nul, selon le type de mutation. Dans la forme GABEB, le gène muté étant le plus souvent celui codant pour la BP180, le marquage avec un anticorps anti-BP180 sera faible ou nul, alors qu'il sera normal avec le GB3. Cependant, quelques patients atteints de GABEB ont un déficit en

Tableau 1. – Classification des épidermolyses bulleuses (EB)<sup>[23]</sup>

Type d'EB	Transmission	Protéine	Gène	Chromosome
<i>EBS</i>				
* Formes localisées				
- EBS localisée mains et pieds	AD	K5, K14	KRT5, KRT14	12q11-q13, 17q12-q21
<b>Weber-Cockayne</b>				
* Formes généralisées				
- EBS généralisée <b>Koebner</b>	AD	K5, K14		
- EBS herpétiforme <b>Dowling-Meara</b>	AD	idem		
- EBS avec pigmentation mouchetée				
	AD	K5		
EBS avec <b>dystrophie musculaire</b>	AR	Plectine	PLEC1	8q24
	AD			
- EBS superficielle	AD	?		
<i>EBJ</i>				
* Formes généralisées				
- <b>Herlitz</b>	AR	Laminine 5	LAMA3, LAMB3, LAMC2	18q11.2, 1q32, 1q25- q31
- <b>Non-Herlitz</b> (GABEB)	AR	BP180, Laminine 5	BPAG2, LAMB3	10q24.3, 1q32
- <b>Avec atrésie pylorique</b>	AR	Intégrine $\alpha 6\beta 4$	ITGA6, ITGB4	17q25, 2q24-q31
* Formes localisées				
- Inversée	AR			
- Acrale	AR	Laminine 5		
- Début tardif	AR			
<i>EBD</i>				
* Formes généralisées			COL7A1	
** Récessives	AR	Collagène VII pour tous les sous-types		3p21.1
- <b>Hallopeau-Siemens</b>				
- <b>Non-Hallopeau-Siemens</b>				
** Dominantes	AD			
- <b>EBD dominantes</b>				
- EB transitoire du nouveau-né				
* Formes localisées				
- Inversée	AR			
- Acrale	AR			
- Prétibiale	AD			
- Centripète	AD			

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; XR : récessif lié à l’X. EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; EBD : épidermolyse bulleuse dystrophique ; EBDR : épidermolyse bulleuse dystrophique récessive ; Ac : anticorps ; MB : membrane basale ; GABEB : EB généralisée bénigne atrophique. Les sous-types les plus fréquents sont en gras.

Tableau 2. – Caractéristiques ultrastructurales des principaux types d'épidermolyse bulleuse.

Type d'EB	Niveau du décollement en microscopie optique	Niveau du décollement en microscopie électronique, anomalies associées	Ac anti-BP230	Ac anticollagène IV
EBS Weber-Cockayne	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Koebner	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Dowling-Meara	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
		Agrégats intracytoplasmiques de tonofilaments en mottes (pathognomonique)		
EBS superficielle	Sous-corné (couche granuleuse)	Sous-corné (couche granuleuse)	Pas utile	Pas utile
EBJ Herlitz	Sous-épidermique	Lamina lucida Hémidesmosomes absents ou en nombre réduit. Plaque dense sous-basale absente	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBJ non-Herlitz	Sous-épidermique	Lamina lucida Hémidesmosomes normaux, absents ou en nombre réduit	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBD dominante tous types	Sous-épidermique + /- aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa	Toit de la bulle	Toit de la bulle
		Fibrilles d’ancrage normales ou réduites		
EB transitoire du nouveau-né	Sous-épidermique	Sous la lamina densa	Toit de la bulle	Toit de la bulle
		Dépôts périnucléaires de collagène VII dans les kératinocytes de la couche basale		
EBDR Hallopeau-Siemens	Sous-épidermique + /- aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa	Toit de la bulle	Toit de la bulle
		Fibrilles d’ancrage absentes		
EBDR mitis	Sous-épidermique + /- aspect cicatriciel du derme	Sous la lamina densa	Toit de la bulle	Toit de la bulle
		Fibrilles d’ancrage absentes ou réduites		

EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; EBD : épidermolyse bulleuse dystrophique ; EBDR : épidermolyse bulleuse dystrophique récessive ; Ac : anticorps ; MB : membrane basale.

laminine 5 et non en BP180, expliquant un marquage antilaminine 5 réduit et un marquage anti-BP180 normal dans ce cas.<sup>[4]</sup> Notons que d’autres anticorps antilaminine 5 existent, comme par exemple le 19-DEJ-1, dont la sensibilité est plus grande que le GB3, mais dont la spécificité est en revanche plus faible. L’emploi des deux anticorps est donc souhaitable dans les cas diagnostiques difficiles.<sup>[20]</sup>

– Dans le cas des EBD, le gène muté est celui codant le collagène VII, quel que soit le sous-type, même si le type de mutation varie, comme nous l’avons vu, entre les formes dominantes et les formes récessives. Un des anticorps anticollagène VII les plus utilisés est le LH7.2, reconnaissant la portion N-terminale du collagène VII.<sup>[28]</sup> Dans les formes dominantes d’EBD, le marquage est normal,



linéaire, le long de la MB. Dans les formes récessives, au contraire, il est absent ou simplement réduit selon le caractère généralisé ou localisé de la maladie. Dans l'EB transitoire du nouveau-né, l'immunohistochimie avec l'anticorps LH7.2 révèle un marquage granuleux intraépidermique particulier, correspondant aux constatations de la ME. Après résolution de la maladie, le marquage redevient linéaire le long de la MB, comme sur une peau normale. [20]

## Épidermolyses bulleuses simples

### CLINIQUE [22]

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple Weber-Cockayne

Les premières lésions apparaissent dans la petite enfance ou parfois plus tard. Elles se manifestent essentiellement l'été et lors des traumatismes. Elles touchent principalement les paumes et les plantes, où elles peuvent être particulièrement douloureuses et gêner l'apprentissage de la marche. Une hyperhidrose est fréquente, aggravant la fragilité cutanée. La cicatrisation se fait ad integrum, sans atrophie, sans cicatrice pathologique, sans grains de milium, sans tissu de granulation et sans pigmentation résiduelle. La cavité buccale est en général respectée. Il n'y a pas d'anomalies des cheveux, dentaires ou unguéales. Il n'y a pas de kératodermie palmoplantaire (KPP).

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple Koebner

Elle commence à la naissance ou dans la première année. Les bulles touchent les extrémités mais aussi le reste du tégument (cou, dos, jambes...). La cicatrisation se fait ad integrum comme dans la forme de Weber-Cockayne. L'atteinte des ongles est exceptionnelle. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse, dentaire ou du scalp.

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara ou épidermolyse bulleuse herpétiforme

C'est le sous-type d'EBS le plus grave et le plus douloureux. Elle commence dès la naissance, les bulles et érosions peuvent être généralisées, parfois hémorragiques et touchent la cavité buccale, le larynx (voix rauque) et rarement l'œsophage. Les lésions cutanées se groupent parfois selon un aspect rappelant la dermatite herpétiforme et ont souvent une aréole inflammatoire circonscrite. Les plis et le menton sont des sites topographiques de prédilection (Fig. 3). La présence de grains de milium est possible, mais il n'y a pas d'atrophie cutanée ni de tissu de granulation. La pigmentation postinflammatoire est fréquente. Les dents sont normales. En revanche, il existe une atteinte unguéale, spécifique (perte de l'ongle par décollement bulleux puis repousse normale) ou non (onychodystrophie par traumatismes répétés ou inflammation chronique). [6] Une KPP douloureuse avec parfois cals plantaires se développe plus tard (Fig. 4). La maladie a tendance à s'atténuer avec l'âge.

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple avec pigmentation mouchetée

Décrite en 1979, cette entité n'a été rapportée que dans quelques familles. Elle associe les caractéristiques cliniques suivantes : fragilité cutanée, hyperpigmentation maculeuse diffuse, KPP et dystrophie unguéale. [12, 13] Les bulles apparaissent dès la naissance, sont souvent hémorragiques, se produisent comme dans les autres sous-types d'EBS spontanément ou au moindre traumatisme et sont aggravées par la chaleur. La cicatrisation se fait en général sans atrophie ni séquelle dystrophique et les grains de milium sont rares. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge et peut même disparaître chez l'adulte. L'atteinte de la muqueuse orale est présente dans la période périnatale et des caries dentaires sont possibles. [22] L'hyperpigmentation diffuse résulte de la coalescence de petites macules pigmentées mesurant 2 à 5 mm, prédomine sur le tronc, l'abdomen et la portion proximale des membres et donne à la peau un aspect sale. Elle apparaît progressivement dès les premiers mois



**Figure 3** Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara : bulles et érosions postbulleuses à disposition arciforme sur le menton.



**Figure 4** Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara : avec l'âge, disparition progressive des bulles acrales mais développement d'une kératodermie plantaire douloureuse.

de vie et peut régresser chez l'adulte. Elle peut également s'associer à des macules hypopigmentées, donnant alors un aspect poikilodermique. Histologiquement, elle correspond à une accumulation de mélanine dans les kératinocytes basaux associée à des dépôts dans les macrophages du derme superficiel. Dans un cas, a même été décrit une phagocytose des mélanosomes par les cellules de Schwann. [13] La dystrophie unguéale n'est pas constante et se présente comme des remaniements non spécifiques à type d'onycholyse et d'épaississement unguéal. Le principal diagnostic différentiel de cette forme d'EBS est la poikilodermie de Theresa Kindler.

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire

Elle est liée à un déficit en plectine, protéine de la plaque hémidesmosomale présente tant dans la MB épidermique que dans les sarcolemmes et les sarcomères des muscles. Les bulles apparaissent à la naissance ou peu après, sont généralisées ou ne touchent que les extrémités et cicatrisent souvent de façon atrophique ou dystrophique. Les érosions buccales avec caries dentaires et des déformations unguéales sont fréquentes. Il peut exister une alopecie cicatricielle. Une KPP est possible. La faiblesse musculaire apparaît dans l'enfance ou à l'âge adulte, s'aggrave progressivement et finit par empêcher la marche au bout de quelques années. D'autres anomalies, inconstantes, sont décrites : sténose urétrale, anémie, complications respiratoires, palmure laryngée. [56]

#### ■ Épidermolyse bulleuse simple superficielle

Ayant pour principal diagnostic différentiel le *peeling skin syndrome*, elle se manifeste dès la naissance ou plus tard par des bulles et érosions généralisées ou prédominant aux extrémités, évoluant vers

des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'atteinte des muqueuses buccale et conjonctivale est fréquente. Le clivage est sous-corné. [24]

■ **Formes exceptionnelles**

Décrites dans quelques familles uniquement, leur existence au sein des EB, initialement proposée dans la classification de 1991, [22] a été secondairement récusée. [23]

**Syndrome de Kallin**

Rapporté chez deux sœurs en Suède, il débute dans la première année de vie. Les lésions touchent les mains et les pieds et s'accompagnent de dystrophie unguéale, d'alopécie avec cheveux fragiles et d'hypodontie ou anodontie. [48]

**EBS Ognå**

Elle a été décrite au début des années 1970 en Norvège. Elle est génétiquement liée au locus de la transaminase glutamate-pyruvate érythrocytaire sur le chromosome 8, proche du locus du gène de la plectine. [38, 49] Cliniquement, cette forme d'EBS se manifeste dès la petite enfance par des bulles palmoplantaires essentiellement saisonnières et une tendance aux contusions et une onychogryphose des gros orteils. [22]

**EBS Mendes Da Costa**

De transmission récessive liée à l'X, elle se manifeste dès la petite enfance par des bulles prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et une hyperpigmentation réticulée. Il n'y a pas d'atteinte unguéale mais une alopécie. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Une microcéphalie est possible. [22]

**PRONOSTIC**

Dans les principaux sous-types d'EBS, une amélioration de la maladie dans le temps est fréquente, mais la prédominance des bulles aux extrémités, puis l'installation d'une KPP avec cals plantaires, peuvent être très douloureux et, chez le petit enfant, retarder l'apprentissage de la marche.

**Épidermolyses bulleuses jonctionnelles**

**CLINIQUE**

■ **Forme Herlitz** [22]

Liée à une absence de laminine 5, elle se présente dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, touchant l'ensemble du tégument, la muqueuse buccale, le tractus digestif, le larynx, parfois les voies urinaires. La chronicité des plaies cutanées ainsi que l'atteinte buccale et digestive sont responsables de surinfections, d'une anémie sévère et d'un important retard de croissance staturopondéral. Le pronostic est donc catastrophique, le décès survenant habituellement au bout de quelques semaines ou mois. L'atteinte laryngée, révélée par un stridor, peut également menacer le pronostic à très court terme. Chez les enfants qui survivent (environ 10 %), les lésions cutanées évoluent vers des cicatrices atrophiques et un aspect végétant et granulomateux caractéristique, prédominant autour du nez et de la bouche mais pouvant aussi toucher la muqueuse oculaire et le larynx. Il n'y a, en revanche, pas de trouble pigmentaire ni de grain de milium. La chute précoce des ongles, parfois in utero, laissant à nu le lit de l'ongle recouvert éventuellement d'un bourgeon charnu est un bon signe diagnostique en période néonatale. L'email dentaire est hypoplasique avec des ponctuations et les caries sont fréquentes. Il peut exister une alopécie cicatricielle. Il n'y a pas de KPP.

■ **Épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou épidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)**

En rapport avec une mutation du gène de la BP180 (les formes secondaires à une anomalie de la laminine 5 sont exceptionnelles),

elle se manifeste dès la naissance par des bulles généralisées qui s'améliorent avec l'âge en évoluant vers des cicatrices atrophiques et des troubles pigmentaires. De véritables nævus mélanocytaires peuvent se développer sur des cicatrices de bulles. Il n'y a pas de grains de milium ni de lésions granulomateuses exubérantes. L'atteinte muqueuse est sévère chez le petit enfant et touche l'ensemble des muqueuses (nasale, buccale, anale, conjonctivale). Elle peut se compliquer d'une sténose laryngée ou exceptionnellement œsophagienne. Une alopécie apparaissant à la deuxième décennie est fréquente, les ongles sont anonychiés et les dents présentent des anomalies de l'email et des caries. [16]

■ **Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique**

Elle se présente par des lésions aussi graves que la forme Herlitz, auxquelles s'associe une atrésie du pylore qui en fait une forme particulière, d'autant plus que l'anomalie moléculaire touche dans cette forme l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et non la laminine 5. C'est pourquoi certains en font une EB hémidesmosomale et non une véritable EBJ, comme nous l'avons vu plus haut dans la classification. Un hydramnios, une malposition du gros orteil, une aplasie cutanée et une dilatation gastrique sont des signes évocateurs détectables en échographie anténatale. [39] L'atrésie du pylore est révélée peu après la naissance par des vomissements non bilieux. Sa correction chirurgicale est possible mais doit être mûrement réfléchie compte tenu du pronostic catastrophique de la maladie par ailleurs, la majorité des enfants décédant avant l'âge de 1 an des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie. [15]

■ **Épidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée**

Elle est caractérisée par la présence de bulles et érosions dans les plis (axillaires, inguinaux), apparaissant à la naissance ou un peu plus tard. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium, trouble pigmentaire ou tissu de granulation. Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents dysplasiques. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, celle du tractus digestif beaucoup plus rare. Il n'y a pas de retard staturopondéral. [22]

■ **Épidermolyse bulleuse jonctionnelle acrale**

Les lésions bulloérosives prédominent aux extrémités et dans la région prétibiale. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium ni trouble pigmentaire ni tissu de granulation. Les ongles sont absents et l'email dentaire hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte des muqueuses buccale et nasale est habituelle. [22]

■ **Épidermolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif**

Elle apparaît progressivement dans l'enfance et touche les extrémités, les coudes et les genoux. L'évolution des lésions est identique à la forme précédente et des contractures digitales peuvent apparaître. Les ongles sont dystrophiques ou absents et l'email dentaire est hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente. Une hypoacousie est souvent notée. [22]

**PRONOSTIC**

Il est généralement catastrophique pour la forme Herlitz et la forme avec atrésie pylorique, le décès survenant en quelques mois généralement. Cependant, certaines formes avec atrésie pylorique, particulière sur le plan génétique, s'améliorent avec l'âge. [7] Dans la GABEB et les formes localisées, il est nettement meilleur mais nécessite comme nous le reverrons des soins cutanés lourds et une prise en charge multidisciplinaire.



## Épidermolyses bulleuses dystrophiques

### CLINIQUE

#### ■ Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive *Hallopeau-Siemens* <sup>[22]</sup>

C'est la forme d'EBD la plus grave. La fragilité cutanée est extrême. Elle se manifeste dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, touchant tout le tégument, évoluant vers des cicatrices dystrophiques et des grains de milium, mais sans trouble pigmentaire ni lésion granulomateuse (Fig. 5). Il existe une alopecie cicatricielle et les ongles sont absents. Au niveau des membres, la cicatrisation dystrophique aboutit à la formation de contractures en flexion et à des syndactylies complètes (mains en moules) (Fig. 6). La muqueuse buccale est sévèrement touchée, la cicatrisation des érosions conduisant à une microstomie et une ankyloglossie. Il existe fréquemment une atteinte œsophagienne haute caractérisée par des sténoses étagées de l'œsophage cervical (signaler au radiologue que l'on recherche une atteinte très proximale), ainsi qu'une atteinte anale. L'atteinte de la muqueuse oculaire se complique de panus conjonctivaux, de kératites et d'ulcérations cornéennes. Les érosions cutanées chroniques se compliquent de surinfections, et, à long terme, des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent apparaître. Ces carcinomes épidermoïdes surviennent souvent chez l'adulte jeune et siègent préférentiellement aux extrémités, sur des hyperkératoses chroniques du dos des mains et des pieds (Fig. 7). Ils sont histologiquement souvent très bien différenciés. <sup>[44]</sup> On estime que la survenue d'un carcinome épidermoïde menace un patient atteint d'EBD récessive (EBDR) sur deux à l'âge de 40 ans. Le pronostic vital est engagé à 5 ans dans la plupart des cas car, malgré leur bonne différenciation histologique, ces carcinomes épidermoïdes métastasent facilement. <sup>[59]</sup> Il est possible que, dans ce contexte très particulier d'EB, l'extrême fragilité de la MB facilite l'agressivité et le potentiel métastatique de la tumeur. <sup>[9]</sup>

Ces complications peuvent être favorisées par des anomalies immunitaires telles qu'une diminution des lymphocytes T helper CD4<sup>+</sup>, des cellules *natural killer* (NK) et des récepteurs à l'interleukine 2, démontrées chez ces patients, comme dans d'autres sous-types sévères d'EB. <sup>[8]</sup>

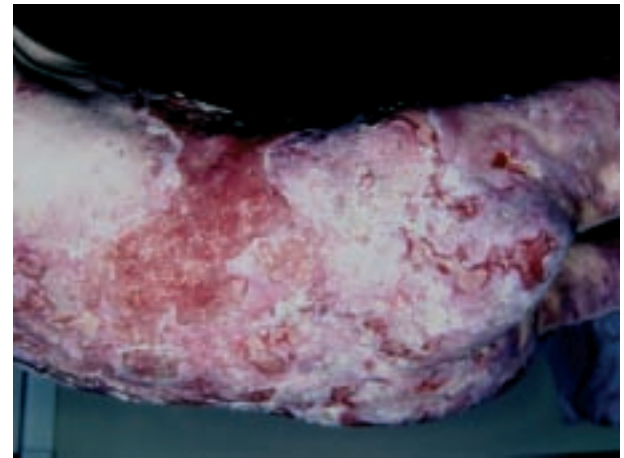
Les restrictions alimentaires dues à l'atteinte buccale et œsophagienne, ainsi que les pertes cutanées accrues engendrent l'apparition rapide d'une anémie ferriprive et inflammatoire profonde et un important retard de croissance staturopondéral et parfois un retard pubertaire. Les carences protéiques et vitaminiques sont multiples et profondes, rendant souvent nécessaire la pose d'une gastrostomie dans l'enfance, avant que ne s'installe un retard de croissance trop difficile à corriger.

Le syndrome inflammatoire chronique expose au développement à bas bruit d'une amylose AA qui menace le pronostic vital par le biais d'une atteinte rénale sévère. <sup>[34]</sup> Elle doit être régulièrement recherchée par une échographie hépatorénale (hépatomégalie, gros reins) et un dosage de la protéinurie des 24 heures. Nous avons également pu observer le développement de maladies de Berger sévères nécessitant des dialyses chez quelques-uns de nos patients (données non publiées).

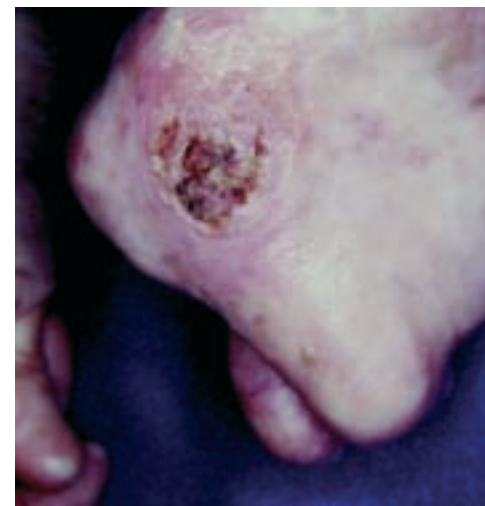
#### ■ Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive *non-Hallopeau-Siemens* (anciennement MITIS)

Sur le plan cutané, elle se manifeste par des lésions bulloérosives diffuses dès la naissance, évoluant vers des cicatrices dystrophiques mais il n'y a pas de contractures ni de syndactylies. Il n'y a pas ou peu d'atteinte buccale et l'œsophage est intact. Il n'y a donc pas de retard staturopondéral et pas d'anémie. <sup>[22]</sup>

En pratique, tous les stades de gravité existent entre la forme d'Hallopeau-Siemens et les formes les plus mineures, marquées par des atteintes cutanées et œsophagiennes plus ou moins prononcées, retentissant plus ou moins sur la croissance staturopondérale.



**Figure 5** Épidermolyse bulleuse dystrophique d'Hallopeau-Siemens : bulles et érosions postbulleuses disséminées évoluant vers des cicatrices dystrophiques.



**Figure 6** Épidermolyse bulleuse dystrophique d'Hallopeau-Siemens : main en moufle. Attention, les hyperkératoses distales font le lit des carcinomes cutanés.



**Figure 7** Épidermolyse bulleuse dystrophique d'Hallopeau-Siemens : carcinome épidermoïde développé sur une main en moufle.

#### ■ Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante

Elle ressemble phénotypiquement à la forme précédente. Les cicatrices dystrophiques sont d'aspect typiquement quadrangulaire et limitées aux zones de traumatismes (mains, coudes, genoux, pieds), sans syndactylies. Elles sont très érythémateuses dans l'enfance, puis pâlisent avec l'âge. La fragilité cutanée diminue également avec l'âge. Il n'y a en général pas d'atteinte buccale mais une atteinte œsophagienne est possible. <sup>[22]</sup> Dans certains cas, cette forme dominante est marquée par la survenue de papules blanchâtres à n'importe quel endroit du tégument (forme



anciennement appelée « albopapulöide »). En fait, la survenue de lésions albopapulöides de petite taille et en petit nombre peut être observée dans d’autres sous-types d’EBD. [23]

■ **Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né**

Elle est caractérisée par la survenue de bulles dès la naissance, limitées aux zones de friction, d’évolution spontanément favorable en quelques mois ou années. Elle correspond à une anomalie ultrastructurale des fibrilles d’ancrage et à une rétention intrakératinocytaire transitoire de collagène. [5, 61]

■ **Épidermolyse bulleuse dystrophique localisée** [22]

**Forme acrale (transmission dominante)**

Les bulles apparaissent dans la petite enfance, siègent aux extrémités et disparaissent avant l’âge adulte. Elles sont associées à une dystrophie unguéale touchant surtout les gros orteils. Il n’y a pas d’atteinte muqueuse.

**Forme prétiliale (transmission dominante)**

Les lésions siègent à la face antérieure des jambes et sur le dos des pieds. Les ongles sont normaux. Il n’y a pas d’atteinte muqueuse.

**Forme inversée (transmission récessive)**

Les lésions érosives siègent dans le cou et les plis. Contrairement aux deux formes précédentes, il y a des grains de milium et une possible atteinte du scalp. Quelques patients peuvent développer des déformations musculosquelettiques acrales. Une atteinte buccale sévère est habituelle, compliquée d’ankyloglossie. L’émail dentaire peut être anormal et il peut y avoir des caries. L’œsophage peut être sténosé.

**Forme centripète (transmission récessive)**

Apparaissent dès la naissance des lésions acrales qui évoluent d’une façon centripète caractéristique. Les ongles sont dystrophiques ou absents. Il n’y a pas d’atteinte muqueuse et pas de sténose œsophagienne.

**PRONOSTIC**

Il dépend du sous-type. La forme de Hallopeau-Siemens a le plus mauvais pronostic. Le retard staturopondéral, les carences vitaminiques, les complications infectieuses, l’amylose AA et les carcinomes épidermoïdes cutanés menacent le pronostic vital à plus ou moins long terme. Cependant, les progrès de la prise en charge dermatologique, nutritionnelle et carcinologique ont permis d’améliorer l’espérance de vie de ces patients. La paternité et la maternité sont parfois possibles, avec accouchement par césarienne ou voie basse (trois accouchements dans notre expérience personnelle).

Dans les formes dominantes d’EBD, bien que plus rare que dans les formes récessives, la dégénérescence des lésions cutanées en carcinomes épidermoïdes est possible. Tout comme dans les formes récessives, l’agressivité de ces carcinomes est grande. [9]

**Syndrome de Bart**

La description initiale par Bart en 1966 est celle d’une aplasie cutanée congénitale localisée aux extrémités associée à des bulles cutanéomuqueuses et à des déformations unguéales. [2] En fait, au cours des EB, l’aplasie cutanée congénitale localisée ne semble être qu’une manifestation particulière d’érosions constituées pendant la vie intra-utérine. Elle peut donc se voir dans tous les sous-types d’EB. [35] L’association à une malposition du gros orteil in utero est évocatrice d’EBJ avec atrésie pylorique. [39]

**Diagnostic différentiel** [61]

Il se pose avec toutes les autres causes d’éruption bulleuse du nouveau-né.

L’enquête étiologique débute par un interrogatoire minutieux des parents sur d’éventuels antécédents familiaux similaires, une prise médicamenteuse par la mère ou l’enfant, un contexte infectieux maternel ou dans l’entourage proche, des symptômes associés.

L’examen clinique évalue d’abord la gravité (extension des lésions, localisation muqueuse, contexte infectieux), puis précise l’aspect et la topographie des lésions bulleuses, leur mode évolutif, la présence éventuelle d’un signe de Nikolsky, d’un signe de Darier. Il recherche également des signes généraux associés.

Les examens complémentaires reposent sur les prélèvements bactériologiques et virologiques, le cytodagnostic de Tzanck, les biopsies cutanées pour étude histologique, en immunofluorescence, en ME, et enfin les études moléculaires à visée génétique.

Après avoir éliminé des causes bénignes comme les bulles de succion, on élimine les rares contextes iatrogènes comme une toxidermie bulleuse (pouvant résulter d’une prise médicamenteuse par la mère ou l’enfant, mais qui en fait ne se rencontre pas chez le nouveau-né et est exceptionnelle avant l’âge de 6 mois), une brûlure par des appareils de mesure de PO<sub>2</sub> et PCO<sub>2</sub> transcutanées ou certains produits chimiques utilisés pour nettoyer des adhésifs laissés par des électrodes autocollantes, ou une photothérapie d’un ictère néonatal sur un contexte de photosensibilisation comme une porphyrie.

Au moindre doute, il est urgent d’éliminer, par les prélèvements bactériologiques multiples et éventuellement l’histologie, un impétigo bulleux ou une épidermolyse staphylococcique aiguë (ou *staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]), nécessitant une antibiothérapie rapide et adaptée.

La syphilis congénitale peut se présenter sous forme bulleuse. Il s’agit alors de vésiculobulles hémorragiques palmoplantaires très évocatrices.

L’herpès néonatal se présente plutôt par des vésicules groupées en bouquet, mais des formes bulleuses généralisées avec atteinte muqueuse voire neurologique sont possibles. Le diagnostic repose sur le cytodagnostic de Tzanck et les prélèvements viraux.

Les dermatoses auto-immunes néonatales sont rares. Elles peuvent être dues au passage transplacentaire d’anticorps maternels comme dans la pemphigoïde de la grossesse ou à la synthèse de novo d’anticorps par l’enfant comme dans la pemphigoïde bulleuse du nourrisson.

Les mastocytoses de l’enfant, quelle que soit leur forme clinique (urticaire pigmentaire, mastocytome solitaire, mastocytose cutanée diffuse), peuvent se présenter par des bulles en période néonatale.

Une éruption néonatale vésiculobulleuse parfois hémorragique peut également révéler une histiocytose langerhansienne d’Hashimoto-Pritzker.

Viennent enfin le grand groupe des génodermatoses, pour lesquelles il n’existe pas toujours de contexte familial. En dehors des EB, l’incontinentia pigmenti, l’érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, la poikilodermie de Kindler, l’acrodermatite entéropathique et la porphyrie érythropoïétique congénitale peuvent se manifester initialement par des lésions bulleuses ou érosives, associées à d’autres lésions aidant au diagnostic.

**Diagnostic anténatal**

Il est proposé aux familles pour les formes graves d’EB, menaçant le pronostic vital ou altérant considérablement la qualité de vie. Nous verrons d’abord les méthodes utilisées depuis les premiers essais de diagnostic prénatal au début des années 1980, puis plus précisément les sous-types d’EB dans lesquels on peut le proposer.

**MÉTHODES**

■ **Biopsie de peau fœtale**

C’est une des premières techniques utilisées, dès 1982. Elle n’est actuellement presque plus pratiquée, sauf dans quelques cas vus à un stade gestationnel tardif. Elle nécessite la connaissance parfaite

des aspects ultrastructuraux de la peau fœtale normale aux différents stades de la gestation.<sup>[29]</sup>

La biopsie est effectuée à 18 ou 19 semaines d'aménorrhée (SA). Les prélèvements sont analysés en ME et en immunohistochimie avec des anticorps spécifiques. Dans le même temps, on recueille 5 à 10 ml de liquide amniotique qui peut contenir des fragments épidermiques exfoliés par des décollements spontanés in utero. Ce liquide amniotique est analysé en ME.

Le principal inconvénient de cette méthode est sa réalisation tardive pendant la grossesse, très anxiogène pour la famille.<sup>[55]</sup>

### ■ **Biologie moléculaire sur biopsie de villosités chorales**

La connaissance des gènes impliqués dans ces maladies ainsi que de leurs mutations a permis au début des années 1990 de recourir à des méthodes de biologie moléculaire sur prélèvement de villosités chorales, à un stade de grossesse beaucoup plus précoce, puisqu'il peut être pratiqué à 8-10 SA. On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13 SA. Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale. Pour déterminer le statut génétique des parents dans les familles porteuses d'un trait récessif, les analyses moléculaires sont effectuées sur le sang périphérique ou sur les cellules jugales obtenues par grattage.<sup>[10]</sup> Les études génétiques reposent alors sur la recherche directe de la mutation du gène en cause ou sur sa recherche indirecte par microsatellites.

### ■ **Diagnostic préimplantatoire**

Il est actuellement théoriquement possible d'effectuer un diagnostic préimplantatoire au cours d'une procédure de fécondation in vitro, avec tous les aléas que représente celle-ci. Au troisième jour, lorsque l'embryon atteint le stade six-dix cellules, on extrait prudemment une ou deux cellules pour l'analyse génétique. La confirmation du phénotype normal peut être ultérieurement réalisée sur des biopsies de villosités chorales.<sup>[43]</sup>

### ■ **Diagnostic sur cellules fœtales circulantes**

La présence de différents types de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel a été démontrée. Parmi ces cellules, les érythrocytes nucléés sont abondants et peuvent être isolés du sang maternel par gradients de densité vers 8-11 SA. Lorsque le fœtus est un garçon, l'identification du chromosome Y permet d'être sûr que la cellule isolée est bien d'origine fœtale. La certitude est plus difficile à obtenir lorsque le fœtus est une fille. Une fois les érythrocytes fœtaux isolés, le diagnostic prénatal peut être alors théoriquement effectué sur une cellule fœtale unique. Cette technique a été appliquée pour le diagnostic anténatal de certaines maladies génétiques comme la myopathie de Duchenne. On peut penser que cette technique non invasive se développera dans le futur pour le diagnostic anténatal des génodermatoses.<sup>[55]</sup>

### ■ **Autres méthodes**

L'échographie anténatale permet parfois de déceler des signes importants comme une aplasie cutanée, une malposition du gros orteil, des oreilles anormales, un estomac dilaté avec polyhydramnios, une malformation rénale, anomalies qui peuvent être associées à une EBJ avec atrésie pylorique.<sup>[39]</sup>

L'élévation anormale du taux d'alphafœtoprotéine et la présence d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, en l'absence d'anomalie du tube neural, sont des marqueurs suggestifs d'EB, quel que soit son sous-type, et nécessite alors des explorations complémentaires telle une biopsie de peau fœtale.<sup>[3, 18]</sup>

## INDICATIONS

Les connaissances actuelles dans la génétique des EB rendent le diagnostic prénatal techniquement possible dans toutes les formes d'EB. Il est évidemment proposé pour les formes les plus graves d'EB de transmission récessive autosomique, à savoir l'EBJ létale

d'Herlitz, l'EBJ avec atrésie pylorique et l'EB dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens.<sup>[55]</sup> Pour les formes moins graves, la décision sera discutée avec la famille, lors d'un conseil génétique avec des dermatologues spécialisés.

## Prise en charge et traitement

Aucun traitement curatif n'étant actuellement disponible, la prise en charge des patients doit être symptomatique et réalisée par une équipe multidisciplinaire de spécialistes habitués à ces maladies rares.

### PRISE EN CHARGE SOCIALE ET PSYCHOLOGIQUE

Les patients porteurs d'EB peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % (maladie génétique avec défaut moléculaire connu) et d'allocations diverses telle l'allocation spéciale d'éducation pour les enfants et l'allocation adulte handicapé pour les patients majeurs atteints d'une forme grave de la maladie. Un intérêt particulier doit être porté à l'environnement social et familial des enfants et à leur intégration scolaire. Un soutien psychologique et l'aide des associations spécialisées doivent être proposés aux patients et à leurs parents.

### SOINS LOCAUX<sup>[17, 19]</sup>

Les soins locaux, longs et fastidieux, sont d'une importance majeure et ont trois buts principaux : protéger la peau contre les traumatismes, éviter les surinfections cutanées et leurs complications, optimiser la cicatrisation des plaies afin de prévenir l'apparition des carcinomes cutanés. Il faut insister auprès de l'entourage du patient sur l'extrême fragilité cutanée nécessitant de manipuler le malade avec beaucoup de précautions, de l'installer sur des structures peu traumatisantes (attention à la qualité du matelas) et d'éviter tous les pansements collants. Priorité doit être donnée aux pansements et produits locaux remboursés par la Sécurité sociale. L'utilisation d'analgésiques avant les pansements est souvent nécessaire, notamment chez l'enfant.

Un bain est recommandé tous les jours ou tous les deux jours, en utilisant des antiseptiques dilués type chlorhexidine ou triclocarban. Les pansements précédents peuvent être retirés dans le bain s'ils collent trop à la peau. Après le bain, ou après désinfection, les bulles doivent être percées aux ciseaux courbes stériles et leur contenu vidé par capillarité avec une compresse. Le toit des bulles non infectées est laissé en place. Des pansements de gaze vaselinés non collants et à fines mailles sont appliqués sur les bulles et les érosions propres (Mépitel® actuellement remboursé dans l'indication épidermolyse bulleuse, Urgotulle®). Des plaques de mousse type Mëpïlex® peuvent être également utilisées, notamment sur les zones d'appui (fesses...). Sur les lésions sales, on utilise des pommades antibiotiques type sulfadiazine, acide fucidique ou mupirocine, éventuellement après vérification de l'antibiogramme. Pour éviter les résistances, il est recommandé d'utiliser les pommades antibiotiques en alternance. Une franche surinfection bactérienne peut justifier l'instauration d'une antibiothérapie dirigée contre les cocci à Gram positif pendant quelques semaines. Les tulles ou pommades sont ensuite recouverts de compresses non tissées, non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires (Surgifix Urgo® actuellement seul remboursé). Les collants qui seraient en contact avec la peau sont bien sûr à proscrire. Dans les formes récessives dystrophiques, afin de prévenir les syndactylies, on place des petites bandes entre les doigts et les orteils. Sur des érosions chroniques qui ne cicatrisent pas, des autogreffes et allogreffes de kératinocytes ont été tentées avec succès, permettant une réépithélialisation plus ou moins durable.<sup>[42, 45]</sup> Ces greffes d'épiderme cultivé peuvent également permettre de diminuer la douleur et le risque de surinfection cutanée.<sup>[54]</sup> Des greffes de bioéquivalents de peau artificielle ont été récemment tentées sur des patients atteints d'EBJ de Herlitz, avec une efficacité immédiate sur la cicatrisation variable.<sup>[32]</sup>

### PHYSIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT CHIRURGICAL DES SYNDACTYLIES <sup>[17]</sup>

Dans les sous-types où il existe un risque de syndactylie, les soins locaux que nous avons vus précédemment (bandages interdigitaux) doivent être complétés par une physiothérapie passive destinée à minimiser les contractures et prévenir aussi longtemps que possible l'apparition des synéchies. La chirurgie précoce des syndactylies est délétère car elle risque paradoxalement d'aggraver les synéchies lors de la cicatrisation. Lorsqu'elle est absolument nécessaire, elle doit s'efforcer de préserver la pince pouce-index.

D'autre part, la physiothérapie est importante pour éviter les contractures au niveau des grosses articulations et pour préserver l'ouverture buccale et la protrusion de la langue.

### DÉPISTAGE PRÉCOCE DES CANCERS CUTANÉS

À partir de l'âge de 20 ans, l'examen clinique cutané régulier (inspection et surtout palpation douce) s'efforce de rechercher des dégénérescences carcinomateuses débutantes, qui se manifestent par des zones hyperbourgeonnantes ou infiltrées au sein d'érosions chroniques ou d'hyperkératoses et de croûtes qui ne cicatrisent pas, notamment aux extrémités. L'autosurveillance doit être enseignée au patient. Une biopsie cutanée doit être réalisée au moindre doute, sachant que l'interprétation histologique peut ne pas être facile s'il n'existe qu'une hyperplasie pseudoépithéliomateuse. En cas de diagnostic certain ou si celui-ci reste douteux, la lésion sera retirée en totalité.

Sur le plan thérapeutique, l'exérèse chirurgicale de la lésion initiale est bien sûr largement recommandée, éventuellement suivie d'une radiothérapie. Au stade métastatique, les traitements classiques sont peu efficaces. <sup>[59]</sup>

### DILATATION ŒSOPHAGIENNE ET PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

La recherche d'une sténose œsophagienne, compliquant essentiellement les EBD, repose sur l'interrogatoire (dysphagie, prises alimentaires) et sur la réalisation d'un transit œsogastroduodénal (TOGD) avec coupes cervicales, qui précise le nombre, le site et la longueur de la (ou des) sténos (s). La fibroscopie œsophagienne, trop traumatisante pour la muqueuse oropharyngée et œsophagienne, est déconseillée. Le traitement des sténoses repose essentiellement sur la dilatation au ballonnet, d'efficacité incomplète et transitoire. Elle peut tout de même permettre la reprise (temporaire souvent) d'une alimentation orale satisfaisante.

L'évaluation régulière de la courbe staturopondérale et des apports alimentaires est capitale. Des suppléments alimentaires hyperprotidiques et ferriques sont souvent nécessaires, ainsi que des compléments vitaminiques qui doivent être adaptés au bilan biologique régulièrement pratiqué à la recherche de carences. Pour les enfants présentant un retard staturopondéral important, la mise en place d'une gastrostomie doit être envisagée. Elle permet d'administrer des compléments alimentaires nocturnes. Parfois, elle représente le seul mode d'alimentation possible. La nutrition entérale par gastrostomie améliore la courbe de croissance mais des carences vitaminiques peuvent persister du fait de pertes cutanées importantes venant majorer les besoins par rapport à des patients recevant ce même type d'alimentation mais pour d'autres indications.

### SOINS DENTAIRES

Ils sont très importants, dès la petite enfance, l'atteinte dentaire spécifique (anomalies de l'émail dans les EB) ou secondaire à une mauvaise hygiène buccale (caries, surinfections diverses) étant très

fréquente. Ils doivent être réalisés au fauteuil, sous anesthésie locale, par un dentiste ou un stomatologiste habitué, notamment au cours des EBD où la microstomie et l'ankyloglossie rendent tout geste endobuccal difficile. Les mesures préventives passent par un brossage efficace, une supplémentation fluorée, des bains de bouche antiseptiques. <sup>[19]</sup> Les soins dentaires doivent être aussi conservateurs que possible. <sup>[64]</sup> Les appareillages et implants sont possibles (communication personnelle du docteur Blanchet-Bardon). La kinésithérapie de la bouche s'efforce de maintenir une ouverture buccale correcte pour améliorer l'alimentation et permettre les soins dentaires.

### SOINS OPHTALMOLOGIQUES

Ils sont destinés à prévenir ou à traiter l'atteinte cornéenne, qui peut gravement altérer la vue en cas de taies constituées et les pannus conjonctivaux. L'examen ophtalmologique régulier est nécessaire et l'application de larmes artificielles et de topiques cicatrisants tels que la vitamine B<sub>12</sub> ou la vitamine A doit être préconisée. La cure chirurgicale d'un ectropion cicatriciel peut être nécessaire. <sup>[19]</sup>

### PRÉCAUTIONS ANESTHÉSQUES

Une mention particulière doit être faite sur les précautions anesthésiques à prendre chez ces patients, du fait de leur fragilité cutanée et muqueuse. L'intubation, si elle s'avère absolument nécessaire, doit être faite prudemment avec si possible une sonde trachéale de petit calibre recouverte de corticoïdes. En cas d'utilisation de masque facial, un émollient est recommandé pour minimiser le frottement sur la peau du visage. Le recours à des blocs nerveux peut être très utile pour la chirurgie des membres, évitant ainsi l'anesthésie générale. L'utilisation des sparadraps est bien sûr déconseillée et il faut faire attention aux collants des électrodes à l'électrocardiogramme. <sup>[40]</sup>

### PERSPECTIVES DE THÉRAPIE GÉNIQUE <sup>[36, 59, 63]</sup>

La connaissance des gènes impliqués dans la physiopathologie des différents sous-types d'EB permet d'envisager dans l'avenir la mise au point de stratégies de thérapie génique. Le principe repose sur la transfection, ex vivo, des kératinocytes malades par le gène normal (transgène). Cette transfection est réalisée grâce à des vecteurs rétroviraux ou éventuellement par des moyens physiques. Ces kératinocytes modifiés génétiquement sont cultivés jusqu'à la formation de feuillets épidermiques qui sont greffés sur le patient. Une étape intermédiaire serait l'essai sur l'animal car il existe des modèles animaux pour les EB. Cependant, la thérapie génique des EB n'en est pas encore arrivée au stade des essais sur l'homme, plusieurs aspects techniques et éthiques devant être mis au point (modalités de transfert de gènes, contrôles d'expression de la protéine normale, modèles animaux, considérations éthiques...).

## Conclusion

*Les EB sont des maladies chroniques, souvent sévères, retentissant fortement sur la qualité de vie des patients et de leur famille, nécessitant une prise en charge globale sociale et médicale pluridisciplinaire par une équipe habituée à ces maladies. Rester à l'écoute des malades et de leurs proches est indispensable pour entretenir leur confiance et faire perdurer une relation médecin-malade aussi satisfaisante que possible.*

Remerciements. – au docteur G. Meneguzzi pour ses précieux renseignements sur les techniques actuelles de diagnostic des EB par immunomarquages.



## Références

- [1] Ashton GH, Mellerio JE, Dunnill MG, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J et al. A recurrent laminin 5 mutation in British patients with lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa: evidence for a mutational hotspot rather than propagation of an ancestral allele. *Br J Dermatol* 1997; 136: 674-677
- [2] Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FW. Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1966; 93: 296-304
- [3] Bass HN, Miranda C, Oei R, Crandall BF. Association of generalized dystrophic epidermolysis bullosa with positive acetylcholinesterase and markedly elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 1993; 13: 55-59
- [4] Bergman R. Immunohistopathologic diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 185-192
- [5] Bruckner-Tuderman L. Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999; 20: 122-133
- [6] Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Baran R. Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. *Br J Dermatol* 1995; 132: 339-344
- [7] Chavanas S, Gache Y, Vailly J, Kanitakis J, Pulkkinen L, Uitto J et al. Splicing modulation of integrin beta4 pre-mRNA carrying a branch point mutation underlies epidermolysis bullosa with pyloric atresia undergoing spontaneous amelioration with ageing. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2097-2105
- [8] Chopra V, Tyring SK, Johnson L, Fine JD. Peripheral blood mononuclear cell subsets in patients with severe inherited forms of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1992; 128: 201-209
- [9] Christiano AM, Crollick J, Pincus S, Uitto J. Squamous cell carcinoma in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa: a molecular genetic study. *Exp Dermatol* 1999; 8: 146-152
- [10] Christiano AM, Uitto J. DNA-based prenatal diagnosis of heritable skin diseases. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1455-1459
- [11] Christiano AM, Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. Revelations from the paradigms of epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 1996; 5: 1-11
- [12] Coleman R, Harper JL, Lake BD. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol* 1993; 128: 679-685
- [13] Combemale P, Kanitakis J. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Case report and review of the literature. *Dermatology* 1994; 189: 173-178
- [14] Corden LD, McLean WH. Human keratin diseases. Hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol* 1996; 5: 297-307
- [15] Dank JP, Kim S, Parisi MA, Brown T, Smith LT, Waldhausen J et al. Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1243-1247
- [16] Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 1997; 13: 87-119
- [17] De Raevle L, Ramet J, Danschutter D, Roseeuw D. Prise en charge des épidermolyses bulleuses congénitales. *Ann Dermatol Vénérol* 1998; 125: 743-747
- [18] Drugan A, Vadas A, Sujov P, Gershoni-Baruch R. Markedly elevated alpha-fetoprotein and positive acetylcholinesterase in amniotic fluid from a pregnancy affected with dystrophic epidermolysis bullosa. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 37-40
- [19] Dunnill MG, Eady RA. The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 179-188
- [20] Fine JD. Laboratory tests for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 1994; 12: 123-132
- [21] Fine JD. Epidermolysis bullosa. Application of epidemiologic principles to the study of a group of rare diseases via a disease registry. *Dermatol Clin* 1995; 13: 659-670
- [22] Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RA, Esterly NB et al. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 119-135
- [23] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1051-1066
- [24] Fine JD, Johnson L, Wright T. Epidermolysis bullosa superficialis. A new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125: 633-638
- [25] Freedberg IM. Keratin: a journey of three decades. *J Dermatol* 1993; 20: 321-328
- [26] Fuchs E, Coulombe P, Cheng J, Chan Y, Hurton E, Syder A et al. Genetic basis of epidermolysis bullosa simplex and epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 25S-30S
- [27] Heagerty AH, Kennedy AR, Eady RA, His BL, Verrando P, Yeh CJ et al. GB3 monoclonal antibody for diagnosis of junctional epidermolysis bullosa. *Lancet* 1986; 1: 860
- [28] Heagerty AH, Kennedy AR, Leigh IM, Purkis P, Eady RA. Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH7.2 monoclonal antibody: use in diagnosis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 125-131
- [29] Holbrook KA, Smith LT, Elias S. Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1437-1454
- [30] Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997; 136: 560-564
- [31] Irvine AD, McLean WH. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol* 1999; 140: 815-828
- [32] Jiang QJ, Izakovic J, Zenker M, Fartasch M, Meneguzzi G, Rascher W et al. Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents. *J Pediatr* 2002; 141: 553-559
- [33] Jonkman MF. Hereditary skin diseases of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999; 20: 103-121
- [34] Kaneko K, Kakuta M, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro T, Ogawa H et al. Renal amyloidosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology* 2000; 200: 209-212
- [35] Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT. Congenital localized absence of the skin as a manifestation of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1087-1090
- [36] Khavari PA. Gene therapy for genetic skin disease. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 462-467
- [37] Kivirikko S, McGrath JA, Pulkkinen L, Uitto J, Christiano AM. Mutational hotspots in the LAMB3 gene in the lethal (Herlitz) type of junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 231-237
- [38] Koss-Harnes D, Jahnsen FL, Wiche G, Soyland E, Brandtzaeg P, Gedde-Dahl T Jr. Plectin abnormality in epidermolysis bullosa simplex Ogna: non-responsiveness of basal keratinocytes to some anti-rat plectin antibodies. *Exp Dermatol* 1997; 6: 41-48
- [39] Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L et al. Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk. *Prenat Diagn* 2000; 20: 70-75
- [40] Lin AN, Lateef F, Kelly R, Rothaus KO, Carter DM. Anesthetic management in epidermolysis bullosa: review of 129 anesthetic episodes in 32 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 412-416
- [41] Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin* 1999; 17: 473-485
- [42] Carter DM, Lin AN, Varghese MC, Caldwell D, Pratt LA, Eisinger M. Treatment of junctional epidermolysis bullosa with epidermal autografts. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 2Pt1: 246-250
- [43] McGrath JA, Handyside AH. Preimplantation genetic diagnosis of severe inherited skin diseases. *Exp Dermatol* 1998; 7: 65-72
- [44] McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 116-123
- [45] McGuire J, Birchall N, Cuono C, Moellmann G, Kuklinska E, Langdon R. Successful engraftment of allogeneic keratinocyte cultures in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 506
- [46] McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1992; 127: 318-321
- [47] Meckenbeck S, Hammami-Hauasli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 398-400
- [48] Nielsen PG, Sjölund E. Epidermolysis bullosa simplex localisata associated with anodontia, hair and nail disorders: a new syndrome. *Acta Derm Venerol* 1985; 65: 526-530
- [49] Olaisen B, Gedde-Dahl T Jr. GPT: epidermolysis bullosa simplex (EBS Ogna) linkage in man. *Hum Hered* 1973; 23: 189-196
- [50] Parente MG, Chung LC, Ryyanen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6931-6935
- [51] Phillips Smack D, Korge BP, James WD. Keratin and keratinisation. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 85-102
- [52] Pulkkinen L, Kimonis VE, Xu Y, Spanou EN, McLean WH, Uitto J. Homozygous alpha6 integrin mutation in junctional epidermolysis bullosa with congenital duodenal atresia. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 669-674
- [53] Pulkkinen L, Uitto J. Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the alpha6 integrin and the 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. *Exp Dermatol* 1998; 7: 46-64
- [54] Roseeuw D, De Raevle L, Dangoisse C, Ramet J. Treatment of epidermolysis bullosa with human cultured epidermal allografts. *Dermatology* 1994; 189 suppl2: 68-70
- [55] Shimizu H, Suzumori K. Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 1-8
- [56] Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Murata S, Kawai M, Hachisuka H et al. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 950-956
- [57] Smith LT. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1578-1584
- [58] Uitto J, Christiano A. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 16-22
- [59] Uitto J, Eady R, Fine JD, Feder M, Dart J. The DEBRA international visioning/consensus meeting on epidermolysis bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 734-737
- [60] Uitto J, Pulkkinen L, Smith FJ, McLean WH. Plectin and human genetic disorders of the skin and muscle. The paradigm of epidermolysis bullosa with muscular dystrophy. *Exp Dermatol* 1996; 5: 237-246
- [61] Venencie PY, Devictor D. Bulles du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénérol* 1999; 126: 957-964
- [62] Vidal F, Aberdam D, Miquel C, Christiano AM, Pulkkinen L, Uitto J et al. Integrin beta 4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Nat Genet* 1995; 10: 229-234
- [63] Vogel JC. Keratinocyte gene therapy. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1478-1483
- [64] Wright JT, Fine JD, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. *Pediatr Dent* 1993; 15: 242-248
- [65] Zillikens D, Giudice GJ. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders of the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 187-194

# Érythème polymorphe (erythema multiforme)

A Tesici  
JC Roujeau

**Résumé.** – L'érythème polymorphe est un syndrome éruptif aigu défini par la morphologie des lésions. Cette définition purement clinique contribue à une nosologie encore confuse. L'éruption peut être invalidante quand elle s'associe à une atteinte muqueuse sévère. Elle reste de pronostic favorable avec un risque important de récurrence. L'érythème polymorphe est probablement une réaction immunitaire induite par des agents variés, le plus fréquent étant l'Herpès simplex virus (HSV), d'autres maladies infectieuses peuvent être en cause, en particulier la pneumonie à « *Mycoplasma pneumoniae* ». Le rôle éventuel des médicaments reste controversé. Le traitement est symptomatique. Les formes récurrentes posttherpétiques sévères peuvent être prévenues par un traitement antiviral au long cours.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** érythème polymorphe, cocarde, distribution acrale, muqueuse, Herpès simplex virus, aciclovir.

## Nosologie

Le concept même d'érythème polymorphe (EP) demeure controversé. S'agit-il d'une maladie ou d'un spectre comportant plusieurs syndromes ? Von Hebra le premier le décrit en 1870 une maladie aiguë relativement bénigne, caractérisée par une éruption cutanée débutant de manière symétrique sur les extrémités et ayant tendance à récidiver<sup>[93]</sup>. Les lésions élémentaires étaient des papules évoluant vers une modification concentrique de la couleur, avec parfois une bulle centrale. Dans cette description, il n'était pas fait mention de lésions muqueuses. Rendu<sup>[76]</sup>, en 1916, puis Fiessinger et Rendu en 1917<sup>[28]</sup> rapportèrent une maladie aiguë fébrile (ultérieurement appelée ectodermose pluriorificielle) caractérisée par une inflammation de toutes les muqueuses, associée à une éruption vésiculeuse puis purpurique des quatre membres. En 1922, Stevens et Johnson publiaient deux observations d'éruption fébrile<sup>[86]</sup>, qu'ils considéraient comme distincte de l'EP et dont la description rappelle celle de Fiessinger et Rendu. En 1950, Thomas proposa de réserver le terme « d'EP mineur » à la forme cutanée bénigne, décrite par Hebra et le terme « d'EP majeur » aux formes cutanéomuqueuses plus sévères<sup>[42]</sup>. Ultérieurement, le terme d'EP fut aussi attribué à des maladies caractérisées par une inflammation muqueuse aiguë sans lésion cutanée<sup>[47]</sup> ; il existe des formes purement muqueuses, désignées en Allemagne par le nom de syndrome de Fuchs.

Le concept de spectre de l'EP, encore admis par certains auteurs, considère que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique [NET]) en constituent les formes ultimes, avec une atteinte cutanéomuqueuse beaucoup plus sévère. Mais, depuis quelques années, ce concept est remis en cause. Il a été proposé de revenir à la classification originelle<sup>[8, 12]</sup> en distinguant, d'une part, l'EP mineur et majeur avec ses cocardes typiques à distribution acrale et, d'autre part, le syndrome de

Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique avec des macules et vésicules disséminées ou à prédominance centrale. L'EP, majeur ou mineur, a surtout été associé aux infections à Herpès simplex virus (HSV), alors que le syndrome de Stevens-Johnson est principalement dû à des réactions médicamenteuses.

## Épidémiologie

Maladie ubiquitaire, l'érythème polymorphe est rapporté dans le monde entier sans prédilection ethnique. Il survient à tout âge mais plus fréquemment chez l'adulte jeune ; l'âge moyen est de 25 à 30 ans et un pic d'incidence dans la troisième décennie a été constaté dans la plupart des séries<sup>[37, 38, 40, 88]</sup>. Une prédominance masculine plus ou moins marquée est habituelle<sup>[88]</sup>. L'incidence des EP n'est pas connue. Les seules évaluations existantes concernent l'incidence des EP nécessitant une hospitalisation. Les chiffres étaient de 7 à 40 cas/million/an aux États<sup>[16]</sup> et de 5 à 10 cas/million/an en Suède<sup>[13]</sup>. Les définitions incluaient manifestement le syndrome de Stevens-Johnson.

Ces études hospitalières sous-estiment certainement l'incidence des érythèmes polymorphes mineurs.

## Aspect clinique

### LÉSIONS CUTANÉES

Le diagnostic d'érythème polymorphe repose exclusivement sur la sémiologie de ces lésions cutanées. Les lésions débutent classiquement sur la face dorsale des mains<sup>[42]</sup>. L'étendue des éléments est variable mais leur distribution est caractéristique avec une atteinte symétrique des paumes, des faces dorsales des mains et des pieds, des faces d'extension des membres. Le tronc est le plus souvent épargné. Le visage, les oreilles sont parfois atteints. Cette distribution « acrale » est un élément essentiel du diagnostic d'érythème polymorphe.

Anca Tesici : Diplômée de l'enseignement supérieur.  
Jean-Claude Roujeau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Service de dermatologie, hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil cedex, France.



**1** Érythème polymorphe. Cocarde typique avec trois zones concentriques comprenant un disque central nécrotique, un anneau intermédiaire œdémateux et un anneau externe érythémateux.



**3** Érythème polymorphe. Cocardes typiques avec les trois zones concentriques.



**2** Érythème polymorphe. Cocardes typiques avec un disque central bulleux.



**4** Érythème polymorphe. Cocardes atypiques en relief restant évocatrices d'érythème polymorphe mais avec seulement deux zones concentriques et/ou une bordure mal définie.

Les lésions élémentaires ont un aspect caractéristique en « cible » ou « cocarde » (fig 1, 2). Ces cocardes typiques ont 1 à 3 cm de diamètre, sont de forme régulière et ronde bien limitée et comprennent au moins trois zones concentriques différentes : un disque central érythémateux parfois cyanotique ou bulleux entouré d'au moins deux anneaux (fig 3). L'anneau intermédiaire est volontiers plus pâle que le centre, en relief, palpable et l'anneau externe est érythémateux. Les cocardes typiques sont parfois associées à des lésions moins caractéristiques : papules œdémateuses, arrondies, sans nécrose ni aspect en « cocarde » ou « cocardes atypiques » avec seulement deux zones et/ou une bordure mal définie (fig 4).

#### ATTEINTE MUQUEUSE

Des lésions muqueuses, le plus souvent buccales, ont été constatées dans 50 à 65 % des cas d'EP hospitalisés [42]. Elles sont sans doute plus rares dans les cas qui ne conduisent pas à une hospitalisation. Les lésions buccales sont les plus fréquentes, suivies des lésions oculaires puis des lésions génitales [88].

Ces lésions muqueuses sont initialement érythémato-œdémateuses, rappelant parfois sur les lèvres l'aspect des « cocardes » cutanées. Des érosions douloureuses, éventuellement recouvertes de croûtes, leur succèdent rapidement (fig 5, 6). Les gencives sont le plus souvent épargnées. La langue, la face interne des joues, la vulve et le gland peuvent être le siège de vastes érosions polycycliques recouvertes d'un enduit jaunâtre. Des érosions conjonctivo-palpébrales peuvent être observées et sont source de complications potentielles (fig 7). Les lésions muqueuses surviennent le plus souvent en même temps que l'atteinte cutanée, mais peuvent la précéder ou la suivre de plusieurs jours [42].

#### MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES

Un syndrome pseudogrippal est parfois constaté dans les jours précédant la poussée d'EP. La fièvre est présente dans environ 30 % des formes mineures, 60 % des formes majeures [97] ; elle est habituellement bien tolérée. Il n'y a généralement aucune atteinte





5 Érosions buccales.



6 Érythème polymorphe majeur. Érosions génitales associées à des cocardes.



7 Érosions conjonctivo-palpébrales.

viscérale. Une bronchite ou une bronchopneumopathie doivent faire suspecter une infection causale à *Mycoplasma pneumoniae*.

## Anatomie pathologique

Les lésions histologiques de l'érythème polymorphe ne sont pas spécifiques<sup>[1]</sup>. On les intègre souvent dans la catégorie des « dermatites de l'interface ». Les modifications les plus précoces sont

un infiltrat lymphohistiocytaire autour des capillaires du derme superficiel. Il n'y a pas d'anomalie de la paroi des vaisseaux. Quelques cellules mononucléées peuvent migrer dans l'épiderme où l'on peut noter la nécrose de quelques kératinocytes. Au sein d'une même lésion en « cocarde », l'aspect histologique peut varier selon le siège du prélèvement<sup>[38]</sup> : la zone centrale est fréquemment le siège d'une séparation sous-épidermique avec une nécrose kératinocytaire plus marquée que dans les régions périphériques ; dans les zones périphériques, l'infiltrat de cellules est plus important, expliquant l'aspect de papule<sup>[19]</sup>. La différence classique entre les variantes dermique et épidermique de l'EP<sup>[72]</sup> n'a pas été validée par des études plus récentes<sup>[19, 80]</sup>. Des études en immunofluorescence anciennes avaient montré des dépôts d'immunoglobuline (Ig) M, de fibrine ou de C3 autour des vaisseaux dermiques<sup>[30]</sup>. Ces constatations étaient en fait peu spécifiques<sup>[38]</sup> et l'immunofluorescence directe de l'EP est actuellement considérée comme négative.

## Biologie

Il n'y a pas d'examen biologique utile au diagnostic positif d'EP. Il est en revanche logique de documenter ou d'écarter des causes qui pourraient justifier un traitement spécifique : infection herpétique ou par *Mycoplasma pneumoniae* de façon systématique, éventuellement autre infection selon le contexte clinique.

Une sérologie d'herpès peut avoir pour seul intérêt, si elle est négative, d'écarter l'hypothèse d'un érythème polymorphe postherpétique. L'Herpès simplex virus (HSV) peut être obtenu en culture sur les lésions initiales d'herpès, mais les cultures de lésions d'EP sont pratiquement toujours négatives.

Une infection récente par *Mycoplasma pneumoniae* est suggérée par la présence d'agglutinines froides et établie par une sérologie positive en IgM et/ou une séroconversion.

## Évolution

L'EP mineur est une maladie bénigne. Les lésions cutanées guérissent en 1 à 3 semaines<sup>[42]</sup>.

L'EP majeur peut avoir une évolution plus sévère et prolongée. L'atteinte orale peut être source de difficultés à l'alimentation, nécessitant une hospitalisation pour éviter la déshydratation ou la dénutrition.

L'évolution se fait par poussées successives pendant une période de quelques jours à 1 mois.

Le problème majeur est le risque de récurrence. Des récurrences sont en effet assez fréquentes (un tiers des cas), surtout pour l'EP secondaire à une infection par l'HSV. Si elles sont fréquentes, elles peuvent retentir de façon marquée sur l'état général et la qualité de vie. Exceptionnellement, les nouvelles poussées surviennent avant même que les lésions précédentes soient guéries, réalisant une forme chronique subintrante ; ce tableau, appelé par certains « EP continu », est rarement secondaire à une infection herpétique<sup>[53, 68]</sup> et apparaît le plus souvent idiopathique.

Heureusement, seule une très faible partie des personnes qui souffrent d'un herpès récidivant (15 à 20 % des adultes en France) ont un EP, pour des raisons que l'on ne comprend pas. L'EP n'est pas contagieux, ni transmissible.

L'herpès est en revanche contagieux et peut être dangereux pour des enfants atopiques ou pour des adultes immunodéprimés. Il est donc légitime de limiter les contacts avec ces personnes à risque au cours d'un EP postherpétique ou de cause inconnue.

## Étiologie

### INFECTION À HERPÈS SIMPLEX VIRUS

Les récurrences d'herpès (le plus souvent HSV 1, mais parfois HSV 2) sont la cause la plus fréquente d'EP<sup>[38, 42, 84, 92]</sup>, en particulier dans les formes récidivantes. Les poussées d'EP suivent de quelques

jours (en moyenne 7 à 10) les récurrences herpétiques. Toute récurrence cliniquement patente d'herpès n'est pas obligatoirement suivie d'une poussée d'EP. Certaines poussées d'EP peuvent être déclenchées par des récurrences herpétiques asymptomatiques, dont on connaît la fréquence. Le lien de causalité herpès/EP n'est donc pas toujours cliniquement évident.

Dans les EP postherpétiques, des protéines virales [73] et des fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) viral [7, 21, 43, 65] sont présents dans les lésions d'EP, mais sans particule virale infectante. L'HSV n'a été qu'exceptionnellement isolé à partir de culture de biopsies cutanées de lésions d'EP [32, 59, 60]. Des techniques d'hybridation in situ ont permis de localiser les acides nucléiques viraux à l'épiderme [14]. La présence du fragment d'ADN correspondant à la polymérase d'HSV peut être démontrée par *polymerase chain reaction* (PCR) sur biopsie de lésion d'EP dans 40 à 60 % des cas (les techniques de PCR peuvent parfois détecter du génome d'HSV 1 dans des cas semblant cliniquement idiopathiques) [7, 21].

L'origine herpétique de l'EP est donc vraisemblablement un peu plus fréquente que les 30 à 50 % suspectés cliniquement [88], elle n'exclut cependant pas tous les EP.

### INFECTION À « MYCOPLASMA PNEUMONIAE »

Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* sont généralement responsables d'EP majeurs chez les enfants ou les adultes jeunes [42, 81, 94]. Elles se manifestent par une toux associée à une fièvre, des myalgies et une pneumopathie atypique radiologique. Des titres élevés d'agglutinine froide et une ascension du taux d'anticorps spécifiques IgM permettent de confirmer le diagnostic [3]. Cette infection a été objectivée dans environ 5 % des formes majeures d'EP [37, 38, 60, 89].

### AUTRES FACTEURS

Plusieurs observations ont été documentées de façon plus ou moins convaincante : hépatites B et C [22], Orf [11], yersiniose [24], rickettsiose, tularémie [91], légionellose [5], infection à *Chlamydia*, tuberculose [27], histoplasmose [42], parvovirus B 19 [34], cytomégalo virus (CMV) [96], *Borrelia burgdorferi* [55, 83], vaccins comme celui de l'hépatite B [57], le DTP [56] et le BCG [90].

On rapporte de nombreux cas d'EP d'origine médicamenteuse. Notre opinion est que des EP authentiques sont rarement induits par des médicaments et que la plupart des cas notifiés correspondent à des problèmes de définition. Il s'agit souvent d'éruptions maculopapuleuses diffuses dont la sémiologie fait utiliser le terme de polymorphe. Ailleurs, ce sont des cas de syndrome de Stevens-Johnson qui sont rapportés comme EP majeurs.

Dans une étude multinationale prospective (données non publiées), environ 50 % des cas d'EP majeurs hospitalisés étaient liés à une infection herpétique, tandis que moins de 20 % étaient liés à une cause médicamenteuse (contre 65 à 70 % des cas pour le syndrome de Stevens-Johnson).

## Diagnostic différentiel

– Dans le *syndrome de Stevens-Johnson*, essentiellement dû à des réactions médicamenteuses, l'atteinte cutanée est plus diffuse. Elle est faite de macules purpuriques ou ardoisées (fig 8, 9, 10), causées par une nécrose de l'épiderme [8, 12]. Les lésions peuvent confluer en donnant des bulles ou des décollements étendus.

– Des lésions ressemblant plus ou moins à celles d'EP sont parfois observées dans des *toxidermies médicamenteuses* « banales » [33, 58].

– Le *syndrome de Rowell* représente une forme de lupus érythémateux où apparaissent des lésions « à type d'EP », associées à un tableau immunologique « caractéristique » (anticorps antinucléaires mouchetés, anticorps antiantigènes solubles SSA et SSB) [18, 63, 78, 79, 85, 98]. Les photos des cas publiés en tant que syndrome de Rowell évoquent plus des lésions annulaires, comme on en rencontre dans le lupus cutané subaigu, que des lésions caractéristiques d'EP.



8 Syndrome de Stevens-Johnson. Macules érythémateuses, à bords irréguliers.



9 Syndrome de Stevens-Johnson. Macules érythémateuses, à bords irréguliers et partiellement bulleuses.



10 Syndrome de Stevens-Johnson. Cocardes atypiques planes associées à des lésions érythématobulleuses confluentes.

– D'autres dermatoses bulleuses auto-immunes peuvent parfois donner des tableaux cliniques proches d'un EP, mais les examens complémentaires (histologie, immunofluorescence directe, recherche d'anticorps sériques) redressent le diagnostic :



- dermatose à IgA linéaire : à l'immunofluorescence directe, il existe des dépôts linéaires exclusifs ou prédominants d'IgA [61] ;
- pemphigoïde bulleuse : elle touche essentiellement les patients âgés ; les bulles sont tendues et de grande taille, le plus souvent prurigineuses ; dans le sérum, on retrouve des anticorps antimembrane basale ; l'immunofluorescence directe montre des dépôts d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme [12] ;
- pemphigus, en particulier paranéoplasique : des anticorps ant substance intercellulaire sont présents dans le sérum des malades ; l'immunofluorescence directe met en évidence de l'IgG et/ou du C3 au niveau des membranes cytoplasmiques des kératinocytes, avec l'aspect de « mailles d'un filet » [71].

## Génétique

Une association significative avec un antigène d'histocompatibilité HLA-B15 a été retrouvée dans l'EP postherpétique [22, 64]. Une étude comparative a montré une liaison hautement significative de l'EP avec l'antigène HLA-DQw3 ; cette association était encore plus forte pour l'EP postherpétique avec un risque relatif de 9,4 [45]. Deux autres études [49, 61] ont précisé par des méthodes de PCR que l'association était surtout forte avec l'allèle DQB1 (0301 ou 0302) et, là encore, le lien était plus fort pour l'EP postherpétique.

## Physiopathologie

Le rôle majeur d'HSV est suspecté de longue date ; l'injection intradermique d'HSV inactivé par le formaldéhyde avait en effet permis de reproduire des lésions d'EP bulleux chez un patient ayant un EP postherpétique [84].

Des travaux déjà anciens plaident en faveur d'une réaction à médiation humorale. En effet, des complexes immuns, des cryoglobulines et une baisse des fractions du complément avaient été observés dans le sérum des patients en phase aiguë, ainsi que des dépôts d'immunoglobuline et de fractions du complément dans la paroi des vaisseaux et à la jonction dermoépidermique [30, 38, 41, 46].

Des travaux récents ont mis en évidence, dans une forme particulière d'EP récidivant non lié à l'HSV, des anticorps antidesmoplakine I et II [31]. Ces antigènes sont des constituants des desmosomes normaux. Les anticorps contribuent à l'induction d'une acantholyse et expliquent la positivisation d'une immunofluorescence directe de type pemphigus. Il semble donc plus logique de considérer ces observations comme des formes atypiques de pemphigus, plutôt que comme des EP. Au cours de l'EP, la présence de tels anticorps antidesmoplakine est très rare. Ils ne contribuent donc pas à la physiopathologie de l'EP « habituel ».

Le mécanisme précis reste mal connu.

Actuellement, on considère plutôt l'EP comme une réaction cellulaire à des antigènes viraux présents dans l'épiderme [73]. L'expression de molécules d'adhésion par les kératinocytes, l'infiltration de l'épiderme par des lymphocytes activés de spécificité restreinte, la mise en évidence in situ de perforine [44] sont en faveur de cette hypothèse. De nombreux travaux concernant l'EP post-HSV tentent à confirmer ces hypothèses [9, 51, 53]. Ils ont montré en particulier :

- la plupart des cellules dans les lésions d'EP sont des lymphocytes T de phénotype CD4 dans le derme et CD8 dans l'épiderme [62] ;
- la présence de fragment de génome d'HSV aux sites des lésions d'EP (polymérase du virus, mise en évidence par des techniques de PCR) ;
- la production in situ de la protéine de la polymérase en phase « active » des lésions cliniques (par des techniques d'immunofluorescence) ;

- la présence dans le derme de lymphocytes activés, de diversité restreinte, évoquant une réponse immunitaire spécifique ;
- la présence d'HSV dans les cellules mononucléées du sang d'une minorité de patients ayant des récurrences d'herpès labial [15] ;
- les lymphocytes du sang infecté par HSV induisent sur les cellules endothéliales dermiques l'expression de molécules d'adhésion favorisant l'accumulation de ces lymphocytes dans la peau [52] ;
- ces lymphocytes spécifiques activés déclenchent la production locale de cytokines (en particulier l'interféron  $\gamma$  dans les lésions d'EP associées à l'HSV, à la différence de *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  retrouvé dans les lésions induites par des médicaments) [50].

L'ensemble de ces données suggère que l'EP postherpétique est probablement déclenché par une réaction immunitaire locale à des protéines d'HSV apportées in situ par des cellules mononucléées sanguines qui ont partiellement dégradé le virus.

## Traitements

L'EP mineur ne nécessite le plus souvent pas de traitement.

Les formes graves cutanéomuqueuses peuvent imposer un transfert en milieu spécialisé, où des mesures symptomatiques de rééquilibration hydroélectrolytique et de nutrition sont entreprises si nécessaires.

Les érosions buccales, génitales ou cutanées requièrent un traitement antiseptique. Les lésions oculaires nécessitent le recours à un spécialiste ; la prescription de larmes artificielles et de collyre antibactérien sans corticoïde est souhaitable en attendant cet avis spécialisé.

Peut-on proposer un traitement spécifique ? Le seul dont l'efficacité soit démontrée par un essai contrôlé est l'aciclovir pour la prévention des formes récurrentes postherpétiques [87].

### CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

L'intérêt éventuel des corticoïdes dans le traitement des poussées d'EP est controversé [25]. Son utilisation est justifiée par certains du fait de l'hypothèse d'une réaction immunologique. Cependant, il n'y a jamais eu d'essai contrôlé de bonne qualité ; plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice immédiat de la corticothérapie sur le bien-être des patients [42], contrebalancé par un taux un peu plus élevé de complications [75, 89].

Il en est de même pour les formes récidivantes. L'administration très précoce de corticoïdes lors d'une récurrence d'herpès pourrait prévenir une récurrence d'EP, mais cet effet préventif n'est ni prouvé, ni constant.

En ce qui concerne l'atteinte ophtalmologique, aucune efficacité n'a été notée sous corticothérapie générale [74].

### THALIDOMIDE

Des cas anecdotiques ont apporté un effet bénéfique du thalidomide sur une poussée installée. L'analyse rétrospective d'une série de cas traités par diverses équipes a surtout suggéré un effet spectaculaire dans le contrôle des formes à poussées subintrantes [10, 17, 20, 66, 70]. Une dose de 100 mg/j est en règle efficace initialement et l'effet se maintient avec une dose d'entretien plus faible.

Cependant, compte tenu de son risque tératogène majeur, ce produit ne peut être utilisé chez les femmes en âge de procréer que dans des conditions de surveillance extrêmement strictes (test de grossesse négatif, contraception obligatoire avant l'initiation du traitement et pendant toute sa durée) [77].



### ACICLOVIR

De nombreuses publications, le plus souvent anecdotiques, ont évalué l'effet de l'aciclovir (Zovirax®) dans l'EP lié à l'HSV [35, 36, 39, 54, 67, 68, 95]. De nombreux auteurs ont essayé de supprimer les poussées d'EP en prévenant l'herpès précessif par de l'aciclovir. L'efficacité préventive de l'aciclovir topique appliqué sur le site de récurrence habituel de l'herpès demeure controversée [26].

Quant à l'aciclovir per os, quand il est commencé après le début de l'EP son effet semble nul [36] ; quand il est commencé dès les premiers signes de récurrence d'herpès, la prévention de l'EP est possible mais très inconstante. Par ailleurs, le fait que l'EP ne suit pas obligatoirement chaque poussée d'herpès rend impossible l'interprétation d'études ouvertes.

En revanche, un essai contrôlé a montré qu'un traitement continu à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 6 mois permettait de supprimer 60 à 80 % des récurrences d'herpès et d'EP [87]. De plus, dans quelques cas, ce traitement a induit une rémission prolongée de la maladie. Cet essai avait inclus des malades présentant plus de quatre récurrences par an.

### AUTRES ANTIVIRAUX

Des antiviraux plus récents (valaciclovir [Zélitrex®], famciclovir [Oravir®]) n'ont pas été réellement évalués dans cette indication. Des cas isolés suggèrent, comme il est logique de le penser, que leur efficacité préventive puisse être identique, voire supérieure à celle de l'aciclovir, avec une administration plus simple [48].

### PROTECTION SOLAIRE

Il a été démontré que la protection solaire pouvait prévenir les poussées d'herpès labial et, ainsi, les poussées d'EP à la suite d'un herpès photo-induit [4].

### AUTRES TRAITEMENTS

De très nombreux médicaments ont été utilisés pour traiter des formes récidivantes invalidantes : lévamisole, dapson, iodure de potassium, cimétidine, azathioprine, ciclosporine. Il s'agit en général

d'anecdotes. L'opinion des auteurs qui ont rapporté la plus importante série est que la Disulone® et l'azathioprine sont efficaces [82].

Dans des formes d'autre cause que HSV, un traitement étiologique doit toujours être envisagé. Une pneumopathie par mycoplasme doit être traitée par macrolide au moment où débute l'EP, même si son intérêt curatif n'est pas prouvé (l'infection virale responsable étant le plus souvent guérie).

### EN PRATIQUE

On ne dispose actuellement d'aucun traitement d'efficacité affirmée sur une poussée d'EP.

En cas de signes généraux importants, une brève corticothérapie générale peut se discuter.

Des signes muqueux graves peuvent justifier une hospitalisation, en particulier pour permettre une alimentation semi-liquide ou même une nutrition entérale continue.

L'existence d'une pneumopathie atypique indique une antibiothérapie active sur *Mycoplasma pneumoniae* ; il n'est pas établi que cela modifie l'évolution des lésions d'EP.

D'une manière générale, un traitement curatif par aciclovir n'est pas indiqué.

Dans les formes récidivantes, à poussées rapprochées et invalidantes (plus de quatre poussées par an), un traitement préventif au long cours par aciclovir ou valaciclovir est justifié, même sans avoir la certitude du rôle déclenchant de l'HSV ; la durée optimale de ce traitement n'est pas établie : il semble logique de traiter d'abord pendant 6 mois, puis d'envisager d'autres cures éventuellement plus longues si les poussées reprennent avec la même fréquence après l'arrêt du traitement.

Certains cas où l'herpès a un facteur déclenchant bien établi (sports d'hiver, herpès cataménial, etc) peuvent être prévenus par aciclovir débuté au moment de l'exposition à ce facteur de risque.

Dans les formes à récurrences subintrantes, heureusement rares, l'emploi du thalidomide a un effet supprimeur spectaculaire lorsque l'aciclovir est inefficace.

## Références

- [1] Ackerman AB, Ragaz A. Erythema multiforme. *Am J Dermatopathol* 1985 ; 7 : 133-139
- [2] Alcalay J, David M, Ingber A, Hazaz B, Sandbank M. Bullous pemphigoid mimicking bullous erythema multiforme: an untoward side effect of penicillins. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 (2 Pt 1) : 345-349
- [3] Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, Jenkins PF, Harrison BD. The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Q J Med* 1986 ; 58 : 241-251
- [4] Amblard P, Leccia MT. Dermatoses photosensibles. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1365-1368
- [5] Andersen R, Bergan T, Halvorsen K, Kallings I, Orstavik I. Legionnaires' disease combined with erythema multiforme in a 3-year-old boy. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 427-430
- [6] Argenyi ZB, Bergfeld WF, Valenzuela R, McMahon JT, Tomecki KJ. Linear IgA bullous dermatosis mimicking erythema multiforme in adult. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 513-517
- [7] Aslanzadeh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF. Detection of HSV-specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 19-23
- [8] Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 539-543
- [9] Aurelian L, Kokuba H, Burnett JW. Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiforme. *Dermatology* 1998 ; 197 : 219-222
- [10] Bahmer FA, Zaun H, Luszpinski P. Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta Derm Venereol* 1982 ; 62 : 449-450
- [11] Bassioulas K, Orfanidou A, Stergiopoulou CH, Hatzis J. Clinical and epidemiological study. *Australas J Dermatol* 1993 ; 34 : 119-123
- [12] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 92-96
- [13] Böttiger LE, Standberg I, Westerholm B. Drug-induced febrile mucocutaneous syndrome. *Acta Med Scand* 1975 ; 198 : 229-233
- [14] Brice SL, Krzemien D, Weston WL, Huff JC. Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1989 ; 93 : 183-187
- [15] Brice SL, Stockert SS, Jester JD, Huff JC, Bunker JD, Weston WL. Detection of herpes simplex virus DNA in the peripheral blood during acute recurrent herpes labialis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 594-598
- [16] Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 43-47
- [17] Cherouati K, Claudy A, Souteyrand P, Cambazard F, Vaillant L, Crickx B et al. Treatment by thalidomide of chronic multiforme erythema: recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 375-377
- [18] Child FJ, Kapur N, Creamer D, Kobza Black A. Rowell's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 74-77
- [19] Cote B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinico pathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1268-1272
- [20] Crickx B, Fauché F, Belaich S. Efficacité du thalidomide dans le traitement de l'érythème polymorphe invalidant. Journées dermatologiques de Paris, 1992 ; 17 : 65
- [21] Darragh TM, Egbert BM, Berger TG, Yen TS. Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 23-26
- [22] Dumas V, Thieulent N, Souillet AL, Jullien D, Faure M, Claudy A. Recurrent erythema multiforme and chronic hepatitis C: efficacy of interferon alpha. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1248-1249
- [23] Duvic M, Reisner EG, Dawson DV, Ciftan E. HLA-B\*51 association with erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 493-495
- [24] Eggert J, Larsen PO. Combined erythema nodosum and erythema multiforme caused by *Yersinia enterocolitica* serotype 4. *Ugeskr Laeger* 1982 ; 144 : 879-881
- [25] Esterly NB. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 229-250
- [26] Fawcett HA, Wansbrough-Jones MH, Clark AE, Leigh IM. Prophylactic topical acyclovir for frequent recurrent herpes simplex infection with and without erythema multiforme. *Br Med J* 1983 ; 287 : 798-799
- [27] Feit JP, Macabeo V, Vittori F, David M. Érythème polymorphe au cours d'une primo-infection tuberculeuse. À propos d'un cas. *Pédiatrie* 1977 ; 32 : 579-583
- [28] Fiessinger N, Rendu R. Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes coexistant avec une éruption vésiculeuse des quatre membres, non douloureuse et non récidivante. *Paris Méd* 1917 ; 25 : 54-58
- [29] Fiessinger N, Wolf M, Thévenard A. Ectodermose érosive pluriorificielle, une nouvelle observation recueillie dans le service du professeur Chauffard. *Soc Méd Hôp Paris* 16 mars 1923
- [30] Finan MC, Schroeter AL. Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme: correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 497-506

- [31] Foedinger D, Anhalt JH, Boeskoer B, Elbe A, Wolff K, Rappersberger K. Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 169-179
- [32] Foerster DX, Scott LV. Isolation of herpes simplex virus from a patient with erythema multiforme exudativum. *N Engl J Med* 1958 ; 259 : 473-475
- [33] Freeman T. Erythema multiforme in children taking amoxicillin after vaccination. *Can Med Assoc J* 1982 ; 127 : 818-919
- [34] Garcia-Tapia AM, Fernandez-Gutierrez Del Alamo C, Giron JA, Mira J, De La Rubia F, Martinez-Rodriguez A et al. Spectrum of parvovirus B19 infection: analysis of an outbreak of 43 cases in Cadiz, Spain. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1424-1430
- [35] Goldberg LH, Sperber J. Erythema multiforme due to herpes simplex: treatment with oral acyclovir. *South Med J* 1986 ; 79 : 757-759
- [36] Green JA, Spruance SL, Wenerstrom G, Piepkorn MW. Post-herpetic erythema multiforme prevented with prophylactic oral acyclovir. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 632-633
- [37] Hellgren L, Hersle K. Erythema multiforme. Statistical evaluation of clinical and laboratory data in 224 patients and matched healthy controls. *Acta Allergol* 1965 ; 21 : 45-51
- [38] Howland WW, Golitz LE, Weston WL, Huff JC. Erythema multiforme: clinical, histopathologic and immunological study. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 438-446
- [39] Huff JC. Acyclovir for recurrent erythema multiforme caused by herpes simplex. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 197-199
- [40] Huff JC, Weston WL. Recurrent erythema multiforme. *Medicine* 1989 ; 68 : 133-140
- [41] Huff JC, Weston WL, Carr RI. Mixed cryoglobulinemia, IC1q binding and skin immunofluorescence in erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1980 ; 74 : 375-377
- [42] Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 763-775
- [43] Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett JW. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in the epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 550-560
- [44] Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 845-849
- [45] Kämpgen E, Burg G, Wank R. Association of herpes simplex virus-induced erythema multiforme with the human leukocytes antigens DQw3. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1372-1375
- [46] Kasmierowski JA, Wuepper KD. Erythema multiforme: immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 1978 ; 71 : 366-369
- [47] Kennett S. Erythema multiforme affecting the oral cavity. *Oral Surg* 1968 ; 25 : 366-373
- [48] Kerob D, Assier-Bonnet H, Esnault-Gelly P, Blanc F, Saiag P. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 876-877
- [49] Khalil I, Lepage V, Douay C, Morin L, Al-Daccak R, Wallach D et al. HLA DQB1\* 0301 allele is involved in the susceptibility to erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 697-700
- [50] Kokuba H, Aurelian L, Burnett JW. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 808-815
- [51] Kokuba H, Imafuku S, Huang S, Aurelian L, Burnett JW. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alteration in the HSV-specific T-cell response. *Br J Dermatol* 1999 ; 138 : 952-964
- [52] Larcher C, Gasser A, Hattmannstorfer R, Obexer P, Furrhapter C, Fritsch P et al. Interaction of HSV-1 infected peripheral blood mononuclear cells with cultured dermal microvascular endothelial cells: potential model for the pathogenesis of HSV-1 induced erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 150-156
- [53] Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, Sutherland S. Recurrent and continuous erythema multiforme: a clinical and immunological study. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 58-67
- [54] Lemak MA, Duvic M, Bean SF. Oral acyclovir for the prevention of herpes-associated erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 50-54
- [55] Lesire V, Machet L, Toledano C, De Muret A, Maillard H, Lorette G et al. Atypical erythema multiforme occurring at the early phase of Lyme disease? *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 222
- [56] Leung AK. Erythema multiforme following DPT vaccination. *J R Soc Med* 1984 ; 77 : 1066-1067
- [57] Loche F, Schwarze HP, Thedenat B, Carriere M, Bazex J. Erythema multiforme associated with hepatitis B immunization. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 167-168
- [58] Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 833-838
- [59] Major PP, Morissette R, Kurstak C, Kurstak E. Isolation of herpes simplex virus type 1 from lesions of erythema multiforme. *Can Med Assoc J* 1978 ; 118 : 821-822
- [60] Maleville J, Massicot P, Ponge A et al. Aspects cliniques et étiologiques de l'érythème polymorphe. À propos de quarante observations. *Sem Hôp Paris* 1983 ; 59 : 671-675
- [61] Malo A, Kampgen E, Vank R. Recurrent herpes simplex virus-induced erythema multiforme: different HLA-DQB1 alleles associated with severe mucous membrane versus skin attacks. *Scand J Immunol* 1998 ; 47 : 408-411
- [62] Margolis RJ, Tonnesen MG, Harist TJ, Bhan AK, Wintroub BU, Mihm MC Jr et al. Lymphocyte subsets and Langerhans cells, indeterminate cells in erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1983 ; 85 : 403-406
- [63] Massone C, Parodi A, Rebora A. Erythema multiforme-like subacute cutaneous lupus erythematosus: a new variety? *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 308-309
- [64] Middleton M, Hutchinson TH, Lynd J. HLA antigen frequency in erythema multiforme and in recurrent herpes simplex. *Tissue Antigens* 1983 ; 21 : 264-267
- [65] Miura S, Smith CC, Burnett JW, Aurelian L. Detection of viral DNA within skin of healed recurrent herpes simplex infection and erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 68-72
- [66] Moisson YF, Janier M, Dubertret L, Civatte J. Guérison par le thalidomide de deux patients ayant un érythème polymorphe récidivant. Journées dermatologiques de Paris 1992 ; 17 : 66
- [67] Molin L. Oral acyclovir prevents herpes simplex virus-associated erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1987 ; 116:109-11
- [68] Morel P, Barth P. Traitement prophylactique par l'aciclovir per os de l'érythème polymorphe récidivant, associé ou non à une infection herpétique. Étude préliminaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 269-70
- [69] Morel P, Blin P, Vaillant L et al. Traitement prophylactique de l'érythème polymorphe récidivant associé au virus herpétique. Résultat d'un essai thérapeutique randomisé multicentrique : aciclovir per os versus placebo. *Rech Dermatol* 1988 ; 1
- [70] Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy: an open trial. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 131-134
- [71] Nguyen VT, Ndoe A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 193-206
- [72] Orfanos CE, Schaumburg-Lever G, Lever WF. Dermal and epidermal types of erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1974 ; 109 : 682-688
- [73] Orton PW, Huff JC, Tonnesen MG, Weston WL. Detection of a herpes simplex viral antigen in skin lesions of erythema multiforme. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 48-50
- [74] Power WJ, Ghoraihi M, Merayo-Llones J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme / Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermic necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1669-1676
- [75] Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. *Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 181-186
- [76] Rendu R. Sur un syndrome caractérisé par une inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes (conjonctivale, nasale, linguale, buccopharyngée, anale et balano-prépuce) coexistant avec une éruption varicelliforme puis purpurique des quatre membres. *J Prat* 1916 ; 30 : 351-352
- [77] Revuz J. Actualité du thalidomide. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 313-321
- [78] Roustan G, Salas C, Barbadillo C, SanchezYus E, Mulero J, Simon A. Lupus erythematosus with an erythema multiforme-like eruption. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 459-462
- [79] Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 176-180
- [80] Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schroder W, Goerttler E, Ring J et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 6-11
- [81] Salmon P, Rademaker M. Erythema multiforme associated with an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* function. *N Z Med J* 1993 ; 106 : 449-450
- [82] Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 542-545
- [83] Schuttelaar ML, Laeijendecker R, Heinhuis RJ, VanJoost T. Erythema multiforme and persistent erythema as early cutaneous manifestations of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 873-875
- [84] Shelley WB. Herpes simplex as a cause of erythema multiforme. *JAMA* 1967 ; 201 : 153-156
- [85] Shteyngarts AR, Warner MR, Camisa C. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist? *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 773-776
- [86] Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922 ; 24 : 526-533
- [87] Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in a recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 267-270
- [88] Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme: epidemiology, clinical characteristics and natural history of fifty-nine patients. *Australas J Dermatol* 1984 ; 25 : 83-88
- [89] Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme: response to corticosteroid. *Dermatologica* 1984 ; 169 : 175-178
- [90] Tschén EH, Jessen RT, Robertson G, Becker LE. Erythema multiforme as a complication of BCG scarification technique. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 614-615
- [91] Vaatainen N, Mattila R, Fraki JE. Multiform skin eruptions with photodistribution in patients with tularemia. *Photodermatol* 1985 ; 2 : 122-123
- [92] Villiger RM, Von Vigier RO, Ramelli GP, Hassink RI, Bianchetti MG. Precipitants in 42 cases of erythema multiforme. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 929-932
- [93] Von Hebra F. Atlas der Hautkrankheiten. Wien : Kaiserliche Akademie der Wissenschaften, 1866
- [94] Welch KJ, Burke WA, Irons TG. Recurrent erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 (5 Pt 1) : 839-840
- [95] Weston WL, Morelli JG. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; 151 : 1014-1016
- [96] Yang YH, Tsai MJ, Tsau YK, Wang LH, Lin YT, Liu JC et al. Clinical observation of erythema multiforme in children. *Acta Paediatr Taiwan* 1999 ; 40 : 107-111
- [97] Yetiv JZ, Bianchini JR, Owen JA. Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J* 1980 ; 73 : 599-602
- [98] Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagne E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 343-346

# Incontinentia pigmenti

L Redouani-Kherbaoui  
C Goizet  
C Léauté-Labrèze

**Résumé.** – L'incontinentia pigmenti (IP) est une génodermatose rare de transmission dominante liée à l'X, classée parmi les syndromes neurocutanés.

Les signes dermatologiques de l'IP sont très spécifiques et quasi constants, ce qui permet d'évoquer le diagnostic sans avoir recours à des examens complémentaires. Le pronostic de l'IP est lié non seulement à l'atteinte neurologique qui peut être responsable d'une comitativité et d'un retard mental, mais également à l'atteinte ophtalmologique, qui peut mettre en jeu la fonction visuelle. Un suivi pluridisciplinaire est nécessaire tous les mois pendant la première année, puis tous les ans, en fonction des complications observées.

Une enquête familiale est nécessaire lors de la naissance d'un enfant atteint d'IP : recherche d'antécédents familiaux du côté maternel, examen de la mère et des autres femmes de la famille. Le conseil génétique est également indispensable, compte tenu de la gravité potentielle de l'IP. Récemment, le gène responsable de la maladie a été découvert (gène IKK- $\gamma$  ou NEMO en Xq28), permettant un diagnostic moléculaire de confirmation et ouvrant de nouveaux horizons sur la physiopathologie de la maladie.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** incontinentia pigmenti, syndrome de Bloch-Sulzberger, vésicule, pigmentation, hyperkératose, alopecie, hypodontie, microcéphalie, retard mental, vascularite rétinienne, NEMO.

## Introduction

L'incontinentia pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger [5, 29] est une génodermatose rare liée à l'X, classée parmi les syndromes neurocutanés. La maladie doit son nom à l'incontinence pigmentaire dermique observée à la phase tardive de l'éruption cutanée.

Plus de 700 observations ont été rapportées à ce jour [15, 18, 30] mais la prévalence reste difficile à déterminer, le diagnostic n'étant pas toujours posé en période néonatale. Il existe une nette prédominance féminine, mais quelques cas ont été décrits chez le garçon (2 à 5 % selon les séries).

Il s'agit d'une maladie neuroectodermique pour laquelle une approche multidisciplinaire est nécessaire. L'IP intéresse non seulement la peau, les phanères et les dents, mais également le tissu nerveux et l'œil. D'importantes avancées ont été réalisées ces dernières années sur le plan génétique, permettant d'identifier le gène responsable localisé sur le chromosome X au niveau du locus q28, ouvrant de nouveaux horizons sur la physiopathologie de la maladie.

## Signes cliniques et critères diagnostiques

Il existe des critères cliniques permettant de poser le diagnostic d'IP [15] résumés dans le tableau I. En l'absence de cas familiaux, la présence d'un seul critère majeur est suffisante pour porter le diagnostic : éruption néonatale typique, hyperpigmentation caractéristique et/ou alopecie atrophique linéaire. Les critères mineurs ne font que conforter le diagnostic : atteinte dentaire, atteinte rétinienne, alopecie et/ou cheveux laineux. En revanche, si le patient a un parent de sexe féminin du premier degré reconnu atteint, la présence d'un critère mineur suffit pour porter le diagnostic d'IP.

### SIGNES CUTANÉS ET PHANÉRIENS

Dans 50 % des cas, l'IP a une expression purement dermatologique. Il existe des signes caractéristiques qui permettent d'affirmer cliniquement le diagnostic, et d'autres moins spécifiques ayant seulement une valeur d'orientation (tableau II).

#### ■ Signes cutanés

Les signes cutanés apparaissent dans les 6 premières semaines de vie dans plus de 90 % des cas [15, 22], et souvent dès la naissance. L'éruption évolue classiquement en quatre phases successives distinctes, cependant tous les stades ne surviennent pas obligatoirement, et parfois ils peuvent se chevaucher.

Louisa Redouani-Kherbaoui : Praticien hospitalier, unité de dermatologie pédiatrique.  
Cyril Goizet : Praticien hospitalier, service de génétique médicale.  
Christine Léauté-Labrèze : Praticien hospitalier, unité de dermatologie pédiatrique.  
Hôpital Pellegrin-Enfants, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.



Tableau I. – Critères diagnostiques d’une incontinentia pigmenti (IP) (Landy 1993).

<b>Critères majeurs</b>
- Éruption néonatale typique avec érythème, vésicules suivant les lignes de Blaschko, éosinophilie
- Hyperpigmentation typique selon les lignes de Blaschko s’atténuant à l’adolescence
- Alopécie atrophique linéaire
<b>Critères mineurs</b>
- Anomalie dentaire
- Pathologie rétinienne
- Alopécie diffuse
- Cheveux laineux

En l’absence de cas familiaux, la présence d’un seul critère majeur est suffisante pour porter le diagnostic d’IP, les critères mineurs ne font que le conforter. En revanche, si le patient a un parent de sexe féminin du premier degré reconnu atteint, la présence d’un critère mineur suffit pour porter le diagnostic d’IP.

Tableau II. – Résumé des signes cutanés et phanériens de l’incontinentia pigmenti (IP).

<b>Atteintes dermatologiques :</b>
<b>Éruption cutanée en quatre stades :</b>
- <i>Stade 1</i> : éruption vésiculeuse ou bulleuse blaschkolinéaire prédominant aux membres
- <i>Stade 2</i> : éruption verruqueuse hyperkératosique ou lichénoïde blaschkolinéaire
- <i>Stade 3</i> : hyperpigmentation linéaire, en « éclaboussures » ou en « tourbillons »
- <i>Stade 4</i> : discrètes lésions linéaires atrophiques séquellaires
<b>Lésions hyperkératosiques persistantes linéaires ou nodulaires</b>
Toutes ces lésions ont la même topographie chez un patient donné et traduisent différents stades évolutifs d’une même lésion cutanée.
<b>Atteintes unguéales :</b>
- Onycholyse
- Onychodystrophies
- Hyperkératose sous-unguéale
<b>Atteinte des cheveux :</b>
- Alopécie cicatricielle du vertex
- Alopécie diffuse
- Cheveux laineux

Stade 1

Encore appelé stade vésicobulleux, il est présent dans plus de 80 % des cas d’IP [7, 15, 22]. L’éruption peut apparaître à n’importe quel endroit du corps, elle est classiquement vésiculeuse ou vésiculobulleuse, uni- ou bilatérale et disposée selon les lignes de Blaschko (fig 1, 2, 3). Sur les membres, la disposition est linéaire et, sur le tronc, circonférencielle, l’atteinte du visage est rare, en revanche le cuir chevelu est fréquemment le siège d’éléments isolés. Les vésicules apparaissent en peau saine ou légèrement érythémateuse, elles sont profondes et indurées, leur contenu est



1 Éruption vésiculobulleuse à la phase précoce (stade 1).



clair, puis il se trouble et devient parfois purulent. Le simple étalement sur lame peut mettre en évidence la présence de nombreux polynucléaires éosinophiles. En microscopie optique, on observe une spongiose à éosinophiles associée à des bulles intraépidermiques non acantholytiques contenant des éosinophiles (fig 4). Des cellules dyskératosiques sont parfois disposées au contact des pores sudoraux et des orifices pilaires. La numération formule sanguine montre habituellement une hyperéosinophilie pouvant atteindre 50 % des leucocytes.

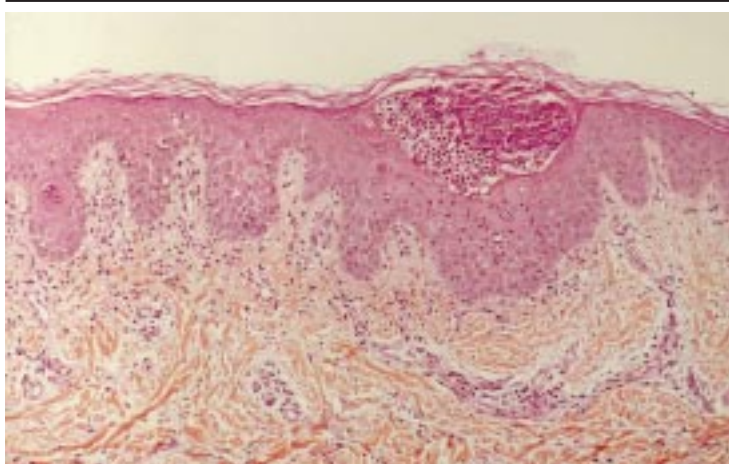
L’évolution des vésicules se fait vers des croûtes laissant parfois des cicatrices. Plusieurs poussées peuvent se succéder au cours de la première année de vie, en particulier lors d’épisodes fébriles, et peuvent par conséquent coexister avec des lésions d’un stade plus tardif.



2 Vésiculobulles de disposition blaschkolinéaire et d’âges différents (stade 1).



3 Incontinentia pigmenti chez un garçon (stade 1).



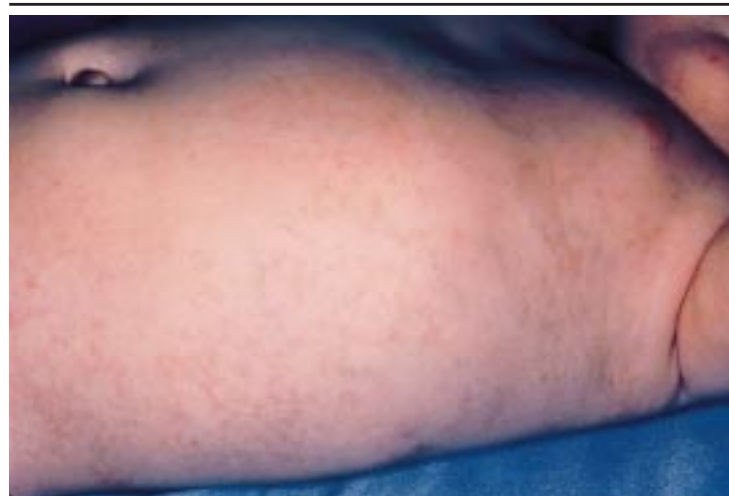
4 Spongiose à éosinophiles et vésicule sous cornée au stade 1 de l'éruption (HES).



5 Éruption verruqueuse blaschkolinéaire (stade 2).

## Stade 2

Ce stade, dit prolifératif, se caractérise par une atteinte verruqueuse, hypertrophique ou lichénoïde toujours de disposition linéaire (fig 5), succédant aux lésions du stade 1 ou apparaissant plus rarement sur des zones antérieurement indemnes. Selon les séries, ces lésions sont retrouvées dans 30 à 70 % des cas [7, 15]. Elles siègent essentiellement sur les faces d'extension des doigts, des pieds et des genoux. Dans certains cas, l'hyperkératose est telle que le diagnostic différentiel avec un hamartome épidermique est difficile [10]. Histologiquement, ce deuxième stade se caractérise par un épiderme acanthosique et hyperkératosique, associé à une papillomatose irrégulière et un aspect vacuolisé de la couche basale. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire modéré.



6 Différents aspects de la pigmentation en « éclaboussures » du tronc (stade 3).

## Stade 3

C'est le plus spécifique, et il se voit dans plus de 95 % des cas [7, 15]. Il est caractérisé par une hyperpigmentation « en éclaboussures », « en jet d'eau » ou « en tourbillon » de disposition blaschkolinéaire (fig 6). Il apparaît habituellement après l'âge de 6 mois, et disparaît progressivement chez la majorité des patients avant l'âge de 16 ans. Il peut être découvert sans notion antérieure des deux premiers stades qui ont pu, soit passer inaperçus, soit s'être déroulés in utero. Histologiquement, on met en évidence la présence caractéristique de pigment mélanique intra- et extracellulaire dans le derme superficiel par incontinence pigmentaire.

## Stade 4

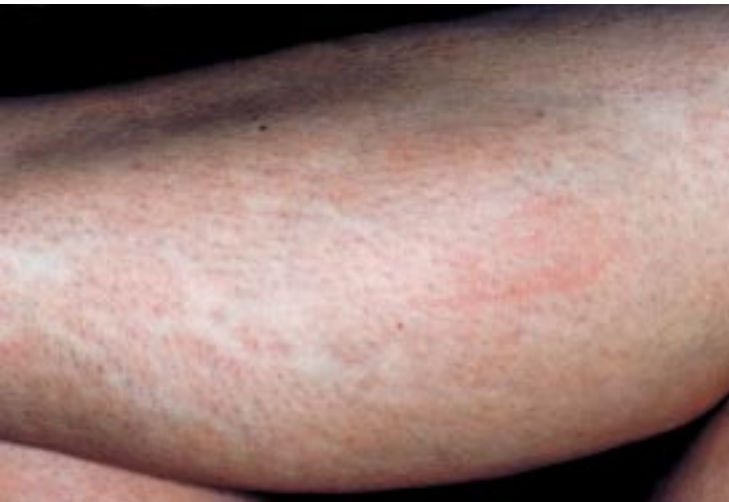
C'est le plus rare et le plus difficile à mettre en évidence. Il est dit « involutif », et se présente sous la forme de macules achromiques et atrophiques discrètes de disposition linéaire (fig 7). On l'observe essentiellement chez les femmes adultes à la face postérieure des membres. La biopsie montre un épiderme atrophique et une réduction du nombre des mélanocytes à la jonction dermo-épidermique.

Cette évolution stéréotypée en quatre phases n'est pas toujours respectée, et au cours de la première année de vie, on peut observer des récurrences de l'éruption aussi bien au stade vésiculeux qu'hyperkératosique. Ces phénomènes ont été décrits lors d'épisodes fébriles [21], mais également sans facteur déclenchant évident [32]. Des récurrences inflammatoires chez l'enfant plus grand et chez l'adulte, parfois prurigineuses, ont été observées. Rarement, des lésions [20] persistent jusqu'à l'âge adulte, prenant l'aspect de pseudokératoacanthomes [3, 24].

## ■ Atteinte unguéale (fig 8)

Les anomalies unguéales seraient présentes dans 7 % des IP [1, 7], mais ce chiffre est peut-être sous-estimé car elles sont parfois très





7 Zones d'atrophies linéaires chez une femme adulte (stade 4).

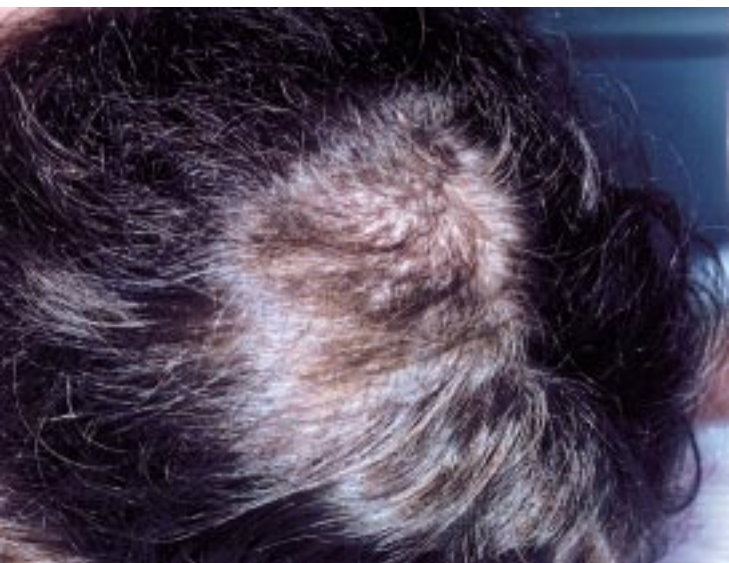


8 Atteinte unguéale chez une enfant de 3 ans.

discrètes. Les remaniements sont plus fréquents aux ongles des mains. On peut observer une onychodystrophie ou une onycholyse s'accompagnant d'une lyse osseuse des phalanges sous-jacentes. Parfois, il existe une hyperkératose unguéale ou sous-unguéale ressemblant à des verrues vulgaires, et dont l'histologie est comparable à celle du stade verruqueux de l'atteinte cutanée. L'onychodystrophie peut régresser spontanément avec parfois des récurrences après la puberté, peut-être sous dépendance hormonale ; des améliorations ont également été signalées pendant la grossesse [31].



9 Alopecie du vertex chez une adulte.



10 Alopecie et aspect de cheveux laineux chez une enfant de 3 ans.

■ **Atteinte des cheveux**

Le cuir chevelu est fréquemment le siège de l'éruption vésiculeuse, mais c'est surtout l'alopecie qui est caractéristique (fig 9). On la retrouve dans 30 à 40 % des cas [7, 12, 15], le plus fréquemment sous la forme d'une alopecie en plaque cicatricielle du vertex, de disposition linéaire. L'aspect de cheveux laineux est plus rare, mais également évocateur du diagnostic (fig 10).

**ANOMALIES DENTAIRES** (fig 11)

Les anomalies dentaires sont présentes dans environ 60 % des cas [4, 22] ; elles constituent un critère diagnostique important chez les femmes adultes. Elles peuvent prendre différents aspects : retard de la première dentition, anodontie totale ou partielle prédominant sur les incisives latérales supérieures ou les prémolaires, malpositions antérieures ou anomalies de forme des dents (incisives et canines coniques). Il existe également une susceptibilité aux caries, et plus rarement des dents surnuméraires.

**ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE**

L'atteinte oculaire est précoce, le plus souvent dans la première année de vie. Sa fréquence varie selon les séries, mais concernerait 30 à 40 % des cas [7, 9].





**11** Anomalies dentaires chez une adolescente de 14 ans.

L'atteinte la plus grave est la vascularite rétinienne, qui peut aboutir à une cécité complète heureusement rare (moins de 10 % des cas d'IP) [7]. C'est en réponse à l'ischémie rétinienne que l'on observe une prolifération vasculaire, responsable d'hémorragies d'évolution fibrosante ou de décollements de rétine parfois complets. Une atrophie du nerf optique uni- ou bilatérale est également possible, en association habituellement à des troubles neurologiques graves.

D'autres anomalies sont décrites, mais leur retentissement fonctionnel est moindre et leur explication étiopathogénique demeure encore floue. On retrouve fréquemment un strabisme (20 à 30 % des cas d'IP) [12] et des anomalies de la réfraction, plus rarement des anomalies pigmentaires rétinienne, des hypoplasies fovéolaires uni- ou bilatérales, un nystagmus, une microphthalmie ou une cataracte.

### SIGNES NEUROLOGIQUES

Les anomalies neurologiques concernaient 30 % à 50 % des cas dans l'étude de Carney en 1976, mais ce chiffre était probablement surestimé, et l'incidence réelle reste inférieure à 20 % [15]. L'atteinte neurologique est attribuée à des phénomènes inflammatoires et/ou vasculaires. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les troubles convulsifs dans 14 % des cas, sous la forme de crises partielles ou de spasmes [15]. Les crises comitiales peuvent apparaître soit concomitamment à l'éruption cutanée dans les premières semaines de vie, soit de manière différée au cours du processus de cicatrisation des lésions inflammatoires. Le retard mental concerne environ 10 % des cas d'IP, il peut être isolé ou associé à la comitativité ; un cas sur trois seulement est considéré comme grave.

Par ailleurs, le spectre du tableau neurologique de l'IP est vaste [2] : microcéphalie, atrophie corticale, hydrocéphalie, surdité congénitale, retard moteur, spina bifida, ataxie cérébelleuse, encéphalopathie dégénérative, encéphalite, infarctus cérébraux, anomalies de la substance blanche peu spécifiques, décrites aussi dans d'autres syndromes neurocutanés [34]. Il semble que les manifestations neurologiques soient corrélées aux anomalies constatées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), d'où l'intérêt d'une imagerie précoce, qui sert de référence et permet un suivi évolutif. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées à l'IRM sont l'hypoplasie du corps calleux, l'atrophie corticale et cérébelleuse.

### AUTRES SIGNES CLINIQUES

La microcéphalie est classique, en revanche les anomalies squelettiques sont plus rares, et doivent même plutôt orienter vers une autre génodermatose [15]. De manière sporadique, on a décrit des syndactylies, des hémivertèbres, ou encore une scoliose. D'autres anomalies sont répertoriées dans la littérature : hémiatrophie faciale, aplasie mammaire unilatérale, cardiopathie congénitale. Enfin, ont été signalés des troubles hématologiques [23], une prédisposition aux affections malignes dans la petite enfance (rétinoblastome, néphroblastome, leucémie myélocytaire, rhabdomyosarcome paratesticulaire), et des déficits immunitaires, avec une susceptibilité aux infections.

## Génétique

Une transmission dominante liée à l'X avec létalité masculine et expressivité variable a été proposée dès 1961 dans l'IP [16]. Cette hypothèse a été ensuite soutenue par les résultats de plusieurs études [7] et la description d'une IP chez plusieurs hommes porteurs d'un syndrome de Klinefelter (47, XXY) [11, 14, 19]. Deux localisations, en Xp11 et Xq28, étaient initialement suspectées, devant la constatation de plusieurs aberrations chromosomiques touchant ces régions dans des cas d'IP. Les premières études de liaison génétique permirent d'exclure le bras court du chromosome X (en particulier Xp11), avant de mettre en évidence une liaison significative sur son bras long, confirmant la localisation suspectée en Xq28 [25, 26].

Le gène *IKK-γ* ou *NEMO* responsable de l'IP a été récemment identifié, et code pour une protéine appelée NEMO qui correspond à une sous-unité régulatrice d'un complexe enzymatique I- $\chi$ -kinase (IKK) [27]. Ce complexe joue un rôle dans l'activation d'un facteur de transcription NF- $\kappa$ B, qui contrôle l'activité de nombreux gènes-cibles codant pour des chémokines, des cytokines, des molécules d'adhésion et des molécules protectrices contre l'apoptose. Une mutation préférentielle, correspondant à un large remaniement génomique, emportant une partie du gène *IKK-γ* et entraînant une perte de fonction de NEMO, est retrouvée dans près de 85 % des cas d'IP, principalement dans les formes de novo de la maladie. Quelques mutations ponctuelles non-sens moins délétères sur la fonction de NEMO ont également été décrites, et semblent se traduire par un phénotype clinique moins sévère, permettant un début de corrélation phénotype-génotype pour cette affection. Des récurrences d'IP par mosaïcisme germlinal ont été prouvées dans une famille [13]. Pour cette raison, le conseil génétique doit rester prudent, même devant un cas sporadique dû à une mutation de novo.

L'inactivation de l'X (phénomène de lyonisation) est non aléatoire chez les femmes atteintes d'IP. Elle résulte d'une élimination des cellules dont le chromosome X est porteur de la mutation à l'état actif, car en l'absence d'activation de NF- $\kappa$ B, les cellules sont particulièrement sensibles aux signaux proapoptotiques.

Une autre dysplasie neuroectodermique est allélique de l'IP et est également attribuée à des anomalies du gène *IKK-γ* [35]. Il s'agit d'un syndrome appelé HED ou *hypohydrotic ectodermal dysplasia* (MIM 305100). Il s'exprime par des anomalies des dents, des cheveux et des glandes eccrines. Il n'est pas létal chez le garçon, contrairement à l'IP. Une souris transgénique, créée par *knock-out*, montre un phénotype comparable à ce qui est connu chez l'homme, avec une létalité embryonnaire masculine et une atteinte cutanée pour les femelles hétérozygotes [17]. Ce modèle murin de l'IP constitue un outil précieux pour les études fonctionnelles de NEMO et de l'ensemble de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B.

## Diagnostic différentiel

À la phase initiale, le diagnostic clinique d'IP est habituellement facile, du fait de l'absence de signes généraux et du caractère blaschkolinéaire de l'éruption vésiculeuse. En cas de doute, il faut avant tout éliminer une cause infectieuse grave, notamment une varicelle congénitale ou une infection néonatale à virus herpès [28]. L'impétigo staphylococcique peut au début être vésiculobulleux, mais rapidement on observe un décollement épidermique. La candidose cutanée congénitale est habituellement pustuleuse et de disposition aléatoire, mais avec un tropisme pour les extrémités. Des examens complémentaires simples permettent rapidement d'éliminer ces diagnostics : le dosage de la protéine C réactive (CRP) à la recherche d'un syndrome inflammatoire, le frottis d'une vésicule, qui montre uniquement des polynucléaires éosinophiles dans l'IP, et l'immunofluorescence cutanée directe qui permet d'éliminer une cause virale (virus herpès simplex ou virus zona-varicelle). D'autres éruptions vésiculeuses néonatales plus banales doivent bien sûr être également éliminées, comme les causes traumatiques (bulles de succion, brûlures...), l'érythème toxique et

wla mélanose pustuleuse transitoire lorsqu'ils sont profus, ou la miliaire sudorale. Les épidermolyses bulleuses congénitales se révèlent après un intervalle libre, et il s'agit habituellement de bulles de grande taille situées sur les zones de frottement. Les maladies bulleuses auto-immunes de transmission maternofoetale sont exceptionnelles et éliminées facilement par l'anamnèse. Enfin, deux autres dermatoses peuvent se présenter sous la forme d'une éruption vésiculobulleuse avec conservation de l'état général, c'est la mastocytose et l'histiocytose langerhansienne. Dans ces deux cas, la biopsie cutanée est informative.

Au stade verruqueux, l'IP peut parfois avoir le même aspect qu'un hamartome épidermique, et à la phase tardive poser le problème du diagnostic différentiel avec les autres anomalies de la pigmentation de disposition blaschkolinéaires : hypermélanose naevoïde et en volutes <sup>[8]</sup>, syndrome de Naegeli, syndrome de Franceschetti-Jadassohn, hypomélanose de Ito, syndrome GAPO (*growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, optic atrophy*), chondrodysplasie ponctuée liée à l'X et syndrome de Goltz.

Examens complémentaires et conduite à tenir (tableau III)

Le diagnostic d'IP est essentiellement clinique (tableau I). En cas de doutes, le frottis du contenu d'une vésicule est de réalisation simple, et permet de mettre en évidence un « fourmillement » de polynucléaires éosinophiles. La biopsie cutanée n'est pas indispensable, mais elle constitue un bon élément d'orientation, et la numération formule peut retrouver une hyperéosinophilie.

L'examen ophtalmologique avec fond d'œil est indispensable en période néonatale, et le suivi doit être très régulier, en particulier au cours de la première année. Un avis neurologique est également requis, et pour le dépistage d'éventuelles anomalies une échographie transfontanellaire peut être proposée en première intention. Par la suite, une IRM précoce doit être effectuée et éventuellement renouvelée, en cas d'anomalie du développement psychomoteur ou de l'apparition d'un autre point d'appel (comitativité, parésies...).

Références

[1] Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S, Moraillon I, Cavelier-Balloy B, Marx C et al. Late, painful, subungual hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 340-342

[2] Aubin F, Blanc D, Planchat A, Quencez E, Agache P. Incontinentia pigmenti : À propos d'un nouveau cas. *Arch Fr Pédiatr* 1987; 44: 509-512

[3] Bessems PJ, Jagtman BA, van de Staak WJ, Hulsmans RF, Croughs KJ. Progressive, persistent, hyperkeratotic lesions in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1988; 124: 29-30

[4] Bigeard L, Sommermayer J, Juif J. Bilan bucco-dentaire dans diverses situations pathologiques chez l'enfant. *Actual Odontostomatol* 1990; 169: 141-149

[5] Bloch B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia pigmenti). *Schweiz Med Wochen* 1926; 7: 404-405

[6] Calza AM, Balderrama F, Saurat JH. Systemic steroids for incontinentia pigmenti? *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 83-84

[7] Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 535-542

[8] Claudel P, Labbé L, Pedespan JM, Labrèze C, Taïeb A. Hypermélanose naevoïde linéaire et en volutes : deux observations. *Arch Pédiatr* 1998; 5: 1098-1102

[9] Ferreira RC, Ferreira LC, Forstot L, King R. Corneal abnormalities associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 549-551

[10] Fletcher V, Williams ML, Lane AT. Histological changes resembling the verrucous phase within epidermal naevi: report of two cases. *Pediatr Dermatol* 1985; 3: 69-74

[11] Garcia-Dorado J, de Unamuno P, Fernandez-Lopez E, Veloz JS, Armijo M. Incontinentia pigmenti: XXY male with a family history. *Clin Genet* 1990; 38: 128-138

[12] Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology* 1993; 100: 1645-1654

[13] Kirchman TT, Levy ML, Lewis RA, Kanzler MH, Nelson DL, Scheuerle AE. Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. *J Med Genet* 1995; 32: 887-890

[14] Kunze S, Frenzel UH, Huttig E, Grosse FR, Wiedemann HR. Klinefelter's syndrome and incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger. *Hum Genet* 1977; 35: 237-240

[15] Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993; 30: 53-59

[16] Lenz W. Zur Genetik der Incontinentia pigmenti. *Ann Paediatr* 1961; 196: 149-165

[17] Makris C, Godfrey VL, Krahn-Sentfleben G, Takahashi T, Roberts JL, Schwarz T et al. Female mice heterozygous for IKK $\alpha$ /NEMO deficiencies develop a dermatopathy similar to the human X-linked disorder incontinentia pigmenti. *Mol Cell* 2000; 5: 969-979

[18] Nelson-Adesokan P, Mallory SB. Incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 304-308

[19] Ormerod AD, White MI, McKay E, Johnston AW. Incontinentia pigmenti in a boy with Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 439-441

[20] Pearlman J, Griego RD, Levy ML, Friedman JM. An unusual presentation of incontinentia pigmenti in a 4-month-old girl. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 47-50

[21] Pfau A, Landthaler M. Recurrent inflammation incontinentia pigmenti of a seven-year-old child. *Dermatology* 1995; 191: 161-163

[22] Ponties Le Roux BP, Hornz G, Beaulieu P, Darie H, Millet P. Incontinentia pigmenti. *Arch Pédiatr* 1996; 3: 152-155

[23] Roberts JL, Morrow B, Vega-Rich C, Salafia CM, Nitowsky HM. Incontinentia pigmenti in a newborn male infant with DNA confirmation. *Am J Med Genet* 1998; 75: 159-163

[24] Sakai H, Minami M, Satoh E, Matsuo S, Iizuka H. Keratoacanthoma developing on a pigmented patch in incontinentia pigmenti. *Dermatology* 2000; 200: 258-261

[25] Sefiani A, Abel L, Heuertz S, Sinnott D, Lavergne L, Labuda D et al. The gene for incontinentia pigmenti is assigned to Xq28. *Genomics* 1989; 4: 427-429

[26] Sefiani A, M'rad R, Simard L, Vincent A, Julier C, Holvoet-Vermaut L et al. Linkage relationship between incontinentia pigmenti (IP2) and nine terminal X long arm markers. *Hum Genet* 1991; 86: 297-299

[27] Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munich A et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti: the international incontinentia pigmenti consortium. *Nature* 2000; 405: 466-472

[28] Stitt WZ, Scott GA, Caserta M, Goldsmith LA. Coexistence of incontinentia pigmenti and neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 112-115

[29] Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene congenitale pigmentanomalie (Incontinentia pigmenti). *Arch Dermatol Syph* 1928; 154: 19-32

[30] Trabelsi M, Boudhina T, Bouchoucha H, Ben Becher S, Benaceur B, Hamza M et al. L'incontinentia pigmenti ou syndrome de Bloch-Sulzberger. *Ann Pédiatr* 1988; 35: 53-56

[31] Vabres P, Larrègue M. Génomodermatoses liées à l'X. *Ann Dermatol Vénéreol* 1995; 122: 154-160

[32] Van Leeuwen RL, Wintzen M, van Praag MC. Incontinentia pigmenti : an extensive second episode of a "first-stage" vesicobullous eruption. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 70

[33] Vicente-Villa A, Lamas JV, Pascual AM, Cuesta DL, Marfa MP, Gonzalez-Ensenat MA. Incontinentia pigmenti: a report of ten cases. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 64-65

[34] Yoshikawa H, Uehara Abe T, Oda Y. Disappearance of a white matter lesion in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 364-367

[35] Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M et al. AnovelX-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1555-1562

# Pemphigus

P Martel

P Joly

**Résumé.** – Le pemphigus est une maladie bulleuse rare touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise histologiquement par un clivage intraépidermique secondaire à une perte d'adhésion interkératinocytaire (acantholyse). Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, caractérisée par la production d'autoanticorps pathogènes dirigés contre des protéines desmosomales. Des données récentes permettent de mieux comprendre les mécanismes immunologiques impliqués dans la maladie. Le diagnostic de pemphigus repose donc largement sur la réalisation d'examens immunologiques visant à mettre en évidence, in vivo et in vitro, les autoanticorps antiépiderme, ainsi qu'à déterminer leur spécificité antigénique.

La classification des pemphigus repose sur l'aspect clinique, le niveau de clivage histologique et l'identification de l'antigène-cible des autoanticorps. Ainsi distingue-t-on les pemphigus profonds caractérisés par la prédominance de lésions muqueuses, l'existence d'un clivage suprabasal et la production d'autoanticorps dirigés contre la desmoglérine 3 (Dsg3) ; les pemphigus superficiels caractérisés par la prédominance des lésions cutanées, l'existence d'un clivage sous-corné et la production d'autoanticorps reconnaissant la Dsg1, et les pemphigus paranéoplasiques caractérisés cliniquement par l'association à une hémopathie lymphoïde, une image histologique associant un clivage suprabasal, des nécroses kératinocytaires et un infiltrat lichénoïde du derme, et la production d'autoanticorps dirigés contre la Dsg1, la Dsg3 et plusieurs protéines de la famille des plakines.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie générale. Du fait de ses effets secondaires, l'adjonction d'immunosuppresseurs dans un but d'épargne en corticoïdes est couramment utilisée sans que leur intérêt ait été évalué de façon satisfaisante.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie auto-immune spécifique d'organe, maladie bulleuse, acantholyse, maladie de la peau et des muqueuses, anticorps pathogènes, desmosome, desmoglérines, desmocollines, plakines, corticoïdes, immunosuppresseurs.

## Différentes formes de pemphigus

### PRÉSENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Les différentes formes de pemphigus ont d'abord été individualisées cliniquement : Willan en 1808 et Hebra en 1860 ont décrit le pemphigus vulgaire, Cazenave en 1844 le pemphigus foliacé, Neumann en 1876 le pemphigus végétant et Senebarth en 1926 le pemphigus érythémateux. Dans un second temps, les pathologistes décriront les principales caractéristiques de la maladie, avec la découverte de l'acantholyse par Auspitz en 1880, puis l'individualisation des pemphigus des dermatoses de la jonction dermoépidermique et, enfin, la caractérisation histologique des différentes formes par Civatte en 1943 et Lever en 1951. C'est à Beutner que revient l'individualisation des pemphigus en tant que maladies auto-immunes avec la mise en évidence des autoanticorps antiantigène intercellulaire (anti-SIC) dans la peau et le sérum des patients grâce au développement des techniques d'immunofluorescences directe (IFD) et indirecte (IFI) [36].

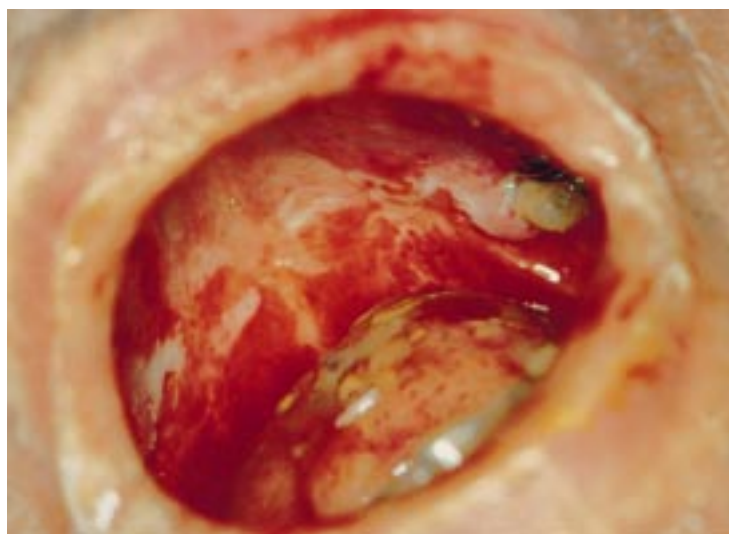
Philippe Martel : Interne.

Pierre Joly : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique dermatologique, Inserm U519-IFRMP 23, hôpital Charles Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

La classification initiale des pemphigus repose sur la distinction entre deux grandes formes, en fonction de la profondeur du clivage intraépidermique : les pemphigus profonds (pemphigus vulgaire et pemphigus végétant) comportant un clivage suprabasal et les pemphigus superficiels (pemphigus séborrhéique, pemphigus foliacé, pemphigus érythémateux, pemphigus endémique), comportant un clivage dans la couche granuleuse. Depuis les années 1970, de nouvelles formes de pemphigus ont été décrites, qui échappent à cette dichotomie : pemphigus paranéoplasique, pemphigus herpétoïde et pemphigus à immunoglobuline (Ig)A. Dans le même temps, les développements technologiques et la compréhension de la physiopathologie ont mis à disposition du clinicien des examens complémentaires (immunoblot, immunomicroscopie électronique [IME] et bientôt *enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) permettant d'affiner le diagnostic. Ainsi, si le diagnostic de pemphigus est souvent suspecté cliniquement, son affirmation nécessite la réalisation d'une biopsie cutanée ou muqueuse montrant un clivage intraépidermique par acantholyse, ainsi qu'une étude en IFD et IFI à la recherche d'anticorps dirigés contre la membrane des kératinocytes. Le diagnostic précis de la forme de pemphigus, orienté par l'aspect clinique et histologique, est conforté par l'analyse de la spécificité antigénique des autoanticorps.





1 Lésions endobuccales de pemphigus vulgaire.

### PEMPHIGUS PROFONDS

Ils comportent le pemphigus vulgaire et une forme clinique rare, le pemphigus végétant.

#### ■ Pemphigus vulgaire

##### Épidémiologie

Le pemphigus vulgaire constitue la forme la plus fréquente de pemphigus avec plus de 70 % des cas. Il reste, malgré cela, une maladie rare dont l'incidence est de un à cinq cas par million d'habitants et par an [30, 31]. La maladie a été décrite dans toutes les ethnies, mais sa fréquence est nettement plus élevée chez les Juifs ashkénazes (16 à 32 cas par million d'habitant et par an) et au Japon. La maladie survient dans les deux sexes, le plus souvent entre 40 et 60 ans, mais des cas ont été décrits chez des enfants et chez des sujets plus âgés (de 18 mois à 89 ans).

##### Tableau clinique

##### • Atteinte muqueuse

Dans plus de deux tiers des cas, la maladie commence par une atteinte muqueuse. L'atteinte buccale est la plus fréquente (fig 1). Elle est faite de bulles fugaces qui sont rarement observées car laissant rapidement place à des érosions postbulleuses. Les bulles peuvent toucher le palais et les gencives. Les érosions postbulleuses sont douloureuses et traînantes, gênant l'alimentation et pouvant être à l'origine d'une dénutrition. La survenue d'une surinfection herpétique n'est pas rare et doit toujours être évoquée en cas d'aggravation des lésions. L'atteinte buccale reste volontiers isolée pendant plusieurs mois avant que n'apparaissent les signes cutanés. Dans certains cas, cependant, la maladie peut rester exclusivement buccale. L'atteinte des autres muqueuses est possible. L'atteinte œsophagienne, même asymptomatique, semble assez fréquente et a même été retrouvée dans sept cas sur huit au cours d'une étude récente [109]. Les aspects endoscopiques rencontrés correspondent à des bulles, des érosions ou à une fragilité muqueuse avec décollement provoqué par le passage de l'endoscope (signe de Nikolsky endoscopique). L'atteinte pharyngée et laryngée est également fréquente, pouvant se traduire par une dysphagie, une odynophagie ou une dysphonie. Une atteinte génitale ou rectale est également parfois présente (fig 2, 3). Elle peut se traduire par des douleurs ou des saignements. Les érosions peuvent toucher la vulve, le vagin, mais aussi le col utérin. L'atteinte oculaire est rare et rarement inaugurale. L'atteinte peut être cornéenne ou conjonctivale. L'atteinte la plus fréquente est représentée par une conjonctivite pouvant se compliquer d'ulcérations conjonctivales. L'atteinte de la cornée est plus grave, pouvant exceptionnellement entraîner une cécité. L'examen en IFD d'une biopsie permet de rattacher les manifestations oculaires au pemphigus.



2 Lésions vaginales de pemphigus vulgaire.



3 Lésions balaniques de pemphigus vulgaire.

##### • Atteinte cutanée

Le plus souvent, l'atteinte cutanée survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses. Elle se caractérise par la survenue de bulles flaccides à contenu clair, siégeant classiquement en peau non érythémateuse (fig 4). Fragiles, les bulles laissent rapidement place à des érosions postbulleuses cernées par une collerette épidermique. Les bulles peuvent confluer pour donner naissance à de vastes décollements à contour polycyclique. Il existe un signe de Nikolsky en peau périlbulleuse et parfois en peau saine (fig 4). Ce signe consiste en un détachement des couches superficielles de l'épiderme provoqué par le frottement appuyé de la peau. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités (atteinte périunguëale fréquente). Elles sont habituellement peu ou pas prurigineuses. Les érosions postbulleuses, souvent douloureuses, cicatrisent lentement en laissant parfois une macule pigmentée. Des formes atypiques ont été décrites. La maladie peut parfois comporter des lésions à type de kératose séborrhéique [76, 150] ainsi que des lésions nodulaires [165]. Un phénomène de Köbner a pu être observé à plusieurs reprises au niveau de zones de traumatismes ou de cicatrices [181].

##### • Atteinte unguéale

L'atteinte des ongles n'est pas rare au cours du pemphigus vulgaire.



4 Lésions cutanées de pemphigus vulgaire avec signe de Nikolsky positif.

Il a d'ailleurs pu être mis en évidence des dépôts inter-kératinocytaires d'anticorps au niveau du lit de l'ongle. Tous les constituants de l'ongle peuvent être touchés et les aspects rencontrés sont très polymorphes. Ont ainsi été rapportés des aspects de bulles périunguérales avec périonyxis chronique, des pseudogranulomes pyogéniques et des dystrophies unguéales multiples (onychomadèse, onychoschizie, onycholyse, onychorrhéxis, lignes de Beau, piqueté unguéal, hémorragies sous-unguéales, hyperkératose sous-unguéale, ptérygion, dyschromie, tachyonychie) [125].

#### Évolution. Pronostic

L'évolution spontanée du pemphigus vulgaire est difficile à préciser dans la mesure où, d'une part, presque toutes les études regroupent des cas de pemphigus vulgaire et superficiel et où, d'autre part, le diagnostic même de pemphigus n'est pas toujours fiable dans les études anciennes précédant l'apparition des corticoïdes. L'évolution spontanée est habituellement sévère du fait de la survenue de complications liées à la dénutrition et à la rupture de la barrière cutanée (déshydratation, dénutrition, surinfection). Le taux de rémission spontanée à long terme est probablement inférieur à 20 %. Le pronostic de la maladie a été révolutionné par l'introduction, dans les années 1950, des corticoïdes qui a fait passer la mortalité de 75-80 % à 30 %. Aujourd'hui, cette mortalité est estimée entre 5 et 15 %. Paradoxalement, elle est essentiellement due aux effets secondaires des traitements utilisés, au premier rang desquels les corticoïdes et les immunosuppresseurs [32]. L'amélioration du pronostic depuis 50 ans est probablement multifactorielle. Cette amélioration du pronostic est certainement liée à une meilleure prévention et à une meilleure prise en charge des complications de la corticothérapie, au diagnostic de la maladie réalisé plus précocement, et peut-être le fait des traitements adjuvants à la corticothérapie, bien que ceci ne soit pas clairement démontré.

L'évolution des lésions buccales est souvent plus traînante que celle des lésions cutanées du fait de facteurs traumatiques et infectieux et de la plus grande fragilité des jonctions intercellulaires des muqueuses. Enfin, l'évolution d'un pemphigus vulgaire vers un pemphigus végétant ou vers des formes superficielles (pemphigus foliacé, pemphigus érythémateux) a été rapportée à plusieurs reprises, posant le problème des rapports physiopathologiques entre ces différentes maladies.

#### Examens complémentaires

##### • Signes biologiques

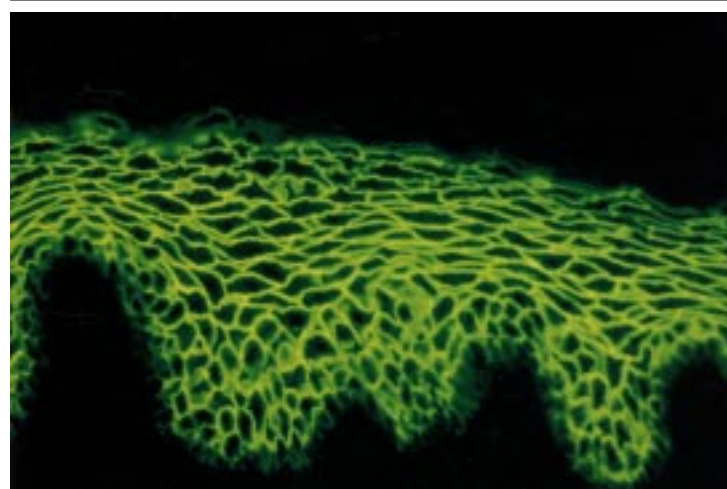
Il n'existe pas de signe biologique simple permettant d'orienter le diagnostic. En revanche, des anomalies du bilan électrolytique doivent être recherchées car elles reflètent les pertes hydroélectrolytiques et protéiques pouvant compliquer la maladie.

##### • Histologie

La recherche de cellules acantholytiques sur le cytodagnostic de Tzanck n'est plus pratiquée car elle ne permet en aucun cas de



5 Histologie de pemphigus vulgaire.



6 Immunofluorescence directe de pemphigus vulgaire ou superficiel.

surseoir à la biopsie et n'apporte rien par rapport à cette dernière. L'examen en histologie standard d'une biopsie pratiquée au niveau d'une lésion bulleuse retrouve un clivage intraépidermique situé le plus souvent au-dessus de la couche basale de l'épiderme dont les kératinocytes sont également séparés les uns des autres, prenant un aspect en « pierre tombale » (fig 5). Ce clivage est parfois visualisé également au niveau des follicules pileux [128]. Il est retrouvé des cellules acantholytiques dans le liquide de bulle. Un infiltrat dermique mixte, le plus souvent modéré et composé de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, est souvent présent. Un infiltrat mastocytaire périvasculaire et péri-pilaire du derme superficiel est retrouvé lorsqu'il est recherché à l'aide de colorations spéciales [131]. L'aspect de spongieuse à neutrophiles souvent observé dans le pemphigus à IgA est parfois également présent dans le pemphigus à IgG.

##### • Immunohistochimie

###### IFD.

L'examen en IFD d'une biopsie réalisée en peau périlésionnelle permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG à la surface des kératinocytes, donnant à l'ensemble un aspect en « maille de filet » ou en « résille » (fig 6). Bien que la desmoglérine 3 (Dsg3) prédomine au niveau des couches basale et suprabasale de l'épiderme, le marquage est retrouvé plus souvent sur toute l'épaisseur de l'épiderme. Plus rarement, il prédomine sur les couches profondes. Des dépôts concomitants de C3 sont observés dans 50 % des cas.

###### IFI.

La recherche d'anticorps circulants dirigés contre la membrane des kératinocytes peut être effectuée sur peau humaine, mais également





7 Marquage de la desmogleine par un sérum de pemphigus vulgaire en immunomicroscopie électronique avec marquage à la peroxydase.

sur d'autres substrats comme la langue de bœuf ou l'œsophage de rat ou de singe, souvent plus sensibles. À la phase active de la maladie, l'IFI a une bonne sensibilité (90 % dans une série étudiée par Krasny en 1987) [120]. Elle constitue de plus un examen quantitatif utile au suivi des malades puisque le titre des anticorps circulants est corrélé à l'activité de la maladie.

#### • IME

L'IME directe avec marquage enzymatique (fig 7) où l'or permet d'objectiver des dépôts d'IgG et parfois de C3 situés sur la partie intercellulaire des desmosomes au niveau de la desmogleine. Elle n'est pas de réalisation courante en raison de la longueur et du coût de la méthode.

#### • Immunotransfert (immunoblot)

L'examen consiste à étudier la réactivité du sérum envers des antigènes kératinocytaires. Ces derniers sont extraits à partir d'épiderme humain ou d'animaux ou à partir de cultures de kératinocytes, puis séparés en fonction de leur poids moléculaire et de leur point isoélectrique par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Cette préparation antigénique est enfin transférée (ou « blottée ») sur une membrane de nitrocellulose, avant d'être incubée avec le sérum à étudier. Si le sérum contient des anticorps reconnaissant un antigène présent sur la membrane, ces anticorps se lient à leur antigène alors que les autres anticorps sont éliminés par lavage. La révélation est faite grâce à l'utilisation d'un anticorps anti-Ig humaine marqué. La position de la bande ainsi révélée permet de déterminer le poids moléculaire de l'antigène reconnu. La plupart des sérums de pemphigus vulgaire reconnaissent, par cette technique, un antigène de 130 kDa correspondant à la Dsg3. Cependant, certains sérums reconnaissent également une bande de 165 kDa correspondant à la Dsg1. Il s'agit le plus souvent de cas de pemphigus vulgaires comportant une atteinte cutanée étendue (cf infra). La production des antigènes du pemphigus sous forme recombinante a permis la mise au point de tests Elisa permettant de détecter les anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3. Ces tests Elisa sont actuellement en cours de commercialisation.

### ■ Pemphigus végétant

#### Tableau clinique

Le pemphigus végétant est une forme clinique de pemphigus vulgaire caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur localisation en regard des grands plis [2, 33]. Il ne représente que 1 à 2 % des cas de pemphigus et peut se présenter sous deux formes : le pemphigus végétant de type Neumann, d'évolution comparable au pemphigus vulgaire, et le pemphigus végétant de type Hallopeau, de meilleur pronostic.

#### • Pemphigus de Neumann

Le pemphigus végétant de Neumann débute par une éruption bulleuse comparable à celle du pemphigus vulgaire. Cependant, sur les érosions postbulleuses se développent secondairement des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes et croûteuses, dont la confluence donne naissance à de vastes placards végétants cernés de lambeaux de décollement épidermique permettant d'évoquer l'origine bulleuse des lésions. Les lésions peuvent être d'emblée végétantes si la phase bulleuse manque. Le signe de Nikolsky est souvent présent. L'évolution se fait vers l'affaissement des lésions qui laissent une plage pigmentée. Les lésions prédominent au niveau des plis, surtout au début de l'évolution, et doivent être recherchées au niveau des plis axillaires, inguinaux, interfessier, sous-mammaire, rétroauriculaire, interdigitaux et ombilical. Un périonyxis est fréquemment retrouvé ainsi qu'un aspect d'hyperkératose des paumes et des plantes. Une atteinte muqueuse est possible, surtout au niveau buccal. Au niveau des lèvres, les végétations sont souvent limitées par de profondes fissures. Au niveau de la langue, on retrouve un aspect scrotal ou cérébriforme du fait de la présence de gros plis séparés par de profonds sillons sur la face dorsale. L'atteinte vulvaire a été décrite [175, 220].

#### • Pemphigus de Hallopeau

Une forme bénigne et pustuleuse de pemphigus végétant dite initialement « pyodermite végétante » a été décrite par Hallopeau [157]. La maladie a également été considérée comme une manifestation infectieuse [63] ou comme une manifestation associée aux entérocrites inflammatoires [48]. Cependant, les données d'IFI et IFI indiquent qu'au moins dans certains cas la pyodermite végétante de Hallopeau constitue bien une variante de pemphigus végétant. Les lésions initiales sont constituées par des pustules reposant sur une base inflammatoire. Les lésions s'étendent de façon centrifuge et peuvent prendre un aspect polycyclique. L'évolution se fait vers des érosions bourgeonnantes et des végétations cernées rapidement par de nouvelles pustules. La régression des lésions laisse une pigmentation brunâtre séquellaire. Les lésions siègent électivement aux plis génitocruraux, au pubis, aux plis sous-mammaires et autour de l'ombilic, mais aussi sur la nuque et dans le cuir chevelu. Un périonyxis est fréquemment rencontré. Une atteinte buccale est possible sous forme de bourgeonnements mamelonnés cernés de sillons. Des complications à type de surdité, d'otalgie, d'otorrhée et de paralysie faciale ont été décrites secondairement à des lésions végétantes développées au niveau du conduit auditif externe et de l'oreille moyenne [82].

#### Examens complémentaires

L'examen histologique d'une lésion cutanée retrouve, d'une part un clivage intraépidermique suprabasal comme dans le pemphigus vulgaire, et d'autre part des lésions spécifiques : hyperacanthose et papillomatose avec renflement en « massue » des bourgeons interpapillaires qui s'enfoncent dans le derme superficiel. Les aspects observés en IF sont identiques à ceux du pemphigus vulgaire [170].

### PEMPHIGUS SUPERFICIELS

Les pemphigus superficiels sont caractérisés par un clivage intraépidermique survenant dans la couche granuleuse. Il en existe différentes formes cliniques. L'archétype est constitué par le pemphigus foliacé dont la forme localisée constitue le pemphigus séborrhéique. Le pemphigus érythémateux y associe des signes de lupus érythémateux. Le pemphigus endémique se rapproche du pemphigus foliacé mais présente des caractéristiques épidémiologiques très particulières constituant un modèle potentiellement informatif sur la ou les étiologies de la maladie.

#### ■ Pemphigus foliacé

Décrit par Cazenave en 1844 [55], il constitue la forme dite sporadique, par opposition à la forme endémique, du pemphigus





8 Lésions de pemphigus superficiel.

superficiel. Il s'agit d'une maladie très rare en France dont l'incidence est inférieure à un cas par million d'habitants et par an.

#### Tableau clinique

Dans sa forme étendue, la maladie réalise un tableau d'érythrodermie desquamative associée à des bulles très superficielles et fugaces. L'évolution se fait souvent en deux temps. La première phase se traduit par l'apparition de bulles très fragiles et très fugaces qui sont de ce fait rarement observées. Les bulles sont rapidement remplacées par des érosions croûteuses, parfois cernées d'un érythème. Les lésions prédominent typiquement sur les zones séborrhéiques (région médiofaciale, cuir chevelu, région présternale et partie supérieure du dos) (fig 8). À ce stade, la maladie peut d'ailleurs simuler une dermite séborrhéique sévère. La seconde phase est caractérisée par la généralisation des lésions en quelques semaines ou quelques mois, le tableau évoluant vers une érythrodermie desquamative suintante et généralisée. Le signe de Nikolsky est positif. À ce stade, les signes fonctionnels sont volontiers intenses, à type de douleur cutanée, avec sensation de cuisson et frissons. L'atteinte muqueuse est très inhabituelle et, lorsqu'elle est présente, se traduit par des érosions buccales très superficielles moins sévères que dans le pemphigus vulgaire. Une atteinte phanérienne est en revanche habituelle. Comme dans le pemphigus vulgaire, des atteintes unguéales non spécifiques avec périonyxis sont rencontrées ainsi que, dans certains cas, une alopécie. Des formes cliniques<sup>[66]</sup> hyperpigmentées et verruqueuses ont également été décrites. L'évolution de la maladie est chronique. Il est classique de considérer le pemphigus foliacé comme ayant un pronostic favorable du fait d'une bonne réponse au traitement. Il apparaît en fait qu'il s'agit d'une maladie sévère dont le pronostic et la sensibilité aux différents traitements sont comparables à ce qui est observé au cours du pemphigus vulgaire<sup>[64]</sup>.

#### Examens complémentaires

##### • Signes biologiques

Une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE sont parfois retrouvées, mais ces signes sont peu spécifiques.

##### • Histologie

Au stade initial de la maladie, il est observé un clivage intraépidermique par acantholyse, situé sous la couche cornée ou dans la granuleuse. Un infiltrat dermique superficiel très discret contenant des polynucléaires éosinophiles peut être observé. À la phase érythrodermique apparaît une parakératose associée à un œdème interkératinocytaire avec un infiltrat dermique et une exocytose de polynucléaires éosinophiles.

##### • Immunohistochimie

L'aspect obtenu en IFD et IFI est le plus souvent similaire à celui observé dans les pemphigus profonds. Plus rarement, le marquage de la SIC prédomine dans les couches superficielles de l'épiderme.

##### • Immunotransfert

Les sérums de patients atteints de pemphigus superficiel contiennent des anticorps dirigés contre la Dsg1 dont le poids moléculaire est de 165 kDa<sup>[179]</sup>. Cependant, la sensibilité de l'immunoblot pour la détection des anticorps anti-Dsg1 est inférieure à 50 %. Ceci s'explique probablement par le fait que la technique réalisée en condition dénaturante modifie les épitopes conformationnels reconnus par les anticorps anti-Dsg1. Les techniques Elisa, utilisant la Dsg1 recombinante de conformation proche de la protéine native, ont une sensibilité bien meilleure pour la détection de ces anticorps (> 95 %).

#### ■ Pemphigus endémique (« fogo selvagem »)

Le pemphigus endémique se rapproche du pemphigus foliacé par sa présentation clinique et paraclinique. Il sévit avec une prévalence très augmentée dans certaines régions du monde et présente des caractéristiques épidémiologiques très particulières, en touchant en particulier des adultes jeunes et des enfants.

#### Épidémiologie

Le pemphigus endémique a été décrit initialement dans certaines régions du Brésil où il est connu depuis des siècles, sous le nom de *fogo selvagem* (« feu sauvage ») en référence à la symptomatologie fonctionnelle ressentie par les Indiens atteints par la maladie<sup>[81]</sup>. Le pemphigus endémique « brésilien » sévit en fait dans une zone plus vaste que le seul Brésil, et des foyers de la maladie sont connus dans plusieurs pays d'Amérique centrale (Paraguay, Argentine, Bolivie, Pérou, Salvador, Colombie<sup>[177, 178]</sup>). Tous les foyers décrits sont situés dans des régions partageant des caractéristiques géographiques précises ; elles sont situées entre les 40° et 60° degrés de longitude, et les 5° et 25° degré de latitude entre 400 et 1 000 m d'altitude, ce qui correspond aux zones subtropicales<sup>[177, 178]</sup>. De plus, la zone d'endémie correspond à l'habitat d'une mouche, la simulie (*borrachudo* ou *simulium pruinosum*)<sup>[135]</sup>. Il est intéressant de noter que la maladie survient essentiellement dans des zones rurales, touchant principalement des agriculteurs ayant un bas niveau de vie et vivant à proximité de cours d'eau. L'incidence de la maladie s'accroît fortement pendant la période des pluies quand la densité d'insectes est la plus élevée, et varie fortement d'une année sur l'autre<sup>[89]</sup>. Dans les zones d'endémie, la maladie peut toucher à la fois les Amérindiens et des sujets d'origine non indienne. L'hypothèse d'un agent infectieux transmis par la simulie a donc été formulée mais reste encore à démontrer. Une étude comparant la répartition des différentes espèces de simulie dans une région d'endémie par rapport aux régions voisines a par ailleurs montré une très nette prédominance de *simulium nigrimanum* dans la zone d'endémie, faisant de cet insecte un vecteur potentiel de la maladie. On note l'absence de transmission interhumaine de la maladie. Si les facteurs d'environnement semblent jouer un rôle important, le fond génétique intervient également. En effet, de nombreux cas familiaux sont observés et une association très forte entre la maladie et certains gènes *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II a pu être démontrée (cf infra). De façon fort intéressante, les gènes de susceptibilité retrouvés chez les non-Amérindiens comme dans plusieurs tribus indiennes partagent une séquence commune sur une région du gène codant une partie de la molécule de classe II, cruciale pour la présentation peptidique. Il apparaît donc clairement que le *fogo selvagem* fait intervenir à la fois des facteurs d'environnement qui restent à préciser, mais qui ne peuvent induire la maladie que sur un terrain génétique de prédisposition. L'hypothèse d'une réaction croisée initiée par un agent infectieux transmis par la simulie et ne pouvant se développer que chez les sujets porteurs des molécules HLA de classe II pouvant présenter l'antigène est avancée, mais des explorations complémentaires sont nécessaires pour la documenter<sup>[89]</sup>.

#### Tableau clinique

Les aspects cliniques rencontrés sont relativement variables d'un patient à l'autre<sup>[66]</sup>. La lésion élémentaire est constituée par une bulle claire très superficielle ou une vésicule, qui se rompt pour laisser

place à une érosion superficielle. Les lésions sont douloureuses, à l'origine d'une sensation de cuisson d'où le nom local de la maladie (*fogo selvagem*). La maladie débute souvent au niveau de la tête et du cou, puis au niveau des extrémités sur les régions photoexposées. Le signe de Nikolsky est toujours présent. Il n'existe jamais de lésion muqueuse, même dans les formes très étendues. Le plus souvent, la maladie est d'installation progressive, sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, mais des formes aiguës sont également possibles sous forme d'une éruption bulleuse rapidement extensive se généralisant en 1 à 3 semaines. On décrit deux formes principales de la maladie : la forme localisée ou fruste et la forme généralisée. Curieusement, alors même que les anticorps anti-Dsg1 sont pathogènes, il n'existe pas de transmission materno-fœtale de la maladie [184].

- *Forme localisée (forme fruste)*

Les lésions initiales sont habituellement constituées par des vésicules se rompant facilement pour laisser place à des érosions superficielles et croûteuses. Dans certains cas, les lésions prennent l'aspect de papules ou de plaques érythématoviolacées distribuées sur les zones séborrhéiques de la face et du tronc. Certaines plaques peuvent prendre un aspect kératosique, proche du lupus discoïde mais sans kératose folliculaire ni atrophie ou hypopigmentation. Si la photodistribution des lésions et l'aspect proche du lupus discoïde ont fait parler de syndrome de Senear-Usher par analogie au pemphigus érythémateux, cependant il n'est jamais observé de signe de lupus sur les biopsies et les facteurs antinucléaires (FAN) sont toujours négatifs, ce qui fait préconiser l'abandon de cette terminologie. Ces formes localisées peuvent ne pas s'étendre pendant plusieurs mois ou années, voire régresser spontanément. Cependant, chez certains patients, les lésions vont s'étendre progressivement et évoluer vers la forme généralisée.

- *Forme généralisée*

La forme généralisée peut elle-même prendre différents aspects. La forme la plus aiguë est la forme bulleuse, caractérisée par la prédominance des lésions vésiculobulleuses par rapport aux lésions desquamatives ou kératosiques. Cette éruption diffuse survient volontiers brutalement et peut s'associer à des signes généraux avec fièvre, arthralgies et altération de l'état général. Les vésicules peuvent se grouper pour former des figures circinées ou annulaires. En l'absence de traitement, les lésions deviennent pustuleuses. En cas de surinfection herpétique, il existe un risque de syndrome de Kaposi-Juliusberg. La seconde forme est constituée par une érythrodermie desquamative, formée par la confluence des érosions superficielles qui deviennent croûteuses et suintantes. Dans cette forme, il existe un risque important de surinfection herpétique, mais aussi dermatophytique. L'atteinte des phanères est fréquente sous forme d'alopécie, de chute des cils, des sourcils et des poils, ou de dystrophies unguéales (ongles jaunes et cannelés ou signe de Vetra) [88]. La troisième forme est la forme kératosique et correspond à la généralisation des plaques kératosiques rencontrées dans la forme localisée.

Une évolution pigmentogène est souvent observée au cours du *fogo selvagem*. Elle constitue un bon signe de rémission de la maladie. La pigmentation peut être limitée aux zones précédemment atteintes ou être diffuse. Cette pigmentation peut modifier considérablement le phototype des patients, les caucasiens devenant mulâtres, les mulâtres devenant noirs et les noirs prenant une coloration gris-bleu.

## Examens complémentaires

- *Histologie*

Le clivage est intraépidermique sous-corné, l'acantholyse pouvant se produire soit directement au-dessus de la couche granuleuse, soit directement au sein de cette dernière. Des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles en exocytose sont fréquemment retrouvés au sein du décollement. Dans la forme chronique, des images d'hyperacanthose, d'hyperkératose parakératosique et de

papillomatose associées aux signes d'acantholyse sont retrouvées au sein des plaques. Dans les formes hyperpigmentées, il est observé une incontinence pigmentaire importante ainsi qu'une prolifération mélanocytaire modérée.

L'aspect observé en microscopie électronique s'accorde avec les connaissances récemment acquises sur le niveau d'expression de la Dsg1 au niveau des différentes couches de l'épiderme et sur la pathogénicité des anticorps anti-Dsg1, puisque si le clivage survient au niveau de la couche granuleuse, il est observé, à des degrés variables, une perte d'adhésion interkératinocytaire sur toute la hauteur de l'épiderme, y compris sur les faces latérales des kératinocytes basaux. L'acantholyse est de plus en plus marquée des couches basales vers la couche granuleuse, et il est observé parallèlement une désorganisation des desmosomes et une rétraction des filaments intracellulaires autour du noyau.

- *Immunohistochimie*

En IFD, il est retrouvé des dépôts intercellulaires d'IgG et de C3 identiques à ceux observés dans le pemphigus foliacé et dans le pemphigus vulgaire, mais prédominant parfois dans les couches superficielles de l'épiderme. Ces anticorps sont retrouvés dans le sérum en IFI [185].

- *Immunotransfert*

Comme dans le pemphigus foliacé, les anticorps présents dans le sérum des patients sont dirigés contre la Dsg1 [166]. Des anticorps dirigés contre les desmocollines (Dsc) sont également parfois détectés [69].

## Évolution

La mortalité spontanée avant l'avènement des corticoïdes était de 40 à 60 %, avec un taux de rémission spontanée de 20 % [66]. La mortalité actuelle est de l'ordre de 10 %, liée surtout aux complications des traitements et aux surinfections herpétiques. Classiquement, la maladie répond bien à la Disulone® et aux corticoïdes chez la majorité des patients [66].

## ■ Pemphigus tunisien

Plus récemment, il a pu être mis en évidence qu'en Tunisie le pemphigus présentait des caractéristiques épidémiologiques particulières [30, 31], le rapprochant à certains égards du pemphigus brésilien. Son incidence est en effet sensiblement augmentée (6,7 cas par an et par million d'habitants contre 1,7 cas par million d'habitants et par an en France) avec une prédominance des formes superficielles (61 % des cas) [107]. Ces pemphigus touchent significativement plus les femmes avec un sex-ratio F/M de 4,1 (contre 1,2 en France). Alors que l'incidence de la maladie croît avec l'âge en France, l'incidence est plus élevée chez les femmes jeunes en Tunisie, l'incidence du pemphigus foliacé atteignant 15,5 cas par an et par million d'habitants chez les femmes de 25 à 34 ans. La maladie est retrouvée avec une plus grande fréquence dans les zones rurales chez des sujets vivant dans des conditions socioéconomiques modestes, mais aucun cas familial n'a pu être retrouvé. Il existe donc des similitudes marquées entre le pemphigus endémique brésilien et le pemphigus tunisien puisqu'il s'agit, dans les deux cas, de pemphigus superficiels touchant avec une incidence accrue des sujets jeunes vivant dans des conditions modestes en zone rurale. Cependant, dans la forme tunisienne, il existe une prédominance féminine non retrouvée dans la forme brésilienne. De plus, les cas familiaux, fréquents au cours du pemphigus endémique brésilien, ne sont pas observés en Tunisie où la maladie touche exceptionnellement les enfants. Les facteurs étiologiques, qu'ils soient génétiques (étude HLA) ou environnementaux, restent à préciser dans cette forme particulière de la maladie.

## ■ Pemphigus érythémateux ou pemphigus séborrhéique de Senear-Usher

Le pemphigus érythémateux a été décrit en 1926 par Senear et Usher [194]. Il s'agit d'une forme de pemphigus superficiel combinant des signes cliniques et biologiques de pemphigus et de lupus [57, 129].

## Épidémiologie

La maladie survient à tout âge et touche un peu plus fréquemment les femmes que les hommes, sans prédilection de race. Le pemphigus érythémateux représenterait environ 8 % des cas de pemphigus [19].

## Signes cliniques

Les lésions bulleuses ou postbulleuses habituellement rencontrées dans le pemphigus superficiel sont souvent absentes dans le pemphigus érythémateux. Elles sont remplacées par des plaques bien limitées, érythémateuses, hyperkératosiques, squameuses et croûteuses, siégeant préférentiellement sur les zones séborrhéiques (régions présternale, interscapulaire, médiofaciale, cuir chevelu) mais pouvant s'étendre au-delà. Sur le visage, les lésions peuvent prendre une disposition en « loup » caractéristique du lupus (atteinte de la région malaire et des ailes du nez). Le prurit est fréquent. Une atteinte muqueuse est parfois retrouvée sous forme d'une stomatite érosive, mais elle est très rare. Le signe de Nikolsky est habituellement présent. Les lésions sont classiquement photosensibles. En résumé, les aspects rencontrés correspondent à une transition entre des lésions postbulleuses, des lésions de dermatite séborrhéique et des lésions lupiques, et peuvent au demeurant se modifier au cours du temps dans l'une ou l'autre de ces directions. L'état général est longtemps conservé. Les lésions peuvent laisser une pigmentation séquellaire. Des formes atypiques à type de verrues séborrhéiques ou de kératoses séborrhéiques plus ou moins étendues ont été décrites. La recherche d'une étiologie médicamenteuse doit être systématique dans la mesure où plusieurs cas, induits notamment par la pénicillamine, ont été rapportés [9].

## Examens complémentaires

### • Histologie

Histologiquement, le pemphigus érythémateux se caractérise par une fente acantholytique sous-cornée ou au sein de la couche granuleuse associée à un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel [98]. Cet infiltrat est le plus souvent polymorphe et contient volontiers des polynucléaires éosinophiles.

### • Examens immunologiques

L'examen en IFD d'une biopsie réalisée en peau périlésionnelle retrouve des dépôts d'IgG associés dans 50 % des cas à des dépôts de C3, au niveau de la SIC [57]. L'aspect est le plus souvent indistinguishable de celui rencontré dans le pemphigus vulgaire. Des dépôts granuleux d'IgG et de C3 sur la jonction dermoépidermique (bande lupique) sont retrouvés sur 80 % des biopsies de peau saine réalisées en zone photoexposée et dans 20 à 40 % des cas en zone non photoexposée. L'examen en IFI des sérums de patients permet d'objectiver la présence d'anticorps anti-SIC dans 80 à 100 % des cas. La recherche de facteurs antinucléaires est positive dans 30 à 90 % des cas suivant les études. Une augmentation de la vitesse de sédimentation et la présence d'un facteur rhumatoïde sont parfois notées. En revanche, la positivité du *venereal disease research laboratory* (VDRL) ainsi que la présence d'anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN) natif et antiantigènes solubles n'ont jamais été rapportées. L'association du pemphigus érythémateux avec un véritable lupus systémique a cependant été rapportée à quelques reprises.

## Évolution

L'évolution de la maladie est habituellement chronique, faite de poussées et de rémissions. Les lésions laissent à chaque poussée des taches pigmentées séquellaires. La maladie peut rester localisée ou évoluer vers une forme étendue à type de pemphigus foliacé ou, plus rarement, de pemphigus vulgaire.

## Lupus érythémateux aigu bulleux : un diagnostic différentiel

Le pemphigus érythémateux doit être distingué du lupus aigu bulleux sur différents arguments. Dans le lupus bulleux, le clivage est situé au niveau de la jonction dermoépidermique. L'infiltrat

dermique est essentiellement constitué de polynucléaires neutrophiles. En IFD, il est retrouvé des dépôts granuleux ou linéaires d'IgG (mais parfois aussi d'IgA et de complément) le long de la jonction dermoépidermique, mais en aucun cas au niveau de la SIC. De la même façon, en IFI, le sérum des patients ne marque que la membrane basale épidermique. En immunoblot, on retrouve parfois des anticorps dirigés contre le collagène VII. Enfin, l'IME directe et indirecte, lorsqu'elle est pratiquée, permet de montrer des dépôts d'anticorps situés dans la zone des fibrilles d'ancrage (sublamina densa).

## NOUVELLES FORMES DE PEMPHIGUS

À côté des pemphigus classiques, profonds et superficiels, trois nouveaux variants ont été décrits depuis les années 1970 : le pemphigus herpétiforme, le pemphigus à IgA et le pemphigus paranéoplasique [183].

### ■ Pemphigus herpétiforme

Les premiers cas de pemphigus herpétiforme ont été décrits en 1955 sous le nom de « dermatite herpétiforme avec acantholyse », mais c'est Jablonska et al qui individualiseront cette entité en 1975 [102]. La maladie se caractérise par une présentation clinique proche de la dermatite herpétiforme avec en particulier un prurit important, histologiquement par une spongiose à éosinophiles et/ou neutrophiles, par une IFD de type pemphigus et enfin par sa sensibilité à la Disulone®.

## Épidémiologie

Le pemphigus herpétiforme est une maladie très rare. Depuis la description du cas princeps, une quarantaine d'autres cas ont été rapportés. Il représente environ 7 % des pemphigus et survient entre 30 et 80 ans (âge moyen : 65 ans) sans prédominance de sexe.

## Clinique

L'aspect initial de l'éruption est volontiers trompeur et la maladie est souvent prise initialement pour une dermatite herpétiforme, ou plus rarement pour une pemphigoïde bulleuse ou une dermatose à IgA linéaire. En effet, les lésions initiales sont souvent constituées de plaques urticariennes ou de lésions érythémateuses, voire érythématosquameuses, souvent circonscrites, associées à des vésicules ou des bulles et prenant volontiers une disposition herpétiforme. Les lésions siègent essentiellement sur le tronc mais peuvent également atteindre les membres, de façon symétrique. Un prurit, souvent intense, est fréquemment retrouvé. Une atteinte muqueuse, essentiellement buccale, n'a été rapportée que dans quatre cas. Le signe de Nikolsky est inconstant. L'évolution de la maladie est lente et ce n'est que secondairement qu'apparaissent des signes cliniques typiques de pemphigus superficiel ou vulgaire. Il a été décrit, à l'inverse, un cas de pemphigus vulgaire évoluant secondairement vers un tableau de pemphigus herpétiforme.

## Examens complémentaires

### • Biologie

Une hyperéosinophilie est fréquemment retrouvée.

### • Histologie

La caractéristique principale du pemphigus herpétiforme est la présence d'une spongiose à éosinophiles. Cet aspect, décrit en 1968 par Emmerson, correspond à l'exocytose de polynucléaires éosinophiles dans l'épiderme, associée à une spongiose pouvant former des vésicules. Cette image histologique n'est pas spécifique et peut se rencontrer dans les lésions précoces de pemphigus. Cependant, elle est plus fréquemment associée à des lésions cliniques dermatite herpétiforme-like. Dans les lésions de pemphigus herpétiforme, l'acantholyse est le plus souvent discrète. Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles est parfois également observé. Une



étude récente a montré que l’infiltrat inflammatoire était à prédominance de polynucléaires éosinophiles dans 20 % des cas, de polynucléaires neutrophiles dans 20 % des cas et mixte dans 60 % des cas. L’aspect histologique varie en fonction de l’évolution des lésions cutanées et un aspect typique de pemphigus n’apparaît que secondairement, illustrant l’intérêt de répéter les biopsies. Le niveau de clivage peut être sous-corné ou suprabasal, exceptionnellement sous-épidermique. Des microabcès à neutrophiles au niveau des papilles dermiques sont exceptionnellement rencontrés.

• Examens immunologiques

Dans la mesure où la présentation clinique et les aspects histologiques sont le plus souvent atypiques, ce sont les explorations immunopathologiques qui fournissent les meilleurs arguments en faveur du diagnostic de pemphigus herpétiforme. L’examen en IF d’une biopsie périlésionnelle montre constamment des dépôts intercellulaires d’IgG, prédominant parfois aux couches superficielles de l’épiderme et associés à des dépôts de C3 dans 50 % des cas et d’IgA dans 25 % des cas. Des anticorps circulants ne sont détectés qu’inconstamment (entre 30 et 60 % des cas) en IFI. Ces anticorps, comme les anticorps déposés in vivo, sont le plus souvent d’isotype IgG4. Comme décrit dans le paragraphe physiopathologie, des anticorps anti-Dsg1 sont parfois mis en évidence en immunoblot, et exceptionnellement des anticorps anti-Dsg3. En Elisa, ces anticorps sont plus fréquemment détectés, avec une nette prédominance d’anticorps anti-Dsg1 faisant du pemphigus herpétiforme une variante de pemphigus superficiel ou, plus rarement, de pemphigus profond.

Évolution

Le pemphigus herpétiforme est classiquement de bon pronostic. La maladie répond habituellement bien au traitement par Disulone® seule ou en association à de faibles doses de corticoïdes qui permettent l’obtention d’une rémission durable. Cependant, un certain nombre de cas évoluent vers des pemphigus superficiels ou plus rarement vulgaires et nécessitent le recours aux traitements habituels de ces formes de pemphigus. La présence d’anticorps circulants constituerait un facteur de résistance au traitement.

■ Pemphigus à IgA

Il est traité dans le chapitre pustulose sous-cornée [144].

■ Pemphigus paranéoplasique

Historique. Définition

Cette nouvelle variété de pemphigus a été décrite en 1990 par Anhalt à partir de cinq observations [22]. Depuis, une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature et de nombreux travaux, tant cliniques qu’expérimentaux, sont venus confirmer le bien-fondé de l’individualisation de cette nouvelle entité [105]. Le diagnostic est porté sur la coexistence de critères cliniques, histologiques et immunologiques ainsi que sur l’association à une néoplasie le plus souvent à type d’hémopathie lymphoïde (tableau I) [156]. Cependant, aucun signe pris isolément n’est véritablement discriminant par rapport au pemphigus vulgaire et l’on attache une importance particulière à l’identification d’anticorps dirigés contre un complexe protéique composé de diverses protéines de la famille des plakines, associées aux Dsg1 et 3.

Épidémiologie

Le pemphigus paranéoplasique est une maladie très rare. Il a cependant été décrit dans de nombreux pays. Il touche le plus souvent des adultes d’âge moyen (âge moyen 60 ans) mais quelques cas pédiatriques ont également été rapportés.

Présentation clinique

L’éruption se caractérise par son polymorphisme et associe grossièrement des signes de pemphigus, d’érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse [21]. Des formes lichénoïdes sont également

Tableau I. – Critères diagnostiques de pemphigus paranéoplasique (PPN). Diagnostic de PPN : trois critères majeurs ou deux critères majeurs et un critère mineur (d’après Camisa et al [53]).

Critère majeurs	Critères mineurs
Éruption cutanéomuqueuse polymorphe	Présence d’une acantholyse
Néoplasie associée	Marquage de la SIC et de la JDE en IFD
Complexe paranéoplasique en IB	IFI positive sur vessie de rat

IB : immunoblot ; SIC : substance intercellulaire ; JDE : jonction dermoépidermique ; IFD : immunofluorescence directe ; IFI : immunofluorescence indirecte.



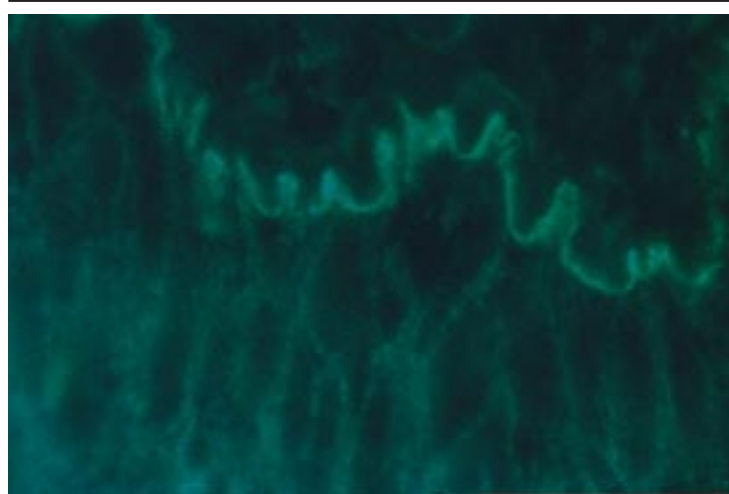
9 Lésions de pemphigus paranéoplasique.

décrites. L’atteinte muqueuse, souvent initiale, est quasi constante, et parfois même constitue la seule symptomatologie [108]. Elle se rapproche des lésions observées au cours des pemphigus vulgaires ou des érythèmes polymorphes graves (fig 9). Il s’agit d’érosions traînantes et douloureuses pouvant toucher l’ensemble de la cavité buccale, à l’origine d’une dysphagie [39]. Comme dans l’érythème polymorphe, elles sont parfois associées à une chéilite érosive, touchant le versant externe des lèvres. Une atteinte conjonctivale, à type de conjonctivite pseudomembraneuse, de même que des érosions génitales sont fréquemment associées à l’atteinte buccale. L’évolution cicatricielle des lésions oculaires peut être à l’origine d’un symblépharon. Les lésions muqueuses peuvent atteindre le pharynx, les fosses nasales, le larynx ainsi que les muqueuses œsophagienne et intestinale. Elles sont particulièrement traînantes et résistantes au traitement. Enfin, une atteinte de la muqueuse respiratoire a été récemment décrite, à l’origine d’un tableau de bronchiolite obstructive oblitérante entraînant une défaillance respiratoire souvent létale [162, 195]. Les lésions cutanées sont polymorphes et peuvent comporter des lésions bulleuses acrales en « cocarde », proches de l’érythème polymorphe, des lésions bulleuses prurigineuses siégeant en peau urticarienne évocatrice de pemphigoïde bulleuse, ou des bulles fragiles avec signe de Nikolsky, comme dans le pemphigus. Enfin, le tableau clinique peut simuler un lichen ou un lichen plan pemphigoïde [53], voire comporter des lésions psoriasiformes [28]. Un cas associant un acanthosis nigricans a été rapporté [122].

Examens complémentaires

• Histologie

Une acantholyse est retrouvée comme dans les autres formes de pemphigus. Elle est le plus souvent suprabasale, mais est parfois



**10** Marquage de la vessie de rat en immunofluorescence indirecte par un sérum de pemphigus paranéoplasique.

située plus superficiellement au niveau du stratum spinosum. S'y associe habituellement des signes de souffrance kératinocytaire identiques à ceux observés au cours des érythèmes polymorphes graves : vacuolisation des kératinocytes basaux et nécroses kératinocytaires plus ou moins étendues. On retrouve également un infiltrat dermique superficiel composé de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes ayant parfois tendance à l'exocytose, pouvant s'associer à un certain degré de spongiose. Si ces signes histologiques sont évocateurs, aucun n'est cependant spécifique du pemphigus paranéoplasique<sup>[108]</sup>. L'étude en microscopie électronique d'un fragment de peau périlleuse, de réalisation non systématique, retrouve une acantholyse des kératinocytes basaux ainsi que des signes de souffrance, voire de nécrose kératinocytaire.

#### • Immunologie

##### IF.

L'examen en IF d'une biopsie périlésionnelle objective des dépôts interkératinocytaires d'IgG et de C3 parfois difficiles à distinguer lorsque la nécrose kératinocytaire est extensive<sup>[28]</sup>. La fluorescence est souvent plus épaisse que celle observée au cours du pemphigus vulgaire. Elle est habituellement discontinue, associée à une fluorescence intracytoplasmique et à des dépôts granuleux de C3 ou, plus rarement, d'IgG le long de la membrane basale, souvent discontinus. L'examen des sérums en IFD sur les substrats habituels (peau humaine, langue de bœuf, œsophage de singe) montre un marquage de la SIC parfois isolé ou associé à un marquage de la membrane basale<sup>[110]</sup>. Du fait de la présence d'anticorps antidesmoplakines (anti-DSPK), les sérums de patients marquent en IFI des substrats habituellement non marqués par les sérums de pemphigus vulgaire ou superficiel : vessie de rat (qui est le substrat le plus sensible et le plus spécifique<sup>[108]</sup>) (fig 10), intestin grêle, foie (canalicules biliaires) ou myocarde de rat (stries scalariformes). L'examen en IME d'un fragment de peau périlésionnelle montre des dépôts d'IgG et de C3 sur les desmosomes ainsi que sur les hémidesmosomes<sup>[110]</sup>. Au niveau des desmosomes, le marquage intéresse à la fois la desmogleine et les plaques desmosomales.

##### Immunoblot et Elisa.

L'examen des sérums en immunoblot ou en immunoprécipitation montre la présence d'anticorps dirigés contre un complexe antigénique<sup>[22, 92, 105]</sup> comportant un antigène de 250 kDa correspondant à la DSPK1<sup>[168]</sup>, un antigène de 230 kDa correspondant à l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1)<sup>[207]</sup>, deux antigènes de 210 kDa correspondant à la DSPK2 et à l'envoplakine (ENV), un antigène de 190 kDa correspondant à la périplakine (PPL), un antigène de 170 kDa non identifié, un antigène de 160 kDa correspondant à la Dsg1 et un antigène de 130 kDa correspondant à la Dsg3<sup>[113, 117, 188]</sup>. Les anticorps le plus fréquemment retrouvés sont les anticorps dirigés contre l'ENV et la

PPL ; les anticorps anti-DSPK, anti-BPAG1 et anti-Dsg3 étant plus rarement identifiés. Les anticorps anti-Dsg1 sont exceptionnellement individualisés avec ces techniques<sup>[110, 143]</sup>. L'utilisation de techniques Elisa a permis d'objectiver la présence d'anticorps anti-Dsg3 dans 100 % des sérums et celle des anticorps anti-Dsg1 dans 65 % des cas<sup>[16]</sup>. Les anticorps anti-DSPK ne sont pas spécifiques du pemphigus paranéoplasique puisqu'ils peuvent également être détectés dans des sérums de patients atteints d'érythème polymorphe ou de pemphigoïde bulleuse.

#### Tumeurs associées et pronostic

Le pemphigus paranéoplasique est toujours associé à une prolifération tumorale, le plus souvent maligne, précédant habituellement la découverte du pemphigus. L'association la plus fréquente se fait avec les proliférations lymphoïdes (lymphomes non hodgkiniens : 42 %)<sup>[108]</sup>, leucémie lymphoïde chronique (29 %) et maladie de Waldenström (6 %), thymome (6 %), tumeur de Castleman (10 %) mais d'autres types de tumeurs ont été décrites (sarcome, adénocarcinome colique et pancréatique, maladie de Hodgkin...) <sup>[211]</sup>. Le type de cancer associé au pemphigus paranéoplasique semble donc relativement spécifique, vue leur rareté dans la population générale (thymome, maladie de Castleman). Une observation de pemphigus néoplasique induit par le traitement par interféron alpha au cours d'une maladie de Waldenström a été rapportée<sup>[114]</sup>. Le rôle inducteur de la radiothérapie a également été discuté.

Le pronostic de la maladie est extrêmement péjoratif, à la fois du fait du cancer associé et de la sévérité et de la résistance au traitement des lésions muqueuses<sup>[22, 53]</sup>. Le décès survient en moyenne 9 mois après le diagnostic de la maladie, le plus souvent par sepsis et défaillance respiratoire. Seuls quelques cas de survie prolongée ont été rapportés. Les pemphigus associés à des lymphomes sont parfois améliorés par les polychimiothérapies utilisées chez ces patients et ce d'autant qu'elles contiennent de fortes doses de corticoïdes. Cependant, même en cas de rémission de la maladie sous-jacente, le pemphigus nécessite habituellement la poursuite de la corticothérapie générale. En cas de thymome associé, la thymectomie semble avoir eu, dans certains cas, un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Il en va de même pour les formes localisées de maladie de Castleman.

#### Autres formes de pemphigus associés à des néoplasies

Il convient de distinguer le pemphigus paranéoplasique qui constitue une entité autonome présentant un profil clinique, histologique, immunologique et un pronostic distincts, des autres pemphigus pouvant occasionnellement être associés à une néoplasie. L'augmentation de la fréquence des néoplasies dans plusieurs séries relativement anciennes<sup>[153, 225]</sup> semble correspondre le plus souvent à des hémopathies (leucémie lymphoïde chronique [LLC], lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, histiocytose maligne, mycosis fongoïde) et un certain nombre de cas correspondaient probablement à des pemphigus paranéoplasiques. Les tumeurs solides (le plus souvent sein, poumon et peau, mais tous les organes peuvent être touchés : foie, ovaire, utérus, tractus urinaire, œsophage, estomac, pancréas, rectum, tumeur carcinoïde, système nerveux, muscle...) sont le plus souvent associées à des pemphigus vulgaires, plus rarement à des pemphigus superficiels et exceptionnellement à des pemphigus paranéoplasiques<sup>[108]</sup>. Les thymomes sont observés à la fois chez les patients atteints de pemphigus foliacé, érythémateux et vulgaire. La plupart des patients porteurs d'une tumeur non thymique voient leur pemphigus se développer avant que le diagnostic de cancer ne soit fait, alors que les thymomes se développent, dans la majorité des cas, avant que n'apparaisse le pemphigus. Dans certains cas, le pemphigus apparaît même après thymectomie. Il est souvent associé à une myasthénie<sup>[225]</sup>. Cette association entre pemphigus et cancer pose un certain nombre de questions quant aux mécanismes physiopathologiques pouvant relier la pathologie auto-immune à la pathologie tumorale. Une hypothèse repose sur le développement d'une réaction antitumorale croissant avec les antigènes kératinocytaires. Alternativement, une

Tableau II. – Médicaments inducteurs de pemphigus.

Dérivés thiolés		Dérivés pyrazolés	Antibiotiques
Captopril Mercaptopropionylglycine Piroxicam Pyritinol Thiamazole Thiopyridoxine Thiopronine Sels d’or (thiomalaté de soude)		Phénylbutazone Aminopyrine Azapropazone Aminophénazone Oxyphénylbutazone Noramidopyrine	Ampicilline Amoxicilline Céfalexine Ceftazidime Éthambutol Isoniazide Rifampicine
Immuno-modulateurs	Anticoagulants	Dérivés nitrés	Divers
IL2 IFN alpha 2a IFN bêta	Acénocoumarol	Trinitate d’isosorbide	Héroïne Isotrétinoïne Lévodopa Lysine acétylsalicylate Phénobarbital Progestérone Propranolol Énalapril

IL2 : interleukine 2 ; IFN : interféron.

anomalie de régulation du cycle cellulaire (anomalie de l’apoptose par exemple) pourrait à la fois être à l’origine d’une prolifération tumorale et d’un défaut d’élimination de clones lymphocytaires autoréactifs. Enfin, on ne peut exclure qu’une partie des cancers associés au pemphigus soit partiellement liée aux traitements immunosuppresseurs utilisés pour traiter le pemphigus.

PEMPHIGUS MÉDICAMENTEUX (PEMPHIGUS INDUITS)

■ Définitions

Le premier cas de pemphigus induit par la prise de pénicillamine a été décrit en 1969 par Degos. Depuis, plus de 200 cas ont été publiés, particulièrement en Italie par Ruocco et en Israël par Brenner [190, 218]. Ces auteurs proposent de distinguer deux catégories distinctes de pemphigus médicamenteux :

- les *pemphigus induits*, pour lesquels le médicament inducteur joue un rôle majeur dans la survenue de la maladie ; ces cas sont souvent de gravité modérée et régressent spontanément à l’arrêt du médicament inducteur ;
- les *pemphigus auto-immuns* déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse ; ces cas se présentent et évoluent comme des pemphigus classiques, le médicament n’intervenant que dans le déclenchement du processus auto-immun sur un terrain génétiquement prédisposé [155].

■ Physiopathologie

Terrain génétique

Une étude récente a montré que les pemphigus médicamenteux étaient associés aux mêmes allèles HLA de prédisposition que les pemphigus auto-immuns [146].

Médicaments inducteurs

Il peuvent être séparés en deux groupes (tableau II) comportant les médicaments thiolés d’une part et non thiolés d’autre part [20].

• Médicaments thiolés

La plupart des médicaments inducteurs de pemphigus comportent des groupements thiolés. Certains portent directement un thiol dans leur formule (pénicillamine, captopril, bucillamine, thiopronine), alors que d’autres comportent soit un pont disulfure pouvant être réduit (pyritinol, sels d’or), soit un groupement soufré pouvant être métabolisé en thiol (pénicilline, céphalosporine, piroxicam).

• Médicaments non thiolés

Certains médicaments inducteurs ne comportent cependant aucun groupement soufré (pyrazolone, énalapril). Dans la structure

chimique de ces médicaments sont retrouvés des groupements amides [189], également présents sur les pénicillines, les céphalosporines et le captopril, et probablement responsables de leur action acantholytique. Une étude récente semble indiquer qu’ils sont plus fréquemment en cause que les médicaments thiolés, pourtant beaucoup plus étudiés.

Mécanismes d’action des médicaments

L’induction d’une acantholyse par les médicaments fait probablement intervenir à la fois un mécanisme biochimique et l’induction d’une réponse auto-immune, les deux mécanismes ne s’excluant pas mutuellement [189]. En effet, il a pu être montré, sur de la peau humaine en culture, que l’adjonction de médicaments inducteurs (comme la cantharidine) était capable d’induire une acantholyse. Le degré d’acantholyse semble dépendre de la stabilité du groupe thiol du médicament testé, mais varie également d’un explant cutané à l’autre, en accord avec le fait que seuls certains patients exposés au médicament développeront un pemphigus [189]. Cette action directement acantholytique permet d’expliquer les cas de pemphigus induit dans lesquels il n’est pas retrouvé d’anticorps antiépiderme. Différents mécanismes ont été évoqués. La fixation du médicament à la surface des kératinocytes pourrait interférer directement avec les fonctions d’adhésion des cadhérines desmosomales ou activer in situ des enzymes protéolytiques. D’autres enzymes jouant un rôle dans l’adhésion interkératinocytaire comme la transglutaminase kératinocytaire ou la sulfhydryloxydase cutanée pourraient, à l’inverse, être inhibées par certains médicaments inducteurs. Cependant, la plupart des pemphigus médicamenteux sont des pemphigus auto-immuns liés à la présence d’autoanticorps pathogènes, illustrant le rôle de la réponse auto-immune dans la survenue des lésions.

■ Clinique

Les pemphigus médicamenteux se présentent le plus souvent comme des pemphigus idiopathiques, et seule la recherche systématique d’une étiologie médicamenteuse permet de porter le diagnostic. Une enquête médicamenteuse doit être réalisée chez tout malade atteint de pemphigus en tenant compte de l’ensemble des médicaments administrés pendant les mois précédant le diagnostic, y compris les médicaments banals comme les antibiotiques et les antalgiques. Il est souvent difficile d’affirmer le rôle du médicament dans l’induction du pemphigus mais la prudence consiste à arrêter, si possible, tout médicament imputable.

Le délai de survenue des symptômes après le début du médicament inducteur est variable et semble plus important pour les médicaments thiolés (314 jours en moyenne) que pour les non thiolés (128 jours) [47]. Pour les médicaments non thiolés, le pemphigus ou son aggravation peuvent ne survenir que quelques semaines après l’instauration du traitement. La survenue d’une phase prodromique (*toxic prepemphigus rash*) [190], à type de *rash* morbiliforme, urticarien ou annulaire ou à type de prurit généralisé, a parfois été signalée. À la phase d’état, la présentation clinique est hétérogène, mimant souvent un pemphigus idiopathique. Le tableau le plus souvent rencontré est celui de pemphigus érythémateux ou plus rarement foliacé [190]. Cependant, des séries plus récentes indiquent une prédominance de pemphigus profonds (vulgaire ou végétant). Des cas de pemphigus herpétiformes sont également décrits. Les médicaments thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus superficiels (dans deux tiers des cas), avec une atteinte muqueuse dans 18,6 % des cas, alors que les non thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus profonds (dans 85 % des cas) avec une atteinte muqueuse dans 55 % des cas [47]. D’autres manifestations auto-immunes ont été décrites en association au pemphigus médicamenteux au premier rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais aussi la cirrhose biliaire primitive, la myasthénie, des syndromes néphrotiques et le lupus.



## ■ Examens complémentaires

### Histologie

L'aspect rencontré est proche de celui des pemphigus idiopathiques correspondants. Certains auteurs ont essayé d'individualiser des aspects histologiques permettant d'orienter le diagnostic <sup>[116]</sup> ce qui ne sembla pas concluant <sup>[123]</sup>.

Le niveau de clivage peut varier d'une lésion à l'autre et même dans la même lésion chez un même patient. Certains auteurs insistent sur la valeur pronostique de l'immunomarquage à l'aide d'un anticorps anti-Dsg <sup>[213]</sup>. En effet, un aspect en « résille », identique à celui de la peau normale, permet d'espérer une guérison spontanée à l'arrêt du médicament, alors qu'un aspect en « motte », identique à celui observé au cours des pemphigus « idiopathiques », doit faire craindre une autonomisation.

### Examens immunologiques

Les aspects obtenus en IFD sont identiques à ceux rencontrés au cours des pemphigus idiopathiques. Des anticorps circulants sont observés dans environ 70 % des cas, à des titres classiquement modérés. Les antigènes reconnus en immunoblot sont les mêmes que ceux reconnus au cours des pemphigus superficiel ou vulgaire auto-immuns : Dsg1 (165 kDa) et Dsg3 (130 kDa) <sup>[44]</sup>. Dans de rares cas, il n'est pas retrouvé d'autoanticorps dans l'épiderme ni dans le sérum. Ces cas correspondent habituellement aux pemphigus qui régressent spontanément à l'arrêt du traitement.

## ■ Évolution

L'évolution permet de distinguer les pemphigus induits, régressant à l'arrêt du médicament inducteur, et les pemphigus auto-immuns déclenchés par le médicament qui s'autonomisent malgré l'arrêt de ce dernier. Une régression spontanée, plus ou moins rapide, s'observe à l'arrêt du traitement dans 50 % des cas induits par les médicaments thiolés, et dans 15 % des cas induits par les médicaments non thiolés <sup>[47]</sup>. Pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 50 % des pemphigus induits par le captopril régressent spontanément, alors que ce n'est jamais le cas avec l'énalapril. Dans tous les cas, il est raisonnable de contre-indiquer chez ces malades les médicaments thiolés, les pyrazolés et les antibiotiques de type pénicilline, céphalosporine et rifampicine.

## FORMES PARTICULIÈRES DE PEMPHIGUS

## ■ Associations

### Pemphigus et maladies auto-immunes

Un certain nombre de maladies auto-immunes ont été décrites en association aux pemphigus, qu'il s'agisse des pemphigus superficiels ou du pemphigus vulgaire : lupus érythémateux disséminé, PR, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, pelade, thyroïdite auto-immune, anémie hémolytique auto-immune, anticoagulant circulant antifacteur VIII, sclérose en plaques, maladie d'Addison. L'association d'un pemphigus et d'une PR est probablement également liée, chez certains patients, à la prise de D-pénicillamine. Des associations à d'autres maladies bulleuses auto-immunes sont également rapportées, notamment avec la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde cicatricielle. Enfin, des syndromes associant de multiples maladies auto-immunes ont été décrits (pemphigus, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, anticorps antithyroïdiens). Ces associations semblent donc indiquer qu'une anomalie commune de la régulation du système immunitaire peut conduire à différentes maladies auto-immunes. L'association à la myasthénie est particulière puisqu'il existe, dans deux tiers des cas, un thymome <sup>[225]</sup>.

### Pemphigus et virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Quelques cas de pemphigus herpétiforme ou végétant survenant chez des patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont décrits dans la littérature. Ces observations correspondent probablement à des associations fortuites.

## ■ Formes de passage et chevauchement

Des formes de passage entre pemphigus vulgaire et pemphigus superficiel ont été décrites : soit des pemphigus vulgaires évoluant vers des pemphigus superficiels <sup>[101]</sup>, soit, plus rarement, des pemphigus superficiels évoluant vers des pemphigus vulgaires <sup>[208]</sup>. Par ailleurs, un certain nombre de caractéristiques cliniques et histologiques sont communes au pemphigus vulgaire et au pemphigus paranéoplasique qui se présentent tous deux avec des lésions muqueuses sévères et une acantholyse suprabasale <sup>[108]</sup>. Ces formes de passage et ces caractéristiques communes sont à mettre en parallèle avec le chevauchement de la réponse auto-immune, la Dsg3 étant un antigène-cible commun au pemphigus vulgaire et au pemphigus paranéoplasique, et la Dsg1 étant reconnue à la fois par les anticorps de pemphigus superficiel et les anticorps de certains pemphigus vulgaires et de certains pemphigus paranéoplasiques (cf infra).

## ■ Pemphigus et terrain

### Pemphigus de l'enfant

Le pemphigus est une maladie rarissime chez l'enfant si l'on excepte le pemphigus foliacé endémique d'Amérique du Sud. Seuls quelques cas sont décrits dans la littérature chez des enfants d'âge moyen (12 ans). La maladie a également été décrite chez des jumeaux monozygotes, illustrant le rôle important joué par le terrain génétique. Tous les types de pemphigus ont été décrits chez l'enfant (pemphigus vulgaire, pemphigus végétant, pemphigus érythémateux, pemphigus foliacé, pemphigus à IgA, pemphigus herpétiforme, pemphigus paranéoplasique, pemphigus induit) avec cependant, comme chez l'adulte, une prédominance de pemphigus vulgaires. Certains auteurs ont suggéré le rôle des virus du groupe herpès ou du cytomégalovirus (CMV) dans le déclenchement de la maladie, mais ces données demandent à être démontrées. Le pronostic est classiquement considéré comme meilleur car la maladie reste souvent localisée et est parfois sensible aux seuls dermocorticoïdes. En cas de diagnostic tardif, elle peut cependant évoluer vers des formes extensives nécessitant des traitements systémiques (corticoïdes, immunosuppresseurs).

### Pemphigus et grossesse

La survenue d'un pemphigus au cours de la grossesse est une éventualité rare mais possible puisqu'une cinquantaine de cas ont été décrits. La maladie peut survenir à n'importe quel stade de la grossesse ou lors du post-partum. Dans certains cas, le pemphigus récidive à chaque grossesse. Les complications rencontrées sont liées à la fois à la maladie et à son traitement. La mort fœtale survient dans 14 à 27 % des cas <sup>[84]</sup> justifiant donc une surveillance fœtale accrue. Chez les patients atteints de pemphigus vulgaire, il existe un risque de pemphigus néonatal par passage transplacentaire des IgG maternelles. La maladie, qui peut mimer une épidermolyse bulleuse héréditaire, guérit spontanément en 2 à 3 semaines avec l'élimination des anticorps maternels. Curieusement, aucun cas de pemphigus néonatal n'a été décrit au cours du pemphigus superficiel, bien que certains enfants puissent présenter des dépôts interkératinocytaires d'IgG en IFD.

## ■ Pemphigus et facteurs exogènes

### Traumatismes

Plusieurs cas de pemphigus développés sur cicatrices chirurgicales ont été rapportés, faisant parler de phénomène de Köbner. Ces cas étaient soit localisés à la cicatrice, soit s'étendaient au-delà. Ils s'agissait soit de pemphigus apparu de novo, soit de récidives induites par le traumatisme. Un phénomène de Koebner a également été rapporté après peeling, brûlures thermiques et électrocoagulation.

### Radiations

#### • Radiations ionisantes

De rares cas de pemphigus radio-induits sont décrits dans la littérature. Une revue générale récente recense 14 cas directement

provoqués par la radiothérapie et trois cas radioaggravés [65]. Le délai de survenue est de quelques semaines à 1 an. Le siège initial des lésions se situe au niveau de la zone irradiée, puis l'éruption s'étend secondairement. L'évolution est habituellement favorable sous corticothérapie. L'existence quasi constante d'une néoplasie sous-jacente pose cependant le problème du rôle relatif du cancer et de son traitement dans l'induction du pemphigus.

- *Ultraviolets (UV) et PUVA*

Quelques observations pourraient indiquer un rôle possible des UV dans l'induction d'un pemphigus. En effet, un cas de pemphigus foliacé aggravé après exposition aux UVB a été rapporté, de même qu'un cas induit par un coup de soleil. Par ailleurs, il arrive que les lésions prennent une disposition photodistribuée. Il a également été décrit l'observation d'un patient atteint de psoriasis et traité par PUVAthérapie qui a développé, au bout de 48 heures, un pemphigus se généralisant en 5 jours, mais respectant le cuir chevelu et la bouche qui n'avaient pas été exposés aux UVA. Enfin, une étude expérimentale montre l'augmentation des anticorps fixés in vivo 5 à 24 heures après irradiation.

Virus

Le virus herpès simplex joue souvent, comme dans toute dermatose acantholytique (cf maladie de Hailey-Hailey et maladie de Darier), le rôle d'infection opportuniste. Cependant, dans certains cas, l'infection virale précède la survenue du pemphigus et certains auteurs évoquent donc un potentiel rôle inducteur. De plus, deux cas de pemphigus faisant suite à une primo-infection au virus d'Epstein-Barr et à CMV ont été décrits.

Facteurs de contact

De rares observations de pemphigus développés après dermatite de contact à différents produits (teinture de benjoin, solvants industriels, produits de jardinage, de nettoyage à sec, de développement photographique, pesticides, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont été rapportées.

Aliments

En 1994, Brenner et Wolf attirent l'attention sur les plantes du groupe allium (oignon, ail, poireaux) contenant de nombreux constituants possédant des groupes thiols et disulfides qui pourraient induire ou aggraver un pemphigus au même titre que les médicaments thiolés [46]. En 1995, ils apporteront de plus la preuve que trois composés dérivés de l'ail sont capables d'induire

une acantholyse in vitro [45]. Un cas particulièrement démonstratif a été rapporté en 1996, puisqu'il s'agissait d'un patient ayant présenté une rémission avec un régime sans poireaux et un test de provocation oral positif [58].

Stress

Le rôle des facteurs psychologiques est bien connu dans l'induction et les rechutes de nombreuses maladies auto-immunes, mais peu de cas sont en fait rapportés. Une psychothérapie de soutien peut être utile dans cette maladie chronique et récidivante ayant fréquemment un retentissement sur la vie quotidienne des patients [60].

Physiopathologie

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'organe touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise par la production d'autoanticorps pathogènes dirigés contre des constituants du principal système de jonction interkératinocytaire : le desmosome (fig 11). La fixation des anticorps a pour conséquence la perte d'adhésion entre les kératinocytes appelée « acantholyse », et la formation de bulles intraépidermiques (tableau III).

ANTICORPS DU PEMPHIGUS

■ *Classes et sous-classes des anticorps ant substance intercellulaire*

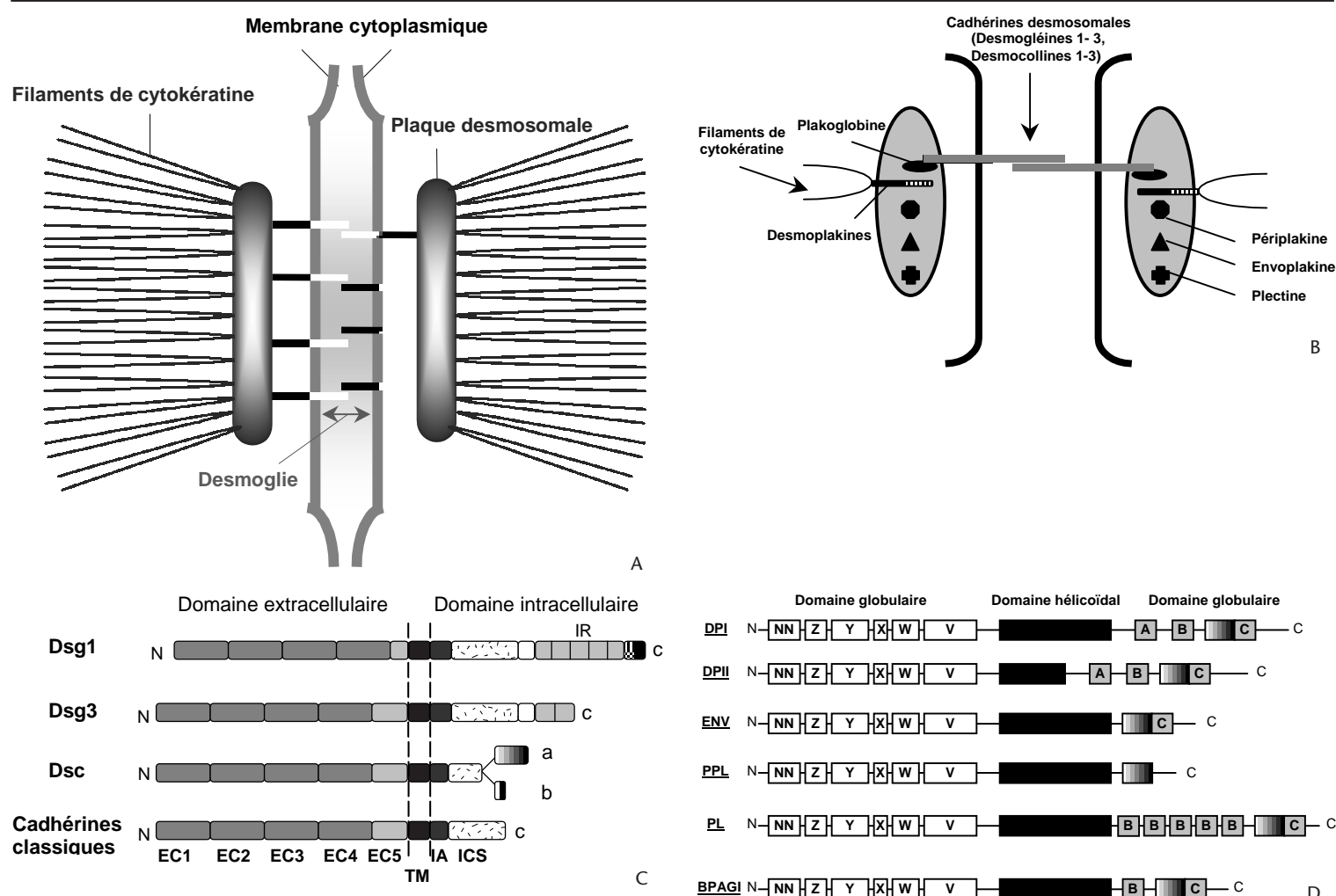
Anticorps déposés in vivo

La mise en évidence de dépôts d'Ig à la surface des kératinocytes chez les patients atteints de pemphigus revient à Beutner en 1965 [36]. Leur mise en évidence repose sur l'examen en IFD d'un fragment biopsique périlésionnel (fig 6). L'aspect obtenu est celui d'une « maille de filet » ou d'une « résille » (anciennement appelée substance intercellulaire) correspondant au marquage de la membrane des kératinocytes. Les anticorps déposés sont essentiellement de classe IgG, et particulièrement de sous-classes IgG1 et IgG4 (retrouvés respectivement chez 100 et 80 % des patients) et plus rarement de sous-classes IgG2 et IgG3 [211]. Des dépôts d'IgM sont associés dans 30 à 40 % des cas. Des dépôts d'IgA sont parfois retrouvés en association aux IgG dans le pemphigus superficiel. Ces anticorps d'isotype IgA sont également déposés à la surface des kératinocytes au cours du pemphigus à IgA [215]. Au cours du pemphigus paranéoplasique, les dépôts d'IgG sont situés à

Tableau III. – Techniques utilisées pour l'exploration de la physiopathologie du pemphigus.

Technique utilisée	Renseignements fournis
Histologie classique	Visualisation de l'acantholyse
Immunofluorescence directe (IFD)	Visualisation et caractérisation de l'isotype des anticorps fixés in vivo
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Visualisation et caractérisation de l'isotype des anticorps circulants
Immunomicroscopie électronique (IME)	Localisation ultrastructurale des antigènes-cibles
Immunoblot (IB) et immunoprécipitation	Poids moléculaire des antigènes-cibles
Transfert passif d'anticorps (in vitro et in vivo)	Pathogénicité des autoanticorps
<b>Biologie moléculaire</b> Criblage de banques d'ADN complémentaire Production de protéines recombinantes <i>Forme soluble</i> - Immunoblot - Chromatographie d'affinité Immunoadsorption Immunopurification Couplée à IB, IFI, transfert passif... - Elisa <i>Expression à la surface de cellules et IFD</i>	Clonage des antigènes-cibles  Spécificité des autoanticorps  Déplétion des sérums en anticorps spécifiques Purification des anticorps spécifiques Caractérisation des anticorps spécifiques Détection et caractérisation de l'isotype des anticorps spécifiques Spécificité des autoanticorps

ADN : acide désoxyribonucléique ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay.



# 11 Le desmosome.

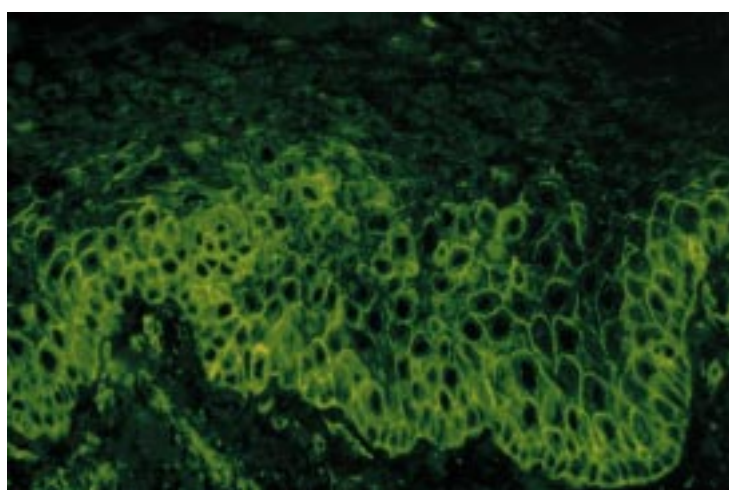
A. Structure du desmosome. L'adhésion des kératinocytes au sein de l'épiderme est assurée par deux types de systèmes d'adhésion : les desmosomes (ou maculae adherens) et les jonctions adhérentes (ou zonulae adherens) ; dans les pemphigus, ce sont des constituants du desmosome qui sont la cible des autoanticorps ; le desmosome comporte une région intercellulaire appelée desmoglie et une région intracellulaire constituée par la plaque desmosomale sur laquelle viennent s'insérer tangentiellement les filaments intermédiaires de kératine du cytosquelette.

B. Organisation moléculaire du desmosome. La plaque desmosomale est un complexe macromoléculaire au sein duquel on peut distinguer deux groupes de protéines. Le premier est constitué par des protéines de la famille des plakines, protéines ayant la propriété de se lier aux filaments intermédiaires (desmoplakines, envoplakine, périplakine, plectine). Le second est constitué de protéines ayant la capacité de se lier au domaine intracytoplasmique des cadhérines (plakoglobine, plakophiline). La desmoglie est constituée de glycoprotéines transmembranaires d'adhésion appartenant à la superfamille des cadhérines (desmogléines, desmocollines). Elles interagissent de façon homotype au niveau de l'espace interkératinocytaire. Ainsi l'adhésion interkératinocytaire serait-elle assurée par l'interaction homotypique des cadhérines desmosomales de la desmoglie, ces protéines transmembranaires s'insérant sur la plaque desmosomale grâce à l'interaction avec la plakoglobine. Les desmoplakines assureraient l'ancrage des filaments intermédiaires de cytokeratine sur la plaque.

C. Famille des cadhérines desmosomales. La superfamille des cadhérines est constituée par un ensemble de glycoprotéines transmembranaires d'adhésions, calcium-dépendantes. Elle comprend d'une part la sous-famille des cadhérines classiques décrites au niveau du cerveau (N-cadhérine), du placenta (P-cadhérines) et d'une lignée carcinomateuse (E-cadhérine) et retrouvée au niveau des jonctions adhérentes, et d'autre part la sous-famille des cadhérines desmosomales décrites au niveau du desmosome et comprenant les desmogléines et les desmocollines. La structure des cadhérines est conservée. La région extracellulaire s'organise en cinq domaines (EC1 à 5) dont les quatre premiers sont très conservés tout comme la région transmembranaire (TM). La partie proximale de la région intracytoplasmique comportant le domaine d'ancrage intracellulaire (IA) et le segment intracellulaire cadhérine (ICS), est également conservée, mais la partie C-terminale intracellulaire diffère d'un membre de la famille à l'autre. Le site d'adhésion RAL (Arg-Ala-Leu) est situé au niveau de EC1. Les desmogléines sont au nombre de trois : desmogléine 1 (Dsg1), desmogléine 2 (Dsg2) et desmogléine 3 (Dsg3). Elles se distinguent des autres cadhérines par la présence de domaines répétitifs de  $29 \pm 1$  acides aminés au niveau de l'extrémité C-terminale (IR). La Dsg2 est ubiquitaire et est retrouvée au niveau de tous les tissus comportant des desmosomes, à l'inverse de la Dsg1 et de la Dsg3 qui ne sont exprimées que dans les épithéliums stratifiés kératinisés. Les desmocollines sont également au nombre de 3 (Dsc1, Dsc2 et Dsc3). Pour chacune d'entre elles, il existe deux isoformes « a » et « b » obtenues par épissage alternatif ; la forme courte « b » ayant une extrémité C-terminale tronquée. Comme pour les desmogléines, Dsc1 et Dsc3 sont spécifiques des épithéliums stratifiés kératinisés alors que la Dsc2 est ubiquitaire.

D. Protéines de la plaque desmosomale. La plakoglobine est le seul constituant de la plaque retrouvé à la fois au niveau des desmosomes et des jonctions adhérentes. Elle appartient à la famille armadillo tout comme la B-caténine, constituant de la plaque cytoplasmique des jonctions adhérentes. Elle peut se lier à la Dsg1 et à la Dsg3 via leur domaine intracytoplasmique. Deux autres membres de cette famille sont retrouvés au niveau des plaques desmosomales : la plakophiline 1 et la plakophiline 2. Les plakines sont des protéines pouvant s'associer aux cytokeratines et pourraient donc servir de lien entre les filaments intermédiaires du cytosquelette et la surface cellulaire au niveau des desmosomes et des hémidesmosomes. Au niveau du desmosome, quatre plakines ont été décrites : la desmoplakine (DP), l'envoplakine (ENV), la périplakine (PPL) et la plectine (PL). L'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1) appartient également à la famille et a été décrit au niveau de la plaque hémidesmosomale tout comme la plectine. Les plakines partagent une structure commune faite de deux domaines globulaires N- et C-terminaux séparés par un domaine central hélicoïdal (rod domain). Le domaine N-terminal est constitué d'hélices  $\alpha$  antiparallèles (NN, Z, Y, X, W et V). Le domaine C-terminal est constitué d'un nombre variable de domaines conservés au sein de la famille (A, B et C). La périplakine ne comporte pas de domaine A, B ou C, sa queue intracytoplasmique est homologue à la région précédant le domaine C dans les autres plakines. Le domaine central forme une double hélice  $\alpha$  avec le domaine homologue d'un partenaire d'homodimérisation. Les desmoplakines sont les constituants les plus abondants de la plaque desmosomale. Il existe deux isoformes DPI et DII se différenciant par la longueur du domaine central. Des phénomènes d'épissage alternatif ont également été décrits pour la plectine et BPAG1. Des expériences de transfection ont permis de montrer que le domaine C-terminal de la desmoplakine joue un rôle important dans l'attachement des filaments intermédiaires sur le desmosome.





12 Immunofluorescence directe de pemphigus paranéoplasique.

la fois sur la membrane des kératinocytes et parfois le long de la membrane basale [21, 22] (fig 12). Quel que soit le type de pemphigus, des dépôts de complément et en particulier de C3 sont volontiers associés aux dépôts d'Ig.

### Anticorps sériques

Au cours du pemphigus, des anticorps circulants anti-SIC d'isotype IgG sont détectables par IFD. Les substrats les plus utilisés sont la peau humaine, l'œsophage de singe et la langue de bœuf. Les anticorps circulants sont essentiellement d'isotypes IgG4 et IgG1, plus rarement IgG3 [111, 154]. La guérison de la maladie s'accompagne d'une diminution du titre, voire d'une disparition des IgG4 alors que les IgG1 restent détectables [37]. Les IgG4, dont le titre est souvent plus élevé que celui des IgG1, semblent donc jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie des lésions cutanées alors même que cet isotype est minoritaire parmi les Ig (0,7 à 4,2 %). Au cours du pemphigus paranéoplasique, le sérum des patients se fixe sur des substrats épithéliaux et non épithéliaux (vessie de rat, foie, cœur) non reconnus par les sérums de pemphigus vulgaire et superficiel [108].

### ■ Pathogénicité des anticorps

#### Preuves de la pathogénicité

La pathogénicité des autoanticorps a été clairement montrée dans le pemphigus vulgaire, le pemphigus superficiel [186] et le pemphigus paranéoplasique [16, 181]. D'abord suspecté sur des éléments d'observation cliniques tels que l'évolution parallèle du taux d'anticorps et de l'activité de la maladie, l'efficacité des plasmaphèreses et les cas de pemphigus néonataux transitoires par transfert transplacentaire des autoanticorps, le rôle pathogène des anticorps a ensuite été montré dans des modèles d'acantholyse in vitro et in vivo.

#### • Rapport entre le taux d'anticorps circulants et l'activité de la maladie

Plusieurs études ont permis de montrer une corrélation entre le titre des anticorps anti-SIC et l'activité de la maladie [79]. Cette corrélation semble plus forte pour les pemphigus graves avec un taux élevé d'anticorps et est retrouvée aussi bien au cours du pemphigus vulgaire qu'au cours du pemphigus superficiel. Après rémission, le risque de récurrence est plus élevé chez les patients chez lesquels persistent des anticorps circulants détectables en IFI. La présence d'anticorps fixés in vivo constituerait également un facteur prédictif de rechute. La surveillance du titre des anticorps anti-SIC en IFI reflétant l'activité de la maladie constitue donc un élément de surveillance intéressant chez les patients traités ou en rémission [62].

#### • Pemphigus néonataux

Les IgG présentes dans la circulation du nouveau-né sont essentiellement d'origine maternelle. Dans la plupart des cas

rapportés de pemphigus vulgaires survenus au cours d'une grossesse, le nouveau-né présentait des lésions cliniques et histologiques de pemphigus vulgaire ainsi qu'une IFD positive [59]. La plupart des nouveau-nés présentaient également des anticorps circulants qui disparaissaient parallèlement aux signes cliniques en 2 semaines à 2 mois correspondant à la disparition des anticorps maternels. Ces observations plaident donc fortement en faveur du rôle pathogène des autoanticorps d'origine maternelle chez le nouveau-né [95]. Au cours du pemphigus superficiel et en particulier au cours du pemphigus endémique, aucun cas de pemphigus néonatal n'a été rapporté. Cependant, certains nouveau-nés présentent des dépôts interkératinocytaires d'IgG ainsi que des anticorps circulants en IFI. L'absence de lésion clinique pourrait être due au faible titre des IgG4 dans la circulation fœtale, cette classe d'Ig passant mal la barrière placentaire.

#### • Modèles d'acantholyse in vivo

Un modèle animal mis au point par Anhalt et al en 1982 [23] a permis d'apporter la preuve définitive de la pathogénicité des anticorps au cours du pemphigus. L'injection intrapéritonéale à des souris Balb/C d'IgG purifiées à partir de sérums de pemphigus vulgaire, superficiel ou paranéoplasique, entraîne, en 18 à 72 heures, des lésions cutanées semblables à celles observées dans la maladie humaine. L'image histologique et l'IFD de ces lésions sont superposables à celles du pemphigus humain, de même que les modifications ultrastructurales observées en microscopie électronique. L'acantholyse obtenue est dose-dépendante et spécifique. Il a pu être montré dans ce modèle que les anticorps pathogènes du pemphigus endémique sont les IgG4. Ce modèle a également permis de montrer le rôle pathogène des anticorps anti-Dsg3 au cours du pemphigus paranéoplasique. Un autre modèle expérimental de pemphigus a été développé plus récemment, consistant à greffer de la peau humaine à des souris immunodéficientes (*severe combined immunodeficient* : SCID) reconstituée avec des lymphocytes sanguins de patients atteints de pemphigus [112]. Plus récemment, un anticorps monoclonal pathogène a été dérivé par immunisation d'une souris Balb/c avec de la Dsg3 recombinante [77]. Enfin, Amagai et al ont développé dernièrement un astucieux modèle de pathogénicité fondé sur la reconstitution de souris Rag-/- avec des splénocytes de souris Dsg3<sup>KO</sup> immunisées avec de la Dsg3 recombinante murine. Les souris Rag-/- développent alors des lésions cutanées et muqueuses très proches de celles observées au cours du pemphigus vulgaire [17].

#### • Modèles d'acantholyse in vitro

Ces modèles permettent d'étudier le pouvoir pathogène des anticorps sur des kératinocytes ayant une différenciation aussi proche que possible de celle des kératinocytes in vivo. Les modèles utilisés sont des cultures de peau humaine totale, des cultures organotypiques ou des cultures de kératinocytes, modèle moins physiologique mais permettant de quantifier l'acantholyse. Le rôle pathogène des IgA dans le pemphigus à IgA a été montré à l'aide de cette technique. Ces modèles ont également permis l'étude ultrastructurale des modifications cellulaires induites par la fixation des anticorps à la surface des kératinocytes : les IgG sériques de pemphigus sont internalisées dans les cellules acantholytiques au sein de vésicules d'endocytose qui fusionnent avec les lysosomes. Il se produit ensuite une réorganisation du cytosquelette au niveau des filaments intermédiaires de cytokeratine et des microtubules.

### Mécanismes de pathogénicité

Le desmosome constitue le principal système de jonction interkératinocytaire. Les cadhérines desmosomales jouent un rôle important dans l'adhésion interkératinocytaire en reliant les deux hémidesmosomes (fig 11). Ce rôle a été montré récemment grâce à un modèle de souris invalidé pour le gène de la Dsg3 (Dsg3<sup>null</sup>) [118]. En effet, ces animaux qui n'expriment pas la Dsg3 présentent un retard de croissance lié à des lésions oropharyngées semblables à celles observées au cours du pemphigus et gênant l'alimentation. La

présence d'une acantholyse suprabasale et d'une disjonction des desmosomes a pu être montrée par l'examen de biopsies muqueuses en histologie standard et en microscopie électronique. La survenue de lésions proches de celles du pemphigus vulgaire chez la souris *Bal* (présentant une mutation du gène de la *Dsg3* responsable d'un codon stop), constitue une autre preuve du rôle de cette protéine desmosomale dans l'adhésion interkératinocytaire [151]. Les mécanismes par lesquels les autoanticorps perturbent la fonction d'adhésion des desmoglénines restent controversés. Certaines théories font intervenir un blocage direct de la fonction adhésive des desmoglénines par les anticorps. D'autres suggèrent que l'acantholyse résulterait de l'activation de systèmes protéasiques par les autoanticorps.

#### • Mécanismes d'acantholyse non spécifiques de l'antigène

Une des hypothèses permettant d'expliquer l'acantholyse induite par les autoanticorps au cours du pemphigus repose sur la sécrétion par les kératinocytes d'activateurs de protéases responsables de la dégradation des glycoprotéines de la desmogleine. Cette hypothèse est fondée sur la mise en évidence d'une activité protéasique et d'une sécrétion d'activateur du plasminogène par des kératinocytes en culture lors de l'adjonction d'anticorps de pemphigus [92]. Une activité protéasique a également pu être mise en évidence in vivo dans des liquides de bulle prélevés chez des malades atteints de pemphigus. Le principal activateur sécrété est de type urokinase (uPA) [92]. Récemment, il a pu être montré que les anticorps stimulent l'expression à la surface des kératinocytes du récepteur de l'activateur du plasminogène [197]. L'activation du plasminogène entraîne la production de plasmine, enzyme protéolytique capable de digérer les protéines de la desmogleine [193, 223]. Il a par ailleurs été montré que des inhibiteurs de protéases et des anticorps antiurokinases étaient capables d'inhiber l'acantholyse induite par les anticorps de pemphigus vulgaires dans différents modèles (souriceau *Balb/C*, culture de peau humaine). De la même façon, l'adjonction de plasminogène sur des cultures de peau humaine est capable de majorer l'acantholyse induite par ces anticorps. Enfin, il a également été montré que les kératinocytes sont capables de sécréter deux inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (dont l'un peut prévenir l'acantholyse induite par les IgG de pemphigus) et qui interviendraient donc dans la régulation de l'activité protéasique induite par le kératinocyte.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que la fixation des anticorps de pemphigus vulgaire à la surface des kératinocytes induisait l'activation de signaux de transduction intracellulaire pouvant être à l'origine de l'augmentation d'activité du plasminogène. En effet, sur des kératinocytes en culture, les anticorps de pemphigus vulgaire et de pemphigus foliacé induisent de façon spécifique une augmentation de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$  faisant suite à une augmentation de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) [196] secondaire à l'hydrolyse de l'inositol biphosphate par la phospholipase C (PLC) [75]. Les anticorps de pemphigus vulgaire sont également capables d'induire une activation de la protéine kinase C (PKC) [115, 167]. Or l'activation de la PKC est capable d'induire une augmentation d'activité des activateurs du plasminogène et l'expression de son récepteur. Il est donc proposé que l'activation du kératinocyte par les autoanticorps aboutisse à la sécrétion d'activateur du plasminogène [115]. Un certain nombre de données expérimentales sont cependant en contradiction avec le rôle du plasminogène dans l'acantholyse. En effet, l'augmentation de l'activateur du plasminogène est peu spécifique et a été rapportée dans d'autres lésions cutanées dépourvues d'acantholyse. Par ailleurs, une étude récente utilisant la microscopie confocale, l'IME et la technique *fluorescent overlay antigen mapping* (FOAM) a permis de montrer que la dégradation protéolytique des desmosomes était un phénomène secondaire survenant sur des desmosomes déjà dissociés. Enfin, la démonstration que le système plasminogène-plasmine n'est pas nécessaire à l'acantholyse a été fournie récemment par Mahonay, Wang et Stanley qui ont montré qu'un souriceau nouveau-né *knockout* pour le gène de l'urokinase développe des lésions de pemphigus similaires à celles d'une souris

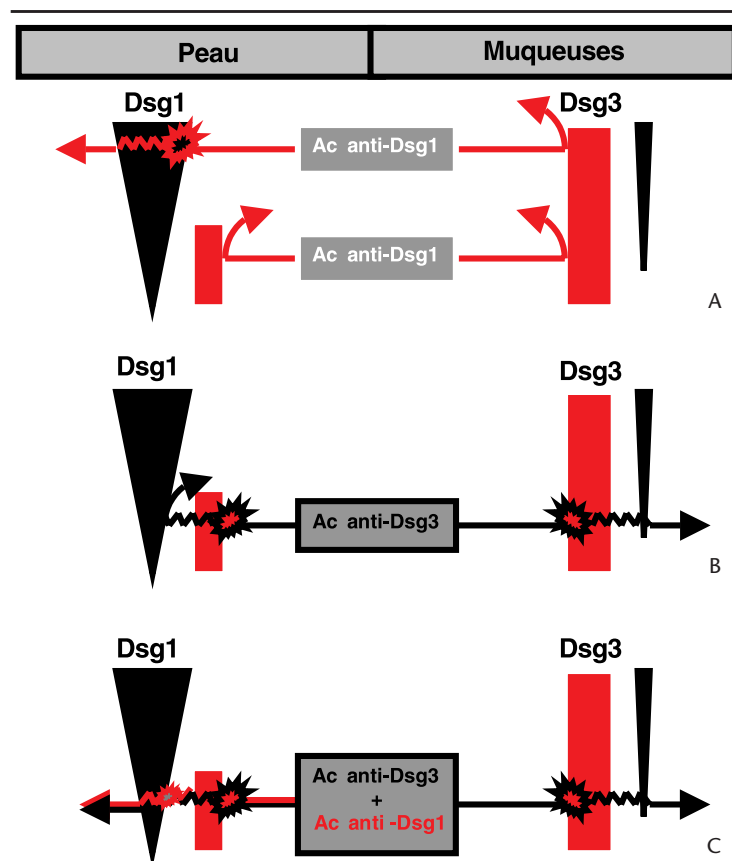
normale après transfert passif d'autoanticorps de pemphigus vulgaire et de pemphigus foliacé [141]. Ainsi, le système plasminogène-plasmine pourrait n'intervenir que secondairement dans l'acantholyse et jouer un rôle uniquement dans l'extension des lésions.

Le rôle du complément dans l'acantholyse reste controversé. Des données concordantes indiquent que le système complémentaire n'est pas nécessaire à l'induction de l'acantholyse. Il pourrait cependant jouer un rôle en amplifiant les lésions générées par d'autres mécanismes pathogènes. Il a été montré in vitro que l'acantholyse pouvait être obtenue par l'adjonction des seuls autoanticorps en l'absence de complément. Anhalt et al ont montré que des lésions de pemphigus pouvaient être provoquées chez le souriceau nouveau-né *Balb/C* par injection intrapéritonéale du seul fragment F(ab')<sub>2</sub> qui est incapable d'activer le complément [24, 145]. Enfin, le transfert passif d'IgG à des souris déficientes en fraction C5 du complément est également capable d'induire une acantholyse. Cependant, de nombreuses études d'IFD ont montré la présence de dépôts de complément, notamment du complexe membranaire (C5b-9) dans les espaces interkératinocytaires chez les patients atteints de pemphigus. La mise en évidence du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) dans la peau lésionnelle traduit de plus une activation locale du complément. Enfin, une étude récente a montré une colocalisation entre les dépôts de complément (C3 et C5b-9) et les phénomènes d'acantholyse chez les malades atteints de pemphigus vulgaire. Des études fonctionnelles viennent confirmer le rôle probable du complément. En effet, si les IgG de sérums de patients atteints de pemphigus sont capables d'induire à elles seules l'acantholyse in vitro, il a cependant été montré que l'adjonction de complément augmente significativement l'acantholyse. De la même façon, la déplétion en fragment C3 du complément, chez le souriceau *Balb/C*, par injection de venin de cobra entraîne un délai dans la survenue de l'acantholyse. Si le complément n'apparaît donc pas indispensable à l'induction de l'acantholyse, il semble cependant capable de l'amplifier. La voie par laquelle le complément est activé dans les lésions de pemphigus reste à déterminer. En effet, les IgG4 n'ont pas la capacité d'activer le complément. Les IgG1 et les IgG3 déposées en association aux IgG4 pourraient donc être responsables de l'activation de la voie classique. Une alternative reposerait sur la production de C3 par le kératinocyte lui-même lorsque ce dernier est activé par la fixation des autoanticorps. Puisque, à l'exception du pemphigus paranéoplasique, aucune nécrose cellulaire n'est observée au cours du pemphigus, le complément semble agir plus via le recrutement de cellules inflammatoires et par la libération de facteurs chimiotactiques que par l'action directe du complexe d'attaque. Le relargage par ces cellules d'enzymes protéolytiques pourrait faciliter l'acantholyse.

#### • Mécanismes spécifiques de l'antigène

Des données récentes apportent des arguments convaincants en faveur d'une altération spécifique des fonctions adhésives de la *Dsg1* et de la *Dsg3* par les anticorps correspondants dans les différentes formes de pemphigus. En effet, une stricte corrélation entre la spécificité des anticorps transférés au souriceau nouveau-né (anticorps anti-*Dsg3* et/ou anti-*Dsg1*) et le phénotype clinique et histologique de la maladie développée par l'animal a pu être montrée [140] (fig 13). Chez les patients atteints de pemphigus vulgaire, il a été montré que la présence d'anticorps anti-*Dsg1* en plus des anticorps anti-*Dsg3* [67, 99] est corrélée à l'extension des lésions cutanées [68, 99]. Au contraire, les patients n'ayant que des anticorps anti-*Dsg3* ont une atteinte muqueuse pure. La topographie des lésions est en accord [18] avec la distribution relative de la *Dsg1*, fortement exprimée au niveau de la peau, et celle de la *Dsg3* fortement exprimée sur toute l'épaisseur de la muqueuse orale et sur les couches les plus basales de l'épiderme [15, 198]. Ainsi, l'acantholyse ne peut être obtenue au niveau de la peau que par l'action combinée d'anticorps dirigés contre la *Dsg1* et contre la *Dsg3* (acantholyse profonde du pemphigus vulgaire) ou l'action d'anticorps anti-*Dsg1* seuls (acantholyse superficielle du pemphigus





**13** Représentation schématique de la distribution relative de la desmoglérine (Dsg)1 et de la Dsg3 dans la peau et la muqueuse buccale. Illustration schématique du déterminisme du niveau de clivage dans les différentes formes de pemphigus.

A. Les anticorps (Ac) anti-Dsg1 seuls ne peuvent entraîner l'acantholyse au niveau de la muqueuse buccale et des couches profondes de l'épiderme car la Dsg3 est significativement exprimée et assure à elle seule l'adhésion. À l'inverse, ils sont responsables d'un clivage superficiel au niveau de la peau car la Dsg3 n'est pas exprimée dans les couches superficielles de l'épiderme et ne compense donc pas les fonctions d'adhésion de la Dsg1.

B. Les anticorps anti-Dsg3 seuls sont responsables du décollement muqueux puisque la Dsg1 est peu exprimée au niveau de la muqueuse buccale et ne peut à elle seule assurer l'adhésion. Dans la peau, ils sont responsables de lésions limitées au niveau des couches profondes du fait de la persistance de la Dsg1 à ce niveau.

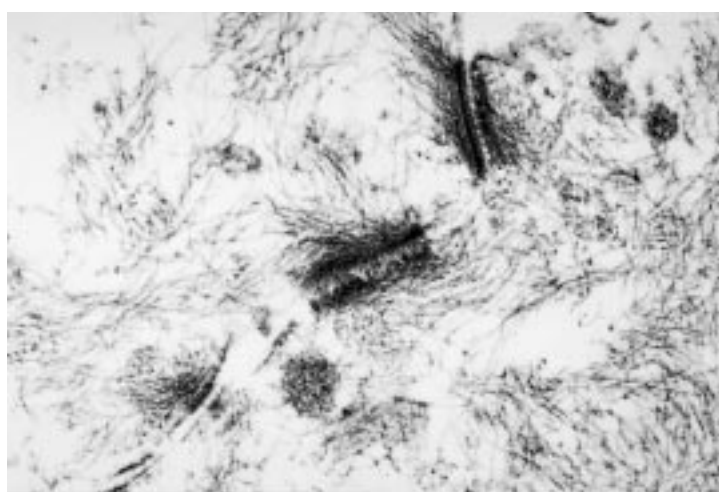
C. Lorsque les anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 sont présents simultanément, Dsg1 et Dsg3 ne peuvent plus compenser leur activité d'adhésion à aucun niveau et le décollement survient à la fois sur la peau et les muqueuses.

foliacé) tandis que les anticorps anti-Dsg3 seuls peuvent entraîner une perte d'adhésion au niveau muqueux du fait de l'expression prépondérante de la Dsg3 à ce niveau.

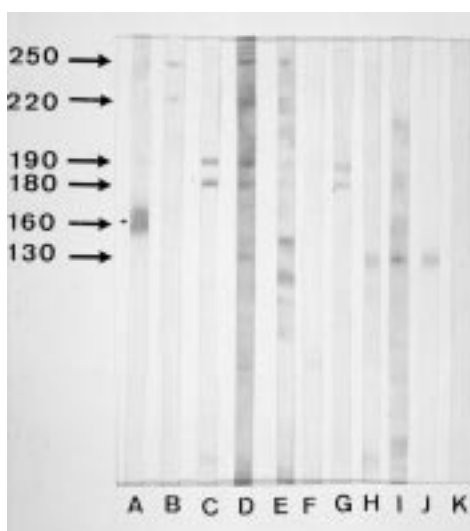
Les mécanismes par lesquels les anticorps anti-Dsg inhibent l'adhésion interkératinocytaire ne sont pas démontrés. Plusieurs mécanismes sont suggérés : l'anticorps pourrait agir par un simple masquage du site d'interaction entre desmoglérines en se fixant possiblement sur des séquences adhésives de la Dsg [83]. Des données récentes permettent de proposer un autre mécanisme d'action : la fixation des anticorps de pemphigus vulgaire à la surface des kératinocytes induirait une phosphorylation de la Dsg3 [25] qui pourrait induire la dissociation de la Dsg3 et de la plakoglobine responsable de la perte d'adhésion interkératinocytaire.

#### ANTIGÈNES DU PEMPHIGUS

Les techniques d'IF et d'IME ont permis de localiser les antigènes du pemphigus (fig 14). Les techniques d'immunoblot (fig 15) et d'immunoprécipitation ont permis de déterminer leur poids moléculaire. Le clonage des gènes codant pour les antigènes-cibles a permis de caractériser précisément les antigènes reconnus dans les différentes formes de pemphigus (tableau IV). La production d'antigène sous forme recombinante permet actuellement une étude fine de la réponse auto-immune, aussi bien humorale que cellulaire.



**14** Marquage des plaques desmosomales par un sérum de pemphigus paranéoplasique en immunomicroscopie électronique avec marquage à la peroxydase.



**15** Bandes visualisées en immunoblot permettant l'individualisation de l'auto-antigène en fonction de son poids moléculaire (indiqué à gauche de la figure).

#### ■ Localisation

##### Pemphigus vulgaire

La localisation ultrastructurale des antigènes reconnus par les autoanticorps au cours du pemphigus vulgaire a été étudiée par la visualisation des dépôts d'anticorps in vivo en IME directe avec marquage à la peroxydase ou à l'or. Si tous les auteurs retrouvent des anticorps fixés au niveau de l'espace interkératinocytaire, leur localisation ultrastructurale précise reste controversée. En effet, pour la plupart des auteurs, les dépôts d'anticorps sont situés exclusivement au niveau de la portion intercellulaire des desmosomes (desmogleine) [8]. D'autres auteurs retrouvent des dépôts à la fois au niveau des desmosomes et des zones interdesmosomales, laissant entendre que l'antigène du pemphigus vulgaire est exprimé au niveau des desmosomes, mais aussi sur les régions non desmosomales de la membrane kératinocytaire [34].

##### Pemphigus superficiel

Il a été montré, dès 1977, que les dépôts d'IgG siégeaient au niveau de l'espace interkératinocytaire. Les données les plus récentes confirment la localisation strictement desmosomale de l'antigène du pemphigus superficiel en montrant une colocalisation des anticorps de pemphigus superficiel avec des anticorps antiplakoglobine et anti-DSPK [179].

##### Pemphigus paranéoplasique

L'étude en IME des lésions cutanées de pemphigus paranéoplasique retrouve un marquage de la desmogleine, des plaques desmosomales et de la jonction dermoépidermique au niveau des hémides-



Tableau IV. – Autoantigènes-cibles des anticorps dans les différentes formes de pemphigus.

Type de pemphigus	Autoantigène (poids moléculaire)
Pemphigus superficiel Pemphigus foliacé Pemphigus séborrhéique Pemphigus érythémateux Pemphigus endémique ( <i>fogo selvagem</i> )	Desmogléine 1 (160 kDa)
Pemphigus vulgaire (et végétant) Atteinte muqueuse Atteinte cutanéomuqueuse	Desmogléine 3 (130 kDa) Desmogléine 3 et desmogléine 1
Pemphigus paranéoplasique	Complexe paranéoplasique : HD1-plectine (500 kDa) Desmoplakine I (250 kDa) Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse BPAG1 (230 kDa) Desmoplakine II (210 kDa) Envoplakine (210 kDa) Périplakine (190 kDa) Non déterminé (170 kDa) Desmogléine 1 (160 kDa) Desmogléine 3 (130 kDa)
Pemphigus herpétiforme	Desmogléine 1 (le plus souvent) (160 kDa) Desmogléine 3 (130 kDa)
Pemphigus à IgA Type SPD Type IEN (type I) Pemphigus vulgaire à IgA (IEN type II) Pemphigus foliacé à IgA (IEN type III)	Desmocolline 1 (105-115 kDa) Inconnu Desmogléine 3 (130 kDa) Desmogléine 1 (160 kDa)

Ig : immunoglobuline ; SPD : subcorneal pustular dermatosis ; IEN : intraepidermal neutrophilic.

mosomes, traduisant, comme nous le verrons plus bas, la reconnaissance d’antigènes de la desmogle mais aussi des plaques desmosomales et hémidesmosomales <sup>[110]</sup>.

■ Identification

Les différentes formes cliniques du pemphigus correspondent à la reconnaissance par les autoanticorps pathogènes de plusieurs antigènes qui ont en commun d’être des constituants du desmosome. Il existe en outre un chevauchement de la réponse immune entre les différentes formes, ne permettant pas d’associer de façon stricte un type de pemphigus à un antigène donné, mais plutôt à un profil de reconnaissance antigénique.

Pemphigus vulgaire

L’identification de l’antigène reconnu par les anticorps responsables du pemphigus vulgaire s’est faite par immunoprécipitation d’extraits kératinocytaires par les sérums de patients. Ces sérums sont capables d’immunoprécipiter un complexe protéique de 210 kDa. Ce complexe est constitué d’une protéine de 130 kDa, la Dsg3, et d’une protéine de 85 kDa, la plakoglobine <sup>[206]</sup>. C’est la Dsg3 qui est reconnue par les autoanticorps lorsque les sérums de patients sont testés en immunotransfert sur extrait d’épiderme humain ou de tissu bovin <sup>[205]</sup>. La plakoglobine est coprécipitée avec la Dsg3 car elle est reliée à cette dernière par des ponts disulfures, mais n’est pas reconnue par les autoanticorps en immunoblot. Le gène codant pour la Dsg3 a été cloné par criblage de banque d’expression de kératinocytes avec des sérums de patients <sup>[14, 199]</sup>. La Dsg3 est une glycoprotéine transmembranaire de 130 kDa présentant des sites de fixation du calcium et appartenant à la superfamille des cadhérines, molécules d’adhésions calcium-dépendantes (*fig 11B, 11C*).

L’utilisation de protéines recombinantes a permis de montrer que les sérums de pemphigus vulgaire reconnaissent en immunoblot la région extracellulaire de la Dsg3 <sup>[112]</sup>. Ces anticorps sont pathogènes puisque l’immunoabsorption des sérums de malades sur la portion extracellulaire de la Dsg3 abolit le pouvoir pathogène de ces sérums. L’utilisation de protéines de fusion produites dans *Escherichia coli* a permis de localiser des épitopes reconnus par les autoanticorps sur les domaines EC1 et EC2 <sup>[13, 38]</sup>.

Pemphigus superficiels

Les sérums de pemphigus superficiels immunoprécipitent un complexe antigénique de 260 kDa constitué d’une protéine de 160 kDa, la Dsg1, et de la plakoglobine. En immunotransfert, c’est la Dsg1 qui est reconnue par les sérums de patients atteints de pemphigus séborrhéique, de pemphigus érythémateux, de pemphigus foliacé et de pemphigus endémique <sup>[203, 204]</sup>. Comme pour la Dsg3, la plakoglobine est reliée au domaine intracytoplasmique de la Dsg1 qu’elle ancre ainsi dans la plaque desmosomale mais n’est pas reconnue par les autoanticorps. Le gène de la Dsg1 a été cloné, ce qui a permis de rattacher la Dsg1, comme la Dsg3, à la famille des cadhérines desmosomales <sup>[158, 217]</sup>. La Dsg1 est une glycoprotéine de 160 kDa, de structure très proche de celle de la Dsg3 (*fig 11B, 11C*).

Cinquante pour cent des sérums reconnaissent le domaine extracellulaire de la Dsg1 en immunoblot et en IF sur cellules COS transfectées <sup>[11, 72, 119]</sup>. Ces anticorps sont pathogènes chez le souris Balb/C et sont en majorité dirigés contre des épitopes de nature conformationnelle <sup>[11]</sup>. Pour certains auteurs, la plupart des sérums de pemphigus superficiel reconnaissent les régions EC1-EC2 de la molécule, alors qu’un nombre plus restreint de sérums reconnaissent EC3-EC4 et EC2-EC3. Pour d’autres auteurs, l’épitope dominant est situé près de la membrane cytoplasmique <sup>[10]</sup>.

Nouvelles formes de pemphigus

• Pemphigus paranéoplasique

Les sérums de patients atteints de pemphigus paranéoplasique immunoprécipitent un complexe antigénique composé de protéines de 250, 230, 210, 190 et 170 kDa <sup>[21, 22]</sup>. La quasi-totalité de ces bandes sont maintenant identifiées. L’antigène de 250 kDa correspond à la DSPK2 <sup>[168]</sup>, celui de 230 kDa à l’antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BPAG1), la bande de 210 kDa est en fait constituée d’un doublet correspondant à la DSPK2 et à l’ENV <sup>[113]</sup>, enfin l’antigène de 190 kDa a récemment été cloné et correspond à la PPL <sup>[7, 41, 117, 139]</sup>. L’antigène de 170 kDa n’est toujours pas identifié. Toutes ces protéines appartiennent à la famille des plakines (*fig 11B, 11D*) et partagent une homologie de séquence comprise entre 30 et 60 % sur leurs différents domaines. Elles sont impliquées dans l’attachement des filaments intermédiaires de cytokératine sur les plaques desmosomales et hémidesmosomales. Récemment, il a pu être montré que l’HD1-plectine (PL), autre membre de la famille des plakines, de poids moléculaire élevé (> 500 kDa) la rendant difficile à identifier en immunoblot, était également reconnue par certains sérums de pemphigus paranéoplasique <sup>[6]</sup>. Il a récemment été montré que les sérums de pemphigus paranéoplasique contiennent non seulement des anticorps antiplakines mais aussi des anticorps anti-Dsg dont le rôle dans la physiopathologie semble de première importance (cf infra).

• Pemphigus à IgA

Le pemphigus à IgA <sup>[142]</sup> est une forme de pemphigus se distinguant des formes classiques par une éruption volontiers pustuleuse, la présence histologique de pustules intraépidermiques et de dépôts interkératinocytaires d’Ig d’isotype essentiellement IgA en IFD. La localisation de l’infiltrat de polynucléaires neutrophiles en histologie et des dépôts d’IgA en IFD a fait distinguer, jusqu’à présent, deux sous-types de pemphigus à IgA pouvant avoir la même présentation clinique à type de pustulose sous-cornée : le sous-type SPD (*subcorneal pustular dermatosis*) est caractérisé par une pustule sous-cornée et des dépôts d’IgA localisés dans la partie superficielle de l’épiderme. Dans le type IEN (*intraepidermal neutrophilic*), l’infiltrat neutrophilique est retrouvé sur l’ensemble de l’épaisseur de l’épiderme et les dépôts d’IgA sont retrouvés sur toute la hauteur de l’épiderme. La Dsc1 (105-115 kDa) apparaît comme étant l’antigène-cible dans la forme SPD. L’antigène-cible dans la forme IEN n’est pas encore identifié. Quelques cas de pemphigus à IgA de type IEN présentant des anticorps anti-Dsg1 ou anti-Dsg3 en immunoblot ou en immunoprécipitation ont été rapportés.

- *Pemphigus herpétiforme*

Le pemphigus herpétiforme est une autre variante rare de pemphigus <sup>[102, 183]</sup> caractérisée le plus souvent par la présence d'anticorps anti-Dsg1 <sup>[214]</sup>, et plus rarement d'anticorps anti-Dsg3 <sup>[121]</sup> détectables en immunoblot. Un travail récent étudiant en Elisa la spécificité de sérums de pemphigus herpétiforme confirme cette notion en retrouvant des anticorps anti-Dsg1 dans 15 cas sur 19 et des anticorps anti-Dsg3 dans quatre cas <sup>[100]</sup>.

■ **Chevauchement de la réponse anticorps au cours des pemphigus et intérêt de la technique Elisa pour la détection des anticorps**

L'association d'un antigène-cible à un type de pemphigus (pemphigus vulgaire et Dsg3, pemphigus foliacé et Dsg1, pemphigus paranéoplasique et plakines) ne doit pas être considérée au sens strict : en effet, les Dsg1 et 3 sont en fait la cible de la réponse auto-immune dans plusieurs types de pemphigus.

Entre la moitié et les deux tiers des patients atteints de pemphigus vulgaire ont, dans leur sérum, des anticorps anti-Dsg1 en plus des anticorps anti-Dsg3. D'autre part, certains patients atteints de pemphigus vulgaire peuvent rechuter avec des manifestations de pemphigus séborrhéique et réciproquement. Une étude en Elisa a montré que les patients ayant une atteinte muqueuse prédominante n'ont que des anticorps anti-Dsg3, alors que les patients ayant à la fois une atteinte muqueuse et une atteinte cutanée ont à la fois des anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3. Il a été montré, dans le modèle de transfert passif ausouriceau Balb/C, que les anticorps anti-Dsg1 présents dans les sérums de pemphigus vulgaire étaient pathogènes et nécessaires, en association aux anticorps anti-Dsg3, pour produire un clivage épidermique suprabasal. Ainsi, le profil sérologique des patients peut être corrélé au type clinique de pemphigus : les sérums ne contenant que des anticorps anti-Dsg1 correspondent à des pemphigus séborrhéiques, les sérums ne contenant que des anticorps anti-Dsg3 correspondent à des formes muqueuses prédominantes de pemphigus vulgaire et les sérums contenant les deux types d'anticorps correspondent à des formes cutanéomuqueuses de pemphigus vulgaire. La principale difficulté pour l'application de ces critères reste la difficulté de détection des anticorps anti-Dsg1. En effet, l'aspect obtenu en IF dans les différentes formes de pemphigus est le plus souvent superposable. De plus, la sensibilité de détection des anticorps anti-Dsg1 en immunoblot est limitée du fait de la dénaturation des antigènes. Les tests Elisa utilisant des desmoglérines recombinantes allient une bonne sensibilité (95 %) et une bonne spécificité (96 %). Non encore disponible en routine, ces tests vont probablement constituer à court terme l'examen de choix dans l'exploration des pemphigus <sup>[126, 160]</sup>.

Le pemphigus paranéoplasique constitue une seconde illustration du chevauchement de la réponse anticorps au cours des pemphigus <sup>[110]</sup>. En effet, après la mise en évidence en immunoblot d'anticorps anti-Dsg3 et anti-Dsg1 dans des sérums de patients atteints de pemphigus paranéoplasique <sup>[91, 110]</sup>, des données récentes ont confirmé ces résultats grâce à l'utilisation des tests Elisa anti-Dsg1 et anti-Dsg3 : 100 % des sérums de pemphigus paranéoplasique contiennent des anticorps anti-Dsg3 et 65 % des anticorps anti-Dsg1 <sup>[16]</sup>. Les anticorps anti-Dsg3 sont pathogènes et leur immunoadsorption supprime le pouvoir pathogène des sérums de pemphigus paranéoplasique lors d'expériences de transfert passif au souriceau Balb/C. Cette observation pourrait rendre compte des multiples similitudes tant cliniques (atteinte muqueuse prédominante) qu'histologiques (clivage suprabasal) rencontrées dans le pemphigus paranéoplasique et le pemphigus vulgaire. La pathogénicité des anticorps antiplakine reste à démontrer. Enfin, l'antigène F12 (de poids moléculaire 185 kDa) décrit initialement pour être reconnu au niveau des plaques desmosomales et des hémidesmosomes par les sérums de pemphigus paranéoplasique, l'est également par un tiers des sérums de pemphigus vulgaire et de pemphigus foliacé <sup>[106]</sup>.

## PEMPHIGUS, HLA ET IMMUNITÉ CELLULAIRE

■ **Génétique des pemphigus**

Plusieurs types d'arguments ont fait suspecter une susceptibilité génétique à la maladie. Des cas de pemphigus familiaux ont été décrits <sup>[182]</sup>, de même que la présence fréquente d'anticorps pathogènes dans le sérum des collatéraux de patients atteints de pemphigus <sup>[42]</sup>. Par ailleurs, le pemphigus vulgaire est plus fréquent dans certains groupes ethniques, en particulier chez les Juifs ashkénazes <sup>[200]</sup>. La maladie est au contraire rare dans la race noire. Le pemphigus endémique brésilien, qui sévit avec une fréquence très augmentée dans certaines régions d'Amérique centrale, même s'il fait probablement intervenir des facteurs environnementaux, en est une autre illustration <sup>[66]</sup>. Enfin, l'argument déterminant repose sur la forte association entre le pemphigus et certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) essentiellement de classe II <sup>[4, 5]</sup>.

Certains gènes HLA de classe I ont été décrits avec une plus grande fréquence chez les patients atteints de pemphigus. Ainsi, la fréquence des antigènes HLA-A10 et de son sous-type A26 est-elle augmentée chez les patients d'origine juive et japonaise, atteints de pemphigus vulgaire ou superficiel. Cependant, ce sont les gènes de classe II qui semblent être le plus associés à la maladie. En effet, il a été montré dans différents groupes ethniques que les génériques DR4 et DR14 en déséquilibre de liaison avec respectivement les allèles DQB1\*0302 et DQB1\*0503 constituent des facteurs de prédisposition à la maladie. Les études en biologie moléculaire indiquent que l'allèle DRB1\*0402 (un des allèles DR4) est le principal allèle de susceptibilité au pemphigus vulgaire retrouvé chez les Juifs ashkénazes, mais également dans d'autres populations comme les Américains non juifs, les Iraniens, les Italiens, les Espagnols et les Sardes. Au Japon, d'autres allèles DR4 ont été retrouvés en association avec le pemphigus vulgaire (DRB1\*0403, 0404 et 0406). Pour les populations non juives, ce sont certains allèles DR14 (DRB1\*1401 et 1404) qui apparaissent comme les principaux allèles de susceptibilité comme cela a pu être montré chez les Américains caucasiens non juifs, chez les Européens, les Italiens, les Sardes, les Indiens et les Pakistanais. Deux autres allèles DR14 ont été décrits en association avec le pemphigus vulgaire dans des études japonaises, DRB1\*1405 et 1406, études montrant également le rôle de prédisposition de DRB1\*1401 <sup>[4, 5, 224]</sup>. L'association au CMH n'est pas aussi bien documentée pour le pemphigus superficiel, à l'exception du pemphigus endémique brésilien dans lequel un allèle particulier DR1 a été incriminé, ainsi que les allèles DR4 et DR14. En effet, des études réalisées au Brésil au sein de populations non amérindiennes et de différentes tribus indiennes ont permis d'identifier les allèles DRB1\*0102, DRB1\*0404 et DRB1\*1402 et 1406 comme allèles de susceptibilité à la maladie <sup>[89, 152]</sup>. Deux études récentes se sont intéressées à l'association du pemphigus foliacé sporadique avec les antigènes HLA de classe II. Les mêmes génériques que dans le pemphigus vulgaire ie DR4 et DR14 ont été retrouvés en association avec le pemphigus foliacé dans une population italienne non juive et dans une population japonaise. Chez les Italiens, une association avec l'allèle DRB1\*1401 a pu être mise en évidence alors qu'aucun allèle DR4 particulier n'a pu être individualisé <sup>[136]</sup>. Chez les Japonais, un haplotype DR4 portant l'allèle DRB1\*0406 ainsi qu'un haplotype DR14 portant l'allèle DRB1\*1405 ont été montrés comme étant associés au pemphigus foliacé <sup>[148]</sup>.

Plusieurs études ont testé la prolifération des lymphocytes T de patients atteints de pemphigus en réponse à la Dsg3 en fonction de l'haplotype HLA. La réponse des lymphocytes T provenant de patients atteints de pemphigus vulgaire est restreinte par les molécules DRB1\*0402 et DRB1\*1401 indiquant le rôle prépondérant des molécules DR dans la présentation de peptides de la Dsg3 aux cellules T autoréactives <sup>[133, 134]</sup>. Cependant, Hertl et al ont montré que des allèles ayant une séquence proche de DRB1\*0402 mais appartenant au groupe DR11 ainsi que l'allèle DQB1\*0301 pouvaient également restreindre la réponse T anti-Dsg3 <sup>[93, 94]</sup>. Ainsi, DR4 et

DR14 apparaissent comme les principaux allèles impliqués dans la restriction de la réponse T anti-Dsg3, mais le rôle d'autres molécules HLA ne peut pas être éliminé.

L'analyse des différentes molécules HLA impliquées dans la susceptibilité au pemphigus vulgaire a montré qu'elles partageaient des caractéristiques structurales communes avec des résidus conservés en position 26, 67, 70, 71 et 86 de la chaîne  $\beta$  de la molécule DR, permettant une présentation sélective de peptides de la Dsg3 [148, 222]. Au cours du *fogo selvagem*, tous les allèles de susceptibilité partagent un épitope commun (*shared epitope*) en position 67-74 de la chaîne  $\beta$  de la molécule DR qui constitue le facteur de susceptibilité à la maladie le plus significatif [152]. Ainsi, l'association entre HLA et pemphigus est-elle très probablement liée à la capacité de certaines molécules HLA de classe II à présenter des peptides immunodominants de la Dsg3 aux lymphocytes T autoréactifs.

Si les gènes HLA semblent jouer un rôle significatif dans la susceptibilité au pemphigus, ils n'expliquent pas à eux seuls le déterminisme de la maladie. En effet, il a été montré que des sujets sains ainsi que des collatéraux de patients atteints de pemphigus vulgaire et portant les allèles HLA de susceptibilité ont des anticorps anti-SIC détectables en IFD et en IFI à un titre cependant plus faible que chez les malades [149], ainsi que des lymphocytes T sanguins dirigés contre la Dsg3, sans présenter de lésion clinique de pemphigus. D'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, sont donc probablement nécessaires à la production d'anticorps pathogènes. Ainsi un polymorphisme génétique de l'antigène a pu être montré pour la Dsg1 [142]. Pour ce qui est des facteurs d'environnement, le rôle des médicaments [189] (un certain nombre de médicaments, en particulier les thiolés comme la pénicillamine, étant reconnus comme facteurs déclenchants de certains pemphigus superficiels [cf supra]), des virus, de certains aliments (ail), des brûlures ainsi que l'exposition aux UV ont également été évoqués dans le déterminisme de la maladie. Des éléments d'explication pourraient venir de l'étude des différentes associations morbides décrites au cours du pemphigus : association entre pemphigus et d'autres maladies auto-immunes (en particulier myasthénie, lupus et PR), association entre pemphigus et cancers (thymomes et syndromes lymphoprolifératifs) [212]. À cet égard, le modèle du pemphigus endémique brésilien pourrait se révéler particulièrement informatif. En effet, la zone d'endémie correspond à l'habitat d'une mouche piqueuse (*black fly*) [71, 191]. Il a été proposé que le *fogo selvagem*, qui survient, rappelons-le, chez des sujets porteurs d'allèles HLA de classe II partageant des caractéristiques structurales communes, serait, sur ce terrain génétique de prédisposition, la conséquence d'une réaction croisée dirigée initialement contre un agent infectieux transmis par l'insecte d'une part et la Dsg1 d'autre part. Cette hypothèse reste cependant à démontrer et l'agent infectieux à identifier (cf supra).

### ■ Réponse T au cours du pemphigus

Certains auteurs ont montré la présence chez des patients atteints de pemphigus, de clones T circulants capables de reconnaître l'autoantigène sous forme de protéine recombinante ou de peptides de synthèse, c'est-à-dire la Dsg3 dans le pemphigus vulgaire et la Dsg1 dans le pemphigus foliacé et le *fogo selvagem* (mais aussi dans des cas de pemphigus vulgaire avec anticorps anti-Dsg1 en plus des anticorps anti-Dsg3) [94, 132, 134, 159, 222]. Ces clones correspondent à des lymphocytes T-CD4<sup>+</sup> mémoires sécrétant des cytokines de type Th2 (interleukine [IL]4, IL6 et IL10) qui sont impliquées dans la commutation de classe vers les IgG4, principaux anticorps pathogènes dans le pemphigus. La cartographie épitopique T des desmoglénines a pu être réalisée grâce à l'utilisation de peptides synthétiques et de protéines recombinantes tronquées. Les études ont permis de localiser de multiples épitopes T répartis sur les segments EC1 à EC5 du domaine extracellulaire des Dsg. Une hypothèse avancée est que la réponse T pourrait être initiée contre un épitope immunodominant et que des phénomènes d'expansion épitopique viendraient secondairement diversifier cette réponse. L'évolution d'une réponse initialement dirigée contre la Dsg3 vers

une réponse dirigée à la fois contre la Dsg3 et la Dsg1 au cours du pemphigus vulgaire en est la probable illustration.

## Traitement

L'introduction des corticoïdes dans les années 1950 a révolutionné le pronostic du pemphigus en faisant chuter la mortalité de 75 à 30 %. Ils constituent toujours le traitement le plus efficace et le seul capable d'induire, chez la plupart des patients, une rémission dans des délais acceptables [127]. Cependant, leur utilisation, souvent prolongée et à fortes doses, est grevée d'une morbidité et d'une mortalité iatrogènes importantes, rendant compte d'une part significative de la mortalité résiduelle de la maladie. C'est la raison pour laquelle d'autres thérapeutiques (immunosuppresseurs, Disulone®, sels d'or, tétracyclines, plasmaphérèse...) ont été proposées avec pour double but de diminuer les doses de corticoïdes administrées et d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Ces traitements sont parfois utilisés en monothérapie en remplacement des corticoïdes, dans les formes modérées ou en cas de contre-indication absolue des corticoïdes. Ailleurs, ils trouvent leur indication comme traitement adjuvant en cas de contre-indication relative des corticoïdes nécessitant une diminution des doses, en cas de réponse incomplète aux corticoïdes (corticorésistance), en cas de rechute en cours de décroissance de la corticothérapie (corticodépendance) ou comme traitement d'entretien à l'arrêt des corticoïdes. Leur utilisation systématique de première intention reste controversée car aucune étude randomisée n'a pu montrer un quelconque bénéfice lié à leur utilisation par rapport à une corticothérapie générale seule. Depuis leur utilisation, le taux moyen de rémission n'est d'ailleurs passé que de 28,9 % dans les années 1950 chez des patients recevant une corticothérapie seule à 20,5 % ces dix dernières années. De plus, si la mortalité du pemphigus est passée au-dessous de 10 %, il est difficile de déterminer la part relative des traitements adjuvants, de la meilleure prévention et de la meilleure prise en charge des effets secondaires de la corticothérapie, et du diagnostic plus précoce de la maladie, dans cette diminution de mortalité [49]. La recherche de nouveaux traitements (nouveaux immunosuppresseurs, immunothérapie spécifique) capables de se substituer aux corticoïdes et présentant des effets secondaires moins importants constitue le challenge thérapeutique pour l'avenir.

### CONDUITE GÉNÉRALE DU TRAITEMENT

Le choix des traitements à mettre en œuvre dans le pemphigus dépend de la sévérité de la maladie. Cette dernière doit donc être évaluée soigneusement en fonction de critères propres à la maladie : intensité de l'atteinte muqueuse gênant l'alimentation (et comportant donc un risque de dénutrition) ; étendue des lésions cutanées (à l'origine de déperditions caloriques, de déshydratation et de surinfection) ; taux d'anticorps circulants élevés ; mais également en fonction du terrain (présence de tares pouvant être décompensées par la maladie et/ou les traitements mis en œuvre).

Le traitement s'articule en deux phases : le *traitement d'attaque* est destiné à contrôler la maladie ; le *traitement d'entretien* comporte une phase de consolidation puis une phase de décroissance progressive, visant à maintenir la rémission complète. Le but du praticien est donc de maintenir la rémission tout en minimisant les doses et les effets secondaires de la corticothérapie et des traitements adjuvants.

Le suivi du traitement repose sur l'évolution des signes cliniques et paracliniques, en particulier le taux des autoanticorps qui suit habituellement l'activité de la maladie [61] et constitue un bon indicateur de la réponse au traitement et du risque de récurrence. En fin de traitement, la persistance d'un taux résiduel d'anticorps anti-SIC circulants fait craindre la survenue d'une rechute, surtout si ce taux est élevé. Il est alors prudent de ne pas interrompre le traitement pour éviter la survenue d'une rechute [35]. Certains auteurs proposent également de réaliser une biopsie cutanée en peau saine pour examen en IFD. En effet, s'il persiste des anticorps fixés



in vivo, le risque de rechute serait augmenté, alors qu'en cas de négativité de l'IFD, le taux de rechute à l'arrêt du traitement est inférieur à 25 %.

## MOYENS THÉRAPEUTIQUES

### ■ Traitements locaux

#### Dermocorticoïdes

La corticothérapie locale de niveau I ou II a été proposée dans les formes modérées de pemphigus, en particulier dans le pemphigus superficiel. Une étude récente rapporte l'efficacité du propionate de clobétasol crème (Dermoval® crème) sur les lésions cutanées et muqueuses dans trois cas de pemphigus vulgaire et quatre cas de pemphigus superficiel avec cicatrisation des lésions cutanées et muqueuses en, respectivement, 2 et 4 semaines. Une rémission prolongée n'a pu être maintenue que pour quatre des sept patients<sup>[70]</sup>. La corticothérapie locale est également utile dans les formes localisées de la maladie pour éviter le recours à la corticothérapie générale.

En cas d'atteinte buccale, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés sous forme de glossettes (Betneval® glossettes) ou en mélangeant un dermocorticoïde de niveau I ou II dans une pâte adhésive (Correga®, Orabase®). Ces préparations locales peuvent être complétées par l'utilisation de corticoïdes inhalés (Bécotide®, Béconase®) pulvérisés sur les gencives et le palais, voire dans certains cas par des injections intralésionnelles de corticoïdes. Des bains de bouche avec une solution contenant un comprimé effervescent à 20 mg de Solupred® dilué dans de l'eau sont parfois proposés. Cette solution doit être recrachée après quelques minutes si l'on veut éviter les effets secondaires de la corticothérapie générale. Les corticoïdes locaux ne sont que peu efficaces sur les lésions oculaires. En cas d'atteinte nasale, pharyngée ou œsophagienne, la prescription de corticoïdes inhalés est souvent utile. Si les lésions sont limitées, il arrive que le traitement local soit suffisant, mais son association à un traitement systémique est le plus souvent nécessaire en cas d'atteinte étendue ou de lésions cutanées associées. Dans cette situation, il est cependant utile de poursuivre la corticothérapie locale car elle permet une réduction significative des doses de corticoïdes.

#### Corticothérapie intralésionnelle

La corticothérapie intralésionnelle permet d'accélérer la cicatrisation de certaines lésions de pemphigus. Elle est surtout employée pour tenter de cicatrifier des lésions muqueuses localisées rebelles au traitement systémique ou en cas de rechute muqueuse localisée. C'est le triamcinolone qui est utilisé dilué à 5-10 mg/mL pour les lésions cutanées et à 10-20 mg/mL pour les lésions muqueuses. Une injection superficielle de 0,05 à 0,1 mL est réalisée sous la lésion à traiter, plusieurs injections étant nécessaires si la lésion est de grande taille. Le traitement est répété tous les 7 à 15 jours jusqu'à l'obtention de la cicatrisation. L'efficacité du traitement est inconstante et le traitement doit être interrompu en cas d'inefficacité après trois injections. La cicatrisation se fait souvent aux dépens d'une atrophie cutanée ou muqueuse, cependant acceptable en regard des risques d'une augmentation du traitement systémique et de la gêne engendrée par certaines lésions.

#### Autres traitements locaux

D'autres traitements locaux, tels que la ciclosporine ou la prostaglandine E<sub>2</sub>, ont été proposés mais leur utilisation demeure anecdotique. La ciclosporine<sup>[210]</sup> a été utilisée, sous forme de solution à 100 mg/mL, en bains de bouche de 5 minutes (5 mL par application) répétés trois fois par jour. Peu de cas ont cependant été rapportés et l'intérêt de ce type de traitement n'est actuellement pas établi<sup>[169]</sup>. Son coût est par ailleurs important, compte tenu des quantités importantes de ciclosporine qui sont nécessaires. La prostaglandine E<sub>2</sub> a également été utilisée avec succès dans une forme sévère de pemphigus. Elle était utilisée sous forme de tablettes de 500 µg à laisser dissoudre dans la bouche deux fois par jour.

### ■ Traitements systémiques

Ils présentent presque tous des effets secondaires potentiellement sévères et nécessitent donc une surveillance particulière. Le très faible nombre d'études contrôlées rend difficile la détermination précise de leurs indications.

#### Corticothérapie générale

##### • Corticothérapie orale

Les corticoïdes étaient initialement utilisés à des doses élevées (de 200 à 400 mg/j) afin d'augmenter les chances de rémission durable. Une étude récente, randomisée, menée chez 22 patients atteints de pemphigus vulgaire et de pemphigus superficiel, montre au contraire qu'un traitement d'attaque de 120 mg de prednisone par jour ne procure aucun bénéfice à 5 ans par rapport à une dose d'attaque de 60 mg/j, même si le délai d'obtention de la rémission est légèrement raccourci<sup>[180]</sup>. Comme nous l'avons discuté plus haut, il n'existe pas d'argument objectif en faveur ou contre l'adjonction systématique d'un traitement adjuvant (le plus souvent immunosuppresseur) en première intention.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées. Lever a proposé un protocole adaptant le traitement à la sévérité de la maladie<sup>[130]</sup>. Les formes modérées doivent être traitées par 40 mg de prednisone un jour sur deux, en association avec un traitement immunosuppresseur, le plus souvent par azathioprine, pris quotidiennement. Le traitement est inchangé pendant 1 an, puis la corticothérapie est progressivement diminuée et interrompue à la fin de la deuxième année ; l'Imurel® est diminué pendant la troisième année et arrêté à la fin de la troisième année. Les patients présentant une forme étendue ou rapidement progressive de la maladie doivent être traités par prednisone à forte dose (200-400 mg) pour une durée de 5 à 10 semaines, la dose étant ensuite rapidement diminuée à 40 mg/j pendant 1 semaine, puis 30 mg/j pendant une autre semaine, puis 25 mg/j pendant encore 1 semaine. Le traitement rejoint ensuite celui des formes modérées (association corticothérapie à jours alternés - azathioprine). Plus récemment, Bystryn a proposé un protocole thérapeutique plus souple tenant compte à la fois de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement<sup>[49, 50]</sup>. Dans les formes modérées, le traitement est essayé à raison de 20 mg/j de prednisone pendant 2 semaines. En l'absence de réponse ou d'emblée pour les formes sévères, la prednisone est prescrite à la dose de 80-90 mg/j. En l'absence de contrôle de la maladie (défini comme l'absence de nouvelle lésion), la posologie est augmentée de 50 % tous les 4 à 7 jours en passant à deux prises par jour au-dessus de 120 mg/j. La dose nécessaire au contrôle de la maladie est maintenue jusqu'à cicatrisation de 80 à 90 % des lésions, puis diminuée de 50 % tous les 15 jours. Bystryn ne recommande pas l'utilisation systématique d'un traitement adjuvant et réserve sa prescription aux cas de contre-indication relative ou d'effets secondaires des corticoïdes nécessitant une réduction de posologie, ainsi qu'aux cas de corticorésistance (inefficacité des corticoïdes à une dose supérieure à 240 mg/j) ou de corticodépendance. Aucune donnée objective ne permet à ce jour de déterminer quelle stratégie permet le meilleur rapport entre efficacité et tolérance. Il a par ailleurs été montré, dans une étude non contrôlée, que la prednisone entraînerait moins fréquemment de nécrose de la tête fémorale que la prednisolone.

Dans les schémas thérapeutiques incluant un traitement adjuvant, la décroissance des corticoïdes est toujours plus rapide que celle du traitement adjuvant. En cas de décroissance de ce dernier, la dose de corticoïdes doit être maintenue pendant 10 à 14 jours. La survenue de nouvelles lésions au cours de la décroissance doit faire au minimum réaliser un pallier dans la décroissance de la corticothérapie avant d'envisager une réaugmentation des doses à raison de 25 à 50 % toutes les 1 à 2 semaines jusqu'au nouveau contrôle de la maladie. Une nouvelle décroissance peut alors être tentée.

Les schémas thérapeutiques précédents s'appliquent au pemphigus vulgaire. Pour le pemphigus superficiel, il est généralement accepté

que le recours à des thérapeutiques moins agressives doit être proposé au moins dans un premier temps. Basset-Seguin et al ont aussi montré l'intérêt de la Disulone® capable de contrôler en monothérapie des cas de pemphigus superficiels ayant un faible titre d'autoanticorps circulants [29]. L'association d'une corticothérapie locale intensive est certainement utile au contrôle initial de la maladie. À l'inverse, certains auteurs défendent la thèse que les deux formes de pemphigus partagent le même pronostic et nécessitent le recours aux mêmes doses de corticoïdes [64]. Pour les pemphigus médicamenteux ne régressant pas spontanément à l'arrêt du médicament inducteur ou s'il existe un taux élevé d'autoanticorps, une autonomisation de la maladie doit être envisagée et le traitement doit être identique à celui d'un pemphigus classique. Dans le pemphigus à IgA, le recours aux corticoïdes n'est pas toujours nécessaire et un grand nombre de patients peuvent être contrôlés par une association de Disulone® et d'une corticothérapie locale forte [215]. Dans le pemphigus paranéoplasique, les corticoïdes sont utilisés en association à un traitement immunosuppresseur ou à une chimiothérapie mais l'évolution est souvent grevée par une corticorésistance des lésions et la gravité des effets secondaires, en particulier d'origine infectieuse, dues au traitement [53].

D'autres corticoïdes que la prednisone ou la prednisolone sont utilisés dans le traitement du pemphigus. En particulier, dans le traitement du *fogo selvagem*, les dermatologues brésiliens utilisent volontiers le triamcinolone (48 mg/j) ou la bétaméthasone (9-12 mg/j) [27].

#### • Corticothérapie parentérale

La corticothérapie à forte dose administrée en bolus par voie intraveineuse a été récemment proposée pour le traitement des formes résistant à la corticothérapie orale [78, 221]. La méthylprednisolone (Solu-Médrol®) est utilisée à la dose de 1 g/j en perfusion intraveineuse sur 2 à 3 heures pendant 5 jours. Un contrôle rapide de la maladie par ce type de traitement a été rapporté. De plus, une étude rétrospective récente, portant sur 15 cas de pemphigus vulgaire, montre une augmentation du taux de rémission à 2 ans chez les patients recevant à la fois un traitement oral (prednisone 40 mg) et des bolus de Solu-Médrol®, par rapport aux patients traités uniquement par voie orale [216]. Utilisés seuls, les bolus de Solu-Médrol® s'accompagnent souvent d'une rechute rapide de la maladie et nécessitent donc d'être associés à une corticothérapie orale. De plus, si des effets secondaires bénins sont le plus souvent notés chez les patients sans antécédents (insomnie, troubles de l'humeur, gastrotoxicité, *flush*, prise de poids), des risques de complications graves existent sur des terrains fragilisés (hypertension artérielle, troubles ioniques, infarctus du myocarde, arythmie et mort subite, pancréatite). Ce traitement doit donc être réservé aux formes particulièrement sévères et aux cas de résistance aux autres traitements.

#### Traitements adjuvants

##### • Immunosuppresseurs

*Azathioprine et cyclophosphamide.*

Azathioprine et cyclophosphamide sont les deux immunosuppresseurs les plus employés dans le traitement du pemphigus. Malgré le nombre d'études examinant l'intérêt de ces molécules en traitement adjuvant (sept études pour l'azathioprine totalisant 105 patients, cinq études pour le cyclophosphamide totalisant 51 patients), il n'existe pas d'argument définitif permettant d'affirmer l'intérêt de ces molécules utilisées en première intention comme traitement adjuvant à la corticothérapie.

Deux études réalisées chez des patients atteints de pemphigus vulgaire permettent d'envisager sérieusement un effet bénéfique de l'Imurel® par rapport à la corticothérapie seule, pour l'obtention de rémission prolongée, la diminution des doses et la survenue d'effets secondaires des corticoïdes [1, 202]. La posologie est habituellement débutée à la dose de 100 mg/j. Les modalités du traitement ne sont pas codifiées. Cette dose doit idéalement être adaptée à chaque

patient après détermination du phénotype en thiométhylpurine transférase. Une surveillance de la numération de la formule sanguine et du bilan hépatique est nécessaire sous traitement. Des cas ponctuels de succès thérapeutiques, en monothérapie ou en traitement adjuvant, ont également été rapportés dans le pemphigus érythémateux et le pemphigus herpétiforme [138]. En revanche, le seul essai rapporté dans le pemphigus à IgA s'est soldé par un échec [226]. De même, l'efficacité du médicament dans le pemphigus paranéoplasique semble limitée [53].

Le cyclophosphamide par voie orale ne semble pas pouvoir induire de rémission en monothérapie dans le pemphigus vulgaire et le pemphigus superficiel. En revanche, son efficacité semble réelle dans le maintien des rémissions à l'arrêt des corticoïdes [172] et comme traitement adjuvant, y compris dans des cas ayant résisté à l'azathioprine [3]. Son efficacité est également rapportée au cours du pemphigus herpétiforme [138]. Il est utilisé à la dose de 50 à 150 mg/j (1-3 mg/kg/j) en traitement d'attaque.

Le cyclophosphamide est couramment considéré comme plus efficace que l'azathioprine. Cette idée est fondée sur une étude, d'interprétation hasardeuse, rapportant quatre rémissions obtenues sous cyclophosphamide après échec de l'azathioprine [3]. De plus, cet effet bénéfique potentiel est à mettre en balance avec le risque plus élevé d'effets secondaires dus au cyclophosphamide [147]. Ce dernier comporte en effet un risque hématologique, un risque de cystite hémorragique ainsi qu'un risque plus élevé d'infertilité et de cancer (en particulier de la vessie). La congélation de sperme avant l'instauration du traitement est fortement conseillée en cas de volonté de procréation.

Des études encourageantes semblent indiquer l'intérêt du cyclophosphamide utilisé par voie parentérale en bolus [26]. Cette voie d'administration diminuerait la toxicité du produit. Les bolus d'Endoxan® sont souvent associés à des bolus de Solu-Médrol® et dans tous les cas, à un traitement oral par de faibles doses de cyclophosphamide et de corticoïdes. Le protocole proposé par Pasricha et al avec succès dans des cas de pemphigus vulgaire, foliacé et érythémateux, s'organise en quatre phases [171] :

- la *phase 1* comporte l'injection de 100 mg de dexaméthasone en intraveineuse 3 jours de suite, associée le premier jour à une injection de 500 mg de cyclophosphamide ; les cures sont espacées de 2 à 4 semaines en fonction de la réponse et dans l'intercure est prescrit du cyclophosphamide 50 mg/j per os éventuellement associé à des corticoïdes ;
- pendant la *phase 2*, les bolus sont espacés tous les mois pendant 6 à 9 mois ;
- à la *phase 3*, seul le cyclophosphamide per os est poursuivi pendant 1 an ;
- enfin, la *phase 4* consiste en une diminution progressive du cyclophosphamide.

Seuls neuf cas de pemphigus traités par bolus d'Endoxan® sans bolus de Solu-Médrol® ont été rapportés, avec un succès dans six cas [80]. À noter un cas de pemphigus paranéoplasique ayant répondu initialement à ce protocole thérapeutique [33]. Au total, si l'Endoxan® en bolus paraît potentiellement intéressant, son utilisation fréquente en association avec un traitement oral et à des bolus de Solu-Médrol® ne permet pas d'évaluer pour l'instant son efficacité propre.

*Méthotrexate.*

Le méthotrexate proposé dans le traitement du pemphigus vulgaire, soit en monothérapie, soit comme traitement adjuvant de la corticothérapie, ne semble pas devoir être retenu dans cette indication. En effet, le recours à des doses élevées est le plus souvent nécessaire et s'accompagne fréquemment de complications infectieuses sévères et d'un retard à la cicatrisation. Dans le pemphigus superficiel, son efficacité comme traitement adjuvant a été rapportée dans sept cas sur une série de huit pemphigus érythémateux [19], mais au prix de complications sévères dans cinq cas. De plus, son efficacité est remise en cause dans une série de huit

patients atteints de pemphigus endémique, avec un échec thérapeutique dans cinq cas et un décès par infection. Cependant, une étude récente rapporte une efficacité du méthotrexate utilisé à la dose moyenne de 12,2 mg/semaine dans six cas sur neuf de pemphigus vulgaires corticorésistants [201]. À cette dose, aucun effet secondaire n'est survenu. D'autres études sont donc nécessaires pour établir si le méthotrexate, utilisé à faible dose, présente un rapport bénéfice/risque intéressant dans le traitement du pemphigus.

#### *Ciclosporine.*

La ciclosporine est rarement suffisante en monothérapie. En revanche, en tenant compte d'une expérience encore limitée, elle semble efficace en cas de corticorésistance ou de corticodépendance des lésions [124]. De plus, son action est plus rapide que celle de l'azathioprine. Elle est particulièrement indiquée en cas d'anomalies hématologiques contre-indiquant les autres immunosuppresseurs. Son utilisation s'accompagne cependant de fréquents effets secondaires : hypertension artérielle, toxicité rénale, paresthésies, hypertrichose, gingivite hypertrophique, douleurs musculaires. Son efficacité au cours du pemphigus paranéoplasique semble limitée [53]. Le traitement est habituellement débuté à la dose de 5 mg/kg/j et ajusté en fonction de la ciclosporinémie, le but étant d'atteindre un taux plasmatique compris entre 100 et 150 µg/L.

#### *Chlorambucil.*

Il est peu utilisé puisque seulement deux cas sont rapportés dans la littérature. Utilisé à la dose de 6 mg/j per os, le traitement a été efficace en association aux corticoïdes, chez des patients ayant présenté des effets secondaires hépatiques sous cyclophosphamide [174].

#### *Mycophénolate mofétil.*

Très récemment, une nouvelle molécule a fait son entrée dans le traitement du pemphigus mais aussi d'autres maladies bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle) et d'autres maladies inflammatoires (polyarthrite inflammatoire, pyoderma gangrenosum, maladie de Crohn cutanée, psoriasis) [163]. Il s'agit du mycophénolate mofétil (Cellcept®), mis sur le marché aux États-Unis en 1995 dans l'indication de prévention du rejet de greffe rénale. La molécule agit comme inhibiteur de synthèse des purines et empêche, par ce biais, la prolifération des lymphocytes B et T. Son efficacité, spectaculaire sur les premières études non contrôlées, a d'abord été mise en évidence en association à la corticothérapie par Enk et al [73, 74]. L'intérêt porté à cette nouvelle molécule repose d'une part sur la relative bénignité des effets secondaires, ainsi que sur l'espoir, à la lumière des premiers cas publiés, de pouvoir l'employer en monothérapie, y compris dans des formes sévères de pemphigus ayant résisté aux autres traitements [43, 85, 86]. Les principaux effets secondaires rapportés sont une intolérance digestive ainsi qu'une toxicité hématologique (lymphopénie) le plus souvent modérée, réversible et dose-dépendante. Comme pour tout traitement immunosuppresseur, il semble exister un risque de lymphome à long terme. Il n'existe en revanche aucun effet secondaire rénal ou hépatique. Le traitement est habituellement prescrit à la dose de 1,5 à 2 g/j, même si des doses plus élevées semblent parfois nécessaires (2,5-3 g/j) [161, 163]. En l'absence d'étude contrôlée, la prudence s'impose donc quant à l'affirmation de l'efficacité du mycophénolate dans le traitement du pemphigus. La possibilité de remplacer la corticothérapie par un traitement présentant peu d'effets secondaires explique l'intérêt actuellement porté à cette molécule, dont l'évaluation objective est en cours. La dose optimale ainsi que la durée et le mode de décroissance du traitement restent à préciser.

#### *Intérêt de l'association corticothérapie-immunosuppresseur par rapport à la corticothérapie seule.*

Carson et al ont colligé en 1996 l'ensemble des études publiées depuis 45 ans et conclu que le meilleur traitement du pemphigus vulgaire repose sur l'association d'une corticothérapie et d'un traitement adjuvant, à l'exception du méthotrexate qui doit être évité. Cependant la nature rétrospective de l'étude, à l'origine de nombreux biais cités plus haut (diagnostic plus précoce, corticothérapie mieux conduite), en limite grandement la validité [54].

Comme nous l'avons dit, en l'absence d'étude contrôlée comparant de façon prospective un nombre significatif de pemphigus traités soit par corticothérapie seule, soit par une association corticoïdes-immunosuppresseurs, il ne peut être apporté de réponse à la question de savoir si les immunosuppresseurs apportent un avantage dans la prise en charge du pemphigus, tant en termes de délais de rémission, qu'en termes de rémission à long terme ou de diminution des effets secondaires du traitement.

#### • *Anti-inflammatoires*

##### *Dapsone et sulfamides.*

La Disulone® a montré son efficacité dans les pemphigus superficiels, en particulier dans les formes avec un titre faible d'autoanticorps ou celles caractérisées histologiquement par une spongieuse à éosinophiles. Elle peut être essayée dans un premier temps en monothérapie, puis en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [29]. Les doses utilisées sont variables d'une étude à l'autre (de 25 à 200 mg/j). Du fait des fréquents effets secondaires à forte dose (hémolyse, hépatite), il paraît raisonnable de débiter le traitement à 50 mg/j, puis d'ajuster la posologie en fonction de la réponse. L'adaptation de la posologie doit tenir compte du délai d'action de la Disulone® qui est habituellement inférieur à 15 jours. Les sulphonamides (sulfapyridine et sulfaméthoxyypyridazine) à la dose de 1,5-2 g/j constituent une alternative à la Disulone® mais peuvent aussi lui être associés. Dans le pemphigus herpétiforme et le pemphigus à IgA, la Disulone® (100 à 200 mg/j) ou la sulfapyridine (2 g/j) doivent toujours être utilisées en première intention car elles sont fréquemment efficaces [215]. À l'inverse, ces molécules sont rarement actives dans le pemphigus vulgaire.

##### *Sels d'or.*

Bien qu'aucune étude contrôlée n'en apporte la preuve, les sels d'or semblent efficaces dans le traitement du pemphigus vulgaire et du pemphigus superficiel, soit en monothérapie dans les formes limitées, soit comme traitement adjuvant dans les formes sévères. Leur utilisation est cependant limitée par la fréquence des effets secondaires et l'absence de forme parentérale disponible en France. Leur efficacité semble proche de celle des immunosuppresseurs avec un taux de rémission de 40 à 60 %, mais un délai d'action important de 6 à 12 semaines. La voie d'administration intramusculaire semble être à la fois plus efficace et plus toxique que la voie orale. Le schéma thérapeutique suivant est couramment utilisé : une injection test de 10 mg en intramusculaire, une injection de 25 mg 1 semaine plus tard, puis une injection de 50 mg une fois par semaine. Les effets secondaires sont malheureusement fréquents, à type de myélosuppression, toxicité rénale, hépatique et éruptions cutanées très polymorphes [40]. Le traitement nécessite donc une surveillance systématique de la fonction rénale et du sédiment urinaire ainsi que de la fonction hépatique avant chaque injection. Per os, les sels d'or (Auranofin®) sont utilisés à la dose de 3 mg deux fois par jour.

##### *Tétracyclines et nicotinamide.*

L'efficacité des tétracyclines seules ou en association au nicotinamide a été rapportée à plusieurs reprises dans des études non contrôlées. La tétracycline est utilisée à la dose de 500 mg quatre fois par jour et la minocycline à la dose de 100 mg/j ; le nicotinamide est administré à raison de 500 mg trois fois par jour. Une première étude ouverte, associant tétracycline (ou minocycline en cas d'intolérance digestive), nicotinamide et corticothérapie locale a rapporté une efficacité dans cinq cas de pemphigus superficiels sur cinq, et dans deux cas de pemphigus vulgaires sur six [56]. L'efficacité de l'association minocycline-nicotinamide a également été rapportée dans un cas de pemphigus végétant [192]. Pour ce qui est de son utilisation en traitement adjuvant, une étude récente comparant tétracycline et azathioprine semble indiquer une mise en rémission plus rapide avec la tétracycline [52].

##### *Antipaludéens de synthèse (APS).*

Quelques études anciennes rapportent l'efficacité des antipaludéens de synthèse (chloroquine, hydroxychloroquine) dans le traitement du pemphigus superficiel. La publication récente de trois cas de



pemphigus superficiels corticorésistants ayant répondu en plusieurs mois aux APS (hydroxychloroquine 200 mg/j) va dans le même sens <sup>[96]</sup>. Dans la mesure où il s'agissait de pemphigus photoaggravés, l'effet bénéfique du traitement dans ces observations pourrait passer par ses propriétés photoprotectrices.

*Colchicine.*

L'efficacité de la colchicine en monothérapie a été rapportée dans trois cas de pemphigus à IgA à la dose de 1,5 mg/j <sup>[144]</sup>.

*Rétinoïdes.*

L'intérêt des rétinoïdes dans le pemphigus a été envisagé dans deux circonstances : le pemphigus végétant et le pemphigus à IgA. En effet, l'efficacité de l'étrétinate (50-75 mg/j) a été rapportée dans trois cas de pemphigus végétant, soit en monothérapie, soit en traitement adjuvant <sup>[97]</sup>. Son action spécifique sur les lésions végétantes a été notée dans un cas où les corticoïdes avaient permis la cicatrisation des lésions érosives et bulleuses. L'efficacité de l'étrétinate a également été rapportée dans quelques cas de pemphigus à IgA <sup>[215]</sup>.

*Thalidomide.*

Une étude pilote récente nécessitant d'être complétée du fait de ses limites méthodologiques (petite série, étude ouverte non contrôlée, traitements associés variés), suggère que le thalidomide pourrait être proposé dans le traitement des pemphigus muqueux peu évolutifs à la dose 100 à 200 mg <sup>[137]</sup>.

- *Immunomodulateurs*

*Plasmaphérèses.*

Conceptuellement, la plasmaphérèse paraît satisfaisante dans le traitement du pemphigus puisqu'elle consiste, par des techniques d'échange plasmatique, à éliminer les anticorps à l'origine de la maladie <sup>[50, 51]</sup>. Cependant, son utilisation est limitée par des phénomènes de régulation immunitaire à l'origine d'un pic de production d'Ig en réponse à la déplétion engendrée par le traitement. Ce pic peut cependant être inhibé par l'utilisation de traitements immunosuppresseurs. L'efficacité de la plasmaphérèse relève donc d'un équilibre entre déplétion et néosynthèse des anticorps pathogènes, équilibre qui dépend de la fréquence des séances, de la quantité d'anticorps épurés ainsi que du traitement immunosuppresseur associé. Les premières études, réalisées sur un nombre limité de patients, semblaient montrer que la plasmaphérèse était capable de diminuer significativement le taux d'anticorps circulants et d'améliorer l'état clinique de patients présentant une maladie sévère et corticorésistante. L'illustration de l'effet rebond a été apportée en 1988 par la réalisation d'une étude randomisée comparant la corticothérapie seule à un traitement par corticoïde et plasmaphérèse <sup>[87]</sup>. Contrairement à une étude non contrôlée antérieure se différenciant de la précédente par l'adjonction d'immunosuppresseurs <sup>[187]</sup>, l'effet bénéfique de la plasmaphérèse n'a pu être mis en évidence. Une seconde étude contrôlée est venue confirmer cette impression en montrant qu'un traitement par plasmaphérèse (trois séances par semaine), corticoïdes et azathioprine ou cyclophosphamide, augmentait significativement la décroissance du titre des anticorps anti-SIC et permettait un contrôle plus rapide de la maladie <sup>[209]</sup>. Il apparaît donc nécessaire de toujours associer un traitement immunosuppresseur pour prévenir l'effet rebond. L'intérêt d'échanger des grands volumes de plasma a également été rapporté. Une étude non contrôlée portant sur huit patients semble de plus indiquer un intérêt potentiel à pratiquer la plasmaphérèse au long cours à raison de une à deux séances par mois, tout en maintenant le traitement immunosuppresseur. Il faut cependant noter que la plasmaphérèse n'est pas efficace chez tous les patients, puisque dans l'étude de Tan-Lim, trois malades sur 11 produisaient plus de néoanticorps que le traitement n'en éliminait, et ce malgré l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur. Ce fait illustre la nécessité d'optimiser les traitements visant à contrôler l'effet rebond induit par la plasmaphérèse. Les complications du traitement doivent également être prises en compte. Des effets secondaires bénins surviennent dans plus d'un tiers des cas, particulièrement en cas d'utilisation de plasma comme liquide de substitution : fièvre, frissons, hypotension, réaction allergique. Des

complications plus graves peuvent également survenir : troubles hémodynamiques avec œdème pulmonaire, choc, thrombopénie ou déplétion en facteurs de la coagulation avec complications hémorragiques, et surtout risque infectieux à l'origine de trois décès sur la série de 22 patients rapportée par Guillaume et al. En conclusion, la plasmaphérèse couplée à un traitement immunosuppresseur apparaît comme un moyen efficace pour le contrôle de pemphigus résistant aux traitements conventionnels. Cependant, la lourdeur de la méthode, son coût et ses complications limitent ses indications qui restent en pratique exceptionnelles.

Plus récemment, les techniques d'immunoaphérèse ou d'immunoabsorption spécifique des IgG sur différents substrats (tryptophane, phénylalanine, Ig de mouton anti-IgG humaines) ont été appliquées à quelques cas de pemphigus et pourraient constituer une amélioration de la technique initiale d'échange plasmatique <sup>[164]</sup>. L'utilisation avec succès de cette technique dans un cas de pemphigus paranéoplasique pourrait constituer un espoir dans ce type de pemphigus où les autres traitements se sont montrés jusqu'à présent peu efficaces.

*Photochimiothérapie extracorporelle.*

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est une technique récente consistant à exposer aux UVA, dans un système extracorporel, les globules blancs des patients après ingestion d'un agent photosensibilisant type psoralène. Les cellules sont ensuite réinjectées. Le mécanisme d'action des UVA reste à déterminer et pourrait relever à la fois d'une photo-inactivation des cellules irradiées et d'une réponse immune induite par la réinjection de ces cellules. Une étude récente menée chez 16 patients rapporte une bonne faisabilité et une bonne tolérance de la technique <sup>[173]</sup>. Le traitement habituel consiste en des séances de 4 h/j, réalisées 2 jours de suite toutes les 4 semaines. Son efficacité a été rapportée dans des cas résistants aux thérapeutiques classiques <sup>[219]</sup>, sans qu'il soit pour l'instant possible de définir la place de ce nouveau traitement dans la prise en charge du pemphigus. L'efficacité de la PUVAthérapie rapportée dans quelques cas de pemphigus à IgA relève probablement du même mécanisme <sup>[215]</sup>.

*Gammaglobulines intraveineuses.*

Un certain nombre d'études ouvertes ou de cas cliniques permettent d'envisager une efficacité des Ig polyvalentes à forte dose, comme traitement adjuvant des pemphigus vulgaire et foliacé <sup>[104]</sup>. À ce jour, cependant, aucune étude randomisée ne permet de définir de façon fiable la place de ce traitement dans la prise en charge du pemphigus. Certains échecs du traitement ont également été rapportés <sup>[103]</sup>. Les Ig en intraveineuse sont utilisées à la dose de 2 g/kg, répartis soit sur 2 jours, soit sur 5 jours. Une étude récente a montré que leur utilisation discontinue s'accompagnait de rechute avec épuisement de l'effet thérapeutique rendant donc préférable leur utilisation en perfusions mensuelles, la durée du traitement restant à définir. Le traitement nécessite certaines précautions (contrôle des fonctions rénales et hépatiques, de la numération, recherche de déficit en IgA, d'un facteur rhumatoïde et d'une cryoglobulinémie). Les effets secondaires ne sont pas rares, notamment des méningites aseptiques, mais sont le plus souvent bénins. Rappelons le risque anaphylactique chez les patients porteurs d'anticorps anti-IgA, ainsi que le risque d'exposition aux produits dérivés du sang, les Ig intraveineuses provenant d'un pool de 10 000 à 20 000 donneurs. Enfin, le coût très élevé du traitement doit en limiter les indications.

- *Mesures associées*

Un soin particulier doit être apporté au maintien d'un équilibre nutritionnel et hydroélectrolytique satisfaisant, du fait de la gêne à l'alimentation occasionnée par les lésions muqueuses, et d'autre part des pertes caloriques et protéiques en cas de lésions cutanées étendues. En effet, la dénutrition entraîne un retard à la cicatrisation et favorise les surinfections. Des soins locaux adaptés aux lésions cutanées (antiseptiques et asséchants) sont également prescrits en se méfiant de leur causticité éventuelle. Les mesures habituelles associées à la corticothérapie générale sont mises en œuvre (régime

peu salé, traitement vitaminocalcique éventuellement complété par des diphosphonates en fonction des données de l'ostéodensitométrie, supplémentation potassique).

En cas d'atteinte buccale, une hygiène locale stricte est nécessaire comportant la réalisation de bains de bouche avec des antiseptiques, dilués afin de minimiser leur causticité. Les dentiers devront être soigneusement ajustés afin de prévenir les traumatismes, de même que le recours à une alimentation mixée. En cas de gingivite érosive, un détartrage des collets dentaires est souhaitable. Pour les lésions très douloureuses gênant l'alimentation, l'utilisation d'anesthésiques locaux permet le maintien d'un bon état nutritionnel. La Xylocaïne® est la plus efficace mais comporte l'inconvénient d'entraîner une agueusie. En cas d'atteinte oculaire, le recours aux larmes artificielles et aux pommades ophtalmiques à la vitamine A est souvent nécessaire, ainsi que le traitement local des surinfections.

## INDICATIONS

### ■ Règles générales d'utilisation

La corticothérapie générale est la plus habituellement prescrite dans le traitement des malades atteints de pemphigus. L'amélioration du pronostic de la maladie depuis 20 ans est principalement liée à l'amélioration de la prise en charge des complications liées au traitement et en particulier celles engendrées par la corticothérapie générale. La surveillance de ces complications tout au long du traitement est donc un élément fondamental afin de mettre en œuvre les mesures préventives et éventuellement curatives des complications iatrogènes. Le choix du traitement se fait en fonction :

- du type de pemphigus ;
- de l'étendue des lésions cutanées ou muqueuses ;
- de la gêne fonctionnelle ;
- du taux d'anticorps antiépiderme circulants ;
- du terrain (âge, tares sous-jacentes...).

Les recommandations pour l'utilisation de ces traitements fournies par Bystryn<sup>[50]</sup> sont les suivantes.

- *Utilisation des corticoïdes seuls en première intention dans les pemphigus vulgaires en adaptant les doses à l'étendue de la maladie et à la réponse au traitement.*
- *Utilisation de la Dapsone® en monothérapie, puis si nécessaire en traitement adjuvant de première intention dans le pemphigus superficiel.*
- *Utilisation de la plasmaphérèse ou des bolus de Solu-Médrol® pour le contrôle rapide de maladies échappant aux thérapeutiques conventionnelles (corticoïdes per os à forte dose).*
- *Utilisation initiale d'un traitement adjuvant (immunosuppresseurs ou sels d'or) dans les situations nécessitant de minimiser la dose de corticoïdes administrée : contre-indication relative aux corticoïdes, complication des corticoïdes. Il paraît également légitime d'utiliser des immunosuppresseurs en cas de corticodépendance à fortes doses ou en cas de rechutes itératives à l'arrêt des corticoïdes.*
- *Utilisation de la corticothérapie locale ou intralésionnelle pour traiter des formes localisées, accélérer la cicatrisation de lésions récalcitrantes et traiter des rechutes localisées.*

### ■ Indications en fonction du type de pemphigus

#### Pemphigus vulgaire et végétant

Les formes localisées peuvent être traitées initialement par dermocorticoïdes ou corticothérapie intralésionnelle. En cas d'échec ou dans les formes muqueuses pures sans atteinte cutanée, les

corticoïdes sont débutés à dose modérée, par exemple selon le protocole de Lever faible (prednisone 40 mg un jour sur deux + Imurel® 100 mg/j) qui trouve ici une de ces meilleures indications. Pour les formes étendues de la maladie, une hospitalisation est le plus souvent souhaitable afin d'instaurer une corticothérapie générale à forte dose. Si la décision est prise d'instaurer un traitement immunosuppresseur, l'azathioprine peut être proposée en première intention car elle présente probablement le meilleur rapport bénéfice potentiel/risque. L'utilisation de ciclosporine ou d'Endoxan® peut constituer une alternative. Dans les formes sévères peuvent également se discuter des bolus de Solu-Médrol® ou des plasmaphérèses, tandis que la photochimiothérapie et les Ig polyvalentes sont d'indication exceptionnelle.

#### Pemphigus superficiel

Les formes localisées ou peu étendues peuvent être traitées par dermocorticoïdes associés à la Disulone®. Pour les formes étendues, une hospitalisation est souhaitable afin d'instaurer une corticothérapie éventuellement associée à un traitement adjuvant par Disulone® et/ou tétracyclines. Comme pour le pemphigus vulgaire, le débat reste entier quant à l'utilisation systématique d'immunosuppresseurs (azathioprine). En cas de résistance au traitement initial, l'utilisation de plasmaphérèses, d'Ig polyvalentes, de ciclosporine ou de bolus d'Endoxan® peut être discutée.

#### Pemphigus herpétiforme

Le pemphigus herpétiforme répond habituellement bien à la Disulone® seule ou en association à des dermocorticoïdes. En l'absence de réponse, le traitement rejoint celui du pemphigus superficiel.

#### Pemphigus médicamenteux

Le traitement repose sur l'arrêt du médicament causal ainsi que sur une corticothérapie locale et éventuellement générale, habituellement utilisée à plus faible dose que dans les formes idiopathiques. En l'absence de réponse, les pemphigus médicamenteux doivent être traités comme des pemphigus auto-immuns en évitant cependant la Disulone® et les sulfamides qui contiennent des groupements soufrés potentiellement inducteurs. Les autres médicaments soufrés sont également contre-indiqués.

#### Pemphigus à IgA

Comme dans la pustulose sous-cornée, le médicament le plus constamment efficace est la Disulone®, habituellement associée aux dermocorticoïdes, avec cependant des cas de résistance, en particulier en cas d'association à une gammopathie. Les rétinoïdes, la colchicine, la photothérapie ou les corticoïdes per os peuvent alors être proposés.

#### Pemphigus paranéoplasique

Le traitement de la tumeur ou de l'hémopathie associée constitue le premier volet du traitement mais est rarement suffisant (sauf en cas de tumeur bénigne, de type thymome ou tumeur de Castleman). Un traitement spécifique du pemphigus visant à éteindre le processus auto-immun est toujours associé, mais la maladie peut se montrer particulièrement réfractaire à tous les traitements utilisés. Les corticoïdes n'apportent le plus souvent qu'une amélioration partielle des lésions et sont souvent peu efficaces sur les lésions buccales. Parmi les différents traitements adjuvants, la ciclosporine est habituellement proposée en première intention, tout du moins pour les cas sévères<sup>[21]</sup>.

## AVENIR THÉRAPEUTIQUE

Les connaissances acquises dans la physiopathologie du pemphigus (caractérisation de l'antigène, de la réponse B et de la réponse T, exploration des mécanismes pathogènes) laissent entrevoir des utilisations possibles d'une immunothérapie spécifique : destruction

des cellules B autoréactives in vivo par des antigènes recombinants couplés à des toxines cytotoxiques<sup>[176]</sup>, immunoabsorption spécifique des autoanticorps par affinité pour l'antigène recombinant<sup>[11, 12]</sup>, déviation de la réponse Th2 responsable de la production d'IgG4 par l'utilisation de cytokines Th1 ou simple

inhibition de la prolifération T par l'IL10, utilisation d'inhibiteurs de protéases. Plus simplement, la découverte de molécules actives sur la maladie, mais présentant moins d'effets secondaires que les corticoïdes, permettrait de diminuer la mortalité encore liée essentiellement aux complications du traitement.

## Références

- [1] Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 (3 Pt 1) : 527-533
- [2] Ahmed AR, Blose DA. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type. *Int J Dermatol* 1984 ; 23 : 135-141
- [3] Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 437-442
- [4] Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5056-5060
- [5] Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 7658-7662
- [6] Aho S, Mahoney MG, Uitto J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus [letter]. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 422-423
- [7] Aho S, Rothenberger K, Tan EM, Ryoo YW, Cho BH, McLean WH et al. Human periplakin: genomic organization in a clonally unstable region of chromosome 16p with an abundance of repetitive sequence elements. *Genomics* 1999 ; 56 : 160-168
- [8] Akiyama M, Hashimoto T, Sugiura M, Nishikawa T. Ultrastructural localization of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens in cultured human squamous carcinoma cells. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 233-237
- [9] Alinovi A, Benoldi D, Manganelli P. Pemphigus erythematosus induced by thiopronine. *Acta Derm Venereol* 1982 ; 62 : 452-454
- [10] Allen EM, Giudice GJ, Diaz LA. Subclass reactivity of pemphigus foliaceus autoantibodies with recombinant human desmoglein. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 685-691
- [11] Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoabsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 895-901
- [12] Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 59-67
- [13] Amagai M, Karpatis S, Prussick R, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 919-926
- [14] Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991 ; 67 : 869-877
- [15] Amagai M, Koch PJ, Nishikawa T, Stanley JR. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 351-355
- [16] Amagai M, Nishikawa T, Noursari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 775-782
- [17] Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 625-631
- [18] Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (2 Pt 1) : 167-170
- [19] Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus. Senear-Usher syndrome. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 16-25
- [20] Anhalt GJ. Drug-induced pemphigus. *Semin Dermatol* 1989 ; 8 : 166-172
- [21] Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997 ; 12 : 77-96
- [22] Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1729-1735
- [23] Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1189-1196
- [24] Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol* 1986 ; 137 : 2835-2840
- [25] Aoyama Y, Owada MK, Kitajima Y. A pathogenic autoantibody, pemphigus vulgaris-IgG, induces phosphorylation of desmoglein 3, and its dissociation from plakoglobin in cultured keratinocytes. *Eur J Immunol* 1999 ; 29 : 2233-2240
- [26] Appelhaus M, Bonsmann G, Orge C, Brocker EB. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. *Hautarzt* 1993 ; 44 : 143-147
- [27] Azulay RD. Brazilian pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol* 1982 ; 21 : 122-124
- [28] Bachelez H, Dehen L, Caux F. Pemphigus paraneoplasique associé à une leucémie lymphoïde chronique B : étude immunologique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 (suppl 1) : S2-S3
- [29] Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J, Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 783-785
- [30] Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Noura R, Jomaa B et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 302-305
- [31] Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Noura R, Jomaa B et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Incidence of foliaceus pemphigus in young Tunisian women. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 337-342
- [32] Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 429-452
- [33] Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, Karl S, Hamm H, Brocker EB. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 551-553
- [34] Bedane C, Prost C, Thomine E, Intrator L, Joly P, Caux F et al. Binding of autoantibodies is not restricted to desmosomes in pemphigus vulgaris: comparison of 14 cases of pemphigus vulgaris and 10 cases of pemphigus foliaceus studied by western immunoblot and immunoelectron microscopy. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 343-352
- [35] Beutner EH, Chorzelsky TP, Jablonska S. Clinical significance of immunofluorescence tests of sera and skin in bullous diseases: a comparative study. In: Immunopathology of the skin. 3<sup>rd</sup> edition, 1987 : 177-205
- [36] Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordan R, Chertock B. Autoantibodies in pemphigus vulgaris. Response to an intercellular substance of epidermis. *JAMA* 1965 ; 92 : 682-688
- [37] Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994 ; 189 (suppl 1) : 85-89
- [38] Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, Mohimen A, Aoki V, Ahmed AR. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 5239-5243
- [39] Bialy-Golan A, Brenner S, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: oral involvement as the sole manifestation [letter]. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 253-254
- [40] Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 1555-1558
- [41] Borradori L, Trueb RM, Jaunin F, Limat A, Favre B, Saurat JH. Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family [letter]. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 338-340
- [42] Brandens R, Frusci-Zlotkin M, Lyubimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 44-52
- [43] Bredlich RO, Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Kerscher M, Peter RU. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 934
- [44] Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 (6 Pt 1) : 919-923
- [45] Brenner S, Ruocco V, Wolf R, De Angelis E, Lombardi ML. Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus Allium. *Dermatology* 1995 ; 190 : 197-202
- [46] Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatolog* 1994 ; 189 : 337-339
- [47] Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. I. A survey. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 501-505
- [48] Brunsting LA, Underwood LJ. Pyoderma vegetans in association with chronic ulcerative colitis. *Arch Dermatol Syphilol* 1949 ; 60 : 161-172
- [49] Bystryk JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 941-951
- [50] Bystryk JC. Therapy of pemphigus. *Semin Dermatol* 1988 ; 7 : 186-194
- [51] Bystryk JC. Plasmapheresis therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1702-1704
- [52] Calebotta A, Saenz AM, Gonzalez F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 217-221
- [53] Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease [editorial; comment]. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 883-886
- [54] Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 645-652
- [55] Cazenave A. Pemphigus chronique général, forme rare de pemphigus foliacé, mort autopsie, altération du foie. *Ann Mal Peau* 1844 ; 1 : 208-210
- [56] Chaffins ML, Collison D, Fiverson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 998-1000
- [57] Chorzelski T, Jablonska S, Blaszczyk M. Immunopathological investigations in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus). *Br J Dermatol* 1968 ; 80 : 211-217
- [58] Chorzelski TP, Hashimoto T, Jablonska S. Can pemphigus vulgaris be induced by nutritional factors. *Eur J Dermatol* 1996 ; 6 : 284-286



- [59] Chowdhury MM, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 500-503
- [60] Cremniter D, Baudin M, Roujeau JC, Prost C, Consoli SG, Frances C et al. Stressful life events as potential triggers of pemphigus [letter]. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1486-1487
- [61] Creswell SN, Black MM, Bhogal B, Skeete MV. Correlation of circulating intercellular antibody titres in pemphigus with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 1981 ; 6 : 477-483
- [62] David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 391-395
- [63] Degos R, Carteau A. Pyodermites végétantes d'Hallopeau. *Ann Dermatol Syphiligr* 1953 ; 80 : 254-262
- [64] Dehen L, Crickx B, Grossin M, Belaiçh S. Comparative study of the development and prognosis of pemphigus vulgaris and seborrheic pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 874-878
- [65] Delaporte E, Piette F, Bergoend H. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 447-451
- [66] Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 4-12
- [67] Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, Lopez-Swiderski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 592-596
- [68] Ding X, Diaz LA, Fairley JA, Giudice GJ, Liu Z. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 739-743
- [69] Dmochowski M, Hashimoto T, Garrod DR, Nishikawa T. Desmocollins I and II are recognized by certain sera from patients with various types of pemphigus, particularly Brazilian pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 380-384
- [70] Dumas V, Roujeau JC, Wolkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 1127-1129
- [71] Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G, Santos VD, Aoki V, Friedman H et al. Comparison of blackfly species (Diptera: Simuliidae) on an Amerindian reservation with a high prevalence of fogo selvagem to neighboring disease-free sites in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. The cooperative group on Fogo Selvagem research. *J Med Entomol* 1998 ; 35 : 120-131
- [72] Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, Lopez A, Taylor AF, Giudice GJ. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein-1. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 323-328
- [73] Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil [letter]. *Lancet* 1997 ; 350 : 494
- [74] Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris [see comments]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 54-56
- [75] Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K, Kitajima Y. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1, 4, 5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 329-333
- [76] Faber WR, Neumann HA, Flinterman J. Persistent vegetating and keratotic lesions in patients with pemphigus vulgaris during immunosuppressive therapy. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 459-463
- [77] Fan JL, Memar O, McCormick DJ, Prabhakar BS. BALB/c mice produce blister-causing antibodies upon immunization with a recombinant human desmoglein 3. *J Immunol* 1999 ; 163 : 6228-6235
- [78] Fine JD, Appell ML, Green LK, Sams WM Jr. Pemphigus vulgaris. Combined treatment with intravenous corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis, and azathioprine. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 236-239
- [79] Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 285-290
- [80] Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 57-61
- [81] Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Coimbra CE, Moraes JR et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 949-956
- [82] Fujimoto W, Hirano N, Miyashita M, Arata J, Saito C. Pemphigus vegetans presenting with deafness, otalgia and facial nerve paralysis [letter]. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 609-610
- [83] Gilbert D, Courville P, Brard F, Joly P, Petit S, Bernardi E et al. A complementarity-determining region peptide of an anti-desmosome autoantibody may interact with the desmosomal plaque through molecular mimicry with a cytoplasmic desmoglein 1 sequence. *Eur J Immunol* 1997 ; 27 : 1055-1060
- [84] Goldberg NS, Defeo C, Kirshenbaum N. Pemphigus vulgaris and pregnancy: risk factors and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 (5 Pt 2) : 877-879
- [85] Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U, Krahn G, Behrens S, Peter RU et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy [letter]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 724-725
- [86] Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krahn G et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (6 Pt 1) : 957-960
- [87] Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1659-1663
- [88] Guillet G, Strobel M, Pradinaud R. Brazilian pemphigus in a child in French Guyana. Discussion on the clinical polymorphism and epidemiology of the disease. *Ann Dermatol Vénéréol* 1984 ; 111 : 1087-1092
- [89] Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti E, Eaton DP, Lin MS, Diaz LA. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)-1998. The cooperative group on fogo selvagem research. *Clin Dermatol* 1999 ; 17 : 225-235
- [90] Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH. Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. *J Exp Med* 1983 ; 157 : 259-272
- [91] Hashimoto T, Amagai M, Ning W, Nishikawa T, Karashima T, Mori O et al. Novel non-radioisotope immunoprecipitation studies indicate involvement of pemphigus vulgaris antigen in paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol Sci* 1998 ; 17 : 132-139
- [92] Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski TP, Bhogal BS, Black MM et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 829-834
- [93] Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, Katz SI. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 62-66
- [94] Hertl M, Karr RW, Amagai M, Katz SI. Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 388-392
- [95] Hup JM, Bruinsma RA, Boersma ER, DeJong MC. Neonatal pemphigus vulgaris: transplacental transmission of antibodies. *Pediatr Dermatol* 1986 ; 3 : 468-472
- [96] Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimarial agents as adjunct therapy. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1462-1464
- [97] Ichimiya M, Yamamoto K, Muto M. Successful treatment of pemphigus vegetans by addition of etretinate to systemic steroids. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 178-180
- [98] Igarashi R, Morohashi M, Inomata N, Sato Y. An immunofluorescence study of light chain in pemphigus. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 123-128
- [99] Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997 ; 159 : 2010-2017
- [100] Ishii K, Amagai M, Komai A, Ebihara T, Chorzelski TP, Jablonska S et al. Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 943-947
- [101] Iwatsuki K, Takigawa M, Hashimoto T, Nishikawa T, Yamada M. Can pemphigus vulgaris become pemphigus foliaceus? *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 (5 Pt 1) : 797-800
- [102] Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975 ; 14 : 353-359
- [103] Jolles S, Hughes J, Rustin M. Therapeutic failure of high-dose intravenous immunoglobulin in pemphigus vulgaris [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 499-500
- [104] Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 80-86
- [105] Joly P, Gilbert D, Thomine E, Delpéch A, Verdier S, Lauret P et al. Immunofluorescence and immunoelectron microscopy analyses of a human monoclonal anti-epithelial cell surface antibody that recognizes a 185-kD polypeptide: a component of the paraneoplastic pemphigus antigen complex? *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 339-345
- [106] Joly P, Gilbert D, Thomine E, Zitouni M, Ghohestani R, Delpéch A et al. Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 469-475
- [107] Joly P, Mokhtar I, Gilbert D, Thomine E, Fazza B, Bardi R et al. Immunoblot and immunoelectronmicroscopic analysis of endemic Tunisian pemphigus. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 44-49
- [108] Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau J et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic and immunological features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 619-626
- [109] Joly P, Thomine E, Fusade P, Gilbert D, Jouen F, Delpéch A et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris. A direct and indirect immunoelectron microscopic study. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 320-324
- [110] Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, Delpéch A, Prost C et al. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 65-72
- [111] Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE. Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. *J Clin Immunol* 1988 ; 8 : 43-49
- [112] Juhasz I, Lazarus GS, Murphy GF, Shih IM, Herlyn M. Development of pemphigus vulgaris-like lesions in severe combined immunodeficiency disease mice reconstituted with lymphocytes from patients. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2401-2407
- [113] Kim SC, Kwon YD, Lee IJ, Chang SN, Lee TG. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 365-369
- [114] Kirshner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 474-478
- [115] Kitajima Y, Aoyama Y, Seishima M. Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured keratinocytes: involvement of protein kinase C [In Process Citation]. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999 ; 4 : 137-144
- [116] Kitamura K, Aihara M, Osawa J, Naito S, Ikezawa Z. Sulfhydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study. *J Dermatol* 1990 ; 17 : 44-51
- [117] Kiyokawa C, Ruhrberg C, Nie Z, Karashima T, Mori O, Nishikawa T et al. Envoplakin and periplakin are components of the paraneoplastic pemphigus antigen complex [letter]. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 1236-1238
- [118] Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Shultz L et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997 ; 137 : 1091-1102
- [119] Kowalczyk AP, Anderson JE, Borgwardt JE, Hashimoto T, Stanley JR, Green KJ. Pemphigus sera recognize conformationally sensitive epitopes in the amino-terminal region of desmoglein-1. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 147-152
- [120] Krasny SA, Beutner EH, Chorzelski TP. Specificity and sensitivity of indirect and direct immunofluorescence findings in the diagnosis of pemphigus. In : Krasny SA, Beutner EH, Chorzelski TP eds. Immunopathology of the skin. New York : John Wiley, 1987 : 207-247
- [121] Kubo A, Amagai M, Hashimoto T, Doi T, Higashiyama M, Hashimoto K et al. Herpetiform pemphigus showing reactivity with pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3). *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 109-113
- [122] Lam S, Stone MS, Goeken JA, Massicotte SJ, Smith AC, Folberg R et al. Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis, and acanthosis nigricans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma [see comments]. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 108-113
- [123] Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 411-414
- [124] Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 (5 Pt 1) : 752-757
- [125] Lauber J, Turk K. Beau's lines and pemphigus vulgaris [letter]. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 309
- [126] Lenz P, Amagai M, Volc-Platzter B, Stingl G, Kirnbauer R. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool [see comments]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 143-148
- [127] Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1953 ; 32 : 1-123
- [128] Lever WF. Pemphigus and bullous pemphigoid. Springfield : Thomas Charles, 1965
- [129] Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 2-31
- [130] Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 44-47
- [131] Levi-Schaffer F, Klappholz L, Kupietzky A, Weinrauch L, Shalit M, Okon E. Increased numbers of mast cells in pemphigus vulgaris skin lesions. A histochemical study. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 269-271

- [132] Lin MS, Fu CL, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Moraes JR et al. Desmoglein-1-specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 207-213
- [133] Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fairley JA, Diaz LA. T lymphocytes from a subset of patients with pemphigus vulgaris respond to both desmoglein-3 and desmoglein-1. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 734-737
- [134] Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fernandez-Vina MA, Stastny P et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 31-40
- [135] Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). "The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research". *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 847-850
- [136] Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, Lo Schiavo A, Lombari V, Guerrero V et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 107-110
- [137] Ly F, Joly P, Vaillant L, Bournerias I, Pauwels C, Chevrant-Breton J et al. Thalidomide et pemphigus muqueux. Journée Dermatologique de Paris, 1999
- [138] Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 571-577
- [139] Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakins family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 308-313
- [140] Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 461-468
- [141] Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 22-25
- [142] Martel P, Gilbert D, Drouot L, Tron F, Joly P. Involvement of desmoglein 1 gene (Dsg1) in susceptibility to pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 447
- [143] Martel P, Gilbert D, Labeille B, Kanitakis J, Joly P. A case of paraneoplastic pemphigus with antidesmoglein 1 antibodies as determined by immunoblotting [In Process Citation]. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 812-813
- [144] Martel P, Joly P. Pustulose sous-cornée et pemphigus à immunoglobuline A. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-540-C-10, 2000 : 1-8
- [145] Mascaro JM Jr, Espana A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol* 1997 ; 85 : 90-96
- [146] Matzner Y, Erlich HA, Brautbar C, Sanilevitch A, Landau M, Brenner S et al. Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 12-14
- [147] McDonald CJ. Cytotoxic agents for use in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 (5 Pt 1) : 753-775
- [148] Miyagawa S, Amagai M, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T, Nishikawa T et al. HLA-DRB1 polymorphism and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus. *Tissue Antigens* 1999 ; 54 : 333-340
- [149] Mohimen A, Narula M, Ruocco V, Pisani M, Ahmed AR. Presence of the autoantibody in healthy relatives of Italian patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1993 ; 285 : 176-177
- [150] Mokni M, Ronatbi M, Haoet S. Localized pemphigus vulgaris resembling seborrheic keratosis. *Eur J Dermatol* 1996 ; 6 : 39-40
- [151] Montagutelli X, Lalouette A, Boulouis HJ, Guenet JL, Sundberg JP. Vesicle formation and follicular root sheath separation in mice homozygous for deleterious alleles at the balding (bal) locus. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 324-328
- [152] Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens* 1997 ; 49 : 35-40
- [153] Morioka S, Sakuma M, Ogawa H. The incidence of internal malignancies in autoimmune blistering diseases: pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *Dermatology* 1994 ; 189 (suppl 1) : 82-84
- [154] Murahata RI, Ahmed AR. Detection of class-specific antibodies of pemphigus vulgaris using a solid phase radioimmunoassay. *J Invest Dermatol* 1982 ; 79 : 65-68
- [155] Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 463-471
- [156] Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 473-481
- [157] Nelson CG, Apisarnthanarax P, Bean SF, Mullins JF. Pemphigus vegetans of Hallopeau: immunofluorescent studies. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 942-945
- [158] Nilles LA, Parry DA, Powers EE, Angst BD, Wagner RM, Green KJ. Structural analysis and expression of human desmoglein: a cadherin-like component of the desmosome. *J Cell Sci* 1991 ; 99 (Pt 4) : 809-821
- [159] Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 88-94
- [160] Nishikawa T. Desmoglein ELISAs: a novel diagnostic tool for pemphigus [editorial; comment]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 195-196
- [161] Nousari HC, Anhalt GJ. The role of mycophenolate mofetil in the management of pemphigus [letter; comment]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 853-854
- [162] Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1406-1410
- [163] Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (2 Pt 1) : 265-268
- [164] Ogata K, Yasuda K, Matsushita M, Kodama H. Successful treatment of adolescent pemphigus vulgaris by immunoabsorption method. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 236-239
- [165] Ohta M, Yamamoto M, Utani A, Ohno S, Danno K. Pemphigus vulgaris presenting as a nodular lesion. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 (3 Pt 1) : 522-523
- [166] Olague-Alcala M, Giudice GJ, Diaz LA. Pemphigus foliaceus sera recognize an N-terminal fragment of bovine desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 882-885
- [167] Osada K, Seishima M, Kitajima Y. Pemphigus IgG activates and translocates protein kinase C from the cytosol to the particulate/cytoskeleton fractions in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 482-487
- [168] Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L, Burke T, O'Keefe EJ, Anhalt GJ. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1775-1782
- [169] Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Maleknia T, Lombardo G, Lunardi C. Topical cyclosporine in the treatment of oral pemphigus. *Minerva Stomatol* 1998 ; 47 : 183-186
- [170] Parodi A, Stanley JR, Ciccio M, Rebora A. Epidermal antigens in pemphigus vegetans. Report of a case. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 799-802
- [171] Pasricha JS, Khaitan BK. Curative treatment for pemphigus [letter; comment]. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1518-1519
- [172] Pasricha JS, Sood VD, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 573-576
- [173] Perotti C, Torretta L, Viarengo G, Roveda L, Bernuzzi S, Carbone S et al. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica* 1999 ; 84 : 237-241
- [174] Piamphongsant T, Ophaswongse S. Treatment of pemphigus. *Int J Dermatol* 1991 ; 30 : 139-146
- [175] Premalatha S, Jayakumar S, Yesudian P, Thambiah AS. Cerebriform tongue-a clinical sign in pemphigus vegetans. *Br J Dermatol* 1981 ; 104 : 587-591
- [176] Proby CM, Ota T, Suzuki H, Koyasu S, Gamou S, Shimizu N et al. Development of chimeric molecules for recognition and targeting of antigen-specific B cells in pemphigus vulgaris [In Process Citation]. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 321-330
- [177] Proenca NG, Castro RM. Geographia do penfigo foliaceo sudamericano. *Ann Brasil Dermatol* 1971 ; 46 : 253-257
- [178] Proenca NG, Ribeiro AG. [Epidemiologic aspects of the Brazilian pemphigus foliaceus. Preliminary results]. *AMB Rev Assoc Med Brasil* 1976 ; 22 : 281-284
- [179] Rappersberger K, Roos N, Stanley JR. Immunomorphologic and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 323-330
- [180] Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 363-367
- [181] Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Martin S, Omhover L, Weber M, Schmutz JL. Pemphigus vulgaris on an old surgical scar: Koebner's phenomenon? *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 60-62
- [182] Revenga-Arranz F, Martinez-Lasso J, Vanaclocha-Sebastian F. Pemphigus vulgaris in two MHC-haploidentical brothers [letter]. *Dermatology* 1996 ; 193 : 71-72
- [183] Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants [see comments]. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (5 Pt 1) : 649-673
- [184] Rocha-Alvarez R, Friedman H, Campbell IT, Souza-Aguilar L, Martins-Castro R, Diaz LA. Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) give birth to disease-free babies. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 78-82
- [185] Rock B, Labib RS, Diaz LA. Monovalent Fab'immunoglobulin fragments from endemic pemphigus foliaceus autoantibodies reproduce the human disease in neonatal Balb/c mice. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 296-299
- [186] Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 : 538-541
- [187] Roujeau JC, Andre C, Joneau Fabre M, Lauret P, Flechet ML, Kalis B, et al. Plasma exchange in pemphigus. Uncontrolled study of ten patients. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 215-221
- [188] Ruhrberg C, Watt FM. The plakins family: versatile organizers of cytoskeletal architecture. *Curr Opin Genet Dev* 1997 ; 7 : 392-397
- [189] Ruocco V, DeAngelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 507-513
- [190] Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 274 : 123-140
- [191] Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wild fire). *Dermatol Clin* 1994 ; 12 : 765-776
- [192] Sawai T, Kitazawa K, Danno K, Sugie N, Machizuki T, Sugiura H et al. Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide [letter]. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 668-670
- [193] Schaefer BM, Jaeger CJ, Kramer MD. Plasminogen activator system in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 726-732
- [194] Seanar F, Usher B. An unusual type of pemphigus combining features of lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphilol* 1926 ; 13 : 761-781
- [195] Segard-Drouard M, Lefebvre I, Catteau B, Pannequin C, Delaporte E, Janin A et al. Paraneoplastic pemphigus with tracheobronchial involvement. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 615-618
- [196] Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajima Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1, 4, 5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 33-37
- [197] Seishima M, Satoh S, Nojiri M, Osada K, Kitajima Y. Pemphigus IgG induces expression of urokinase plasminogen activator receptor on the cell surface of cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 650-655
- [198] Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, Nishikawa T, Hashimoto K. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 76-78
- [199] Silos SA, Tamai K, Li K, Kivirikko S, Kouba D, Christiano AM et al. Cloning of the gene for human pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3), a desmosomal cadherin. Characterization of the promoter region and identification of a keratinocyte-specific cis-element. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 17504-17511
- [200] Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1035-1037
- [201] Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris [letter] [In Process Citation]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1275-1276
- [202] Smolle J. Therapy of pemphigus. Critical remarks based on 44 clinical cases. *Hautarzt* 1985 ; 36 : 96-102
- [203] Stanley JR, Klaus-Kovtun V, Sampaio SA. Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibodies is similar to North American pemphigus foliaceus and distinct from pemphigus vulgaris autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1986 ; 87 : 197-201
- [204] Stanley JR, Koulu L, Klaus-Kovtun V, Steinberg MS. A monoclonal antibody to the desmosomal glycoprotein desmoglein I binds the same polypeptide as human autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Immunol* 1986 ; 136 : 1227-1230
- [205] Stanley JR, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies. *J Clin Invest* 1984 ; 74 : 313-320
- [206] Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 281-288
- [207] Su WP, Oursler JR, Muller SA. Paraneoplastic pemphigus: a case with high titer of circulating anti-basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 (5 Pt 2) : 841-844
- [208] Takemiya M, Shiraishi S, Miki Y. A vegetating variety of pemphigus foliaceus. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 102-105
- [209] Tan-Lim R, Bystryn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 35-40
- [210] Thivolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G, Bendelac A. Effects of cyclosporin on bullous pemphigoid and pemphigus [letter]. *Lancet* 1985 ; 1 : 334-335

[211] Tremeau-Martinage C, Oksman F, Bazex J. Immuno-globulin G subclass distribution of anti-intercellular substance antibodies in pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 409-411

[212] Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-diseases of antides-mosomal autoimmunity [clinical conference]. *JAMA* 1999 ; 282 : 572-576

[213] Vaillant L, Carlotti A, Enjolras O. Le marquage de la desmogléine permet le diagnostic du caractère induit d'un pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 (suppl 1) : S1

[214] Verdier-Sevrain S, Joly P, Thomine E, Belanyi P, Gilbert D, Tron F et al. Thiopronine-induced herpetiform pemphigus: report of a case studied by immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 238-240

[215] Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 (6 Pt 1) : 993-1000

[216] Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids [see comments]. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1435-1439

[217] Wheeler GN, Parker AE, Thomas CL, Ataliotis P, Poynter D, Arnemann J et al. Desmosomal glycoprotein DGI, a component of intercellular desmosome junctions, is related to the cadherin family of cell adhesion molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 4796-4800

[218] Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 207-210

[219] Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999 ; 198 : 140-144

[220] Wong KT, Wong KK. A case of acantholytic dermatosis of the vulva with features of pemphigus vegetans. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 453-456

[221] Wouters EA, DeClerck LS, Francx L, Stevens WJ. D-penicillamine induced pemphigus treated with methylprednisolone pulse therapy. *Acta Clin Belg* 1990 ; 45 : 15-19

[222] Wucherpennig KW, Yu B, Bhol K, Monos DS, Argyris E, Karr RW et al. Structural basis for major histocom-patibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 11935-11939

[223] Xue W, Hashimoto K, Toi Y. Functional involvement of urokinase-type plasminogen activator receptor in pemphigus acantholysis. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 469-474

[224] Yamashina Y, Miyagawa S, Kawatsu T, Iida T, Higashimine I, Shirai T et al. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens* 1998 ; 52 : 74-77

[225] Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 (3 Pt 1) : 498-502

[226] Zillikens D, Miller K, Hartmann AA, Burg G. IgA pemphigus foliaceus: a case report. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 304-307

---



# Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

E Wetterwald  
O Chosidow  
N Bachot  
JC Roujeau

**Résumé.** – Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique est une urgence dermatologique. Il se caractérise par une nécrose aiguë de l'épiderme sur toute la hauteur du corps muqueux, se traduisant cliniquement par un érythème et un décollement avec signe de Nikolsky, prenant un aspect de « linge mouillé ». À ce tableau s'associent presque constamment des lésions muqueuses. Les manifestations viscérales sont fréquentes, avec notamment des atteintes hématologiques, respiratoires et digestives. Le pronostic reste sévère, avec une mortalité de l'ordre de 30 % et un risque important de séquelles, en particulier oculaires. L'aspect clinique, le terrain et surtout l'histologie cutanée permettent de le différencier de l'épidermolyse staphylococcique. Un médicament peut être imputé de manière plausible dans 70 % des cas environ, essentiellement sulfamides antibactériens, anticomitiaux, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'allopurinol. La physiopathologie précise du syndrome reste cependant mal connue, liée d'une part à des anomalies du métabolisme médicamenteux et d'autre part à un processus immunologique probablement cytotoxique à médiation cellulaire. Le traitement, essentiellement symptomatique, est au mieux conduit en unité de soins intensifs.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell.

## Nosologie

En 1956, Lyell décrit quatre patients à l'aspect ébouillanté, évoquant une nécrolyse épidermique d'origine toxique<sup>[54]</sup>. En réalité, la publication originale de Lyell portait sur trois pathologies totalement distinctes : l'érythème pigmenté fixe (EPF) généralisé, l'épidermolyse staphylococcique d'origine toxique (*staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]) et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET), seule détaillée ici. En 1922, Stevens et Johnson avaient rapporté deux observations d'enfants présentant une éruption cutanée disséminée fébrile associée à une stomatite érosive et une atteinte oculaire sévère<sup>[102]</sup>. Les lésions cutanées étaient faites de macules discrètes rouge foncé, comprenant parfois un centre nécrotique. En fait, il apparut très vite que NET et syndrome de Stevens-Johnson (SJS) étaient des maladies proches : atteinte muqueuse souvent superposable, évolution possible d'un SJS sévère vers une NET par confluence des lésions initiales, association chez un même malade de macules en cible et de lésions d'épidermolyse proprement dite<sup>[55]</sup>, mêmes médicaments inducteurs dans la majorité des cas. Ces faits ont plaidé pour l'existence d'un spectre de l'érythème polymorphe (EP) dont le SJS et a fortiori la NET constitueraient les formes ultimes<sup>[55]</sup>. Toutefois, l'assimilation ne pouvait être totale et des difficultés nosologiques persistaient ; en

particulier, la confusion était maximale entre EP majeur et SJS. En 1992, un groupe d'experts internationaux s'est réuni pour proposer une classification clinique et une définition unanime de l'EP, du SJS et de la NET<sup>[5]</sup>. Cette classification a permis de séparer l'EP du spectre SJS/NET. Cinq catégories ont été individualisées et sont résumées dans le tableau I :

- l'EP bulleux associe un décollement cutané inférieur à 10 % de la surface corporelle (SC) et des cocardes typiques (ou atypiques mais en relief et palpables) ;
- le SJS associe un décollement cutané inférieur à 10 % de la SC, des cocardes atypiques planes et non palpables, et des macules érythémateuses purpuriques étendues ;
- le syndrome frontière SJS/NET associe un décollement cutané compris entre 10 et 30 % de la SC, des cocardes atypiques planes et non palpables, et des macules érythémateuses purpuriques étendues ;
- la NET avec macules associe un décollement cutané supérieur à 30 % de la SC, des cocardes atypiques planes et non palpables, et des macules érythémateuses purpuriques étendues ;
- la NET sans macules correspond à un décollement cutané supérieur à 10 % de la SC avec un décollement cutané en larges lambeaux sans autre lésion.

Les formes muqueuses pures d'EP et de SJS constituent cependant la limite de cette classification.

Plusieurs études récentes ont confirmé l'intérêt de cette nouvelle classification. La première a testé cette classification sur 76 malades et a permis de montrer qu'il existait bien une corrélation entre l'aspect clinique et l'étiologie, à savoir que l'EP est plus souvent d'origine infectieuse, en particulier herpétique, alors que le SJS est

Eric Wetterwald : Chef de clinique-assistant, service de dermatologie, hôpital Tarnier-Cochin, 89, rue d'Assas, 75006 Paris, France.

Olivier Chosidow : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Nicolas Bachot : Chef de clinique-assistant.

Jean-Claude Roujeau : Professeur des Universités, praticien hospitalier, Service de dermatologie, hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil, France.

Tableau I. – Définition et classification de l'érythème polymorphe (EP), du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de la nécrolyse épidermique toxique (NET) (d'après Bastuji-Garin et al <sup>[51]</sup>).

	Décollement cutané (%)	Cocardes typiques	Cocardes atypiques	Macules érythématopurpuriques
EP	< 10	oui	en relief palpables	non
SJS	< 10	non	planes non palpables	oui
Syndrome frontière SJS-NET	10 à 30	non	planes non palpables	oui
NET avec macules	> 30	non	planes non palpables	oui
NET sans macules	> 10	non	non	non

quasiment toujours lié à une étiologie médicamenteuse <sup>[1]</sup>. Cette distinction étiologique semble à l'heure actuelle acceptée par la quasi-totalité des auteurs.

D'autres études ont mis en évidence des différences histologiques entre EP et SJS. Une étude rétrospective de 38 cas a montré que dans l'EP il existe moins de nécrose épidermique, un infiltrat inflammatoire dermique plus important et une exocytose plus importante que dans le SJS et inversement <sup>[20]</sup>. Une autre étude portant sur 111 cas a également montré des différences histologiques entre EP et SJS/NET. Celle-ci retrouvait un infiltrat lymphocytaire plus dense et une extravasation érythrocytaire plus importante dans l'EP que dans le SJS et la NET <sup>[92]</sup>. Enfin, une troisième étude histologique et immunohistochimique est venue confirmer qu'il existait bien un infiltrat inflammatoire différent en nature et en densité entre NET et EP <sup>[71]</sup>.

Ainsi, il est désormais possible de séparer l'EP du spectre SJS/NET grâce à des critères étiologiques, cliniques et histologiques.

Epidémiologie

La NET a été observée dans le monde entier sans prédilection ethnique particulière. Une étude épidémiologique réalisée en France et en Allemagne entre 1980 et 1985 donne pour les deux pays une fréquence identique de survenue de 1 à 1,3 nouveau cas de NET par million d'habitants et par an, ce qui correspond à 333 cas en France et à 259 cas en Allemagne durant cette période <sup>[83]</sup>. Plus récemment, une autre étude épidémiologique allemande réalisée entre 1990 et 1992 rapportait une incidence de 1,89 cas de NET et de SJS par million d'habitants et par an <sup>[93]</sup>. De même, des incidences de 1,4 à Singapour et de 1,2 en Italie ont été rapportées ces dernières années <sup>[12]</sup>. Quoi qu'il en soit, la NET reste une maladie rare.

Causes

La principale cause de la NET est médicamenteuse. La NET constitue 1 % des réactions cutanées aux médicaments nécessitant l'hospitalisation. Dans une série de 90 NET, un médicament suspect était clairement retrouvé dans 90 % des cas <sup>[18]</sup>. En 1956, dans la description princeps, Lyell suspectait au moins dans un cas une origine médicamenteuse <sup>[54]</sup>. Cette origine s'est rapidement confirmée, une fois le SSSS bien individualisé de la NET <sup>[55]</sup>. La recherche du médicament responsable chez des patients souvent polymédicamentés impose une enquête méticuleuse. On peut d'ailleurs « mettre a priori en doute » l'interrogatoire des patients atteints de NET qui réfutent toute prise médicamenteuse. Dans une série de 87 patients, seulement trois ont dénié toute prise médicamenteuse avant le début de la NET <sup>[32]</sup>. Cependant, la preuve formelle de l'origine médicamenteuse fait habituellement défaut. En effet, il n'existe pas à ce jour de tests suffisamment fiables qui permettent de prouver un lien de cause à effet entre un cas de NET et une drogue spécifique <sup>[55, 78, 81]</sup>. Le test de réintroduction ne doit

pas être réalisé car, même s'il est rarement positif <sup>[32]</sup>, il ne présente pas d'intérêt dans la NET <sup>[81]</sup>. Les autres tests in vitro disponibles n'ont pas été étudiés de manière adéquate. Le test MIF (inhibition de la migration des macrophages) utilisé dans deux cas a permis de retrouver le médicament responsable mais cette étude doit être confirmée sur un plus grand nombre de malades <sup>[35]</sup>. Les tests épicutanés ont une très mauvaise sensibilité dans le SJS/NET puisqu'une étude récente a montré que ce test n'était positif que dans deux cas sur 22 <sup>[118]</sup>.

En fait, seuls les critères d'imputabilité du médicament mis au point par les Centres de pharmacovigilance fournissent, lorsqu'ils sont adaptés aux problèmes de la NET, un outil fiable et intéressant <sup>[32]</sup>. Ces critères sont en premier lieu chronologiques : un délai de 7 à 21 jours entre la première prise du médicament et l'apparition des premiers signes est considéré comme « très suggestif ». Dans l'étude Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR), le risque relatif de faire une NET avec un médicament pris au long cours était très largement maximal dans les 2 premiers mois du traitement. Après 2 mois, ce risque devenait très faible, voire nul pour certains médicaments <sup>[86]</sup>. À côté des critères chronologiques, des critères sémiologiques sont examinés : en l'absence de tableau clinique spécifique d'un médicament particulier, il faut rechercher une exceptionnelle cause non médicamenteuse. Lorsque plusieurs médicaments ont une imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique) identique, c'est celui dont l'imputabilité extrinsèque (bibliographie) est la plus élevée qui est retenu en premier. L'imputabilité de certains médicaments comme les antibiotiques et les analgésiques- antipyrétiques est habituellement difficile car ils sont souvent administrés pour des symptômes grippaux, déjà parfois prodromes de la NET.

De nombreux médicaments ont été rapportés comme responsables de NET. En 1993, une revue de la littérature anglophone et francophone a permis de dresser une liste de 146 médicaments responsables de NET <sup>[68]</sup>. Depuis cette date, de nombreux autres médicaments ont été rapportés et il est impossible de tous les citer ici ; néanmoins, quelques-uns doivent être connus des dermatologues : griséofulvine, fluconazole, terbinafine, thiabendazole, méthotrexate, bléomycine et bien sûr des antibiotiques tels que les quinolones et les tétracyclines. Cependant, pour la plupart de ces médicaments, il ne s'agit que de cas isolés. Compte tenu de la fréquence des cas rapportés, on considèrerait que les molécules les plus à risque de NET appartenaient à trois grands groupes : les sulfamides, les anticomitiaux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais la responsabilité de tel ou tel type de médicament était toujours difficile à préciser. De plus, le risque réel de développer une NET lors de l'utilisation d'une molécule était incalculable car il s'agissait uniquement de cas isolés ou de petites séries rétrospectives. En 1995, les résultats d'une étude prospective européenne de type cas-témoins (étude SCAR) ont permis de préciser au mieux la responsabilité de ces médicaments dans la NET <sup>[45, 86]</sup>. En comparant les médicaments utilisés chez 245 cas de SJS ou de NET aux médicaments utilisés par 1 147 témoins, cette étude a permis de montrer que le risque de SJS ou de NET était important

**Tableau II. – Risque relatif des principaux médicaments responsables de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (NET) (d’après Roujeau et al [86]).**

	Risque relatif	Excès de risque <sup>2</sup>
Sulfamides antibactériens	172	4,5
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	160	4,3
Aminopénicilline	6,7	0,2
Quinolones	10	0,3
Céphalosporines	14	0,4
Tétracyclines	8,1	0,2
Phénobarbital <sup>1</sup>	45	1,2
Carbamazépine <sup>1</sup>	90	2,5
Phénytoïne <sup>1</sup>	53	1,5
Acide valproïque <sup>1</sup>	25	0,7
AINS oxicams <sup>1</sup>	72	2,0
Allopurinol <sup>1</sup>	52	1,5
Chlormezanone <sup>1</sup>	62	1,7
Corticoides <sup>1</sup>	54	1,5

[1] Médicament pris pendant une durée inférieure ou égale à 2 mois.  
[2] Nombre de cas de NET attribuable à un médicament par million d'utilisateurs en 1 semaine.  
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

lors de l’utilisation des sulfamides antibactériens, des anticomitiaux et en particulier la carbamazépine, le phénobarbital et les phénytoïnes, des AINS de type oxicam, de l’allopurinol, de la chlormezanone (retirée du marché) et curieusement des corticoïdes. Ces résultats sont regroupés dans le tableau II. On constate que le risque de NET est maximal avec les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux et les AINS oxicams. En revanche, le risque avec les antibiotiques courants est plus faible, en particulier avec les aminopénicillines dont le risque relatif est comparable à d’autres antibiotiques comme les quinolones, les céphalosporines ou les tétracyclines. Il est intéressant de noter qu’il n’y a pas de démonstration d’un risque associé aux autres AINS qu’oxicams. Cette étude montre enfin que des cas rapportés de façon isolée n’ont que peu de valeur quand il s’agit de médicaments d’usage fréquent qui peuvent être associés par hasard. Ainsi, aspirine, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques et sulfamides antidiabétiques (qui sont pourtant apparentés aux sulfamides) ne sont pas associés à un risque significatif dans l’étude SCAR même s’il existe des cas rapportés.

Depuis 1995, deux nouvelles molécules semblent être associées à un risque élevé de SJS/NET, la névirapine et la lamotrigine. La névirapine est un antirétroviral utilisé depuis peu chez les malades atteints par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) [114]. La lamotrigine est un nouvel agent anticonvulsivant qui peut entraîner des éruptions cutanées dans 10 % des cas. L’incidence du SJS/NET avec la lamotrigine est d’environ 1/1 000 chez les adultes et 1/50 à 1/100 chez les enfants [25].

Les médicaments responsables de NET doivent être pris au sens large, des additifs médicamenteux, des herbes chinoises traditionnelles [12] ou du ginseng [22], des insecticides [83] et des contacts avec des produits chimiques [41] ayant été suspectés dans quelques cas.

D’exceptionnels cas de NET ont été attribués à des infections bactériennes sévères. En fait, ces cas sont toujours très discutables car il s’agit en général de SSSS. Enfin, des cas exceptionnels de NET ont été attribués à *Mycoplasma pneumoniae* [27], *Klebsiella pneumoniae* [75], *Yersinia enterocolitica* [74] ou à des éruptions virales aiguës. Dans une série de 126 malades où une infection était recherchée de façon exhaustive grâce à de nombreuses sérologies virales et bactériennes, seules deux infections aiguës ont pu être mises en évidence, l’une à mycoplasme, l’autre à parvovirus B19, montrant ainsi que les infections aiguës au cours de la NET sont exceptionnelles et que leur rôle comme cofacteur causal est peu probable [48]. Ces cas infectieux isolés ne remettent pas en cause le concept que les médicaments restent la cause très largement majoritaire de la NET.

Terrain. Facteurs de risque

Une prédominance féminine est retrouvée chez les patients non infectés par le VIH, avec un sex-ratio de 0,6 [33, 79].

Aucune tranche d’âge n’est épargnée [55, 79, 90] mais l’incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d’une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population. Une étude rétrospective récente portant sur 77 patients âgés de plus de 65 ans a montré que l’incidence de la NET dans cette population était 2,7 fois plus élevée que dans une population plus jeune [6] et que la mortalité était plus élevée chez les personnes âgées (51 % versus 25 %). En revanche, cette étude n’a pas permis de retrouver une prédominance féminine au sein de cette population.

La NET est plus rare chez l’enfant que chez l’adulte mais il peut apparaître même chez les nouveau-nés, y compris semble-t-il après une exposition maternelle aux médicaments [53]. La NET de l’enfant présente un sex-ratio équilibré [32, 90, 104], une proportion plus élevée de cas idiopathiques [32], des anticomitiaux comme principaux inducteurs [90, 104] et, à l’exception d’une série [90], un bien meilleur pronostic que chez l’adulte [3]. À l’inverse, la NET chez le nourrisson semble de mauvais pronostic puisque les trois cas rapportés ont eu une issue fatale [97].

La NET peut être associée à certaines pathologies, en particulier le syndrome immunodéficitaire acquis (sida), la greffe de moelle osseuse allogénique et le lupus systémique.

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE ET VIRUS DE L’IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de réactions cutanées aux médicaments. Cette augmentation de fréquence est liée d’une part au nombre élevé de médicaments utilisés chez ces patients et d’autre part à la baisse de l’immunité. Au cours du sida, l’incidence de la NET serait environ 1 000 fois plus élevée que dans la population générale, soit de 1/1 000 patients/an [94, 96]. Le sex-ratio est différent de celui de la population générale, avec ici une majorité d’hommes comme l’a montré une série de 90 cas de NET entre 1985 et 1991 [18]. Dans cette série, la présence de 20 malades infectés par le VIH (22 %), dont 16 hommes, permettait de calculer à titre purement indicatif un sex-ratio égal à 4 si l’on ne considère que la population VIH et un sex-ratio égal à 1 si l’on tient compte de la totalité des 90 malades. Les principaux médicaments responsables de SJS et de NET dans la population VIH sont les sulfamides antibactériens, avec un risque estimé à 0,1 %. Dans une série de 50 malades VIH ayant fait une NET, les médicaments responsables étaient des agents anti-infectieux dans 82 % des cas, dont 73 % de sulfamides (sulfadiazine et cotrimoxazole) [26]. En Afrique, la thiacétazone est une cause fréquente de NET dans la population VIH. Les médicaments antirétroviraux utilisés jusqu’à présent dans cette maladie semblaient relativement bien tolérés sur le plan cutané avec peu de SJS/NET rapportés : on ne retrouve qu’un cas de NET attribué à la zidovudine [66], deux cas de SJS induits par la didanosine [72] et un cas de SJS induit par l’indinavir [105]. Récemment, plusieurs cas de SJS/NET ont été induits par la névirapine, un nouvel agent antirétroviral. Cette molécule est responsable d’environ 30 % d’effets secondaires cutanés avec une incidence de SJS comprise entre 0,3 % et 1 % selon les auteurs, soit nettement supérieure aux sulfamides antibactériens [114]. La névirapine semble donc être devenue la molécule dont le risque de SJS/NET est le plus important dans la population VIH.

Le pronostic de la NET dans la population VIH n’est pas plus mauvais que dans la population générale.

GREFFE DE MOELLE OSSEUSE ALLOGÉNIQUE

La NET est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l’hôte (GVH), comme en témoigne la survenue de NET dans des modèles animaux de GVH et des greffés



ne prenant aucun médicament. Neuf cas de NET parmi 154 greffés de moelle (6 %) ont été observés sur une période de 6 ans [111]. Dans cinq cas, la NET était clairement secondaire à la GVH, alors que dans les quatre autres cas la NET était imputable à un médicament. À l'exception d'un début plus insidieux et d'une progression plus lente de la nécrose épidermique, le tableau clinique des deux variétés de NET était identique. En prolongeant cette étude, 18 patients ont développé une NET sur les 620 (3 %) greffés entre 1978 et 1996 [63]. Cette fréquence est trop élevée pour être une coïncidence. L'histologie des lésions cutanées précoces montrait une vacuolisation plus ou moins importante des cellules basales, une dyskératose des cellules épidermiques, un aspect de *satellite cell necrosis* (cellules mononucléées satellites des kératinocytes nécrosés) et un infiltrat périvasculaire superficiel mononucléé. Dans aucun des cas l'anatomopathologiste n'a pu attribuer de manière formelle ces modifications histologiques à la GVH aiguë ou à une toxidermie. Ces similarités histologiques entre NET secondaire au médicament et à la GVH aiguë sont d'ailleurs parfaitement décrites dans la littérature. Dans cette série, le pronostic était sombre avec 81 % de décès quelle que soit la pathogénie de la NET après greffe de moelle osseuse (médicament ou GVH) [63].

Plus rarement, une NET peut survenir après allogreffe hépatique [67].

### NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE ET LUPUS

L'association NET-lupus systémique a été plusieurs fois rapportée sans que l'on sache précisément quelle est la part de l'un ou de l'autre dans le tableau réalisé [12, 33]. Toutefois, l'étude SCAR a confirmé que les collagénoses étaient un facteur de risque de NET [86]. Une étude rétrospective a retrouvé cinq cas sur 169 [101]. Elle a permis de montrer une survenue préférentielle dans la population noire ou orientale. Le lupus systémique ne semble pas aggraver le pronostic de la NET.

### AUTRES ASSOCIATIONS

La NET serait associée significativement au groupe *human leukocyte antigen* (HLA) B12 [85].

La NET de l'adulte liée à l'usage d'anticomitiaux survient dans une proportion élevée chez des patients neurochirurgicaux traités par radiothérapie pour tumeur cérébrale ou présentant un traumatisme crânien [83]. Enfin, la NET a également été associée avec des leucémies [90], des lymphomes [98], la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn [32]. De manière générale, on ne sait pas si, au cours de ces associations, la NET est secondaire uniquement à l'usage de médicaments utilisés pour traiter une maladie ou si la maladie elle-même augmente le risque.

### NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE ET CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS

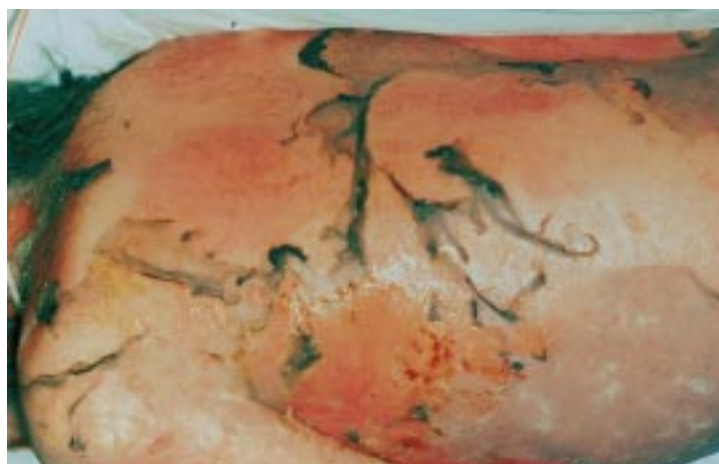
Une étude rétrospective récente portant sur 179 NET a permis de retrouver 13 patients (7,6 %) qui étaient traités par corticothérapie générale avant le début de la NET. L'analyse comparative des deux groupes a permis de montrer que, chez les patients sous corticothérapie, le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la NET est allongé ainsi que le délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation. En revanche, la corticothérapie générale n'empêche pas l'apparition de la NET et ne diminue pas son intensité [31]. Des résultats identiques avaient été retrouvés par une équipe allemande quelques années plus tôt [95].

## Aspect clinique

Le premier signe de certitude est l'apparition de bulles et/ou d'érosions qui sont en général précédées par des signes (érythème, conjonctivite, énanthème, fièvre) ou des symptômes (brûlures muqueuses, douleur cutanée, toux...) non spécifiques. Ces signes et symptômes apparaissent en moyenne 48 heures avant les signes de



**1** Nécrolyse épidermique toxique : décollement typique en « linge mouillé ». Aspect plissé de l'épiderme qui reste en place.



**2** Nécrolyse épidermique toxique : décollement de l'épiderme entier laissant apparaître un derme rouge et suintant.

certitude, ce qui entraîne parfois la prise de nombreux médicaments antibiotiques et/ou analgésiques-antipyrétiques. Il faut donc faire attention à l'imputabilité à tort d'un médicament prescrit pour les symptômes initiaux.

### LÉSIONS CUTANÉES

L'éruption initiale est douloureuse, fébrile, atteignant le visage et la partie supérieure du tronc puis s'étend rapidement à l'ensemble du tégument avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres. Un érythème palmoplantaire douloureux et œdémateux est habituel. La lésion cutanée élémentaire forme le plus souvent une macule à centre foncé, réalisant une « cocarde » atypique en raison des bords moins réguliers et non œdémateux. Un érythème scarlatiniforme extensif initial est moins fréquemment observé. La durée d'extension maximale est habituellement de 2 à 3 jours, parfois quelques heures, rarement 1 semaine. Les zones cutanées soumises à compression (sous-vêtements, ceintures...) sont curieusement moins atteintes. Le soleil constitue peut-être un facteur aggravant.

À la phase d'état, la NET réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé » [54] (fig 1). Le signe de Nikolsky est positif sur la plupart du tégument. L'épiderme entier se décolle (fig 2), en particulier dans les zones de



3 Nécrolyse épidermique toxique : atteinte génitale avec érosions vulvaires.



4 Nécrolyse épidermique toxique : atteinte génitale avec érosions du gland, du fourreau et du scrotum.

pression (face postérieure des épaules, fesses) ou traumatisées (électrodes adhésives), et fait place à un derme rouge suintant (fig 2). Ailleurs, l'épiderme pâle et nécrotique reste en place mais prend un aspect plissé (fig 1). L'ensemble du tégument peut être atteint avec 100 % de décollement de l'épiderme. L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée quotidiennement car elle constitue le facteur pronostique essentiel et un guide pour le traitement. Elle est habituellement exprimée en pourcentage de la SC atteinte (*body surface area* [BSA]) en utilisant les mêmes tables que pour les brûlés. Cette évaluation précise du décollement pose parfois des problèmes pratiques difficiles.

Le siège de la NET est parfois atypique, atteignant avec prédilection une jambe lymphoedémateuse<sup>[115]</sup> ou épargnant au contraire une zone de peau ayant été greffée ainsi que la zone de prise de greffe<sup>[76]</sup>.

#### ATTEINTE MUQUEUSE

Une atteinte muqueuse est présente chez la majorité des patients (85 à 95 %) [55, 82], précédant les lésions cutanées de 1 à 3 jours dans environ un tiers des cas. Les localisations sont par ordre de fréquence : l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux (fig 3, 4), l'anus. Ces érosions sont douloureuses et responsables de lésions croûteuses des lèvres (fig 5), d'une hypersialorrhée, de difficultés d'alimentation, de photophobie et de brûlures mictionnelles. Les lésions oculaires nécessitent une attention toute particulière en raison du risque élevé de séquelles. Une étude rétrospective récente a montré qu'une atteinte oculaire était présente en phase aiguë dans 37 cas sur 54 (69 %) de SJS douloureux, les paupières souvent adhérentes, toute tentative de séparation entraînant perte des cils et détachement de l'épiderme des paupières (fig 6). Les érosions conjonctivales pseudomembraneuses ont tendance à former des synéchies entre paupières et conjonctives. Kératite et érosions



5 Nécrolyse épidermique toxique : ulcérations douloureuses et lésions croûteuses des lèvres.



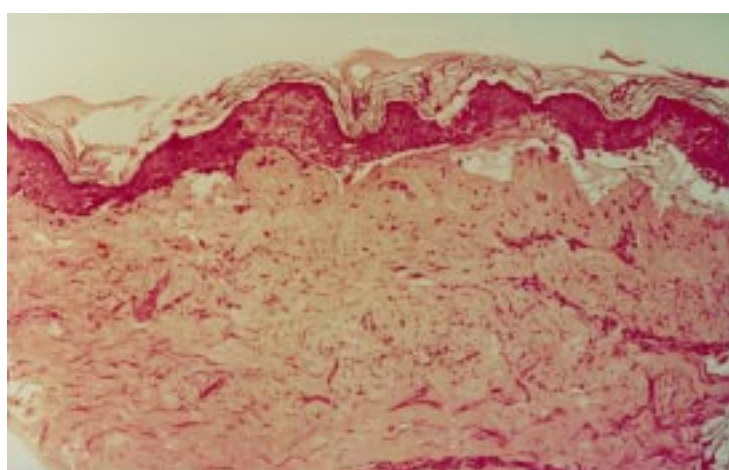
6 Nécrolyse épidermique toxique : atteinte des paupières avec perte des cils.

cornéennes sont moins fréquentes. Un syndrome sec peut apparaître dès les premiers jours. Les lésions génitales sont elles aussi très fréquentes à la phase aiguë (fig 3, 4). Chez la femme, elles ont été retrouvées dans 70 % des cas d'une série rétrospective de 40 malades. Dans 24 cas sur 28 (89 %), l'atteinte était uniquement vulvaire avec présence d'érosions et d'ulcérations douloureuses et dans trois cas sur 28 (11 %) l'atteinte était mixte, vulvaire et vaginale, avec présence de vaginites érosives et extensives<sup>[61]</sup>. Ces lésions vulvovaginales peuvent être responsables de douleurs, brûlures, prurit, sécheresse ou écoulement purulent.

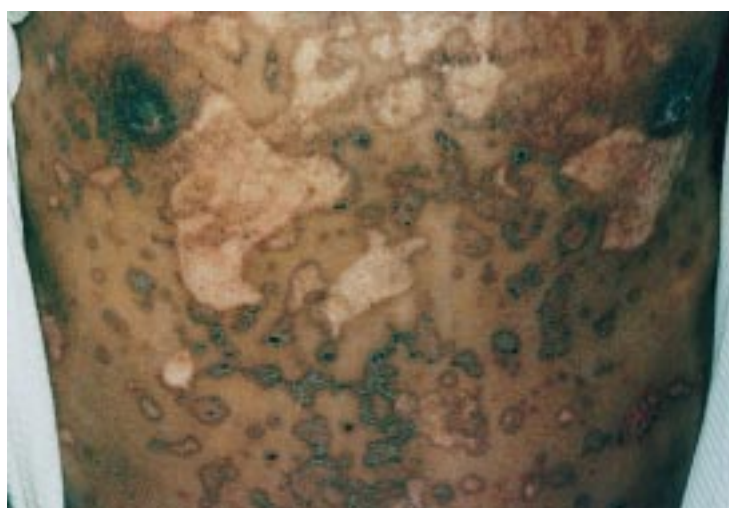
#### Histologie

Pour des raisons médico-légales (nécessité d'« affirmer » cet accident iatrogène tant pour les patients que pour la pharmacovigilance), la biopsie cutanée est systématique. L'histologie montre typiquement une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré [55, 82] (fig 7). La biopsie extemporanée en peau totale (que nous préférons à l'analyse d'un fragment d'épiderme décollé) différencie en quelques heures la nécrose totale de la NET et le décollement superficiel du SSSS. De même, la biopsie cutanée permet de différencier la NET de l'EP depuis que plusieurs études ont montré des différences histologiques entre ces deux entités (cf supra). Le derme superficiel montre une infiltration modérée par des cellules mononucléées sans altération vasculaire. Les modifications épidermiques débutent dans la couche basale avec un œdème intercellulaire associé à une exocytose modérée des cellules mononucléées qui vont progressivement envahir la totalité de la





7 Aspect histologique de nécrolyse épidermique toxique : nécrose de la totalité de l'épiderme se détachant d'un derme peu altéré.



8 Séquelles pigmentées de nécrolyse épidermique toxique.

couche de Malpighi. Des contacts étroits entre cellules mononucléées et dyskératosiques (*satellite cell necrosis*) peuvent être observés. À un stade plus avancé, la nécrose des cellules basales s'étend à tout l'épiderme. Dans notre expérience, l'immunofluorescence directe (IFD) a toujours été négative, sauf en cas de lupus systémique associé. La microscopie électronique montre une lamina densa constituant le plancher de la bulle et interrompue de manière discontinue. Les cellules nécrotiques présentent une kératine en « paquets » et prédominent dans la couche basale.

## Évolution et séquelles

Le derme à nu saigne facilement et se recouvre de croûtes. La régénération épidermique débute après quelques jours, alors même que la maladie est parfois encore évolutive. La majorité du tégument est réépithélialisé en 2 à 3 semaines. La cicatrisation des régions péri-orificielles et de pression est souvent plus longue à obtenir. La durée moyenne d'hospitalisation est d'environ 3 à 4 semaines. Les érosions cutanées guérissent habituellement sans cicatrices, sauf parfois au niveau des sites d'infection ou de pression. Les troubles de pigmentation (hypo- et/ou hyperpigmentation), presque constants [55, 90] (fig 8), régressent lentement avec le temps. La chute des ongles est habituelle [55] et la repousse peut être anormale, voire absente [90]. La plupart des patients se plaignent d'une hyper-sudation [79]. Un effluvium télogène est possible. Les érosions muqueuses persistent parfois pendant des semaines et peuvent laisser des cicatrices atrophiques ou des synéchies.

## SÉQUELLES OCULAIRES

Les séquelles oculaires restent les plus sévères, atteignant de 40 à 50 % des survivants [7]. Quelques patients peuvent avoir un larmoiement chronique par obstruction du canal lacrymal [50]. Cependant, la plupart du temps, on observe un syndrome sec mis en évidence par le test de Schirmer, associé à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires identique à celle observée dans le syndrome de Sjögren [88]. Le syndrome sec, la perte des cils, la prolifération épithéliale avec métaplasie malpighienne et la néovascularisation de la conjonctive et de la cornée participent au syndrome oculaire post-NET avec kératite ponctuée et formation d'un « pannus » cornéen, responsable de photophobie, de brûlures oculaires, d'altération de l'acuité visuelle et même à terme de cécité [82, 88]. L'atteinte oculaire peut évoluer au cours du temps avec parfois de sévères complications plus de 20 ans après l'épisode initial, ce qui souligne l'importance d'un suivi ophtalmologique au long cours [37].

## SÉQUELLES GÉNITALES

La cicatrisation des érosions génitales est plus longue de 1 à 3 semaines comparativement à la peau [62]. Dans une série rétrospective de 40 femmes, des séquelles vulvaires et vaginales ont été retrouvées dans cinq cas (12,5 %) mais la fréquence de ces séquelles est probablement sous-estimée car seulement 18 femmes sur 40 ont pu être retrouvées. Les séquelles peuvent survenir très tôt, dès la phase aiguë, mais peuvent aussi apparaître tardivement, 12 mois après la phase aiguë. Il peut s'agir d'atrophie vulvaire, de synéchies entre petites et grandes lèvres ou au niveau de la fourchette, de sténose vestibulaire, de synéchies intravaginales ou de sténose du canal vaginal. Elles peuvent être responsables de dyspareunie ou d'apareunie, ou d'anomalies menstruelles. Afin d'éviter ces séquelles génitales, un traitement local par gel lubrifiant doit être instauré dès le début de la phase aiguë, associé à une surveillance gynécologique régulière. L'utilisation d'un moule souple intravaginal semble difficile et pourrait favoriser une surinfection. Le phimosis est chez l'homme la principale séquelle génitale.

## Complications

### ATTEINTE VISCÉRALE

Une atteinte systémique est habituelle dans la NET. Il est maintenant prouvé que certaines manifestations viscérales, en particulier les atteintes digestive et respiratoire, sont spécifiques de la NET, c'est-à-dire liées à un processus de destruction de l'épithélium.

#### ■ Syndrome général

Fièvre et syndrome grippal précèdent souvent de 1 à 3 jours la survenue des lésions cutanéomuqueuses. Une fièvre élevée est habituelle au cours de la NET et persiste parfois jusqu'à la cicatrisation cutanée complète, même en l'absence de surinfection [79]. En revanche, une chute brutale de la température peut évoquer un sepsis sévère [80]. Asthénie, douleur cutanée et anxiété sont extrêmes. Agitation et confusion sont fréquentes, traduisant souvent des complications hémodynamiques ou un sepsis.

#### ■ Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire clinique est fréquente et toujours inquiétante. Elle pose habituellement un problème au clinicien, d'autant plus qu'il s'agit d'un facteur majeur de mortalité. L'expectoration de moules cylindriques bronchiques et la constatation autopsique d'érosions trachéales et bronchiques chez quelques patients ont plaidé indirectement pour une atteinte spécifique de l'épithélium respiratoire [21, 55, 106]. En 1997, une étude prospective portant sur 37 malades consécutifs a permis de mettre en évidence cette atteinte bronchique spécifique. L'atteinte spécifique de l'épithélium



bronchique a été retrouvée chez dix malades (27 % des cas). Elle débute dans les 4 premiers jours de l'atteinte cutanée et ne semble pas être corrélée à l'étendue de la surface cutanée atteinte, ni à un médicament particulier. Elle doit être suspectée devant l'apparition d'une dyspnée, d'une hypoxémie sévère ou d'une hypersécrétion bronchique faite d'un liquide jaune clair non purulent. La radiographie pulmonaire est normale dans huit cas sur dix mais peut révéler la présence d'un infiltrat interstitiel témoin d'un œdème pulmonaire (deux cas sur dix). La fibroscopie bronchique montre à un stade précoce un aspect en « verre dépoli » blanchâtre, puis rapidement des décollements de boudin muqueux apparaissent, laissant à nu la muqueuse ulcérée. Le décollement de l'épithélium bronchique peut atteindre la totalité de l'arbre respiratoire. Les prélèvements bronchiques permettent d'éliminer une étiologie infectieuse. Les biopsies bronchiques confirment la nécrose de l'épithélium. L'évolution est marquée dans six cas sur dix par l'apparition d'une complication pulmonaire entre les septième et quinzième jours à type de pneumonie bactérienne, d'œdème pulmonaire ou d'atélectasie. L'atteinte bronchique spécifique est de mauvais pronostic puisqu'une ventilation mécanique est nécessaire dans neuf cas sur dix et une évolution fatale survient dans sept cas sur dix [51].

À côté de cette atteinte bronchique spécifique, la NET peut se compliquer d'autres atteintes pulmonaires ou laryngées comme épiglottite, atélectasie, pneumopathie infectieuse et surtout œdème pulmonaire avec risque de syndrome de dépression respiratoire aiguë (SDRA) [58, 112]. Quand ces complications surviennent en l'absence d'atteinte bronchique spécifique, elles semblent de meilleur pronostic avec guérison après un traitement adapté [51]. Cependant, il peut persister des séquelles pulmonaires plus de 1 an après la NET, comme le montre l'absence de normalisation des tests pulmonaires (baisse de la diffusion du monoxyde de carbone) chez quatre malades [58].

### ■ Atteinte digestive

L'atteinte du tube digestif par nécrose spécifique de l'épithélium a été confirmée ces dernières années [10, 14, 42, 59, 103]. La nécrose peut atteindre tout le tube digestif et apparaît le plus souvent au même moment que l'atteinte cutanée [14]. La symptomatologie est non spécifique et dépend de la topographie de l'atteinte :

– dysphagie, hématomèse ou vomissement de boudin muqueux en cas d'atteinte œsophagienne, avec risque d'œsophagite nécrotique et de sténose cicatricielle [14, 55, 59] ;

– douleur abdominale, diarrhée aqueuse ou sanglante, hémorragie intestinale avec élimination par voie basse de manchon fibrinoleucocytaire ou de boudin muqueux en cas d'atteinte intestinale [14, 103] ; celle-ci peut se compliquer de perforation colique [10] avec péritonite et septicémie à point de départ digestif et de sténose segmentaire du tube digestif [42].

L'endoscopie digestive peut montrer une simple muqueuse érythémateuse et congestive, des érosions et ulcérations muqueuses ou parfois un aspect de colite pseudomembraneuse avec fausses membranes. Les sténoses segmentaires sont précisées au mieux par le transit du grêle [42].

L'histologie montre une nécrose plus ou moins complète de la muqueuse, un œdème du chorion avec un discret infiltrat lymphocytaire sans polynucléaire témoignant du caractère superficiel des lésions. Il n'y a pas d'atteinte de la musculature muqueuse et de la musculature, ni de lésion vasculaire [14, 42].

L'atteinte digestive spécifique est de mauvais pronostic, avec un nombre important de décès dans les quelques cas rapportés [14, 103]. Le traitement repose sur la nutrition parentérale et la résection chirurgicale précoce en cas de sténose segmentaire du tube digestif ou de perforation colique [10, 42].

À côté de cette atteinte spécifique, d'autres manifestations digestives peuvent survenir. Près de la moitié des patients présentent une élévation significative des transaminases sériques (deux à trois fois la normale). Une hépatite franche est présente dans environ 10 %

des cas [47, 79], peut-être secondaire à divers facteurs (médicaments, sepsis, hypovolémie). L'hyperamylasémie est fréquente, retrouvée dans environ un tiers des cas, mais elle est rarement d'origine pancréatique. Elle est habituellement d'origine salivaire et semble être corrélée à la survenue d'un syndrome sec post-NET [15]. L'hyperamylasémie pourrait ainsi constituer un marqueur pronostique de l'atteinte oculaire au cours de la NET. Toutefois, quelques rares cas de pancréatite aiguë véritable ont été rapportés [17, 47].

### ■ Atteinte rénale

Alors que les troubles de la fonction rénale sont particulièrement fréquents, seuls de très rares cas de glomérulonéphrite ont été rapportés, dont la spécificité n'est pas certaine. De même, la spécificité des cas autopsiques de nécrose tubulaire aiguë (NTA) rapportés est discutable car la NTA est le plus souvent induite par un choc septique. Récemment, une étude prospective portant sur dix malades a retrouvé une protéinurie dans 60 % des cas, le plus souvent inférieure à 1g/24 heures et une microalbuminurie élevée dans 100 % des cas, traduisant une atteinte glomérulaire. Par ailleurs, une élévation parfois importante des enzymes urinaires (NAG [N-acétyl-D-glucosaminidase] et AAP [alanine-aminopeptidase]) a été retrouvée chez les dix malades, révélant une atteinte tubulaire proximale [8]. Ces atteintes glomérulaires et tubulaires pourraient être spécifiquement liées à la NET par le biais de la toxicité directe des cytokines sur les structures rénales [8]. En l'absence d'étude histologique par ponction-biopsie (éthiquement difficile chez ce type de malades), l'atteinte rénale spécifique est impossible à prouver.

### ■ Anomalies hématologiques

Elles sont presque constamment retrouvées. L'anémie, quasiment présente chez tous les patients, est d'étiologie multifactorielle (érythroblastopénie notamment). Nous avons observé une lymphopénie chez 90 % des patients, secondaire à une déplétion sélective et transitoire en lymphocytes *T helper* CD4 + [84, 87]. La neutropénie est observée dans 30 % des cas et la thrombopénie dans 15 % des cas. Une hyperéosinophilie est très inhabituelle.

### ■ Autres anomalies

L'augmentation sérique de la créatine-kinase est fréquente, retrouvée dans 50 % des cas d'une série de 40 NET. Son étiologie n'est pas encore parfaitement déterminée mais elle n'est probablement pas liée à la nécrose kératinocytaire comme cela avait été suspecté [11].

L'apparition retardée de lésions naeviques éruptives a été rapportée [43, 99]. Il s'agit habituellement de naevus composés ou jonctionnels, sans signe de dysplasie. Plus rarement, il peut s'agir de l'extension d'un naevus préexistant qui se propage en coulée sur une cicatrice d'une lésion bulleuse [43].

Enfin, l'apparition d'ossification hétérotopique limitant la mobilité des articulations des coudes et des genoux a été rapportée dans un cas [30].

## CONSEQUENCES DE L'ÉPIDERMOLYSE EXTENSIVE : LE « SYNDROME DE DÉTRESSE CUTANÉE AIGÜE »

La plupart des manifestations viscérales observées dans la NET sont identiques à celles observées dans les brûlures étendues. Ces manifestations, proportionnelles à l'importance de la destruction épidermique, sont non spécifiques et de mécanisme imparfaitement élucidé. Cependant, elles accréditent le fait de considérer la peau comme un organe extrêmement complexe avec des fonctions régulatrices multiples. Le concept de « syndrome de détresse cutanée aiguë » [89] peut aider à comprendre à la fois la nature et la sévérité de l'atteinte polyviscérale secondaire à la destruction cutanée étendue.

### ■ Pertes liquidiennes

Il existe une perte de la fonction barrière (stratum corneum) qui permet normalement d'éviter la perte des liquides biologiques et de

protéger l'organisme des dangers de l'environnement. La bulle de la NET contient approximativement 40 g/L de protides et des électrolytes en concentration identique à celles du plasma. Les pertes cutanées quotidiennes totales avoisinent 3 à 4 L en moyenne chez les patients adultes avec une nécrose épidermique de 50 % de la surface cutanée<sup>[80]</sup>. En l'absence de remplissage adapté s'installe plus ou moins rapidement une hypovolémie sévère avec ses risques d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque.

### ■ Infection

L'épiderme nécrosé et les exsudats favorisent la prolifération de nombreux micro-organismes (nosocomiaux notamment) susceptibles d'entraîner une infection systémique, et ce d'autant plus qu'il existe une destruction de la barrière mécanique et des altérations des mécanismes de défense normaux de l'hôte. Les infections systémiques sévères restent une cause importante de décès dans la NET<sup>[33, 79]</sup>. Les lésions cutanées sont habituellement colonisées durant les premiers jours par *Staphylococcus aureus* puis secondairement par les bacilles à Gram négatif provenant de la flore digestive, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* est responsable de sepsis systémique à point de départ cutané. Les cathéters centraux et les voies périphériques comportent un risque élevé de dissémination infectieuse, en particulier lorsqu'ils sont posés en peau lésée ou périlésionnelle. Enfin, le sepsis à point de départ digestif peut survenir alors même que la peau n'est pas colonisée par la même souche<sup>[79]</sup>. L'utilisation des corticoïdes et des antibiotiques à large spectre favorise la sélection de souches microbiennes inhabituelles (*Candida albicans*)<sup>[33]</sup> ou multirésistantes. L'infection cutanée peut ralentir la réépidermisation, favoriser la survenue des chéloïdes et même être à l'origine de cellulite. La gravité du sepsis dans la NET souligne l'importance d'une approche bactériologique réfléchie. Savoir interpréter une fausse positivité des hémocultures par contamination cutanée, évaluer régulièrement de manière semi-quantitative l'écologie cutanée (cartes bactériennes) et surveiller la survenue des signes indirects de sepsis constituent les principes essentiels d'une telle approche (cf infra).

### ■ Troubles de la thermorégulation

La fièvre et les tremblements sont habituels dans la NET, même en l'absence d'infection caractérisée. L'interleukine 1 (IL1) d'origine épidermique joue probablement un rôle prédominant dans les fièvres induites. Les tremblements sont le reflet d'un hypercatabolisme musculaire nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation. Chez certains patients, en particulier les enfants, la température corporelle est dépendante de la température externe. Dans ce cas, élever la température de la chambre permet de contrôler partiellement le trouble de la thermorégulation. Chez l'adulte, l'hypothermie est inhabituelle et traduit plus souvent une infection sévère qu'un effet délétère des traitements.

### ■ Augmentation de la consommation énergétique

La réponse métabolique de l'organisme à la destruction épidermique étendue a été largement étudiée chez les brûlés<sup>[23]</sup>. L'IL1 d'origine épidermique, comme le cortisol et les catécholamines, joue un rôle clé comme médiateur de cette réponse (hypercatabolisme). Le rôle de l'IL1 dans l'état hypermétabolique de la NET est probable. Nous avons retrouvé un taux élevé d'IL1 biologiquement active dans le liquide de bulles de patients avec une NET. Ces différentes constatations nous ont fait calquer la politique énergétique de la NET sur celle des brûlés et nous ont conduit aux conclusions suivantes :

- la déperdition énergétique augmente avec l'extension des lésions cutanées (le métabolisme basal est doublé quand le BSA est supérieur ou égal à 50 %) ;
- une température externe inférieure à 25 °C augmente la déperdition énergétique ;

- les pertes protéiques (exsudation cutanée, hypercatabolisme) peuvent atteindre 100 à 200 g/j ;
- l'inhibition de la sécrétion insulinaire et/ou la résistance tissulaire périphérique à l'insuline est fréquente, entraînant l'élévation de la glycémie et souvent une glycosurie franche<sup>[79]</sup> ; ces troubles de la glycorégulation sont responsables d'une augmentation du catabolisme des acides aminés.

### ■ Anomalies immunologiques

Diverses anomalies de la réponse immune, décrites chez des patients avec des brûlures étendues<sup>[23]</sup>, ont également été retrouvées dans la NET<sup>[2, 87]</sup>. Elles comprennent une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose des polynucléaires, une déplétion en immunoglobulines sériques, une diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ circulants, une altération de la réponse lymphocytaire in vitro après stimulation antigénique, une diminution de la réponse cytolytique T et de l'activité *natural killer*. L'IL1 et le *tumour necrosis factor* alpha (TNFα) libérés par les kératinocytes jouent probablement, tout comme d'autres médiateurs, un rôle important dans la survenue des effets systémiques de la NET (cf infra).

## Pronostic

À la différence du SSSS, la NET constitue une maladie à morbidité sévère et à forte mortalité<sup>[55]</sup>. Dans les premiers cas rapportés, quand on pensait qu'il s'agissait d'une seule et même maladie, la mortalité globale était d'environ 25 %. En réalité, la mortalité avoisine 0 % pour le SSSS et 30 % pour la NET<sup>[33, 79, 90]</sup>. La mortalité du syndrome frontière SJS/NET est d'environ 10 % et celle du SJS est de 5 %. Le sepsis (*Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*) est une cause importante de mortalité<sup>[33, 79]</sup>. L'œdème pulmonaire, l'embolie pulmonaire et les hémorragies digestives ont également été incriminés<sup>[33, 79]</sup>. L'atteinte pulmonaire est un facteur majeur de mortalité. Le décès se fait dans un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier SDRA, dans lequel on a du mal à faire la part du sepsis et de l'atteinte pulmonaire spécifique (les deux étant souvent intriqués).

Les facteurs pronostiques péjoratifs sont :

- l'atteinte pulmonaire : baisse de la pression partielle en oxygène ou de la réserve alcaline ;
- l'âge du patient ;
- le pourcentage de peau décollée ;
- l'élévation de l'urée sanguine<sup>[79]</sup> ;
- l'arrêt tardif du médicament responsable<sup>[29]</sup> ;
- le retard à l'hospitalisation en milieu spécialisé (facteur de surmortalité dans une analyse multivariée de NET en service de brûlés)<sup>[57]</sup> ;
- la corticothérapie générale.

Une étude récente a permis de valider un indice pronostique de la NET, le SCORTEN<sup>[4]</sup>. Cet indice permet de prédire statistiquement, à partir de paramètres cliniques et biologiques recueillis à l'admission, la mortalité au cours de la NET. Les paramètres du SCORTEN sont :

- âge supérieur à 40 ans ;
- fréquence cardiaque supérieure à 120/min ;
- présence d'un cancer ou d'une hémopathie ;
- surface cutanée décollée supérieure à 10 % ;
- urée supérieure à 10 mmol/L ;
- bicarbonates totaux inférieurs à 20 mmol/L ;
- glycémie supérieure à 14 mmol/L<sup>[4]</sup>.

## Diagnostic différentiel

Parfois cliniquement proche de la NET, les diagnostics suivants ne peuvent être éliminés que grâce à la biopsie cutanée systématique avec étude histologique et IFD.

### ÉPIDERMOLYSE STAPHYLOCOCCIQUE

Le *staphylococcal scaled skin syndrome* (SSS) atteint essentiellement le nourrisson et l'enfant, exceptionnellement l'adulte (qui présente habituellement une maladie sous-jacente sévère) [55]. Les muqueuses ne sont pas atteintes (à l'exception d'une habituelle conjonctivite). En quelques heures, on observe une extension de l'éruption érythémateuse d'où se détachent de grands lambeaux épidermiques avec un signe de Nikolsky positif. Il n'y a pas de lésions à type de cible et le décollement est nettement superficiel. Histologiquement, le décollement, qui est plus superficiel que dans la NET, apparaît dans et sous la couche granuleuse. L'examen extemporané permet un diagnostic rapide. Le SSSS est secondaire à des toxines (épidermolysines) produites par certaines souches de staphylocoque doré (essentiellement phage du groupe II). Les staphylocoques responsables sont habituellement présents au niveau d'une infection purulente focale. Les antibiotiques entraînent un arrêt de l'épidermolyse en quelques heures. Une observation de SSSS avec un clivage sous-épidermique [13] rend théoriquement possibles des confusions histologiques avec la NET.

### « TOXIC SHOCK SYNDROME » (TSS)

Les manifestations cutanées habituelles du TSS (érythème diffus suivi par une desquamation palmoplantaire secondaire) sont habituellement très différentes de celles de la NET. Seuls des cas exceptionnels de TSS bulleux pourraient être confondus avec une NET.

### AUTRES ACCIDENTS MÉDICAMENTEUX CUTANÉS

- L'EPF bulleux généralisé prête souvent à confusion avec la NET, ce qui a d'ailleurs été probablement le cas pour un des patients de la description originale de Lyell. Les lésions arrondies et bien limitées, l'absence de lésions en cible, la rareté des érosions muqueuses et un antécédent identique avec le même médicament sont en faveur de l'EPF bulleux généralisé, maladie plus rare que la NET. Certains médicaments inducteurs sont communs aux deux maladies, en particulier les barbituriques, les sulfamides et la pyrazolone. L'EPF laisse une pigmentation résiduelle et réapparaît de manière pathognomonique après tests de provocation (qui doivent être évités dans les cas généralisés).
- Les dermatoses bulleuses à immunoglobulines A linéaires médicamenteuses peuvent parfois mimer une NET. Le médicament le plus souvent rapporté dans la littérature est la vancomycine. L'histologie et surtout l'IFD permettent de les différencier de la NET.
- La pustulose exanthématique aiguë généralisée peut ressembler à la NET lorsque les pustules confluent sur une érythrodermie généralisée. L'histologie permet ici aussi de faire la différence en montrant un décollement sous-corné par confluence de pustules.

### BRÛLURES ET BULLES CHEZ LES PATIENTS COMATEUX

Les brûlures du second degré, notamment chimiques, et les bulles survenant chez les patients comateux peuvent ressembler à la NET [55]. Les muqueuses ne sont habituellement pas atteintes et la topographie des lésions est limitée aux zones exposées à l'agent brûlant ou aux zones de pression chez les patients comateux.

### AUTRES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

La varicelle est parfois confondue avec un SJS.

Certaines éruptions maculopapuleuses sévères, en particulier dans la population VIH, sont parfois étiquetées à tort SJS en raison de la présence d'une desquamation, d'érosions des bourses et de chéilite.

## Physiopathologie

La physiopathologie exacte de la NET demeure inconnue. Toutefois, des progrès récents ont permis de montrer qu'il existait d'une part des anomalies du métabolisme médicamenteux, et d'autre part une réponse immune, probablement de type cytotoxique à médiation cellulaire.

### ANOMALIES DU MÉTABOLISME MÉDICAMENTEUX

#### ■ Déficit de détoxification de certains métabolites réactifs

La toxicité d'un médicament peut parfois être due à l'accumulation exagérée de ses métabolites réactifs dans l'organisme. Cette accumulation peut elle-même être due à un métabolisme anormal du médicament. Dans les NET et SJS liés aux sulfamides et aux anticomitiaux, un déficit de la détoxification des métabolites réactifs a été démontré [117]. Ce défaut de détoxification semble être constitutionnel et génétiquement transmis puisque le même déficit a été retrouvé chez l'un des parents dans les quatre cas testés [117].

#### ■ Acétylation lente

L'acétylation joue un rôle important dans le métabolisme de certains médicaments. En particulier, elle est une des voies majeures de détoxification des sulfamides. Un génotype d'acétylation lente prédispose à des réactions secondaires à certains médicaments. Dans une étude récente, 90 % des malades ayant fait une NET ou un SJS aux sulfamides avaient un génotype d'acétylation lente [116]. Dans une étude comparable portant sur 15 cas de SJS et de NET, un génotype d'acétylation lente a été retrouvé chez tous les patients alors que seuls quatre cas sur 15 étaient liés à un sulfamide, ce qui semble montrer qu'un génotype d'acétylation lente est un facteur de risque de SJS et de NET [24].

### RÉPONSE IMMUNITAIRE

De nombreux arguments plaident en faveur d'une réaction cytotoxique à médiation cellulaire dirigée contre les cellules épidermiques :

- le délai entre la prise médicamenteuse et la réaction, qui est de 7 à 21 jours lors d'un premier épisode mais se raccourcit nettement, parfois moins de 2 jours, en cas de récurrence lors de la réintroduction du médicament responsable, ce qui suggère une sensibilisation primaire et une mémoire immunologique ;
- l'association à certains groupes HLA ou à des maladies auto-immunes ; l'association de la NET avec le lupus érythémateux systémique [33] ou d'autres maladies auto-immunes [79] d'une part, la survenue fréquente d'un syndrome de Sjögren dans les suites de NET [88] d'autre part, sont également en faveur d'une réaction immune ;
- les similitudes histologiques et immunologiques avec la GVH aiguë cutanée ; la réponse immune au cours de la NET semble être proche de la réaction cytotoxique à médiation cellulaire observée au cours des GVH aiguës cutanées avec aspects histologiques de *satellite cell necrosis* qui correspondent à des lymphocytes accolés aux kératinocytes nécrosés ;
- la positivité de certains patch-tests plaide aussi pour un processus immunitaire ;
- la nature de l'infiltrat cutané est très évocateur d'un mécanisme immunitaire cytotoxique à médiation cellulaire ; l'infiltrat dermique est majoritairement constitué de lymphocytes CD4+ (*helper*) alors que l'épiderme et le liquide de bulles sont envahis par des lymphocytes cytotoxiques CD8+ activés [19, 28, 38, 64] ; les kératinocytes expriment des marqueurs d'activation (HLA-DR et ICAM [*Induced cell adhesion molecule*] 1) [65, 110] ; à un stade plus avancé, les lymphocytes CD8+ dans le liquide de bulles diminuent tandis que le nombre de



macrophages augmente <sup>[69]</sup> ; ainsi, lymphocytes CD8 + et/ou monocytes-macrophages semblent être les cellules effectrices participant à la nécrose kératinocytaire.

Des études portant sur des clones lymphocytaires CD4 ou CD8 obtenus à partir de lymphocytes issus du sang ou de la peau de malades atteints de toxidermies, dont des toxidermies bulleuses, ont été effectuées. Il a été démontré que ces clones proliféraient de façon spécifique en présence du médicament incriminé dans la toxidermie. De même, ces clones ont une capacité cytotoxique. La nature de l'antigène reconnu par ces lymphocytes n'est pas connue. Il pourrait s'agir d'une modification du soi par une modification de la structure de la molécule HLA présentant les épitopes antigéniques ou de l'association d'un épitope et du médicament formant un néoantigène.

Récemment, il a été démontré que les lymphocytes présents dans le liquide de bulle au cours de la NET exprimaient des récepteurs de type KIR/KAR (*Killer inhibitory receptor / Killer activator receptor*). Les récepteurs KIR initialement décrits sur les cellules NK reconnaissent les molécules HLA. Si ces molécules HLA d'une cellule autologue sont modifiées ou absentes, la cellule NK devient cytotoxique pour cette cellule autologue du fait de la non-reconnaissance KIR/HLA. Au cours de la NET, la modification de la molécule HLA par le médicament pourrait activer la cytotoxicité des lymphocytes portant ces récepteurs KIR <sup>[49]</sup>.

Récemment, il a été montré que le mécanisme final de mort des kératinocytes était l'apoptose <sup>[73]</sup>. Le mécanisme exact aboutissant à l'apoptose au cours de la NET n'est pas encore connu. La présence d'acide ribonucléique messenger de perforine, retrouvée dans le cytoplasme des lymphocytes CD8 +, semble indiquer que la perforine est un des médiateurs de l'apoptose des kératinocytes <sup>[40, 65]</sup>. La gélatinase MMP2, retrouvée dans le liquide de bulles, pourrait aussi jouer un rôle en provoquant l'activation du TNFα <sup>[70]</sup>. Toutefois, l'avancée récente la plus intéressante dans la compréhension du mécanisme aboutissant à l'apoptose concerne le système Fas, Fas-ligand. Le Fas, un récepteur de surface exprimé physiologiquement par les kératinocytes, peut induire l'apoptose des cellules lorsqu'il est en contact avec son ligand spécifique, le Fas-ligand. Au cours de la NET, il a été montré que le Fas-ligand était présent sur les lymphocytes mais également sur les kératinocytes <sup>[109]</sup>. Ainsi, l'apoptose pourrait être induite par les lymphocytes et amplifiée par les kératinocytes eux-mêmes. L'intervention d'un ou plusieurs facteurs d'apoptose explique sans doute la brutalité de la destruction massive de l'épiderme alors même que les cellules « spécifiques » sont peu nombreuses au site des lésions.

Traitement (tableau III) <sup>[82]</sup>

La NET met rapidement en jeu le pronostic vital. À ce titre, les patients nécessitent une hospitalisation en unité de soins intensifs, permettant ainsi leur prise en charge par des équipes soignantes multidisciplinaires. Le transfert doit s'effectuer par véhicule médicalisé (Service d'aide médicale urgente [SAMU]...) en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...) et en commençant d'emblée le remplissage. La mise en œuvre précoce d'une prise en charge adaptée permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

■ Arrêt du ou des médicaments suspects

Il s'agit d'une priorité car la survie est meilleure si les médicaments à demi-vie courte sont arrêtés dès les premiers signes de certitudes (érosions et bulles) <sup>[29]</sup>. Une étude récente a permis de prouver qu'un arrêt précoce des médicaments suspects permettait de réduire la mortalité de la NET et du SJS <sup>[29]</sup>.

Tableau III. – Conduite à tenir en urgence devant une nécrolyse épidermique toxique.

- Réchauffer le patient, éviter les traumatismes cutanés.
- Poser une voie veineuse périphérique et débiter le remplissage macromoléculaire.
- Évaluer l'état général, en particulier sur les critères suivants :
  - poids ;
  - fréquence respiratoire ;
  - diurèse ;
  - conscience.
- Calculer la surface décollée (derme à nu mais aussi bulles et zones présentant un signe de Nikolsky), en utilisant les tables de brûlés ou la « règle des 9 ».
- Éviter la corticothérapie générale.
- Arrêter tout médicament suspect (dans la mesure du possible).
- Demander une iconographie et une histologie cutanée (examen extemporané en urgence si doute avec une épidermolyse staphylococcique).
- Débiter l'administration des collyres en attendant la consultation ophtalmologique.
- Rassurer le patient sur la nature réversible des lésions cutanées et administrer des anxiolytiques en l'absence de contre-indications respiratoires.
- Hospitaliser le patient le plus vite possible en unité de soins intensifs (transfert par véhicule médicalisé).

Tableau IV. – Protocole de remplissage pendant les 24 premières heures.

<b>Réhydratation parentérale</b>
1 mL/kg/% surface décollée de macromolécules + 0,7 mL/kg/% surface décollée de soluté isotonique.
En pratique, pour un patient de 70 kg présentant un décollement cutané de 40 %, les apports sont de 2 800 mL de macromolécules et de 2 000 mL de soluté.
<b>Alimentation entérale</b>
Commencer par des apports de 1 500 calories dans 1 500 mL dans les 24 premières heures puis augmenter progressivement de 500 calories par jour jusqu'à un total de 3 500-4 000 calories.

■ Réhydratation

La réhydratation nécessite, au moins dans les premiers jours, un abord veineux, si possible en peau non lésionnelle et en évitant l'utilisation de cathéters centraux. Comme chez les brûlés, la quantité de liquides à apporter est proportionnelle à la surface décollée, en sachant que les besoins volémiques sont habituellement inférieurs dans la NET <sup>[89]</sup>. Le tableau IV résume un des protocoles possibles de remplissage durant les 24 premières heures. La supplémentation en phosphates est systématique car l'habituelle hypophosphorémie <sup>[33, 80]</sup> comporte un risque d'encéphalopathie, de résistance à l'insuline et de dysfonction diaphragmatique. L'importance et le débit des apports hydroélectrolytiques et macromoléculaires sont ajustés quotidiennement en fonction des paramètres cliniques (surface décollée, poids, constantes « vitales », bilan des entrées et des sorties...) et biologiques (ionogrammes sanguin et urinaire, bilan phosphocalcique...). L'exploration hémodynamique invasive doit être si possible évitée. La réhydratation parentérale est progressivement diminuée au profit de l'alimentation entérale.

■ Apports nutritionnels

Les apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotidiqes sont indispensables pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation (2 à 3 mg/kg/j de protides). Ils reposent essentiellement sur l'alimentation entérale continue sous faible débit par sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement. En raison des risques d'inhalation bronchique, la surveillance du résidu gastrique est systématique. Un résidu supérieur à 50 mL fait temporairement suspendre l'alimentation entérale. Une insulinothérapie intraveineuse est le plus souvent nécessaire du fait des troubles fréquents de la glycorégulation <sup>[80]</sup>.

■ Prévention des infections

Elle est assurée par les soins locaux, effectués au mieux par une équipe paramédicale habituée à s'occuper de ce type de malades. Le port de gants stériles réduit pour une part le risque d'infection

nosocomiale. Certains adoptent même des précautions identiques à celles des grands brûlés (chambres stériles). Toutes les voies d'abord (y compris les sondes urinaires et gastriques) sont changées à intervalles réguliers et mises en culture. Les antiseptiques, chlorhexidine à 0,05 % et solution aqueuse de nitrate d'argent à 0,5 %, sont largement utilisés (bains, applications directes) et leur efficacité contrôlée par des cartes bactériennes réalisées tous les 2 jours. En raison de l'imputabilité fréquente des sulfamides dans la NET, les topiques sulfamidés sont de principe évités.

L'antibiothérapie prophylactique à large spectre est à proscrire afin d'éviter la sélection de germes multirésistants. Le sepsis, difficile à affirmer, doit être évoqué sur des signes indirects, en particulier cartes bactériennes monomicrobiennes, hypothermie, altération brutale de l'état général, chute de la diurèse, résidu gastrique important, dégradation de l'état respiratoire, intolérance glucidique. Les antibiotiques choisis dépendent des germes retrouvés sur les cartes bactériennes et de leur antibiogramme. Du fait de l'exsudation protéique cutanée et des différentes perturbations métaboliques et viscérales, la pharmacocinétique des antibiotiques est souvent pathologique, obligeant à recourir régulièrement aux dosages sériques.

### ■ Réchauffement

Élévation de la température extérieure à 30-32 °C, bains chauds (de 35 à 38 °C), lampe infrarouge et lit fluidisé permettent habituellement le réchauffement. Le lit fluidisé possède également un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives. Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée. Son emploi reste cependant assorti de quelques restrictions, en particulier augmentation importante des pertes insensibles, risque de confusion mentale ou parfois d'hypothermie sévère [16].

### ■ Autres mesures

L'héparinothérapie intraveineuse à dose efficace prévient les accidents thromboemboliques. Les antiacides, l'aspiration bronchique et la kinésithérapie respiratoire sont indispensables. Les antalgiques majeurs (buprénorphine) et les anxiolytiques (si l'état respiratoire le permet) sont souvent nécessaires tant pour le confort du malade que pour la qualité des soins. La relation médecin-malade et infirmière-malade est ici comme ailleurs fondamentale.

## TRAITEMENT LOCAL

Par comparaison avec les brûlés, certaines équipes débriident chirurgicalement les zones d'épiderme pathologique [60] puis réalisent dans le même temps un recouvrement par des xénogreffes de porc, des allogreffes cutanées cryopréservées ou encore des substituts artificiels tels que des membranes amniotiques, des membranes biologiques (Biobrane®) [9], des fibres d'alginate calcium-sodium [39], des préparations iodées (Iodoplex®) [44] ou des vêtements imprégnés de nitrate d'argent [52]. Notre attitude, plus nuancée, conserve d'une part la couverture épidermique, même médiocre, et réalise d'autre part l'ablation des fragments totalement nécrosés et décollés, suivie éventuellement d'un recouvrement partiel par pansements biologiques [56]. L'oxygène hyperbare a été proposé par certains pour accélérer la cicatrisation [91].

Les soins et la surveillance oculaires sont réalisés conjointement avec les ophtalmologistes : collyres antiseptiques et/ou antibiotiques administrés plusieurs fois par jour et ablation régulière des brides conjonctivales permettent habituellement d'éviter les complications les plus graves. Les bains de bouche permettent l'antisepsie muqueuse.

## TRAITEMENT DE FOND

Il n'existe pas de traitement spécifique de la NET. La corticothérapie générale, y compris en « bolus », a été et reste utilisée par certains,

invoquant une physiopathologie d'hypersensibilité retardée au médicament. Des résultats spectaculaires d'arrêt du processus de nécrose ont été rapportés sous forte dose de corticothérapie. Cette attitude thérapeutique n'est pourtant pas fondée car :

- de tels résultats peuvent survenir en l'absence de tout traitement spécifique ;
- l'efficacité de la corticothérapie générale n'a jamais été démontrée dans la NET [34] ;
- en revanche, plusieurs études ont clairement montré une diminution de la survie sous corticothérapie qui augmente les risques infectieux et le catabolisme protidique et retarde la cicatrisation [34, 46, 55] ; la corticothérapie générale apparaît donc comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients ayant des décollements étendus ;
- des patients recevant une corticothérapie générale pour une maladie préexistante ont cependant présenté une NET [100] ; 9 % de l'ensemble des NET recensées en France sont survenues chez des patients traités par corticothérapie générale [83] ;
- enfin, l'étude SCAR a montré que les corticoïdes sont un facteur de risque de NET [86].

Ainsi, en l'absence d'étude contrôlée prouvant son efficacité, la corticothérapie générale ne doit pas être utilisée dans le traitement de la NET. Cette attitude est d'ailleurs largement partagée par la plupart des équipes [34, 55, 80, 90, 113].

L'efficacité d'autres traitements spécifiques a été rapportée dans des cas isolés ou de courtes séries ouvertes : plasmaphérèse, ciclosporine, cyclophosphamide, pentoxifylline, N-acétyl-cystéine, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF). Toutes ces tentatives thérapeutiques n'emportent pas la conviction à la fois en raison du nombre réduit de malades traités et de l'absence de prise en compte de la guérison spontanée de la NET.

Une étude contrôlée versus placebo a montré que le thalidomide était dangereux dans la NET puisqu'elle a retrouvé une augmentation de la mortalité dans le groupe thalidomide. Dans cette étude, le thalidomide a eu un effet paradoxal en augmentant le taux de TNFα au lieu de le baisser, ce qui pourrait expliquer la surmortalité liée au thalidomide dans cette étude [119].

Récemment, une série ouverte portant sur dix malades a suggéré l'intérêt possible des immunoglobulines humaines administrées précocement. Celles-ci pourraient empêcher le processus d'apoptose en bloquant le récepteur Fas avant que l'interaction Fas/Fas-ligand ne déclenche le processus d'apoptose [109]. Ici aussi, des études contrôlées devront venir confirmer ces premiers résultats.

## TRAITEMENT DES SÉQUELLES

En raison de l'aggravation possible des troubles de la pigmentation, l'éviction solaire associée à une photoprotection sont indispensables. La sécheresse cutanée nécessite l'emploi plusieurs fois par jour d'émollients. Les cicatrices hypertrophiques peuvent être traitées avec des plaques de gel de silicone. Le syndrome oculaire « post-NET » impose une surveillance ophtalmologique régulière. Le traitement fait appel aux larmes artificielles, à l'ablation des cils en repousse vicieuse, à la chirurgie, voire à la tréminoïne locale pour certains [36]. La kératoplastie a été réalisée avec succès. En cas de séquelles cornéennes sévères, des techniques de reconstruction sont possibles par transplantation de membrane amniotique avec ou sans allogreffe de limbe cornéen [107] ou plus récemment par greffe de cellules souches cornéennes [108]. Le phimosis chez l'homme, les synéchies vaginales chez la femme, peuvent nécessiter une chirurgie réparatrice à type de nymphoplastie, posthétomie, périnéotomie ou dissection intravaginale [61]. Enfin, des dilatations œsophagiennes ont été proposées en cas de rétrécissement.

## NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE ET UTILISATION FUTURE DES MÉDICAMENTS

Les patients doivent être informés du médicament supposé responsable. Une liste contenant l'ensemble des molécules analogues et leurs noms commerciaux est confiée aux patients afin d'éviter toute réintroduction malencontreuse qui pourrait en outre avoir des conséquences médico-légales. En revanche, il n'y a pas de données pour justifier la contre-indication systématique de tous les médicaments « à risque ». La contre-indication doit être limitée au(x)

seul(s) médicament(s) suspect(s) et à ceux suffisamment proches pour pouvoir induire des réactions croisées (par exemple, la famille des sulfamides antibactériens ou l'ensemble des AINS oxicams... alors que sulfamides antidiabétiques ou diurétiques et AINS d'autres classes peuvent être utilisés).

Le cas doit être notifié tant en pharmacovigilance hospitalière qu'en pharmacovigilance industrielle. En effet, seul le bon report national et international de cet accident médicamenteux exceptionnel peut éventuellement permettre de déclencher une alerte auprès des autorités sanitaires.

## Références

- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 539-543
- Bagot M, Heslan M, Roujeau JC et al. Immune reactivity of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 1988 ; 91 : 402-403
- Barone CM, Bianchi MA, Lee B, Mitra A. Treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in children. *J Oral Maxillofac Surg* 1993 ; 51 : 264-268
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 149-153
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 92-96
- Bastuji-Garin S, Zahedi M, Guillaume JC, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. *Age Ageing* 1993 ; 22 : 450-456
- Binaghi M, Koso M, Roujeau JC, Coscas G. Les complications oculaires du syndrome de Lyell : notions récentes à propos de 26 cas. *J Fr Ophthalmol* 1985 ; 8 : 239-243
- Blum L, Chosidow O, Rostoker G et al. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 1088-1090
- Bradley T, Brown RE, Kucan JO et al. Toxic epidermal necrolysis: a review and report of the successful use of Bio-brane® for early wound coverage. *Ann Plast Surg* 1995 ; 35 : 124-132
- Carter FM, Mitchell CK. Toxic epidermal necrolysis: an unusual cause of colonic perforation. *Dis Colon Rectum* 1993 ; 36 : 773-777
- Caux F, Chosidow O, Philippon C et al. Increased serum and blister fluid levels of creatine kinase in patients with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 337-341
- Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1212-1213
- Chesney PJ, Jaucian RM, McDonald RA et al. Exfoliative dermatitis in an infant. Association with enterotoxin F-producing staphylococci. *Am J Dis Child* 1983 ; 137 : 899-901
- Chosidow O, Delchier JC, Chaumette MT. Intestinal involvement in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1991 ; 337 : 928
- Chosidow O, ElWady Z, Devanlay M et al. Hyperamylasemia in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 792-793
- Chosidow O, Wolkenstein P, Brun-Buisson C et al. Hypothermia related to air-fluidized bed. *Intensive Care Med* 1991 ; 17 : 186-187
- Coetzer M, Van Der Merwe AE, Warren BL. Toxic epidermal necrolysis in a burn patient complicated by acute pancreatitis. *Burns* 1998 ; 24 : 181-183
- Correia O, Chosidow O, Saiag P et al. Evolving pattern of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 1993 ; 186 : 32-37
- Correia O, Delgado L, Ramos JP. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 466-468
- Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S et al. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1268-1272
- Dasgupta A, O'Malley J, Mallya R, Williams JG. Bronchial obstruction due to respiratory mucosal sloughing in toxic epidermal necrolysis. *Thorax* 1994 ; 49 : 935-936
- Dega H, Laporte JL, Francès C et al. Ginseng as a cause for Stevens-Johnson syndrome? *Lancet* 1996 ; 347 : 1344
- Demling RH. Burns. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1389-1398
- Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B et al. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995 ; 4 : 313-316
- Duval X, Chosidow O, Semah F et al. Lamotrigine versus carbamazepine in epilepsy. *Lancet* 1995 ; 345 : 1301-1302
- Encaoua R, Bocquet H, Roujeau JC, Revuz J. Syndrome de Lyell au cours de l'infection à VIH. Journées dermatologiques de Paris, 1997 : communication 61
- Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H et al. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 : 558-559
- Friedman PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park K. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 598-604
- Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 323-327
- Gibson CJ, Poduri KR. Heterotopic ossification as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997 ; 78 : 774-776
- Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 669-672
- Guillaume JC, Roujeau JC, Penso D et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1166-1170
- Haleblian PH, Corder VJ, Herndon D, Shires GT. A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1983 ; 4 : 176-183
- Haleblian PH, Corder VJ, Madden MR et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986 ; 204 : 503-512
- Halevy S, Livni E. The role of macrophage migration inhibition factor in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 776-778
- Haus C, Paquet P, Maréchal-Courtois C. Le traitement ophtalmologique du syndrome de Lyell. *Rev Méd Liège* 1993 ; 48 : 395-400
- Haus C, Paquet P, Maréchal-Courtois C. Long-term corneal involvement following drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Ophthalmologica* 1993 ; 206 : 115-118
- Hertl M, Merk HF. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 272
- Imamura Y, Fujiwara S, Sato T et al. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with calcium sodium alginate fiber. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 834-835
- Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 845-849
- Ittmann PI, Bozynski ME. Toxic epidermal necrolysis in a newborn infant after exposure to adhesive remover. *J Perinatol* 1993 ; 13 : 476-477
- Joly P, Michel P, Thomine E et al. Syndrome de Lyell avec atteinte iléale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 753-755
- Jullien D, Prévot G, Wolkenstein P et al. Extension en coulée d'un naevus après syndrome de Lyell. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 540-542
- Kaufman T, Schechter H, Bar-Joseph G, Hirshowitz B. Topical treatment of toxic epidermal necrolysis with iodoplex. *J Burn Care Rehabil* 1991 ; 12 : 346-348
- Kelly JP, Auquier A, Rzany B et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48 : 1099-1108
- Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol. *J Burn Care Rehabil* 1983 ; 4 : 91-100
- Klein SM, Khan MA. Hepatitis, toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol* 1983 ; 10 : 512-513
- LeCam MT, Wolkenstein P, Chaline D et al. Absence de rôle des infections virales aiguës non VIH au cours du syndrome de Lyell. Journées dermatologiques de Paris, 1997 : communication 60
- LeCleach L, Delaire S, Boursnell L et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 119 : 225-230
- Leahey AB, Wulc AE, Day D et al. Canalicular obliteration from toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 1991 ; 112 : 469-470
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 1237-1244
- Lehrer-Bell K, Kirsner RS, Tallman PG, Kerdel FA. Treatment of the cutaneous involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with silver nitrate-impregnated dressings. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 877-829
- Leung A. Toxic epidermal necrolysis associated with maternal use of heparin. *JAMA* 1985 ; 253 : 201
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956 ; 68 : 355-361
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979 ; 100 : 69-86
- McFarlane AW, Curley RK. Management of toxic epidermal necrolysis with a hydrogel dressing and fluidized-bed bed: report of three cases. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 354-356
- McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998 ; 102 : 1018-1022
- McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996 ; 17 : 237-240
- Mahé A, Kéita S, Blanc L, Bobin P. Esophageal necrosis in the Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 103-104
- Marvin JA, Heimbach DM, Engrav LM, Harnar TJ. Improved treatment of the Stevens-Johnson syndrome. *Arch Surg* 1984 ; 119 : 601-605
- Meneux E, Paniel BJ, Pouget F et al. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med* 1997 ; 42 : 153-156
- Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B et al. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 283-287
- Meunier P, Kuentz M, Wolkenstein P et al. Nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell) après allogreffe de moelle. Journées dermatologiques de Paris, 1996 : poster 60
- Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T et al. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 851-855
- Moncada B, Delgado C, Quevedo ME et al. Abnormal T-cell response in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 116-117
- Murri R, Antinori A, Camilli G et al. Fatal toxic epidermolysis induced by zidovudine. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 640-641
- Ostlere LS, Harris D, Burroughs AK, Rolles K. Toxic epidermal necrolysis after hepatic transplantation. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1550-1551
- Paquet P. Les médicaments responsables de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). *Thérapie* 1993 ; 48 : 133-139
- Paquet P, Nikkels A, Arrese JE et al. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 605-608
- Paquet P, Nussgens BV, Piérard GE, Lapière CM. Gelatinases in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Eur J Clin Invest* 1998 ; 28 : 528-532
- Paquet P, Piérard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 127-132



- [72] Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Levy Y et al. Didanosine as probable cause of Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1992 ; 340 : 857-858
- [73] Paul C, Wolkenstein P, Adle H et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 710-714
- [74] Pedrazzoli P, Rosti V, Rossi R et al. Toxic epidermal necrolysis following *Yersinia enterocolitica* infection. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 75
- [75] Picard E, Gillis D, Klapholz L et al. Toxic epidermal necrolysis associated with *Klebsiella pneumoniae* sepsis. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 331-334
- [76] Pion IA, Bystryń JC. Expression of toxic epidermal necrolysis in grafted skin is donor-site dominant. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1057-1058
- [77] Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llones J et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1669-1676
- [78] Rasmussen JE. Toxic epidermal necrolysis, a review of 75 cases in children. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 1135-1139
- [79] Revuz J, Penso D, Roujeau JC et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1160-1165
- [80] Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis, Créteil's experience. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1156-1158
- [81] Roujeau JC, Albengres E, Moritz S et al. Lymphocyte transformation test in toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985 ; 78 : 22-24
- [82] Roujeau JC, Chosidow O, Saiag PH. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1039-1058
- [83] Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 37-42
- [84] Roujeau JC, Guillaume JC, Revuz J et al. Granulocytes, lymphocytes and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 305
- [85] Roujeau JC, Huyn NT, Bracq C et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1171-1173
- [86] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1600-1607
- [87] Roujeau JC, Moritz S, Guillaume JC et al. Lymphopenia and abnormal balance of T lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 1985 ; 277 : 24-27
- [88] Roujeau JC, Philippoteau C, Koso M et al. Sjögren-like syndrome following toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1985 ; 1 : 609-611
- [89] Roujeau JC, Revuz J. Intensive care in dermatology. In : Champion RH, Pye RJ eds. Recent advances in dermatology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990 : 85-99
- [90] Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 623-635
- [91] Ruocco V, Bimonte D, Luongo C, Florio M. Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1986 ; 38 : 267-271
- [92] Rżany B, Hering O, Mockenhaupt M et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 6-11
- [93] Rżany B, Mockenhaupt M, Baur S et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996 ; 49 : 769-773
- [94] Rżany B, Mockenhaupt M, Stocker U et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1059
- [95] Rżany B, Schmitt H, Schöpf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venerol* 1991 ; 71 : 171-172
- [96] Saiag P, Caumes E, Chosidow O et al. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 567-574
- [97] Scully MC, Frieden IJ. Toxic epidermal necrolysis in early infancy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 340-344
- [98] Seoane Leston JM, Gomez Duaso AJ, SanzAsenjo A et al. Nécrolyse épidermique toxique associée à des syndromes lymphoprolifératifs. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993 ; 94 : 281-286
- [99] Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB, Bhawan J. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 337-339
- [100] Solinas A, Cottoni F, Tanda F, Tocco A. Toxic epidermal necrolysis in a patient affected by mixed essential cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1165-1169
- [101] Souidi F, Chosidow O, Wechsler J. Association syndrome de Lyell-lupus érythémateux systémique : 5 observations. Journées dermatologiques de Paris, 1992 : cas clinique 12
- [102] Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922 ; 24 : 526-533
- [103] Sugimoto Y, Mizutani H, Sato T et al. Toxic epidermal necrolysis with severe gastrointestinal mucosal cell death: a patient who excreted long tubes of dead intestinal epithelium. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 533-538
- [104] Teillac D, Marsol P, Richard P et al. Nécrolyse épidermique toxique de l'enfant (syndrome de Lyell), à propos de 18 cas. *Arch Fr Pédiatr* 1987 ; 44 : 583-587
- [105] Teira R, Zubero Z, Munoz J et al. Stevens-Johnson syndrome caused by indinavir. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30 : 634-635
- [106] Timsit JF, Mion G, Rouyer N et al. Bronchopulmonary distress associated with toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 1992 ; 18 : 42-44
- [107] Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998 ; 116 : 431-441
- [108] Tsubota K, Satake Y, Kaido M et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1697-703
- [109] Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998 ; 282 : 490-493
- [110] Villada G, Roujeau JC, Clérico T et al. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 50-53
- [111] Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 870-875
- [112] Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 1995 ; 50 : 801-863
- [113] Weston WL, Oranje A, Rasmussen JE et al. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 229-250
- [114] Wetterwald E, LeCleach L, Michel C et al. Nevirapine-induced overlap Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 980-982
- [115] Wilkinson SM, Heagerty AH, Smith AG. Toxic epidermal necrolysis localized to an area of lymphoedema. *Clin Exp Dermatol* 1992 ; 17 : 456-457
- [116] Wolkenstein P, Carrière V, Charue D et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995 ; 5 : 255-258
- [117] Wolkenstein P, Charue D, Laurent P et al. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions: role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anti-convulsants. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 544-551
- [118] Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 234-236
- [119] Wolkenstein P, Lатарjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998 ; 352 : 1586-1589

# Exanthèmes viraux

E Wetterwald  
S Aractingi

**Résumé.** – Les exanthèmes viraux constituent, du fait de leur fréquence, un problème quotidien pour les dermatologues. Beaucoup de virus peuvent être à l’origine de ce type d’éruption, les plus fréquents étant les entérovirus chez l’enfant. Les principaux diagnostics différentiels des exanthèmes viraux sont les éruptions médicamenteuses et les éruptions toxiques. Du fait de l’intrication fréquente, chez un même patient, de plusieurs facteurs étiologiques, il est souvent difficile de porter avec certitude le diagnostic d’exanthème viral.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** virus, exanthème viral, éruption disséminée, toxidermie.

## Introduction

Les exanthèmes constituent, du fait de leur fréquence, un problème quotidien pour les dermatologues. Les causes de ces éruptions aiguës généralisées sont multiples. La difficulté de leur prise en charge est liée, d’une part, au grand nombre de causes possibles et, d’autre part, à l’exposition fréquente d’un même patient à plusieurs facteurs potentiellement étiologiques. De plus, ces exanthèmes n’ayant pas de spécificité clinique et histologique, il est souvent difficile de trouver une étiologie précise. Les principales causes d’éruptions aiguës généralisées sont les infections virales, les causes médicamenteuses, et les éruptions toxiques (éruptions secondaires à la production de toxines par certaines bactéries).

Les virus sont des causes extrêmement fréquentes d’exanthèmes, en particulier chez l’enfant. Beaucoup de virus peuvent être à l’origine de ce type d’éruption, les plus fréquents étant les entérovirus chez l’enfant (tableau I).

Les exanthèmes viraux sont habituellement de type morbilliforme (macules érythémateuses punctiformes, non confluentes) ou roséoliforme (macules rose pâle à la limite de la visibilité, non confluentes), plus rarement de type scarlatiniforme (nappes érythémateuses confluentes, évoluant fréquemment vers la desquamation en larges lambeaux).

## Principaux virus responsables d’exanthème

### ENTÉROVIRUS

Un exanthème survient dans 5 à 35 % des infections par entérovirus. Il s’agit d’une famille de petits virus à acide ribonucléique (ARN) regroupant les poliovirus, les virus coxsackies A et B, les échovirus,

Éric Wetterwald : Attaché.  
Sélim Aractingi : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Unité de dermatologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Tableau I. – Principaux virus responsables d’exanthème disséminé.

	Genre	Espèce virale
Virus à ADN		
Herpesviridae	Herpèsvirus	Virus d’Epstein-Barr (EBV) Cytomégalo­virus (CMV) Herpèsvirus 6 (HHV6)
Parvoviridae	Parvovirus	B19
Hepadnaviridae		Virus de l’hépatite B
Adenoviridae	Adénovirus	Plus de 40 types
Virus à ARN		
Picornaviridae	Entérovirus	Coxsackie A et B (29 types)
	Virus de l’hépatite A	Échovirus (32 types) Virus de l’hépatite A
Paramyxoviridae	Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial
	Morbillivirus	Virus de la rougeole
Togaviridae	Rubivirus	Virus de la rubéole
Retroviridae	Lentivirus	Virus de l’immunodéficience humaine (VIH)

ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique.

le virus de l’hépatite A et les entérovirus 68 à 71. Seuls les virus coxsackies, les échovirus et le virus de l’hépatite A se manifestent par des éruptions aiguës généralisées. Ils sont responsables de 65 % des éruptions d’allure virale chez l’enfant, essentiellement sous forme de petites épidémies estivales (juillet-septembre)<sup>[4, 8]</sup>. Ces virus sont strictement humains, il n’existe pas de réservoir animal. La transmission est soit directe par voie aérienne, soit indirecte par voie orofécale par l’intermédiaire de mains sales, d’eaux souillées, d’objets ou d’aliments contaminés. La primo-infection a lieu d’autant plus tôt au cours de la vie que le niveau socio-économique est bas.

Les entérovirus se manifestent par des exanthèmes maculopapuleux habituellement fébriles, associés ou non à des symptômes respiratoires, digestifs ou méningés (fig 1). La muqueuse buccale

Toute référence à cet article doit porter la mention : Wetterwald E et Aractingi S. Exanthèmes viraux. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie, 98-310-A-10, 2002, 7 p.



1 Exanthème maculopapuleux morbilliforme pouvant correspondre à une cause virale.

peut être érythémateuse et des adénopathies sont relativement rares. Ces exanthèmes, le plus souvent morbilliformes ou rubéoliformes, ont peu de spécificité clinique sauf dans le cas du syndrome pieds-mains-bouche.

#### ■ **Syndrome pieds-mains-bouche**

Il est dû habituellement au coxsackievirus A16, mais d'autres virus ont été isolés, des coxsackies de types différents et des échovirus. Très contagieux, le syndrome pieds-mains-bouche touche surtout les enfants par épidémies le plus souvent estivales. Une phase prodromique inconstante peut apparaître 3 à 5 jours avant l'éruption, avec douleurs abdominales, diarrhées et fièvre modérée. L'exanthème apparaît en premier, réalisant une stomatite douloureuse gênant l'alimentation. Il débute par des macules rouge vif localisées sur la langue, les sillons gingivolabiaux, la face interne des joues et le palais, évoluant vers de petites vésicules de 1 à 3 mm de diamètre, vite rompues, laissant rapidement place à des érosions grisâtres qui peuvent confluer pour donner des ulcérations de grandes tailles. Puis l'exanthème apparaît sous la forme de vésicules ovalaires, à toit blanc ou grisâtre, entourées d'une aréole érythémateuse, typiquement linéaires ou en « croissant », parallèles aux dermatoglyphes. Ces vésicules sont principalement localisées sur les faces d'extension des mains et des pieds mais l'éruption peut parfois s'étendre davantage et toucher les fesses, les faces antérieures des jambes, les genoux et les coudes. L'éruption disparaît en général en 1 semaine. L'histologie n'est que rarement pratiquée car le diagnostic est clinique ; elle montre des cellules épidermiques ballonisées évocatrices d'infection virale mais sans aucune spécificité.

#### ■ **Exanthème de Boston**

L'agent responsable est l'échovirus 16. Celui-ci se manifeste par une éruption rubéoliforme associée de façon inconstante à un énanthème aphtoïde du palais ou des piliers amygdaliens.

#### ■ **Éruptions à échovirus 9**

Elles sont particulières par l'aspect purpurique et l'association à un syndrome méningé.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf « Diagnostic différentiel ») est considérée dans la grande majorité

des cas comme une toxidermie. Cependant, des entérovirus ont été incriminés dans de rares cas, en dehors de toute prise médicamenteuse, en particulier le coxsackie A9 et les échovirus 11 et 30 [11].

Le diagnostic de certitude d'infection à entérovirus repose sur l'isolement viral, principalement dans les selles mais parfois dans les sécrétions respiratoires ou pharyngées, le liquide céphalorachidien, le sang ou mieux, dans les vésicules cutanées en cas de syndrome pieds-mains-bouche. Mais le plus souvent, ce diagnostic de certitude n'est pas nécessaire. Il n'existe pas de réaction sérologique simple permettant de détecter une infection par entérovirus, c'est pourquoi les sérologies restent d'utilisation limitée aux sérotypes fréquents tels échovirus 9 ou coxsackie B5.

### INFECTIONS À HERPÈSVIRUS

#### ■ **Herpèsvirus « hominis » 6 (HHV6)**

Un exanthème survient dans 36 % des infections à HHV6 [6]. La transmission se fait habituellement par voie salivaire et aérienne. Ce virus est responsable de l'exanthème subit (ou roséole infantile ou sixième maladie). Il s'agit chez l'enfant de la primo-infection à HHV6. L'exanthème subit se manifeste par une fièvre éruptive, immunisante, à caractère presque obligatoire qui atteint l'enfant entre 6 mois et 3 ans [6]. Après une incubation silencieuse de 5 à 15 jours, la fièvre, élevée à 39-40 °C, apparaît brutalement, bien supportée, isolée pendant 2 à 3 jours, puis disparaît brusquement. Une éruption maculopapuleuse prédominant sur la nuque et le tronc apparaît alors. Très fugace, elle ne persiste que 12 à 24 heures. Celle-ci est typiquement roséoliforme, c'est-à-dire que les lésions sont de petites macules rose pâle de 2 à 3 mm de diamètre. Une leuconéutropénie est fréquente. Le diagnostic peut se faire par sérodiagnostic (immunofluorescence ou *enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]), mais en pratique, l'évolution clinique est habituellement suffisante pour évoquer le diagnostic.

Des cas de réactivation à HHV6 ont été signalés au cours des syndromes d'hypersensibilité médicamenteux. De même, il existe des cas de réactivation à HHV6 chez l'adulte immunodéprimé, en particulier après transplantation avec des tableaux cliniques parfois graves (encéphalites, pneumopathies) pouvant s'accompagner d'éruptions disséminées fébriles.

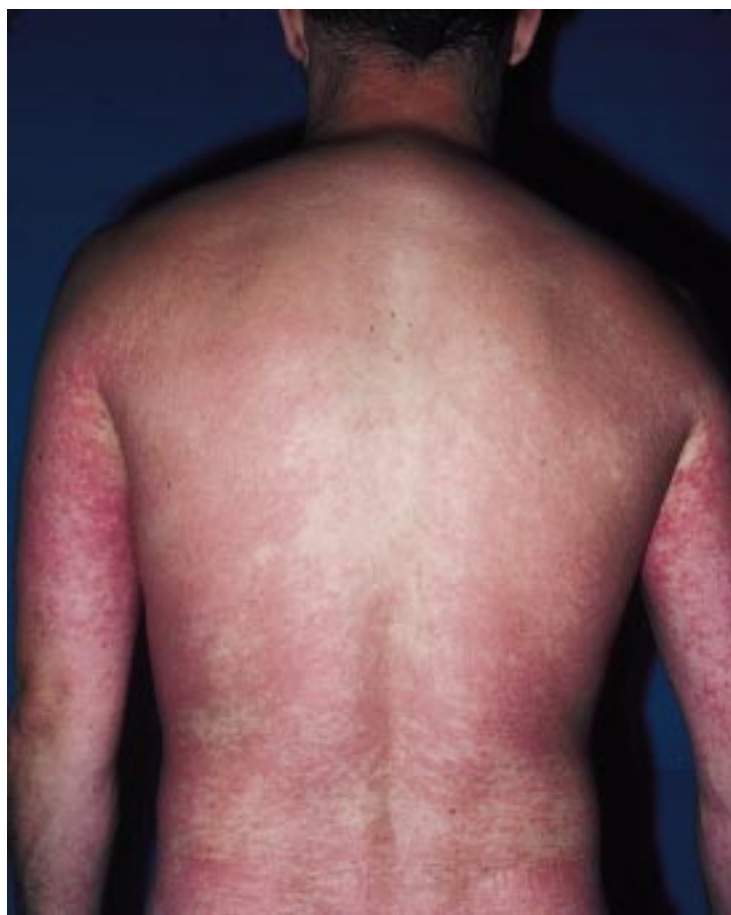
#### ■ **Cytomégalovirus**

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne. L'éruption n'a aucune spécificité clinique et est le plus souvent d'allure morbilliforme, maculeuse ou maculopapuleuse avec parfois une composante purpurique. Elle est habituellement associée à une mononucléose sanguine. Des adénopathies et une splénomégalie sont possibles. Un exanthème survient dans 10 à 40 % des mononucléoses à cytomégalovirus (CMV). En cas de traitement par aminopénicilline, cette éruption est beaucoup plus fréquente. Le diagnostic repose sur la virémie ou la présence d'immunoglobulines M (IgM) spécifiques pour le CMV.

#### ■ **Virus d'Epstein-Barr**

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne. La primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) s'intègre habituellement dans un tableau de « mononucléose infectieuse » chez des 18-25 ans. Le signe cardinal est l'angine érythématopultacée ou plus rarement pseudomembraneuse. L'éruption survient dans 3 à 19 % des cas. Elle n'a aucune spécificité clinique et est le plus souvent d'allure morbilliforme. Elle touche plus volontiers le tronc et les membres supérieurs. Elle est habituellement associée à un syndrome fébrile, à une splénomégalie, à des adénopathies cervicales et à une mononucléose sanguine. Une atteinte muqueuse et l'élévation des transaminases sont possibles. En cas de traitement par aminopénicilline, la fréquence de l'éruption atteint 90 à 100 % des cas (fig 2). De là vient la classique contre-indication des aminopénicillines devant une angine, de peur que celle-ci ne soit





**2** Exanthème déclenché par une prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse (virus Epstein-Barr).

due au virus EBV et qu'un exanthème ne se développe. Ainsi, en cas d'éruption survenant au cours d'une mononucléose infectieuse, le patient n'est pas réellement « allergique à l'aminopénicilline » qui peut donc être utilisée sans risque ultérieurement.

Le diagnostic repose sur le MNI-test et la sérologie EBV.

La primo-infection à EBV peut aussi se manifester chez l'enfant par un syndrome de Gianotti et Crosti (ou acrodermatite papuleuse de Gianotti et Crosti). Il s'agit d'une éruption papuleuse ou papulovésiculeuse, rouge rosé, non prurigineuse atteignant les fesses, le visage et les faces d'extension des membres. Le tronc est habituellement épargné. Un fébricule, un énanthème et des adénopathies superficielles peuvent être associés. Il peut exister une lymphocytose, mais le diagnostic est essentiellement clinique. D'autres virus peuvent être responsables d'un syndrome de Gianotti et Crosti (CMV, coxsackie B...), en particulier le virus de l'hépatite B. Dans ce cas, l'éruption fait partie de la phase prémonitoire et l'hépatite cytolytique apparaît environ 2 semaines après le début de l'éruption.

### PARVOVIRUS B19

Il est responsable du *mégalérythème épidémique* (ou *cinquième maladie*) qui évolue par épidémies familiales ou scolaires chez l'enfant de 5 à 10 ans (près de 65 % des adultes sont en contact avec le parvovirus B 19 [PVB 19] habituellement avant 10 ans)<sup>[1]</sup>. Le mégalérythème épidémique correspond chez l'enfant à la primo-infection à PVB19. La transmission est directe par voie aérienne. Après une incubation de 7 à 10 jours, l'éruption débute au visage qui prend un aspect érythémato-cédémateux « souffleté » (fig 3). Puis apparaissent des maculopapules qui s'étendent aux fesses et aux membres, prédominant au niveau des racines et prenant un aspect réticulé à contours circonflexes en « guirlandes » (fig 4). Il n'y a pas de syndrome fébrile, ni d'altération de l'état général. L'évolution se fait vers la



**3** Aspect souffleté des joues au cours d'un mégalérythème (parvovirus B19).



**4** Aspect réticulé d'une éruption lors d'un mégalérythème (parvovirus B19).

régression en une dizaine de jours, mais il existe une possibilité de résurgence au soleil, à la chaleur ou aux efforts pendant plusieurs semaines.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques du PVB19 qui est un examen sensible et spécifique et qui suffit au diagnostic de certitude. Le PVB19 est aussi responsable de crises érythroblastopéniques survenant chez des patients atteints d'hémoglobinopathies. Il peut aussi induire un purpura vasculaire et des polyarthrites.

La primo-infection à PVB19 est moins fréquente chez l'adulte mais la symptomatologie générale est plus marquée avec fièvre, polyarthralgies et adénopathies. L'éruption cutanée est plus rare que chez l'enfant, maculopapuleuse, d'aspect réticulé, prédominant sur les membres. L'aspect souffleté du visage est ici beaucoup plus rare.

Enfin, il faut signaler chez l'adulte la possibilité de purpura en « gants et chaussettes » qui peuvent être dus au PVB19.

### ROUGEOLE

Le virus de la rougeole est un paramyxovirus. Même si la rougeole est une affection de plus en plus rare depuis la généralisation de la vaccination, et habituellement bénigne en Europe, elle reste encore fréquente et grave dans les pays en voie de développement. L'homme est le seul réservoir et la transmission est exclusivement directe, par voie aérienne. L'immunité est durable toute la vie.

La maladie est apparente dans 90 % des cas. La période d'invasion, d'une durée de 4 jours, est marquée par un catarrhe oculorespiratoire (conjonctivite, larmolement, rhinite, toux) associé à un syndrome fébrile atteignant progressivement 39-40 °C chez un enfant bouffi, grognon et fatigué. Le signe de Koplik peut être retrouvé sur la muqueuse jugale : il s'agit d'un semis de minuscules points blancs bleutés sur un fond érythémateux. L'éruption apparaît au 14<sup>e</sup> jour, et débute habituellement sur le visage et derrière les oreilles avec une évolution descendante touchant le tronc le deuxième jour puis les membres le troisième jour. L'exanthème est maculopapuleux, érythémateux, légèrement en relief, non prurigineux. Ces maculopapules ont une taille de un à plusieurs millimètres, de contours irréguliers ; elles sont parfois confluentes mais respectant toujours des intervalles de peau saine. L'enfant est contagieux bien avant le début de l'éruption, à partir du 6<sup>e</sup> jour après le contage. Il reste contagieux jusqu'à 2 jours après le début de l'éruption soit une dizaine de jours au total.

Le diagnostic de certitude peut être obtenu par l'isolement viral des sécrétions respiratoires et/ou par la sérologie. De nombreuses complications peuvent émailler le cours d'une rougeole (oto-rhino-laryngologique [ORL], respiratoire, neurologique...). L'échec de la vaccination est actuellement de 3 à 6 % des cas.

### RUBÉOLE

Il s'agit d'une maladie virale éruptive, contagieuse, immunisante, bénigne, apparaissant lors de la deuxième enfance mais redoutable pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène élevé. Depuis les campagnes de vaccination, la rubéole est devenue une maladie bien moins fréquente. La transmission de ce rubivirus est directe, par voie aérienne et par voie transplacentaire (rubéole congénitale). Le tableau clinique classique apparaît après une incubation silencieuse de 2 à 3 semaines. Il s'agit d'une éruption maculopapuleuse rosée débutant au visage et qui s'étend en 24 heures au tronc et aux membres supérieurs (fig 5). Elle est associée à des adénopathies le plus souvent occipitales et cervicales postérieures, à une fièvre modérée et parfois à des arthralgies. L'éruption disparaît habituellement le troisième jour sans séquelles. Le diagnostic de certitude est apporté par les examens sérologiques et repose sur la mise en évidence d'une séroconversion ou plus souvent d'IgM spécifiques antirubéole. Une sérologie de rubéole doit être exigée lors de toute éruption aiguë chez une femme enceinte ou chez quelqu'un de son entourage. L'échec de la vaccination est actuellement inférieur à 5 % des cas.

### PRIMO-INFECTION À VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Pour des raisons évidentes de prise en charge et de santé publique, il est fondamental de reconnaître une primo-infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui est symptomatique dans plus de 55 % des cas.

Elle survient 15 jours à 3 mois après la contamination et elle se manifeste le plus souvent par un syndrome fébrile avec adénopathies, myalgies, arthralgies, pharyngite et éruption cutanée de type morbilliforme<sup>[9]</sup>. Cet exanthème s'observe dans environ 40 % des primo-infections VIH. L'éruption est érythémateuse, maculeuse ou maculopapuleuse, non prurigineuse, prédominant sur la face antérieure du thorax, aux paumes et aux plantes, ce qui peut



5 Éruption roséoliforme d'une rubéole.

simuler une syphilis secondaire. Elle peut aussi s'étendre et atteindre le visage. Elle est très fréquemment associée à des ulcérations buccales et plus rarement génitales, douloureuses. Des signes méningés, digestifs ou respiratoires peuvent se voir. Biologiquement, on observe un syndrome mononucléosique et une élévation des transaminases dans 50 % des cas. Le diagnostic repose sur la présence d'une antigénémie VIH p24, positive suivie 4 à 6 semaines plus tard de l'apparition d'anticorps anti-VIH.

Le problème est de savoir pour quelle éruption exiger ces recherches, d'autant plus que l'antigénémie est un examen coûteux et que sa pratique peut générer une anxiété dans l'attente des résultats.

En pratique, nous pensons qu'il est raisonnable de le proposer chez tout adulte jeune se présentant avec un exanthème et des ulcérations muqueuses et/ou une atteinte palmoplantaire et/ou des adénopathies et/ou des signes viscéraux. En tout cas, il semble indispensable de le prescrire chez un sujet ayant un comportement à risque présentant ce tableau clinique. Les autres indications seront à poser au cas par cas.

### ADÉNOVIRUS

Les adénovirus peuvent donner des exanthèmes morbilliformes, rubéoliformes ou pétéchiaux particuliers par leur localisation au visage et au tronc. Ces virus sont responsables d'épidémies de pharyngoconjonctivites chez l'enfant et l'adulte jeune. La fréquence de survenue du rash au cours de l'épidémie d'adénovirus est alors très variable, de 10 à 40 % des cas, et il s'agit habituellement du sérotypes 7.

### ARBOVIRUS<sup>[3]</sup>

Les arbovirus regroupent de très nombreux virus à ARN appartenant à plusieurs familles distinctes : *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*. Ils ont en commun d'être transmis par des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes) mais dans certains cas, la transmission interhumaine est possible, entraînant des épidémies importantes. Les arboviroses se trouvent principalement dans les régions tropicales (fièvre jaune et dengue). La dengue, qui est la plus répandue des arboviroses, est présente en Asie, en Océanie, en Amérique latine et plus rarement en Afrique. La forme hémorragique de la dengue est une cause importante de mortalité en Asie du Sud-Est. Après une incubation de 3 à 18 jours, les arboviroses se manifestent par un syndrome algoéruptif brutal débutant par de la fièvre, des frissons, des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, des lombalgies et des arthralgies parfois très intenses selon le virus. La fièvre et les douleurs s'estompent vers le troisième-quatrième jour, puis réapparaissent vers le cinquième-sixième jour, accompagnées cette fois d'un exanthème maculopapuleux parfois purpurique au niveau des jambes et des pieds. Dans certains cas, un syndrome





6 Desquamation en « doigts de gants » au cours de l'évolution d'un syndrome de Kawasaki.

hémorragique peut survenir avec purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, hématurie, gingivorrhagie, hémorragie digestive avec parfois état de choc et décès. Les formes hémorragiques les plus graves sont dues à la fièvre jaune, la dengue hémorragique, la maladie de la forêt de Kyasanur, la fièvre de la vallée du Rift et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Le diagnostic d'arbovirose peut se faire par la sérologie mais celle-ci est peu spécifique. Le diagnostic de certitude est apporté par l'isolement du virus dans le sang et/ou dans les organes cibles, technique difficile nécessitant un laboratoire spécialisé. Le traitement est purement symptomatique, au mieux en unité de soins intensifs en cas de formes hémorragiques.

#### AUTRES VIRUS

Beaucoup d'autres virus peuvent être responsables d'éruptions aiguës généralisées comme les virus des hépatites virales ou le virus respiratoire syncytial (VRS).

#### ■ Syndrome de Kawasaki

Il s'agit d'une vascularite dont l'étiologie virale est suspectée. Elle touche le plus souvent les enfants de moins de 5 ans. Elle se manifeste par une éruption particulière par l'intensité de l'érythème et de l'œdème palmoplantaire avec desquamation secondaire en « doigts de gants » au niveau des extrémités (fig 6). L'exanthème survient habituellement entre le troisième et le cinquième jour et se manifeste par des macules érythémateuses de 5 à 30 mm de diamètre. Il débute par un érythème des paumes et des plantes et gagne le tronc les deux jours suivants, puis les lésions augmentent rapidement de taille et deviennent coalescentes. L'exanthème est le plus souvent urticarien, non prurigineux, réalisant parfois des lésions à type de pseudococardes. Plus rarement, l'exanthème est morbilliforme ou encore scarlatiniforme. Des vésicules, des pustules ou un purpura ont parfois été décrits. L'atteinte du siège est évocatrice du diagnostic. C'est une éruption bien limitée, maculeuse ou en « plaques », confluente, parfois douloureuse, atteignant tout ou partie de la région périnéale (érythème en « culotte ») et rapidement suivie d'une desquamation.

L'exanthème est associé à un syndrome fébrile avec chéilite, langue framboisée, conjonctivite bilatérale et polyadénopathies prédominant en région cervicale. La gravité de cette maladie tient à la possibilité d'atteinte cardiaque (anévrisme coronaire). Il s'agit donc d'une urgence vitale imposant une hospitalisation immédiate pour traitement. Celui-ci repose sur les immunoglobulines intraveineuses associées à l'aspirine. L'étiologie du syndrome de Kawasaki est inconnue. L'aspect clinique spontanément résolutif, l'évolution par épidémies, suggèrent l'existence d'un agent infectieux causal qui n'a toujours pas été identifié. Certaines études virologiques ont incriminé l'EBV mais, à l'heure actuelle, l'origine virale du syndrome de Kawasaki n'est absolument pas prouvée [7].



7 Exanthème maculopapuleux morbilliforme d'origine médicamenteuse.

### Diagnostics différentiels

Les deux grands diagnostics différentiels des exanthèmes viraux sont les toxidermies et les éruptions toxiques.

#### TOXIDERMIES

Les éruptions médicamenteuses peuvent prendre de multiples aspects mais les exanthèmes disséminés constituent la forme clinique la plus fréquente (fig 7). Ils peuvent être accompagnés d'une atteinte muqueuse, de fièvre et parfois d'un prurit. L'éruption débute le plus souvent aux coudes, aux genoux et au tronc et s'étend progressivement à tout le corps en quelques jours. Il peut exister une hyperéosinophilie sanguine modérée. Il faut systématiquement rechercher des signes de gravité de la toxidermie : surtout érosions muqueuses, décollement cutané et/ou signe de Nikolsky (décollement cutané à la pression digitale) faisant craindre une évolution vers une nécrolyse épidermique toxique (anciennement appelée syndrome de Lyell) et, à un degré moindre, sévérité du prurit, brûlures cutanées et œdème du visage.

Les exanthèmes maculopapuleux surviennent en règle 7 à 21 jours après l'introduction du médicament inducteur (avec un pic à j9), mais des délais plus courts sont possibles chez les patients ayant déjà fait une toxidermie [5]. Ils disparaissent habituellement sans séquelle en 2 à 10 jours.

Devant un exanthème maculopapuleux, la démarche d'imputer cette éruption à un médicament est de type probabiliste. Elle est tout d'abord fondée sur des arguments de nature chronologique (intrinsèques) [2], c'est-à-dire que l'éruption survient dans un laps de temps compatible avec une toxidermie et qu'en outre, elle régresse à l'arrêt du médicament. Cependant, le début de l'éruption est possible après l'arrêt du médicament inducteur (l'intervalle libre dépend de la demi-vie plasmatique d'élimination du produit) et, par ailleurs, il existe des rémissions possibles malgré la poursuite du traitement (toxidermie au cotrimoxazole dans le syndrome de l'immunodéficience acquise [sida]). Elle est ensuite fondée sur des arguments de notoriété (extrinsèques). Il existe en effet des médicaments à risque élevé de toxidermie et d'autres à risque faible. La difficulté du diagnostic réside donc dans le fait qu'il n'existe pas de réelle spécificité clinique, histologique ou biologique. La situation qui en résulte est que le seul vrai test de certitude est le test de réintroduction. Néanmoins, vu les risques qu'il fait encourir, cette épreuve est très rarement faite. Le diagnostic de toxidermie repose donc sur la mise en évidence d'une éruption d'allure comparable, apparue dans un délai compatible et résolue après l'interruption du médicament suspecté.

La *pustulose exanthématique aiguë généralisée* est une forme particulière de toxidermie. Elle se manifeste par une éruption disséminée œdémateuse, rapidement recouverte de nombreuses





8 Pustulose exanthématique aiguë généralisée.

petites pustules non folliculaires superficielles prédominant sur le tronc et dans les grands plis (fig 8). La pustulose peut parfois être associée à un purpura et à des cocardes atypiques. Une fièvre élevée et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sont quasi constantes. L'éruption est spontanément résolutive en une dizaine de jours, et suivie d'une desquamation. Le délai d'apparition des symptômes par rapport à l'introduction du médicament est le plus souvent inférieur à 2 jours, voire quelques heures correspondant vraisemblablement à une sensibilisation préalable. Mais ce délai peut être plus long (2 à 3 semaines) en cas de première exposition. Dans de rares cas, des entérovirus ont été responsables de PEAG.

### ÉRUPTIONS TOXINIQUES

Il s'agit d'éruptions secondaires à la production de toxines par certaines bactéries. Ces toxines sont libérées dans la circulation systémique et entraînent des exanthèmes essentiellement scarlatiniformes.

#### ■ Scarlatine

Due à la toxine érythrogène des streptocoques du groupe A, cette maladie est actuellement extrêmement rare. Elle évolue par petites épidémies dans les collectivités et touche surtout les enfants pendant les périodes froides. La transmission est le plus souvent directe par voie aérienne. Après une incubation de 2 à 5 jours, le début est brutal avec une angine fébrile (à 39-40 °C), des douleurs abdominales et des vomissements. En moins de 48 heures apparaît un exanthème débutant sur le thorax et à la racine des membres qui s'étend sur tout le corps en respectant paumes et plantes ainsi que la région péri-buccale. L'éruption prédomine au niveau des grands plis (fig 9). Elle est typiquement scarlatiniforme (c'est-à-dire sans intervalle de peau saine) avec de grandes nappes chaudes cuisantes et rouges. Elle est associée constamment à un énanthème qui réalise une atteinte linguale avec les deux tiers antérieurs érythémateux et décapillés (langue framboisée). L'évolution se fait vers la régression des signes généraux et vers l'effacement de l'exanthème avec une desquamation qui prend un aspect en « doigts de gants » aux extrémités et en lambeaux sur le reste du corps. En l'absence de traitement antibiotique, des complications poststreptococciques (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë) sont possibles. Le diagnostic est essentiellement clinique et peut être conforté par la mise en évidence de streptocoques B hémolytiques dans les prélèvements de gorge et/ou l'élévation retardée des anticorps antistreptolysines (ASLO).

#### ■ Angines à corynébactéries

Les angines à *Corynebacterium haemolyticum* peuvent être responsables d'une éruption scarlatiniforme due à une toxine<sup>[10]</sup>. Il s'agit le plus souvent d'adolescents ou d'adultes jeunes. Le prélèvement de gorge permet l'isolement du germe et le traitement repose sur l'antibiothérapie par macrolides.



9 Scarlatine avec début aux grands plis.

#### ■ Scarlatine staphylococcique

Rare et liée à une exotoxine exfoliante produite par certaines souches de staphylocoques (groupe phagique II), elle réalise une éruption scarlatiniforme proche de celle d'une scarlatine classique. Le foyer initial est souvent amygdalien.

#### ■ Syndrome de choc toxinique staphylococcique

Lié à la production de la TSST1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin 1*) par un staphylocoque, ce syndrome associe un syndrome fébrile à 39 °C, une hypotension et un exanthème scarlatiniforme généralisé, suivis 1 à 2 semaines plus tard d'une desquamation à prédominance palmoplantaire. Les atteintes viscérales sont très fréquentes et trois sont nécessaires pour porter le diagnostic de TSS.

### AUTRES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

#### ■ Toxoplasmose

La contamination s'effectue dans l'enfance. En France, à partir de l'âge de 20 ans, 80 % des sujets sont immuns. La primo-infection par *Toxoplasma gondii* est rarement symptomatique. Les formes apparentes se manifestent habituellement par un exanthème morbilliforme accompagné d'adénopathies cervicales et parfois d'un syndrome fébrile. L'évolution est bénigne mais le diagnostic est fondamental chez la femme enceinte du fait du risque de malformation congénitale. Le diagnostic de certitude repose sur la sérologie qui est spécifique et qui montre une élévation des IgM et des IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

#### ■ Syphilis secondaire

Il faut toujours y penser devant un exanthème maculopapuleux. L'éruption apparaît 6 à 8 semaines après un chancre. Il s'agit habituellement d'un exanthème roséoliforme fait de macules pâles, discrètes, essentiellement localisé au tronc. Il peut être accompagné secondairement d'ulcérations linguales (plaques fauchées), de papules ou syphilides papuleuses, d'alopécie et d'adénopathies cervicales postérieures. Le diagnostic est confirmé par la sérologie de la syphilis en demandant la réalisation des tests *fluorescent treponema antibody absorption* (FTA), *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA), *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL).

#### ■ Méningite à méningocoque

Une éruption aiguë généralisée habituellement maculopapuleuse peut accompagner une méningite à méningocoque, notamment chez l'enfant<sup>[12]</sup>.

#### ■ Fièvre boutonneuse méditerranéenne

Il s'agit d'une rickettsiose due à *Rickettsia conorii* transmise par piqure de tique en général dans le pourtour méditerranéen. La fièvre

boutonneuse méditerranéenne (FBM) sévit sur le mode endémique avec poussées épidémiques estivales. Elle se manifeste par une fièvre à 39 °C, avec céphalées et arthralgies, suivie d'un exanthème maculopapuleux généralisé atteignant paumes et plantes, fait de lésions éparses, lenticulaires, rosées. Il faut systématiquement rechercher la morsure de tique qui réalise une « tache noire » escarrotique. Le diagnostic, essentiellement clinique, est confirmé par la sérologie. Le traitement repose sur les macrolides chez l'enfant et sur les cyclines chez l'adulte.

### ■ **Maladie de Still de l'adulte**

Elle se manifeste par une fièvre vespérale à 39-40 °C associée à des arthralgies et à une éruption érythémateuse faite de macules rosées à centre plus clair. Fugace, rarement prurigineuse, les lésions siègent préférentiellement sur la racine des membres et le tronc. L'hémogramme montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à 15 000-20 000/mm<sup>3</sup>.

### ■ **Réaction aiguë du greffon contre l'hôte**

Elle survient après une greffe de moelle allogénique et se manifeste par une éruption maculopapuleuse généralisée, morbilliforme ou scarlatiniforme, prédominant au niveau des paumes et plantes et des oreilles avec une atteinte élective péri folliculaire.

## **Orientation diagnostique devant un exanthème disséminé**

Devant un exanthème disséminé, il est souvent extrêmement difficile de distinguer une étiologie virale d'une éruption médicamenteuse ou d'une éruption toxinique, d'autant plus que plusieurs étiologies peuvent être intriquées. Par exemple, une prise d'antibiotique pour les prodromes ORL d'une éruption virale peut faire croire à une toxidermie. Les principaux éléments qui doivent être pris en compte sont les suivants.

### **INTERROGATOIRE**

Certains éléments peuvent orienter le diagnostic vers une infection virale, tels que la notion de contagion et/ou la présence de symptômes d'accompagnement, en particulier des symptômes respiratoires et ORL (toux, pharyngite, rhinite, bronchite, laryngite), digestifs (diarrhée), méningés ou des arthralgies, des myalgies ou des adénopathies. Mais quels que soient les symptômes d'accompagnement, il faut en priorité rechercher une prise médicamenteuse par un interrogatoire draconien du patient et/ou de sa famille car une toxidermie peut ressembler en tous points à une éruption virale. Enfin, l'interrogatoire analyse le contexte avec recherche de voyages récents, d'antécédents de greffe, de notion de piquûre...

### **ASPECT CLINIQUE DE L'ÉRUPTION**

Les caractères sémiologiques de l'éruption permettent de distinguer un exanthème morbilliforme d'un exanthème scarlatiniforme ou roséoliforme. Mais, malheureusement, l'aspect clinique de ces éruptions oriente rarement vers une étiologie précise, excepté dans la rougeole, le mégalythème épidémique et la FBM.

### **EXAMEN CLINIQUE EXTRACUTANÉ**

Il faut systématiquement rechercher des atteintes muqueuses et des signes généraux, en particulier un syndrome fébrile. Il faut aussi

rechercher une angine, une pneumopathie, une méningite, des signes digestifs, des adénopathies, une hépatomégalie ou une splénomégalie. La présence d'un de ces signes peut apporter des éléments d'orientation ce qui peut déboucher sur des examens paracliniques.

### **BIOPSIE CUTANÉE**

Elle est inutile dans la majorité des cas car elle est non spécifique. Elle retrouve un infiltrat inflammatoire dermique de cellules mononucléées, associé à des signes épidermiques d'intensité variable allant de la simple ballonnisation des kératinocytes jusqu'à la nécrose cellulaire. Ces résultats sont quasi similaires dans les éruptions d'origine virale ou médicamenteuse.

### **AUTRES ÉLÉMENTS D'ORIENTATION**

Âge : chez l'enfant, les causes virales sont plus fréquentes, alors que chez l'adulte, on recherche en priorité une prise médicamenteuse.

Prurit : il serait un peu plus fréquent dans les toxidermies.

Hémogramme : une lymphopénie et un syndrome mononucléosique sont plus en faveur d'une origine virale, alors que l'hyperéosinophilie oriente davantage vers une étiologie médicamenteuse.

Bilan hépatique, et en particulier l'élévation des transaminases : ils ne permettent pas d'orienter vers une étiologie virale ou médicamenteuse.

Sérologies virales : en raison du grand nombre de virus potentiellement responsables d'exanthème, il est impossible de faire une recherche virologique exhaustive.

## **Conclusion**

*Avant de diagnostiquer l'origine virale d'un exanthème, il faut systématiquement rechercher une autre cause, en particulier médicamenteuse ou toxinique. La difficulté provient notamment de l'association fréquente d'un contexte infectieux qui a abouti à la prise de médicaments, créant ainsi un facteur de confusion difficile à gérer.*

## **Références**

- [1] Anderson L. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987 ; 6 : 711-718
- [2] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques de médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-118
- [3] Caumes E. Manifestations cutanées des arboviroses. In : Virus et peau. Paris : ESTEM, 1994 : 161-164
- [4] Froeschle JE, Feorino P, Gelfand H. A continuing surveillance of enterovirus infection in healthy children in six US cities. *Am J Epidemiol* 1966 ; 83 : 455-469
- [5] Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1166-1170
- [6] Irving WL, Chang J, Dunstan R, Grattan-Smith P, Cunningham AL. Roseola infantum and other syndromes associated with acute HHV6 infection. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1297-1300
- [7] Kikuta H, Matsumoto S, Osato T. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn* 1991 ; 33 : 765-770
- [8] Kogan A, Spigland I, Forthingham TE, Evelback L, Williams C, Hall C et al. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. *Am J Epidemiol* 1969 ; 89 : 51-61
- [9] Lange G, Linhardt BO, Weisman K, Ulrich K. Acute HTLV3 infection associated with exanthema diagnosed by seroconversion. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 601-606
- [10] Miller RA, Brancato F, Holmes K. *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 867-872
- [11] Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, Jacquelin L, Dimoux-Dime G, Claudy AL. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986 ; 173 : 180-184
- [12] Toews CP, Bass J. Skin manifestations of meningococcal infections. *Ann J Dis Child* 1974 ; 127 : 173-176

# Herpès

R Laurent

**Résumé.** – Les virus Herpès simplex (HSV1 et HSV2) sont infectants chez l'homme qui est le seul réservoir du virus, la contagion étant strictement interhumaine par contact direct, cutané et/ou muqueux.

L'herpès orolabial dû à HSV1 est acquis dans l'enfance, tandis que l'herpès génital dû à HSV2 (dans 60 à 80 % des cas) touche la population sexuellement active à partir de l'âge de 15 ans. L'herpès génital réalise l'infection sexuellement transmissible ulcéreuse la plus fréquente dans le monde. Elle entre en interaction épidémiologique et clinique avec l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Après un épisode primaire (primo-infection), un état de latence s'installe par persistance du génome viral dans le noyau des neurones sensitifs ganglionnaires. La réactivation d'une infection ganglionnaire latente est à l'origine des récurrences herpétiques cutanéomuqueuses. L'infection est contrôlée par l'immunité cellulaire ; la production d'anticorps spécifiques de type glycoprotéines G1 et G2 est un marqueur de l'infection herpétique. L'herpès génital est devenu une maladie chronique et contagieuse, même en dehors des crises où il existe une réplication virale silencieuse. Les excrétions virales asymptomatiques représentent la source majeure de transmission d'HSV2. Les réactivations, particulièrement sévères chez les patients greffés (moelle, organes), justifient une prophylaxie virale systématique.

La culture virale est la méthode de référence pour le diagnostic de l'infection herpétique, mais la polymérase chain reaction (PCR) dont la sensibilité est la plus élevée, est la méthode de choix dans le diagnostic de la méningoencéphalite herpétique. L'acycloguanosine (aciclovir) est une molécule antivirale efficace, spécifique et peu toxique. C'est le traitement universellement reconnu de l'infection herpétique, qui a considérablement réduit la mortalité dans les formes graves. Un traitement prophylactique des récurrences par aciclovir est efficace et améliore la qualité de vie des patients.

La prévention de l'herpès néonatal (évaluation des facteurs de risque, aciclovir, césarienne) est justifiée par sa gravité potentielle.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** virus Herpès simplex, infection herpétique primaire, récurrence herpétique, infection latente HSV, herpès génital, aciclovir, immunodépression, herpès néonatal.

## Introduction

L'herpès cutanéomuqueux est une des viroses humaines parmi les plus répandues dans le monde. Maladie habituellement bénigne, mais volontiers récidivante, elle peut réaliser des formes viscérales gravissimes, en particulier neurologiques ou néonatales, et la gravité de l'herpès du nouveau-né justifie sa prévention. Au cours des trente dernières années, les avancées dans la connaissance de la biologie moléculaire des Herpès simplex virus (HSV) et dans le domaine thérapeutique (découverte de l'aciclovir) ont été considérables. Elles apportent maintenant un nouvel éclairage sur la physiopathologie de l'infection herpétique, caractérisée par une réplication virale le plus souvent silencieuse, mais qui est devenue une maladie chronique contagieuse dont la prise en charge thérapeutique et préventive est aujourd'hui exemplaire.

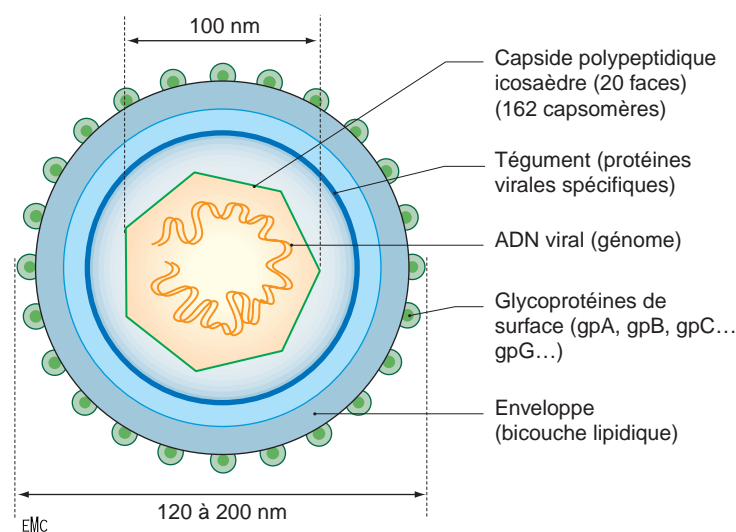
## Physiopathologie de l'infection à HSV

### VIRUS HERPÈS SIMPLEX (HSV) : STRUCTURE ET CYCLE DE RÉPLICATION [37, 48]

Les virus Herpès simplex (HSV) appartiennent à la famille des Herpesviridae qui ont en commun une propriété biologique remarquable, celle d'établir un état de latence dans l'organisme. Ce sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN) classés dans la sous-famille des alphaherpesviridae (cycle de réplication rapide, tropisme et siège de latence neuronal). Deux types antigéniquement différents, HSV1 et HSV2, sont infectants chez l'homme, qui constitue le seul réservoir de virus, la contagion étant strictement interhumaine. Les particules virales, d'une taille de 150 à 200 nm, ont une architecture caractéristique et sont constituées d'un génome viral (ADN) contenu dans une capside protéique icosaédrique (20 faces) faite de 162 capsomères, formés chacun de polypeptides conférant l'antigénicité de groupe et d'espèce. La capside est entourée d'une enveloppe constituée d'un double feuillet lipidique dans laquelle sont insérées des glycoprotéines. Entre la capside et l'enveloppe, existe une substance amorphe appelée tégument, essentiellement composée de protéines virales (fig 1).

René Laurent : Professeur, service de dermatologie 2, CHU Saint Jacques, 25030 Besançon cedex, France.





1 Structure du virus Herpès simplex. ADN : acide désoxyribonucléique.

Les glycoprotéines présentes à la surface de l'enveloppe servent à l'attachement du virus à des récepteurs membranaires, et à sa pénétration dans la cellule. Ces glycoprotéines d'enveloppe (11 sont identifiées) constituent aussi la cible majeure de la réponse immunitaire, humorale et cellulaire.

Le génome viral est un ADN linéaire double brin de 152 kD, qui code plus de 80 protéines : de régulation, de structure, et des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN viral, comme la thymidine kinase et l'ADN polymérase. Des différences antigéniques et biologiques ont permis d'individualiser les deux types viraux HSV1 et HSV2, mais ils possèdent un certain degré d'antigénicité croisée.

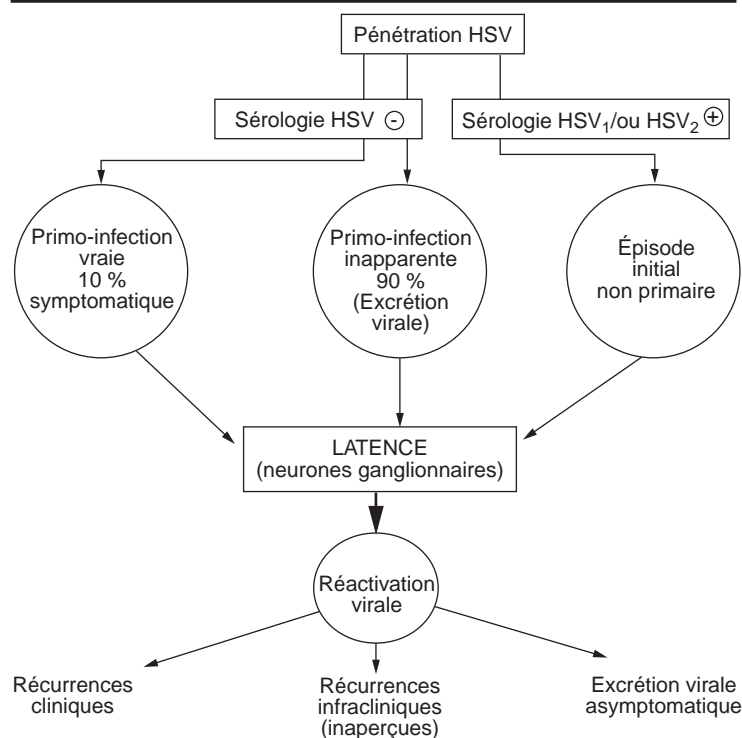
Au cours de la primo-infection, l'enveloppe fusionne avec la membrane cellulaire des kératinocytes muqueux ou épidermiques, la capsidie est transportée jusqu'aux pores nucléaires, le génome viral est libéré et transféré dans le noyau cellulaire où il est circularisé. C'est là que débute la réplication du virus, qui exprime 70 protéines au cours d'un cycle productif qui dure 18 à 20 heures, tel qu'il a pu être précisément décrit *in vitro* dans des cellules en lignée continue [37].

Ces protéines sont les produits d'expression de trois groupes de gènes viraux qui interviennent dans un ordre rigoureusement déterminé en trois phases successives [48] :

- les gènes alpha (gènes très précoces) codent les protéines régulatrices de la transcription des autres gènes viraux ;
- les gènes bêta (gènes précoces) codent les protéines enzymatiques du métabolisme des acides nucléiques viraux et de la réplication du génome viral ;
- les gènes gamma (gènes tardifs) codent les protéines structurales des virions.

La nucléocapsidie est assemblée dans le noyau au contact de la membrane nucléaire et de l'ADN viral encapsidé progressivement. Les particules virales bourgeonnent à partir des membranes nucléaire et cytoplasmique de la cellule infectée, à la surface desquelles sont concentrées les glycoprotéines d'enveloppe. Après leur sortie du noyau, les virions sont transportés à travers le cytoplasme dans des vésicules de Golgi, jusqu'à leur fusion avec la membrane cellulaire et l'extrusion des virions hors de la cellule.

La synthèse de l'ADN viral exige la présence d'au moins sept protéines enzymatiques viraux dont l'ADN polymérase, nécessaires et suffisantes à la réplication. D'autres protéines, comme la thymidine kinase, impliquées dans le métabolisme des nucléotides



2 Cycle et évolution de l'infection herpétique.

viraux, ou dans la réparation de l'ADN, ne sont pas indispensables. L'ADN polymérase (codé par le gène *pol*) et la thymidine kinase (gène *tk*) sont les cibles potentielles de la chimiothérapie antivirale, notamment l'acycloguanosine (aciclovir), et l'étude des souches résistantes a permis de mettre en évidence des mutations de ces gènes qui aboutissent à une perte complète, ou à une diminution, de l'activité enzymatique.

Le virus HSV possède enfin un système élaboré pouvant bloquer les réponses de la cellule hôte à l'infection : en particulier, la dégradation de peptides viraux, le mécanisme d'apoptose cellulaire en réponse à l'agression virale, les synthèses cellulaires [48]. La réplication virale entraîne donc un arrêt des synthèses cellulaires et la destruction de la cellule.

### PRIMO-INFECTION, LATENCE, RÉCURRENCES [36, 37] (fig 2)

Les sites les plus fréquents de l'infection HSV sont la peau et les muqueuses, quel que soit le type de virus. La période d'incubation est d'environ 4 jours (2 à 12 jours). Lors d'un premier contact avec HSV (primo-infection symptomatique ou asymptomatique), le virus pénètre la muqueuse à la faveur d'une microabrasion (muqueuse buccale, génitale) à la suite d'un contact direct avec des sécrétions infectées ou avec une surface muqueuse. La première cellule cible de l'HSV est la cellule épithéliale sur laquelle le virus se fixe et où il se multiplie, conduisant à une dégénérescence ballonnisante, avec lyse des kératinocytes et production de cellules géantes multinucléées syncytiales. En même temps se développe une réaction inflammatoire d'abord à polynucléaires, puis lymphocytaire.

Très tôt pendant l'infection primaire, les particules virales infectent les terminaisons nerveuses sensibles, et gagnent par voie rétroaxonale le corps neuronal dans le ganglion sensitif ou le ganglion du système nerveux autonome correspondant. Une multiplication virale se produit dans un très petit nombre de neurones sensitifs permissifs. C'est alors que va s'établir une infection latente, qui commence environ 10 jours après le début de l'infection et va durer toute la vie : le ganglion trigéminal pour l'herpès orolabial, et le ganglion sacré pour l'herpès génital en sont les sites les plus fréquents.

Cet état de latence, caractérisé par une persistance du génome viral dans le noyau de certains neurones sous une forme linéaire, non intégrée au génome cellulaire, représente pour le virus un avantage

Tableau I. – Facteurs et stimuli des récurrences herpétiques.

Fièvre	
Maladies infectieuses	
Traumatismes périphériques	Chirurgie, dermabrasion Resurfaçage du visage Agents chimiques Irradiation ultraviolets Certains traitements par laser
Statut hormonal	Menstruations Corticoïdes
Immunodépression cellulaire	
Chocs émotionnels	Angoisse Dépression Contrariétés Coït

majeur : celui d’échapper à la réponse immune et aux drogues antivirales qui n’agissent que sur la réplication. Le mécanisme cellulaire et moléculaire qui établit la latence n’est pas totalement élucidé : la présence de facteurs spécifiques neuronaux serait déterminante. Cependant, au cours de la latence, on détecte dans les noyaux des neurones des acide ribonucléique (ARN) transcrits, les LAT (*latency-associated transcripts*) signifiant qu’une fraction d’ADN viral au moins est exprimée et cela dans un petit nombre de neurones seulement : ils régleraient l’établissement de l’état de latence dans les neurones [42].

La réactivation d’une infection ganglionnaire latente est à l’origine des récurrences herpétiques cutanéomuqueuses. Une réplication virale à bas bruit dans un très faible nombre de neurones pourrait suffire à entraîner une réactivation clinique, et des facteurs spécifiques neuronaux pourraient aussi être responsables de la réactivation virale (NGF [*nerve growth factor*], protéine oct-2). La migration du virus le long de l’axone, et sa réplication au niveau de la peau ou de la muqueuse, produisent des lésions vésiculopustuleuses : c’est l’herpès récurrent, siégeant toujours au même endroit ou dans une région proche. Ces récurrences sont souvent déclenchées par la fièvre, une maladie infectieuse, le stress, le soleil, un traumatisme, des facteurs hormonaux (*tableau I*) et cela en l’absence d’un nouveau contage.

Infections herpétiques et réponse immune

RÉPONSE HUMORALE

La primo-infection herpétique, premier contact avec HSV, est suivie de l’apparition relativement tardive d’anticorps spécifiques : environ 10 jours pour les immunoglobulines (Ig)M, et 15 jours pour les IgG et les IgA. Les IgM disparaissent en 3 mois, alors que les IgG sont persistantes. Ces anticorps anti-HSV peuvent limiter l’infection, mais n’empêchent pas la diffusion du virus et ne protègent nullement l’individu contre les récurrences et les réinfestations. Ils ne jouent aucun rôle dans l’infection latente. Cependant, dans les modèles animaux, ils limitent les réinfections par des souches exogènes, et jouent un rôle majeur en bloquant la diffusion du virus vers le système nerveux [37].

Les anticorps anti-HSV1 apparaissent dans l’enfance, alors que les anticorps anti-HSV2 apparaissent dès le début de l’activité sexuelle, à partir de l’âge de 15 ans [4].

L’intérêt diagnostique de la sérologie herpétique classique détectant les anticorps anti-HSV dirigés contre des antigènes communs aux deux types est limité, car elle ne permet pas de les distinguer. Seule une séroconversion a une valeur diagnostique au cours d’une primo-infection herpétique. La sérologie herpétique n’a aucun intérêt dans les récurrences.

Les glycoprotéines d’enveloppe sont les antigènes essentiels impliqués dans l’immunité humorale. Les glycoprotéines G (gpG), qui ont une homologie de séquence de 60 % entre les deux sérotypes

HSV, sont utilisées dans des tests sérologiques spécifiques de type, récemment développés, utilisant comme antigènes les glycoprotéines d’HSV1 (gpG1) et d’HSV2 (gpG2) pour différencier les deux types d’infection virale. Leur spécificité est telle que la découverte d’une séropositivité HSV2 est synonyme d’infection herpétique, en particulier génitale, toujours susceptible de réactivation. Le test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) est simple, précis, sensible et spécifique. Le western blot détecte des anticorps dirigés contre plusieurs dizaines de protéines virales, glycoprotéines incluses : c’est un test d’une grande spécificité et d’une excellente sensibilité, permettant notamment de détecter une séroconversion précoce. D’autres techniques sérologiques sont en cours d’évaluation [40].

Ces nouveaux tests sérologiques spécifiques sont particulièrement utiles dans les études épidémiologiques de séroprévalence. En pratique clinique, leurs indications ne sont pas définies et sont en cours d’évaluation.

IMMUNITÉ CELLULAIRE

La réponse immunitaire cellulaire joue un rôle majeur dans le contrôle de la sévérité de l’infection par l’Herpès simplex virus, aussi bien lors de l’infection primaire que lors des récurrences. Chez les sujets immunodéprimés, les infections HSV sont plus sévères, chroniques ou disséminées, ce qui n’est pas le cas des déficits humoraux isolés. Des ulcérations chroniques sévères dues à HSV chez des patients infectés par le VIH traduisent un profond déficit immunitaire (CD4 < 200/mL). Les lymphocytes CD4 prolifèrent en réponse à l’antigène HSV, mais la réponse cellulaire cytotoxique n’empêche pas la réactivation et les récurrences, au cours desquelles la réponse immune ne survient que lorsque des lésions cytopathiques se produisent au niveau de la peau : elle peut alors réduire l’intensité des lésions périphériques à un niveau infraclinique [37].

Épidémiologie

TRANSMISSION D’HSV

L’homme est le seul réservoir de virus pour les HSV et la contagion est strictement interhumaine. L’infection à HSV1 touche le plus souvent la moitié supérieure du corps, en particulier la région céphalique (herpès orolabial, oculaire), mais des infections HSV2 sont possibles dans cette localisation. HSV2 est responsable des lésions de la partie inférieure du corps (organes génitaux, fesses) et des infections néonatales. Dans la population générale, 60 à 80 % des herpès génitaux (récurrences et primo-infection) sont dus à HSV2.

HSV1 se transmet par contact direct (le plus souvent contact oral) avec un sujet excréteur du virus lors d’une primo-infection, d’une récurrence ou d’une excrétion virale asymptomatique présente aussi dans la salive. L’excrétion virale qui suit une primo-infection dure 8 à 20 jours. Elle est plus élevée dans les premières heures de formation des vésicules, et décroît ensuite. Les sports de contact (lutte, rugby) sont des circonstances possibles de contamination. La fréquence accrue des pratiques orogénitales favorise l’infection génitale à HSV1 (15 à 40 %). Selon plusieurs études européennes [5, 27], près de la moitié des premiers épisodes d’herpès génital sont dus à HSV1 et chez la femme, c’est l’étiologie majoritaire de la primo-infection.

La transmission d’HSV2 se fait par contact génital (et aussi par contact orogénital). La probabilité de transmission après un contact est inconnue, mais elle est beaucoup plus probable si les symptômes cliniques sont présents, qu’il s’agisse d’une primo-infection ou d’une récurrence. Cependant, l’excrétion virale asymptomatique est un facteur majeur de transmission d’HSV2. Selon des études prospectives sur des couples hétérosexuels, le taux annuel de transmission d’HSV2 était de 10 % (la transmission est plus fréquente dans le sens homme-femme [19 %] que dans le sens femme-homme [4,5 %]). Par ailleurs, 70 % des contagions

surviennent en période d'excrétion virale totalement asymptomatique<sup>[28]</sup>. De plus, une infection HSV1 antérieure a un effet protecteur relatif vis-à-vis de la transmission d'HSV2 (antigénicité croisée)<sup>[12]</sup>.

### HERPÈS OROLABIAL

L'herpès orolabial (HSV1) est très fréquent dans le monde. Dans les pays développés, 20 % des enfants de moins de 5 ans et 40 à 60 % des adultes de 20 à 40 ans sont infectés par HSV1. Cette prévalence est plus élevée (70 à 80 %) dans les pays en voie de développement, et chez les Noirs américains<sup>[48]</sup>.

En France, 70 % des adultes sont séropositifs pour HSV1.

### HERPÈS GÉNITAL

En termes de santé publique, l'impact de l'herpès génital est probablement sous-estimé, et pourtant toutes les données récentes dans les pays développés montrent une progression de la maladie depuis une vingtaine d'années : environ 107 millions de personnes sont infectées dans le monde. En Europe, l'herpès génital est estimé à 6 300 000 cas et en France, il touche environ 2 millions de personnes (600 000 poussées annuelles). Quatre-vingts pour cent des personnes infectées le sont de façon asymptomatique ou non reconnue par le patient lui-même et/ou par le médecin, et seulement 20 % des personnes infectées sont effectivement reconnues comme ayant un herpès génital<sup>[8]</sup>.

L'acquisition d'HSV2 se fait à partir de l'âge de 15 ans, et les facteurs de risque sont liés principalement à la sexualité, en particulier le nombre élevé de partenaires sexuels, une sexualité précoce et des antécédents de maladie sexuellement transmissible (MST)<sup>[4]</sup>. Une séropositivité HSV2 est un marqueur de l'infection herpétique génitale, toujours susceptible de réactivation. Les études de séroprévalence donnent donc une idée beaucoup plus proche de la réalité de l'épidémie. Dans la population générale, les taux sont de 20 à 30 % pour la tranche d'âge des 15-29 ans, et de 35 à 60 % pour les 60 ans<sup>[48]</sup>. En France, le taux de séropositivité HSV2 dans la population générale est de 15 à 17 %<sup>[12, 13]</sup>. Le taux passe à 57 % chez les consultants de MST<sup>[18]</sup>.

Dans une étude prospective australienne portant sur une cohorte de 3 306 femmes enceintes, le taux est de 11,3 %, et les facteurs de risque indépendants associés à la séropositivité HSV2 sont l'âge, le niveau socioéconomique bas, un herpès génital confirmé, un partenaire ayant un herpès génital, la précocité des premiers rapports, le nombre de partenaires sexuels, une infection antérieure à *Chlamydiae*<sup>[43]</sup>.

Comme dans le cas de l'herpès orolabial à HSV1, une infection génitale HSV2 totalement asymptomatique peut se produire au cours d'une infection primaire, mais s'accompagne d'une excrétion virale dans les muqueuses génitales. Une étude a montré que près de 80 % des femmes n'ayant pas d'herpès génital cliniquement patent, excrétaient du virus dans la région cervicale, vulvaire, ou périnéale, et dans plusieurs de ces sites à la fois<sup>[44]</sup>. Cette excrétion virale, observée également chez l'homme (pénis, urètre, anus, cavité buccale), est plus fréquente dans les 7 jours précédant ou suivant une récurrence clinique, mais surtout, elle est deux fois plus fréquente dans les 3 mois suivant une infection primaire, et chez les femmes ayant plus de 12 récurrences par an.

L'excrétion virale asymptomatique, qui traduit une réactivation de l'infection HSV2, se produit même en l'absence d'antécédent d'herpès génital<sup>[47]</sup>, avec la même fréquence (3 à 5 % des jours) qu'en cas d'antécédent d'herpès génital. La PCR qui détecte HSV-ADN, considérée comme une des techniques dont la sensibilité est très supérieure à la culture virale, donne des taux de positivité HSV2 encore plus élevés (jusqu'à 28 %)<sup>[48]</sup>.

On ne peut donc plus considérer l'infection HSV comme une maladie récurrente intermittente avec des périodes de latence plus ou moins longues, mais l'herpès est devenu une maladie chronique et contagieuse, même en dehors des crises où il existe une réplication virale silencieuse.

### HERPÈS NÉONATAL

L'herpès néonatal est une maladie heureusement rare : en France, son incidence est estimée à 0,3 à 1 pour 10 000 nouveau-nés, soit environ 20 cas par an. HSV2 est largement prépondérant (trois fois sur quatre) et dans 70 % des cas, la contamination a lieu lors du passage dans la filière génitale d'une patiente excrétrice du virus au moment de l'accouchement. Ce risque de contamination du fœtus augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures, et en cas de monitoring fœtal par électrodes de scalp. Le risque d'herpès néonatal doit être modulé selon les circonstances cliniques de l'infection maternelle<sup>[15]</sup> et en fonction de la quantité de virus excrété. Ce risque est de 50 à 75 % en cas de primo-infection symptomatique, 25 % si la primo-infection est asymptomatique, 4 % chez une femme ayant des récurrences fréquentes, 0,4 % si l'excrétion virale est asymptomatique.

Ainsi, une primo-infection symptomatique ou asymptomatique en fin de grossesse est une situation où le risque d'herpès néonatal est le plus élevé, situation la plus rarement observée. À l'inverse, deux tiers des herpès néonataux sont dus à des formes asymptomatiques ou méconnues d'herpès génital de la mère. Les populations à risque dépitables sont donc les femmes séropositives pour HSV2 (risque potentiel d'excrétion virale à l'accouchement), et les femmes séronégatives pour HSV2 dont le partenaire a des récurrences d'herpès génital. La sérologie HSV spécifique de type peut trouver là des indications utiles à la prévention d'un herpès néonatal.

La contamination du fœtus in utero par voie transplacentaire lors d'une primo-infection avec virémie est une éventualité rare mais possible ou par voie transmembranaire. En période néonatale, la contamination du nouveau-né peut se faire à partir d'un herpès orolabial ou génital, symptomatique ou non, chez la mère ou dans l'entourage de l'enfant. Elle peut être aussi nosocomiale, à partir d'un membre de l'équipe soignante ou d'un autre enfant infecté.

### CO-INFECTION HSV-VIH ET VHC

Les ulcérations génitales dont l'étiologie la plus fréquente est devenue HSV2 dans le monde, facilitent considérablement les portages et la transmission du VIH. En Afrique et en Asie, le taux de séroprévalence HSV2 est corrélé à la prévalence du VIH. La co-infection HSV-VIH y est très élevée, avec une prévalence de 30 à 80 % selon les populations étudiées. L'herpès génital est devenu l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH<sup>[32]</sup>. On estime qu'une IST, ulcéraire ou non augmente le risque de transmission d'HIV de trois à cinq fois. La séroprévalence HSV2 est associée à une augmentation du risque VIH<sup>[45]</sup>.

Cette co-infection fréquente VIH-HSV2 résulte pour une part du même mode de transmission sexuelle des deux virus, mais aussi de facteurs inflammatoires et tissulaires qui augmentent la contagiosité, comme les autres IST, ulcéreuses ou non (sécrétions génitales). Le VIH est fréquemment détecté dans les ulcérations génitales HSV2 de patients VIH-1 séropositifs, et l'on sait que les lymphocytes CD4 présents dans les lésions herpétiques sont les premières cibles pour le VIH. De plus, des études in vitro apportent des arguments en faveur d'une synergie des deux virus, et du rôle de la charge virale dans la transmission transcutanée du virus<sup>[14]</sup>.

Des essais communautaires en Tanzanie et en Ouganda ont montré que le traitement et la prévention des IST réduisaient le risque de transmission du VIH. Une stratégie thérapeutique et prophylactique d'HSV2 devrait donc faire partie des mesures de protection contre l'infection VIH.

Cette interaction entre les deux virus n'est pas seulement épidémiologique, mais clinique, évolutive et réciproque<sup>[39]</sup>. L'infection HSV2 est susceptible de stimuler la réplication du VIH, avec augmentation de la charge virale muqueuse et plasmatique<sup>[29]</sup>. Des études in vitro ont d'ailleurs confirmé qu'une co-infection HSV et VIH de lymphocytes CD4 humains pouvait accélérer la réplication du VIH<sup>[21, 38]</sup>. Mais il n'a pas été démontré que l'infection HSV2 aggravait la progression de la maladie<sup>[41]</sup>.



Tableau II. – Principales manifestations cliniques des infections à Herpes virus simplex (HSV).

Maladies	Virus	Physiopathologie	Population atteinte
Gingivostomatite	HSV1	Primo-infection	Enfants - Jeunes
Kératoconjonctivite	HSV1	Primo-infection	Enfants - Adultes
		Récurrence	
Herpès génital	HSV2 (HSV1)	Primo-infection	Enfants (vulvovaginite)
		Récurrence	Adultes
Herpès nasolabial	HSV1	Récurrence	Enfants - Adultes
Encéphalite herpétique	HSV1	Primo-infection	Enfants - Adultes
		Récurrence	
Herpès néonatal	HSV2	Primo-infection	Nouveau-nés
Pneumopathie	HSV1	Primo-infection (récurrence)	Immunodéprimés
Lésions ulcéreuses extensives	HSV1HSV2	Primo-infection	Immunodéprimés, brûlés
		Récurrence	Séropositivité VIH

VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

Une méta-analyse portant sur huit essais randomisés permet de conclure que l’aciclovir apporte un bénéfice en termes de survie des patients infectés par le VIH, avec baisse significative de l’ARN-VIH plasmatique [16].

Réciproquement, il est bien établi que l’infection VIH aggrave, par l’immunodépression qui l’accompagne, la maladie herpétique, en majorant la fréquence et l’expression clinique des récurrences (ulcérations chroniques) et en augmentant l’excrétion virale asymptomatique. Ces formes ulcéreuses chroniques et extensives touchent 15 à 30 % des patients infectés par le VIH.

Une infection HSV2 est aussi un facteur de risque pour l’acquisition d’une infection par le virus de l’hépatite C (VHC), comme une étude vient de le souligner [33].

Manifestations cliniques de l'infection herpétique (tableau II) [24]

La lésion initiale caractéristique est une vésicule à liquide clair sur fond érythémateux, qui évolue en pustule, ulcération et croûte, sans laisser de cicatrice. Sur une muqueuse, elle prend plus vite l’aspect d’une ulcération par érosion du toit de la vésicule.

HERPÈS OROFACIAL

■ Primo-infection

Asymptomatique dans 90 % des cas, elle survient habituellement dans l’enfance. Patente dans 10 % des cas, elle est bénigne le plus souvent, mais cliniquement plus sévère dans ses manifestations cutanéomuqueuses et générales que l’herpès récurrent. Elle peut s’accompagner d’atteintes viscérales, oculaires, méningo-encéphaliques.

Gingivostomatite aiguë

Le plus souvent due à HSV1, elle touche principalement l’enfant entre 6 mois et 5 ans, plus rarement l’adulte. Après une incubation de 6 jours en moyenne (2 à 12 jours), la forme typique de l’enfant réalise un tableau bruyant et fébrile à 39-40 °C, accompagnant une gingivostomatite touchant la partie antérieure de la cavité buccale : la muqueuse rouge, hémorragique est parsemée de multiples érosions aphthoïdes touchant les lèvres, qui sont érosives et croûteuses. Une pharyngite est parfois notée, et l’examen clinique retrouve des adénopathies sous-angulomaxillaires, sous-mentonnières, sensibles et bilatérales. La dysphagie, la fièvre, les vomissements et le refus d’alimentation peuvent conduire à une déshydratation, principale complication chez l’enfant.



3 Herpès labial récurrent.

L’évolution est le plus souvent favorable et se fait vers la guérison en 10 à 15 jours, durée considérablement raccourcie par l’aciclovir.

Autres localisations et formes atypiques

Conjonctivite aiguë ponctuelle superficielle : le plus souvent unilatérale et douloureuse, elle se traduit par une conjonctivite, un larmoiement, une photophobie, un œdème des paupières et des adénopathies prétragiques. La survenue possible d’une kératite avec ulcérations cornéennes superficielles impose une surveillance ophtalmologique.

Chez l’adulte jeune ou l’adolescent, une stomatite aiguë peut se compliquer de pharyngite, laryngite, œsophagite herpétique.

La rhinite herpétique associe une rhinorrhée à des vésiculopustules périnariaires et des douleurs causalgiques très évocatrices.

■ Récurrences

Herpès facial récurrent (herpès orolabial) (fig 3)

Survenant à la suite d’un facteur déclenchant (tableau I), il siège avec prédilection sur le bord externe d’une lèvre ou dans la bouche, la région narinaire, le menton ou sur les joues. Le début est marqué par des signes fonctionnels : douleurs, prurit, sensation de cuisson, précédant la survenue d’une tache rouge plus ou moins œdémateuse, sur laquelle apparaissent des vésicules groupées en bouquets (trois à 10, parfois plus) à contenu initialement clair, puis trouble, pouvant confluer pour former une phlyctène à contour polycyclique caractéristique, puis une ulcération qui se couvre de croûtes noirâtres. Ces lésions guérissent en 8 à 10 jours, laissant une macule érythémateuse persistante ou une cicatrice rarement indélébile. Plusieurs poussées successives peuvent se produire avant que ne survienne la guérison. Il y a rarement des signes généraux, mais parfois des névralgies du territoire du trijumeau.

On décrit des formes abortives, profuses, un herpès géant, des formes subintrales, une glossite, une ulcération orale unique, une gingivostomatite diffuse.

Herpès facial développé dans les suites d'un resurfaçage cutané (dermabrasion mécanique, laser pulsé CO2, laser Erbium ou peeling moyen ou profond)

C’est une complication qui survient dans 5 à 7 % des cas, et dont l’évolution peut s’avérer sévère sur ce terrain momentanément débilisé par la destruction de l’épiderme et du derme, entraînant une dépression immunitaire cutanée transitoire. Il s’agit le plus souvent d’une réactivation HSV1, et un traitement préventif par aciclovir est préconisé la veille de l’intervention pour une durée de 14 jours.

### Herpès oculaire

C'est la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays développés. En France, on dénombre environ 60 000 cas d'herpès oculaire par an, avec un risque de récurrence de 25 à 45 % dans les 2 ans après le premier épisode [17].

HSV1 est le plus souvent en cause, et une atteinte cutanée ou labiale est associée à l'atteinte cornéenne dans 72 % des cas, ce qui souligne le rôle de l'auto-inoculation. C'est donc un motif fréquent de consultation, d'autant que les corticoïdes locaux fréquemment utilisés en ophtalmologie peuvent aggraver et/ou déclencher le tableau clinique en l'absence d'une couverture antivirale.

L'infection herpétique peut toucher la paupière (blépharite), la conjonctive (conjonctivite), la cornée (kératite), mais aussi l'uvée et la rétine (uvéïte, rétinite), et les atteintes sont parfois associées. Le risque de cécité est dû en particulier à une atteinte cornéenne profonde (kératite stromale) qui peut compliquer une forme épithéliale superficielle dans 25 à 35 % des cas [17, 22].

Le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente, et la prise en charge est de la responsabilité de l'ophtalmologiste. Un traitement préventif par aciclovir est préconisé en cas de récurrences fréquentes (trois à quatre épisodes par an) ou en cas d'exposition à un facteur déclenchant connu (chirurgie oculaire, exposition aux ultraviolets, corticothérapie locale) [22].

### AUTRES FORMES D'HERPÈS CUTANÉ

Tous les sites cutanés peuvent être concernés par un herpès localisé pouvant correspondre à une primo-infection ou à une récurrence isolée.

*L'herpès du doigt* (panaris herpétique), après piqure septique (professions de santé, couturiers) doit être connu, car cette localisation expose à des interventions chirurgicales intempestives en cas de confusion avec un panaris à pyogènes. De plus, la transmission nosocomiale de l'herpès à partir de la main d'un soignant a été démontrée, imposant le respect des précautions d'hygiène par le personnel.

*L'herpès gladiatorum* est un herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (lutte, rugby). La transmission du virus se fait par contact cutané direct, exposant au risque d'herpès cutané ou de lésions érosives multiples aux sites de contact, pouvant s'accompagner de signes généraux parfois sévères (fièvre, altération de l'état général).

On citera encore l'herpès de la joue (inoculé par un baiser), l'herpès du doigt de l'enfant (suction) ou l'herpès génital par contamination non sexuelle.

### SYNDROME DE KAPOSII-JULIUSBERG

C'est l'infection herpétique d'une dermatose préexistante.

*L'eczéma herpeticum* est la forme la moins rare : c'est une infection cutanée à HSV survenant chez un enfant présentant une dermatite atopique en poussée, infection primaire dans 80 % des cas. Il complique une récurrence dans 20 % des cas. Ce diagnostic doit être envisagé devant l'aggravation ou la résistance au traitement de la dermatite atopique. Le tableau clinique, d'emblée inquiétant, débute par une éruption de vésicules ombiliquées, groupées, puis d'extension progressive à une partie du corps, pouvant même se généraliser, et cela dans un contexte fébrile à 39-40 °C avec altération de l'état général, adénopathies et œdème facial. Une atteinte oculaire est possible. L'éruption devient pustuleuse et croûteuse, et ne sera pas confondue avec une impétiginisation de l'eczéma (fig 4). Des complications neurologiques graves (méningoencéphalite), ou viscérales, ou septicémiques sont possibles. La gravité potentielle de cette infection herpétique cutanée impose un traitement par aciclovir, utilisé chez l'enfant à la dose de 5 mg/kg/8 h par voie intraveineuse.

D'autres dermatoses peuvent réaliser un tel syndrome, en particulier chez l'adulte atteint de maladie de Darier, de syndrome de Sézary ou autres dermatoses vésiculeuses, bulleuses ou érosives.



4 Eczéma herpeticum.

### HERPÈS GÉNITAL (HG)

#### ■ Primo-infection

Elle s'observe essentiellement chez l'adolescent et l'adulte jeune, mais peut aussi se voir chez la petite fille. Les premiers épisodes d'HG ne correspondent pas toujours à une primo-infection vraie qui est une infection à HSV2 (60 à 80 % des cas), qui suit le premier contact génital après une période d'incubation de 2 à 10 jours, chez un sujet HSV1-HSV2 séronégatif (cf encadré p 8).

La fréquence des formes symptomatiques varie de 20 à 60 % selon les études ; l'infection à HSV1 est généralement moins sévère et les récurrences moins fréquentes.

Souvent précédée de douleurs ou de sensations prurigineuses, de paresthésies, de brûlures, d'une dysurie, d'un écoulement vaginal ou urétral, l'éruption n'est pas toujours typique.

Chez la femme, la forme la plus typique est une vulvovaginite vésiculo-ulcéreuse, entraînant une gêne considérable. Les vésicules, vite érodées, laissent des ulcérations de quelques millimètres de diamètre entourées d'un halo inflammatoire, et dont le fond est recouvert d'un enduit blanchâtre. Souvent bilatérales, elles peuvent former des ulcérations extensives à toute la vulve, parfois à contour polycyclique, et s'étendre aussi sur le périnée et à la racine des cuisses. Elles s'accompagnent d'un œdème vulvaire. Les signes généraux sont présents dans 30 à 60 % des cas avec fièvre, myalgies et altération de l'état général, parfois même des signes méningés (méningite lymphocytaire aiguë spontanément résolutive). Souvent plusieurs sites sont concernés : une atteinte vaginale est presque constante avec écoulement vaginal : une cervicite souvent asymptomatique, parfois érosive, une endométrite, une urétrite avec dysurie. Des adénopathies inguinales douloureuses sont bilatérales.

À côté des formes aiguës, il y a des formes plus discrètes, typiques ou atypiques, une simple irritation, une fissure d'un pli, une ulcération chronique, une cervicite isolée.

Chez l'homme, les symptômes locaux et généraux sont moins bruyants, et consistent en érosions balanopréputiales avec adénopathies ou vésiculopustules érosives sur le fourreau de la verge.

Dans les deux sexes, une localisation anorectale peut entraîner une rectite avec atteinte anale associée ou isolée, en particulier chez l'homosexuel masculin. Des symptômes anorectaux comme des



5 Herpès génital.



6 Bouquet d'herpès fessier.

douleurs, ténésmes, écoulement anal, peuvent s’accompagner de paresthésies en selle et des membres inférieurs, de rétention urinaire, d’impuissance... Ce sont des complications transitoires.

Les lésions génitales de primo-infection guérissent en 8 à 15 jours, en passant par une phase de crustation dans les zones cutanées. Une excrétion virale asymptomatique sur les muqueuses génitales peut persister jusqu’à 20 jours après l’épisode initial, parfois jusqu’à 3 mois.

■ **Herpès génital récurrent** (fig 5)

La fréquence des récurrences est très variable, parfois régulière chez un même malade. Elles sont moins fréquentes avec HSV1 (60 %) qu’avec HSV2 (90 %). Pour un tiers des patients, les récurrences sont rares (moins de deux épisodes par an) ; un autre tiers se plaint d’au moins deux récurrences annuelles, et un dernier tiers des patients a plus de dix récurrences annuelles <sup>[48]</sup>, un sérieux handicap personnel et pour le couple, le problème étant encore plus complexe en cas d’excrétion asymptomatique : « être en permanence un contaminateur ». Plusieurs études ont établi l’importance du retentissement de l’HG sur la qualité de vie <sup>[10, 35]</sup>, l’impact psychologique et le rôle du stress et du niveau anxiogène, qui apparaissent comme des facteurs prédictifs des récurrences d’HG <sup>[6, 11]</sup>.

La récurrence est annoncée 24 heures à l’avance par des prodromes comme une hypoesthésie ou une dysesthésie locale avec sensation de cuisson au site éruptif, accompagnée rarement de signes généraux modérés (céphalées, malaise général, névralgies de la cuisse, de l’aîne, du périnée). C’est toujours un tableau beaucoup moins bruyant que celui de la primo-infection.

L’éruption typique est un bouquet de vésiculopustules sur fond érythémateux, évoluant vers des érosions ou des ulcérations à

contour polycyclique avec adénopathies sensibles (fig 6). Le siège est fixe pour un même malade : région génitale externe ou peau périnéofessière. La durée de la récurrence est de 8 à 10 jours. Ces formes typiques ne sont pas les plus fréquemment observées, et ce sont les formes atypiques qui rendent le diagnostic difficile <sup>[25]</sup>. Ce sont des formes très atténuées ou éphémères ou cliniquement atypiques morphologiquement (fissures ou ulcérations vulvaires, érythème non spécifique, urétrite avec érosion du méat, cervicite ou proctite isolée). Leur diagnostic repose essentiellement sur la culture virale et la PCR (tableau III). Les localisations extragénitales (fesses, périanales, cuisses, doigts, face) sont peu fréquemment observées chez la femme <sup>[25]</sup>. La localisation anale peut dominer le tableau clinique et se traduire par une anorectite inflammatoire.

Rappelons enfin la très grande fréquence des excrétions virales asymptomatiques entre les récurrences cliniques, plus courtes qu’après une primo-infection, mais observées même en l’absence d’antécédent reconnu d’herpès <sup>[47]</sup>, et qui sont la cause majeure d’herpès néonatal.

L’herpès récurrent symptomatique peut être très invalidant : formes ulcéreuses, profuses, récidivantes ou subintrantes. Il peut causer un handicap psychologique majeur, et devenir une véritable maladie du couple, récidivant régulièrement après les rapports sexuels.

À long terme, la fréquence des récurrences décroît avec le temps chez 75 % des patients infectés par HSV2, qu’ils aient été ou non traités par aciclovir au long cours <sup>[1]</sup>, d’où la nécessité de réévaluer, chez les patients ainsi traités, l’intérêt de la poursuite du traitement.

Tableau III. – Tests diagnostiques de détection d’HSV.

	Indication appropriée	Type de prélèvement	Observations
Culture virale	Lésions typiques Lésions atypiques	Frottis Liquide de vésicule Écouvillonnage Salive, sang, LCR, tissus	Milieu de transport ++ (4°) Chronophage 1-10 j Sensibilité > 90 % (lésions) Typage et sensibilité aux antiviraux
Antigène - IF directe	Vésicules, ulcérations, immunodéprimés	Frottis Biopsies Cellules centrifugées	Milieu de transport (< 2 heures) Sensibilité faible Typage HSV1 et HSV2 Rapide (2-6 heures)
- Elisa	"	Frottis Liquide de vésicule Cellules centrifugées	Milieu de transport < 24 heures 4° Sensibilité moyenne Rapide (2-6 heures)
HSV-PCR	Lésions tardives, excrétion asymptomatique, nouveau-né (tous sites)	LCR, sang Biopsies Liquides biologiques	Sensibilité ++++ 16-48 heures Typage viral

LCR : liquide céphalorachidien ; IF : immunofluorescence ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay ; PCR : polymerase chain reaction.



**Premiers épisodes d'herpès génital.**

- **Primo-infection vraie :**
  - pas d'infection HSV1/HSV2 antérieure ;
  - HSV1 20 à 40 % des cas (cliniquement similaire) ;
  - culture cervicale HSV2 positive : 89 % ;
  - excrétion virale 3 mois à 1 an.
- **Premier épisode non primaire :**
  - herpès HSV2 chez un patient HSV1 séropositif ;
  - cliniquement moins sévère ;
  - excrétion virale plus courte.
- **Premier épisode récurrent :**
  - première expression clinique de l'HG due à une réactivation.

## Complications de l'infection herpétique

### MÉNINGOENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

C'est la cause la plus fréquente des encéphalites virales, entraînant le décès de 70 % des patients en l'absence de traitement, et laissant des séquelles neurologiques sévères chez la plupart des survivants [48]. HSV1 en est la cause habituelle, faisant suite le plus souvent à une réactivation qu'à une primo-infection. L'immunodépression n'est pas un facteur favorisant. Il s'agit d'une encéphalite focale et nécrosante dont le tableau débute par de la fièvre, des céphalées, puis des signes neurologiques en foyer, traduisant une souffrance temporale ou temporofrontale : convulsions focalisées, troubles psychiques, hallucinations auditives ou olfactives. L'évolution se fait vers un coma profond fébrile. Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) donnant des images plus précoces que le scanner, et sur la PCR dans le liquide céphalorachidien. Le pronostic a été spectaculairement amélioré par l'aciclovir mis en œuvre précocement avant le résultat des examens ; on observe une réduction importante des décès et des séquelles neurologiques.

### HERPÈS DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

L'herpès de l'immunodéprimé chez l'adulte résulte presque exclusivement d'une réactivation d'une infection HSV latente, réactivation particulièrement fréquente sur ce terrain, où elle revêt un tableau atypique sévère ou chronique. C'est en particulier le cas des patients greffés (moelle et organes), chez qui l'incidence de la réactivation asymptomatique (excrétion virale) atteint 80 % des cas en l'absence d'une prophylaxie antivirale [9]. Sont également concernés des malades atteints de cancers, d'hémopathies malignes, des patients sous immunosuppresseurs, et des personnes infectées par le VIH. Dans ce dernier cas, une infection herpétique chronique (plus de 1 mois) ou viscérale (œsophagienne, bronchique, pulmonaire) fait entrer le patient au stade C de la classification CDC (Centers for Diseases Control), c'est-à-dire le stade du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). La région anogénitale est élective, mais toutes les zones du corps sont exposées à l'infection chronique : ulcérations buccales, linguales, oculaires, anales, viscérales, cutanées. Il faut avoir la biopsie facile devant toute atteinte cutanée chronique chez de tels patients pour réaliser une culture virale et/ou une PCR (fig 7).

Les infections herpétiques post-greffes étaient fréquentes et graves avant l'apparition des traitements antiviraux, justifiant une prophylaxie efficace de règle. Des réactivations sont encore possibles, en raison de l'émergence de souches HSV résistantes à l'aciclovir chez 5 % des patients immunodéprimés (versus 0,5 % chez l'immunocompétent) [9]. La mucite herpétique est souvent sévère, marquée par des ulcérations nécrotiques douloureuses des lèvres, de la région péri-buccale pouvant s'étendre à la face et à la cavité buccale, rendant toute alimentation impossible. Les localisations ano-génito-périnéales sont plus rares.



7 Ulcération herpétique chronique chez un patient VIH séropositif. VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

L'évolution est possible vers une dissémination aiguë cutanéomuqueuse, voire viscérale. L'œsophagite est la plus fréquente des atteintes viscérales, et s'observe aussi chez le patient infecté par le VIH, lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/mL. Révélée par une dysphagie, des douleurs thoraciques, des vomissements, une hémorragie, de la fièvre, elle est découverte à la fibroscopie œsophagienne, qui montre des ulcérations pseudomembraneuses ou encore des lésions vésiculeuses. La biopsie et les prélèvements viraux confirmeront le diagnostic. Une pneumopathie bilatérale peut aussi s'observer dans le cadre d'une atteinte multiviscérale (reins, foie, surrénales) ou méningo-encéphalique, mais ces cas sont devenus exceptionnels.

### ÉRYTHÈME POLYMORPHE

L'herpès récurrent est la cause la plus fréquente d'érythème polymorphe postinfectieux. Cette éruption, qui touche volontiers l'adulte jeune avec une prédominance masculine légère, débute 7 à 21 jours après la poussée d'herpès, et guérit en 1 à 4 semaines. L'éruption est constituée de maculopapules rouge foncé de 2 à 3 cm de diamètre prenant l'aspect en cocarde caractéristique sur les sites cutanés (mains, poignets, coudes, genoux, chevilles), et d'érosions ou ulcérations muqueuses très douloureuses (lèvres, bouche). L'évolution se fait par poussées successives souvent fébriles mais rarement subintrantes. La récurrence est possible à chaque récurrence, et justifie alors une prophylaxie virale au long cours.

La PCR sur biopsie objective des antigènes herpétiques dans les lésions cutanées, mais aucune particule virale n'est détectée. L'expression des gènes HSV pourrait être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité cutanée qui caractérise l'érythème polymorphe [23].

### HERPÈS NÉONATAL [17, 20]

L'herpès néonatal se manifeste sous la forme de trois tableaux cliniques de morbidité et de pronostic différents : un herpès localisé (peau, yeux, bouche) dans 40 % des cas, une méningoencéphalite dans 45 % des cas, et une forme disséminée polyviscérale et septicémique dans 25 % des cas [48]. Quatre-vingt-quinze pour cent des enfants sont contaminés en période péri- et post-partum, et le traitement antiviral intraveineux administré très précocement a transformé le pronostic en réduisant la morbidité et la mortalité.

La forme la moins sévère est l'herpès localisé dont la mortalité est exceptionnelle, mais qui peut s'accompagner de complications neurologiques dans 30 % des cas, malgré le traitement antiviral. La méningoencéphalite néonatale, qui se traduit par de la fièvre, des convulsions et un coma, peut s'accompagner de signes oculaires et cutanéomuqueux. Le liquide céphalorachidien révèle la présence de lymphocytes (50 à 100/mL) avec protéinorachie et baisse du glucose. La mortalité est fortement réduite sous traitement antiviral (15 %),

mais des séquelles sont encore fréquentes (65 % des cas) (microcéphalie, retard psychomoteur, cécité). Quant à la forme disséminée polyviscérale et septicémique avec hépatosplénomégalie, syndrome hémorragique avec coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), atteinte pulmonaire et cérébroméningée, sa mortalité reste élevée (50 %) et les séquelles neurologiques fréquentes (41 %) malgré l'aciclovir intraveineux.

La PCR appliquée aux prélèvements biologiques, en particulier dans le sang et le liquide céphalorachidien, est un apport considérable au diagnostic des infections herpétiques néonatales<sup>[19]</sup>. La prévention de l'herpès néonatal repose sur l'évaluation du risque, la décision de la césarienne et l'administration d'aciclovir.

## Diagnostic biologique de l'infection herpétique (tableau III)

### CYTODIAGNOSTIC (TZANCK) ET BIOPSIE CUTANÉE

Le cytodagnostic est réalisé sur frottis obtenu par raclage des lésions cutanéomuqueuses et coloration de May-Grünwald-Giemsa. On observe au microscope des cellules ballonnisantes acantholytiques avec un ou plusieurs noyaux. C'est un examen simple et rapide, mais non pathognomonique (même aspect dans la varicelle et le zona).

### DÉTECTION DE L'ANTIGÈNE HSV

#### ■ Immunofluorescence directe

Les prélèvements (produits de raclage des lésions cutanées, cornéennes, cellules centrifugées, biopsies cutanées) sont recouverts d'anticorps monoclonaux HSV1 et HSV2 marqués à la fluorescéine permettant le sérotypage.

#### ■ Elisa (« enzyme-linked immunosorbent assay »)

Cette technique détecte par immunomarquage enzymatique l'antigène viral sur les prélèvements.

Ces deux techniques sont rapides d'exécution, mais de sensibilité moyenne. Elles exigent un milieu de transport à + 4°.

### ISOLEMENT EN CULTURE ET IDENTIFICATION DES VIRUS

C'est la méthode de référence apportant la certitude du diagnostic. Le produit de prélèvement doit être porté au laboratoire dans un milieu de transport ou à +4°, dans un délai n'excédant pas 4 heures. Après mise en culture sur cellules diploïdes humaines, MRC-5, les plus couramment utilisées, les virus se multiplient rapidement, et on observe un effet cytopathogène après 1 à 4 jours d'incubation à 36°. L'identification et le typage sont réalisés à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques d'HSV1 et HSV2. L'isolement des virus est indispensable pour déterminer leur sensibilité aux antiviraux<sup>[30]</sup>.

### PCR (« POLYMERASE CHAIN REACTION »)

Cette technique fait appel à l'amplification des séquences d'ADN viral, permettant la détection de virus en très faible quantité dans un tissu suspect. C'est la méthode la plus sensible à l'heure actuelle, et aussi la plus coûteuse. C'est aussi la méthode de choix pour le diagnostic de la méningoencéphalite herpétique. Elle est aussi très utile pour détecter une excrétion virale asymptomatique ou une lésion tardive.

### SÉROLOGIES ANTIHERPÉTIQUES SPÉCIFIQUES DE TYPE

La valeur et l'intérêt diagnostiques des sérologies antiherpétiques spécifiques de type ne sont pas encore définis. Une séropositivité HSV2, marqueur d'une infection latente, peut se révéler utile dans

certaines formes atypiques d'herpès génital (culture virale négative). La sérologie HSV2 peut aussi apporter des renseignements utiles chez les couples sérodifférents et chez la femme enceinte, pour apprécier au mieux les risques d'herpès néonatal<sup>[31]</sup>.

## Diagnostics différentiels

Devant un herpès buccal, on élimine une aphtose buccale, une érosion bulleuse (pemphigus vulgaire, érythème polymorphe), une érosion post-traumatique, une kératose érosive, une stomatite bactérienne. En présence d'un herpès cutané, le bouquet de vésiculopustules groupées sur une macule érythémateuse est facilement reconnu. Le zona a une disposition métamérique. Un impétigo croûteux péri-buccal est facilement confondu avec un herpès croûteux.

Devant un herpès génital, il faut éliminer les autres causes d'ulcérations génitales : syphilis primaire, chancre mou, chancre scabieux, *Candida*, traumatisme, aphte génital, lichen érosif, pyodermite. Enfin, une ulcération anale chez un immunodéprimé doit faire discuter un cancer du canal anal, car cette population est exposée à ce risque en raison de la prévalence élevée des infections à *human papilloma virus* (hPV) à risque oncogène. Des ulcérations buccales, linguales, génitales à HSV peuvent évoquer aussi une ulcération causée par une réactivation d'une infection à cytomégalovirus (CMV), une ulcération iatrogénique (foscarnet), des ulcérations aphtoïdes récurrentes observées chez les patients VIH positifs, régressives sous thalidomide.

Des ulcérations diffuses des lèvres et de la muqueuse buccale font discuter une mucite radique ou toxique, chez un patient traité par chimiothérapie. Une dissémination éruptive herpétique peut aussi évoquer un zona généralisé ou une varicelle ; la culture virale ou la PCR apporte la réponse étiologique.

## Traitement

La découverte de l'activité antiherpétique de l'aciclovir (ACV) date de 1977 et a valu à Gertrude B Elion et Georges Hitchings, entre autres travaux, le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1988. L'acycloguanosine, la molécule qui est un analogue nucléosidique original, est le prototype de la molécule antivirale efficace spécifique et peu toxique<sup>[3]</sup>. Une méta-analyse de 30 essais randomisés versus placebo (3 364 patients) vient de confirmer l'efficacité clinique élevée de l'ACV, l'absence d'effets secondaires et de résistances acquises chez l'immunocompétent. Le bénéfice de l'ACV excède largement les risques dans tous les scénarios cliniques<sup>[26]</sup>. De plus, l'ACV améliore la qualité de vie des patients ayant un herpès récurrent<sup>[35]</sup>.

### TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTIION HERPÉTIQUE<sup>[34]</sup>

Le traitement de la primo-infection herpétique (orale ou génitale) repose sur l'ACV par voie générale : Zovirax® comprimés à 200 mg, cinq par jour pendant 10 jours. Chez l'enfant de plus de 2 ans, la posologie est identique à celle de l'adulte. En dessous de 2 ans, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle (250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures). Une suspension buvable est préconisée chez l'enfant.

Dans les formes sévères et chaque fois que la voie orale est impossible, on préconise la voie intraveineuse (250 mg/flacon) à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 8 jours. Une précaution d'utilisation est rappelée chez l'insuffisant rénal.

L'autre molécule à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication est le valaciclovir (Zélitrex® comprimés 500 mg, deux par jour pendant 10 jours) qui, en raison d'une meilleure biodisponibilité, a l'avantage d'une posologie réduite pour une même efficacité.

Le famciclovir (Oravir® comprimés 250 mg, trois par jour) a une efficacité comparable, et vient d'obtenir l'AMM dans cette indication, mais n'est pas commercialisé en France.

L'adjonction d'un traitement local n'a pas d'intérêt démontré. Les signes cliniques régressent rapidement dès l'instauration du traitement, et l'évolution est considérablement raccourcie. Le traitement évite les complications, mais ne prévient pas la survenue ultérieure des récurrences, quelle que soit la précocité de sa mise en route. Une étude a montré une réduction de 90 % de l'excrétion virale asymptomatique dans tous les sites anatomiques et chez tous les patients <sup>[46]</sup>. Cela signifie aussi que 10 % des femmes sous traitement par ACV excrètent encore du virus et peuvent le transmettre. Aucune étude n'est actuellement disponible sur l'efficacité d'ACV sur la transmission d'HSV.

### TRAITEMENT DE L'HERPÈS RÉCURRENT

L'herpès orolabial, pour les épisodes peu fréquents, peut être traité par des topiques antiviraux qui raccourcissent légèrement l'évolution : idoxuridine (Iduviran® collyre, gel V Pos®), ibacitabine (Cuterpès®), aciclovir gel (Zovirax®) à raison de quatre à six applications quotidiennes. Le traitement oral par aciclovir ou valaciclovir n'est indiqué qu'en cas de récurrences locorégionales sévères : Zovirax® 200, cinq comprimés par jour pendant 5 jours ou Zélitrex® 500, deux comprimés par jour pendant 5 jours.

Le traitement de l'herpès génital récurrent par aciclovir per os n'apporte qu'un bénéfice limité, en réduisant de 1 à 2 jours la durée d'évolution, à la dose de 200 mg cinq fois par jour pendant 5 jours. Le valaciclovir, à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant 5 jours, a une efficacité comparable. On recommande ce traitement oral dans les formes sévères entraînant une gêne importante, et en cas de risque de contagion (Conférence de consensus, Société française de Dermatologie, 7 novembre 2001). Aucun traitement local n'a fait la preuve de son intérêt.

### TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

L'ACV, le valaciclovir, le famciclovir par voie orale ont prouvé leur efficacité dans la prévention des récurrences herpétiques. Les récurrences d'herpès génital sont réduites de 80 %, et le traitement prévient les récurrences chez 25 à 30 % des patients <sup>[48]</sup>. L'ACV (400 mg deux fois par jour) est le seul antiviral évalué dans la prévention de l'herpès labial récurrent : il est proposé en cas de récurrences fréquentes (plus de six par an). Ce traitement est proposé aux mêmes doses dans l'herpès génital récurrent (au moins six récurrences annuelles) ou Zélitrex® 500, un comprimé par jour. Le famciclovir n'a pas d'AMM en France dans cette indication.

### TRAITEMENT DE L'HERPÈS DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

Le traitement curatif de l'herpès cutanéomuqueux de l'immunodéprimé nécessite la voie veineuse dans les formes sévères : Zovirax® 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures chez l'enfant, ou 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte. Ces doses sont doublées dans les formes très sévères, en particulier en cas de méningoencéphalite.

Chez les greffés d'organes, et en particulier les greffés de moelle, un traitement préventif systématique est maintenant la règle, en raison de son efficacité qui a fait pratiquement disparaître les manifestations cliniques <sup>[9]</sup>. Le traitement est donné dès la greffe et pour une durée minimale de 2 à 3 mois, jusqu'au début de la reconstitution immunitaire. L'ACV est administré par voie intraveineuse pendant les 3 premières semaines (5 mg/kg deux fois par jour chez l'adulte, 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour chez l'enfant), puis relais per os à la dose de 200 mg quatre fois par jour. En cas d'insuffisance rénale, la dose est adaptée à la clairance. Le Zélitrex® a la même efficacité.

Des cas de résistance à l'ACV sont observés dans 5 à 7 % des cas chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients infectés par

le VIH traités au long cours pour des herpès chroniques. Le traitement alternatif de choix est le foscarnet (Foscavir®), efficace à la dose de 60 mg/kg par 8 heures, dont le mode d'action et le mécanisme de résistance sont différents. Dans les cas plus rares de résistance à ces deux antiviraux, le cidofovir (Vistide®) peut être proposé, à la dose de 5 mg/kg en perfusion une fois par semaine.

La toxicité rénale de ces drogues impose une surveillance attentive de la fonction rénale.

### TRAITEMENT CURATIF ET PRÉVENTION DE L'HERPÈS NÉONATAL

La gravité de l'herpès néonatal, et les risques élevés de mortalité ou de séquelles neurologiques, imposent un traitement précoce sans attendre la confirmation virologique. La dose recommandée d'ACV intraveineux est de 60 mg/kg/j pendant 21 jours pour les formes neurologiques et disséminées, et de 14 jours pour les formes localisées (Conférence de consensus 2001) <sup>[20]</sup>. Un traitement présomptif est proposé chez le nouveau-né qui présente une méningite ou une méningoencéphalite d'allure virale, lorsque le père ou la mère ont des antécédents d'herpès génital ou cutanéomuqueux, avec une posologie recommandée pour le traitement curatif ; ce traitement présomptif est interrompu si l'évolution et les résultats virologiques infirment le diagnostic (Conférence de consensus 2001).

L'utilisation de l'ACV et du valaciclovir est également recommandée chez la femme enceinte, dans certaines indications (aucune embryopathie n'a été signalée à ce jour). En cas de primo-infection ou infection initiale non primaire, survenant pendant le mois qui précède l'accouchement, l'ACV est prescrit, à la dose de 200 mg cinq fois par jour per os jusqu'à l'accouchement. Une étude a montré l'intérêt de l'ACV 400 mg trois fois par jour, de la 36<sup>e</sup> semaine de gestation jusqu'à l'accouchement, chez la femme enceinte ayant présenté un épisode primaire avant le dernier mois de grossesse : ce traitement diminue le taux de césariennes et le nombre de récurrences au moment de l'accouchement <sup>[2]</sup>.

La césarienne est indiquée dans tous les cas où il existe des lésions herpétiques pendant le travail, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une récurrence. Elle est discutée en l'absence de lésions herpétiques, s'il n'y a pas eu de traitement antiviral de l'épisode primaire survenu au cours du dernier mois. L'accouchement par voie basse est autorisé si cet épisode primaire a été traité par ACV ou s'il date de plus de 1 mois.

Une récurrence herpétique pendant la grossesse est traitée par ACV selon les modalités habituelles. La césarienne est recommandée en cas de lésions herpétiques au moment du travail, et discutée si le début de l'épisode remonte à moins de 1 semaine. L'accouchement par voie basse est autorisé si la récurrence date de plus de 7 jours (Conférence de consensus 2001).

Dans toutes ces situations, les examens virologiques constituent une aide à la décision (culture virale et/ou détection d'antigènes) (*tableau III*). Les prélèvements sont réalisés devant des lésions suspectes d'herpès génital, pour confirmer l'infection HSV au cours de la grossesse, durant le dernier mois et au moment de l'accouchement. En cas d'antécédents d'herpès génital, avant ou pendant la grossesse, un prélèvement systématique pour culture, au niveau de l'endocol, est conseillé à l'entrée au travail.

Rappelons enfin qu'il n'y a plus d'intérêt à réaliser une césarienne quelle que soit la situation clinique, si la rupture des membranes a eu lieu depuis plus de 6 heures.

Des prélèvements oculaires et pharyngés sont réalisés chez le nouveau-né (détection d'antigènes HSV et/ou culture) si la mère présente lors du travail des lésions évocatrices d'herpès, ou si elle a des antécédents d'herpès génital. Il faut rappeler cependant que des cultures négatives réalisées à la naissance n'autorisent pas à éliminer le diagnostic.



## Références

- [1] Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 14-20
- [2] Braig S, Luton D, Sibony O, Edlinger C, Boissinot C, Blot Pet al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 96 : 55-58
- [3] Chastel C. La chimiothérapie antivirale de l'herpès : une valeur d'exemple en chimiothérapie (éditorial). *Virologie* 2000 ; 4 (n° spécial) : 4-6
- [4] Christenson B, Bottinger M, Swensson A, Jeansson S. A 15 years surveillance study of antibodies to herpes simplex virus type 1 and 2 in a cohort of young girls. *J Infect Dis* 1992 ; 25 : 147-154
- [5] Christie SN, McCaughey C, McBride M. Herpes simplex type 1 and genital herpes in Northern Ireland. *Int J STD AIDS* 1997 ; 8 : 68-70
- [6] Cohen F, Kemeny ME, Kearney KA, Zegans LS, Neuhaus JM, Conant MA. Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2430-2436
- [7] Colin J. Les kératites herpétiques. *Infect Immun* 1994 ; 1 : 158-164
- [8] Corey L. The current trend in genital herpes: progress in prevention. *Sex Transm Dis* 1994 ; 21 (suppl 1) : S38-S44
- [9] Devergie A. Chimiothérapie antivirale de l'herpès des greffes de moelle osseuse. *Virologie* 2000 ; 4 (n° spécial) : 39-41
- [10] Doward LC, McKenna SP, Kohlmann T. The international development of the RGHQol : a quality of life measure for recurrent genital herpes. *Quality Life Res* 1998 ; 7 : 143-153
- [11] Green J, Kocsis A. Psychological factors in recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 1997 ; 73 : 253-258
- [12] Halioua B, Malkin JE. Epidemiology of genital herpes: recent advances. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 177-184
- [13] Halioua B, Malkin JE, Morand P, Malvy D, De Labareyre C, Hercberg S. Étude épidémiologique de l'herpès génital en France : résultats de l'étude herpimax génitale réalisée chez 7821 sujets. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (suppl 4) : 4S44-4S45
- [14] Heng MC, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of HIV-1 and HSV-1. *Lancet* 1994 ; 343 : 255-258
- [15] Huraux JM. Épidémiologie des infections à herpès simplex virus chez la femme enceinte et l'enfant et transmission materno-fœtale. *Presse Méd* 1995 ; 24 (suppl 25) : 2-3
- [16] Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 349-359
- [17] Jacobs RF. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 1998 ; 22 : 64-71
- [18] Janier M, Lassau F, Bloch J, Spindler E, Morel P, Gerard P et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in an STD clinic in Paris. *Int J STD AIDS* 1999 ; 10 : 522-526
- [19] Kimberlin DW. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. *Rev Med Virol* 2001 ; 11 : 157-163
- [20] Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 230-238
- [21] Kucera LS, Leake E, Iyer N, Raben D, Myrvik QN. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV1) and herpes simplex virus type 2 (HSV2) can coinfect and simultaneously replicate in the same human CD4 cells: effect of coinfection on infections HSV2 and HIV-1 replication. *AIDS Res Hum Retrovir* 1990 ; 6 : 641-647
- [22] Labetoulle M, Frau E. Chimiothérapie antivirale de l'herpès oculaire du sujet immunocompétent. *Virologie* 2000 ; 4 (n° spécial) : 32-38
- [23] Larcher C, Gasser A, Hattmannstorfer R, Obexer P, Furhapter C, Fritsch P et al. Interaction of HSV-1 infected peripheral blood mononuclear cells with cultured dermal microvascular endothelial cells: a potential model for the pathogenesis of HSV-1 induced erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 150-156
- [24] Laurent R, Drobacheff C. Herpès cutané et muqueux : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 1127-1135
- [25] Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogenous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology* 2001 ; 202 : 211-219
- [26] Leflore S, Anderson PL, Fletcher CV. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf* 2000 ; 23 : 131-142
- [27] Löwhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000 ; 76 : 179-182
- [28] Mertz GJ, Benedetti JK, Ashley R, Selke S, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 197-202
- [29] Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on HIV load. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 766-770
- [30] Morfin F, Thouvenot D, Najjoulah F, Aymard M, Lina B. La résistance des virus herpès simplex aux antiviraux. *Virologie* 1999 ; 3 : 57-63
- [31] Munday PE, Mullan HM. Clinical uses of herpes simplex virus type-specific serology. *Int J STD AIDS* 2001 ; 12 : 784-788
- [32] O'Farrell N, Tovey SJ. High cumulative incidence of genital herpes amongst HIV-1 seropositive heterosexuals in South London. *Int J STD AIDS* 1994 ; 5 : 415-418
- [33] Page-Shafer KA, Camoon-Young B, Klauner JD, Morrow S, Molito F, McFarland W. Hepatitis C virus infection in young low-income women: the role of sexually transmitted infection as a potential cofactor for HIV infection. *Am J Public Health* 2002 ; 92 : 670-676
- [34] Patel R, Barton SE, Brown D, Conan FM, Kinghorn GR, Munday PE et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001 ; 12 (suppl 3) : 34-39
- [35] Patel R, Tyring S, Strand A, Price MJ, Grant DM. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 1999 ; 75 : 398-402
- [36] Pereira FA. Herpes simplex : evolving concepts. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 503-520
- [37] Rozenberg F. Physiopathologie de l'infection à virus herpès simplex. *Virologie* 2000 ; 4 (n° spécial) : 7-14
- [38] Schacker T. The role of HSV in the transmission and progression of HIV. *Herpes* 2001 ; 8 : 46-49
- [39] Severson JL, Tyring SK. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1393-1397
- [40] Slomka MJ. Current diagnostic techniques in genital herpes: their role in controlling the epidemic. *Clin Lab* 2000 ; 46 : 591-607
- [41] Suligoi B, Dorruci M, Volpi A, Andreoni M, Pezzotti P, Rezza G. Italian seroconversion study. Absence of an effect of herpes simplex virus type 2 infection on HIV disease progression: data from a cohort of HIV-positive individuals with known date of seroconversion. *AIDS* 2001 ; 15 : 133-135
- [42] Thompson RL, Sawtell NM. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene promotes neuronal survival. *J Virol* 2001 ; 75 : 6660-6675
- [43] Tideman RL, Taylor J, Marks C, Seifert C, Berry G, Trudinger B et al. Sexual and demographic risk factors for herpes simplex type 1 and 2 in women attending in antenatal clinic. *Sex Transm Infect* 2001 ; 77 : 413-415
- [44] Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1092-1097
- [45] Wald A, Link K. Risk of HIV infection in HSV2 seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 45-52
- [46] Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG, Corey L. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 8-15
- [47] Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 844-845
- [48] Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infection. *Lancet* 2001 ; 357 : 1513-1518



# Infections cutanées à poxvirus

H. Bocquet  
M. Bagot

**Résumé.** – Les poxvirus sont des virus à acide désoxyribonucléique qui infectent les hommes et les animaux. Ils ont un tropisme particulier pour la peau, ce qui explique la constance de manifestations cutanées chez l'homme. La variole a été responsable d'épidémies très graves aux siècles passés avec un taux de mortalité de 30 %. Elle a pu être éradiquée en 1980 grâce à la généralisation de la vaccination par le virus de la vaccine. D'autres orthopoxvirus tels le monkeypoxvirus ou le cowpoxvirus sont responsables d'éruptions vésiculeuses parfois sévères mais leur prévalence est très faible. La maladie orf et les nodules des trayeurs sont liés à des parapoxvirus infectant habituellement le bétail. Ces deux maladies se manifestent par des nodules pseudotumoraux spontanément régressifs localisés aux membres. Les molluscum contagiosum se présentent sous forme de papules perlées ombiliquées et affectent principalement les enfants et les adultes jeunes. Chez les patients avec un déficit de l'immunité cellulaire, notamment chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine, les molluscum contagiosum sont plus fréquents que dans la population générale, volontiers profus et difficiles à traiter.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Poxvirus ; Variole ; Vaccine ; Orf ; Nodule des trayeurs ; Molluscum contagiosum

## Introduction

Les poxvirus sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN) qui infectent les hommes et les animaux. La porte d'entrée infectieuse est cutanée pour la plupart de ces virus mais certains, comme la variole, pénètrent par voie respiratoire. Les poxvirus ont un tropisme particulier pour la peau et sont responsables d'éruptions pustuleuses chez l'homme, d'où leur nom, « pox » signifiant en anglais pustule. Si la majorité d'entre eux induit une infection cutanée locale spontanément résolutive comme les molluscum contagiosum ou le nodule d'orf, le virus de la variole a été responsable dans les siècles passés d'une infection épidémique extrêmement grave. Cette maladie, qui a été déclarée éradiquée en 1980 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) grâce à la généralisation de la vaccination, suscite actuellement un regain d'intérêt, en particulier à cause des menaces de bioterrorisme. Par ailleurs, la possibilité d'insérer des gènes codant pour des protéines immunisantes dans le virus de la vaccine est d'un intérêt majeur pour la mise au point de vaccins recombinants.

## Généralités [7, 9, 10, 19]

Les *Poxviridae* sont des virus de grande taille, de forme rectangulaire ou ovoïde, de 220-450 nm × 140-260 nm. Leur morphologie complexe est caractéristique. La famille des *Poxviridae* est divisée en deux sous-familles : les *Chordopoxvirinae* qui regroupent les poxvirus infectant les vertébrés et les *Entomopoxvirinae* qui concernent les poxvirus d'insectes.

Tableau 1. – Classification des *Poxviridae* pouvant être responsables d'infections humaines.

Genres	Espèces	Hôtes
Orthopoxvirus	Vaccine	Hommes, bovidés
	Variole	Hommes
	Variole bovine (cowpox)	Hommes, bovidés, félins
	Variole du singe (monkeypox)	Hommes, singes, écureuils
Parapoxvirus	Ecthyma contagieux (virus orf)	Ovins, caprins, hommes
	Pseudovariole bovine (nodule des trayeurs, paravaccine)	Bovins, hommes
Molluscipoxvirus	Molluscum contagiosum	Hommes
Yatapoxvirus	Tanapox	Hommes, singes

Les *Chordopoxvirinae* sont classés en huit genres en fonction de leur sensibilité à l'éther, leur capacité à produire une hémagglutinine et à se multiplier sur membrane chorioallantoïdienne de l'œuf de poule. Quatre genres de poxvirus concernent la pathologie humaine (Tableau 1).

Le virion est entouré d'une membrane externe constituée de lipides et de protéines tubulaires ou globulaires. Elle renferme un ou deux corps latéraux et une nucléocapside contenant le génome.

Les orthopoxvirus échappent aux conditions habituelles d'inactivation des virus enveloppés en raison de la composition de leur membrane externe très riche en protéines. Ils sont résistants aux solvants des lipides comme l'éther.

Leur acide nucléique est un ADN bicaténaire d'un poids moléculaire de 120 à 180 kDa qui présente à ses extrémités des liaisons covalentes entre ses deux brins. Le génome du virus de la vaccine a été entièrement séquencé, il est capable de coder pour 250 polypeptides.

Les protéines virales sont environ une centaine. Les poxvirus sont caractérisés par leur grande richesse en activités enzymatiques associées à la nucléocapside. Ils ont notamment des enzymes impliquées dans la transcription comme l'acide ribonucléique (ARN)

H. Bocquet (Ancien chef de clinique-assistant)  
M. Bagot (Professeur des Universités, praticien hospitalier)  
Service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.



polymérase ADN-dépendante et des enzymes modifiant les extrémités 3' et 5' des ARN messagers. Cet équipement enzymatique leur permet de se répliquer dans le cytoplasme qui ne contient aucune enzyme de transcription.

Deux antigènes ont été décrits :

- l'antigène NP constitué lui-même de deux composants. Le premier est commun à tous les virus de la famille sans rôle dans l'immunité. Le deuxième spécifique de genre est responsable d'anticorps neutralisants et de la réponse de cytotoxicité à médiation cellulaire ;
- l'hémagglutinine virale ou antigène HA qui provoque l'hémagglutination de globules rouges de poule. Seuls les *orthopoxvirus* le possèdent.

Les réactions sérologiques croisées sont très étendues entre les genres.

Le cycle de réplication a lieu dans le cytoplasme. Il provoque un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques (corps de Guarnieri) caractéristiques des infections à poxvirus.

## Infections à orthopoxvirus

### VARIOLE [4, 5, 7, 9, 11, 13]

La variole est la première maladie infectieuse à avoir été éradiquée à l'échelle mondiale. Jusqu'en 1967, elle sévissait de manière endémique en Afrique. Elle a été responsable de millions de morts.

Deux souches virales ont été identifiées : *variola major* et *variola minor*.

#### ■ Épidémiologie

La première épidémie connue de la variole remonte au XIV<sup>e</sup> siècle avant J.C. en Égypte. Le virus fut introduit en Europe entre le V<sup>e</sup> et le VII<sup>e</sup> siècle et au XVI<sup>e</sup> siècle sur le continent américain lors de sa conquête par les Espagnols. Aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, la variole était endémique sur la planète sauf en Australie et fit des millions de morts. Au XX<sup>e</sup> siècle, elle sévissait encore en Afrique et en Inde. En 1967, l'OMS lançait un programme de vaccination systématique ayant pour but l'éradication de cette maladie, ce qui était rendu possible par l'absence de réservoir animal du virus. En 1980, l'OMS proclamait son éradication totale. Le dernier foyer endémique était en Somalie en 1977. En 1978, le dernier cas de variole était signalé à Oxford chez un biologiste. La vaccination de la population générale a été arrêtée dans tous les pays en 1984. Deux laboratoires conservent officiellement le virus, l'un à Atlanta, aux États-Unis, l'autre à Koltsovo, en Russie. Avec la menace de bioterrorisme, [3] Israël a commencé à vacciner son personnel de santé en août 2002, et les États-Unis ont vacciné 500 000 militaires au début de l'année 2003 et ont le projet de vacciner le personnel qui pourrait être mobilisé en cas de réapparition de la maladie. En France, la vaccination a pris fin en 1979 et les rappels en 1984. Si environ 70 % de la population a été vaccinée, la protection qu'elle confère n'est probablement plus entièrement efficace.

#### ■ Clinique

La transmission est interhumaine à la suite d'un contact avec une personne infectée. La principale porte d'entrée est respiratoire. Les croûtes sont moins contagieuses.

La période d'incubation dure 12 à 13 jours pendant lesquels il existe une réplication virale massive. Après une multiplication locale dans l'arbre respiratoire, une première virémie dissémine le virus dans l'organisme puis une seconde virémie survient lors de la phase prodromale, juste avant l'apparition des vésicules.

La maladie débute brutalement avec, pendant les 3 premiers jours, une fièvre à 40°C, prostration, céphalées, douleurs dorsales et vomissements. Une éruption initiale transitoire maculopapuleuse ou purpurique n'est pas rare.

À la période d'état, un exanthème débute sur le visage puis s'étend aux membres supérieurs, puis au tronc et aux membres inférieurs, et se généralise en une seule poussée en 2-3 jours. Les lésions prédominent aux extrémités (visage, paumes et plantes). L'évolution de chaque élément est caractéristique avec le premier jour une macule, le deuxième jour une papule indurée, le troisième jour une vésicule indurée, enchâssée dans le derme, au quatrième ou cinquième jour une pustule, enchâssée dans le derme, ombiliquée au centre et entourée d'un halo inflammatoire, puis au huitième-neuvième jour une croûte qui tombe vers le 15<sup>e</sup>-20<sup>e</sup> jour en laissant une cicatrice déprimée indélébile. Une atteinte concomitante de l'oropharynx est habituelle. Le décès est souvent lié au syndrome toxémique avec hypotension qui peut survenir avant toute éruption cutanée. Des surinfections bactériennes cutanées avec abcès ou cellulite sont possibles.

Lors de la deuxième virémie, d'autres organes peuvent être atteints comme la cornée, le larynx ce qui entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures, le système nerveux central avec encéphalite ou épisode psychotique aigu. Moins souvent, il existe une pneumonie, une ostéomyélite ou une orchite.

La numération peut montrer une hyperleucocytose avec mononucléose et myélocytose. Une thrombopénie associée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est possible dans les formes les plus sévères.

Cinq formes cliniques ont été décrites :

- la variole ordinaire, 90 % des cas, dont le taux de mortalité est de 30 % chez les sujets non vaccinés et de 3 % chez ceux qui ont été vaccinés ;
  - la variole atténuée ou fruste, forme la plus fréquente chez les sujets vaccinés ;
  - la variole hémorragique, moins de 3 % des cas, forme la plus grave de la maladie. Elle est caractérisée par des hémorragies diffuses cutanéomuqueuses et une toxémie intense. Le taux de mortalité avoisine les 100 % ;
  - la variole confluente, 7 % des cas, caractérisée par des vésicules flasques, coalescentes associées à un syndrome toxémique intense. Les atteintes pulmonaires et digestives sont fréquentes. Le taux de mortalité est de 97 % ;
  - la variole sans éruption qui touche les sujets vaccinés. Elle est asymptomatique ou se présente comme un syndrome grippal.
- La souche virale responsable de la variole mineure ou *alastrim* est moins virulente avec des formes cliniques moins sévères et un taux de mortalité inférieur à 1 %.

Après l'infection, l'immunité est définitive.

#### ■ Diagnostic

Les prélèvements, produits de raclage ou croûtes, sont envoyés au laboratoire spécialisé avec des précautions de protection particulières du fait de la contagiosité des prélèvements.

L'examen anatomopathologique montre au stade papuleux une dilatation des capillaires et un œdème du derme. Il existe un infiltrat périvasculaire avec des lymphocytes et des histiocytes. Puis apparaît une vésicule profonde avec un épaississement et une vacuolisation de l'épiderme puis formation d'une pustule avec une infiltration de polynucléaires. Des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques des infections à poxvirus sont visibles.

En microscopie optique, l'examen direct d'un frottis fixé et coloré permet de voir ces mêmes inclusions caractéristiques.

Les autres techniques de diagnostic rapide font appel à l'examen en microscopie électronique par technique de coloration négative qui visualise des particules ayant la morphologie des poxvirus mais ne permet pas le diagnostic de famille. Les autres techniques comme l'immunofluorescence, l'immunoprécipitation ou l'immuno-électrosynérèse permettent le diagnostic du genre orthopoxvirus mais sont plus délicates.

Le diagnostic de certitude est apporté par l'isolement du virus dans le liquide des vésicules ou dans les croûtes, soit par culture cellulaire

notamment sur membrane chorioallantoïdienne, soit par *polymerase chain reaction* (PCR) ou par restriction de l'ADN. En France, c'est actuellement la technique par PCR qui a été retenue pour faire le diagnostic rapide dans les centres hospitaliers de référence.

### ■ Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à la phase prééruptive sont toutes les infections fébriles. L'éruption prodromale peut être confondue avec la rougeole. À la phase vésiculeuse, le principal diagnostic différentiel est la varicelle où les vésicules sont plus superficielles, d'âges différents et ont une distribution centripète. Les autres diagnostics différentiels sont les éruptions virales vésiculeuses (virus coxsackie, molluscum contagiosum, monkeypoxvirus), la syphilis secondaire, les piqûres d'insectes, les toxidermies bulleuses. La forme hémorragique peut être confondue avec une méningococcémie, une CIVD, un typhus et les autres exanthèmes hémorragiques aigus.

### ■ Traitement

Dès qu'un cas est suspecté, il nécessite l'isolement du sujet classiquement pendant 40 jours, c'est-à-dire jusqu'à la disparition des croûtes. Le traitement est symptomatique ; en effet, il n'existe pas de traitement curatif de la variole. Le cidofovir est efficace sur le virus de la vaccine in vitro mais il n'existe pas de données chez l'homme. Le thiosemicarbazone et les gammaglobulines vaccinales hyperimmunes ont aussi été utilisées dans les formes sévères. La recherche des sujets en contact avec le malade les 3 dernières semaines est importante, en effet une vaccination précoce dans les 4 premiers jours après le contact permettrait de diminuer le taux de mortalité de 50 %.

Le seul traitement préventif efficace est la vaccination par le virus de la vaccine. Plusieurs souches ont été utilisées. La vaccination confère une immunité proche de 95 % pendant environ 5 à 10 ans. Des complications de la vaccination sont possibles (cf. infra), notamment chez les patients avec un déficit de l'immunité cellulaire et ceux avec un eczéma. La vaccination est contre-indiquée chez les sujets immunodéprimés, les sujets avec une dermatose sévère et les femmes enceintes.

### VACCINE [5, 11]

Le virus de la vaccine est le plus étudié des poxvirus.

Jenner démontra en 1796 que l'inoculation de la vaccine protégeait l'homme de la variole. Ses propriétés antigéniques sont très proches de celles du virus de la variole. Il dérive probablement d'un poxvirus infectant les bovins. Il est actuellement considéré comme un virus de laboratoire.

Il a été utilisé depuis 1796 comme traitement prophylactique de la variole.

L'infection par le virus de la vaccine est accidentelle et concerne actuellement les personnes travaillant dans des laboratoires.

La vaccination provoque une infection locale bénigne avec, au septième jour, l'apparition d'une pustule qui atteint 1 à 2 cm puis s'ombilique, la pustule de Jenner. La lésion devient ensuite croûteuse et guérit en 3 semaines. L'apparition de cette pustule est le signe d'une vaccination efficace.

La fréquence des complications de la vaccination est de 1 254 par million de primovaccination. [11] Elles touchent surtout les enfants en dessous de 5 ans lors de leur première vaccination et sont par ordre décroissant :

- la surinfection locale (529 cas par million) ;
- la vaccine généralisée (242 cas par million), qui résulte de la virémie qui survient au sixième-neuvième jour après la vaccination et se manifeste par une éruption généralisée bénigne où chaque lésion est identique à la pustule du point d'inoculation. Elle est en général bénigne (Fig. 1) ;
- des éruptions non spécifiques, le plus souvent morbilliformes, parfois ressemblant à un érythème polymorphe (165 cas par million) ;



Figure 1 Vaccine généralisée.

– l'eczema vaccinatum (39 cas par million) est une vaccine généralisée chez des patients avec une dermatose chronique (eczéma, gale...). Le taux de mortalité est de 5 % environ ;

– l'encéphalite postvaccinale (12 cas par million) qui survient la deuxième semaine après la vaccination ;

– la vaccine progressive (2 cas par million) appelée aussi vaccinia gangrenosa ou vaccinia necrosum qui peut se voir chez les patients immunocompétents ou chez les patients immunodéprimés (hypogammaglobulinémie, leucémie lymphoïde chronique [LLC], lymphomes...). Dans sa forme complète, le site de vaccination ne guérit pas et augmente de taille pendant plusieurs mois avec une nécrose centrale. Des lésions secondaires, à proximité ou à distance de la lésion initiale peuvent se voir et ont la même évolution chronique. Des complications avec surinfections secondaires, septicémies, atteintes muqueuse ou pulmonaire sont possibles. En l'absence de déficit immunitaire sévère, l'infection s'éteint progressivement ;

– des inoculations accidentelles à une autre personne ou par auto-inoculation sont possibles. Les contaminations nosocomiales peuvent survenir sans contact direct avec le sujet vacciné mais par l'intermédiaire du personnel soignant, d'objets ou de cathéters. Le taux de mortalité de ces cas hospitaliers est proche de 10 %. L'augmentation, depuis les années 1970, du nombre de patients immunodéprimés fait craindre une augmentation de la mortalité si une vaccination de masse était reprise. [28]

Avant 1980, le taux de mortalité était inférieur à 1 par million de primovaccination.

### MONKEYPOX [1, 4, 9]

Le monkeypoxvirus est un orthopoxvirus qui a été découvert à Copenhague en 1958 chez des singes en captivité provenant de Malaisie. Les premiers cas d'infection humaine par ce virus ont été identifiés en 1970 en République Démocratique du Congo (ex Zaïre) chez des malades pour lesquels une infection par la variole était suspectée.

Le gène du virus monkeypox présente plus de 90 % d'homologie avec celui du virus de la variole. Cependant, la moins grande thermosensibilité de la réplication virale et le profil de restriction de l'ADN viral permettent de les distinguer.

Ce virus est responsable d'épizooties chez les singes et les écureuils, essentiellement dans les régions forestières tropicales de l'Afrique Centrale et de l'Afrique de l'Ouest.

Dans les mêmes régions, depuis 1970, plus de 400 cas d'infections humaines ont été rapportés. La contamination se fait le plus souvent lors de la manipulation d'animaux infectés (72 %) mais une

contamination interhumaine secondaire est possible (taux d'attaque secondaire = 9 %). Les cas de transmission tertiaire sont exceptionnels.<sup>[5]</sup> Le monkeypox provoque une maladie très proche de la variole avec une éruption vésiculopustuleuse et de volumineuses adénopathies. Elle est souvent moins grave mais le taux de mortalité, voisin de 11 % chez les sujets non vaccinés par la vaccine, n'est pas négligeable.

La vaccination par la vaccine protège contre le monkeypox.

Le monkeypox n'est pas considéré comme un problème de santé publique du fait de sa faible prévalence et de la faible contamination interhumaine. Cependant, l'apparition de ce virus pour la première fois sur le territoire américain en mai 2003 et les 53 cas d'infection humaine concomitants doivent rendre prudent. L'importation de rats géants infectés du Ghana sont responsables de cette épidémie.<sup>[1]</sup>

### COWPOX <sup>[9, 31]</sup>

Le cowpoxvirus est un orthopoxvirus qui infecte les bovins, les chats et les rongeurs et occasionnellement les hommes.

L'isolat utilisé par Jenner au XVIII<sup>e</sup> siècle pour la vaccination semble être dérivé de cet orthopoxvirus. Contrairement à ce que son nom pourrait faire penser, les rongeurs sont le principal réservoir naturel et les chats domestiques la principale source d'infection humaine.

Ce virus est responsable de mamellites chez les bovidés avec des lésions pustuleuses. Chez les chats, les lésions se présentent sous forme de vésicules ou de bulles à l'endroit de griffures ou de morsures.

Les infections humaines sont rares puisqu'une soixantaine de cas ont été décrits, essentiellement en Europe et dans l'ancienne URSS. En général, l'éruption est localisée, sous forme d'une ou plusieurs papules qui deviennent rapidement vésiculeuses puis se transforment en pustules ombiliquées, parfois hémorragiques, avec érythème et œdème au pourtour. Après une phase croûteuse et ulcérée, les lésions guérissent habituellement en 4 à 12 semaines en laissant une cicatrice. Une adénopathie satellite est fréquente. Parfois, il existe un syndrome pseudogrippal. Exceptionnellement, l'infection peut être généralisée chez les patients avec une dermatite atopique, voire mortelle chez les patients immunodéprimés.

L'examen anatomopathologique montre une image similaire à celle observée dans la variole, avec moins de nécroses et plus d'hémorragies. Les inclusions acidophiles cytoplasmiques sont caractéristiques, plus grosses que celles vues dans la variole ou la vaccine.

La microscopie électronique par technique de coloration négative montre le virion dans les kératinocytes et les polynucléaires neutrophiles.

Le diagnostic de certitude est apporté, soit par l'isolation du cowpoxvirus dans une culture cellulaire, soit par analyse par PCR.

Les principaux diagnostics différentiels sont : les infections à parapoxvirus (nodule d'*orf*, nodules des trayeurs), l'herpès, l'anthrax et l'impétigo.

Il n'existe pas de traitement connu. Dans un cas sévère, les gammaglobulines vaccinales ont été données.

## Infections à parapoxvirus <sup>[9, 19, 23]</sup>

La maladie *orf* et les nodules des trayeurs sont des zoonoses accidentellement transmises à l'homme à partir d'animaux malades, ovins, caprins ou bovins. Elles sont dues à deux parapoxvirus distincts et se manifestent principalement par des lésions nodulaires pseudotumorales des doigts.

### VIROLOGIE

Les parapoxvirus ont une enveloppe externe et des filaments plus épais que ceux des poxvirus. Leur pouvoir infectieux est sensible à l'éther. Le virus de l'*orf* pousse sur plusieurs milieux de culture

cellulaire, notamment sur les cellules amniotiques humaines où il donne comme effet cytopathogène un noyau picnotique et une vacuolisation du cytoplasme. Le pseudocowpoxvirus, responsable des nodules des trayeurs, pousse sur des milieux de culture cellulaire humaine et bovine. Les deux virus sont très proches morphologiquement et sérologiquement.<sup>[25]</sup> Seules les techniques d'hybridation de l'ADN viral peuvent les différencier.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le virus de l'*orf* est responsable de l'ecthyma contagieux des moutons et des chèvres. Cette maladie ubiquitaire affecte principalement les agneaux qui se contaminent directement entre eux ou indirectement dans les pâtures ou par l'intermédiaire d'objets contaminés (mangeoires, clôtures, portes de grange, véhicules...). Les contaminations humaines se font par inoculation directe ou indirecte. La prévalence de la maladie est plus importante au printemps lorsque les agneaux, non immunisés, présentent des papulovésicules labiales et buccales. Les professionnels exposés sont les éleveurs, les vétérinaires, le personnel des abattoirs et les bouchers. De petites épidémies sont également possibles après des fêtes religieuses avec sacrifice d'animaux infectés.<sup>[14]</sup> La meilleure prévention chez l'animal est la vaccination tous les 6 à 8 mois. Après l'infection, l'homme est immunisé, néanmoins des recontaminations sont possibles.<sup>[18]</sup>

Le pseudocowpoxvirus, responsable du nodule des trayeurs, est l'agent d'une maladie contagieuse chronique et récurrente ubiquitaire qui affecte les mamelles des bovidés. La plupart des cas sont sporadiques mais de petites épidémies peuvent survenir. Les contaminations humaines se font par inoculation directe lors de la traite des vaches ou indirectement par l'intermédiaire d'objets souillés. Expérimentalement, il est possible à l'homme de contaminer un autre homme ou un bovidé. La prévention est limitée à l'isolement de l'animal infecté. L'infection entraîne une immunisation durable chez l'homme.

### CLINIQUE

Après une incubation de 5 à 7 jours, se développe une papule rouge ou bleutée, ferme qui augmente progressivement de taille pour former une volumineuse tumeur hémisphérique avec à son sommet une pustule hémorragique ou une bulle ombiliquée puis croûteuse au centre. Le diamètre atteint habituellement 2 à 3 cm. La croûte est entourée d'un rebord blanchâtre ou violacé caractéristique, lui-même entouré par un anneau érythémateux (Fig. 2). La lésion est sensible au début. Les nodules sont uniques ou peu nombreux (quatre ou cinq) et siègent préférentiellement sur les doigts, les mains ou les avant-bras, plus rarement sur le visage. Une lymphangite, des adénopathies satellites ou de la fièvre sont peu fréquentes. La guérison survient spontanément en 3 à 6 semaines sans cicatrice.<sup>[15, 21, 22]</sup> Des formes géantes mimant un granulome pyogénique ou une tumeur maligne ont été décrites chez des patients parfois immunodéprimés (lymphome, LLC). Les formes disséminées papulovésiculeuses ou bulleuses sont exceptionnelles. Une dizaine de jours après le début de l'infection, un érythème polymorphe peut survenir ou une éruption maculopapuleuse moins spécifique.

### EXAMEN HISTOLOGIQUE

Au stade pustuleux, il existe une dégénérescence ballonnisante de l'épiderme avec formation de vésicules multiloculaires. Le derme est le siège d'un infiltrat dense granulomateux avec, au centre, des histiocytes et des macrophages et en périphérie, des lymphocytes et des plasmocytes. Il existe une prolifération vasculaire. Les études ultrastructurales montrent des particules virales dans le cytoplasme des cellules épidermiques ballonnisées et dans les cellules endothéliales des vaisseaux papillaires.<sup>[32]</sup>

### DIAGNOSTIC

Le diagnostic est suspecté devant l'aspect clinique de la lésion et l'histoire d'un contact avec un animal infecté. L'examen en microscopie électronique d'une croûte ou d'une petite biopsie est le





Figure 2 Nodule de l'orf.

meilleur moyen de confirmer le diagnostic. Le liquide de la vésicule qui contient très peu de virus est habituellement négatif. La culture virale est longue et difficile. Les tests sérologiques ne se font pas en pratique courante.

### TRAITEMENT

Le traitement se limite à une antiseptie locale dans le but d'éviter une surinfection. Les lésions régressent spontanément sans cicatrice. Aucun geste supplémentaire n'est indiqué. Dans les formes sévères chez les patients immunodéprimés, le cidofovir local peut être bénéfique.<sup>[12]</sup>

### INFECTIONS À MOLLUSCIPPOXVIRUS

Le molluscum contagiosum est une tumeur cutanée virale bénigne qui touche le plus souvent les enfants et les jeunes adultes. Cette maladie habituellement spontanément régressive est caractérisée cliniquement par la présence de papules perlées, ombiliquées.<sup>[2, 17, 19, 23, 29]</sup>

### VIROLOGIE

Le virus du molluscum contagiosum (MCV) est un volumineux virus de  $320 \times 250$  nm en forme de brique à ADN bicaténaire. Son génome est composé de 180 10<sup>[3]</sup> paires de bases ; 60 % de ses gènes ont une homologie avec les gènes du smallpoxvirus. Parmi les gènes qui lui sont propres, trois codent pour des protéines qui expliquent la tolérance de l'hôte avec notamment la synthèse d'un homologue viral de la chaîne lourde du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, la synthèse d'une chémokine, homologue de la *macrophage inflammatory protein* (MIP) qui inhibe l'inflammation, et la synthèse d'un homologue de la glutathion peroxydase qui protège le virus et les cellules infectées des peroxydes.<sup>[27]</sup> Récemment, la réplication de MCV a été possible dans un modèle expérimental.<sup>[6]</sup> Il n'existe pas de modèles animaux. L'analyse de l'ADN viral a permis d'isoler trois souches de virus, MCV1, MCV2 et MCV3.<sup>[26]</sup> Le type 1 est le plus fréquent, responsable de plus de 85 % des lésions. Il n'existe pas de corrélation entre les manifestations cliniques et le type de virus.

### PATHOGENÈSE ET IMMUNOLOGIE

Le MCV est responsable de tumeurs épidermiques dans lesquelles la réplication virale est limitée au cytoplasme des kératinocytes. L'examen histologique montre un épiderme acanthosique invaginé en lobules piriformes dans le derme. Les cellules infectées disposées dans ces lobules contiennent un très volumineux corps d'inclusion intracytoplasmique de 25 µm, hyalin, éosinophile puis basophile qui résulte de l'agrégation de particules virales et qui augmente en taille avec la progression des cellules vers les couches les plus superficielles. En pressant l'ombilication centrale, une matière blanchâtre s'échappe ; elle contient des kératinocytes remplis d'inclusions caractéristiques. Les cellules de la couche basale se divisent deux fois plus vite que les cellules normales. La synthèse

virale a lieu dans les kératinocytes de la couche de Malpighi et de la couche granuleuse. La réaction inflammatoire dermique est absente ou discrète. Les kératinocytes infectés n'expriment pas les antigènes d'histocompatibilité de classe I et ont des marqueurs d'activation tels que la transferrine ou le facteur de croissance épidermique qui expliquent la persistance des lésions chez les patients immunocompétents. Un déficit de l'immunité cellulaire permet une croissance plus importante des molluscum contagiosum. La plupart des patients développent des anticorps lorsque les lésions sont traitées ou traumatisées. En immunofluorescence, de faibles titres d'anticorps sont présents chez 69 à 89 % des patients ayant des molluscum contagiosum.<sup>[29]</sup>

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le molluscum contagiosum est une maladie exclusivement humaine dont la répartition est mondiale. La contamination est, soit directe interhumaine, soit indirecte par l'intermédiaire d'objets souillés. Une plaie épidermique favorise l'inoculation virale mais l'infection peut survenir sur une peau apparemment intacte. Les cas sont sporadiques ou endémiques, plus fréquents dans les institutions et les communautés pauvres, surpeuplées et avec une mauvaise hygiène. L'incidence est élevée chez les jeunes enfants dans les pays tropicaux avec un pic d'incidence entre 2 et 3 ans aux îles Fidji, entre 1 et 4 ans en République Démocratique du Congo. Aux États-Unis, la prévalence est d'environ 10 %. Dans les pays développés, le pic d'incidence est plus tardif, touchant particulièrement les enfants qui fréquentent les piscines. Chez l'adulte, la transmission sexuelle des molluscum contagiosum est établie. Comme les autres maladies sexuellement transmissibles, leur fréquence a considérablement augmenté, de 11 fois entre 1966 et 1983 aux États-Unis, et de 4 fois entre 1971 et 1987 en Angleterre. Leur présence impose la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles. Les molluscum contagiosum semblent plus fréquents chez les patients atteints de dermatite atopique où des formes particulièrement profuses ont été décrites. Les dermocorticoïdes pourraient jouer un rôle favorisant. Des formes profuses de molluscum contagiosum ont été également décrites chez des patients ayant une sarcoïdose ou chez des patients immunodéprimés (cancer, lymphome, leucémie myéloïde chronique, mycosis fongique, traitement par corticoïde et méthotrexate). Chez les personnes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les molluscum contagiosum sont fréquents avec 5 à 18 % de patients atteints.<sup>[16]</sup> Des molluscum contagiosum géants et polypoides ont été décrits chez les patients au stade de syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). Leur présence chez un patient positif est un marqueur de maladie avancée. Ils sont considérés comme une infection opportuniste. Le nombre et la sévérité des molluscum contagiosum sont inversement proportionnels au nombre de lymphocytes CD4.<sup>[20]</sup>

### CLINIQUE

La période d'incubation après le contact infectant varie de 2 semaines à 6 mois avec une période d'incubation moyenne de 2 à 7 semaines. Les molluscum contagiosum se présentent sous la forme de petites papules perlées, brillantes, hémisphériques de 1 à 5 mm de diamètre (Fig. 3). La matière blanchâtre obtenue en pressant leur ombilication centrale est caractéristique. Les lésions sont généralement multiples, cinq à 20 éléments, en semis ou avec une disposition linéaire. Des formes beaucoup plus profuses ou avec des molluscum contagiosum géants, de plus de 1 cm, peuvent être observées. Dix pour cent des molluscum sont entourés d'une réaction eczématiforme et sont prurigineux. Les molluscum contagiosum régressent habituellement en 2 à 3 mois chez les patients immunocompétents, cependant certaines lésions peuvent persister 3 à 5 ans.<sup>[30]</sup> La distribution dépend du mode de contamination. Chez l'enfant, les lésions prédominent sur le visage, les membres inférieurs et le tronc. Lorsque l'infection est transmise sexuellement, les lésions prédominent dans la région anogénitale. Des atteintes oculaires peuvent être observées avec le plus souvent une atteinte du bord libre des paupières, plus rarement il existe une



Figure 3 Molluscum contagiosum.

atteinte de la conjonctive ou de la cornée. Chez les patients immunodéprimés, les lésions sont souvent multiples, disséminées et réfractaires au traitement ; le visage est souvent atteint.

#### DIAGNOSTIC

Le diagnostic est habituellement facile devant l'aspect clinique des lésions et l'ablation facile à la curette. Dans les cas plus difficiles, l'examen cytologique après coloration du matériel blanchâtre contenu dans les papules montre les corps d'inclusions caractéristiques. L'examen histologique après curetage peut également aider, ainsi que la microscopie électronique dans les cas les plus complexes.

Les principaux diagnostics différentiels sont la varicelle, les verrues, les carcinomes basocellulaires, les kératoacanthomes, les granulomes pyogéniques, l'histoplasmosis et la cryptococcose cutanée.

#### TRAITEMENT

Les lésions régressant spontanément sans cicatrice, un traitement n'est pas indispensable. L'ablation à la curette ou la destruction à l'azote liquide sont les traitements de première intention, habituellement efficaces et peu douloureux. L'application d'un topique anesthésique de contact peut être utile chez les enfants. Les patients doivent éviter la piscine, les sports de contact et éviter de partager le linge de toilette jusqu'à ce que les lésions guérissent. D'autres traitements comme la trétinoïne, l'acide trichloracétique, l'acide lactique, la cantharidine, la podophylline ont été proposés avec une efficacité variable. Certains enlèvent le contenu blanchâtre des papules puis appliquent un agent caustique tel que le nitrate d'argent, la teinture d'iode, ou la podophylline. Les molluscum des patients immunodéprimés sont particulièrement difficiles à traiter et parfois réfractaires à tout traitement. [18] Des améliorations spectaculaires ont été rapportées avec le cidofovir, un analogue de la désoxycytidine monophosphate. [24]

### Infections à tanapoxvirus [7, 9]

Le tanapoxvirus appartient au genre des yatapoxvirus. Il infecte les singes et accidentellement l'homme. Cette infection sévit de manière endémique au Kenya et de façon plus sporadique en République Démocratique du Congo.

La transmission humaine semble se faire par l'intermédiaire de piqûres d'arthropodes.

Cliniquement, la maladie se manifeste de façon aiguë par de la fièvre et une dizaine de lésions papuleuses prurigineuses, indurées, parfois ombiliquées accompagnées d'adénopathies satellites. Les lésions deviennent nodulaires avec un pourtour inflammatoire et mesurent environ 1 cm de diamètre. Puis elles se nécrosent et s'ulcèrent. Habituellement, il s'agit d'une infection bénigne avec guérison des lésions en 6 semaines laissant une cicatrice.

Les diagnostics différentiels sont les infections à monkeypoxvirus et les ulcères tropicaux.

L'infection est immunisante. La vaccination par la vaccine ne protège pas de cette infection.

## Références

- [1] Anonymous. Multistate outbreak of monkeypox, Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 537-540
- [2] Birthistle K, Carrington D. Molluscum contagiosum virus. *J Infect* 1997; 34: 21-28
- [3] Bossi P, Bicaire F. La variole, agent du bioterrorisme. *Presse Méd* 2002; 31: 1813-1817
- [4] Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas-monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339: 556-559
- [5] Breman JG, Henderson DA. Diagnosis et management of smallpox. *N Engl J Med* 2002; 346: 1300-1308
- [6] Buller RM, Burnett J, Chen W, Kreider J. Replication of molluscum contagiosum virus. *Virology* 1995; 213: 655-659
- [7] Crainic R, Nicolas JC. Virologie médicale. Cachan: éditions Médicales Internationales, 1993; 435-444
- [8] Cronin TAJr, Resnik BI, Elgart G, Kerdel FA. Recalcitrant giant molluscum contagiosum in patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 266-267
- [9] Diven DG. An overview of poxvirus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1-14
- [10] Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, Brown F. Classification et nomenclature des virus. Paris: Springer-Verlag, 1994; 95-1065<sup>e</sup> rapport du comité international de taxonomie des virus
- [11] Fulginiti VA. Smallpox (variola). Complications of smallpox vaccination (vaccinia). Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Franck Ausren K, eds. *Dermatology in general medicine* New York: McGraw-Hill, 1993; 2596-2602
- [12] Geerinck K, Lukito G, Snoeck R, De Vos R, De Clercq E, Vanrenterghem Y et al. A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol* 2001; 64: 543-549
- [13] Gentilini M, Duflo B. Médecine tropicale. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1986; 366-370
- [14] Ghislain PD, Dinot Y, Delescluse J. Orf contamination may occur during religious events. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 5Pt1: 848
- [15] Gill MJ, Arlette J, Buchan KA, Barber K. Human orf. A diagnostic consideration?. *Arch Dermatol* 1990; 126: 356-358
- [16] Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Klein RS, Burk PG, Hershenbaum E. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 2Pt1: 210-220
- [17] Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1994; 33: 453-461
- [18] Gourreau JM, Mornet M, Gressin R, Fraisse JC, Gourvil J, Lesoufle C. Orf: recontamination huit mois après l'infection originelle. *Revue de la littérature à propos d'une observation. Ann Dermatol Vénéréol* 1986; 113: 1065-1076
- [19] Highet AS, Kurtz J. Viral infections. Champion RH, Burton JL, Ebling FL, eds. *Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of dermatology* Oxford: Blackwell Scientific Public, 1992; 867-952
- [20] Koopman RJ, van Merriënboer FC, Vreden SG, Dolmans WM. Molluscum contagiosum: a marker for advanced HIV infection. *Br J Dermatol* 1992; 126: 528-529
- [21] Leavell UWJr, McNamara MJ, Mueller R, Talbert WM, Rucker RC, Dalton AJ. Orf: report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *JAMA* 1968; 203: 657-664
- [22] Leavell UWJr, Phillips IA. Milker's nodules. Pathogenesis, tissue culture, electron microscopy, and calf inoculation. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1307-1311
- [23] Lowy DR. Milker's nodules and molluscum contagiosum. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Franck Ausren K, eds. *Dermatology in general medicine* New York: McGraw-Hill, 1993; 2606-2610
- [24] Meadows KP, Tying SK, Pavia AT, Rallis TM. Resolution of recalcitrant molluscum contagiosum virus lesions in human deficiency virus-infected patients treated with cidofovir. *Arch Dermatol* 1997; 133: 987-990
- [25] Nagington J, Tee GH, Smith JS. Milker's nodule virus infections in Dorset and their similarity to orf. *Nature* 1965; 208: 505-507
- [26] Porter CD, Archard LC. Molluscum contagiosum virus. *Encyclopedia of virology* 1994; 848-853
- [27] Senkevich TG, Bugert JJ, Sisler JR, Koonin EV, Darai G, Moss B. Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus: prediction of specific host response-evasion genes. *Science* 1996; 273: 813-816
- [28] Sepkowitz KA. How contagious is vaccinia?. *N Engl J Med* 2003; 348: 439-446
- [29] Shirordaria PV, Matthews RS, Samuel M. Virus-specific and anticellular antibodies in molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 1979; 101: 133-140
- [30] Steffen C, Markman J. Spontaneous disappearance of molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1989; 116: 923-924
- [31] Wienecke R, Wolff H, Schaller M, Meyer H, Plewig G. Cowpox virus infection in an 11-year old girl. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 892-894
- [32] Yeh HP, Soltani K. Ultrastructural studies in human orf. *Arch Dermatol* 1974; 109: 390-392

# Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humains

H. Bocquet  
M. Bagot

**Résumé.** – Les papillomavirus humains (PVH) sont responsables de tumeurs cutanées ou muqueuses extrêmement répandues : verrues, condylomes, papillomes... L'atteinte anogénitale par les PVH est actuellement la plus fréquente des maladies sexuellement transmissibles. Bien que le plus souvent bénignes, les infections induites par les PVH suscitent un intérêt croissant depuis l'avènement des techniques de biologie moléculaire et la découverte du rôle de ces virus dans la genèse de certains cancers.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Papillomavirus ; Verrues ; Épidermodysplasie verruciforme ; Condylomes ; Papulose bowénoïde, néoplasies intraépithéliales anogénitales ; Tumeur de Buschke-Löwenstein

## Introduction

Les papillomavirus sont des virus extrêmement répandus dans la nature. Ils infectent en particulier de nombreux mammifères : homme, bœuf, chien... Ils sont hautement spécifiques d'espèce et sont caractérisés par un tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. Chez l'homme, les papillomavirus humains (PVH) sont responsables de tumeurs bénignes (verrues, condylomes, papillomes) et de lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales) qui peuvent se transformer en carcinomes. [18, 31, 62]

## Virologie

### CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Les papillomavirus sont classés parmi les *Papovaviridae* sur des bases structurales. Ce sont des virus avec un acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire circulaire de 3 à 5.10<sup>6</sup> daltons. Leur capsid est à symétrie cubique et est constitué de 72 capsomères disposés en structure icosaédrique. Ils sont nus c'est-à-dire sans enveloppe et donc résistants dans le milieu extérieur (froid, dessiccation, solvants organiques, détergents). Leur génome est constitué de 8 000 paires de bases. Une dizaine de phases ouvertes de lecture, portées par un seul des deux brins, sont groupées en trois régions E (pour *early*), L (pour *late*) et LCR (pour *long control region*). La région L code pour les protéines de la capsid virale. La région E contient des gènes impliqués dans la réplication de l'ADN viral (E1, E2) et des gènes responsables de la prolifération et de l'immortalisation cellulaire (E6, E7). La région LCR est une région non codante de 0,5 à 1 kb qui contient des éléments régulateurs. Par ailleurs E2 régule l'expression des oncogènes E6 et E7 (Fig. 1). Les protéines codées par E6 et E7 interagissent avec deux protéines cellulaires majeures appartenant à la famille des anti-oncogènes codées par le gène P53 et le gène du

rétinoblastome (Rb). Cette interaction inhibe l'action de ces deux protéines et entraîne la prolifération des cellules infectées. Les PVH sont classés en deux groupes en fonction de leur risque oncogène : les PVH à risque oncogène élevé et les PVH à bas risque (Tableaux 1, 2). Les études de biologie virale ont permis de mieux comprendre les différences essentielles sur le risque de transformation des gènes E6-E7 des PVH à risque élevé et ceux des PVH à bas risque. Les oncoprotéines codées par les phases ouvertes de lecture E6-E7 des PVH 16 et 18 se fixent respectivement à la protéine P53 et au produit du gène de susceptibilité du Rb. La protéine E7 des PVH à bas risque se fixe également à la protéine Rb mais l'affinité de liaison est plus faible que celle de E7 des PVH 16 et 18. [7, 14, 43, 50]

### PATHOGENÈSE

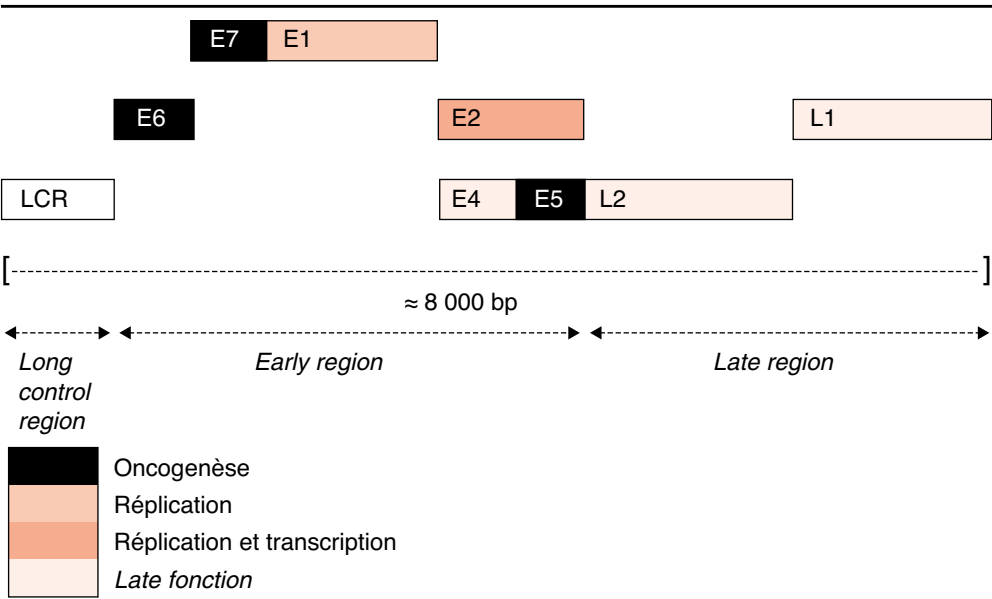
Au moment de l'infection, la particule complète, constituée de l'ADN et de la capsid, adhère à la membrane cytoplasmique et pénètre dans les cellules basales de l'épiderme. L'ADN viral atteint le noyau. Les PVH peuvent rester à l'état latent sous la forme d'épisomes multiples dans les cellules basales de l'épiderme. La réplication virale a lieu dans les cellules suprabasales où plusieurs copies sont synthétisées. La production des protéines de la capsid et l'assemblage des virions n'ont lieu que dans les couches superficielles de l'épiderme. La multiplication des papillomavirus est étroitement liée aux étapes de la différenciation terminale des kératinocytes. Ainsi la multiplication des PVH dans des cultures cellulaires est extrêmement difficile. Des modèles récents permettent cependant de le faire à condition de faire varier la différenciation épithéliale par divers artifices de culture. [23] La réplication virale s'accompagne d'un effet cytopathogène avec l'accumulation du produit du gène viral E4 pour les verrues associées à PVH 1 ou avec l'apparition de koilocytes pour les lésions génitales. Dans les lésions précancéreuses et cancéreuses induites par certains PVH, l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte, ce qui est possible après activation de plusieurs gènes de la région E en particulier E6-E7. La maturation cellulaire est alors fortement perturbée et la production de virus est faible ou nulle. [7, 50]

### CLASSIFICATION

Plus de 90 PVH sont actuellement caractérisés et leur nombre ne cesse de croître. Contrairement aux autres virus, les techniques

H. Bocquet (Ancien chef de clinique-assistante)  
M. Bagot (Professeur des Universités, praticien hospitalier)  
Service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.





**Figure 1** Schéma linéaire du génome des papillomavirus (d'après<sup>62</sup>). LCR : long control region.

**Tableau 1. – PVH cutanés et associés à l'épidermodysplasie verruciforme (d'après<sup>43</sup>)**

PVH cutanés	
myrmécie	1
verrues vulgaires	2, 4, 29, 75*, 76*, 77*
verrues planes	3, 10, 28,
verrues intermédiaires	10, 26**, 27**, 28, 29
verrues des bouchers	7
maladie de Bowen	34
kératoses actiniques	36
kératoacanthome (un seul cas)	37
mélanome (un cas)	38
carcinome spinocellulaire	41, 48*
lésions précancéreuses	49
papillome maxillaire inversé	57
kyste épidermoïde plantaire	60
verrue myrmécie kystique	63
verrues pigmentées	65
PVH spécifiques de l'épidermodysplasie verruciforme	
lésions bénignes	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 36, 46, 47, 49, 59
cancers	5, 8, 20, 47

PVH : papillomavirus humain. \*: chez les patients immunodéprimés ; \*\*: surtout chez les patients immunodéprimés.

**Tableau 2. – PVH muqueux à bas et haut risque oncogène (d'après<sup>43</sup>)**

PVH à bas risque	
condylomes muqueuse génitale	6,11, 54
néoplasie intraépithéliale anogénitale	34, 40, 42, 43, 57, 59, 61, 62, 64, 67, 68, 69
papulose bowénoïde	34, 55
papillome vulvaire	42, 70
hyperplasie vulvaire	43
condylomes anogénitaux	44
néoplasie intraépithéliale anale	71, 74
muqueuse orale : maladie de Heck	13, 32
papillomes oraux (immunodéprimés)	72, 73
PVH à haut risque	
cancer anogénital	16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 66, 69
néoplasie intraépithéliale anogénitale	35, 39, 45, 52, 56, 58, 69
néoplasie intraépithéliale et cancers génitaux	51
cancers oraux et laryngés	30

Les caractères gras indiquent les papillomavirus (PVH) avec un potentiel oncogène plus important.

d'hybridation moléculaire de l'ADN viral sont utilisées pour leur typage. Leur classification se fait en fonction de leur génotype et non en fonction de leur sérotype. Par convention, un nouveau type

de papillomavirus est décrit lorsqu'il existe plus de 10 % de différence dans les séquences nucléotidiques des gènes précoces E6, E7 et du gène tardif L1 par rapport aux virus déjà connus. <sup>[14]</sup>

Chaque type de papillomavirus a un tropisme particulier. Ainsi la plupart des PVH peuvent être classés dans une des trois catégories suivantes : virus à tropisme cutané, virus à tropisme cutané de l'épidermodysplasie verruciforme, virus à tropisme muqueux oncogènes ou non. Certains PVH sont très proches en hybridation et produisent des lésions cliniques identiques. Cette classification des virus en fonction de leur tropisme n'exclut pas que certains virus à tropisme essentiellement cutané puissent être trouvés dans des lésions muqueuses et inversement. Le pouvoir pathogène des différents virus est résumé dans les Tableaux 1 et 2.

DÉTECTION DES PVH

En microscopie électronique, des particules virales sont détectées au sein des lésions. Elles sont présentes en grande quantité dans les verrues plantaires. Les verrues planes en contiennent moins et les verrues vulgaires encore moins ; 50 % des condylomes contiennent des particules virales alors qu'elles sont absentes des dysplasies avancées et des carcinomes. Les méthodes d'immunohistochimie qui mettent en évidence les antigènes de la capside à l'aide d'anticorps spécifiques du PVH sont peu employées car moins sensibles que les techniques de biologie moléculaire. Plusieurs techniques de biologie moléculaire sont utilisées. La technique de *southern blot* permet de détecter l'ADN viral, le type et de préciser si le génome viral est intégré ou non dans le génome de la cellule hôte. Cette méthode sensible et spécifique est longue et ne permet pas de détecter de nouveaux types de PVH. La technique du *dot blot* et du *reverse blot* sont des techniques plus rapides que la précédente mais ont une sensibilité inférieure. L'hybridation in situ sur coupes permet de préciser la position profonde de l'intégration virale et de quantifier l'importance de cette intégration. C'est une méthode reproductible mais beaucoup moins sensible que le *southern blot*. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est la méthode la plus sensible et la plus utilisée. Elle permet de détecter une seule copie de génome viral au sein de 10 <sup>[5]</sup> cellules.

Infections cutanées à papillomavirus : verrues

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les verrues sont des tumeurs bénignes fréquentes touchant entre 7 et 10 % de la population. Elles sont particulièrement fréquentes chez



**Figure 2** Verrues vulgaires.

les enfants avec un pic d'incidence entre 9 et 15 ans selon les pays. En France, les verrues vulgaires sont les plus fréquentes (56,8 %) devant les myrmécies (18,8 %), les verrues planes (8,8 %), les verrues filiformes (6 %) et les verrues plantaires en mosaïque (4,7 %). La transmission est directe ou indirecte par l'intermédiaire des squames infectées. Elle est favorisée par les microtraumatismes et la fréquentation des piscines, des clubs de sport ou des bains publics. La période d'incubation est mal connue, estimée à quelques semaines à plus de 1 an. [41]

### CLINIQUE

Il existe plusieurs formes cliniques, chaque forme étant préférentiellement associée à certains types de PVH.

#### ■ Verrues vulgaires

Elles sont très répandues surtout chez l'enfant. Ce sont des tumeurs épidermiques papillomateuses et kératosiques à limite nette, à surface grisâtre rugueuse dont la taille varie de 1 à plusieurs millimètres (Fig. 2). Elles peuvent confluer et former des lésions plus importantes. Elles touchent préférentiellement le dos des mains et des doigts, mais peuvent siéger n'importe où sur le tégument. Les lésions peuvent être uniques ou multiples. Un phénomène de Koebner peut être présent avec l'apparition de verrues aux sites de traumatismes. Les localisations périunguérales ou sous-unguérales sont souvent fissurées et douloureuses et entraînent parfois une dysmorphie de l'ongle. Les PVH associés sont de types 2 et 4.

#### ■ Verrues planes

Ce sont de petites papules à surface lisse, à peine saillantes, de 3-4 mm de diamètre, de couleur rose pâle ou chamois. Elles sont localisées préférentiellement sur le visage, les avant-bras et les mains (Fig. 3). Les PVH de types 3, 10, 28 leur sont associés. Lorsqu'elles sont disséminées, d'autres signes cliniques en faveur d'une épidermodysplasie verruciforme doivent être cherchés.

#### ■ Verrues plantaires

Elles peuvent réaliser deux tableaux cliniques différents, soit celui de *myrmécies* soit celui de verrues plantaires en *mosaïque*. Les myrmécies sont des tumeurs profondes, endophytiques, douloureuses qui siègent aux points d'appui. Elles se présentent sous forme d'une hyperkératose localisée sans relief qu'il est souvent difficile de différencier d'un durillon. L'ablation de la formation cornée superficielle fait apparaître une zone arrondie translucide marquée de ponctuations noirâtres hémorragiques évocatrices. Elles sont associées à PVH 1. Les verrues plantaires en mosaïque sont des verrues plus superficielles, plus étendues, légèrement en relief, indolores, qui siègent en général en dehors des points d'appui (Fig. 4). Elles sont associées à PVH 2.

#### ■ Papillomes verruqueux

Ce sont des verrues filiformes et digitiformes du visage et du cou qui peuvent être disséminées par le rasage.



**Figure 3** Verrues planes de la barbe.



**Figure 4** Verrues plantaires.

#### ■ Autres

Les kystes épidermoïdes à inclusion ou papillomes kystiques (*plantar epidermoid cyst*) et les verrues plantaires avec conservation des dermatoglyphes, plus récemment individualisés, sont des lésions associées à PVH 60. [21, 33]

### EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'image histologique caractéristique des verrues est la vacuolisation des kératinocytes de la couche granuleuse et des couches supérieures de l'épiderme, associée souvent à des inclusions basophiles composées de particules virales et à des inclusions éosinophiles contenant une kératine anormale. [19, 32]

Les myrmécies liées à PVH 1 sont des tumeurs endophytiques caractérisées par une hyperacanthose, une papillomatose et une hyperkératose très marquée avec une parakératose abondante. L'image histologique la plus caractéristique est la présence de volumineuses inclusions éosinophiles cytoplasmiques et parfois nucléaires dont la taille augmente avec la progression vers la couche cornée. Il existe une clarification du cytoplasme et une involution progressive du noyau avec accumulation de protéines virales. Les inclusions éosinophiles correspondent à l'accumulation du produit du gène E4 du PVH 1.

Les verrues liées à PVH 2 (verrues vulgaires, en mosaïque et filiformes) sont plus ou moins exophytiques avec hyperacanthose et papillomatose marquées et des foyers de parakératose au sommet des papilles. L'effet cytopathogène caractéristique est la clarification cytoplasmique périnucléaire progressive avec vacuolisation multifocale et la présence de très nombreux grains métachromatiques de kératohyaline dans les cellules de la couche granuleuse. Les virions intranucléaires sont peu nombreux.

Les verrues vulgaires liées à PVH 4 ont un aspect plus endophytique. Dans les couches granuleuse et épineuse, il existe de larges cellules vacuolisées avec un noyau excentré en forme de

croissant. Ces cellules sont isolées dans les couches profondes et regroupées dans les couches les plus superficielles. Elles sont surmontées dans la couche granuleuse par des cellules qui contiennent de nombreux grains très fins de kératohyaline.

Les verrues liées à PVH 7 sont exophytiques. Les cellules vacuolisées sont isolées ou groupées, avec un noyau central et sans granule de kératohyaline.

Dans les verrues planes liées à PVH 3, l'hyperacanthose est modérée et la papillomatose peu marquée. Il existe une vacuolisation périnucléaire des kératinocytes des couches épineuse et granuleuse avec un noyau basophile, picnotique, central en « œil d'oiseau ». Il n'y a pas de granule de kératohyaline. La couche cornée est en « filet de basket » avec très peu de parakératose. Les particules virales sont en nombre variable dans le noyau.

Dans les papillomes kystiques et les verrues liés à PVH 60, il existe une hyperkératose avec ou sans parakératose, une vacuolisation et des corps d'inclusion intracytoplasmiques éosinophiles refoulant le noyau en périphérie dans les cellules des couches granuleuse et épineuse. [21, 33]

### ÉVOLUTION

La régression spontanée des verrues est la règle, la disparition d'environ deux tiers des verrues des enfants étant observée après 2 ans de suivi. [45] Les verrues planes régressent avec des signes cliniques d'inflammation (prurit, érythème, œdème et halo dépigmenté). Les autres verrues planes du corps peuvent régresser en même temps ce qui évoque une réaction systémique. À l'examen histologique, il existe un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dans le derme papillaire avec une spongiose, une exocytose de cellules mononucléées et une nécrose kératinocytaire suggérant une réaction immunitaire à médiation cellulaire. [4] Les verrues vulgaires et plantaires ne deviennent pas inflammatoires lorsqu'elles régressent. Leur disparition est souvent précédée par un brunissement correspondant à des vaisseaux thrombosés. L'examen histologique montre une thrombose des vaisseaux intra- et périlésionnels suggérant un infarctus, sans infiltrat lymphocytaire.

### TRAITEMENT

L'approche thérapeutique des verrues dépend du type, du nombre et de la durée des verrues ainsi que de l'âge, du statut immunitaire et des désirs du patient. Le taux élevé de régression spontanée notamment chez l'enfant explique que l'abstention thérapeutique soit l'un des choix possibles. [58] La base du traitement repose sur la destruction physique des cellules infectées. L'existence de multiples modalités thérapeutiques reflète l'efficacité médiocre des traitements proposés avec un taux moyen de guérison à 3 mois entre 60 et 70 %. Les traitements les plus utilisés sont la cryothérapie et les préparations à base d'acide salicylique. [59, 61]

La *cryothérapie* par l'azote liquide (- 196 °C) est utilisée pour les verrues en monothérapie ou associée à des agents kératolytiques. L'azote liquide est appliqué à l'aide d'un Coton-Tige® ou d'un cryostat sur la verrue jusqu'à ce qu'un halo de glace soit visible autour de la circonférence de la verrue, ce qui demande 5 à 30 secondes en fonction du site et de la taille de la verrue. À 3 mois, après un traitement par cryothérapie toutes les 3 semaines associée à un kératolytique local, 42 % des patients sont guéris. Le taux de guérison est moins important lorsque les verrues sont présentes depuis longtemps ou si le diamètre de la verrue est important. Pour les verrues plantaires, l'exérèse de l'hyperkératose en regard permet d'augmenter significativement le taux de guérison de 39 % à 75 % contrairement aux verrues des mains. [6] L'azote liquide appliqué toutes les semaines ou tous les 15 jours est aussi efficace que son application toutes les 3 semaines. En revanche le délai de guérison est d'autant plus rapide que le délai est court, ce qui permet une meilleure observance du traitement. Le pourcentage de guérison dépend du nombre de traitements et non du délai entre les applications. [10] Les principaux effets secondaires sont la douleur et l'apparition d'une bulle.

La cryothérapie avec de la neige carbonique (- 79 °C) est actuellement moins utilisée. Les sprays à base de diméthyléther propane (- 57 °C) sont intéressants par leur facilité d'application à domicile ; une seule étude randomisée valide cette indication mais la température obtenue dans les tissus ne semble pas assez basse pour permettre une nécrose cellulaire (0 °C après 40 secondes d'application).

Les *préparations à base d'acide salicylique* associé ou non à de l'acide lactique induisent des taux de guérison comparables à ceux de la cryothérapie avec 67 % des patients avec des verrues des mains et 84 % de ceux avec des verrues plantaires guéris à 12 semaines. [11] Les applications doivent être quotidiennes après avoir gratté l'hyperkératose en regard. La peau périlésionnelle doit être protégée pour ne pas être irritée. La pénétration dans l'hyperkératose est favorisée par l'occlusion.

L'*acide au glutaraldéhyde* est proposé dans le traitement des verrues plantaires mais il peut être responsable de nécrose cutanée, l'*acide rétinoïque* et l'*acide trichloracétique* dans celui des verrues planes du visage. Des applications de *nitrate d'argent* en crayon sont quelquefois utilisées.

La destruction chirurgicale par *électrocoagulation* ou *laser CO<sub>2</sub>* ou à *colorant pulsé* nécessite une anesthésie locale et 2 à 3 semaines pour cicatriser. Il existe un risque important de cicatrice douloureuse invalidante. Un masque doit être utilisé en raison des particules virales vaporisées et en suspension dans l'air. Le laser CO<sub>2</sub> peut être utile pour traiter les verrues résistantes aux traitements classiques chez les patients immunodéprimés.

Les chimiothérapies locales ont également été utilisées. La *podophylle* est moins efficace sur la peau que sur les muqueuses. Le *5-fluorouracile* en pommade est indiqué pour les verrues planes. La *bléomycine* en injection intralésionnelle doit être faite avec précaution en raison du risque de nécroses cutanées.

## Épidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie génétique caractérisée par une susceptibilité anormale à certains types de PVH qui sont habituellement inoffensifs dans la population générale. Elle se manifeste dès l'enfance par des verrues planes disséminées, des lésions ressemblant à un pityriasis versicolor et des plaques érythémateuses. Une transformation maligne survient chez 30 à 60 % des patients. [44] Des cancers cutanés se développent à l'âge adulte et siègent en peau photoexposée, ce qui évoque le rôle cocarcinogène important des rayons ultraviolets. Il existe par ailleurs un déficit immunitaire spécifique envers les PVH liés à l'épidermodysplasie verruciforme. [42, 43]

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle. La transmission est habituellement autosomique récessive bien que des cas autosomiques dominants et liés à l'X aient été décrits. Bien que le gène spécifique de l'épidermodysplasie verruciforme ne soit pas encore connu, deux gènes de susceptibilité ont été trouvés, l'un sur le chromosome 17 et l'autre sur le chromosome 2, tous deux dans des régions contenant un des gènes de susceptibilité du psoriasis. Plus de 20 types de PVH sont caractéristiques de l'épidermodysplasie verruciforme. Les patients sont habituellement infectés par plusieurs types de PVH différents. Les types 5, 8 et 47 sont hautement oncogènes, retrouvés dans plus de 90 % des carcinomes des épidermodysplasies verruciformes. Les types 14, 20, 21 et 25 ont un faible pouvoir oncogène et sont détectés le plus souvent dans les lésions bénignes. Les PVH 3 et 10 ne sont pas spécifiques de l'épidermodysplasie verruciforme ; ils sont également associés à des verrues planes dans la population générale. Une plus grande incidence des infections par les PVH de l'épidermodysplasie verruciforme est rapportée chez les patients immunodéprimés, notamment les greffés rénaux, les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients cancéreux avec un profond déficit immunitaire.



### CLINIQUE

Les premières lésions cutanées apparaissent entre 4 et 8 ans et durent toute la vie. L'atteinte est limitée à la peau. Les lésions sont très polymorphes. Les verrues planes disséminées prédominent sur les mains, les membres inférieurs et sur le visage. Des macules squameuses dépigmentées ou avec une pigmentation brune ressemblant au pityriasis versicolor sont présentes sur le thorax. Il existe également des plaques plus infiltrées dont la couleur varie du rose terne au violet. Les lésions dysplasiques et les cancers cutanés surviennent après 30 ans, le plus souvent dans les zones photoexposées, sous forme de kératoses actiniques et de maladies de Bowen. Les tumeurs évoluent lentement ou parfois très rapidement et sont destructives localement. Les carcinomes spinocellulaires se développent sur une ou plusieurs lésions dans environ 20 % des cas. Les métastases sont rares si des cocarcinogènes ne sont pas utilisés pour le traitement.

### EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'aspect histologique le plus caractéristique est la clarification des cellules dès les couches suprabasales avec la présence de grains de kératohyaline irrégulièrement distribués dans les couches superficielles de l'épiderme. La couche cornée est lâche et a un aspect de « filet de basket ». Les particules virales sont présentes dans les cellules de Malpighi mais aussi dans les cellules basales. Dans les lésions précancéreuses et les tumeurs malignes, l'effet cytopathogène disparaît et l'image histologique est celle d'une maladie de Bowen ou d'un carcinome spinocellulaire avec de monstrueuses cellules dyskératosiques.

### RÔLE DU DÉFICIT IMMUNITAIRE

Les patients ayant une épidermodysplasie verruciforme ont un déficit spécifique de l'immunité cellulaire avec une diminution de la cytotoxicité *natural killer* (NK) et de la prolifération des lymphocytes T en présence de kératinocytes exprimant les PVH-épidermoplasie verruciforme. Il existe aussi un déficit de l'immunité cellulaire non spécifique avec une anergie cutanée constante aux sensibilisants de contact (dinitrochlorobenzène). Un déficit fonctionnel des cellules de Langerhans présentant l'antigène est possible. Plusieurs études suggèrent que certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II pourraient être responsables d'une mauvaise présentation des antigènes viraux, entraînant une immunotolérance spécifique.

Les ultraviolets B sont un facteur de risque important de cancer cutané par l'immunosuppression locale et systémique qu'ils induisent. Un des médiateurs de cette immunosuppression locale est l'acide urocanique *cis* isomérique qui est trouvé en très grande quantité chez les patients avec une épidermoplasie verruciforme. Le *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$ , le *transforming growth factor* (TGF)  $\beta$ 1 et d'autres cytokines immunosuppressives semblent jouer un rôle dans ce déficit spécifique du système immunitaire envers les kératinocytes infectés par PVH-épidermoplasie verruciforme. Par ailleurs la très lente croissance des tumeurs et leur faible pouvoir métastatique pourraient être expliqués en partie par une augmentation de l'expression de VLA-6.

### DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

L'acrokératose verruciforme est très proche cliniquement avec des papules à type de verrues planes, souvent coalescentes en regard des articulations métacarpophalangiennes, du dos des mains et des pieds. L'examen histologique ne montre pas de vacuolisation. Dans le lichen plan, les papules sont roses ou violines, prurigineuses et souvent associées à des lésions muqueuses. L'examen histologique montre un infiltrat lymphocytaire.

### TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'épidermodysplasie verruciforme. Les patients doivent impérativement se protéger des UV dès leur plus jeune âge. La radiothérapie est formellement

contre-indiquée. L'association de l'interféron et des rétinoïdes n'a qu'un effet partiel. L'association de l'acide rétinoïque à l'interféron ou aux analogues de la vitamine D peut être tentée dans les carcinomes avancés.

## Infections anogénitales à papillomavirus

Les infections anogénitales à PVH sont en augmentation et représentent à l'heure actuelle la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente. Le rôle favorisant de certains PVH dans la survenue des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du pénis est maintenant bien établi, ce qui en fait un problème de santé publique. Les lésions étant multifocales et de transmission sexuelle, elles imposent un examen génital complet du sujet atteint et de son/sa partenaire et la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence des infections génitales à PVH est difficile à connaître. En effet les lésions infracliniques sont beaucoup plus fréquentes que les lésions patentes. Aux États-Unis, la prévalence estimée chez les hommes et les femmes de 15 à 49 ans est de 1 % pour les condylomes, 4 % pour les infections infracliniques à PVH détectées par cytologie ou colposcopie et de 10 % pour les infections infracliniques détectées par amplification de l'ADN ou de l'acide ribonucléique (ARN).<sup>[36]</sup> Deux tiers des patients ont entre 15 et 30 ans. Le principal facteur de risque est le nombre de partenaires sexuels.<sup>[16, 20]</sup> La période d'incubation varie de 3 semaines à 8 mois avec une incubation moyenne de 2,8 mois. Le risque de contamination est élevé puisque des condylomes apparaissent chez 64 % des partenaires sexuels de patientes atteintes après 9 mois.<sup>[49]</sup> Lorsque les partenaires sexuels des femmes ayant une infection à PVH sont examinés, 49 à 94 % d'entre eux présentent des lésions cliniques ou infracliniques.<sup>[60]</sup> La circoncision diminue le risque d'infection à PVH du pénis et diminue également le risque de cancer du col chez la partenaire.<sup>[13]</sup> Les lésions sont moins contagieuses si elles sont présentes depuis longtemps.

Chez l'enfant, les condylomes anogénitaux sont peu fréquents. Les séries rapportées ne dépassent pas quelques cas. La transmission peut être sexuelle ou non. La transmission du PVH pendant la délivrance à partir des lésions de la filière génitale est considérée comme la principale source d'infection des enfants de moins de 2 ans. Plusieurs cas ont été rapportés après auto-inoculation, infection accidentelle d'une plaie par des verrues cutanées, ou par contamination indirecte par du linge ou des objets souillés sans contact sexuel. Les arguments qui plaident pour une transmission non sexuelle sont l'absence d'autres signes cliniques d'abus, la localisation des lésions en peau kératinisée, la ressemblance aux verrues vulgaires et le jeune âge. La longue période d'incubation, la possibilité d'infection infraclinique et la difficulté de poser le diagnostic d'abus sexuel en font un problème difficile et délicat.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Environ 30 types de PVH ont un tropisme muqueux. La plupart des lésions génitales sont associées aux PVH de types 6, 11, 16, 18, 31, 33 et 45. Les PVH sont communément classés en deux groupes : de bas risque et de haut risque oncogène. Les infections par PVH 6 et 11 donnent des condylomes qui sont considérés comme bénins et « à bas risque » à cause de la faible association avec une progression vers un cancer invasif. En revanche, les PVH 16, 18, 31, 33 et 45 sont fréquemment associés aux lésions squameuses intraépithéliales persistantes et progressives et ont un haut risque de développement de cancer cervical invasif. L'ADN de ces PVH de haut risque est souvent trouvé intégré dans le génome cellulaire des cellules tumorales et maintient l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7. Ces oncoprotéines qui interagissent avec les protéines p53 et pRb

dérégulent la prolifération et la différenciation cellulaire et contribuent au phénotype hyperplasique caractéristique des lésions précancéreuses. Cependant, la transformation de ces lésions vers un cancer invasif demande 10 à 20 ans, avec une augmentation progressive de la sévérité de la dysplasie due à la persistance du génome viral dans les cellules infectées. Contrairement à la muqueuse du col utérin et de la marge anale, la vulve est beaucoup plus résistante aux infections par les PVH oncogènes que la muqueuse du col utérin.

### CONDYLOMES

Les condylomes anogénitaux peuvent être visibles à l'œil nu ou mis en évidence après un test à l'acide acétique et un examen à la loupe (colposcopie, péniscopie).

Trois formes cliniques ont été décrites.

#### ■ **Condylomes acuminés ou végétations vénériennes**

Ce sont des masses charnues, roses ou rouge vif, molles à surface hérissée de petites verrucosités plus ou moins kératosiques. Les lésions peuvent être isolées ou confluentes et former des tumeurs de grande taille en « chou-fleur ». Sur les épithéliums kératinisés comme le fourreau de la verge, le pubis ou le périnée, les condylomes peuvent prendre l'aspect de verrues vulgaires, verruqueuses et kératosiques ou celui de kératoses séborrhéiques. Les PVH non oncogènes de types 6 et 11 sont isolés dans environ 90 % des condylomes acuminés.<sup>[66]</sup>

#### ■ **Condylomes papuleux**

Ce sont des papules rosées ou pigmentées, lisses ou kératosiques, isolées ou en nappe qui blanchissent à l'acide acétique à 5 %. Ils siègent sur le versant cutané des organes génitaux externes ou sur le gland. Leur aspect en colposcopie est caractéristique avec une surface micropapillaire et des ponctuations vasculaires. Les papules érythémateuses, leucoplasiques ou pigmentées imposent une biopsie ; en effet leur aspect histologique est souvent atypique ; ces lésions contiennent des PVH oncogènes, le plus souvent 16, moins souvent 18, 31, 33, 35 et 39. Les papules non pigmentées de couleur chair ont, en revanche, une histologie bénigne et contiennent des PVH 6 et 11.

#### ■ **Condylomes plans**

Ce sont des macules rosées ou rouges, parfois invisibles à l'œil nu et mises uniquement en évidence par un test à l'acide acétique à 5 %. Ils siègent de préférence sur les muqueuses. Ces lésions nécessitent une biopsie ; en effet, il s'agit soit de condylomes soit de néoplasies intraépithéliales.

Les condylomes prédominent dans les régions humides. Chez l'homme, la face interne du prépuce, le sillon et le frein balanopréputial sont le plus souvent atteints, mais aussi le gland, le fourreau ou le méat urétral. Chez la femme, les lésions sont souvent multifocales et infracliniques ce qui impose un dépistage génital complet avec notamment des frottis cervicaux, une colposcopie et des biopsies dirigées pour éliminer une néoplasie intraépithéliale associée. Une néoplasie cervicale intraépithéliale est associée aux condylomes génitaux dans 8 % des cas. Les principales localisations des condylomes chez la femme sont la muqueuse vulvaire et la partie postérieure du vestibule. L'atteinte du vagin, du col utérin et du périnée est moins fréquente. Dans tous les cas, la région anale doit également être examinée.

L'examen histologique d'un condylome montre une hyperplasie épidermique sans atypie avec une hyperacanthose, une hyperpapillomatose, une maturation cellulaire normale sans mitose. Dans les couches les plus superficielles de l'épiderme, il existe de grosses cellules rondes avec une grande zone claire périnucléaire et un noyau central, semblables aux koilocytes du col utérin.

### PAPULOSE BOWÉNOÏDE

Le terme de papulose bowénoïde est utilisé depuis 1970 pour désigner des papules multifocales souvent pigmentées de la région anogénitale d'allure bénigne avec une image histologique de



**Figure 5** Papulose bowénoïde vulvaire.

carcinome in situ, indistinguishable de la maladie de Bowen.<sup>[43, 48]</sup> La papulose bowénoïde survient chez des adultes jeunes actifs sexuellement. Les papules sont pigmentées rouge violine ou brunes, de quelques millimètres de diamètre, souvent coalescentes en nappe avec une surface lisse, veloutée. Les lésions sont polymorphes dans leur aspect et leur couleur (Fig. 5). Chez la femme, elles siègent sur les petites et grandes lèvres, le clitoris, les plis inguinaux et la région périanale. Leur distribution bilatérale est caractéristique. Chez l'homme, les papules siègent sur le gland, le pénis et le prépuce. L'examen histologique montre des images de dysplasie sévère avec une hyperplasie épidermique, une maturation anormale sur toute la hauteur de l'épiderme, de nombreux noyaux volumineux et des mitoses anormales. Des koilocytes peuvent être présents dans les couches superficielles. En biologie moléculaire, les PVH 16 ou 18 sont le plus souvent mis en évidence dans les lésions. L'évolution est bénigne à court et à moyen terme avec des régressions spontanées après quelques mois ou des évolutions prolongées. L'évolution vers un carcinome est rare : quatre sur 102 patients suivis pendant 1 à 15 ans. La papulose bowénoïde impose en revanche, chez la patiente elle-même ou chez la partenaire d'un patient atteint, la recherche d'une néoplasie in situ du col utérin à laquelle elle est associée dans 35 % des cas.

### NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES ANOGÉNITALES À PAPILLOMAVIRUS

Les néoplasies intraépithéliales anogénitales liées aux PVH désignent l'ensemble des états dysplasiques des muqueuses anogénitales considérés comme des états précancéreux. Si le risque de transformation néoplasique de certaines lésions liées aux PVH est bien établi pour les lésions du col utérin et celles de l'anus, il est moins important pour les lésions vulvaires et péniennes car il n'existe pas de zone de jonction entre deux épithéliums.

#### ■ **Néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN)**

Par analogie avec les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN), les VIN sont classées en trois catégories : VIN I, II et III lorsque la dysplasie et les atypies cellulaires sont confinées respectivement au tiers inférieur, aux deux tiers inférieurs et à l'ensemble de l'épiderme. Cliniquement, les lésions se présentent sous forme de papules ou de macules, mieux vues après application d'acide acétique. Il existe une assez bonne corrélation histoclinique puisque



90 % des lésions exophytiques n'ont pas d'image histologique de dysplasie contrairement aux lésions papuleuses où une image de dysplasie sévère est présente dans 55 % des cas. Les VIN II et III ou VIN de haut grade contiennent habituellement des PVH à haut risque oncogène, le plus souvent PVH 16, et sont associées dans 35 % des cas à un CIN. Les VIN de haut grade peuvent progresser vers un carcinome vulvaire mais le risque à court et moyen terme est faible contrairement au risque de transformation des CIN. La vulve est beaucoup plus résistante aux infections par les PVH oncogènes que la muqueuse du col utérin. Toutes les femmes avec un VIN doivent avoir un examen gynécologique à la recherche d'un CIN. [43]

### ■ Néoplasies intraépithéliales péniennes (PIN)

Des PIN sont détectées chez 65 % des partenaires sexuels de femmes ayant un CIN. [3] Les lésions sont infracliniques dans la moitié des cas, visibles seulement après application d'acide acétique. Les macules sont plus fréquentes à la face interne du prépuce et les papules leucoplasiques ou pigmentées sur le fourreau. L'examen histologique montre des images de dysplasie plus ou moins sévère (PIN I à III). Des PVH à haut risque oncogène sont détectés dans 75 % des PIN I, 93 % des PIN II et 100 % des PIN III. [2] La sévérité de la dysplasie semble progresser avec l'âge, les lésions de bas grade étant trouvées chez des hommes plus jeunes de 7 ans que ceux avec une dysplasie de haut grade et plus jeunes de 20 ans que ceux avec un carcinome. La fréquence des cancers de la verge est cependant plus faible que celle des cancers cervicaux. Ces lésions infracliniques sont un réservoir de PVH mais le traitement de ces lésions ne diminue pas le taux de récurrence chez leur partenaire. [39]

### ■ Néoplasies intraépithéliales anales (AIN)

Les PVH sont également impliqués dans la survenue des cancers anaux. Ainsi dans une étude chez 152 femmes, 19 % des femmes avec un CIN de grade III avaient une AIN. La fréquence des AIN était plus élevée chez les femmes qui avaient des néoplasies intraépithéliales multifocales (57 %) que chez celles ayant une atteinte cervicale isolée (7 %). [55] Le risque de développer un cancer anal ou périanal est multiplié par 3 lorsque la sérologie PVH 16 est positive et par 4 lorsque celle de PVH 18 est positive. [9]

## TUMEUR DE BUSCHKE-LÖWENSTEIN

La tumeur de Buschke-Löwenstein, ou condylome acuminé géant, est une prolifération verruqueuse géante de la région anogénitale dont les risques évolutifs sont l'envahissement local et la transformation maligne. Le potentiel évolutif local agressif a conduit certains auteurs à l'inclure dans les carcinomes verruqueux. Initialement décrite sur la verge, la tumeur de Buschke-Löwenstein atteint plus rarement la vulve et la région périanales. Elle est responsable de 5 à 24 % des carcinomes de la verge. La tumeur de Buschke-Löwenstein de la verge survient principalement chez des hommes non circoncis et dans deux tiers des cas de moins de 50 ans. Elle débute par des condylomes dans le sillon balanopréputial qui s'étendent pour former une tumeur bourgeonnante en « chou-fleur » qui détruit les structures normales (Fig. 6). L'examen histologique montre une hyperpapillomatose endo- et exophytique, une hyperacanthose, un épithélium bien différencié, régulier, sans anomalies cytonucléaires. Dans les couches superficielles, il existe des koilocytes. La membrane basale est respectée. La benignité histologique qui contraste avec l'importance clinique de la tumeur permet d'affirmer le diagnostic. La transformation maligne sous forme de carcinome micro-invasif ou de carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié invasif peut survenir et rend nécessaire l'examen histologique avec coupes en série de la totalité de la pièce opératoire. Dans plusieurs observations, les PVH de type 6 ou 11 ont été mis en évidence. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale complète. Les récurrences locales sont fréquentes. En cas de transformation maligne, les métastases, en majorité locales, sont rares. [1, 56]



**Figure 6** Tumeur de Buschke-Löwenstein.

## TRAITEMENT

Le traitement des condylomes anogénitaux est souvent décevant pour le malade et le médecin pour plusieurs raisons : l'efficacité des divers traitements varie entre 20 et 80 %, un tiers des malades récidivent dans les 6 mois, les effets secondaires et les coûts des traitements sont importants. [17, 64] De plus, aucun des objectifs traditionnels du traitement des maladies sexuellement transmissibles bactériennes n'est atteint avec les PVH. [38, 60, 63] En effet, l'infection à PVH n'est pas éradiquée par le traitement, seules les lésions visibles étant détruites. Les deux études où les lésions infracliniques étaient également détruites ne montraient pas de supériorité par rapport aux traitements classiques en termes de fréquence des récurrences. [12, 53] Les traitements par voie générale comme l'interféron ne permettent pas non plus d'éradiquer le PVH. Le traitement est guidé par une gêne cosmétique ou psychologique, les condylomes étant le plus souvent asymptomatiques. La morbidité liée aux PVH est davantage liée aux effets secondaires des traitements qu'aux condylomes. En ce qui concerne la relation entre PVH et cancer, 90 % des condylomes acuminés contiennent des PVH 6 et 11 non oncogènes [66] alors que les virus oncogènes (16, 18...) liés aux cancers du col utérin, du vagin, de la vulve, de l'anus ou du pénis donnent le plus souvent des lésions infracliniques. Si la prévalence des frottis anormaux chez les femmes avec des condylomes est plus élevée que chez les femmes sans condylome, la prévalence des CIN n'est pas différente dans les deux groupes. [24, 27, 54] En ce qui concerne la transmission, seules les lésions visibles sont traitées, ce qui permet de diminuer le nombre de PVH mais il n'a pas été démontré que les lésions visibles étaient plus contagieuses que les lésions infracliniques. Le traitement du partenaire qui est atteint dans 49 à 94 % des cas ne semble pas influencer les résultats thérapeutiques des condylomes génitaux et des dysplasies génitales de leurs partenaires. [39, 40] Par ailleurs, il faut garder en mémoire que 10 à 30 % des condylomes disparaissent spontanément en 3 mois. L'objectif du traitement est de détruire le condylome pour des raisons esthétiques et peut-être pour diminuer la transmission. La maladie ne pouvant pas totalement être éradiquée, les effets secondaires doivent rester limités et il faut proscrire tout traitement agressif.

### ■ Podophyllotoxine

C'est un extrait purifié des racines de *Podophyllum peltatum* ou *emodi*. En inhibant la formation des microtubules du fuseau en



métaphase, ce produit inhibe la division mitotique et induit la nécrose des condylomes en 3 à 5 jours. L'érosion qui suit la nécrose des condylomes guérit en quelques jours. Son action thérapeutique est plus marquée sur les muqueuses que sur l'épiderme. Le schéma thérapeutique est de deux applications par jour 3 jours consécutifs suivis de 4 jours sans traitement. Ce cycle peut être répété jusqu'à 5 semaines si besoin. L'application est faite par le patient lui-même ; 60 à 80 % des hommes non circoncis n'ont plus de condylomes péniliens après une à quatre cures de podophyllotoxine 0,5 %. L'efficacité est moindre chez les femmes et les hommes circoncis avec une guérison complète chez moins de 50 %. Pour les condylomes anaux et génitaux, le taux de guérison complète avec la crème à 0,15 %, non commercialisée en France, est de 60 à 80 %. Les taux de récurrences après traitement varient entre 7-38 %. Les condylomes sur peau kératinisée et celle du méat urinaire sont souvent réfractaires. Les effets secondaires transitoires surviennent chez près de 50 % des patients avec sensations de brûlures, érythème et érosions lorsque les condylomes se nécrosent. La podophyllotoxine est contre-indiquée pendant la grossesse.

### ■ Imiquimod

C'est une molécule appartenant au groupe des imidazoquinolines. Elle n'a pas d'activité antivirale directe mais est capable de modifier la réponse immunitaire en induisant localement la production d'interféron  $\alpha$  et d'autres cytokines pro-inflammatoires ainsi que le recrutement de cellules immunitaires.<sup>[5, 8]</sup> La crème imiquimod 5 % s'applique 3 soirs par semaine au coucher jusqu'à guérison, pendant un maximum de 16 semaines. Dans l'étude clinique pilote, randomisée en double aveugle contre placebo, 50 % (54/109) des patients traités avaient une guérison complète. Le traitement était plus efficace chez les femmes que chez les hommes (72 % versus 33 %), différence probablement liée à la plus grande fréquence des lésions sur un épithélium kératinisé chez l'homme et peut-être également à une meilleure observance du traitement chez les femmes. Le taux de récurrence était de 13 % à 3 mois. Dans une étude ouverte plus récente,<sup>[25]</sup> le taux de guérison complète était de 47,8 % (451/943) à 16 semaines avec un taux de récurrence de 9 % à 3 mois et de 23 % à 6 mois. L'effet secondaire le plus fréquent est un érythème, cependant certains patients sont contraints d'arrêter en raison de la survenue d'érosions.

### ■ Traitements chirurgicaux

Ils nécessitent le plus souvent une anesthésie locale par infiltration de lidocaïne après application de crème anesthésiante de contact. Plus rarement, une anesthésie générale est requise notamment dans les formes étendues. Le but est d'enlever le condylome jusqu'à ce que le derme papillaire soit visible. Plus profonde, l'exérèse entraîne fibrose et cicatrice. Quelle que soit la méthode choisie, le taux de récurrence est de 20 à 30 %.

L'électrocoagulation et l'exérèse chirurgicale permettent la destruction des condylomes dans 94 et 93 % respectivement.

Le laser  $CO_2$ , par sa précision, permet une destruction des condylomes en préservant au maximum les tissus adjacents normaux. L'intervention est peu sanglante, les vaisseaux inférieurs à 0,5 mm de diamètre étant coagulés. L'intensité des douleurs opératoires est très variable, dépendant de la localisation et de l'extension des lésions et de la sensibilité du patient. La cicatrisation après laser nécessite 3 à 6 semaines. La plupart des études publiées sont des études ouvertes. Après une seule séance, 31 à 94 % des condylomes sont complètement détruits. Le laser et l'électrocoagulation nécessitent le port de masques chirurgicaux et un aspirateur de fumée en raison des particules virales en suspension.

### ■ Cryothérapie

Elle agit par la nécrose de l'épiderme et du derme qu'elle induit ainsi que par la thrombose des petits vaisseaux dermiques. L'azote liquide appliqué une fois par semaine permet une disparition des

lésions dans 63 à 88 % des cas. Le taux de récurrence varie de 21 à 39 %. Ses principaux avantages sont sa simplicité, son faible coût et la rareté des cicatrices ou des dépigmentations résiduelles. Son principal effet secondaire est une douleur pendant et dans les heures qui suivent l'application.

### ■ Acide trichloracétique à 80-90 % en solution aqueuse

C'est un agent caustique qui induit une nécrose cellulaire. Appliqué par un médecin toutes les 1 à 2 semaines, il permet une guérison complète dans 70 à 80 % des cas. Il est surtout utilisé pour les petits condylomes acuminés ou papuleux. Son efficacité est moindre sur les lésions kératinisées ou plus importantes. Le taux de récurrence est de 36 %. Son utilisation est limitée par l'intense sensation de brûlure dans les 10 minutes qui suivent son application. Il peut être source de profonde ulcération et de cicatrice. Un agent neutralisant tel le bicarbonate de soude peut être utilisé en cas d'application excessive. Il peut être utilisé chez la femme enceinte.

### ■ Autres traitements

L'interféron, le 5-fluorouracile ou la podophylline ne sont pas recommandés en première intention du fait de leur efficacité moins importante et de leurs effets secondaires.

La podophylline est la résine dont est extraite la podophyllotoxine. Elle contient plusieurs composants cytotoxiques. Ce produit mutagène est potentiellement très toxique localement et par passage systémique. C'est pourquoi il doit être appliqué par un médecin, rincé après quelques heures et ne pas être appliqué sur des surfaces étendues. Son efficacité est variable, le produit n'étant pas standardisé et ses ingrédients instables. Ce produit doit être abandonné au profit de la podophyllotoxine.

Le 5-fluorouracile topique à 5 % est un antimétabolite de l'ADN. Son utilisation est limitée par des effets secondaires locaux sévères. Il est parfois utilisé pour traiter les condylomes urétraux.

L'interféron, à cause de ses propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices, a été utilisé dans le traitement des condylomes. Que ce soit par voie topique locale, en intralésionnel ou par voie systémique, sa faible efficacité, ses effets secondaires et son coût ont limité son utilisation. Occasionnellement, l'interféron systémique peut être utilisé en traitement adjuvant de la chirurgie pour les cas problématiques.<sup>[28, 35, 51, 52]</sup>

Les espoirs thérapeutiques reposent sur la vaccination, que ce soit une vaccination préventive, empêchant l'infection d'un sujet indemne d'infection à PVH, ou que ce soit une vaccination thérapeutique, permettant l'élimination des cellules infectées. Un essai contrôlé randomisé récemment publié montre le bénéfice de la vaccination anti-PVH de type 16 avec, chez les femmes vaccinées, une diminution de l'incidence des infections à PVH 16 et des CIN liées au même virus.<sup>[37]</sup>

## Infections à papillomavirus des muqueuses extragénitales

### PAPILLOMES, VERRUES VULGAIRES ET CONDYLOMES DE LA MUQUEUSE BUCCALE

Sur la muqueuse buccale, les infections à PVH peuvent revêtir plusieurs formes cliniques. Les papillomes buccaux sont des lésions le plus souvent uniques, exophytiques et pédiculées, associées aux PVH de types 6 et 11. Les verrues vulgaires de la muqueuse buccale sont de petites lésions à surface rugueuse et à base sessile dont la transmission se fait à partir des verrues cutanées par inoculation. La présence de koilocytes dans les couches superficielles de l'épithélium les différencie des papillomes. Les PVH de type 2 et 4 sont les principaux responsables. Les condylomes acuminés de la muqueuse buccale sont rares, le plus souvent liés à un contact orogénital et associés aux PVH de types 6 et 11.

### HYPERPLASIE FOCALE ÉPITHÉLIALE (MALADIE DE HECK)

Décrite principalement chez les Indiens d'Amérique et chez les Esquimaux, la maladie de Heck se manifeste par des papules rosées, molles, sessiles, souvent multiples sur les muqueuses labiale, gingivale, buccale et linguale. Les jeunes adultes et les enfants sont atteints. Asymptomatiques, les lésions ont tendance à régresser spontanément. La répartition géographique de cette maladie fait suspecter une prédisposition génétique. Les PVH 13 et 32 sont isolés dans plus de 90 % des hyperplasies focales épithéliales.

### PAPILLOMATOSE LARYNGÉE

Contrairement aux autres tumeurs bénignes liées aux PVH, la papillomatose laryngée peut mettre la vie en danger. Les jeunes enfants et les adultes sont touchés, rarement les adolescents. Les lésions atteignent le larynx mais aussi la région sus-glottique et les bronches. Les signes révélateurs sont un enrouement, des cris anormaux, un stridor qui peuvent progresser vers une détresse respiratoire. Les papillomes ont tendance à régresser spontanément mais les récurrences et les échecs thérapeutiques sont fréquents. Chez les adultes, les lésions sont plus indolentes. Les PVH isolés dans ces lésions sont des types 6 et 11, c'est-à-dire ceux associés aux condylomes anogénitaux. Deux tiers des enfants avec une papillomatose laryngée ont une mère qui avait, pendant la grossesse ou l'accouchement, des condylomes génitaux. Une infection latente à PVH de la muqueuse laryngée explique les récurrences de ces lésions et peut-être les cas observés à l'âge adulte, bien que dans ces cas, une contamination sexuelle soit possible. Le traitement de choix est le laser CO<sub>2</sub> éventuellement associé à de l'interféron.

### PAPILLOMATOSE ORALE FLORIDE

La papillomatose orale floride est caractérisée par des plaques blanches végétantes, en « chou-fleur » sur la muqueuse buccale du sujet âgé, similaires à des carcinomes verruqueux. Les infections de la muqueuse buccale avec un PVH, notamment ceux à haut risque oncogène, sont un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un cancer spinocellulaire buccal. [46]

## Infections à papillomavirus chez les patients immunodéprimés

Un déficit de l'immunité cellulaire prédispose au développement des tumeurs liées aux PVH. Les verrues sont plus fréquentes et plus difficiles à traiter chez les patients ayant une maladie de Hodgkin (29,6 %), un lymphome (20,1 %) ou une leucémie lymphoïde chronique (17,6 %) que dans une population témoin (2,3 %) ou chez les patients atteints de carcinomes, sarcomes ou myélomes. [47] Chez

les patients transplantés d'organe, la prévalence des verrues et des cancers est parallèle à l'intensité et à la durée de l'immunodépression. Lorsque la transplantation date de plus de 5 ans, 48 à 92 % des patients greffés ont des verrues ou des tumeurs liées aux PVH. Les verrues peuvent être très profondes réalisant au maximum une verrucose généralisée. Elles peuvent aussi mimer une épidermodysplasie verruciforme. Les PVH incriminés sont les PVH à tropisme cutané ou anogénital mais aussi les PVH rencontrés au cours de l'épidermodysplasie verruciforme. Avec les nouvelles techniques comme la PCR nichée, il a été également possible d'identifier de nouveaux types de PVH. [43] Les greffés rénaux ont une incidence élevée de carcinomes cutanés avec un risque qui passe de 10 %, 10 ans après la greffe, à 40 % après 20 ans. [30] Si l'exposition solaire apparaît être un facteur de risque important des carcinomes cutanés, les études utilisant une PCR dégénérée ont révélé un taux de détection de PVH élevé (65-91 %) dans ces tumeurs. Contrairement aux patients immunocompétents, la notion de PVH oncogène est remise en cause chez les greffés, des PVH bénins étant trouvés dans les tumeurs. Le déficit immunitaire permettrait la prolifération de PVH latents et la promotion tumorale. Ce rôle carcinogène des PVH semble nécessiter d'autres promoteurs, notamment les rayons ultraviolets. [22] Les infections anogénitales à PVH et les cancers du col utérin sont également plus fréquents chez les patients greffés de rein avec un risque 17 fois plus grand que celui de la population générale pour une infection à PVH et 9 fois plus grand pour le cancer du col. [29]

La prévalence des infections par les PVH est accrue chez les patients séropositifs pour le VIH. [26] Les lésions s'étendent plus vite et le nombre de carcinomes invasifs est plus élevé. [15] Ainsi la prévalence des condylomes pénien et anaux est multipliée par 2 par rapport à celle des hommes séronégatifs et la prévalence des condylomes génitaux multipliée par 3 chez les femmes séropositives. [57] La prévalence des condylomes augmente avec le degré d'immunosuppression. La fréquence des néoplasies intraépithéliales et des carcinomes est aussi augmentée. Chez 398 femmes séropositives pour le VIH, 20 % avaient une néoplasie intraépithéliale contre 4 % dans le groupe des 357 femmes du groupe contrôle. [65] Le cancer cervical a d'ailleurs été ajouté à la liste des maladies définissant le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) dans la classification du Center for Disease Control (CDC) de 1993. Les infections avec plusieurs types de PVH sont fréquentes. Les PVH appartiennent plus souvent aux groupes de PVH oncogènes que chez les patients séronégatifs. Les traitements sont moins efficaces que chez les patients non immunodéprimés et les récurrences sont plus fréquentes. La restauration d'un certain degré d'immunité par la trithérapie ne diminue pas la prévalence des infections à PVH, contrairement à d'autres infections opportunistes. Certaines études montrent même une augmentation des infections muqueuses, notamment buccales. [34]

## Références

- [1] Avril MF. Tumeur de Buschke-Löwenstein. *Presse Méd* 1992; 21: 811-815
- [2] Aynaud O, Ionesco M, Barasso R. Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate to histological and virological findings. *Cancer* 1994; 74: 1762-1767
- [3] Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 916-923
- [4] Bender ME. Concepts of wart regression. *Arch Dermatol* 1986; 122: 644-647
- [5] Berman B. Imiquimod: modificateur de la réponse immunitaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000; 127: 3S15-3S18
- [6] Berth-Jones J, Hutchinson PE. Modern treatment of warts; cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol* 1992; 127: 262-265
- [7] Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102 suppl5A: 9-15
- [8] Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102 suppl5A: 28-37
- [9] Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002; 87: 61-64
- [10] Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2, 3 weeks. *Br J Dermatol* 1995; 132: 433-436
- [11] Bunney MH, Nolan MW, Williams DA. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol* 1976; 94: 667-679
- [12] Carpinello VL, Zderic SA, Malloy TR, Sedlacek T. Carbon dioxide laser therapy of subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning. *Urology* 1987; 29: 608-610
- [13] Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N, Meijer C, Shah K, De Sanjosé S et al. Circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-1112
- [14] Chan SY, Delius H, Halpern AL, Bernard HU. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy. *J Virol* 1995; 69: 3074-3083
- [15] Chopra KF, Tyring SK. The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. *Arch Dermatol* 1997; 133: 629-633
- [16] Chuang TY. Condylomata acuminata (genital warts). An epidemiological view. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 376-384
- [17] Clinical effectiveness group National guideline for management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999; 75 suppl1: S71-S75
- [18] Cobb MW. Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: S47-S66
- [19] Croissant O, Breitbart F, Orth G. Specificity of cytopathic effect of cutaneous human papillomaviruses. Jablonska S, Orth G, eds. *Clinics in dermatology. Warts/human papillomavirus* Philadelphia: JB Lippincott, 1985; 43-55

- [20] De Villiers EM, Wagner D, Schneider A, Wesch H, Miklaw H, Zur Hausen H. Human papillomavirus infection in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 1987; 2: 703-705
- [21] Egawa K, Inaba Y, Ono T, Arai T. "Cystic papilloma" in humans? Demonstration of human papillomavirus in plantar epidermoid cysts. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1599-1603
- [22] Euvrard S, Kanitakis J, Faure M, Claudy A. Papillomavirus humains et carcinomes cutanés chez les greffés d'organe. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001; 128: 1252-1255
- [23] Flores ER, Lambert PF. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J Virol* 1997; 71: 7167-7179
- [24] Franceschi S, Doll R, Gallwey J, La Vecchia C, Peto R, Spriggs AL. Genital warts and cervical neoplasia: an epidemiological study. *Br J Cancer* 1983; 48: 621-628
- [25] Garland SM, Sellors JW, Wilkstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S et al. Imiquimod 5% cream is safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 722-729
- [26] Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Klein RS, Burk PG, Hershenbaum E. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 Pt1: 210-220
- [27] Griffith M, Sanderson D, Penn LK. Cervical epithelial abnormalities among women with vulvar warts: no more common than among controls. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 49-51
- [28] Gross G, Roussaki A, Baur S, Wiegand M, Mescheder A. Systemically administered interferon alpha-2a prevents recurrence of condylomata acuminata following CO<sub>2</sub>-laser ablation. The influence of the cyclic low-dose therapy regimen. Results of the multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Genitourin Med* 1996; 72: 71
- [29] Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasms in renal transplant patients. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 251-258
- [30] Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506-509
- [31] Highet AS, Kurtz J. Viral infections. Champion RH, Burton JL, Ebling FL, eds. *Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of dermatology* Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1992; 867-952
- [32] Jablonska S, Orth G, Obalek S, Croissant O. Cutaneous warts. Clinical, histologic, and virologic correlations. Jablonska S, Orth G, eds. *Clinics in dermatology. Warts/human papillomavirus* Philadelphia: JB Lippincott, 1985; 71-82
- [33] Kashima M, Adachi M, Honda M, Niimura M, Nakabayashi Y. A case of peculiar plantar warts. Human papillomavirus type 60 infection. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1418-1420
- [34] King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 641-648
- [35] Klutke JJ, Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 171-174
- [36] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 107 suppl5A: S3-S8
- [37] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651
- [38] Krauss SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis* 1990; 12 suppl6: 620S-632S
- [39] Krebs HB, Helmkamp BF. Does the treatment of genital condylomata in men decrease the treatment failure rate of cervical dysplasia in the female sexual partner? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 660-663
- [40] Krebs HB, Helmkamp BF. Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 337-340
- [41] Laurent R, Kienzl JL. Epidemiology of PVH infections. Jablonska S, Orth G, eds. *Clinics in dermatology. Warts/human papillomavirus* Philadelphia: JB Lippincott, 1985; 43-55
- [42] Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human-papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1312-1318
- [43] Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685
- [44] Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol* 2002; 138: 649-654
- [45] Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. *Arch Dermatol* 1963; 87: 74-78
- [46] Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 622-635
- [47] Morison WL. Viral warts, herpes simplex and herpes zoster in patients with secondary immune deficiencies and neoplasms. *Br J Dermatol* 1975; 92: 625-630
- [48] Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, Walczak L, Orth G. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 433-443
- [49] Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13
- [50] Orth G, Croissant O. Papillomavirus et cancer humain. *Bull Inst Pasteur* 1988; 86: 297-315
- [51] Petersen CS, Bjerring P, Larsen J, Blaakaer J, Hagdrup H, From E et al. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo controlled study. *Genitourin Med* 1991; 67: 99-102
- [52] Reid R, Greenberg MD, Pizzuti DJ, Omoto KH, Rutledge LH, Soo W. Superficial laser vulvectomy. V. Surgical debulking is enhanced by adjuvant systemic interferon. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 815-820
- [53] Riva JM, Sedlacek TV, Cunnane MF, Mangan CE. Extended carbon dioxide laser vaporization in the treatment of sub-clinical papillomavirus infection of the lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 25-30
- [54] Rowen D, Carne CA, Sonnex C, Cooper P. Increased incidence of cervical cytological abnormalities in women with genital warts: a need for increased vigilance?. *Genitourin Med* 1991; 67: 460-463
- [55] Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340: 1271-1273
- [56] Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1-21
- [57] Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, Anastos K, Burk RD, Cu-Uvin S et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 427-435
- [58] Steffen C, Markman J. Spontaneous disappearance of molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1980; 116: 923-924
- [59] Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4-11
- [60] Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20 suppl1: 91S-97S
- [61] Thomas L, Thivolet J. Traitement des verrues et des condylomes génitaux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988; 115: 239-246
- [62] Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 Pt2: S18-S26
- [63] Von Krogh G. HPV infection of the external genitals: clinical aspects and therapy in dermatovenereology. Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE, eds. *Genital papillomavirus infections: Modern diagnosis and treatment* Berlin: Springer-Verlag, 1990; 157-179
- [64] Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 162-168
- [65] Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Ban Devanter N, Sam X. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 591-597
- [66] Zur Hausen H. Papillomavirus in human cancer. *Cancer* 1987; 59: 1692-1696



# Pityriasis rosé

A Petit

**Résumé.** – Le pityriasis rosé est une dermatose aiguë qui guérit spontanément et récidive rarement. Banal sous tous les climats, il touche des sujets des deux sexes, surtout entre 5 et 35 ans. En l'absence d'examen complémentaires spécifiques, il n'est défini que par les caractères cliniques qui l'ont fait reconnaître il y a plus d'un siècle : coexistence de médaillons annulaires rosés bordés d'une collerette desquamative interne et de lésions plus petites non annulaires ; atteinte préférentielle du tronc et de la racine des membres ; régression spontanée en quelques semaines. Le médaillon initial isolé, qui précède de plusieurs jours le reste de l'éruption, a une grande valeur diagnostique. Il est retrouvé dans près de la moitié des cas. Le diagnostic est généralement aisé. Toutefois, la description de formes atypiques nombreuses et variées fait regretter l'absence de critères diagnostiques universellement admis. Une étiologie infectieuse est soupçonnée sur des arguments épidémiologiques et cliniques, mais la recherche d'un agent responsable a toujours échoué jusqu'ici. Le pityriasis rosé ne nécessite aucun traitement, sauf dans les formes intensément prurigineuses qui peuvent bénéficier d'une approche symptomatique similaire à celle de l'eczéma.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** pityriasis rosé de Gibert, eczéma, médaillon initial.

## Introduction

Le pityriasis rosé « de Gibert » (PRG) est une entité clinique individualisée à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, et dont la description n'a guère varié depuis. L'affection est banale, quelle que soit la région du monde. Une étiologie virale est suspectée, mais non démontrée.

En pratique, c'est une dermatose aiguë bénigne qui guérit spontanément en quelques semaines. Bien la connaître permet de rassurer les patients et de leur éviter des investigations inutiles.

## Historique

Plusieurs caractères sémiologiques du PRG sont reconnaissables, chacun isolément, dans des dermatoses décrites au cours du XIX<sup>e</sup> siècle. Gibert fut le premier à rassembler ces éléments, en 1860, en une entité qu'il dénomma « pityriasis rosé »<sup>[31]</sup>. Les pityriasis formaient alors une catégorie d'éruptions marquées par une desquamation fine et furfuracée comparée à du son (en Grec, *πιτυρον*). La nouvelle variété se distinguait par sa coloration rosée, une prédilection pour les femmes jeunes, une topographie préférentielle sur le tronc et la racine des membres et une évolution spontanément régressive en 6-8 semaines.

Bien que d'autres écoles se soient penchées sur des observations similaires, c'est surtout à Paris, à l'hôpital Saint Louis, que furent précisés les principaux caractères du PRG<sup>[55]</sup>. La publication de Gibert ne détaillait pas la morphologie des lésions. Hardy décrivit

plus minutieusement, en 1864, un « pityriasis circiné » autorésolutif dont les médaillons annulaires ressemblent à ceux du PRG<sup>[35]</sup>. En 1868, Bazin évoquait, à propos d'un cas de « pityriasis rubra », le dimorphisme lésionnel propre au PRG, avec ses médaillons annulaires et ses plus petites lésions (in<sup>[55]</sup>). Plus tard, Duhring devait reprendre les termes de Bazin (pityriasis rubra annulata et maculata) pour ses observations personnelles de PRG<sup>[23]</sup>. L'évolution en deux temps de la maladie, avec son médaillon initial isolé suivi d'une éruption secondaire, peut être reconnue à la lecture d'anciennes observations (in<sup>[55]</sup>), mais c'est Brocq qui en aurait le premier discerné la valeur sémiologique. La description clinique du PRG étant quasiment achevée avec cet auteur dès 1907<sup>[14]</sup>, les publications ultérieures se focalisèrent sur l'épidémiologie et l'étiologie de la maladie.

## Épidémiologie

### INCIDENCE. PRÉVALENCE. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Le PRG est cosmopolite. Il représente 0,16 % à 1,67 % des motifs de consultation dermatologique au Royaume-Uni<sup>[15]</sup>, en Espagne<sup>[50]</sup>, en Inde<sup>[77]</sup>, au Soudan<sup>[2]</sup>, en Autriche, aux États-Unis, en Turquie<sup>[36]</sup>, au Brésil<sup>[19]</sup>, à Singapour<sup>[68]</sup> et chez des enfants du Koweït<sup>[54]</sup>. Dans la population générale, son incidence annuelle est évaluée dans le Minnesota à 170 cas pour 100 000 personnes<sup>[16]</sup>, ce qui laisse prévoir, pour une durée d'évolution de 2 mois, une prévalence bien inférieure aux 0,13 % mesurés en Suède dans les années 1960<sup>[37]</sup>. Plus récemment, une prévalence de 0,6 % a été calculée au Burkina Faso parmi 6 000 élèves d'un âge moyen de 17 ans<sup>[69]</sup>. Ce résultat, conforté par le grand nombre de PRG (2,3 à 4,8 %) chez les consultants de l'Ouganda et du Nigeria<sup>[41]</sup>,<sup>58</sup>,<sup>72]</sup>, pourrait suggérer

Antoine Petit : Praticien hospitalier, service de dermatologie, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95107 Argenteuil cedex, France.

une fréquence particulière de l’affection en Afrique noire. Néanmoins, le jeune âge de la population étudiée induit un biais de sélection. Dans plusieurs études, il n’apparaît pas de préférence ethnique marquée [68, 69].

SEXE

Une légère prédominance féminine (< 70 % des cas) ou une fréquence comparable sont notées dans la plupart des séries [2, 16, 18, 36, 37, 41, 50, 54, 58, 69, 72]. Une répartition beaucoup plus inégale en faveur des femmes [19] ou une prédominance chez les hommes [65, 68] sont exceptionnelles.

ÂGE

L’âge de survenue de la maladie est situé entre 5 et 35 ans pour 75 % à 90 % des patients. Le PRG reste cependant possible, bien que rare, chez le nourrisson, dès l’âge de 3 mois [38], et jusque chez des octogénaires [11, 68].

VARIATIONS DANS LE TEMPS

Des variations d’incidence sont observées d’une année sur l’autre [16, 61, 64, 77]. Elles opposent le PRG au psoriasis, dont la fréquence reste très stable au fil du temps [15].

Des variations cycliques saisonnières sont également notées. Une recrudescence hivernale est habituelle dans la majorité des zones tempérées et tropicales [2, 15, 16, 18, 36, 50, 77]. Le PRG prédominerait en revanche durant la saison chaude et sèche en Australie, Inde et Malaisie [64]. Ailleurs, les pics d’incidence coïncideraient avec d’autres saisons [11, 19] ou n’offriraient pas de périodicité constante [41, 46, 58, 68, 69].

FACTEURS DE RISQUE

Des cas de PRG surviennent parfois chez des individus en relations familiales ou professionnelles étroites [11, 16, 52], mais il n’est pas décrit d’épidémie de grande ampleur. La maladie serait plus fréquente chez les sujets fréquentant des établissements d’enseignement [52], et aussi chez les dermatologues par rapport à des chirurgiens otorhino-laryngologues [51]. Dans l’étude menée au Burkina Faso, les catégories sociales défavorisées étaient plus touchées [69]. Le rôle favorisant de l’atopie [11] n’a pas été confirmé [75].

Forme clinique habituelle

PRODROMES

L’éruption est parfois précédée de quelques jours, voire accompagnée par une fébricule, un malaise, des céphalées, des arthralgies, des signes digestifs ou ORL. La fréquence de ces prodromes a été très diversement estimée, de 5 % [11, 60] à 25 % des cas [68], voire 60 % ou plus [65, 69].

MORPHOLOGIE DES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

Il existe deux types de lésions : les médaillons et les petites lésions. Les médaillons résulteraient d’une croissance centrifuge rapide. Ils forment des anneaux maculeux ou discrètement papuleux de 20 à 60 mm de diamètre, ovalaires ou arrondis, de teinte rosée à rouge. Une fine collerette desquamative borde leur versant interne. Leur centre, de teinte beige, présente une surface couverte de plis parallèles très fins, mieux visibles lorsque l’on tend la peau entre deux doigts [14, 20] (fig 1). Les petites lésions, mal limitées, ressemblent aux médaillons par leur couleur, leur relief et leur fine desquamation. Elles s’en distinguent par des dimensions largement inférieures, de 2 à 10 mm, et l’absence de caractère annulaire.



1 Médaillon initial avec une collerette squameuse interne particulièrement développée.



2 Médaillon initial et début d’éruption secondaire.

DÉROULEMENT DE L’ÉRUPTION

Un « médaillon initial » est identifiable chez 40 à 60 % des patients dans la plupart des séries [2, 4, 46, 64, 69]. C’est une lésion unique, exceptionnellement double ou multiple [2, 4, 10, 60, 64], qui siège le plus souvent sur la face antérieure du thorax [60] ou les membres supérieurs [69], mais aussi sur le dos, le cou et l’abdomen [2]. On la trouve plus rarement sur les membres inférieurs, le visage, les organes génitaux ou les extrémités [2, 4, 10, 26, 60, 69]. Le médaillon initial persiste isolé pendant une durée moyenne de 2 à 21 jours [11], généralement moins de 1 semaine [69]. Des délais extrêmes allant de quelques heures à plusieurs mois ont été signalés [4, 60] mais, comme pour toutes les formes atypiques de l’affection, la validité de ces observations est discutable en l’absence de critère diagnostique définitif.

Au médaillon initial font suite des vagues de lésions qui se succèdent durant une dizaine de jours, parfois plus. Cette éruption secondaire comporte surtout des petites lésions, et les éventuels médaillons secondaires sont plus petits que le médaillon initial (fig 2).

Enfin, les lésions régressent spontanément dans une moyenne de 6 à 8 semaines, parfois plus, et ne récidivent pas.

TOPOGRAPHIE ET DISPOSITION DE L’ÉRUPTION

L’étendue et la densité des lésions sont variables. Classiquement, l’éruption siège symétriquement sur le tronc, le cou et la racine des membres. Toutefois, plus de la moitié des patients présentent des lésions en dessous des coudes ou en dessous des genoux [18, 69], 4 à 13,6 % sur le visage [18, 68, 69], 3 à 5,5 % sur les mains et les pieds [68, 69]. L’atteinte du cuir chevelu est plus rare [18, 69]. L’alignement des petites lésions et du grand axe des médaillons sur les lignes de tension



3 Éruption secondaire typique, aspect en « sapin de Noël ».

cutanée leur confère une orientation oblique de part et d'autre du rachis et de plus en plus horizontale vers le bas du dos, à l'origine de la classique image en « sapin de Noël »<sup>[10]</sup> (fig 3).

#### SIGNES FONCTIONNELS

Le prurit est banal au cours du PRG. Sa fréquence est évaluée, selon les séries, entre 25 et 100 % des cas<sup>[4, 60, 64, 68, 69]</sup>. Sa sévérité est variable<sup>[5, 10]</sup>. Il est probable que la majorité patients ne ressentent rien, ou une démangeaison parfaitement négligeable. Certains cependant souffrent d'un prurit insupportable.

#### MANIFESTATIONS EXTRACUTANÉES

Il n'est pas décrit d'atteinte viscérale du PRG. Les seuls signes extracutanés sont ceux de la phase prodromale. Leur persistance au moment de l'éruption est signalée historiquement mais doit en pratique faire reconsidérer le diagnostic. Un cas de maladie de Guillain Barré<sup>[58]</sup> et deux cas de sclérose en plaques<sup>[21]</sup> ont été notés au décours d'un PRG. Ils pourraient résulter de coïncidences, tout comme les adénopathies rapportées dans certaines séries<sup>[18]</sup>.

### Formes cliniques atypiques

Leur fréquence est variable selon les auteurs<sup>[10, 69]</sup>. À partir de quand un PRG doit-il être considéré comme atypique, et jusqu'où une éruption atypique peut-elle être assimilée à un PRG, restent en effet deux questions auxquelles il n'existe pas de réponse universellement



4 Forme profuse très inflammatoire d'emblée.

admise. Lorsque ni la sémiologie élémentaire, ni la topographie, ni l'évolution en deux temps ne sont exigées, le diagnostic de PRG atypique devient une pure affaire de conviction personnelle. Ainsi peut-il être proposé devant n'importe quelle éruption, par exemple un tableau évocateur de vascularite purpurique et bulleuse avec arthralgies<sup>[9]</sup>. Cette extension sans limite de la notion de PRG souligne la nécessité d'élaborer et de valider à l'avenir un système de critères diagnostiques.

#### FORMES PROFUSES, « ECZÉMATISÉES », « IRRITÉES »

Il existe des PRG profus par l'étendue et la densité des lésions (fig 4). Une évolution érythrodermique est même citée dans la littérature<sup>[60]</sup>. Ces PRG sont souvent très prurigineux et d'évolution prolongée. L'usage est largement répandu d'évoquer leur origine iatrogène, en incriminant une « eczématisation » secondaire à des applications topiques « intempestives »<sup>[5, 14, 26, 69]</sup>, plus rarement à l'ampicilline<sup>[58]</sup> ou à la corticothérapie générale<sup>[48]</sup>. Il faut souligner cependant que le PRG peut être spontanément profus et « irrité », la surenchère thérapeutique apparaissant alors comme une conséquence et non pas une cause de l'évolution défavorable.

#### PRG MONOMORPHES

Certains PRG comportent exclusivement des petites lésions ou des médaillons. Des médaillons isolés peu nombreux, qui deviennent très larges au fil d'une évolution lente et prolongée, correspondent à la description du « pityriasis circiné et marginé de Vidal », habituellement assimilé au PRG<sup>[10, 14]</sup> (fig 5).

#### FORMES SÉMIOLOGIQUES TROMPEUSES

La littérature cite des variétés psoriasiformes, urticariennes, lichénoïdes, érythrodermiques ou à type d'érythème polymorphe, dont la description est plus ou moins convaincante<sup>[10, 29, 60]</sup>.

Des formes purpuriques ne sont pas exceptionnelles. Sur les membres inférieurs, ce phénomène peu spécifique est lié à la





5 Formes à grands médaillons (pityriasis circiné et marginé de Vidal).



6 Médaillon initial et éruption secondaire sur peau noire.

déclivité et à l'insuffisance veineuse [26], mais des lésions du tronc aussi deviennent parfois pétéchiâles ou ecchymotiques [62, 70].

Des lésions vésiculobulleuses ou pustuleuses sont décrites [10, 14, 69]. Il existe aussi des PRG typiques précédés ou accompagnés d'une éruption plantaire dyshydrosiforme [30].

Les formes micropapuleuses, dites « folliculaires » d'après leur aspect clinique, sont caractérisées par un semis de toutes petites papules squameuses monomorphes [10, 60, 69]. Elles seraient plus fréquentes chez les Noirs (fig 6, 7).

SÉQUELLES DYSCHROMIQUES

Assez rarement, des macules hyper- ou hypopigmentées reproduisant le contour des lésions persistent plusieurs mois après la fin de l'éruption [24, 72] (fig 8).

FORMES TOPOGRAPHIQUES

À côté des PRG typiques comprenant quelques lésions acrales [56], il existe aussi des PRG dits « inversés », dont les lésions sont cantonnées aux extrémités [10, 26] (fig 9). Des éruptions très localisées ont été observées, éventuellement unilatérales, principalement sur le tronc ou dans les grands plis [1, 26, 60]. Un phénomène d'isomorphisme est parfois rapporté [26, 32, 60]. Une atteinte unguéale postéruptive est citée une fois [26]. Des lésions buccales variées ont



7 Forme papuleuse « folliculaire » sur peau noire.

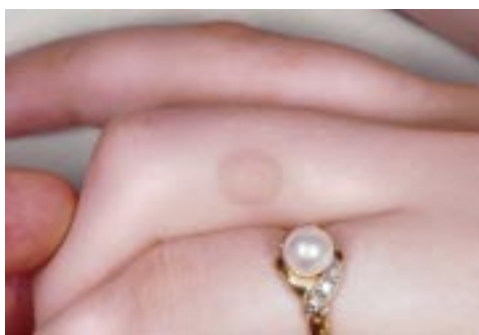


8 Séquelles dyschromiques postéruptives.

été décrites : plaques érythémateuses centrifuges, érosions, plaques blanchâtres annulaires, ulcérations aphtoïdes [25, 42, 71].

FORMES ÉVOLUTIVES

La durée d'évolution peut dépasser 3 mois [60], surtout dans les formes profuses. Considérées comme fréquentes par Gibert [31], les formes récidivantes sont estimées en réalité à 2 ou 3 % de l'ensemble des PRG [11, 16]. Certains patients connaissent plusieurs récurrences successives [34].



**9** Lésion du doigt dans une variété « inversée » à prédominance acrale.



**10** Médaillons papuleux de teinte violine sur peau noire.

#### FORMES SELON LE TERRAIN

Le PRG du petit enfant et du nourrisson ne présente pas de spécificité<sup>[38]</sup>, bien que l'on cite une plus grande fréquence des formes vésiculeuses et purpuriques sur ce terrain<sup>[10]</sup>. Chez les Noirs, la teinte rosée n'est plus perceptible<sup>[2]</sup> et le PRG serait plus souvent micropapuleux et profus<sup>[4, 69]</sup> (fig 10). La femme enceinte et l'immunodéprimé ne semblent pas soumis à des risques particuliers.

### Anatomie pathologique

Le médaillon initial et l'éruption secondaire sont comparables. Leur tableau histologique est peu spécifique, à dominante eczématiforme : parakératose focale avec diminution de la granuleuse, œdème et infiltrat mononucléé du derme, spongieuse allant rarement jusqu'à la formation de vésicules, acanthose discrète<sup>[10, 57, 59]</sup>. D'autres signes sont parfois relevés : présence de polynucléaires éosinophiles, amas de cellules mononucléées sous-cornées<sup>[3]</sup>, extravasation d'hématies<sup>[28, 57, 59]</sup>. Des cellules dyskératosiques, des nécroses kératinocytaires ou une vacuolisation des cellules basales sont parfois visibles<sup>[3, 12, 28, 57]</sup>. La présence de cellules plasmodiales multinucléées est plus rare<sup>[57]</sup>. Des tableaux psoriasiformes, lichénoïdes<sup>[10]</sup>, ou encore évocateurs de parapsoriasis en plaques<sup>[59]</sup>, caractériseraient les lésions plus anciennes.

Les études immunohistochimiques montrent un afflux particulièrement important de cellules de Langerhans vers le derme et l'activation de lymphocytes CD4<sup>+</sup><sup>[13, 67, 76]</sup>.

### Diagnostic

#### DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur la clinique : le jeune âge, la survenue brutale, la topographie centrale, la morphologie des lésions et la normalité de l'examen général permettent généralement, même en l'absence de médaillon initial, un diagnostic aisé que la régression spontanée de l'éruption vient confirmer.

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'examen général, la recherche d'une prise médicamenteuse, la biopsie cutanée, la mycologie et la sérologie syphilitique sont particulièrement utiles en cas de doute diagnostique ou de PRG

atypique. La sérologie syphilitique n'est justifiée que dans les formes atypiques<sup>[39, 69]</sup>. La valeur positive de l'histologie est discutable ; la distinction avec d'autres dermatoses eczématiformes est souvent impossible.

Au stade du médaillon initial, on évoque volontiers une dermatophytose ou une eczématide, voire toute autre étiologie d'érythème annulaire. À la période d'état, le PRG peut être confondu avec un psoriasis en gouttes ou annulaire, une syphilis secondaire, un lichen plan, un pityriasis lichénoïde, un eczéma, un exanthème unilatéral thoracique de l'enfant (*asymetric periflexural exanthem of childhood*), une toxidermie, voire une dermatophytose profuse ou d'autres dermatoses.

Les toxidermies présentent rarement les caractères cliniques et évolutifs habituels du PRG classique<sup>[10, 60]</sup>. Lorsque l'éruption est parfaitement typique, avec médaillon initial, et guérit malgré la poursuite du traitement, il peut s'agir d'une simple coïncidence<sup>[27]</sup>. Divers médicaments ont été incriminés avec plus ou moins de vraisemblance : sels d'or et captopril, mais aussi arsenic, bismuth, barbituriques, oméprazole, benfluorex, métronidazole, clonidine, isotrétinoïne, terbinafine, kétotifène, BCG-thérapie, vaccins, etc<sup>[10, 60]</sup>. Des éruptions atypiques ont aussi été observées après greffe de moelle<sup>[66]</sup> et au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Leurs rapports avec le PRG sont incertains.

#### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La description de multiples formes atypiques (cf supra) appelle la mise au point de critères diagnostiques destinés à la recherche clinique sur le PRG. Un premier système créé par des auteurs français a été utilisé une fois depuis<sup>[12, 69]</sup>.

### Étiologie

#### HYPOTHÈSE INFECTIEUSE

Les variations d'incidence, les cas de PRG dans l'entourage des patients, l'atteinte de certains groupes professionnels, les prodromes pseudogrippaux et la rareté des récurrences plaident pour une cause infectieuse. L'évolution en deux temps suggère la multiplication de l'agent responsable au niveau du médaillon initial, suivie d'un processus disséminé de nature, soit septique, soit immunologique réactionnelle. Des expérimentations historiques corroborent l'hypothèse infectieuse : inoculation de fragments de peau malade au volontaire sain, injections de sérums de patients convalescents<sup>[44]</sup>.

#### RECHERCHE D'UN MICRO-ORGANISME RESPONSABLE

Malgré tous les indices concordants, aucune équipe n'est parvenue à identifier avec certitude un agent infectieux du PRG. Des études sérologiques paraissent innocenter les mycoplasmes, les *Chlamydia*, l'agent de la fièvre Q et divers virus : adénovirus, *influenzavirus* A et B, *para-influenza* 1,2 et 3, virus respiratoire syncytial, virus herpès-varicelle-zona, cytomégalovirus<sup>[12, 40]</sup> et parvovirus B19<sup>[49]</sup>. *Legionella micdadei* a été suspecté<sup>[33]</sup>, sans confirmation ultérieure.

Des expériences d'inoculation de lésions cutanées à l'animal et à des cultures cellulaires sont parfois négatives<sup>[12]</sup>. L'une d'entre elles a cependant révélé ses structures intranucléaires d'une quarantaine de nanomètres de diamètre, évocatrices de *Picornavirus*, dans des cellules de rein de singe inoculées<sup>[63]</sup>. Une autre équipe a vu des particules virales de même taille dans les kératinocytes de lésions de PRG (in<sup>[41]</sup>), mais un travail ultérieur a démontré l'absence de génome de picornavirus dans les lésions cutanées du PRG<sup>[6]</sup>.

La mise en évidence, par des techniques de biologie moléculaire, du *human herpesvirus* (HHV) 7 dans la peau et le plasma de patients, ainsi que la démonstration d'un effet cytopathogène sur des lignées cellulaires cocultivées avec les leucocytes mononucléés des patients, ont suggéré la responsabilité de ce virus<sup>[40]</sup>. Mais HHV7 est présent



dans les leucocytes circulants de 80 % des sujets sains, et d’autres équipes n’ont pas pu confirmer ces résultats, ni avec les mêmes techniques [43, 45, 73, 74, 75], ni en immunohistochimie [43] ou en sérologie [73, 74]. Un seul travail objective des variations des taux d’anticorps anti-HHV7 et anti-HHV6 chez plusieurs patients [45]. Il est possible que HHV7, tout comme le virus d’Epstein-Barr [12] et HHV6, soit réactivé secondairement au moment de l’infection par l’agent causal encore inconnu du PRG.

AUTRES HYPOTHÈSES

Le PRG pourrait être dû à des virus variés, voire représenter un phénomène réactionnel commun à des causes infectieuses et non infectieuses, comme le suggèrent la mise en évidence d’infections précédant l’éruption de plusieurs semaines [11, 17] et la ressemblance de certaines toxidermies médicamenteuses avec le PRG. Cette hypothèse a été développée historiquement, notamment à propos des rapports du PRG avec la syphilis, mais paraît moins probable aujourd’hui [14, 44].

Traitement

La prise en charge du PRG commence par des explications claires qui permettent de rassurer le patient quant à l’évolution prévisible

de son affection et à sa contagiosité quasiment nulle. Assez souvent, cette attitude résume le traitement. Mais il n’est pas rare qu’une thérapeutique plus active soit justifiée pour tenter de limiter les symptômes, notamment le prurit, en attendant la guérison spontanée. Aux traditionnels antihistaminiques et émollients, certains préfèrent la corticothérapie locale [5], voire, exceptionnellement, une courte corticothérapie générale en cas de forme profuse [60].

La notion d’une influence bénéfique du rayonnement solaire sur le PRG [8] a justifié des essais thérapeutiques de photothérapie ultraviolets (UV)B, qui n’ont démontré qu’une efficacité partielle du traitement [7, 47]. La place de la photothérapie dans le PRG reste donc encore à préciser.

Dans un essai contrôlé mené en Inde, l’érythromycine orale à la posologie de 250 mg, 4 fois par jour chez l’adulte (20 à 40 mg/kg chez l’enfant) pendant 14 jours a permis de raccourcir nettement l’évolution naturelle de l’affection [65]. Ce résultat surprenant n’est pas étayé par une expérience plus ancienne des antibiotiques dans le PRG [53]. Il pose la question d’une éventuelle étiologie bactérienne de la maladie dans la population étudiée, qui comprenait une large majorité d’hommes et, au-delà, celle des critères diagnostiques du PRG. De nouveaux essais thérapeutiques sont nécessaires avant d’étendre cette attitude à d’autres populations.

Références

[1] Ahmed I, Charles-Holmes R. Localized pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 624-626

[2] Ahmed MA. Pityriasis rosea in the Sudan. *Int J Dermatol* 1986 ; 25 : 184-185

[3] Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in pityriasis rosea. Evidence for cellular immune reaction in the lesional epidermis. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 761-765

[4] Allen RA, Niger CK, Schwartz RA. Pityriasis rosea. *Cutis* 1995 ; 56 : 198-202

[5] Anonyme. Comment traiter un pityriasis rosé de Gibert prurigineux ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 955-957

[6] Aractingi S, Morinet F, Mokni M, Tieng V, Flageul B, Fermand JP et al. Absence of picornavirus genome in pityriasis rosea. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 289 : 60-61

[7] Arndt KA, Paul BS, Stern RS, Parrish JA. Treatment of pityriasis rosea with UV radiation. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 381-382

[8] Baden HP, Provan J. Sunlight and pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 377-378

[9] Bari M, Cohen BA. Purpuric vesicular eruption in a 7-year-old girl. Vesicular pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1500-1501

[10] Björnberg A. Pityriasis rosea. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in general medicine*. New York : McGraw Hill, 1993 : 1117-1123

[11] Björnberg A, Hellgren L. Pityriasis rosea. A statistical, clinical and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls *Acta Derm Venereol[suppl]* 1962 ; 50 : 1-68

[12] Bonafe JL, Icart J, Perpere M, Oksman F, Divoux D. Etude histopathologique, ultrastructurale, immunologique et virologique du pityriasis rosé de Gibert. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 855-861

[13] Bos JD, Van Garderen ID, Krieg SR, Poulter LW. Different in situ distribution patterns of dendritic cells having Langerhans [T6+] and interdigitating [RFD1+] cell immunophenotype in psoriasis, atopic dermatitis, and other inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1986 ; 87 : 358-361

[14] Brocq L. Traité élémentaire de dermatologie pratique. Paris : Doin 1907

[15] Burch PR, Rowell NR. Pityriasis rosea--an autoaggressive disease? Statistical studies in relation to aetiology and pathogenesis. *Br J Dermatol* 1970 ; 82 : 549-560

[16] Chuang TY, Ilstrup DM, Perry HO, Kurland LT. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota, 1969 to 1978. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 7 : 80-89

[17] Chuang TY, Perry HO, Ilstrup DM, Kurland LT. Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: a case-control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 587-591

[18] Cohen EL. Pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1967 ; 79 : 533-537

[19] De Souza Sittart JA, Tayah M, Soares Z. Incidência da pitiríase rosea de Gibert no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estado de São Paulo. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984 ; 12 : 336-338

[20] Dhar S, Kanwar AJ, Handa S. Hanging curtain sign in pityriasis rosea. *Dermatology* 1995 ; 190 : 252

[21] Drago F, Ranieri E, Brusati C, Lugani C, Rebora A. Pityriasis rosea, HHV-7 and multiple sclerosis. A coincidence? *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1250-1251

[22] Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology* 1997 ; 195 : 374-378

[23] Duhring LA. Traité pratique des maladies de la peau (traduction de T Barthélemy et A Colson). Paris : Masson 1883

[24] Dupre A, Christol B, Albarel N, Rumeau H. Pigmentation maculeuse éruptive idiopathique au décours d'un pityriasis rosé de Gibert. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 413-417

[25] Dupre A, Lassere J, Christol B, Bonafe JL, Caussanel J, Soumet MT. Pityriasis rosé de Gibert avec localisation endobuccale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 873-875

[26] Dupré A, Soumet MH, Lassère J, Albarel N. Les formes atypiques du pityriasis rosé de Gibert. *Rev Méd Toulouse* 1978 ; XIV : 143-152

[27] Durusoy C, Alpsoy E, Yilmaz E. Pityriasis rosea in a patient with Behcet's disease treated interferon alpha 2A. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 225-228

[28] El-Shiemy S, Nassar A, Mokhtar M, Mabrouk D. Light and electron microscopic studies of pityriasis rosea. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 237-239

[29] Friedman SJ. Pityriasis rosea with erythema multiforme-like lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 135-136

[30] Garcia RL. Vesicular pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 410

[31] Gibert CM. Traité pratique des maladies de la peau et de la syphilis. Paris : Henri Plon 1860

[32] Gibney MD, Leonardi CL. Acute papulosquamous eruption of the extremities demonstrating an isomorphic response. Inverse pityriasis rosea [PR]. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 651-654

[33] Gjenero-Margan I, Vidovic R, Drazevic V. Pityriasis rosea Gibert: detection of Legionella micdadei antibodies in patients. *Eur J Epidemiol* 1995 ; 11 : 459-462

[34] Halkier-Sorensen L. Recurrent pityriasis rosea. New episodes every year for five years. A case report. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 179-180

[35] Hardy P. Leçons sur la scrofule et les scrofulides et sur la syphilis et les syphilides, professées à l'hôpital Saint-Louis. Paris : Adrien Delahaye 1864

[36] Harman M, Aytekin S, Akdeniz S, Inaloz HS. An epidemiological study of pityriasis rosea in the Eastern Anatolia. *Eur J Epidemiol* 1998 ; 14 : 495-497

[37] Hellgren L. Pityriasis rosea. Die Prävalenz in Geschlechts, Alters und Berufsgruppen in den ganzen Bevölkerungsgruppen. *Hautarzt* 1972 ; 23 : 492-494

[38] Hendricks AA, Lohr JA. Pityriasis rosea in infancy. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 896-897

[39] Horn T, Kazakis A. Pityriasis rosea and the need for a serologic test for syphilis. *Cutis* 1987 ; 39 : 81-82

[40] Hudson LD, Adelman S, Lewis CW. Pityriasis rosea. Viral complement fixation studies. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 544-546

[41] Jacyk WK. Pityriasis rosea in Nigerians. *Int J Dermatol* 1980 ; 19 : 397-399

[42] Kay MH, Rapini RP, Fritz KA. Oral lesions in pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1449-1451

[43] Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G et al. Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1070-1072

[44] Kempf W, Burg G. Pityriasis rosea: a virus-induced skin disease? An update. *Arch Virol* 2000 ; 145 : 1509-1520

[45] Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T et al. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 795-798

[46] Kwong CW, Sang WK. Re: One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2000 ; 29 : 548

[47] Leenutaphong V, Jiamton S. UVB phototherapy for pityriasis rosea: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 996-999

[48] Leonforte JF. Pityriasis rosea : exacerbation with corticosteroid treatment. *Dermatologica* 1981 ; 163 : 480-481

[49] Marcus-Farber BS, Bergman R, Ben Porath E, Zaltzman N, Friedman-Birnbaum R. Serum antibodies to parvovirus B19 in patients with pityriasis rosea. *Dermatology* 1997 ; 194 : 371

[50] Marron Gasca J, Navarro Lucia M, Grasa Jordan MP, Gimenez Serrano H, Murillo Sanchez P. Epidemiologia de la pityriasis rosada de Gibert. *Actas Dermosifiliogr* 1979 ; 70 : 219-222

[51] McPherson A, McPherson K, Ryan T. Is pityriasis rosea an infectious disease? *Lancet* 1980 ; 2 : 1077

[52] Messenger AG, Knox EG, Summerly R, Muston HL, Ilderton E. Case clustering in pityriasis rosea: support for role of an infective agent. *Br Med J* 1982 ; 284 : 371-373

[53] Michalowski R, Chibowska M. Treatment of pityriasis rosea with streptomycin. *Acta Derm Venereol* 1968 ; 48 : 355-357

[54] Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric Dermatology clinic patients in Kuwait : an analysis of 10 000 cases. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 6-11

[55] Nicolas LJ. Du pityriasis rosé ou de la roséole squameuse. [thèse de médecine], Paris, 1880 : n°272

[56] Offidani A, Cellini A. Pityriasis rosé de Gibert touchant les pieds. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 608



[57] Okamoto H, Imamura S, Aoshima T, Komura J, Ofuji S. Dyskeratotic degeneration of epidermal cells in pityriasis rosea: light and electron microscopic studies. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 189-194

[58] Olumide Y. Pityriasis rosea in Lagos. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 234-236

[59] Panizzon R, Bloch PH. Histopathology of pityriasis rosea Gibert. Qualitative and quantitative light-microscopic study of 62 biopsies of 40 patients. *Dermatologica* 1982 ; 165 : 551-558

[60] Parsons JM. Pityriasis rosea update: 1986. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 159-167

[61] Pettit JH. Is pityriasis rosea dying? *Int J Dermatol* 1983 ; 22 : 230-231

[62] Pierson JC, Dijkstra JW, Elston DM. Purpuric pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 1021

[63] Raskin J. Possible dermatropic virus associated with pityriasis rosea. Preliminary study. *Acta Derm Venereol* 1968 ; 48 : 474-481

[64] Ross JB. Is pityriasis rosea dying? *Int J Dermatol* 1984 ; 23 : 81

[65] Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 241-244

[66] Spelman LJ, Robertson IM, Strutton GM, Weedon D. Pityriasis rosea-like eruption after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 348-351

[67] Sugiura H, Miyauchi H, Uehara M. Evolutionary changes of immunohistological characteristics of secondary lesions in pityriasis rosea. *Arch Dermatol Res* 1988 ; 280 : 405-410

[68] Tay YK, Goh CL. One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1999 ; 28 : 829-831

[69] Traore A, Korsaga-Some N, Niamba P, Barro F, Sanou I, Drabo YJ. Pityriasis rosea in secondary schools in Ouagadougou, Burkina Faso. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 605-609

[70] Verbov J. Purpuric pityriasis rosea. *Dermatologica* 1980 ; 160 : 142-144

[71] Vidimos AT, Camisa C. Tongue and cheek: oral lesions in pityriasis rosea. *Cutis* 1992 ; 50 : 276-280

[72] Vollum DI. Pityriasis rosea in the African. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973 ; 59 : 269-271

[73] Watanabe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human herpesvirus 7 and pityriasis rosea. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 288-289

[74] Yasukawa M, Sada E, Machino H, Fujita S. Reactivation of human herpesvirus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 169-170

[75] Yoshida M. Detection of human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea and healthy individuals. *Dermatology* 1999 ; 199 : 197-198

[76] Yoshiike T, Aikawa Y, Wongwaisayawan H, Ogawa H. HLA-DR antigen expression on peripheral T cell subsets in pityriasis rosea and herpes zoster. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 160-163

[77] Zahra A. Pityriasis rosea. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 526

---

# Varicelle-zona

V Vaisse

**Résumé.** – Le virus varicelle zona est responsable de la varicelle lors de la primo-infection et du zona lors des récurrences. Il s'agit en règle générale d'infection bénigne et de diagnostic clinique aisé. Cependant, des formes graves et des complications, qui mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel, peuvent survenir en particulier chez l'immunodéprimé. La varicelle peut avoir un retentissement sévère au cours de la grossesse chez la femme elle-même et chez le fœtus. En fonction du terme et des manifestations cliniques liées à l'infection virale chez la mère, un certain nombre de conduites à tenir est indiqué chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. L'apparition de molécules antivirales et une prise en charge adaptée aux différentes situations cliniques a permis de modifier le pronostic de ces formes graves et compliquées de varicelle et de zona.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** varicelle, zona, virus varicelle zona.

## Introduction

Le virus varicelle zona (VZV) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant à la famille des herpès viridae. Il est responsable de la varicelle lors de la primo-infection et du zona lors des récurrences. Ce sont, en général, des infections bénignes. Cependant, sur certains terrains, des complications peuvent survenir, nécessitant une prise en charge adaptée.

## Varicelle

### PHYSIOPATHOLOGIE

La varicelle correspond à la primo-infection par le VZV. Ce zona infecte uniquement l'homme. Il appartient à la famille des alpha-herpès-viridae. Ce groupe est caractérisé par une croissance rapide, la destruction des cellules infectées et la capacité à rester à un stade latent dans le périkarion des nerfs sensitifs ou mixtes. Le VZV est un virus enveloppé de 150 à 200 nm de diamètre dont la capsidie icosaédrique composée de 162 capsomères renferme un ADN bicaténaire linéaire d'environ 125 000 paires de bases, capables de coder pour 75 protéines.

Initialement, le virus VZV pénètre les conjonctives et les muqueuses des voies aériennes supérieures, puis il se multiplie dans les ganglions lymphatiques régionaux. Il survient alors une première virémie du 4<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour de l'infection qui sera suivie d'une seconde multiplication virale au niveau d'autres organes, notamment au niveau splénique et hépatique. Vers le 14<sup>e</sup> jour une seconde virémie

apparaît, permettant la dissémination virale aux cellules endothéliales des capillaires et aux cellules épithéliales déterminant ainsi les signes cutanés. Le virus varicelle zona gagne ensuite les ganglions sensitifs par voie neurogène centripète et/ou par voie hémotogène. Il reste latent toute la vie dans de nombreux ganglions de l'axe nerveux. L'ADN du VZV a pu être mis en évidence par méthode *polymerase chain reaction* (PCR) et par hybridation in situ, essentiellement dans les neurones où il persiste sous forme d'épisome<sup>[16]</sup>. Il a été détecté en très faible quantité dans les cellules du tissu de soutien ganglionnaire neurologique<sup>[16, 24]</sup>. Les mécanismes limitant la transcription durant la phase de latence, ainsi que ceux induisant une réactivation, ne sont pas connus<sup>[24]</sup>.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le pic d'incidence de la maladie se situe au printemps. Sa contagiosité est importante. En effet, 90 % de la population est infectée avant l'âge de 10 ans et quasiment 100 % à l'âge de 60 ans<sup>[16, 18, 21]</sup>. La mortalité est faible, évaluée à 1,4 à 2 pour 100 000 cas. Au-delà de 45 ans, la mortalité augmente et est de 0,1 à 0,5 %<sup>[8]</sup>. Aux États-Unis, en Grande-Bretagne et dans certains pays asiatiques, on note une augmentation de l'incidence des cas de varicelle chez les sujets de plus de 15 ans, ce qui entraîne l'augmentation des formes graves et de la mortalité<sup>[19]</sup>.

L'infection est transmise par voie aérienne (gouttelettes de salive). Elle est plus rarement transmise par contact direct avec les lésions cutanées. La contagiosité débute 1 à 2 jours avant le début de la maladie et se poursuit jusqu'à la disparition des croûtes. La fréquence de la varicelle au cours de la grossesse est de cinq cas pour 10 000 soit 100 à 500 cas par an en France. Une transmission materno-fœtale est possible, mais rare.

Valérie Vaisse : Attachée, unité de dermatologie de l'hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.



**1** Lésion maculovésiculeuse au cours d'une varicelle.



**2** Aspect de varicelle chez un nourrisson, les lésions sont plus étendues et concernent la face ; elles sont volontiers hémorragiques.

### CLINIQUE

La phase d'incubation est de 14 jours en moyenne. Elle est suivie d'une phase d'invasion de 1 à 3 jours rarement symptomatique, mais qui peut se traduire par un fébricule et une sensation de malaise. Dans sa forme typique, l'éruption se caractérise par l'apparition de macules érythémateuses sur lesquelles vont apparaître des vésicules en « goutte de rosée » (fig 1) qui se troubleront dans un second temps et laisseront place à des lésions ombiliquées. La taille des lésions varie entre 5 et 13 mm environ. L'éruption est prurigineuse. Il existe des micropolyadénopathies. Du 2<sup>e</sup> au 4<sup>e</sup> jour, ces lésions évoluent ensuite vers le stade de croûtes pour tomber 8 à 10 jours plus tard, laissant place à des cicatrices rosées. Des cicatrices atrophiques pourront persister notamment en cas de surinfection cutanée [18, 21]. Des cicatrices anétodermiques ou chéloïdiennes sont possibles. L'évolution se fait par poussées successives, ce qui explique la coexistence d'éléments d'âge différents. L'éruption touche essentiellement le tronc et la face. Les localisations au cuir chevelu, aux paumes et plantes ainsi que l'atteinte des muqueuses, en particulier de la muqueuse buccale, sont caractéristiques et permettent d'orienter le diagnostic lors de présentations cliniques atypiques.

L'évolution est la plupart du temps spontanément favorable en 10 à 15 jours. Chez l'adulte, la symptomatologie peut être plus sévère, avec une atteinte cutanée plus importante et des signes généraux plus marqués [18]. Des formes bulleuses ou hémorragiques peuvent survenir chez le sujet immunocompétent, mais sont le plus souvent retrouvées en cas d'immunodépression sous-jacente. Une seconde varicelle chez un même patient est très rare, mais peut survenir en particulier chez l'immunodéprimé. Après contage varicelleux, certains auteurs ont également mis en évidence des réinfections asymptomatiques caractérisées par une augmentation de la réplication virale [16, 24].

### FORMES GRAVES ET COMPLICATIONS (fig 2)

La proportion de formes compliquées est évaluée à 5 %. Chez l'adulte et sur certains terrains (immunodépression, grossesse, nouveau-né) des formes graves et/ou compliquées peuvent survenir. Le risque de décès chez l'adulte est d'environ 25 % et est multiplié par 25 par rapport à l'enfant [8, 14].

#### ■ Formes graves

Les formes graves sont les formes très extensives et/ou hémorragiques et celles avec des localisations viscérales immédiates tels qu'une pneumopathie, une méningoencéphalite, un purpura fulminans, une pancréatite, une myocardite, une thrombopénie aiguë.

#### ■ Formes compliquées

##### Surinfections cutanées

Ce sont les complications les plus fréquentes. L'utilisation de talc et la présence d'une dermatite atopique seraient des facteurs de risques de surinfection cutanée [4]. Il s'agit de surinfections bactériennes qui sont dues principalement au *Streptococcus pyogenes* et au *Staphylococcus aureus*. On note une augmentation de l'incidence des infections à streptocoque A bêta hémolytique chez les enfants ayant la varicelle [6]. La présence de signes cutanés inhabituels (pustules, collections sous-cutanées, placard inflammatoire), la persistance d'une fièvre élevée ou une recrudescence fébrile et la présence de signes systémiques doivent orienter vers une complication bactérienne cutanée et nécessitent une prise en charge adaptée.

Plusieurs types de surinfection cutanée sont observés tels que l'impétigo, les abcès sous-cutanés, les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes.

Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DBNH) sont des complications rares [17]. Cependant, leur incidence est en augmentation. Cette recrudescence pourrait être expliquée par l'émergence récente de souches de streptocoque A particulièrement virulentes [6]. Chez l'enfant, la varicelle est un des plus importants facteurs de risque d'infection sévère à streptocoque du groupe A. Les DBNH sont surtout observées avant l'âge de 5 ans [8]. L'agent causal le plus fréquemment retrouvé est le streptocoque A. Zerr et al ont pu isoler un streptocoque A bêta hémolytique dans 84 % des



cas [30]. Le *Staphylococcus aureus* seul ou associé au *Streptococcus pyogenes*, certaines bactéries anaérobies associées au streptocoque A peuvent également être responsables de DHBN [6]. À l'instar d'autres infections cutanées, le rôle aggravant des anti-inflammatoires non stéroïdiens est discuté. Ils pourraient être un facteur favorisant l'apparition des dermohypodermes bactériennes nécrosantes au cours de la varicelle [30].

Le diagnostic clinique de DHNB est souvent difficile. La présence d'un placard inflammatoire douloureux induré, plus ou moins associé à des lésions bulleuses hémorragiques et a fortiori lorsque les signes cutanés sont accompagnés de signes systémiques (fièvre, tachycardie, polypnée, hypotension, oligurie, désorientation) font évoquer le diagnostic.

La prise en charge des DHBN nécessite le traitement du choc s'il est présent, une antibiothérapie adaptée ainsi qu'une prise en charge chirurgicale.

### Complications pulmonaires

La pneumopathie varicelleuse survient dans un cas sur 400 [18]. Elle est plus fréquente chez l'adulte, chez l'enfant de moins de 6 mois et chez l'immunodéprimé (27,6 % des décès liés à la varicelle) [18, 19, 23, 26]. Elle débute environ au 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> jour de l'éruption par une fièvre élevée, une altération de l'état général, des signes respiratoires cliniques (toux, dyspnée, cyanose, râles bronchiques) et radiologiques (opacités nodulaires de grande taille bilatérale). L'évolution peut être rapidement fatale surtout en cas d'atteinte multiviscérale.

Le seul facteur de risque identifié chez l'adulte sain pour la pneumopathie varicelleuse est le tabagisme [8].

### Complications neurologiques

L'ataxie cérébelleuse (cinq cas pour 1 000) atteint préférentiellement l'enfant entre 2 et 4 ans ; elle survient entre le 3<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour, mais peut précéder l'éruption. Elle évolue toujours favorablement en une quinzaine de jours, sans séquelles.

La méningoencéphalite est la complication neurologique la plus grave (un cas sur 40 000), elle est une cause significative de mortalité ou de séquelle chez le nourrisson comme l'adulte. Des cas de syndrome de Guillain-Barré ont été décrits au décours d'une varicelle.

### Syndrome de Reye

Le syndrome de Reye atteint préférentiellement l'enfant et est favorisé par la prise d'aspirine lors d'infections virales telles que la varicelle ou la grippe. Il associe une encéphalopathie aiguë mortelle dans 80 % des cas et une stéatose hépatique microvésiculaire. L'ammoniémie est élevée, l'hypoglycémie fréquente et le bilan hépatique montre une cytolysse modérée, ainsi qu'une élévation peu importante de la bilirubine. En raison des recommandations de non-utilisation de l'aspirine, notamment au cours de la varicelle, ce syndrome est devenu exceptionnel [19]. L'hypothèse physiopathologique est la présence d'une synergie entre l'infection virale et l'acide acétylsalicylique via la production d'interféron  $\gamma$  et d'interleukine 1  $\beta$ . Ces cytokines augmentent l'expression de l'oxyde nitrique synthétase, particulièrement au niveau hépatique, à l'origine des désordres métaboliques du syndrome de Reye [7].

### Autres complications

Elles sont beaucoup plus rares : thrombopénie au décours de l'éruption d'évolution bénigne, arthrite septique, laryngite liée à un œdème secondaire aux vésicules, kératoconjonctivite précoce d'évolution favorable ou kératite tardive, pouvant provoquer une taie cornéenne, péricardite, pancréatite, orchite, thrombose veineuse profonde.

## VARICELLE CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

Chez les personnes immunodéprimées, on note une augmentation de la morbidité et de la mortalité liée à la varicelle. L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important en cas d'infection par le virus VZV. La défaillance du système immunitaire à médiation cellulaire favorise les formes sévères de varicelle. L'immunodépression est un facteur de risque de formes graves et/ou compliquées de varicelle [22, 23, 26]. Il peut s'agir d'une primo-infection ou d'une réinfection exogène ou endogène rendue possible par l'immunodépression. En raison d'une virémie persistante, les signes généraux sont souvent plus intenses et prolongés. Les lésions cutanées sont plus extensives et peuvent prendre un aspect purpurique et/ou hémorragique [18].

Chez l'enfant, la varicelle est particulièrement grave en cas de lymphoprolifération maligne ou, plus rarement, de tumeur solide.

La maladie du greffon contre l'hôte expose le malade à un risque accru de varicelle, mais seule la forme aiguë augmente le risque de dissémination virale.

Chez le patient immunodéprimé, il existe des formes atypiques de varicelle, prenant l'aspect de molluscum contagiosum, rendant le diagnostic difficile et retardant la prise en charge, notamment en cas de pneumopathie varicelleuse [16, 20, 22].

Chez le patient porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) une étude rétrospective sur 421 patients infectés par le VIH a retrouvé 15 cas de varicelle soit un taux de 3,5 % [22]. Les auteurs retrouvaient 14 formes graves ou compliquées (éruption profuse, éruption hémorragique, hépatite, complications pulmonaires, coagulation intravasculaire disséminée). Chez le patient VIH, les formes compliquées surviennent essentiellement en cas de forte immunodépression. Chez l'enfant infecté par le VIH, la diminution des lymphocytes CD4<sup>+</sup> ne semble pas être un facteur de risque de dissémination virale, cependant, un nombre de CD4<sup>+</sup> inférieur à 200 par mm<sup>3</sup> et/ou la présence de plus de 400 lésions cutanées par m<sup>2</sup> seraient associés à une forme prolongée de l'éruption [8].

## VARICELLE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'incidence de la varicelle chez la femme enceinte est mal connue. Elle varie en fonction des études entre trois pour 1 000 et sept pour 10 000 [11]. La fréquence de la maladie est plus faible dans les pays tropicaux ou subtropicaux qu'en Europe. Le risque de primo-infection à VZV est donc augmenté chez les femmes issues de ces régions et qui ont immigré récemment dans un pays occidental.

La varicelle chez la femme enceinte peut avoir des conséquences pour elle-même et pour le fœtus.

### ■ Retentissements maternels

La varicelle est responsable d'une mortalité et d'une morbidité significatives chez la femme enceinte. Le risque de complications chez la femme enceinte est plus élevé au cours du 3<sup>e</sup> trimestre [14]. La pneumopathie varicelleuse semble être la complication la plus grave et la plus fréquente. La complication pulmonaire est la cause essentielle de mortalité chez la femme enceinte (taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 43 %). Cependant, chez la femme enceinte, le risque de survenue d'une pneumopathie varicelleuse est comparable au risque de survenue chez une femme non enceinte [8].

### ■ Retentissements fœtaux

Le risque fœtal est plus important au cours du 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Chez la femme enceinte, une varicelle contractée avant la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée expose au risque de fausse-couche spontanée, ainsi qu'au risque d'embryopathie, ce qui justifie une surveillance spécialisée par échographie obstétricale à la recherche

d'une malformation chez le fœtus [8, 14]. Le taux de fœtopathies varicelleuses augmente au cours de la grossesse pour atteindre 2 % entre la 13<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée [11, 14]. L'atteinte fœtale est caractérisée par des lésions musculosquelettiques (hypoplasie des membres), des atteintes neurologiques (dilatation ventriculaire cérébrale, atrophie corticale et cérébelleuse, paralysie des membres, atteinte des nerfs crâniens, troubles sphinctériens), des lésions oculaires (choriorétinite), une hépatosplénomégalie, des cicatrices cutanées (lésion cutanée unilatérale en zig-zag, plaques atrophiques, troubles pigmentaires) et un excès de liquide amniotique.

Au-delà de la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, la contamination fœtale par le VZV est possible, elle peut être asymptomatique ou être responsable d'accouchements prématurés, mais il existe essentiellement un risque de zona survenant dans les premières semaines ou les premiers mois de vie. Le nombre de morts in utero et d'accouchements prématurés est modérément augmenté. Ils peuvent survenir en particulier au cours des formes graves avec atteinte pulmonaire [8]. La mort in utero peut résulter de l'infection directe du fœtus par le VZV ou d'un effet toxique dû à la fièvre, à l'anoxie ou aux modifications métaboliques provoquées par la maladie maternelle.

### ■ **Prise en charge d'une varicelle chez une femme enceinte**

Avant la 24<sup>e</sup> semaine, une surveillance échographique doit être réalisée en milieu spécialisé.

La mise en évidence du VZV dans le compartiment fœtal ne renseigne pas sur son activité de réplication et donc sur son caractère pathogène. Actuellement, il n'existe aucun marqueur prédictif d'une varicelle congénitale. La ponction de liquide amniotique afin de rechercher le virus VZV par culture virale ou PCR ne semble pas justifiée, compte tenu du manque de sensibilité et du risque élevé lié au geste [14].

Si l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement, il faut retarder l'accouchement si cela est possible et administrer par voie intraveineuse l'aciclovir à la dose de 15 mg par kg toutes les 8 heures pendant 8 à 10 jours (indication hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) [8]. En cas de varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse, un traitement identique est conseillé.

En dehors de ces indications, une varicelle survenant au cours de la grossesse ne justifie pas de traitement antiviral [8].

### **VARICELLE NÉONATALE**

Elle est grave en l'absence d'immunisation maternelle, c'est-à-dire en cas de varicelle maternelle dans les 5 jours précédant ou les 2 jours suivant l'accouchement. Les lésions sont parfois très étendues, ulcéronecrotiques ou hémorragiques et accompagnées d'un syndrome septique. Les complications viscérales sont fréquentes (bronchopneumopathies, méningoencéphalite, ulcérations digestives, hépatite) avec une évolution spontanée mortelle dans 30 % des cas [5]. Chez tout nouveau-né, le danger de forme grave justifie une hospitalisation et un traitement antiviral adapté.

En cas de contamination d'un nouveau-né, dont la mère est déjà immunisée, en postnatal, la varicelle chez l'enfant est en général minime et n'expose au risque ultérieur de zona qu'en raison d'une immunisation insuffisante.

### **EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Le diagnostic est le plus souvent clinique. Cependant, dans les formes atypiques, on peut avoir recours à des examens complémentaires.

### ■ **Diagnostic indirect**

Le cytodiagnostics de Tzanck et l'histologie cutanée mettent en évidence l'effet cytopathogène du groupe des virus herpès, mais ne permettent pas de différencier une infection par les virus herpès simplex d'une infection par le virus VZV. Le cytodiagnostics de Tzanck, par frottis, est un examen simple et rapide qui met en évidence une altération des kératinocytes traduite par un gonflement de leurs cytoplasmes qui devient clair homogénéisé entourant un noyau monstrueux (dégénérescence ballonisante de Unna). L'histologie d'une vésicule montre des vésicules intraépidermiques, des kératinocytes ballonisés (cellules ballonisées de Unna) qui flottent dans la sérosité dans la vésicule, les kératinocytes altérés sont le siège d'inclusions intranucléaires et sont associés à des cellules multinuclées géantes. Un infiltrat leucocytaire polymorphe est présent dans le derme.

### ■ **Diagnostic virologique**

En raison de la fragilité du virus VZV, un prélèvement riche en virus, inoculé au lit du malade ou transporté immédiatement en milieu de transport pour virus au laboratoire est nécessaire. Les prélèvements les plus intéressants sont la ponction du liquide vésiculaire, l'écouvillonnage du plancher de la vésicule. Le VZV peut également être détecté dans le pharynx dans les 3 premiers jours de la varicelle, dans le liquide céphalorachidien, dans le sang chez l'immunodéprimé, dans le liquide amniotique et dans les biopsies. L'isolement se fait uniquement en cultures cellulaires humaines ou simiennes. L'identification repose sur la mise en évidence d'antigènes en 48 heures ou d'un effet cytopathique qui apparaît en 3 à 12 jours. Le VZV peut être mis en évidence directement par immunofluorescence grâce à des anticorps monoclonaux ou polyclonaux qui détectent les antigènes viraux sur le frottis des lésions cutanées [16, 18, 21]. La sensibilité de cette technique dépend de la fraîcheur du prélèvement et du nombre de cellules analysées.

La PCR est une méthode rapide, permettant de mettre en évidence de faibles quantités d'ADN viral au niveau du liquide des vésicules, dans les cellules mononuclées du sang périphérique. Sa sensibilité dépasse celle des cultures et de la détection de l'antigène sur lame et nécessite peu de matériel de prélèvement. La sérologie, trop tardive, n'a pas d'intérêt.

### **TRAITEMENTS**

#### ■ **Traitements symptomatiques**

Le but est de limiter au maximum le grattage et d'éviter les surinfections bactériennes. Les antihistaminiques sédatifs sont indiqués tel que l'hydroxyzine et la dexchlorphéniramine. Les ongles propres et coupés courts réduisent le risque de surinfection bactérienne. Les douches ou bains quotidiens avec un savon dermatologique sont recommandés. La chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour prévenir la surinfection cutanée. Aucun autre topique de type talc, pommade, colorant aqueux, antibiotique et antiviraux ne doit être appliqué [4, 8]. L'application de talc sur des lésions de varicelle serait un facteur de risque de complications infectieuses cutanées chez l'enfant [4]. Une antibiothérapie par voie orale est indiquée en cas de surinfection cutanée.

En cas d'hyperthermie, l'aspirine est contre-indiquée en raison du risque possible de syndrome de Reye, il est donc recommandé d'utiliser du paracétamol. L'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens type ibuprofène est controversée. En effet, les anti-inflammatoire non stéroïdiens pourraient être un facteur de risque de dermohypodermes bactériennes nécrosantes [30].

#### ■ **Traitement antiviral**

À l'heure actuelle, un certain nombre de molécules antivirales sont à notre disposition. Ce sont tous des inhibiteurs de l'ADN

Tableau I. – Indications thérapeutiques des infections à virus varicelle zona.

Situations cliniques	
Varicelle chez l’immunodéprimé	Adulte : aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 8 à 10 jours Enfant : aciclovir IV 250 à 500 mg/m <sup>2</sup> pendant 8 à 10 jours
Varicelle compliquée chez l’immunocompétent	Adulte : aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 8 à 10 jours Enfant : aciclovir IV 250 à 500 mg/m <sup>2</sup> pendant 8 à 10 jours
Varicelle déclarée chez tout nouveau-né	Aciclovir 20 mg/kg/8 heures pendant 8 à 10 jours
Varicelle chez la femme enceinte 8 à 10 jours avant l’accouchement	Aciclovir 15 mg/kg/8 heures pendant 8 à 10 jours
Varicelle chez la femme enceinte avant la 24 <sup>e</sup> semaine d’aménorrhée	Surveillance échographique en milieu spécialisé
Nouveau-né dont la mère a déclaré une varicelle 5 jours avant ou 2 jours après l’accouchement	Aciclovir 20 mg/kg/8 heures pendant 8 à 10 jours
Zona de l’immunodéprimé	Adulte : aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 7 à 10 jours Enfant : 500 mg/m <sup>2</sup> /8 heures pendant 7 à 10 jours
Zona de la personne de plus de 50 ans	Valaciclovir 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours Famciclovir 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours
Zona chez une personne de moins de 50 ans ayant des facteurs de risques de douleur postzostérienne	Valaciclovir 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours ou Famciclovir 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours

polymérase viral, enzyme assurant la réplication virale des chaînes d’ADN. Ce sont des virostatiques qui n’agissent que sur les populations virales en phase de réplication active.

L’aciclovir est un analogue nucléosidique qui inhibe, après triple phosphorylation, l’ADN polymérase viral. Cette molécule a une biodisponibilité médiocre de 10 à 20 %, et une demi-vie courte.

Le valaciclovir est l’ester de la L-valine et de l’aciclovir. Son avantage est d’être mieux absorbé par voie orale. Il est métabolisé dans le foie en aciclovir qui est le principe actif de la molécule. La biodisponibilité de l’aciclovir à partir du valaciclovir est de 54 % donc trois à cinq fois plus élevée que pour l’aciclovir.

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir qui est l’antiviral actif. Il est absorbé rapidement et de façon importante après administration (biodisponibilité de 77 %).

Le foscarnet est un analogue du pyrophosphate, il entraîne un blocage de l’ADN polymérase au site de fixation du pyrophosphate, il est utilisé en cas de résistance du VZV à l’aciclovir.

■ Indications thérapeutiques (tableau I)

L’aciclovir intraveineux est indiqué dans la varicelle de l’immunodéprimé.

En cas d’hétopathie, d’infection à VIH, de chimiothérapies anticancéreuses : aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 10 mg par kg toutes les 8 heures chez l’adulte et 250 à 500 mg par m<sup>2</sup> chez l’enfant pendant 8 à 10 jours (indication AMM).

Cependant, la conférence de consensus sur la prise en charge des infections à VZV de 1998 a permis de poser un certain nombre d’indications dépassant le cadre de l’AMM [8] :

- chez le nouveau né : en cas de varicelle déclarée chez le nouveau-né avant toute éruption lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédents et les 2 jours suivant l’accouchement, un traitement par aciclovir intraveineux à la dose de 20 mg par kg toutes les 8 heures est indiqué pendant 8 à 10 jours (indication hors AMM) ;
- formes graves chez l’enfant de moins de 1 an (indication hors AMM) : aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 250 à 500 mg par m<sup>2</sup> pendant 8 à 10 jours ;
- varicelles compliquées, notamment la pneumopathie varicelleuse (indication hors AMM) : aciclovir par voie intraveineuse à la dose

de 10 mg toutes les 8 heures chez l’adulte et 250 à 500 mg par m<sup>2</sup> chez l’enfant pendant 8 à 10 jours.

■ Mesures de prévention

Mesures d’isolement

L’éviction scolaire jusqu’à la guérison clinique est réglementaire. La contagiosité étant maximale dans les jours encadrant l’éruption, le retour en collectivité est recommandé en l’absence de toute poussée vésiculeuse [8]. Lorsque l’hospitalisation ne peut être évitée (maternité, service de néonatalogie, oncologie...) un isolement strict s’impose car le risque de contamination à partir d’un cas index est élevé.

Traitement par immunoglobulines

Les immunoglobulines polyvalentes n’ont pas d’efficacité démontrée et ne sont pas indiquées. Les immunoglobulines spécifiques qui réduisaient la gravité de la maladie chez les immunodéprimés et le nouveau-né ne sont plus disponibles en France depuis 1994.

Vaccination

Le vaccin antivarielleux est un vaccin à virus vivant atténué. Il est largement utilisé aux États-Unis. En effet, il est recommandé à partir de 12 mois en l’absence d’antécédent de varicelle zona et de contre-indication. Dans 70 à 90 % des cas, ce vaccin prévient la survenue d’une varicelle et dans 95 à 100 % des cas, il empêche l’apparition d’une varicelle grave [1, 28]. Des études ont montré que ces campagnes de vaccination antivarielleuse ont permis de diminuer le coût médical et social lié à la varicelle [1, 28]. Avant l’âge de 12 ans, une injection de 2 000 UFP (unité formant plaque) est suffisante, après 12 ans, deux injections à 3 mois d’intervalle sont nécessaires [1, 28]. Il est, en règle générale, bien toléré. Sa durée de protection est d’environ 11 à 20 ans [1]. Le vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez les adultes gravement immunodéprimés. En France, il est réservé aux enfants sans antécédents d’infection à VZV atteints d’hétopathies malignes ou de cancers solides à distance d’une chimiothérapie [8]. Il faut également vacciner la fratrie et le personnel soignant travaillant au contact de ces enfants en l’absence d’antécédent de varicelle ou de zona. En France, ce vaccin n’est pas généralisé en raison de la bénignité de la varicelle de l’enfant et du risque, faute d’une couverture vaccinale suffisante, de déplacement de la varicelle vers l’âge adulte, donc vers des formes cliniques plus graves [8].





3 Zona, lésions vésiculeuses groupées en bouquet de topographie métamérique.

## Zona

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le zona est l'expression de la récurrence du VZV. Le vieillissement et l'immunodépression favorisent sa survenue. Sa prévalence est évaluée à 20 %<sup>[8]</sup>. Il peut survenir à tout âge de la vie, mais il existe une nette prédominance chez l'adulte en particulier au-delà de 50 ans. L'incidence du zona augmente avec l'âge, elle est de 2,05 pour 1 000 et par an entre 20 et 50 ans, de 5,09 pour 1 000 et par an entre 51 et 79 ans et de 10,1 pour 1 000 et par an au-delà de 80 ans<sup>[18]</sup>.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Le zona est secondaire à la réactivation du VZV resté latent à l'intérieur des ganglions sensitifs. Les ganglions thoraciques et le ganglion trigéminal sont les sites les plus fréquents de réactivation virale<sup>[13, 16]</sup>. À l'occasion de cette réactivation, le VZV migre le long des fibres sensitives jusqu'à la peau où il produit l'éruption vésiculeuse, localisée radicaire caractéristique du zona. Les mécanismes maintenant la latence ou induisant une réactivation sont à ce jour inconnus<sup>[13, 16, 18, 24]</sup>. Il existe probablement une interaction avec le système immunitaire permettant l'expression de médiateurs viraux entraînant ce phénomène de réactivation<sup>[16]</sup>. Chez l'immunodéprimé, et chez l'immunocompétent, des réactivations asymptomatiques ont été mises en évidence, le système immunitaire limitant alors la prolifération du VZV<sup>[16]</sup>.

### CLINIQUE

#### ■ Caractéristiques cliniques

Dans sa forme typique, le diagnostic du zona est clinique. Elle associe une atteinte cutanée et neurologique.

La phase des prodromes est constituée par des douleurs, des brûlures d'intensité variable associées en général à une hypo- ou une anesthésie dans la zone atteinte.

Pendant la phase éruptive, l'éruption qui va apparaître quelques jours après les prodromes est faite de placards érythémateux sur lesquels vont apparaître en 24 heures des vésicules groupées en bouquet (fig 3), confluant parfois en bulles polycycliques (fig 4). Ces vésicules vont se troubler vers le 5<sup>e</sup> jour puis former des croûtes brunâtres vers le 7<sup>e</sup> jour. Ces croûtes tomberont vers le 10<sup>e</sup> jour et laisseront place à des cicatrices dépigmentées le plus souvent indélébiles. La période de contagiosité, plus courte que pour la



4 Zona thoracique, lésions vésiculobulleuses.

varicelle, est d'environ 2 jours. L'élément caractéristique de cette éruption est sa topographie unilatérale et sa localisation à un métamère pouvant déborder sur les métamères contigus. Cet élément topographique permet d'orienter le diagnostic dans les formes débutantes et les formes atypiques.

L'évolution dure environ 2 à 4 semaines et se fait par poussées successives comme au cours de la varicelle. Chez l'immunocompétent, des lésions à distance du dermatome concerné peuvent être présentes (17 à 35 %), elles sont probablement secondaires à une dissémination hématogène<sup>[18]</sup>.

L'éruption est douloureuse avec des accès paroxystiques, accompagnée de paresthésies et de troubles objectifs de la sensibilité. L'état général est habituellement conservé. Il peut exister un syndrome infectieux discret et on retrouve fréquemment une adénopathie satellite.

Un second épisode est rare. En effet, l'immunité à médiation cellulaire contre le VZV persiste plusieurs années<sup>[16]</sup>.

Le *zona disséminé* est défini par la présence de plus de 20 vésicules en dehors du dermatome concerné et des dermatomes adjacents. Ces formes disséminées sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé.

Le *zona sans lésions* (Herpès sine zoster), notion introduite par Lewis<sup>[13]</sup>, décrit des patients présentant des douleurs suivant un dermatome sans lésions cutanées. Par la suite, quelques cas similaires ont été décrits, avec la détection d'ADN viral du VZV dans le liquide cébrospinal et les cellules mononucléées du sang circulant<sup>[13]</sup>. Des études complémentaires, bien documentées sur le plan virologique, sur un nombre plus important de patients sont nécessaires pour déterminer la fréquence de cette forme clinique.

#### ■ Formes topographiques

##### Zona intercostal

Il s'agit de la forme topographique la plus fréquente (50 %). L'éruption débute près du rachis et s'étend en hémiceinture sur un ou plusieurs métamères adjacents. Il ne dépasse pas ou rarement la ligne médiane. Il peut parfois exister des éléments aberrants sur le côté opposé.

##### Zona ophtalmique (fig 5)

Il touche plus souvent l'adulte au-delà de 50 ans. Il représente 7 % du total des zonas. Il atteint la première branche du trijumeau (nerf ophtalmique de Willis) qui se divise en trois branches : le nerf frontal (paupière supérieure et front), lacrymal (moitié externe de la paupière supérieure, région temporale et conjonctive bulbaire avec



5 Zona maxillaire supérieur. Atteinte de la branche  $V_2$  du trijumeau.



6 Localisation buccale associée à un zona ophtalmique.

larmolement) et nasal externe (racine du nez, angle interne de l'œil et conjonctive), nasal interne (aile du nez, partie antérieure de la cloison avec coryza). Ces branches peuvent être atteintes de façon isolée ou associée. Une atteinte buccopharyngée est parfois associée au zona ophtalmique (fig 6). Les manifestations oculaires sont à craindre s'il existe une atteinte du nasal interne. La gravité de cette atteinte est liée aux complications oculaires présentes dans 20 à 70 % des cas [18]. Précoces ou tardives, aiguës ou chroniques, les atteintes oculaires peuvent aboutir à la perte anatomique de l'œil. Dans 29 % des cas, il peut persister des séquelles oculaires [16]. Les complications oculaires sont liées au virus lui-même et à la réaction inflammatoire, immunitaire et vasculaire de l'hôte. Ces réactions inflammatoires peuvent survenir sur n'importe quel segment de l'œil. La physiopathologie de ces complications n'est pas complètement connue. Les études histopathologiques mettent en évidence une inflammation périvasculaire et périnerveuse dans les tissus oculaires. Les réactions de vascularite sont probablement un élément important dans les complications oculaires et systémiques. Les complications les plus communes sont les rétractions cicatricielles de la paupière, le ptosis, la conjonctivite, la sclérite, l'épisclérite, la

kératite, le glaucome, la cataracte, la rétinite, la chorioretinite, la névrite optique, l'atrophie optique et la névrite rétrobulbaire. Le VZV peut également être responsable d'une rétinite nécrosante qui peut survenir au cours d'une réactivation mais également lors de la primo-infection. Les autres branches du trijumeau peuvent être concernées.

### Zona du ganglion géniculé

Il touche le nerf VII bis. L'éruption siège dans la zone de Ramsay Hunt : versant externe du tympan, conduit auditif externe, conque, tragus, anthelix et atteint parfois les deux tiers antérieurs de l'hémilangue. À cette éruption peut s'associer une paralysie faciale périphérique habituellement de pronostic favorable.

Le zona des racines sacrées peut entraîner des troubles mictionnels.

### ■ Formes graves et compliquées du zona

Il s'agit de zona généralisé ou hémorragique et des formes avec complications viscérales (pulmonaire, hépatiques, encéphaliques). Ces formes, rares chez l'immunocompétent, sont plus fréquentes en cas de cancer et d'immunodépression sous-jacente. L'immunodépression favorise la réactivation et la dissémination du VZV. Le risque de dissémination cutanée est supérieur à 40 % et 10 % de ces formes disséminées ont un risque de complications viscérales (pulmonaire, hépatique, neurologique) [16, 27]. Le zona est volontiers hémorragique, nécrotique et généralisé. Les sujets dont l'immunodépression expose à un zona grave sont principalement ceux atteints de leucémie aiguë, de lymphome en traitement, de lupus érythémateux, les greffés d'organes, les patients traités par chimiothérapie cytotoxique ou un traitement immunodépresseur (corticoïdes au long cours) et les sujets VIH<sup>+</sup> surtout lorsque le taux de CD4<sup>+</sup> est inférieur à 350 par mm<sup>3</sup> [8].

Les complications neurologiques liées au zona sont diverses : neuropathies périphériques, méningoencéphalite, myélite, syndrome de Guillain-Barré [13]. Des cas de vascularites cérébrales survenant quelque semaines à quelque mois après un zona ont été décrits [13]. Sa mortalité est de 15 à 25 % [18].

### ■ Douleurs liées au zona

Les douleurs associées au zona sont les complications les plus fréquentes.

#### Douleurs aiguës

Elles sont quasi constantes au cours de la phase aiguë. La douleur est souvent modérée chez l'enfant et le jeune mais souvent intolérable chez le sujet âgé. L'inflammation aiguë du nerf sensitif et du ganglion, l'existence d'hémorragie intraneuronale, l'altération directe des neurones pourraient expliquer la douleur aiguë, l'allodynie et l'hyperesthésie cutanée.

#### Algies postzostériennes

Ce sont des douleurs persistant plus de 1 mois après l'épisode aigu. Il s'agit de douleurs continues et/ou paroxystiques souvent intolérables, ayant un retentissement important sur la qualité de vie. Ces douleurs postzostériennes favorisent l'apparition de syndrome dépressif. Les douleurs postzostériennes sont d'autant plus fréquentes que le sujet est âgé. En effet, leurs incidences augmentent avec l'âge : 50 % des cas à 50 ans et 70 % des cas au-delà de 70 ans [8]. L'existence de douleurs intenses à la phase initiale, la gravité des lésions, la topographie ophtalmique sont également des facteurs de risque d'algies postzostériennes. Au cours du zona, il existe une inflammation du ganglion et une nécrose hémorragique. Les



séquelles du zona sont secondaires à une inflammation chronique, une vascularite ischémique en réponse à l'invasion virale. Les douleurs seraient liées à des lésions de démyélinisation et de fibrose cicatricielle au niveau des axones, avec un seuil de stimulation abaissé, et une hyperexcitabilité centrale entretenue par les nocicepteurs.

### ■ **Formes selon le terrain**

#### Femme enceinte

Le risque de varicelle fœtale après zona maternel pendant la grossesse semble exceptionnel [8]. Chez des nouveau-nés issus d'une population de 366 mères ayant eu un zona au cours de la grossesse, aucune preuve sérologique d'infection intra-utérine n'a pu être mise en évidence [11].

#### Jeune enfant

La contamination fœtale ou une varicelle dans les premiers mois de vie peuvent être responsables d'un zona dans les premières années de vie. La période de latence est plus courte lorsque l'infection à VZV a été contractée précocement au cours de la vie. La réponse immunitaire est alors probablement incomplète lors de l'infection initiale [21]. Avant 4 ans, le zona est rare et il ne présente pas de caractère de gravité. Il est en général indolore et de courte durée. Seul 3 % des zonas pédiatriques sont associés à une immuno-dépression [21].

#### Immunodéprimé

Comme cela a été décrit précédemment, les formes graves et les formes compliquées d'atteintes viscérales sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé. Le risque de dissémination viscérale chez l'immunodéprimé varie entre 3 et 15 % [27]. La survenue d'un zona chez l'adulte âgé de moins de 45 ans peut être révélateur d'une séropositivité pour le virus VIH. Le risque de zona est plus faible chez les cancéreux en dehors des phases de traitement et chez le sujet VIH<sup>+</sup> dont le déficit immunitaire est modéré.

La réactivation du virus VZV peut s'exprimer sous des formes cliniques différentes de la forme typique. La forme atypique la plus fréquente étant la forme hyperkératosique verruqueuse ou au contraire ulcérée ou prenant parfois l'aspect de molluscum contagiosum [20]. Des lésions lichénoïdes et des lésions à type de folliculites ont été également rapportées [20]. Le plus souvent, ces lésions sont asymptomatiques. Elles peuvent être uniques ou multiples et se situer à n'importe quel endroit du tégument. Elles évoluent sur plusieurs semaines à plusieurs mois alternant des phases d'extension et de régression sans guérison complète. Ces lésions peuvent se développer à la suite d'une varicelle ou après un zona ou en dehors de ces deux situations. Ces formes cliniques sont souvent méconnues ce qui rend difficile l'évaluation de leur fréquence. Ces lésions atypiques sont le plus souvent observées chez le patient VIH ayant un faible taux de CD4 [12], et parfois chez les transplantés. Un cas a été décrit chez l'immunocompétent [2, 20]. L'histologie de ces lésions est souvent hétérogène. Il existe une hyperkératose orthokératosique, l'épiderme est le siège d'une papillomatose, il existe une hyperplasie épithéliale, l'effet cytopathogène est présent à des degrés variables mais peut être aussi absent [20]. Un infiltrat inflammatoire du derme est rarement observé. En l'absence d'effet cytopathogène et afin d'exclure une infection à herpès simplex virus 1 (HSV1) ou 2, le VZV pourra être mis en évidence par immunofluorescence.

Sous traitement antiviral, ces lésions guérissent en 2 à 3 semaines et peuvent laisser place à des cicatrices identiques à celle de la varicelle. Des résistances au traitement antiviral sont observées plus fréquemment au cours de ces formes verruqueuses. Cette résistance est variable au cours du temps.

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic est essentiellement clinique. Dans les formes atypiques, on peut avoir recours de façon similaire à la varicelle aux examens directs et indirects cités précédemment.

## TRAITEMENTS

### ■ **Traitements symptomatiques**

#### Soins locaux

Il s'agit de douches quotidiennes avec un savon dermatologique, et d'application de chlorhexidine aqueuse pour prévenir les surinfections cutanées.

En cas de surinfection bactérienne, une antibiothérapie antistaphylococcique et antistreptococcique par voie orale est indiquée.

### ■ **Indications thérapeutiques (tableau I)**

La conférence de consensus de 1998 [8] a permis de poser un certain nombre de conduites thérapeutiques dans la prise en charge du zona.

#### Zona ophtalmique

L'examen ophtalmologique spécialisé est souhaitable. Il doit être systématiquement réalisé en cas de zona ophtalmique intéressant l'aile du nez, d'œdème palpébral, de baisse de l'acuité visuelle, d'hyperhémie conjonctivale et d'immunodépression.

En prévention des complications oculaires, un traitement antiviral doit être débuté avant la 72<sup>e</sup> heure de la phase éruptive (indication AMM) : aciclovir à la dose de 800 mg cinq fois par jour ou le valaciclovir à la dose de 1 g trois fois par jour pour une durée de 7 jours. L'administration de pommade à l'aciclovir doit être décidée après avis spécialisé.

L'utilisation de corticoïdes locaux doit être limitée au traitement des kératites immunologiques et des uvéites antérieures. La corticothérapie générale est réservée aux zonas ophtalmiques compliqués de nécrose rétinienne aiguë ou de neuropathie optique ischémique.

#### Chez le sujet âgé de plus de 50 ans

En prévention des douleurs postzostériennes, avant la 72<sup>e</sup> heure de la phase éruptive, un traitement par valaciclovir à la dose de 1 g trois fois par jour ou par famciclovir à la dose de 500 mg trois fois par jour pour une durée de 7 jours doit être débuté (indication AMM).

#### Sujet de moins de 50 ans sans zona ophtalmique

Un traitement antiviral est justifié s'il existe des facteurs prédictifs de douleurs postzostériennes (gravité de l'éruption, intensité des douleurs à la phase éruptive, prodromes algiques plusieurs jours avant la phase éruptive) (indication hors AMM) : valaciclovir 1 g trois fois par jour ou famciclovir à la dose de 500 mg trois fois par jour pendant 7 jours.

#### Immunodéprimé

Tout zona justifie un traitement antiviral : aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 10 mg par kg toutes les 8 heures chez l'adulte et à la dose de 500 mg par m<sup>2</sup> toutes les 8 heures chez l'enfant pendant une durée de 7 à 10 jours. La durée et la dose du traitement seront plus élevées en cas d'atteinte neurologique centrale. Chez le patient VIH<sup>+</sup>, l'utilisation de l'aciclovir de façon prolongée favorise l'apparition de résistance au traitement par



déficit en thymidine kinase. D'autre antiviraux tels que le foscarnet doivent être utilisés. L'utilisation du fampiclovir et du valaciclovir chez l'immunodéprimé n'a pas été évaluée. En cas de cancer solide en dehors des phases de traitement et chez le patient VIH<sup>+</sup> ayant un déficit immunitaire modéré, le même schéma thérapeutique que chez l'immunocompétent peut être proposé, sous réserve d'une localisation initiale monométamérique et d'une surveillance clinique rapprochée.

## ■ Traitements antalgiques

### Douleurs de la phase aiguë

Lorsque les douleurs sont modérées, les antalgiques de classe II (paracétamol-codéine, dextropropoxyphène-paracétamol) peuvent être prescrits. En cas d'efficacité insuffisante, il est nécessaire d'utiliser la morphine sous forme de sulfate chez l'adulte et de chlorhydrate chez le sujet âgé en adaptant progressivement les doses.

### Algies postzostériennes

Leur prévention passe par l'introduction précoce d'un traitement antiviral chez la personne de plus de 50 ans et chez les sujets ayant des facteurs de risque de douleurs postzostériennes. La valeur préventive de la corticothérapie par voie générale à la phase aiguë n'a pas été démontrée.

Les algies postzostériennes nécessitent d'autres thérapeutiques. Les aspects médicopsychologiques du zona nécessitent une prise en charge globale de la souffrance du malade. L'amitriptyline (Laroxyl®) à la dose de 75 mg par jour chez l'adulte a fait la preuve de son efficacité sur le fond douloureux permanent (indication AMM). La carbamazépine (Tégrétol®) est efficace sur les douleurs paroxystiques (indication hors AMM). La gabapentine, un analogue

de l'acide gamma aminobutyrique, dont la dose de 900 à 1 200 mg est atteinte progressivement en 15 jours, peut être utilisée dans les algies postzostériennes (indication AMM).

L'utilisation locale de capsaïcine qui déplete localement la substance P, neuropeptide intervenant dans la transmission de la douleur, semble entraîner une diminution importante des douleurs.

### Points importants

**Les diagnostics de la varicelle et du zona sont essentiellement des diagnostics cliniques.**

**L'aspirine est contre-indiquée dans la varicelle en raison du risque de syndrome de Reye.**

**La varicelle de la femme enceinte avant la 24<sup>e</sup> semaine nécessite une surveillance régulière en milieu spécialisé en raison du risque de varicelle congénitale.**

**Une varicelle déclarée chez la femme enceinte en période périnatale expose au risque de varicelle néonatale donc nécessite une prise en charge adaptée.**

**Une varicelle déclarée chez tout nouveau-né nécessite un traitement antiviral.**

**Les formes graves et compliquées de varicelle sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé et chez l'adulte.**

**La varicelle de l'immunodéprimé et la varicelle compliquée chez l'immunocompétent nécessitent un traitement antiviral.**

**L'immunodépression augmente le risque de zona, et favorise les formes graves et compliquées.**

**Tout zona chez l'immunodéprimé nécessite un traitement antiviral.**

**Tout zona ophtalmique nécessite un traitement antiviral.**

**Les algies postzostériennes sont plus fréquentes chez le sujet âgé et sont source de morbidité. Il est nécessaire de les prévenir au maximum.**

**Un traitement antiviral adapté est indiqué chez la personne de plus de 50 ans et en cas de facteurs de risque d'algies postzostériennes.**

## Références

- [1] American Academy of pediatrics committee on infectious diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 136-141
- [2] Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983 ; 148 : 200-205
- [3] Barcat D, Constans J, Seigneur M, Guérin V, Conri C. Thrombose veineuse profonde contemporaine d'une varicelle de l'adulte. *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 509-511
- [4] Calatroni MI, Buffet P, Hammel Teillac D, Fermanian J, Dupont B, De Prost Y et al. Facteurs de risques de surinfection cutanée sévère chez des enfants immunocompétents atteints de varicelle. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 (suppl 3) : 3514-3515
- [5] Cambazard F. Urgences dermatologiques néonatales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 939-949
- [6] Carzola C. What data is needed today to deal with cellulitis and necrotizing fasciitis. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 (3 Pt 2) : 443-445
- [7] Clarc I, Whitten R, Molyneux M, Taylor T. Salicylates, nitric oxid, malaria and Reyes's syndrom. *Lancet* 2001 ; 357 : 625-627
- [8] Conférence de consensus prise en charge des infections à VZV. 11<sup>e</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la société de pathologie infectieuse de langue française 25 mars 1998, palais des Congrès, Lyon. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 630-636
- [9] Deffoize C, Merrien D, Maus E, Boutignon H, Veyssier P. Varicelle et grossesse. À propos d'un cas. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 711-712
- [10] Elmer KB, Georges RM. Herpes zoster in 7 month-old infant: a case report and review. *Cutis* 1999 ; 63 : 217-218
- [11] Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Balley Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy prospective study of 1749 cases. *Lancet* 1994 ; 343 : 1545-1550
- [12] Gershon AA, Mervish N, Larussa P, Steinberg S, Lo SH, Hodes D et al. Varicella zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1496-1500
- [13] Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, Laguardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of VZV. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 635-645
- [14] Heuchan AM, Isaac D. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australian subgroup in paediatric infectious diseases of the Australian society for infectious disease. *Med J Aust* 2001 ; 177 : 280-292
- [15] Hoppenjans WB, Bibler MR, Orme RL, Solinger AM. Prolonged cutaneous herpes zoster in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1086-1088
- [16] Liesegang JJ. Varicelle zoster viral disease. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 : 983-998
- [17] Marie-Cardine A, Mallet E, Billimeaz K, Boulesteix J, Bouillon A, Deschamps C et al. Severe cutaneous *Streptococcus pyogenes* infections in the child: results of a multicenter survey. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 1325-1352
- [18] McCrary ML, Severson J, Tying SK. Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 1-14
- [19] Meyer PA, Seward JF, Jumann AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 383-390
- [20] Nikkels AF, Snoeck R, Rentier B, Pierard GE. Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical histological, molecular and therapeutic aspects. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 346-353
- [21] Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Janniger CK. Chickenpox. *Cutis* 2000 ; 65 : 355-358
- [22] Perrone C, Lazanas M, Lepout C, Simon F, Salmon D, Dallot A et al. Varicella in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1033-1036
- [23] Popara M, Pendle S, Sacks L, Smego RA Jr, Mer M. Varicella pneumonia in patients with HIV/AIDS. *Int J Infect Dis* 2002 ; 6 : 6-8
- [24] Sadzot Delvaux C, Rentier B. The role of varicella zoster virus immediate-early proteins in latency and their potential use as components of vaccines. *Arch Virol [Suppl]* 2001 ; 17 : 81-89
- [25] Santos-Juanes J, Medina A, Concha A, Galache C, Sanchez del Rio J, Rey C. Varicella complicated by group A streptococcal facial cellulitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 770-772
- [26] Srugo I, Israele V, Wittek AE, Courville T, Wimal VM, Brunell PA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Am J Dis Child* 1993 ; 147 : 742-745
- [27] Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 771-774
- [28] Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 955-960
- [29] Veraldi S, Gnechchi L, Zorzi F. Verrucous-crusted herpes zoster in an immunocompetent patient. *Acta Derm Venerol* 1998 ; 78 : 236-237
- [30] Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999 ; 103 (4 Pt 1) : 783-790



# Bartonelloses et affections apparentées

V Descamps  
F Bouscarat

**Résumé.** – Les bartonelloses sont des infections anciennement connues car responsables de la maladie de Carrion (*Bartonella bacilliformis*) et de la fièvre des tranchées (*B. quintana*). Récemment, ces petits bacilles à Gram négatif ont occupé le devant de l'actualité par la démonstration de leur responsabilité dans la maladie des griffes du chat (*B. henselae*, *B. clarridgeiae* plus rarement), l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique (*B. quintana* et *B. henselae*) chez les patients immunodéprimés, et plus récemment les endocardites et fièvres au long cours chez les personnes en situation de précarité (*B. quintana*, *B. henselae* et plus rarement *B. vinsonii* et *B. elizabethae*). Ces bactéries ont la caractéristique d'être transmises à l'homme par un vecteur différent selon l'espèce : la puce du chat pour *B. henselae*, les poux du corps pour *B. quintana* et un phlébotome pour *B. bacilliformis*. Les réservoirs de ces bactéries sont l'homme pour *B. quintana* et *B. bacilliformis*, le chat, voire le chien pour *B. henselae* et *B. clarridgeiae*, des petits rongeurs pour *B. vinsonii* et inconnu pour *B. elizabethae*.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** bartonelloses, maladie des griffes du chat, fièvre des tranchées, maladie de Carrion, fièvre d'Oroya, verruga peruana, angiomatose bacillaire, péliose, endocardite, fièvre, immunodéprimé, sida, VIH, *B. henselae*, *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii*, *B. clarridgeiae*.

## Introduction

Les bartonelloses sont des infections anciennement connues mais qui restent d'actualité avec la description récente de nouvelles entités cliniques. Ainsi, depuis la verruga peruana, connue dès le XVI<sup>e</sup> siècle, et la fièvre des tranchées décrite durant la Première Guerre mondiale, ces bactéries témoignent des évolutions de la société de ces dernières années : la maladie des griffes du chat dans les années 1950 avec le développement des animaux domestiques, l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique avec l'apparition de l'immunodépression des transplantés puis des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), enfin, plus récemment, des septicémies et endocardites chez les patients en situation de précarité<sup>[15]</sup>. Le groupe des bartonelles s'est enrichi de nouveaux membres identifiés grâce à des techniques de biologie moléculaire : techniques d'amplification, séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) 16 s ribosomal<sup>[12]</sup>. Ces méthodes avaient été utilisées pour la première fois pour identifier l'agent responsable de l'angiomatose bacillaire, *Bartonella henselae*<sup>[20]</sup>

homologie de séquence génétique entre les espèces du genre *Bartonella*<sup>[15]</sup>. Six espèces de bartonelles sont pathogènes pour l'homme : *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae* et *B. vinsonii*. Il s'agit de petits bacilles à Gram négatif, polymorphes, intracellulaires, facultatifs, dont certains comme *B. bacilliformis* et *B. clarridgeiae* sont flagellés. *B. bacilliformis* et *B. henselae* ont respectivement un tropisme érythrocytaire chez l'homme et chez le chat. *B. henselae*, comme *B. quintana*, peuvent être mis en évidence dans les cellules endothéliales humaines au cours des endocardites.

Les bartonelles peuvent se cultiver sur des milieux enrichis au sang, en atmosphère humide avec 5 % de CO<sub>2</sub>. Leur isolement peut se faire à partir des tissus infectés (peau, ganglion, foie, os, valve...) ou du sang par des hémocultures. La rentabilité de ces examens peut être majorée par un système de lyse cellulaire (congélation-décongélation)<sup>[10]</sup>. Les types de bartonelles peuvent être identifiés à l'aide de sérums spécifiques<sup>[11]</sup>. Ces bactéries peuvent rapidement être identifiées par des techniques de *polymerase chain reaction* (PCR) dans des laboratoires spécialisés<sup>[8]</sup>.

## Bactériologie

Le genre *Bartonella* fait partie des *Proteobacteria*. Ces bactéries sont plus proches des *Brucella* et *Agrobacterium* que des *Rickettsia* au sein desquelles elles étaient initialement apparentées<sup>[2]</sup>. Il existe une forte

## Caractéristiques physiopathologiques communes aux bartonelles

Les bartonelles possèdent en commun plusieurs caractéristiques. Ces agents infectieux ont une capacité particulière unique pour une bactérie à induire une prolifération vasculaire. La seconde caractéristique est leur dépendance en hémine contenue dans les érythrocytes pour se développer, propriété qui explique la localisation des germes au contact des vaisseaux ou au sein des érythrocytes. Ces bactéries sont de plus transmises directement ou

Vincent Descamps : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Fabrice Bouscarat : Ancien chef de clinique-assistant.

Service de dermatologie, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.



indirectement par un vecteur hébergeant la bactérie et qui est différent selon l'espèce : la puce du chat et/ou le chat pour *B. henselae*, les poux du corps pour *B. quintana* et un phlébotome (*Lutzomyia verrucarum*) pour *B. bacilliformis* [15, 19]. La transmission par piqûre de tiques ou par contact avec des chiens infectés est possible pour *B. henselae* [24]. Les bartonelloses font donc partie du groupe des infections transmises par les tiques (borréliose, rickettsiose, ehrlichiose, babésiose) et des co-infections sont possibles tant chez l'animal que chez l'homme. De même, les poux du corps sont aussi des vecteurs possibles d'autres infections : typhus épidémique (*Rickettsia prowazekii*), fièvre récurrente (*Borrelia recurrentis*).

## Maladie de Carrion

### ÉPIDÉMOLOGIE

Cette affection a une répartition géographique très limitée à certaines vallées andines qui correspondent au territoire de distribution géographique du phlébotome vecteur de l'affection, *Lutzomyia verrucarum*.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

On peut distinguer trois formes cliniques de l'affection.

– La *forme aiguë*, correspondant à la primo-infection, est caractérisée par un syndrome septicémique fébrile avec myalgies. Le plus souvent, l'infection guérit spontanément. Elle peut cependant évoluer vers une bactériémie chronique asymptomatique pouvant persister de nombreux mois après la primo-infection.

– Dans certains cas, une *septicémie* avec hémolyse sévère, parfois mortelle, peut survenir (fièvre de Oroya). Elle est la conséquence de l'invasion massive érythrocytaire par *B. bacilliformis* [7]. La fièvre, de début brutal, est alors souvent élevée et associée rapidement à des signes d'anémie sévère avec hémolyse majeure. Un état stuporeux (tuphos) peut être présent. Dans ce cas, l'évolution spontanée est grevée d'une mortalité très élevée (40 à 85 %). Chez les patients qui survivent, la guérison est observée en 2 à 3 semaines. La fièvre de Oroya rend compte de la grande majorité des cas mortels de bartonellose. Cependant, les formes bénignes restent les plus fréquentes, associant une fièvre modérée durant 2 à 7 jours et une anémie peu sévère. *B. bacilliformis* est visualisée sans difficulté sur le frottis sanguin par la coloration de Giemsa.

– La *verruca peruana*, caractérisée par une éruption nodulaire disséminée chronique, fait plus souvent suite à la primo-infection ou beaucoup plus rarement à la fièvre de Oroya. La primo-infection, peu spécifique, peut passer inaperçue, et la verruga peruana apparaît primitive. Elle correspond à la phase tissulaire de l'infection et survient 2 à 3 mois après la phase aiguë quand celle-ci est identifiable. Elle se caractérise par la survenue de lésions cutanées (verrugas) affectant principalement le visage et les extrémités. Les lésions cutanées ont un aspect nodulaire pseudotumoral. Elles sont en nombre variable, plus ou moins profondes, dermiques ou hypodermiques (miliaires ou nodulaires). L'affection est immunisante [15].

### DIAGNOSTIC

Il repose lors de la phase aiguë sur la mise en évidence de l'invasion intraérythrocytaire sur le frottis sanguin coloré au Giemsa. Des hémocultures, selon des conditions particulières communes aux bartonelles, sont constamment positives dans les formes aiguës ; en revanche, elles sont habituellement négatives au stade de verruga. Le contexte épidémiologique et l'aspect clinique très évocateur des lésions permettent alors le diagnostic.

### TRAITEMENT

Dans la forme aiguë, les pénicillines, les cyclines et l'érythromycine sont efficaces [22]. L'efficacité des antibiotiques au cours de la verruga peruana n'est pas démontrée.

## Fièvre des tranchées

### ÉPIDÉMOLOGIE

La fièvre des tranchées a été décrite lors de la Première Guerre mondiale. Plus de 1 million de cas ont été alors recensés. Le pou du corps (*Pediculus humanis corporis*) est le vecteur identifié de la fièvre des tranchées. Son rôle a été évoqué puis confirmé récemment au cours des « formes urbaines de fièvre des tranchées » observées chez les sujets sans domicile fixe par la mise en évidence de *B. quintana* dans les poux parasitant ces patients [19]. Chez le pou, *B. quintana* est présent dans la salive, les produits régurgités lors de la piqûre et les fèces. Ces dernières sont infectantes pendant une période prolongée (plusieurs mois), même desséchées, et peuvent entraîner la contamination par passage à travers les effractions cutanées occasionnées par le grattage.

Il n'existe aucun réservoir extrahumain connu pour *B. quintana* actuellement.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique de la fièvre des tranchées (synonymes : fièvre quintane, fièvre prétyphoïdique, fièvre de Volhynie) est celui d'un syndrome septicémique de gravité très variable, allant des formes asymptomatiques aux formes mortelles à type de sepsis sévère [13]. La période d'incubation de la maladie est de 3 semaines environ. Les synonymes employés rendent compte de certaines caractéristiques cliniques. Le début brutal associe une fièvre (38,5 à 40 °C), des céphalées, des myalgies et des douleurs ostéoarticulaires, prétyphoïdiques en particulier, d'intensité croissante à chaque accès fébrile. Les accès fébriles, d'une durée variable, évoluent par récurrence tous les 5 jours. Le pronostic est le plus souvent bénin et les accès perdurent pendant 4 à 6 semaines. L'asthénie peut cependant être très marquée et il existe des formes plus chroniques au cours desquelles une bactériémie prolongée à *B. quintana* peut être mise en évidence. Biologiquement, une hyperleucocytose et une anémie sont notées. Outre les formes décrites lors de la Première Guerre mondiale, des formes sporadiques de fièvre des tranchées ont été décrites plus récemment lors des différents conflits armés [13, 17, 18]. La fièvre des tranchées est surtout revenue sous les feux de l'actualité dans sa forme dite urbaine affectant les populations défavorisées, alcooliques et sans domicile fixe, des grandes villes. La prévalence dans certaines grandes villes est parfois très élevée, tant en France (Marseille) qu'aux États-Unis. Des travaux plus récents analysant les poux d'origines géographiques diverses mentionnés par Raoult ont montré l'extension mondiale de l'affection [16, 21]. Le tableau clinique de ces formes urbaines est celui d'une bactériémie prolongée.

L'immunité conférée par l'affection ne semble pas excéder 6 mois.

### DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique est difficile en raison du caractère aspécifique des manifestations observées. *B. quintana* peut être isolée en culture à partir du sang. Récemment, des tests sérologiques et des techniques d'amplification génique de *B. quintana* ont été mis au point dans certains laboratoires spécialisés. Les tests sérologiques peuvent donner des réactions croisées entre *B. quintana* et *B. henselae*. De même, une fausse positivité contre *Coxiella burnetii* et contre les *Chlamydia* est possible. Toutefois, le titre très élevé des anticorps anti-*Bartonella* permet d'affirmer le diagnostic (> 1/800) [15].

### TRAITEMENT

Le traitement par cyclines ou chloramphénicol est rapidement efficace (24 à 48 heures) au cours de la fièvre des tranchées. L'érythromycine, l'azithromycine ou les cyclines sont efficaces sur les formes bactériémiques fébriles récurrentes.

## Maladie des griffes du chat

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette affection, observée en 1931, a été décrite par Debré et Mollaret en 1950 (synonyme : lymphoréticulose bénigne d'inoculation) [4].

La responsabilité d'*Afipia felis* (*Afipia* pour *Armed Forces Institute of Pathology*) isolé à partir de ganglions de patients atteints de la maladie des griffes du chat, initialement évoquée, est désormais écartée. *B. henselae* est l'agent responsable de l'affection. La place d'une autre bartonelle, *B. clarridgeiae*, isolée chez les chats domestiques et associée à des formes atypiques de la maladie des griffes du chat, pour lesquelles la responsabilité de *B. henselae* ne pouvait être retenue, est controversée [15].

Le chat domestique est considéré comme le principal vecteur de cette maladie. Il n'y pas de contamination interhumaine. La source d'infection chez le chat serait soit tellurique, soit par l'intermédiaire de l'échange de puces avec un chat infecté. La cavité buccale du chat constituerait le site bactérien majeur. Le pelage et les griffes de l'animal semblent contaminés par la salive lors de la toilette. Le plus souvent, le portage est asymptomatique chez l'animal. Les chats contaminateurs sont le plus souvent jeunes et ne semblent contaminateurs que sur une période limitée (environ 1 mois). La transmission de *B. henselae* entre chats est médiée par les puces dont ils sont porteurs et constituent les vecteurs (*Ctenocephalides felis*) [6, 15]. Le génome bactérien a pu être mis en évidence par technique d'amplification génique dans les puces. Plusieurs arguments plaident en faveur de la responsabilité du chat : présence de chats dans l'entourage des patients atteints de la maladie des griffes du chat, mais également chez les patients atteints d'angiomatose bacillaire ou d'endocardite, et surtout isolement de la bactérie dans le sang des animaux contacts dans plus de 40 % des cas. Les chats sont d'origines diverses : chats domestiques mais également chats de fourrière, chats errants et chats sauvages [9]. La contamination humaine se fait le plus souvent par l'intermédiaire d'une griffure, mais d'autres modes de contamination sont possibles, sans effraction cutanée, comme au niveau de la conjonctive après avoir caressé un chat infecté dont le pelage est contaminant, réalisant le syndrome oculoganglionnaire.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

Sur la griffure s'observe parfois le développement en 5 à 10 jours d'une papule transitoire de petite taille (fig 1). La période d'incubation est très variable, allant de 5 à 50 jours. Dans les 2 semaines suivant la griffure survient l'adénite inflammatoire dans le territoire de drainage, présente dans la moitié des cas (fig 1, 2). L'atteinte ganglionnaire est unique ou multiple. Le volume des ganglions atteints augmente progressivement sur 2 à 3 semaines. Cette adénite, fébrile dans un tiers des cas, régresse en quelques semaines dans la majorité des cas, mais peut également évoluer vers la fistulisation (un cas sur dix). La fièvre est inconstante, retrouvée dans la moitié des cas. La contamination peut également avoir lieu par morsure ou léchage. Une contamination par piqûre de puces n'est pas exclue, mais elle n'est pas actuellement démontrée [6]. De même, des observations de transmission par contact avec des chiens infectés par piqûre de tiques ont été rapportées [14].

### FORMES ATYPIQUES

– Le site d'inoculation peut être muqueux, comme l'illustre le classique, mais rare (2 à 10 % des cas selon les séries), syndrome oculoglandulaire de Parinaud [15]. Il correspond à une inoculation conjonctivale et se manifeste par une adénite prétragienne. Le tableau est similaire en cas d'inoculation palpébrale. L'inoculation peut avoir lieu par griffure, mais le plus souvent par inoculation indirecte par frottements des yeux avec les mains contaminées. Ce mode de contamination rend le diagnostic plus difficile à évoquer. Le plus souvent, la conjonctivite est unilatérale, indolore, non purulente. Outre l'adénite prétragienne, on note fréquemment un



1 Papule au point de griffure et adénopathie cervicale satellite.



2 Volumineuse adénopathie axillaire au cours d'une maladie des griffes du chat.

chémosis et un œdème palpébral. L'évolution spontanée est résolutive en 2 à 3 semaines, avec guérison sans séquelle ni cicatrice.

– Des formes chroniques sont décrites, caractérisées par des adénopathies volontiers multiples, évoluant sur des mois, voire des années, dans le contexte d'une fièvre avec altération de l'état général.

– Des atteintes neurologiques encéphalitiques (2 %), des cas d'érythème noueux, des pneumopathies atypiques, des ostéomyélites et des thrombopénies ont été également rapportées.

– Des hypercalcémies dues à une production excessive de vitamine D par les granulomes, comme dans d'autres granulomatoses, ont été décrites [1].

– Des formes systémiques disséminées vraisemblablement par voie hématogène associant une fièvre prolongée, une altération de l'état général et des atteintes multiviscérales, pleurales, hépatiques, pancréatiques, ganglionnaires médiastinales ou rétinienues (rétinite maculaire stellaire) peuvent s'observer dans le contexte d'une immunodépression ou chez l'enfant en bas âge. Elles évoluent spontanément le plus souvent favorablement en quelques mois.

– Des formes septicémiques avec adénopathies chroniques granulomateuses dues à *B. quintana* ont été rapportées chez des sujets ayant un chat porteur de puces, sans mise en évidence du germe dans les ganglions.

### DIAGNOSTIC

Bien que le diagnostic reste difficile actuellement, en particulier dans certaines formes atypiques, les techniques sérologiques et les techniques de biologie moléculaire permettent de pallier les insuffisances des démarches diagnostiques probabilistes utilisées antérieurement. Il faut citer les critères diagnostiques « historiques » de Carithers et Margileth, basés sur la coexistence de trois des quatre critères suivants : contact avec un chat ou identification d'une griffure ou d'une atteinte oculaire ; négativité des autres examens recherchant d'autres causes de lymphadénopathies ; tests cutanés d'hypersensibilité (utilisant le filtrat de ganglions de patients atteints) ; lésions histologiques granulomateuses nécrotiques associées à des microabcès de la périphérie du ganglion étudié. Le risque infectieux des tests et le caractère invasif de la biopsie ganglionnaire soulignent l'apport majeur des techniques récentes non invasives dans la démarche diagnostique au cours de la maladie des griffes du chat.

La coloration par l'imprégnation argentique de Whartin-Starry permet de mettre en évidence le germe au sein du tissu infecté (peau, ganglion). *B. henselae* peut être isolée par culture à partir du tissu infecté, mais la sérologie est la technique la plus aisée pour confirmer le diagnostic clinique. Deux techniques sont disponibles : l'immunofluorescence indirecte et la technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa). Un titre supérieur à 1/100 est considéré comme positif. Des réactions croisées sont possibles entre bartonelles et d'autres bactéries comme *Coxiella burnetii* et *Chlamydia* [15].

### TRAITEMENT

La maladie des griffes du chat, dans sa forme locorégionale, évolue le plus souvent spontanément vers la guérison. Dans les formes suppurées, les aminosides ont démontré leur efficacité. Différents antibiotiques peuvent être proposés : ciprofloxacine, rifampicine, cotrimoxazole.

## Angiomatose bacillaire et péliose hépatique

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette affection vasculoproliférative survient préférentiellement chez des sujets immunodéprimés : patients transplantés ou infectés par le VIH. Des observations ont toutefois été rapportées chez l'immunocompétent [3].

### PHYSIOPATHOLOGIE

L'angiomatose bacillaire peut s'observer avec *B. henselae* et *B. quintana* suivant le mode de contamination, respectivement contact avec un chat pour *B. henselae* ou situation de précarité avec pédiculose corporelle pour *B. quintana* [9]. Cette affection illustre la capacité de ces bactéries à induire une prolifération vasculaire. Cette prolifération s'observe initialement au niveau cutané, dermique ou sous-cutané, mais peut ensuite s'étendre aux autres organes. Elle est favorisée par l'immunodépression. La péliose hépatique qui peut s'associer à l'angiomatose bacillaire est due à *B. henselae* et se caractérise par la formation de lacs vasculaires secondaires à la prolifération vasculaire au niveau hépatique, splénique ou ganglionnaire. L'importance de cette vascularisation hépatique contre-indique toute biopsie hépatique à l'aiguille.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles se caractérisent par le développement de lésions vasculaires d'allure tumorale affectant la peau et les tissus sous-cutanés (fig 3). Leur présentation est très polymorphe. Ces lésions sont uniques ou multiples, localisées, avec parfois une adénopathie satellite dans les formes locorégionales ou disséminées. Leur couleur est érythémateuse, pourpre, ou peau normale quand les lésions sont sous-cutanées. Elles peuvent former des plaques prenant l'aspect de maladie de Kaposi. Des localisations viscérales peuvent s'observer : principalement hépatiques, spléniques, ganglionnaires, gastro-intestinales, cérébrales, osseuses, médullaires (fig 4, 5). Ces formes viscérales peuvent se développer sans atteinte cutanée associée. Les formes disséminées s'accompagnent de fièvre, parfois de frissons, de douleurs abdominales, de nausées, de diarrhée et de vomissements.

### DIAGNOSTIC

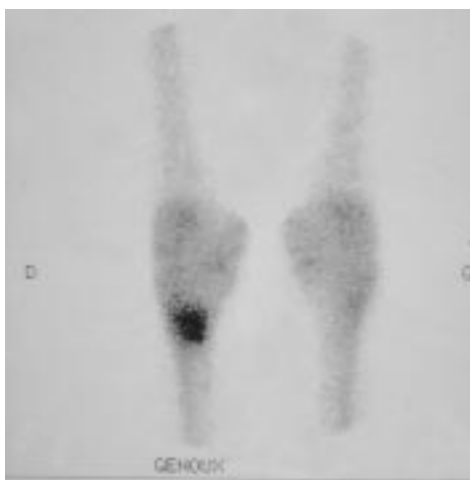
Les bactéries peuvent être visualisées au sein des lésions vasculaires par la coloration argentique de Whartin-Starry dont les conditions de réalisation, en particulier de pH, ne sont pas faciles. Les lésions histologiques se caractérisent par une néovascularisation avec prolifération des cellules endothéliales (fig 6). Les bactéries sont observées au contact des vaisseaux. Les bartonelles peuvent être



3 Lésion vasculaire nodulaire érosive d'angiomatose bacillaire chez un sujet immunodéprimé séropositif pour le virus de l'immuno-déficience humaine.



4 Lacune osseuse tibiale au cours d'une angiomatose bacillaire.



5 Hyperfixation à la scintigraphie osseuse de la localisation tibiale.

isolées à partir des tissus infectés. Les sérologies peuvent être faussement négatives chez les sujets fortement immunodéprimés.

### TRAITEMENT

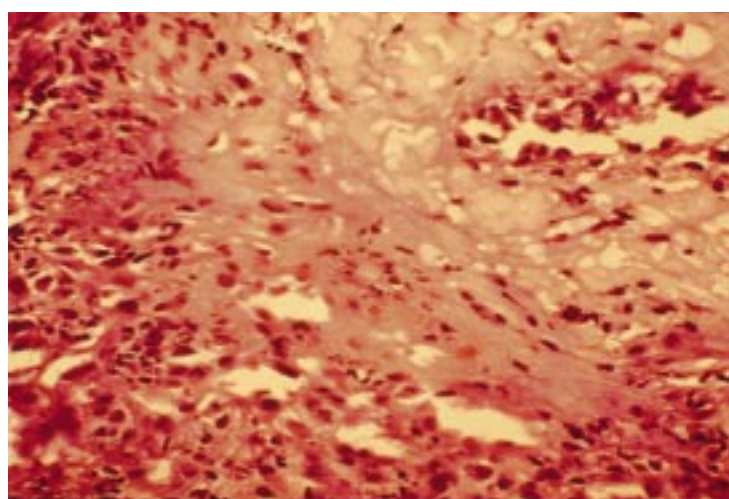
Le traitement de l'angiomatose bacillaire repose principalement sur l'érythromycine (2 g/j) pendant une durée prolongée (1 mois, voire plusieurs mois chez les patients fortement immunodéprimés). D'autres traitements ont été proposés (ceftriaxone, norfloxacine, ciprofloxacine, doxycycline). En prévention, une étude récente a démontré l'efficacité de l'érythromycine.

## Bactériémies et endocardites

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Après la description initiale par Spach d'une endocardite à *B. quintana* chez un sujet infecté par le VIH, Raoult et al ont rapporté plusieurs cas d'endocardites à *B. quintana* chez des sujets sans





6 Examen histologique de la lésion cutanée de la figure 3. Néovascularisation avec prolifération des cellules endothéliales.

domicile fixe, non infectés par le VIH [5, 17, 24]. Celles-ci surviennent en général en l'absence de valvulopathie préexistante. La plupart des sujets atteints sont en situation de précarité, ont un alcoolisme chronique et présentent une ectoparasitose (gale, pédiculose). La responsabilité de *B. quintana* a été retenue après mise en évidence par immunohistochimie et amplification génique de cette bactérie dans le tissu valvulaire et mise en évidence de la bactérie dans le sang. Dans tous les cas, la présence d'anticorps sériques spécifiques dirigés contre *B. quintana* était observée.

Outre *B. quintana*, *B. henselae* peut également être associée à des endocardites qui peuvent se développer sur valves natives, mais

plus fréquemment que les endocardites à *B. quintana* chez des sujets valvulaires connus, souvent en contact avec des chats.

De rares observations d'endocardite due à *B. elizabethae* et *B. vinsonii* ont été rapportées [2, 15].

Aucun tableau clinique, biologique ou pronostique particulier ne semble permettre de distinguer les endocardites à *B. quintana*, *B. henselae* ou *B. elizabethae*.

Il est probable que la plupart des endocardites à hémocultures négatives attribuées antérieurement à *Chlamydia* étaient des endocardites à bartonelles du fait de réactions croisées entre les deux sérologies.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les données précédentes ont considérablement modifié l'abord étiologique des endocardites à hémocultures négatives au cours desquelles une recherche de bartonelle doit être effectuée systématiquement.

Les endocardites à bartonelles peuvent s'associer à des manifestations cutanées classiquement décrites au cours des endocardites à germes banals : purpura des extrémités, lésions de vascularite.

### DIAGNOSTIC

Les bartonelles peuvent être isolées à partir du sang ou des valves infectées, ou mises en évidence au niveau des valves par amplification génique ou par immunohistochimie.

### TRAITEMENT

Le traitement par voie intraveineuse peut associer l'amoxicilline et un aminoside. Un remplacement valvulaire chirurgical est souvent nécessaire.

## Références

- [1] Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA* 1998 ; 279 : 532-534
- [2] Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. *Int J Syst Bacteriol* 1993 ; 43 : 777-786
- [3] Cockerell CJ, Bergstresser PR, Myrie-Williams C, Tierno PM. Bacillary epithelioid angiomatosis occurring in an immunocompetent individual. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 787-790
- [4] Debré R, Lamy M, Jammet ML, Costil L, Mozziconacci P. La maladie des griffes du chat. *Soc Méd Hôp Paris* 1950 ; 66 : 76-79
- [5] Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 419-423
- [6] Higgins JA, Radulovic S, Jaworski DC, Azad AF. Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (*Siphonaptera: Pulicidae*). *J Med Entomol* 1996 ; 33 : 490-495
- [7] Ihler GM. *Bartonella bacilliformis*: dangerous pathogen slowly emerging from deep background. *FEMS Microbiol Lett* 1996 ; 144 : 1-11
- [8] Jensen WA, Fall MZ, Rooney J, Kordick DL, Breitschwerdt EB. Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 1717-1722
- [9] Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1876-1881
- [10] La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 1899-1905
- [11] Liang Z, Raoult D. Species-specific monoclonal antibodies for rapid identification of *Bartonella quintana*. *Clin Lab Diagn Immunol* 2000 ; 7 : 21-24
- [12] Maurin M, Roux V, Stein A, Ferrier F, Viraben R, Raoult D. Isolation and characterization by immunofluorescence, sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, Western blot, restriction fragment length polymorphism-PCR, 16S rRNA gene sequencing, and pulsed-field gel electrophoresis of *Rochalimaea quintana* from a patient with bacillary angiomatosis. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 1166-1171
- [13] McNee JW, Renshaw A, Brunt EH. «Trench fever»: a relapsing fever occurring with the british forces in France. *Br Med J* 1916 ; 12 : 225-234
- [14] Pappalardo BL, Brown T, Gookin JL, Morrill CL, Breitschwerdt EB. Granulomatous disease associated with *Bartonella* infection in 2 dogs. *J Vet Intern Med* 2000 ; 14 : 37-42
- [15] Raoult D. *Bartonella* infection in humans. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 429-434
- [16] Raoult D, Birtles RJ, Montoya M, Perez E, Tissot-Dupont H, Roux V et al. Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 434-436
- [17] Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Thomas TJ, Etienne J, Cosserat J et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella endocarditis*. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 646-652
- [18] Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R et al. Gigantic outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998 ; 352 : 353-358
- [19] Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 888-911
- [20] Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1573-1580
- [21] Rydkina EB, Roux V, Gagua EM, Predtechenski AB, Tarasevich IV, Raoult D. *Bartonella quintana* in body lice collected from homeless persons in Russia. *Emerg Infect Dis* 1999 ; 5 : 176-178
- [22] Sobraques M, Maurin M, Birtles RJ, Raoult D. In vitro susceptibilities of four *Bartonella bacilliformis* strains to 30 antibiotic compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 2090-2092
- [23] Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 424-428
- [24] Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ohno K, Murano I. *Bartonella henselae* infection from a dog. *Lancet* 1998 ; 352 : 1682

# Infections bactériennes cutanées superficielles folliculaires et non folliculaires

L. Machet, L. Martin, L. Vaillant

*Les infections cutanées bactériennes sont un motif fréquent de consultation en pratique quotidienne de médecine générale ou de dermatologie. Les aspects cliniques et les germes en cause sont variés : folliculites staphylococciques, furoncles, anthrax, folliculites à bacilles à Gram négatifs dont Pseudomonas aeruginosa, intertrigo à Pseudomonas aeruginosa, panaris staphylococcique, impétigo, ecthyma, érythrasma, trichomycose, kératolyse ponctuée. Le traitement est le plus souvent local avec des antiseptiques et/ou des antibiotiques locaux. L'antibiothérapie générale est justifiée dans les formes d'emblée profuses ou sévères, lorsque existe un facteur de gravité comme l'immunodépression, ou pour prévenir l'apparition d'une complication sévère (par exemple lésions centrofaciales pouvant se compliquer d'une staphylococcie maligne de la face, ou glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique). L'intervention chirurgicale est parfois nécessaire pour évacuer les lésions abcédées.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Peau ; Bactéries ; Folliculite ; Furoncle ; Impétigo ; Ecthyma ; Érythrasma ; Antiseptiques ; Antibiotiques

## Plan

■ Introduction	1
■ Flore bactérienne cutanée	1
Flore cutanée en peau saine	1
Flore cutanée en peau pathologique	2
■ Principes du traitement	2
■ Infections bactériennes folliculaires	2
Infections folliculaires staphylococciques : folliculites, furoncles, anthrax	2
Folliculites à pyocyanique	3
Folliculites à autres bactéries à Gram négatif	4
Trichobactériose (ou trichomycose)	4
■ Infections bactériennes non folliculaires	4
Panaris	4
Impétigo	4
Syndrome des enfants ébouillantés ou « staphylococcal scaled skin syndrome »	5
Ecthyma streptococcique	5
Ecthyma gangrenosum	5
Anite streptococcique	6
Érythrasma	6
Kératolyse ponctuée	6
Intertrigo interorteils à bactéries à Gram négatif	6
■ Surinfections cutanées bactériennes	6

## ■ Introduction

La peau est située en première ligne dans la défense vis-à-vis des infections. C'est un milieu septique en équilibre comportant une flore microbienne abondante, avec de grandes variations régionales. De nombreuses conditions contribuent à limiter la croissance des germes pathogènes : le pH acide, la faible teneur

en eau en surface, la présence d'acides gras libres, la présence d'une flore commensale (qui peut elle-même sécréter des substances antibiotiques) et des peptides antimicrobiens ( $\beta$ -défensines notamment).

Un déséquilibre de la flore normale, secondaire à des modifications quantitatives ou qualitatives, sous l'influence de facteurs variés (conditions de chaleur, d'humidité, de macération, plaie ou érosion cutanée, dermatose suintante, antibiothérapie locale ou générale, déficit immunitaire...) peut permettre l'apparition d'une infection cutanée le plus souvent superficielle et d'évolution favorable spontanément ou avec un traitement adapté.

## ■ Flore bactérienne cutanée

### Flore cutanée en peau saine

La peau saine est colonisée en permanence par des germes qui constituent la flore cutanée résidente [1]. Cette flore normale, parfois abondante, n'entraîne aucune conséquence clinique, ce qui correspond à une colonisation (Tableaux 1 et 2). Parfois, si les conditions s'y prêtent (immunodépression, effraction cutanée, dermatose suintante), ces germes peuvent être responsables d'une surinfection cutanée, avec apparition de signes locaux inflammatoires.

**Tableau 1.**

Flore cutanée normale : variation de la densité en *Micrococcaceae* (staphylocoques et microcoques) selon le site.

Quantités par cm <sup>2</sup>	Régions
600	Mains
60	Avant-bras
300	Épaule
10 <sup>6</sup>	Aisselles

Tableau 2.

Flore cutanée normale : principales souches bactériennes dans les zones humides.

Vestibule nasal	Microcoques, CNS <sup>a</sup> et <i>Staphylococcus aureus</i> (30 %) Corynébactéries, streptocoque A
Oreille externe	CNS <sup>a</sup> , corynébactéries <i>Proteus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Neisseria</i>
Aisselles	Microcoques, CNS <sup>a</sup> , corynébactéries <i>Propionibacterium acnes</i> et <i>avidum</i> , <i>Acinetobacter</i>
Périnée	CNS <sup>a</sup> , <i>S. aureus</i> (20 %), <i>Acinetobacter</i>

<sup>a</sup> CNS : staphylocoques coagulase négatifs.

La flore aérobie normale est représentée principalement par des cocci à Gram positif, dont des staphylocoques coagulase négatifs (*S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*, ...) qui représentent plus de 50 % de la flore résidente et des microcoques, des bacilles à Gram positif (*Corynebacterium* spp. dont *C. minutissimum* et *Brevibacterium* spp.) et des bactéries à Gram négatif (*Acinetobacter* spp.) [1].

La flore anaérobie est plus particulièrement présente dans les follicules pileux (3,8 10<sup>4</sup> anaérobies/follicule). Les propionibactéries, dont *Propionibacterium acnes*, sont présentes dans les follicules pilosébacés de l'adulte. Des peptocoques comme *Peptococcus saccharolyticus* sont trouvés chez 20 % des sujets sains. En revanche, les streptocoques sont absents de la flore cutanée normale sauf de façon transitoire autour de la bouche. *Staphylococcus aureus* n'est pas un hôte normal de la flore cutanée résidente, sauf dans certaines régions : région périnéale (20 % de la population) et fosses nasales (20 à 40 % de la population) [1, 2].

La flore cutanée normale a un rôle de protection contre les infections par plusieurs mécanismes : l'interférence bactérienne, la production d'acides gras, et même par la production d'antibiotiques. Les espèces bactériennes qui la constituent sont peu pathogènes pour l'homme sauf en cas d'effraction cutanée et/ou de déficit immunitaire.

Les principaux facteurs de variation qualitatifs et quantitatifs de la flore bactérienne en peau saine sont l'hydratation, l'âge, le sexe, la quantité de sébum, la densité en follicules pileux, le site, le lavage et l'application locale d'antiseptiques ou d'antibiotiques. L'application de topiques anti-infectieux est assez rapidement suivie de la reconstitution de la flore normale, mais avec l'apparition d'espèces résistantes.

## Flore cutanée en peau pathologique

La peau pathologique est colonisée par les constituants de la flore cutanée normale et par d'autres germes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, entérocoque, entérobactéries) qui peuvent ensuite créer une surinfection cutanée bactérienne.

Dans la dermatite atopique (DA), le déficit de la barrière cutanée est responsable d'une colonisation cutanée bactérienne accrue, avec la présence de *Staphylococcus aureus* dans 70 % des lésions d'eczéma (et ce d'autant plus que la dermatose est profuse) [3-5], et dans 42 % des prélèvements réalisés en peau apparemment saine, contre 5 % de prélèvements positifs pour *S. aureus* chez des témoins [4]. Goodyear et al. en 1993 ont trouvé des chiffres voisins dans une population de 50 enfants âgés de 6 mois à 14 ans atteints de DA : 74 % en peau lésée, contre 30 % en peau saine [6].

Les plaies chroniques, en particulier les ulcères de jambe sont colonisées par des germes (*S. aureus* et *P. aeruginosa* dans 43 % et 42 % des cas respectivement) [7].

## ■ Principes du traitement

Le traitement par antiseptique est souvent appliqué en pratique courante aussi bien dans les infections cutanées superficielles primitives que dans les surinfections des grandes dermatoses suintantes pour réduire temporairement la flore pathogène, sans que de telles habitudes aient été réellement

Tableau 3.

Antibiotiques dans les infections cutanées superficielles : principaux avantages et inconvénients de la voie locale.

Voie locale	Voie orale
Pas de dégradation digestive ou hépatique	Dégradation digestive ou hépatique
Dose locale maximale	Dose locale minimale
Dose sérique et systémique minimale	Dose sérique et systémique élevée mais diffusion cutanée plus faible
Effets secondaires locaux	Effets secondaires généraux plus fréquents et/ou plus graves
Effets secondaires systémiques réduits	Sélection de germes résistants dans tout l'organisme

évaluées [8, 9]. Au cours des infections superficielles telles que l'impétigo, aucune étude convaincante n'a démontré l'efficacité des antiseptiques. Dans la pratique quotidienne, l'application d'antiseptique ne semble suffisante et justifiée qu'en cas d'infection localisée [9]. Ils doivent être adaptés aux germes en cause, bien tolérés et pas trop sensibilisants : la chlorhexidine et la povidone iodée remplissent ces critères. Dans les autres cas, le traitement antibiotique est justifié mais la voie d'administration reste débattue [10-14] (Tableau 3). Les avantages de la voie locale sont évidents : application directe du principe actif sur sa cible, en minimisant le risque d'effets secondaires systémiques [13, 15]. Mais les inconvénients existent. Le premier problème majeur est le développement de résistances à la méthicilline, à l'acide fusidique, de plus en plus fréquentes. La sélection d'espèces résistantes survient quelle que soit la voie d'administration, mais quand l'antibiotique est administré par voie topique, et a fortiori dans des indications de maladies non infectieuses (acné, rosacée), ce phénomène est logiquement pointé du doigt par les infectiologues [16, 17]. Il est ainsi démontré que les antibiotiques locaux utilisés dans l'acné favorisent le développement de souches résistantes de staphylocoques coagulase négatifs [18]. Le deuxième problème est la fréquence de la sensibilisation par voie topique aux antibiotiques locaux. Ainsi, selon les séries et les pathologies on trouve de 5 à 30 % de malades sensibilisés à la néomycine et à un moindre degré aux autres aminosides [19-21], mais aussi à la bacitracine (20 % de la série de Zaki [21]). Les autres antibiotiques locaux, y compris la mupirocine, sont également responsables d'eczémas de contact mais avec une moindre fréquence. Il existe de plus un risque d'allergie de groupe, en particulier avec les aminosides (gentamicine, kanamycine, etc.) [22], qui peut poser problème lors de l'administration par voie générale d'un antibiotique du même groupe [23-25]. Ceci souligne le fait que les antibiotiques locaux doivent être utilisés à bon escient, car ils rendent de réels services dans le traitement de certaines infections primitives de la peau [12, 13, 15, 16, 26].

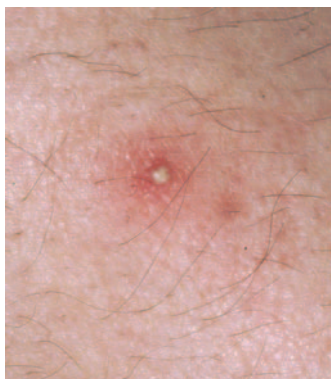
## ■ Infections bactériennes folliculaires

Le follicule pilosébacé a une flore microbienne normale abondante constituée de bactéries aérobies mais aussi en profondeur d'anaérobies (à la différence des zones non folliculaires), de champignons (*Pityrosporum*) et de parasites (*Demodex*). Un déséquilibre de cette flore, favorisé par l'immunodépression, contribue à l'apparition de folliculites à partir de ces germes saprophytes (*Micrococcus*, *Pityrosporum*, *Demodex*). Chez le sujet immunocompétent, la plupart des infections sont dues à des germes pathogènes, en premier lieu, *Staphylococcus aureus*.

### Infections folliculaires staphylococciques : folliculites, furoncles, anthrax

Ce sont des situations très fréquentes. Le germe en cause est *S. aureus*.





**Figure 1.** Folliculite aiguë.

## Clinique

Les folliculites sont fréquentes sur le visage, avec une localisation particulière au bord libre des paupières (orgelets), les cuisses, les fesses, le tronc [27]. La lésion est le plus souvent très superficielle, restreinte à l'ostium folliculaire (ostiofolliculite). Parfois elle gagne la partie profonde du follicule entraînant une réaction inflammatoire dermique (folliculite profonde) (Fig. 1). Lorsque survient une nécrose totale du follicule pilosébacé et du derme avoisinant, secondaire à la production d'une toxine, il s'agit d'un furoncle. Enfin, l'anthrax est défini par l'infection profonde et confluente de plusieurs follicules pilosébacés, aboutissant à la formation d'un placard inflammatoire qui secondairement suppure à la peau par les ostiums folliculaires.

Il existe des facteurs favorisant la survenue des lésions et qui sont également des facteurs de gravité : diabète, traitement immunosuppresseur, corticothérapie locale ou générale, déficit immunitaire.

Dans certaines localisations particulières (cuir chevelu avec la folliculite décalvante de Quinquaud, et barbe avec le sycosis staphylococcique), l'évolution est parfois chronique, atrophique, cicatricielle, entraînant une alopécie.

## Physiopathologie

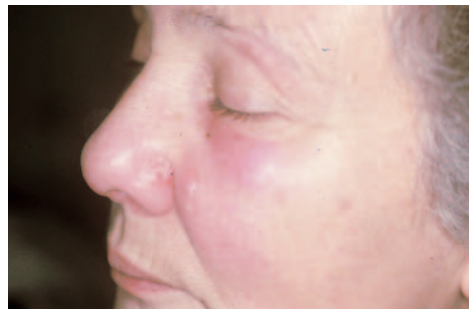
L'aspect clinique des infections folliculaires à *S. aureus* est très varié. Ceci est expliqué par la sécrétion de toxines par certaines souches de staphylocoques, parmi lesquelles la leucocidine Pantón-Valentine (LPV) [28, 29]. Ainsi il a été montré que cette toxine était sécrétée par la moitié des souches isolées à partir d'infections nécrosantes (11 sur 22) comme les furoncles et abcès, alors qu'elle n'était sécrétée qu'une fois sur 22 par des souches isolées à partir de dermatoses surinfectées [29]. Dans une deuxième étude prospective, 86 % des staphylocoques isolés à partir d'infections primitives superficielles de la peau étaient sécréteurs de LPV [30]. L'injection de cette toxine au lapin provoque des lésions cliniques et histologiques de nécrose.

## Traitement

### Furoncle

Lors d'une première poussée sans signe de gravité, le traitement doit être simple : hygiène, recommandations usuelles de ne pas manipuler les lésions, utilisation d'un antiseptique local (chlorhexidine, povidone iodée, hexamidine). En cas de lésion centofaciale, ou en cas d'extension de la lésion et/ou de la survenue de fièvre, l'antibiothérapie orale (pénicilline M orale, pristnamycine, acide fusidique) est justifiée.

Dans certains cas, les folliculites sont favorisées par des traumatismes itératifs : rasage de la barbe ou épilations. Des conseils (port de la barbe, ou rasage après avoir humidifié la peau pendant quelques minutes avec de l'eau bien chaude et changement régulier du rasoir), et l'application d'une solution antiseptique, permettent probablement de diminuer la fréquence et l'intensité des poussées. Ces folliculites du rasage sont à différencier des pseudofolliculites dues aux pili incarnati, fréquentes dans la population noire [27].



**Figure 2.** Lésion narinaire manipulée responsable d'une staphylococcie faciale.

## Furonculose chronique

Le traitement des poussées récidivantes et étendues est difficile. La désinfection des gîtes staphylococciques, essentiellement avec l'acide fusidique (Fucidine® crème ou pommade) ou la mupirocine (Bactroban®, Mupiderm®) a été proposée [31, 32]. Ces antibiotiques locaux permettent effectivement de réduire le portage nasal (dans près de 100 % des cas), mais la recolonisation est rapide après l'arrêt de l'antibiothérapie même si elle est moins rapide avec la mupirocine [33], ce qui pose la question de l'intérêt pratique de cette antibioprophylaxie topique. Les autres antibiotiques topiques ne sont pas indiqués soit en raison de leur manque d'efficacité [30] soit en raison de leurs effets secondaires [23].

L'antibiothérapie orale courte (7 à 10 jours) n'a pas d'indication systématique. Elle est proposée dans plusieurs cas :

- les lésions périnariales pour éviter l'extension et l'apparition d'une staphylococcie maligne de la face (Fig. 2) ;
- le traitement d'un anthrax ;
- les lésions récidivantes.

Les antibiotiques utilisables sont les pénicillines du groupe M comme la cloxacilline (Orbénine®) ou l'oxacilline (Bristopen®) 2 g/j (pour les souches sensibles à la méthicilline), l'acide fusidique (Fucidine®) 1 à 1,5 g/j, ou la pristnamycine (Pyostacine®) 2 g/j [34, 35]. En cas d'échec ou de recolonisation rapide, l'association de la cloxacilline 1 g/j à la rifampicine 600 mg/j peut être proposée [34].

## “ Point important

Le traitement de première intention d'un furoncle non compliqué est local. En cas de localisation centofaciale ou de lésions multiples, une antibiothérapie orale antistaphylococcique peut être proposée. Le traitement des formes récidivantes est difficile, la désinfection des « gîtes » est en effet rapidement suivie d'une recolonisation.

## Folliculites à pyocyanique

Il s'agit d'une infection des follicules pilosébacés par *P. aeruginosa* le plus souvent de sérotype 0 : 11 [36], mais aussi 0 : 3 et 0 : 16 [37]. Des indices orientent vers la responsabilité de la pyocyanique :

- la notion de la fréquentation d'une piscine, de bains à remous ou sous pression, de saunas, ou la pratique de la plongée sous-marine [38] ;
- topographie particulière des lésions (maillot de bains, parties latérales du tronc, creux axillaires) ;
- l'épilation à la cire [39].

Le délai entre la contamination et l'apparition des lésions est de quelques heures à 3 jours. Cette affection touche habituellement plusieurs personnes à la fois, qui ont fréquenté la même piscine ou le même bain à remous peu de temps auparavant [36].

Mais des cas ont été décrits par contamination dans la baignoire familiale chez des enfants à partir des jouets [40]. En dehors de la peau, les conjonctives oculaires et les conduits auditifs externes peuvent être atteints.

Chez l'immunodéprimé, les lésions peuvent évoluer vers un ecthyma gangrenosum (cf. infra) [41]. En revanche, l'infection est habituellement peu sévère et spontanément résolutive sans traitement chez les sujets immunocompétents, avec toutefois parfois la survenue de cicatrices [42]. On peut tenter d'accélérer la guérison par l'application locale d'un antiseptique (povidone iodée ou chlorhexidine) ou d'un antibiotique actif sur le pyocyanique comme la sulfadiazine argentique (Sicazine®, Flammazine®). Certains ont employé des antibiotiques topiques de la famille des aminosides (mais pas la néomycine qui est inactive sur *P. aeruginosa*). La prévention des récurrences consiste à éviter les bains chauds et tourbillonnants (l'oxygénation et le chauffage de l'eau favorisent la croissance de *P. aeruginosa*), à augmenter la concentration de chlore dans les piscines familiales. Dans les cas consécutifs aux épilations, il faut réduire la contamination à partir des gants et éponges synthétiques ou naturelles par le séchage [39] ou la décontamination par de l'hypochlorite de sodium à 10 % [43]. Les mêmes mesures doivent être adoptées pour les jouets utilisés pour le bain [40].

## Folliculites à autres bactéries à Gram négatif

Il s'agit de pustules du visage, disposées préférentiellement dans les régions périnasale et péri-buccale, parfois associées à des nodules et des kystes, pratiquement toujours chez un malade acnéique ou atteint d'une rosacée [44]. Les germes en cause sont variés : *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Citrobacter*. Une antibiothérapie locale ou orale prolongée par tétracycline (comme cela est souvent le cas dans l'acné) est probablement un facteur favorisant. Le traitement comporte une antiseptie (chlorhexidine ou povidone iodée), une antibiothérapie orale adaptée au germe en cause (association amoxicilline-acide clavulanique) et une désinfection des gîtes nasaux par sulfadiazine argentique. L'autre alternative, dans les formes sévères, est l'emploi d'isotrétinoïne orale (avec un schéma analogue à celui de l'acné) [44].

## Trichobactériose (ou trichomycose)

C'est une infection bénigne de la gaine pileuse, par différentes corynébactéries, localisée principalement aux creux axillaires mais parfois au pubis et dans la barbe, donnant un aspect épais, nodulaire, à la gaine pileuse. Les lésions peuvent avoir une coloration jaunâtre, rougeâtre ou encore grisâtre et avoir une fluorescence jaune pâle en lumière ultraviolette [45]. Elles peuvent être associées à une odeur désagréable. Cette affection serait plus fréquente chez les sujets ayant une hygiène rudimentaire, sans preuve convaincante [45].

Le traitement est basé sur une hygiène plus rigoureuse, des antiseptiques moussants, par exemple le triclocarban (Septivon®, Solubacter®) ou des imidazolés locaux (par exemple Pévaryl®, Daktarin®) et le rasage.

## ■ Infections bactériennes non folliculaires

### Panaris

C'est une infection digitale survenant 2 à 3 jours après l'inoculation souvent post-traumatique de *S. aureus*. La lésion est érythémateuse et douloureuse. Elle peut siéger sur la phalange distale immédiatement autour de l'ongle (Fig. 3) mais aussi sur la pulpe ou plus rarement sur les phalanges proximales. Si la lésion n'est pas traitée, elle évolue vers la fistulisation, et parfois s'étend aux tissus voisins (cellulite, phlegmon des fléchisseurs, ostéite ou arthrite) [4, 46]. Le traitement, au stade débutant, comporte des soins locaux antiseptiques (chlorhexidine, hexamidine, povidone iodée) et une antibiothérapie orale

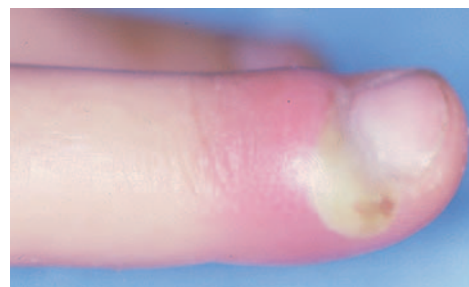


Figure 3. Panaris périunguéal staphylococcique.



Figure 4.

**A.** Lésions érythémateuses et croûteuses, initialement localisées au pourtour narinaire et buccal, rapidement extensives, typiques d'un impétigo.

**B.** Impétigo staphylococcique : lésion bulleuse thoracique et érosions postbulleuses de la face interne du bras.

antistaphylococcique : pristinaamycine (Pyostacine®), acide fusidique (Fucidine®), cloxacilline (Orbénine®) ou oxacilline (Bristopen®). Dès que la lésion est fluctuante, ou qu'il existe des signes d'extension, l'excision chirurgicale s'impose [46].

## Impétigo

C'est une infection hautement contagieuse évoluant souvent par petites épidémies dans les crèches et les écoles maternelles [27, 47, 48] mais survenant aussi chez les adultes [49]. Les lésions sont de deux types :

- des bulles flasques en peau saine (toujours staphylococciques) (Fig. 4A) ;
- des lésions érythémateuses, vésiculeuses puis pustuleuses et croûteuses (d'origine streptococcique ou staphylococcique) (Fig. 4B). Les lésions ont tendance à s'étendre rapidement dans un premier temps, mais le plus souvent régressent, même en l'absence de traitement, en 3 semaines. La distribution des lésions est ubiquitaire, mais les lésions sont plus fréquentes au visage et aux extrémités et sont favorisées par les traumatismes, par une dermatose préexistante, par une hygiène déficiente. Une recrudescence saisonnière est observée à la fin de l'été. Les signes d'accompagnement sont souvent minimes : fébricule, adénopathies, prurit modéré.

L'histologie, rarement nécessaire, montre une pustule sous-cornée. Le diagnostic bactériologique peut être obtenu par écouvillonnage, il n'est pas utile en pratique courante. Les germes en cause sont soit des streptocoques (surtout du groupe A mais aussi des groupes B, C et G), soit des staphylocoques dorés, soit l'association des deux [27, 46].

Les lésions bulleuses sont secondaires à la production d'une toxine exfoliante par certaines souches de staphylocoques. L'injection au souriceau de souches de staphylocoque isolées à partir d'impétigo bulleux, producteur de cette toxine, produit des lésions analogues à celles observées dans le syndrome d'épidermolyse toxique staphylococcique (*staphylococcal scaled skin syndrome* [SSSS]) (cf. infra). Il existe des formes bulleuses extensives d'impétigo qui réalisent un tableau très proche du SSSS.

Les complications de l'impétigo sont rares en regard de la fréquence de la maladie et sans doute grâce aux traitements antibiotiques [49]. Il s'agit d'infections cutanées extensives, de lymphangites, de cellulites, d'ostéoarthrites, de glomérulonéphrites aiguës postinfectieuses (secondaires à certaines souches de streptocoques de sérotype M 2, 49, 53, 55-57 et 60), de septicémies, de salpingites. Il a également été rapporté des cas de scarlatine et de psoriasis aigu en goutte.

Le traitement de l'impétigo reste controversé : traitement local ou oral [43, 50] ? Les formes localisées évoluent souvent favorablement spontanément ou avec des antiseptiques (chlorhexidine, povidone iodée, hexamidine), voire le peroxyde de benzoyle [51]. Dans les formes très profuses, l'application locale est peu pratique et l'efficacité pourrait alors être inférieure à celle de l'antibiothérapie orale [12]. Mais des études dont deux méta-analyses en 2003 et 2004 ont montré que les antibiotiques locaux, acide fusidique (Fucidine®) ou mupirocine (Bactroban®, Mupiderm®) étaient supérieurs au placebo et au moins aussi efficaces que les antibiotiques oraux (érythromycine, cloxacilline, flucloxacilline) [52, 53]. Les effets secondaires sont purement locaux : ils doivent donc être prescrits en première intention en l'absence de signe de gravité (fièvre, impétigo très étendu). La mupirocine (Bactroban®, Mupiderm®) et l'acide fusidique en application locale (Fucidine® pommade) ont une efficacité voisine (97 % de guérison clinique dans le groupe Bactroban®, 93 % dans le groupe Fucidine® avec une guérison bactériologique de 93 % versus 89 %) [32]. La mupirocine permet une guérison clinique et bactériologique dans les cas secondaires à des souches de *S. aureus* comme dans les cas secondaires aux streptocoques et elle serait aussi efficace que les antibiotiques oraux (érythromycine, cloxacilline, flucloxacilline) [50, 54]. Dans une autre étude, la mupirocine était aussi efficace que la flucloxacilline orale (guérison dans les trois quarts des cas) mais supérieure à l'érythromycine (guérison dans moins de la moitié des cas) [55]. La retapamuline (Altabax®) est un antibiotique topique de la nouvelle classe des pleuromutilines, actif sur *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* y compris méthicilline [52]. Son efficacité dans quelques essais randomisés est similaire à celle de l'acide fusidique topique et d'une céphalosporine de première génération per os [53]. L'agence européenne du médicament a donné son agrément dans l'indication de l'impétigo localisé (moins de 100 cm<sup>2</sup>) chez l'adulte et l'enfant de plus de 9 mois.

En cas d'échec du traitement local, ou de formes d'emblée diffuses, ou de facteurs aggravants (immunodéficit en particulier) une antibiothérapie orale est indiquée. Elle doit être efficace sur les germes en cause. En Europe, le germe le plus fréquemment responsable de l'impétigo est *S. aureus*. La pénicilline V et l'érythromycine ne sont pas constamment efficaces sur les souches *S. aureus* isolées à partir de prélèvements cutanés réalisés sur des lésions d'impétigo (près de 30 % de résistance pour l'érythromycine et 50 % pour la pénicilline V [34, 56]). Il faut préférer la cloxacilline (Orbénine®) ou l'oxacilline (Bristopen®), la pristinaamycine (Pyostacine®), ou encore l'acide fusidique (Fucidine®). Les résultats en termes d'efficacité (entre 90 et 100 % de guérison) sont globalement identiques [12, 34, 35].

## Syndrome des enfants ébouillantés ou « staphylococcal scaled skin syndrome »

Les lésions cutanées sont de grandes érosions superficielles diffuses survenant sur un exanthème diffus parfois discret (Fig. 5). Elles surviennent chez de jeunes enfants (61 % ont moins de 2 ans), qui ont un foyer infectieux staphylococcique le plus souvent cutané, parfois ORL, oculaire, ou profond [57, 58].



**Figure 5.** Décollement superficiel extensif au cours d'un syndrome des enfants ébouillantés.

## “ Point important

L'impétigo localisé doit être traité localement (efficacité équivalente, moins d'effets secondaires). Les formes étendues doivent être traitées par un antibiotique ayant une activité antistaphylococcique, par voie systémique. Les résistances à la méthicilline restent assez rares en pratique extrahospitalière.

Les formes de l'adulte sont très rares, et surviennent chez des insuffisants rénaux et/ou immunodéprimés [57]. Le prélèvement local des lésions érosives ne montre pas de staphylocoque doré (par opposition à l'impétigo bulleux). Le principal diagnostic différentiel est le syndrome de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) d'origine médicamenteuse. Les lésions cutanées sont dues à la sécrétion d'une toxine exfoliante (exfoliatine ou épidermolyse) par certains staphylocoques dorés (*S. aureus* phage groupe II type 71 dans 60 % des cas, mais aussi groupe 3A, 3B, 3C et 55). Ces souches peuvent être responsables d'impétigo bulleux comme de SSSS. La toxine entraîne un clivage interkératinocytaire superficiel (principalement dans la couche granuleuse). Les cas observés chez le grand enfant et l'adulte sont exceptionnels sauf immunodépression et/ou insuffisance rénale. La toxine est en effet normalement éliminée par voie urinaire, et la fréquence des cas chez les jeunes enfants est considérée comme secondaire à l'immaturité de la filtration rénale. L'examen histologique pratiqué lorsque l'on hésite avec un syndrome de Lyell toxique, permet de montrer ce clivage superficiel, alors que l'épiderme est totalement nécrosé dans le syndrome de Lyell toxique [58].

L'évolution est habituellement bénigne, sans cicatrice grâce à des soins locaux par des bains antiseptiques visant à prévenir une surinfection, et une antibiothérapie orale ou intraveineuse antistaphylococcique (pénicilline M, pristinaamycine ou acide fusidique) pendant 7 à 10 jours.

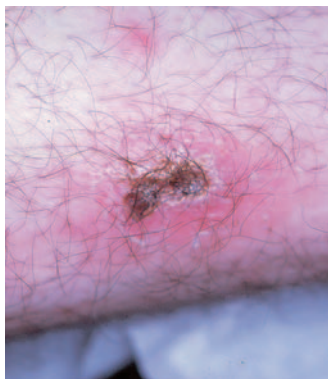
## Ecthyma streptococcique

C'est une forme profonde d'impétigo, qui aboutit à la formation d'une ulcération, et qui guérit en laissant une cicatrice (Fig. 6). L'immunodépression, quelle qu'en soit la cause (diabète, chimiothérapie anticancéreuse, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], etc.) est un facteur favorisant. Le germe en cause est *Streptococcus pyogenes*. Le traitement par antibiothérapie locale, en particulier la mupirocine est efficace [54], mais une antibiothérapie orale par pénicilline V (Oracilline®, Ospen®) ou par érythromycine est préférable, pour tenter d'éradiquer le streptocoque et de prévenir les complications poststreptococciques [49].

## Ecthyma gangrenosum

Il est caractérisé par des ulcérations nécrotiques entourées d'un halo inflammatoire. La plupart des lésions siègent dans la région périanale, périgénitale et dans les creux axillaires. Elles





**Figure 6.** Ecthyma streptococcique de la face antérieure de la jambe.



**Figure 7.** Érythrasma d'un creux axillaire.

surviennent en règle générale chez des immunodéprimés : chimiothérapie aplasante, infection par le VIH, neutropénie ou déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles, agammaglobulinémie [10, 59]. Les hémocultures et/ou le prélèvement local permettent d'isoler le germe en cause qui est toujours un *P. aeruginosa* [36, 41]. C'est une infection sévère potentiellement mortelle. Le traitement nécessite une antibiothérapie parentérale adaptée au germe et à l'antibiogramme (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones), parfois associée aux facteurs de croissance des polynucléaires neutrophiles [35].

## Anite streptococcique

Il s'agit d'un érythème rouge vif, bien limité, périaal, le plus souvent prurigineux, associé dans la moitié des cas à des douleurs rectales et dans un tiers des cas à l'émission de sang avec les selles [60]. Cette maladie survient le plus souvent chez de jeunes enfants, avec prépondérance masculine (3 cas sur 4 surviennent chez les garçons). Les cas survenant chez les adultes sont probablement sous-estimés [61]. Le germe en cause est un streptocoque A, même si un cas pédiatrique a été rapporté comme étant secondaire à un *S. aureus* [62]. Le traitement habituel est une antibiothérapie orale par pénicilline V ou érythromycine.

## Érythrasma

C'est une infection bénigne des plis inguinaux, axillaires, sous-mammaires ou interorteils. La peau est de coloration rougeâtre à brunâtre, avec un aspect finement squameux (Fig. 7). En lumière ultraviolette, elle prend une teinte rouge corail caractéristique. Le germe en cause est *Corynebacterium minutissimum* [45]. On peut le trouver en peau saine, sans aucun signe d'érythrasma chez un tiers de la population [63]. Le diagnostic différentiel est le pityriasis versicolor, le psoriasis

inversé et les intertrigos candidosiques. Le traitement par imidazolé local (par exemple miconazole ou éconazole) est efficace. Des alternatives thérapeutiques existent : antibiothérapie locale par acide fusidique ou orale par érythromycine. Une étude a comparé ces deux derniers traitements au placebo en double aveugle. Le taux de guérison est de 87 % dans le groupe Fucidine®, de 77 % dans le groupe érythromycine (différence entre les deux traitements non significative) et de 42 % dans le groupe placebo ( $p = 0,01$ ) [64].

## Kératolyse ponctuelle

De multiples dépressions punctiformes, parfois coalescentes pour former des érosions superficielles, sont fréquemment trouvées à l'examen des plantes de pieds en particulier chez les sujets ayant une hyperhidrose, ou se plaignant d'odeurs désagréables [63, 65]. Des lésions assez semblables peuvent se rencontrer aux paumes [45]. Histologiquement, des bactéries sont présentes au sein du stratum corneum. Des corynébactéries ou des souches de *Micrococcus sedentarius* ont été isolées en culture. Ces germes, inoculés à des sujets sains, reproduisent la dermatose. Le traitement par antibiotiques locaux (clindamycine, érythromycine) ou oraux (érythromycine), ou imidazolés topiques (clotrimazole, miconazole) est efficace [12, 45].

## Intertrigo interorteils à bactéries à Gram négatif

La flore bactérienne normale des espaces situés entre les orteils comporte certaines bactéries à Gram négatif, en particulier *P. aeruginosa*. Un déséquilibre de la flore, favorisé par l'humidité, par une infection primitive de la peau par un dermatophyte, est susceptible de favoriser l'émergence d'une infection à pyocyanique qui se manifeste de façon brutale par la survenue d'un intertrigo douloureux, érosif, suintant, malodorant, recouvert de sérosités verdâtres [66, 67]. Le prélèvement microbiologique met en évidence *P. aeruginosa*, parfois *Proteus mirabilis*, mais aussi dans 30 % des cas un dermatophyte. Le rôle favorisant de l'infection préalable par un dermatophyte est expliqué par plusieurs mécanismes : altération de la couche cornée, sécrétion par certains dermatophytes d'antibiotiques qui exercent au cours du temps une pression de sélection favorable à la croissance des bactéries à Gram négatif qui se multiplient, sécrètent des enzymes protéolytiques responsables des érosions douloureuses. *P. aeruginosa* sécrète lui-même des substances inhibant la croissance des dermatophytes. Le traitement local est habituellement suffisant avec des antiseptiques actifs sur les bacilles à Gram négatif (chlorhexidine, povidone iodée) associés à des antibiotiques locaux comme la sulfadiazine argentique (Sicazine®, Flammazine®).

## ■ Surinfections cutanées bactériennes

Elles se manifestent par des signes inflammatoires locaux liés à la destruction tissulaire par les bactéries et la réaction inflammatoire qu'elles provoquent, éventuellement associés à des signes régionaux avec des adénopathies ou de la fièvre. Cette situation est finalement assez rare et l'on observe le plus souvent une simple colonisation, c'est-à-dire une multiplication des germes en surface car les conditions de culture sont devenues favorables grâce au suintement. Cette augmentation du nombre des bactéries entraîne l'apparition de pus et de croûtes. Les germes en cause sont habituellement le staphylocoque doré et les streptocoques. Faut-il pour autant traiter ? Stalder et al. [68] ont bien montré que le traitement par dermocorticoïdes de la dermatite atopique réduisait de façon parallèle les lésions de dermatite atopique et le nombre de colonies de *S. aureus*. L'application d'antiseptiques n'accélère donc pas la guérison dans la dermatite atopique. En revanche, les antiseptiques préviennent peut-être les surinfections cutanées dans les grandes dermatoses érosives ou bulleuses, et c'est pourquoi il est licite de les prescrire dans cette indication [9].

Dans les ulcères de jambes, la colonisation bactérienne inquiète, souvent à tort. De nombreux antibiotiques (et antiseptiques) topiques ont été utilisés. Certains d'entre eux sont pourtant toxiques vis-à-vis des cellules participant à la cicatrisation [69]. Les antibiotiques locaux n'ont en général pas d'intérêt dans cette indication, et sont très souvent responsables d'eczéma de contact car appliqués sur une ulcération, sous pansement occlusif, pendant une période prolongée ce qui favorise la pénétration et donc potentialise la sensibilisation au topique appliqué [13, 21]. D'autre part, la prescription d'antibiotiques s'accompagne de l'apparition de souches résistantes : 50 % de *S. aureus* résistants à l'oxacilline et 36 % de *P. aeruginosa* résistants à la ciprofloxacine, contre 25 % et 9 % respectivement 4 ans auparavant [7]. En dehors de signes patents d'infection qui nécessitent un traitement systémique, un traitement local comme la sulfadiazine argentique [70] ou les pansements à l'argent peuvent toutefois être utilisés pour réduire la colonisation bactérienne, et améliorer ainsi l'aspect et l'odeur de la plaie.

## “ Point important

La colonisation bactérienne des plaies chroniques est fréquente, rarement préoccupante. En cas de signes infectieux généraux ou locorégionaux, une antibiothérapie systémique peut être nécessaire, mais cela est très rare en pratique. Localement, l'écoulement abondant et nauséabond est source d'inconfort. Ceci ne doit pas être traité par l'application d'antibiotiques locaux, mais peut être traité par pansements absorbants, associés éventuellement à l'argent.



## ■ Références

- Holland KT. Nutrition and cutaneous resident microorganisms. In: Noble WC, editor. *The skin microflora and microbial skin disease*. Cambridge: University Press; 1992. p. 33-72.
- Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1986;**315**:91-6.
- Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the national skin centre, Singapore. *Int J Dermatol* 1997;**36**:653-7.
- Lemerle JP. Panaris et phlegmon des gaines. Diagnostic, évolution, traitement. *Rev Prat* 1995;**45**:1305-8.
- Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin. *Br J Dermatol* 1988;**119**:189-98.
- Goodyear HM, Watson PJ, Egan SA, Price EH, Kenny PA, Harper JJ. Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders. *Clin Exp Dermatol* 1993;**18**:300-4.
- Colsky A, Kirsner RS, Kerdel FA. Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flora in hospitalized dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1006-9.
- Vaillant L. Les antiseptiques, c'est pas automatique. *Ann Dermatol Venereol* 2005;**132**:949-52.
- Wolkenstein P, Vaillant L. Les antiseptiques en peau lésée. *Ann Dermatol Venereol* 1996;**123**:343-8.
- Bressieux JM, el Wady Z, Cambie MP, Dine G, Grun G, Jullien M. Ecthyma gangrenosum par septicémie à pyocyanique révélant une agammaglobulinémie. *Ann Dermatol Venereol* 1991;**118**:836-8.
- Carruthers R. Prescribing antibiotics for impetigo. *Drugs* 1988;**36**:364-9.
- Hirschmann JV. Topical antibiotics in dermatology. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1691-700.
- Machet L, Wolkenstein P, Vaillant L. Antibiotiques locaux. *Ann Dermatol Venereol* 2000;**127**:425-31.
- Noble WC. Topical and systemic antibiotics: is there a rationale? *Semin Dermatol* 1990;**9**:250-4.
- Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM, Scheinfeld N, Ross B. Topical antibacterial agents for wound care: a primer. *Dermatol Surg* 2003;**29**:620-6.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:1018-21.
- Bernard P. Du bon usage des antibiotiques locaux en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:941-3.
- Miller YW, Eady EA, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:829-37.
- Goh CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials. *Contact Dermatitis* 1989;**21**:166-71.
- Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. High prevalence of sensitisation still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001-2002 and metaanalysis 1975-2003. *Br J Dermatol* 2004;**150**:929-35.
- Zaki I, Shall L, Dalziel KL. Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994;**31**:92-4.
- Samsoen M, Metz R, Melchior E, Fousseureau J. Allergie croisée entre les antibiotiques aminosides. *Ann Dermatol Venereol* 1979;**106**:683-9.
- Ghadially R, Ramsay CA. Gentamicin: systemic exposure to a contact allergen. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19**:428-30.
- Grosshans E. Les effets secondaires (irritations, allergies, mesures préventives). In: Lorette G, Vaillant L, editors. *Traitements locaux en dermatologie*. Paris: Doin; 1995. p. 28-34.
- Pillette M, Claudel JP, Muller C, Lorette G. Toxidermie à la pristinamycine après sensibilisation à la virginiamycine topique. *Allergie Immunol* 1990;**22**:197.
- Choutet P, Besnier JM. Les antibiotiques et les antiviraux. In: Lorette G, Vaillant L, editors. *Traitements locaux en dermatologie*. Paris: Doin; 1995. p. 74-8.
- Sadick NS. Current aspects of bacterial infections of the skin. *Dermatol Clin* 1997;**15**:341-59.
- Couppie P, Cribier B, Prevost G. Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiological study. *Arch Dermatol* 1994;**130**:1208-9.
- Cribier B, Prevost G, Couppie P, Finck-Barbancon V, Grosshans E, Piemont Y. *Staphylococcus aureus* leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections? *Dermatology* 1992;**185**:175-80.
- Prevost G, Couppie P, Prevost P, Gayet S, Petiau P, Cribier B, et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymetropic toxins. *J Med Microbiol* 1995;**42**:237-45.
- Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:1083-7.
- White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice: a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect* 1989;**18**:221-9.
- Chow JW, Yu VL. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Arch Intern Med* 1989;**149**:1258-62.
- Labeille B. Traitement des infections cutanées superficielles à pyogènes. *Ann Dermatol Venereol* 1997;**124**:567-70.
- Machet L, Puissant A, Vaillant L et le groupe français d'étude des infections cutanées. Essai comparatif multicentrique de l'acide fusidique comprimés versus la pristinamycine comprimés dans le traitement des infections cutanées. *Nouv Dermatol* 1994;**13**:520-4.
- El Baze P, Thyss A, Caldani C, Juhlin L, Schneider M, Ortonne JP. *Pseudomonas aeruginosa* O-11 folliculitis. Development into ecthyma gangrenosum in immunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 1985;**121**:873-6.
- Maniatis AN, Karkavitsas C, Manatis NA, Tsiftsakakis E, Genimata V, Legakis NJ. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis due to non-O11 serogroups: acquisition through use of contaminated synthetic sponges. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:437-9.
- Lacour JP, el Baze P, Castanet J, Dubois D, Poudenx M, Ortonne JP. Diving suit dermatitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: two cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:1055-6.
- De la Cuadra J, Gil-Mateo MP, Llucian R. Folliculites à *Pseudomonas aeruginosa* secondaires à une épilation. *Ann Dermatol Venereol* 1996;**123**:268-70.

- [40] Hogan PA. Pseudomonas folliculitis. *Australas J Dermatol* 1997;**38**: 93-4.
- [41] El Baze P, Thyss A, Vinti H, Deville A, Dellamonica P, Ortonne JP. A study of nineteen immunocompromised patients with extensive skin lesions caused by *Pseudomonas aeruginosa* with and without bacteremia. *Acta Derm Venereol* 1991;**71**:411-5.
- [42] Mimouni-Bloch A, Metzker A, Mimouni M. Severe folliculitis with keloid scars induced by wax epilation in adolescents. *Cutis* 1997;**59**: 41-2.
- [43] Bottone EJ, Perez AA, Oeser JL. Loofah sponges as reservoir and vehicles in the transmission of potentially pathogenic bacterial species to human skin? *J Clin Microbiol* 1994;**32**:469-72.
- [44] Poli F, Prost C, Revuz J. Folliculites à bactéries gram négatif. *Ann Dermatol Venereol* 1988;**115**:797-800.
- [45] Heid E, Cribier B, Koessler A. Les corynébactérioses cutanées. *Ann Dermatol Venereol* 1994;**121**:855-9.
- [46] Halioua B, Malkin JE, Feuilhade de Chauvin M, Patey O, Picard-Dahan C. Dermatoses bactériennes. In: *Dermatologie infectieuse*. Paris: Masson; 1997. p. 3-116.
- [47] George A, Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. *Br J Gen Pract* 2003;**53**:480-7.
- [48] Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2) (CD003261).
- [49] Ludlam H, Cookson B. Serum kidney: epidemic pyoderma caused by a nephritogenic Streptococcus. *Lancet* 1986;**2**:331-3.
- [50] Bork K, Brauers J, Kresken M. Efficacy and safety of 2 % mupirocin ointment in the treatment of primary and secondary skin infections: an open multicentre trial. *Br J Clin Pract* 1989;**43**:284-8.
- [51] Christensen OB, Anehuz S. Hydrogen peroxide cream: an alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa. *Acta Derm Venereol* 1994;**74**:460-2.
- [52] Odou MF, Muller C, Calvet L, Dubreuil L. In vitro activity against anaerobes of retapamulin, a new topical antibiotic for treatment of skin infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;**59**:646-51.
- [53] Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, et al. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;**55**:1003-13.
- [54] Eells LD, Mertz PM, Piovanetti Y, Pekoe GM, Eaglstein WH. Topical antibiotic treatment of impetigo with mupirocin. *Arch Dermatol* 1986;**122**:1273-6.
- [55] Villiger JW, Robertson WD, Kanji K, Ah-Chan M, Fetherston J, Hague IK, et al. A comparison of the new topical antibiotic mupirocin (Bactroban) with oral antibiotics in the treatment of skin infections in general practice. *Curr Med Res Opin* 1986;**10**:339-45.
- [56] Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: implications of a high prevalence of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:287-90.
- [57] Blanc MF, Janier M. Staphylococcies exfoliantes (SSSS) de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 1986;**113**:8-14.
- [58] Taïeb A. Syndrome des enfants ébouillantés ou staphylococcal scaled skin syndrome (SSSS). *Ann Dermatol Venereol* 1986;**113**:1167-8.
- [59] Becherel PA, Chosidow O, Berger E, Martin S, Khayat D, Herson S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of severe ecthyma gangrenosum related to myelodysplastic syndrome. *Arch Dermatol* 1995;**131**:892-4.
- [60] Kokx NP, Comstock JA, Facklam RR. Streptococcal perianal disease in children. *Pediatrics* 1987;**80**:659-63.
- [61] Neri I, Bardazzi F, Marzaduri S, Patrizi A. Perianal streptococcal dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 1996;**135**:796-8.
- [62] Montemarano AD, James WD. *Staphylococcus aureus* as a cause of perianal dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1993;**10**:259-62.
- [63] Leyden JJ, McGinley KJ. Coryneforms as pathogens. In: Noble WC, editor. *The skin microflora and microbial skin disease*. Cambridge: University Press; 1992. p. 118-34.
- [64] Hamann K, Thorn P. Systemic or local treatment of erythrasma? A comparison between erythromycin and fusidic acid cream in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991;**9**:35-9.
- [65] Zaïas N. Pitted and ringed keratolysis. A review and update. *J Am Acad Dermatol* 1982;**7**:787-91.
- [66] Abramson C. Athlete's foot caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Dermatol* 1983;**1**:14-24.
- [67] Beaulieu P, Le Guyader T, Ponties-Leroux B, Boutchnei S, Grossetete G, Millet P. Cas pour diagnostic: intertrigo à *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Dermatol Venereol* 1992;**119**:223-5.
- [68] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;**131**:536-40.
- [69] Boyce ST, Holder IA. Selection of topical antimicrobial agents for cultured skin for burns by combined assessment of cellular cytotoxicity and antimicrobial activity. *Plast Reconstr Surg* 1993;**92**:493-500.
- [70] Bonnetblanc JM. Traitement local. In: Bonnetblanc JM, editor. *Ulcères de jambes*. Paris: Doin; 1996. p. 164-71.

L. Machet, Dermatologue, praticien hospitalier (machet@med.univ-tours.fr).  
Service de dermatologie, CHRU, 37044 Tours cedex 01, France.

L. Martin, Dermatologue, praticien hospitalier, maître de conférence des Universités.  
Service de dermatologie, CHRU, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

L. Vaillant, Dermatologue, praticien hospitalier, professeur des Universités.  
Service de dermatologie, CHRU, 37044 Tours cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Machet L., Martin L., Vaillant L. Infections bactériennes cutanées superficielles folliculaires et non folliculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-330-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Maladie de Hansen. Lèpre

B Flageul

**Résumé.** – La maladie de Hansen (lèpre) continue de sévir à l'état endémique dans de nombreux pays en voie de développement. Malgré tous les efforts réalisés sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé depuis 20 ans, plus de 700 000 nouveaux cas sont dépistés annuellement. La maladie n'existe plus de façon autochtone en France métropolitaine mais de nouveaux cas, originaires des DOM-TOM ou importés, sont régulièrement diagnostiqués. Les signes révélateurs étant avant tout cutanés, il importe que les dermatologues sachent les reconnaître d'autant que, si la polychimiothérapie antibacillaire introduite depuis 1982 permet actuellement de guérir les patients, seul un diagnostic précoce permet d'éviter l'apparition des séquelles neurotrophiques qui font toute la gravité de la maladie.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Hansen, lèpre.

## Épidémiologie

### SITUATION <sup>[27, 122]</sup>

La dernière enquête épidémiologique réalisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1998 a montré une prévalence mondiale de la lèpre de 1,4/10 000 habitants et une persistance de l'endémicité (plus de 1 cas/10 000 habitants) dans seulement 13 pays (4,4 cas/10 000 habitants). Selon les régions de l'OMS, la prévalence enregistrée pour 10 000 habitants a été de 4,3 en Asie du Sud-Est, 1,1 en Afrique (avec une nette prédominance en Afrique noire), 1,1 en Amérique, 0,1 en Océanie et 0,2 en Méditerranée orientale. Malgré tous les efforts entrepris sous l'égide de l'OMS depuis 1980, plus de 700 000 nouveaux cas sont dépistés par an. Trois pays, l'Inde, le Brésil et l'Indonésie concentrent 90 % des nouveaux cas.

Dans la zone « Europe » de l'OMS (50 pays), la situation est mal connue. Officiellement, le nombre de cas enregistrés en 1998 a été de 523 cas et 37 nouveaux cas ont été détectés (Espagne, Portugal, Kazakhstan). Ces chiffres sont très vraisemblablement fausement bas. En effet, rien qu'en France métropolitaine, durant la période de 1995 à 1998, en moyenne 18 nouveaux cas par an ont été détectés et en 1998, 70 cas étaient enregistrés et 232 cas étaient suivis <sup>[34]</sup>. Ces nouveaux cas détectés étaient soit d'origine immigrée, soit originaires des DOM-TOM où la maladie de Hansen est toujours présente, ou encore d'origine métropolitaine avec une notion de séjour en pays d'endémie. En métropole, on peut considérer que la lèpre autochtone a disparu. Les deux derniers cas « autochtones » diagnostiqués en 1983 et 1987 étaient des patients immunodéprimés dont un avait été en contact avec un patient lépromateux <sup>[26, 51]</sup>. Aux Antilles, en Guyane, à la Réunion, en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie Française, de nouveaux cas sont régulièrement détectés mais le taux de détection annuelle est inférieur au seuil de 1/10 000 habitants (moins de dix cas par an).

### FACTEURS DE DISTRIBUTION

La lèpre peut apparaître à tous les âges. On note cependant deux pics de plus haute incidence, entre 10-14 ans et 30-60 ans. Chez l'adulte, elle atteint plus volontiers l'homme que la femme avec un ratio de 2/1.

La lèpre lépromateuse est globalement moins fréquente que la lèpre tuberculoïde. Cependant sa fréquence varie selon les continents (4-18 % en Afrique, 20-40 % en Asie, 50 % en Amérique du Sud).

En pays d'endémie, en cas de contact domiciliaire avec un patient lépromateux, le risque de développer la maladie est multiplié par 4,4.

### MODE DE DISSÉMINATION ET TRANSMISSION <sup>[99]</sup>

#### ■ Réservoirs de « *Mycobacterium leprae* » (« *M. leprae* »)

Le principal réservoir de *M. leprae* ou bacille de Hansen (BH) est humain et classiquement limité aux sujets multibacillaires lépromateux <sup>[87]</sup>. Cependant, depuis ces dernières années, quelques cas de lèpre lépromateuse « naturelle » ont été observés chez des singes Mangabey et des tatous sauvages <sup>[86]</sup>.

#### ■ Sources de « *M. leprae* »

Les sécrétions nasales des sujets lépromateux non traités qui peuvent excréter de  $10^4$  à  $10^7$  BH par jour constituent la source principale de BH. En l'absence d'ulcération, les lésions cutanées ne sont pas reconnues comme source de bacilles. En effet, aucun BH n'a pu être détecté dans l'épiderme humain, en revanche les bacilles sont nombreux dans le derme des lépromateux non traités, et de ce fait toute ulcération chez ces patients non traités constitue une source potentielle de contamination. De nombreux BH peuvent être observés dans les selles et le lait maternel de patients lépromateux, ce qui les fait considérer comme des sources potentielles d'infection.

#### ■ Voie de pénétration de « *M. leprae* »

Le mode de pénétration du BH reste encore mal connu. Les études expérimentales chez l'animal ont permis de montrer que la voie la

Béatrice Flageul : Praticien hospitalier, service de dermatologie du Pr L Dubertret, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

plus probable de pénétration du bacille serait les voies aériennes supérieures, dans des conditions idéales de température et d'humidité, et qu'elle serait favorisée par l'existence d'altérations même minimales de la muqueuse. En revanche, il n'a pu être obtenu de contamination par voie pulmonaire ni gastro-intestinale ni percutanée. Chez l'homme, des contaminations accidentelles par blessures cutanées ont été rapportées.

Une contamination in utero semble possible chez l'homme mais uniquement lorsque les mères sont atteintes d'une forme lépromateuse multibacillaire. Les arguments en faveur d'une possible transmission transplacentaire sont l'isolement de BH dans le placenta et le sang du cordon, la détection d'anticorps anti-*M. leprae* de type immunoglobulines (Ig) M chez les nouveau-nés et la survenue de lèpre chez des nourrissons de moins de 12 mois<sup>[32]</sup>. Une cinquantaine de cas seulement ont été rapportés, mais il est possible que ce mode de contamination soit considérablement sous-estimé.

### DURÉE D'INCUBATION

La période d'incubation de la maladie de Hansen est longue, de 3 à 5 ans dans les formes tuberculoïdes et de 7 à 10 ans dans les formes lépromateuses. Des délais plus courts (6 mois) ou plus longs (20 ans) ont été rapportés.

## Bactériologie <sup>[40, 81]</sup>

*M. leprae* appartient à la famille des mycobactéries atypiques classées dans le groupe des *Actinomycetes*. Bacille à Gram positif, acido-alcool-résistant (BAAR), à parasitisme intracellulaire obligatoire dans les cellules phagocytaires mononucléées (macrophages, cellules nerveuses de Schwann), il a pour particularités, d'une part son tropisme pour la peau et les cellules nerveuses des nerfs périphériques, d'autre part l'impossibilité jusqu'à présent d'être cultivé in vitro.

### MORPHOLOGIE EN MICROSCOPIE OPTIQUE ET ÉLECTRONIQUE

#### ■ Microscopie optique

Après la coloration de Zielh-Neelsen ou de Fite-Faraco, le BH apparaît comme un bâtonnet rouge fuschia, de 1 à 8 µm de long et de 0,3 µm de large. Il peut être coloré, soit en totalité, correspondant à la « forme homogène » considérée comme la forme viable du BH, soit de façon fragmentée constituant la « forme granuleuse » non viable. Dans la sérosité dermique ou sur coupes histologiques, les bacilles peuvent être isolés ou groupés en amas ou « globi ».

#### ■ Microscopie électronique

Le BH apparaît souvent entouré d'une structure vésiculeuse ou mousseuse transparente aux électrons, qui pourrait correspondre à une capsule ou à une formation des cellules infectées, et qui serait responsable de l'aspect « spumeux » des cellules de Virchow de l'infiltrat lépromateux. Sa paroi est constituée de deux ou trois zones :

- une zone externe dense aux électrons ;
- une zone centrale transparente aux électrons ;
- une zone interne électrodense inconstamment distincte de la membrane cytoplasmique. Celle-ci est constituée de deux feuillets électrodenses de même épaisseur, à la différence des autres mycobactéries.

### MÉTABOLISME DE « M. LEPRAE »

L'activité métabolique du BH est relativement faible en comparaison des autres mycobactéries. Le bacille possède une O-diphényloxydase

qui, en agissant sur les dérivés de la phénylalanine, pourrait jouer un rôle dans la dépigmentation des lésions cutanées. Il possède également des peptidases, en particulier une glutamate-décarboxylase différente de celle des mammifères, qui pourrait expliquer son tropisme pour le tissu nerveux dont l'acide glutamique est un des constituants essentiels. *M. leprae* possède des activités peroxydase et superoxyde-dismutase, des activités de phosphorylation oxydative et de glycolyse. Il synthétise de l'acide folique, ce qui explique sa sensibilité aux inhibiteurs foliques comme la dapsonne (DDS).

### GÉNÉTIQUE DE « M. LEPRAE »

L'acide désoxyribonucléique (ADN) de *M. leprae* a  $2,2 \times 10^8$  Da. Il présente une faible homologie avec les autres mycobactéries (52 % avec *M. tuberculosis*) et en revanche une forte homologie avec les corynébactéries (68 %).

### STRUCTURE CHIMIQUE ET ANTIGÉNIQUE DE « M. LEPRAE »

Le peptidoglycane, structure de base de la paroi des bactéries, est peu abondant. Contrairement aux autres mycobactéries, ses chaînes latérales contiennent peu de L-alanine, remplacée par de la glycine. Fixé au peptidoglycane, on trouve un lipopolysaccharide (LPS) riche en acides mycoliques de haut poids moléculaire.

*M. leprae* contient de nombreux lipides essentiellement dans la zone électrodense de sa paroi. Le phénolglycolipide 1 (PGL1) est le plus abondant. Le PGL1 de *M. leprae* se distingue de celui des autres mycobactéries par l'association de trois sucres : le 3,6-diméthylglucose, le 2,3-di-O-méthylrhamnose et le 3-O-méthylrhamnose. Il est spécifique du BH et joue un rôle important dans la réponse immunitaire spécifique cellulaire et humorale.

Le lipoarabinomannane (LAM-B), lipopolysaccharide phosphorylé, est un constituant antigénique majeur ancré à la membrane cytoplasmique et traversant la paroi, mais il n'est pas spécifique de *M. leprae*.

De nombreuses glycoprotéines ont été isolées, elles portent des épitopes spécifiques de *M. leprae* et d'autres communs à d'autres mycobactéries. Il s'agit des glycoprotéines de 12, 18, 28, 35, 36, 65, 70, 200 kDa.

Par une structure non encore déterminée de sa paroi, *M. leprae* peut fixer la laminine 2. Cette dernière peut se fixer aux cellules nerveuses de Schwann par l'intermédiaire de l' $\alpha$ -dystroglycane présent à leur membrane, permettant ainsi à *M. leprae* d'adhérer et peut-être de pénétrer dans les cellules de Schwann<sup>[90]</sup>.

### CULTURE DE « M. LEPRAE »

Le BH n'est toujours pas cultivable in vitro et le seul moyen actuellement de le cultiver repose sur les techniques d'inoculation à l'animal. Il s'agit de techniques lourdes réalisées seulement dans certains centres.

#### ■ Culture sur coussinet plantaire de souris immunocompétente

Cette technique est la plus courante. Elle est utilisée pour tester la sensibilité des BH aux différents antibacillaires, détecter les résistances et étudier l'efficacité des nouveaux antibiotiques. La souris immunocompétente est partiellement sensible à *M. leprae*. En effet, après une période de latence de 2 à 3 mois après l'inoculation de BH viables (5 à 10 000 BH) prélevés chez un malade non traité (léprome) dans le coussinet plantaire de la souris, apparaît une phase de croissance exponentielle avec obtention de  $10^5$  à  $10^8$  BH au sixième mois. Puis, surviennent une phase en plateau et une phase de décroissance traduisant le développement d'une réponse immunitaire efficace chez la souris. L'inhibition ou la persistance de la croissance des BH chez une souris traitée permet de connaître leur sensibilité.

### ■ Culture chez des animaux immunodéficients

L'inoculation des BH peut se faire chez des animaux immunodéficients congénitalement (souris *nude*) ou artificiellement (souris thymomectomisée). Ces animaux, après avoir développé un lépromie, font une maladie disséminée mortelle au bout de 18 mois. Ces techniques permettent d'obtenir de grandes quantités de BH ( $10^{10}$ ,  $10^{12}$ ).

### ■ Culture chez des animaux « sensibles »

Certains singes Rhésus et Mangabey d'Afrique et surtout le tatou à neuf bandes ou *armadillo* d'Amérique centrale sont naturellement sensibles à *M. leprae*. Le tatou est actuellement utilisé pour obtenir de grandes quantités de BH nécessaires à la fabrication de la lépromine standardisée et des produits de vaccination, car il développe une forme lépromateuse.

## Immunopathologie

La résistance des individus lors du contact avec le BH dépend de la qualité de la réponse immunitaire spécifique en particulier de l'immunité à médiation cellulaire (IMC). Le niveau de réponse est responsable du développement ou non de la maladie et également de la forme clinique de la maladie.

Le témoin d'une bonne IMC vis-à-vis de *M. leprae* est, in vivo, la positivité de la réaction de Mitsuda (cf « Examens paracliniques ») et, in vitro, la prolifération des lymphocytes T circulants (TTL) en présence de *M. leprae*. Schématiquement chez les tuberculoïdes paucibacillaires, réaction de Mitsuda et TTL à *M. leprae* sont positifs alors qu'ils sont négatifs chez les lépromateux multibacillaires.

La pénétration de *M. leprae* dans l'organisme s'accompagne d'une réponse humorale plus ou moins intense (tuberculoïde +/-, lépromateux +++) avec production d'anticorps anti-*M. leprae* non protecteurs (cf « Sérologie »).

### RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION CELLULAIRE

La pénétration du BH dans les macrophages tissulaires provoque l'activation du macrophage qui va produire de nombreux produits toxiques pour le BH et en particulier le *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) qui de plus est un facteur autocrine d'activation macrophagique. Le macrophage activé va réaliser le *processing* des BH, aboutissant à sa destruction en de nombreux antigènes peptidiques qui, exprimés à la surface de la cellule infectée, pourront être présentés aux lymphocytes T, deuxième population cellulaire impliquée dans l'IMC.

L'étape d'induction de la réponse spécifique vis-à-vis de *M. leprae*, au cours de laquelle les antigènes (Ag) microbiens en combinaison avec les molécules du système *human leukocyte antigen* ou HLA (phénomène de restriction) sont présentés par les macrophages aux lymphocytes T, fait intervenir le récepteur T spécifique de l'Ag (TCR) présent à leur surface, et aboutit à leur stimulation. Ainsi peuvent être stimulés des lymphocytes T spécifiques de *M. leprae* de sous-type *helper* CD4<sup>+</sup> ou cytotoxique/suppresseur CD8<sup>+</sup>.

Ces lymphocytes T stimulés produisent un grand nombre de médiateurs chimiques appelés cytokines. Selon la catégorie prédominante de cytokines produites, ces lymphocytes sont dits de type 1 (Th1) ou de type 2 (Th2). Les lymphocytes de type Th1 produisent de l'interleukine (IL) 2, facteur de croissance autocrine des lymphocytes T, de *tumor necrosis factor* (TNF $\alpha$ ) et d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ), facteurs d'activation des macrophages et des cellules cytotoxiques *natural killers* (NK). Les lymphocytes de type 2 synthétisent de l'IL4, facteur de désactivation des lymphocytes Th1, de l'IL5, facteur de stimulation des lymphocytes B et donc de la production d'anticorps et de l'IL10, facteur de désactivation des macrophages. Ainsi, il existe un système dichotomique de production de cytokines proactivatrices (type 1) et désactivatrices (type 2).

Au niveau des lésions cutanées de lèpre, il a été montré que l'infiltrat tuberculoïde était riche en lymphocytes T majoritairement de type CD4 et producteurs de cytokines de type 1. La production des cytokines Th1 permettrait l'amplification de la réponse T CD4<sup>+</sup> (IL2) et l'augmentation de l'activité bactéricide des macrophages (IFN $\gamma$ ). À l'inverse, les lésions lépromateuses non seulement sont pauvres en lymphocytes T, mais ceux-ci sont essentiellement de type CD8<sup>+</sup> et sécréteurs de cytokines de type 2 [124].

In vitro, une restauration de la réponse proliférative des lymphocytes T à *M. leprae* chez certains lépromateux a pu être obtenue par addition d'IL2 ou d'IFN $\gamma$  [103]. L'injection dans les lésions lépromateuses d'IL2 ou d'IFN $\gamma$  est associée à une récupération partielle de la réponse et à une diminution du nombre de bacilles [55, 56]. Ces résultats confirment l'importance de ces deux cytokines dans la qualité de la réponse immunitaire.

Une autre voie d'activation des lymphocytes a été récemment décrite [97]. Cette voie implique la présentation d'antigènes lipidiques non spécifiques de *M. leprae* (LAM, acides mycoliques) par des cellules « dendritiques » exprimant à leur surface une des molécules du complexe CD1 (CD1b, CD1c). Ces cellules présentes dans les lésions cutanées [105] et les ganglions sont capables d'activer des lymphocytes NK (CD8<sup>+</sup> ou CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>) doués d'activité cytolytique vis-à-vis des macrophages.

### PHÉNOMÈNES SUPPRESSEURS

De nombreuses observations suggèrent l'existence de phénomènes supresseurs dans la lèpre [70]. Certains macrophages de sujets lépromateux sont capables d'inhiber une prolifération lymphocytaire T spécifique [73]. Cette action pourrait s'exercer par l'intermédiaire de l'IL10 et du *transforming growth factor beta* (TGF $\beta$ ) sécrétés par les macrophages activés. Des lymphocytes T spécifiques de *M. leprae* de sous-type CD8<sup>+</sup>, capables d'inhiber la réponse proliférative lymphocytaire T vis-à-vis de *M. leprae* de patients tuberculoïdes, ont été extraits du sang et de la peau de sujets lépromateux [65, 66]. Ces lymphocytes supresseurs étaient de type 2 et leur spécificité antigénique, le PGL1, spécifique de *M. leprae* [8, 61].

## Immunogénétique [63]

L'influence génétique dans la susceptibilité ou la résistance des individus à la maladie de Hansen est discutée depuis de nombreuses décennies. Actuellement, la question reste posée et est envisagée de deux façons : existe-t-il un contrôle génétique de la susceptibilité à la lèpre elle-même ? Et/ou existe-t-il un contrôle génétique de l'expression clinique de la maladie ?

– Deux études réalisées chez des jumeaux homozygotes (MZ) et hétérozygotes (HZ) suggèrent l'existence d'une influence génétique mais a priori non exclusive. La première étude a montré que 83 % des MZ présentaient la même forme de lèpre, alors que cela était le cas chez seulement 17 % des HZ. Dans la seconde étude, une plus grande concordance de la présence de lèpre chez les MZ (37/62) que chez les HZ (8/40) a été observée mais une absence de lèpre chez un des jumeaux MZ a été notée dans 25 cas et une discordance de forme clinique dans cinq cas.

– L'utilisation du système HLA comme marqueur génétique a révélé une association entre les formes tuberculoïdes et le DR2 avec une diminution concomitante du DR6. Récemment, il a été montré chez les patients indiens présentant une forme tuberculoïde, une augmentation de la prévalence de deux des cinq sous-types moléculaires différents de DR2 : DRB1-1501 et DRB1-1502 [67]. Par opposition, chez les patients lépromateux, on a observé une prévalence accrue de l'haplotype DQ1, un allèle qui a un déséquilibre de liaison très important avec le DR2 [109].

– Les analyses de ségrégation, recherchant l'existence d'un gène majeur de susceptibilité ou de résistance à la lèpre réalisées dans différents pays, suggèrent l'existence d'un gène majeur récessif pour



la lèpre lépromateuse, pour la lèpre non lépromateuse et pour la lèpre per se <sup>[1, 2, 32]</sup>. En revanche, l’existence d’un seul gène ne peut rendre compte des différents phénotypes de la maladie. De nombreuses recherches sont en cours actuellement pour déterminer quel serait ce gène et le produit de ce gène.

Classification

En raison du tropisme particulier de *M. leprae*, les lésions sont avant tout cutanées et neurologiques. Cependant, et particulièrement sur le plan cutané, il existe un grand polymorphisme clinique qui constitue la caractéristique majeure de la maladie. Ce polymorphisme est directement dépendant du statut immunitaire du patient et en particulier des capacités de son IMC à le défendre vis-à-vis de *M. leprae*. En raison de ce polymorphisme, qui fait de la lèpre une « maladie à spectre », de nombreuses classifications ont été proposées. Parmi celles-ci, la classification en cinq groupes de Ridley et Jopling est la plus précise.

CLASSIFICATION DE RIDLEY ET JOPLING <sup>[96]</sup>

En 1962, Ridley et Jopling ont proposé une classification (tableau I) basée sur des critères cliniques, histologiques, bactériologiques et immunologiques qui distinguent cinq formes : TT-BT-BB-BL-LL.

■ Forme tuberculoïde polaire (TT)

Elle est caractérisée par une « bonne » réponse de l’individu vis-à-vis du BH. Cette bonne réponse se traduit :

- sur le plan clinique par l’existence d’une seule lésion cutanée et l’absence habituelle d’atteinte névritique ;
- sur le plan bactériologique par l’absence de bacille décelable ;
- sur le plan histologique par l’existence d’un granulome lymphoépithélioïde ;
- sur le plan immunologique par une intradermoréaction à la lépromine (réaction de Mitsuda) très positive.

■ Forme lépromateuse polaire (LL)

À l’opposé de la précédente, elle traduit une incapacité totale de réponse immunitaire vis-à-vis du BH responsable de la

multiplication et de la dissémination du bacille dans l’organisme. Sur le plan clinique, les lésions cutanées et neurologiques sont très nombreuses, la charge bacillaire très importante, l’histologie montre un granulome de « cellules de Virchow » pauvre en lymphocytes et la réaction de Mitsuda est négative.

Entre ces deux formes, pour lesquelles le statut immunitaire vis-à-vis du BH est stable, il existe des formes dites *borderline* ou « intermédiaires » au cours desquelles les capacités de réponse peuvent se modifier spontanément ou sous l’influence de différents facteurs, dont le traitement antibacillaire. La modification de l’IMC vis-à-vis de *M. leprae* des patients *borderline* a une traduction clinique correspondant aux « états réactionnels » dits de type 1. Selon que prédominent les signes de lèpre tuberculoïde ou lépromateuse, on distingue les formes suivantes.

■ Forme « borderline » tuberculoïde (BT)

Elle a sensiblement les mêmes caractéristiques histologiques et immunologiques que la forme TT mais elle expose, sur le plan clinique, à de plus nombreuses lésions cutanéonévritiques, et sur le plan bactériologique, à l’existence d’un petit nombre de BH décelables dans les lésions cutanées.

■ Forme « borderline » lépromateuse (BL)

Elle se distingue de la forme LL par l’aspect des lésions cutanées souvent annulaires et en histologie par un infiltrat plus riche en lymphocytes. En revanche, comme elle, elle associe une forte charge bacillaire et une réaction de Mitsuda négative.

■ Forme « borderline borderline » (BB)

Rare, elle correspond à la forme la plus instable du point de vue immunologique. Elle se caractérise par des lésions cutanées d’aspect uniquement annulaire. La bactériologie est positive et la réaction de Mitsuda est négative ou douteuse.

CLASSIFICATIONS DE L’OMS

La classification de Ridley et Jopling repose sur des critères souvent difficiles à obtenir dans les conditions de terrain ; pour cette raison, l’OMS a proposé différentes classifications.

■ Classification bactériologique <sup>[76, 77]</sup>

En 1981, l’OMS a proposé une classification, ou plus exactement une nomenclature, basée exclusivement sur la bactériologie et destinée à

Tableau I. – Classification de Ridley et Jopling.

Formes	TT	BT	BB	BL	LL
Clinique					
- Peau	1 lésion hypoesthésique bien limitée	2 à 10 lésions hypoesthésiques bien limitées, asymétriques	10 ou plus lésions annulaires mal limitées, asymétriques, peu ou pas hypoesthésiques	Nombreuses (>10) lésions bilatérales et symétriques, annulaires et à type de lépromes non hypoesthésiques	Nombreux lépromes (50 à 100 ou plus), bilatéraux et symétriques non hypoesthésiques
- Nerf	0 ou 1 nerf atteint	Atteinte asymétrique de 1 ou 2 nerfs	Atteinte bilatérale et symétrique	Atteinte bilatérale et symétrique	Atteinte bilatérale et symétrique
Réaction de Mitsuda (IMC vis-à-vis de <i>M. leprae</i> )	++++	++/+++	+/- ou +	-	-
Bactériologie <sup>(1)</sup> (présence de <i>M. leprae</i> dans le suc dermique)	0+	0-2+	3-4+	3-5+	4-6+
Histologie	Infiltrat lympho-épithélioïde sous-épidermique et profond Zielh -	Infiltrat lympho-épithélioïde respectant la zone sous-épidermique Zielh + ou -	Infiltrat épithélioïde pauvre en lymphocytes Zielh ++	Infiltrat virchowien pauvre en lymphocytes Ziehl +++	Infiltrat virchowien et très rares lymphocytes Zielh ++++
Réaction de type 1	-	+	+++	++	-
ENL	-	-	-	+	++

ENL : érythème nouveau lépreux ; IMC : immunité à médiation cellulaire ; BB : *borderline borderline* ; BL : *borderline* lépromateuse ; BT : *borderline* tuberculoïde ; LL : lèpre lépromateuse polaire ; TT : tuberculoïde polaire.  
(1) Index bactériologique de Ridley : 0+ = absence de bacille de Hansen (BH) ; 1+ = 1 à 10 BH par 100 champs ; 2+ = 1 à 10 BH par 10 champs ; 3+ = 1 à 10 BH par champ ; 4+ = 10 à 100 BH par champ ; 5+ = 100 à 1 000 BH par champ ; 6+ = plus de 1 000 BH par champ.

simplifier l'application des protocoles thérapeutiques. Révisée en 1987, cette nomenclature distingue deux groupes de patients, le groupe paucibacillaire (PB) sans BH détectable à index bacillaire [IB] négatif et le groupe multibacillaire (MB) à IB positif pouvant aller de 1+ à 6+ (cf « Bactériologie »).

### ■ Classification clinique <sup>[119, 120]</sup>

L'application et la reproductibilité des examens bactériologiques étant apparues difficiles dans de nombreux pays, l'OMS a proposé (sans exclure la précédente) en 1995 et en 1998 une nouvelle nomenclature basée sur la seule clinique, qui distingue :

- la lèpre PB à lésion unique (SL : *single lesion*) : une lésion hypo- ou anesthésique, maculeuse ou infiltrée ; absence d'atteinte nerveuse ;
- la lèpre PB : présence de deux à moins de cinq lésions, hypo- ou anesthésiques, maculeuses ou infiltrées, hypopigmentées ou érythémateuses, de distribution asymétrique ; atteinte d'un seul nerf (perte de sensibilité et/ou de force musculaire) ;
- la lèpre MB : présence de cinq ou plus de cinq lésions, avec troubles de la sensibilité, maculeuses ou infiltrées, de distribution plus symétrique ; atteinte de plusieurs nerfs (perte de sensibilité et/ou de force musculaire).

### ■ Correspondance entre les différentes classifications

Si on essaie de faire une corrélation entre ces classifications et la classification de Ridley et Jopling, on a schématiquement : les formes SL = les formes TT, les formes PB = 40 % des formes BT et les formes MB = 60 % des formes BT, et les formes BB, BL et LL.

## Clinique <sup>[14, 46, 50, 54]</sup>

Le diagnostic de lèpre est généralement évoqué devant des lésions cutanées et neurologiques, plus rarement devant des atteintes neurologiques isolées et exceptionnellement devant des atteintes d'autres organes (œil, os...).

### MANIFESTATIONS CUTANÉES

#### ■ Lèpre tuberculoïde (formes TT, BT, PB)

Les lésions T peuvent être maculeuses ou infiltrées.

Les *lésions maculeuses* sont hypochromiques, planes, de grande taille (plus de 5 cm de diamètre), avec une limite nette par rapport à la peau saine avoisinante. Leur surface peut être normale ou discrètement sèche.

Les *lésions infiltrées*, succédant ou non à des lésions maculeuses, sont des lésions en relief, hypochromiques et érythémateuses. De taille supérieure à 5 cm, elles peuvent atteindre 15 à 20 cm de diamètre. Ces lésions peuvent être soit infiltrées en totalité, constituant un placard surélevé à limite nettement découpée par rapport à la peau saine, ou infiltrées seulement en bordure prenant un aspect annulaire avec un centre d'aspect parfois normal et une bordure surélevée bien découpée.

Qu'elles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions tuberculoïdes sont toujours hypo- ou anesthésiques à un, deux ou aux trois modes de sensibilité (tact, chaleur, douleur). Elles sont peu nombreuses, généralement inférieures à 10 et disposées de façon asymétrique sur le tégument, sans localisation préférentielle.

Sous traitement et en l'absence d'état réactionnel, les lésions tuberculoïdes disparaissent sans laisser de cicatrice. Les troubles sensitifs à leur niveau peuvent persister ou disparaître sous traitement.

Dans la forme TT, il existe théoriquement une seule lésion cutanée, maculeuse ou infiltrée, anesthésique (fig 1). Dans la forme BT, les lésions sont plus nombreuses (deux à dix), avec souvent quelques



**1** Lèpre tuberculoïde polaire (TT) : lésion unique, bien limitée, à bordure infiltrée.



**2** Lèpre « borderline » tuberculoïde (BT) : grande lésion infiltrée, à bordure nette avec de petites lésions satellites.

lésions « satellites » de petite taille à proximité des lésions plus importantes. Elles sont maculeuses ou infiltrées et alors volontiers annulaires, disposées de façon asymétrique et toujours hypo-, voire anesthésiques (fig 2).

#### ■ Lèpre lépromateuse (formes BB, BL, LL, MB)

Les lésions lépromateuses peuvent également être maculeuses ou infiltrées.

Les *lésions maculeuses* sont des lésions planes, de petite taille, de 0,5 à 2 cm de diamètre, plus ou moins discrètement hypochromiques sur la peau noire et de teinte érythématocuvrée sur la peau blanche, à limites floues par rapport à la peau saine avoisinante, leur surface est généralement normale.

Les *lésions infiltrées* résultent de l'infiltration des lésions maculeuses. Cette infiltration peut être soit globale et les lésions ont alors l'aspect de papules ou de papulonodules appelés « lépromes », de petite taille (0,5 à 2 cm de diamètre), de teinte érythémateuse plus ou moins hypochromiques. L'infiltration peut parfois se faire en bordure des lésions maculeuses, réalisant alors des lésions annulaires dont le centre est plus ou moins infiltré et dont la bordure est large (1 à 2 cm) et mal limitée par rapport à la peau saine avoisinante. Ces lésions annulaires sont généralement de plus grande taille que les lésions à type de lépromes et peuvent atteindre 5 à 10 cm de diamètre. En l'absence de traitement, les lésions lépromateuses peuvent confluer, particulièrement les lésions à type de lépromes, et être responsables d'une infiltration diffuse provoquant au niveau du visage le classique « faciès léonin ».

Les lésions lépromateuses sont généralement très nombreuses, classiquement supérieures à 20 lésions pouvant aller jusqu'à plus de 100 lésions. Elles ont une disposition bilatérale et symétrique sur le corps. Elles n'ont pas de localisation préférentielle, cependant, il est habituel d'observer et de rechercher au niveau des lobules des oreilles l'existence de lépromes ou d'une infiltration diffuse. Il est également habituel d'observer au niveau des extrémités une infiltration responsable d'un aspect boudiné des doigts et des orteils.

La lèpre lépromateuse n'est pas alopeciant au niveau du cuir chevelu, en revanche la classique « chute de la queue des sourcils et des cils » s'observe lorsque l'infiltration lépromateuse est importante.





**3** Lèpre « borderline » lépromateuse : lésions annulaires multiples, à bordure large et lésions papuleuses à type de lépromes.



**4** Lèpre lépromateuse polaire : multiples microlépromes du lobule de l'oreille.



**5** Lèpre lépromateuse polaire : multiples lépromes du dos.



**6** Lèpre indéterminée : lésion maculeuse hypochromique à contours flous.

Qu'elles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions lépromateuses ne sont pas ou très peu hypoesthésiques.

Sous l'effet du traitement et en l'absence d'états réactionnels, les lésions disparaissent sans laisser de cicatrice, sauf en cas d'infiltration très importante, particulièrement au niveau du lobules des oreilles, où il peut persister après guérison un aspect atrophique et chalazodermique.

Dans la forme BB, les lésions sont strictement annulaires, en nombre variant de 10 à 20, de taille intermédiaire de 5 à 15 cm, à bordure floue, peu ou pas hypoesthésiques.

Dans la forme BL, les lésions sont à la fois de type lépromes et de type annulaires, rarement ou alors très peu hypoesthésiques. Elles sont nombreuses, supérieures à 20 et elles ont une disposition bilatérale et symétrique (fig 3).

Dans la forme LL, les lésions sont exclusivement à type de macules et/ou de lépromes, non hypoesthésiques. Elles sont très nombreuses, supérieures à 50, disposées de façon bilatérale et symétrique (fig 4, 5). Une infiltration du lobule des oreilles, des doigts et des orteils ainsi qu'une alopecie de la queue des sourcils sont habituelles, particulièrement dans les formes évoluées.

### ■ Lèpre indéterminée

À côté des formes tuberculoïdes et lépromateuses, il existe une forme dite « indéterminée ». Cette forme, qui correspondrait à la forme de début de la maladie, passe souvent inaperçue en raison de la discrétion de ses signes. Elle serait susceptible de guérir sans traitement. Elle s'observe surtout chez l'enfant dont elle représente 30 à 75 % des formes de lèpre. De diagnostic difficile, elle se présente sous l'aspect de une à deux lésions discrètement hypochromiques, souvent arrondies, de 2 à 5 cm de diamètre, à limites floues, sans (pré-L) ou avec de très discrets troubles de la sensibilité (pré-T) (fig 6).

## MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

### ■ Hypertrophie des nerfs périphériques

Le signe, quasi pathognomonique, de l'atteinte neurologique de la maladie de Hansen est l'hypertrophie des nerfs périphériques. Les nerfs intéressés sont les nerfs périphériques et en particulier, le nerf cubital dans la gouttière épitrochléenne, le nerf médian au niveau du canal carpien, le nerf radial à la face dorsale du poignet, le nerf sciatique poplitée externe au creux poplitée, le nerf tibial postérieur dans la gouttière rétromalléolaire interne, le plexus cervical superficiel au cou et le nerf sus-orbitaire au niveau du sourcil.

Cette hypertrophie peut être régulière, cylindrique ou fusiforme, ou au contraire irrégulière, monoliforme. Elle est parfois visible sous la peau (fig 7). Elle est de consistance ferme ou dure, devant faire craindre une fibrose nerveuse. Le caractère douloureux spontanément ou à la pression est inconstant. Lorsqu'il est majeur, il doit faire craindre une compression nerveuse, une névrite réactionnelle ou un abcès nerveux.





7 Hypertrophie nerveuse du plexus cervical superficiel visible sous la peau.

### ■ Déficit sensitif ou moteur

Le deuxième signe de l'atteinte des nerfs périphériques est l'existence de déficit sensitif et/ou moteur sans atteinte des réflexes ostéotendineux, dans les territoires correspondant aux nerfs précédemment cités.

Le *déficit sensitif* se traduit initialement par des paresthésies, des sensations d'engourdissement et plus ou moins rapidement par une hypo- ou une anesthésie, globale ou dissociée, d'une partie ou de la totalité du territoire, réalisant une anesthésie en « manchette » aux membres supérieurs et en « chaussette » aux membres inférieurs. La fréquente absence de systématisation stricte du déficit au territoire innervé est une des caractéristiques de l'atteinte lépreuse. Les conséquences de cette atteinte sensitive font toute la gravité de la maladie de Hansen à long terme. En effet, au niveau des mains et des pieds, elle est responsable de brûlures ou de blessures accidentelles non perçues par le patient, occasionnant des plaies dont la surinfection peut être à l'origine de la survenue d'ulcérations chroniques ou « maux perforants plantaires » et d'infection osseuse sous-jacente conduisant à des amputations.

Les *troubles moteurs* à type de faiblesse musculaire puis de paralysie sont responsables d'amyotrophies et de déformations des doigts et des orteils, réalisant les classiques aspects dits : en « griffe » cubitale ou cubitomédiane avec hyperextension de la première phalange et flexion des deuxième et troisième phalanges (fig 8) ; en « main de singe » par amyotrophie des muscles interosseux et des éminences thénar et hypothénar et en « marteau » des orteils. L'atteinte du nerf sciatique poplité externe entraîne un steppage du pied avec impossibilité de le relever, gêne à la marche et déviation du pied en varus équin. La paralysie du plexus cervical superficiel est responsable d'une paralysie faciale avec inoclusion des paupières et possible anesthésie cornéenne, exposant à des kératites lagophthalmiques et neuromyopathiques.

### ■ Atteinte selon la forme

Ces signes sont communs à toutes les formes de la maladie. Les différences portent sur le nombre de nerfs atteints et sur la gravité de l'atteinte.

– Dans les formes tuberculoïdes TT et BT, l'atteinte névritique intéresse un ou quelques nerfs de façon asymétrique. Elle est généralement rapidement sévère en raison de l'existence au niveau des nerfs d'un granulome épithélioïde responsable d'une nécrose des cellules nerveuses.



8 Déformation bilatérale en « griffe » cubitomédiane.

– Dans les formes lépromateuses BB, BL et LL, l'atteinte névritique est généralement multiple, bilatérale et symétrique. Elle reste assez longtemps silencieuse à type d'hypertrophie isolée et les déficits sensitivomoteurs sont généralement provoqués par la survenue d'états réactionnels (cf infra).

### AUTRES ATTEINTES SPÉCIFIQUES

Les atteintes spécifiques de la maladie d'autres organes sont exceptionnelles dans les formes tuberculoïdes. Cependant, des infiltrats tuberculoïdes ont été notés dans le foie, les ganglions et dans les os des extrémités ; dans ces deux derniers cas, toujours dans le territoire des lésions cutanées. À l'inverse, dans les formes lépromateuses, les localisations extracutanées et neurologiques de la maladie sont fréquentes.

### ■ Atteinte oculaire

Elle est fréquente, responsable de 1 à 2 % des cas de cécité en pays d'endémie. Bien que le BH soit probablement présent très précocement dans l'œil, en particulier dans les larmes, la détection des lésions est rare avant la cinquième année d'évolution.

– Les lésions lépromateuses peuvent se localiser aux paupières et obturer les canaux et les glandes lacrymales entraînant une sécheresse oculaire. Les lépromes peuvent également se localiser au niveau des différents segments de la chambre antérieure :

- au niveau de la conjonctive sous l'aspect de micronodules blanchâtres ;
- au niveau de la cornée réalisant une kératite ponctuée superficielle ou plus rarement une kératite interstitielle micronodulaire.

Ces lépromes peuvent s'ulcérer et laisser des taies cornéennes ou évoluer vers une calcification définitive. Une iridocyclite micronodulaire chronique peut également survenir et évoluer vers des synéchies. Les lépromes sont exceptionnels au niveau du cristallin et de la sclère.

– L'hypertrophie des nerfs cornéens visibles à la lampe à fente est quasi pathognomonique de la maladie. Elle est asymptomatique et disparaît ou se calcifie sous traitement.

### ■ Atteinte oto-rhino-laryngologique

Elle survient dans 80 % des cas de lèpre lépromateuse et est directement liée à la présence de *M. leprae* dans les muqueuses. Les atteintes sévères ne se voient que dans les formes très évoluées.

### Atteinte buccale

Des lépromes peuvent se localiser aux lèvres, au voile du palais et plus rarement à la langue. Ils peuvent s'ulcérer et laisser des cicatrices fibreuses. Exceptionnellement des ulcérations de palais peuvent apparaître.

### Atteinte nasale

Au stade précoce un enchifrènement avec rhinite séreuse est habituel. La muqueuse est congestive avec parfois présence dans les cornets inférieurs de granulations jaunâtres ou grisâtres. À un stade plus évolué s'installe une rhinite mucopurulente et croûteuse. La muqueuse est le siège de plus volumineux lépromes et apparaît saignotante. Au stade ultérieur correspond une rhinite atrophique intéressant la muqueuse et la sous-muqueuse. Progressivement apparaît une résorption du cartilage et parfois des os propres du nez, qui aboutit à des déformations en « nez en lorgnette » ou « nez en selle ».

### Atteinte laryngée

Elle est également fréquente (30-60 %) et débute au niveau de l'épiglotte par des microgranulations. L'infiltration diffuse progressivement aux aryténoïdes et à la sous-glotte et des ulcérations peuvent survenir. Elle peut évoluer exceptionnellement (de nos jours) vers une fibrose avec sténose laryngée.

### ■ Atteintes articulaires et musculaires

– Les atteintes articulaires en dehors de tout état réactionnel ne seraient pas rares dans la lèpre lépromateuse mais souvent négligées [106]. Il s'agit le plus souvent de simples arthralgies et parfois de mono- ou polyarthrite. Plus rarement on observe le « syndrome des doigts boudinés » (*swollen hand syndrome*) caractérisé par une infiltration ferme des doigts et/ou des orteils avec enraidissement pouvant évoluer vers des déformations proches de celles de la polyarthrite rhumatoïde [3].

– Les atteintes musculaires spécifiques symptomatiques sont exceptionnelles, bien qu'une infiltration lépromateuse des muscles striés ait été observée. En pratique, les amyotrophies secondaires aux atteintes nerveuses constituent les seules atteintes musculaires de la maladie.

### ■ Atteinte osseuse et ostéoarticulaire et troubles trophiques

Les lésions osseuses et ostéoarticulaires, spécifiques ou secondaires, ne sont pas rares et sont en général tardives. Elles correspondent à des images radiologiques et des déformations très caractéristiques et siègent exclusivement au niveau des extrémités.

Les *lésions spécifiques* dues à la pénétration de BH dans l'os par voie hémotogène réalisent des images de géode ou de pseudokyste, unique ou multiple au niveau des méta- ou des épiphyses phalangiennes. Leur ouverture dans l'articulation est responsable d'une ostéoarthrite spécifique destructrice avec déformation en « tampon de wagon ».

Les *lésions secondaires* sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont d'origines vasculaire et trophonévritique et s'observent dans les formes tuberculoïdes et lépromateuses. Elles sont insensibles au traitement spécifique et évoluent pour leur propre compte. Elles réalisent des images d'ostéoporose diffuse, d'érosion à type d'encoche, d'ostéolyse latérale des phalanges en « sucre d'orge sucé » ou frontale en « virgule » au niveau des phalanges. Leur traduction clinique est polymorphe : mobilité anormale, raccourcissement ou résorption d'un ou plusieurs articles des doigts ou orteils, déviations axiales (fig 9).

Les *troubles trophiques* sont secondaires aux atteintes nerveuses (paralysie, anesthésie) et aux atteintes osseuses (déformations, résorptions osseuses). Au niveau des pieds, ils correspondent aux classiques maux perforants plantaires, ulcérations chroniques, indolores, de taille variable, à bords atones couenneux, à fond difficilement bourgeonnant. Ils siègent dans deux tiers des cas au niveau de l'avant-pied et au niveau de points d'appui anormaux liés aux déformations. Leur surinfection est à l'origine d'ostéite ou ostéoarthrite sous-jacente et de poussées d'érysipèle.

### ■ Atteinte rénale

Responsable de 13 à 38 % des décès au cours de la lèpre, elle est rarement spécifique car la présence d'un infiltrat lépromateux



9 Atteinte osseuse : aspect radiologique ; résorptions osseuses et subluxations.

intrarénal est exceptionnelle. Elle est surtout secondaire, observée chez les patients lépromateux ayant présenté des érythèmes noueux récidivants ou un mal perforant plantaire durant de nombreuses années. Les lésions sont à type de glomérulonéphrite interstitielle, de glomérulonéphrite extramembraneuse et d'amylose secondaire.

### ■ Atteintes d'autres organes

Des infiltrats lépromateux ou des BH sont retrouvés dans de nombreux organes dont :

- les ganglions : des polyadénopathies sont présentes dans 95 % des cas lors du diagnostic ;
- le foie (90-100 %) : sans traduction clinique mais avec parfois de discrètes perturbations biologiques ;
- la moelle osseuse, la rate, les cellules endothéliales, de façon asymptomatique ;
- les organes génitaux chez l'homme (mais pas chez la femme) : la présence de BH peut entraîner une orchite ou une orchépididymite (50 %) non douloureuse en dehors d'états réactionnels. Celles-ci peuvent évoluer vers une atrophie testiculaire, responsable d'infantilisme chez l'enfant, de stérilité et d'une gynécomastie bilatérale (5 % des lèpres lépromateuses) chez l'adulte ;
- enfin, exceptionnellement, des granulomes lépromateux ont été observés dans le poumon, le cœur, le cerveau et le tube digestif.

## Formes cliniques

### LÈPRE DE LUCIO-LATAPI [64, 100]

Décrite initialement au Mexique en 1948, elle s'observe en Amérique du Sud et reste exceptionnelle ailleurs. Il s'agit d'une forme lépromateuse polaire « diffuse ». Elle se caractérise par l'installation progressive d'une infiltration cutanée diffuse sans nodule individualisable, donnant à la peau un aspect brillant, « succulent », myxœdématoïde. Au début, l'impression donnée au niveau du visage est celle de « bonne santé » d'où son appellation de *lepra bonita*. Puis progressivement s'installe une atrophie cutanée avec peau sèche, vieillie. La chute des sourcils, cils et duvet corporel est constante. Plus rarement les poils pubiens, axillaires et les cheveux sont atteints.

### LÈPRE HISTOÏDE [7, 101, 116]

La lèpre histoïde de Wade (fig 10) représente 8 à 13 % des formes lépromateuses. Il s'agit d'une forme lépromateuse polaire particulière par son aspect clinique et histologique. Initialement, elle





**10** Lèpre histoi de : nombreux papulonodules saillants.

a été décrite comme plus fréquente lors des récidives de forme lépromateuse résistante secondaire à la DDS. En fait, elle peut s'observer comme forme initiale de la maladie en dehors de toute résistance bacillaire.

Les lésions cutanées typiques sont des nodules érythémateux de 0,5   1,5 cm, hémisphériques, normoesth siques, de consistance ferme, voire dure, posés sur la peau. Il peut s'y associer des lésions papuleuses, des placards infiltrés et des nodules sous-cutanés fixes et indolores. Les lésions siègent préférentiellement en regard des reliefs osseux et peuvent s'ulcérer. L'atteinte neurologique est de type lépromateux, sans particularité. Une atteinte ORL sévère est fréquente.

L'histologie est tout à fait particulière (cf « Anatomopathologie »).

Les index morphologique (IM) et IB sont toujours très positifs (IM : 20-50 % ; IB : 4-6+). La réaction de Mitsuda est toujours négative.

 volution : elle réagit normalement au traitement antibacillaire.

#### LÈPRE NERVEUSE PURE [60, 111]

Rare (1 %), la lèpre nerveuse pure s'observe surtout en Inde. Caractérisée par une atteinte neurologique isolée, elle peut être tuberculoïde (Mitsuda positif), touchant un ou deux nerfs, ou lépromateuse (Mitsuda négatif) bilatérale et symétrique. Elle est rarement diagnostiquée au stade d'hypertrophie nerveuse mais le plus souvent au stade de troubles sensitifs et/ou moteurs. Son diagnostic est souvent clinique, la maladie de Hansen étant la seule pathologie, à l'exception de la rare maladie de Déjerine-Sottas, qui donne une hypertrophie nerveuse. Lorsqu'une biopsie nerveuse est réalisée, elle montre dans les formes récentes un infiltrat tuberculoïde ou lépromateux avec quelques BH et plus tardivement une fibrose.

Récemment, il a été décrit des cas de lèpre initialement neurologique pure qui dans des délais variables de quelques mois à plus de 1 an ont développé des lésions cutanées [69].

#### LÈPRE DE L'ENFANT [31, 102]

La fréquence de la lèpre chez l'enfant varie de 4 à 27 % selon les auteurs. En 1998, la lèpre de l'enfant représentait 14 % des nouveaux cas dépistés. Elle peut se voir à tous les âges entre la naissance et 15 ans avec un maximum de fréquence entre 5 et 14 ans (70-90 %).

Les particularités propres à l'enfant sont la fréquence égale entre les deux sexes et la prédominance des formes tuberculoïdes en particulier polaires TT, et des formes indéterminées LI.

L'aspect clinique est comparable à celui de l'adulte. Cependant, on décrit une forme tuberculoïde « papulonodulaire » caractérisée par une lésion unique nodulaire, de 1   3 cm, érythémateuse qui guérit spontanément.

#### LÈPRE ET GROSSESSE

Outre le problème de la contamination in utero évoqué précédemment, il faut préciser qu'une plus grande fréquence d'enfants de faible poids a été signalée par certains auteurs, qu'une aggravation de la maladie peut être observée surtout dans le troisième trimestre de la grossesse chez les patientes lépromateuses non traitées et que la grossesse constitue une cause déclenchante d'érythème nouveau lépreux (ENL).

#### LÈPRE ET INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) [33, 114]

Bien que les zones d'endémie des deux affections se recoupent, il n'a pas   ce jour été observé de recrudescence de la lèpre, contrairement aux autres affections   mycobactéries. Il semblerait cependant qu'il y ait une augmentation des formes multibacillaires lépromateuses parmi les nouveaux cas co-infectés par le VIH. Toutes les formes de lèpre et d' tats réactionnels ont été observées indépendamment du degré d'immunodéficience. Les poussées névritiques seraient plus fréquentes chez ces patients. La réponse au traitement antibacillaire est la même que celle des patients VIH négatifs.

### Examens paracliniques

#### BACTÉRIOLOGIE

La recherche de BH se fait dans le suc dermique prélevé au niveau du mucus nasal, des lobules des oreilles et des lésions cutanées. Le comptage des BH est réalisé après coloration de Ziehl-Neelsen ou de Fite-Faraco, en microscopie optique, au grossissement  $\times 100$ , en immersion huileuse. Il permet de déterminer l'IM et l'IB. Morphologiquement, les BH colorés en rouge fuschia peuvent se présenter sous deux formes :

- les formes dites « homogènes » en bâtonnets entiers correspondant aux BH viables ;
- les formes dites « granuleuses » en bâtonnets fragmentés.

L'IB correspond au nombre de BH vus par champ examiné sans tenir compte de leur morphologie. L'IM se définit comme le pourcentage de formes homogènes vues sur 100 BH.

*L'IB s'exprime selon l'échelle logarithmique de Ridley [94] :*

*(-) = absence de BH ;*

*1+ = 1   10 BH/100 champs ;*

*2+ = 1 à 10 BH/10 champs ;*

*3+ = 1 à 10 BH/champ ;*

*4+ = 10 à 100 BH/champ ;*

*5+ = 100 à 1 000 BH/champ ;*

*6+ = + de 1 000 BH/champ.*

Dans les formes tuberculoïdes, TT et BT, l'IM est négatif et l'IB est négatif dans le mucus nasal et le suc dermique du lobule des oreilles. Dans les lésions, il est inférieur à 2+. Dans les formes lépromateuses non traitées BB, BL et LL, l'IM est positif (1 à 30 % ou plus) et l'IB est positif, supérieur à 2+, généralement dans tous les prélèvements. L'IM et l'IB sont d'autant plus élevés que le patient est proche du pôle lépromateux.

#### ANATOMOPATHOLOGIE [95, 96]

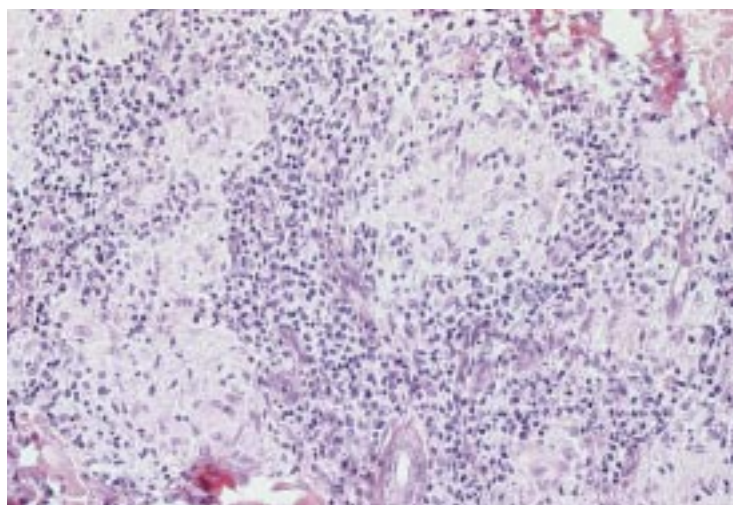
L'examen histologique est indispensable à la classification de Ridley et Jopling, il permet en outre de faire le diagnostic des cas difficiles.

#### ■ Lèpre tuberculoïde

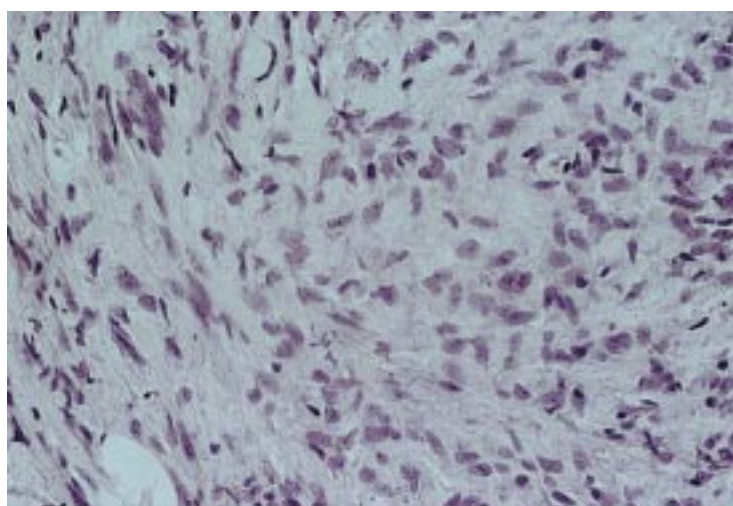
##### Forme tuberculoïde polaire TT

Il existe dans le derme papillaire et moyen un infiltrat nodulaire à disposition périannexielle et surtout périnerveuse, fait de cellules histiocytaires   différenciation épithélioïde, de cellules géantes de





**11** Lèpre tuberculoïde : aspect histologique de granulome épithélioïde (hématoxyline-éosine,  $\times 250$ ).



**12** Lèpre lépromateuse : aspect histologique ; infiltrat de cellules de Virchow, absence de lymphocytes (hématoxyline-éosine,  $\times 250$ ).

type Langhans et de nombreux lymphocytes souvent disposés en couronne. Les filets nerveux cutanés et les glandes sudorales sont infiltrés et parfois complètement détruits par l'infiltrat. La coloration de Zielh ne montre pas ou alors que d'exceptionnels BH (fig 11).

#### Forme « borderline » tuberculoïde BT

Elle se distingue de la forme TT par l'existence d'une bande claire sous-épidermique (bande d'Unna) séparant l'épiderme de l'infiltrat, la rareté des cellules géantes et la présence habituelle de quelques BH (1 à 2+).

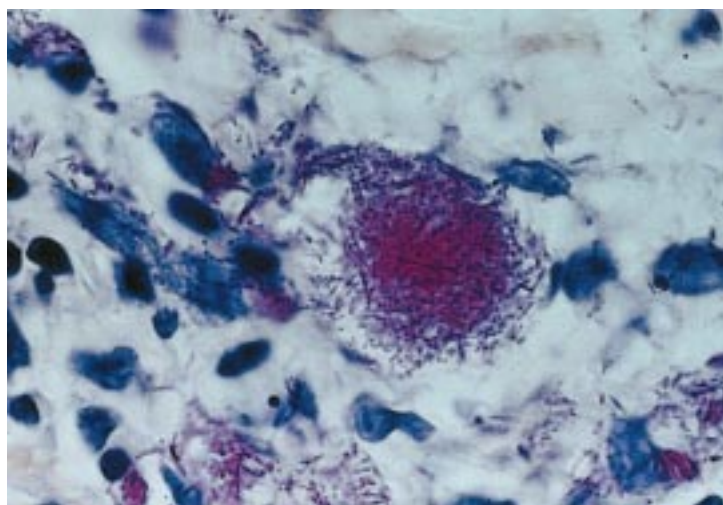
#### ■ Lèpre lépromateuse

##### Forme lépromateuse polaire LL

L'infiltrat lépromateux généralement dense respecte le derme papillaire dont il est séparé par une bande d'Unna. Il a une disposition péri-capillaire, péri-annexielle et périnerveuse, mais n'est pas destructeur. Les filets nerveux sont épaissis en « pelure d'oignon ». L'infiltrat est constitué avant tout d'histiocytes à cytoplasme spumeux dits « cellules de Virchow » et de rares lymphocytes. Les BH sont nombreux souvent regroupés en amas ou « globi » dans les histiocytes et les nerfs (4 à 6+) (fig 12, 13).

##### Forme borderline lépromateuse BL

Elle se distingue de la forme LL par un infiltrat plus riche en lymphocytes, la présence de quelques cellules épithélioïdes au sein d'un infiltrat majoritairement virchowien et un nombre plus faible de BH (3 à 4+).



**13** Lèpre lépromateuse : coloration de Zielh-Neelsen ; présence de nombreux bacilles de Hansen en globi ( $\times 250$ ).

#### Forme borderline borderline BB

Elle est caractérisée par la présence d'un infiltrat mixte constitué de cellules épithélioïdes, de cellules de Virchow et de lymphocytes. Il existe une bande claire d'Unna. La charge bacillaire est positive de façon variable (2 à 4+).

#### ■ Lèpre histoïde

L'histologie des nodules typiques montre un infiltrat dermique et hypodermique massif, nodulaire, pseudoencapsulé, constitué de cellules fusiformes disposées en travées et de rares lymphocytes et plasmocytes. La disposition périnerveuse et périannexielle peut manquer. Les BH sont extrêmement nombreux, disposés parallèlement aux cellules fusiformes. On peut parfois retrouver sur une même biopsie ou sur une autre lésion moins typique un aspect de type lépromateux polaire avec des cellules de Virchow.

#### ■ Lèpre indéterminée

L'histologie montre un très discret infiltrat lymphohistiocytaire à disposition grossièrement péricapillaire et périnerveuse. Cet aspect est souvent peu spécifique. La recherche de BH est généralement négative.

### IMMUNOLOGIE

#### ■ Intradermoréaction à la lépromine

Elle consiste en l'injection intradermique de 0,1 mL d'une suspension standardisée de BH prélevés chez le tatou et tués par la chaleur (30 à 40 millions de bacilles par millilitre : lépromine A de l'OMS).

##### Réaction de Mitsuda

La réaction de Mitsuda ou réaction tardive à la lépromine se lit entre 21 et 28 jours. Sa positivité se traduit par une papule érythémateuse dont la taille varie selon le degré de réponse :  $< 3$  mm = (+/-) ; 3 à 5 mm = (+) ; 6 à 10 mm = (++) ;  $> 10$  mm ou ulcération = (+++). Elle est positive (+ à +++) dans les formes TT et BT, (+/- à +) dans les formes BB et (-) dans les formes BL et LL. Elle se positive dans les réactions de réversion (RR), traduisant le déplacement vers le pôle tuberculoïde, mais elle reste négative dans les ENL. Histologiquement, elle correspond à un granulome épithélioïde. Elle n'a pas de valeur diagnostique, elle permet seulement de préciser le degré d'IMC du patient vis-à-vis de *M. leprae*.

##### Réaction de Fernandez

Elle correspond à la « réaction précoce » à la lépromine qui apparaît dans les 48 à 72 heures après l'injection. Elle traduit une réaction d'hypersensibilité retardée et est due à une réactivité croisée entre

*M. leprae* et d'autres mycobactéries. Son interprétation est difficile. Elle est positive chez les tuberculoïdes, négative chez les lépromateux LL et variable chez les BB et BL.

### ■ Sérologie [5, 15, 19, 39]

De nombreux antigènes de *M. leprae* ont été isolés et sont à l'origine d'une réponse humorale avec production d'anticorps. Certains antigènes sont communs à de nombreuses mycobactéries, d'autres sont spécifiques de *M. leprae*, en particulier, le PGL1. La détection par *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) des anticorps anti-PGL1 de type IgM est la technique sérologique qui a donné les résultats les plus fiables en montrant :

- une positivité chez 100 % des lépromateux mais seulement chez 40 à 70 % des tuberculoïdes. Le taux d'anticorps augmente du pôle tuberculoïde au pôle lépromateux et il est corrélé chez les lépromateux à la charge bacillaire (IB) sauf en cas d'ENL (chute brutale) ;
- une négativité dans 95 à 100 % de la population-témoin non contact (de rares faux positifs ont été rapportés) ;
- une positivité dans 10 à 20 % de la population-témoin contact de patients lépromateux. Cette incidence est très supérieure à l'incidence maximale de la maladie observée actuellement.

Ces résultats montrent qu'en définitive, bien que la spécificité de cette sérologie anti-PGL1 de type IgM soit bonne, sa sensibilité est insuffisante pour l'utiliser comme moyen diagnostique. Elle est cependant parfois utilisée dans la surveillance des contacts intrafamiliaux de patients lépromateux, les contacts a priori « sains » cliniquement et bactériologiquement qui ont des taux élevés d'anticorps étant considérés comme « à risque ».

La détection d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes de *M. leprae* tels que les protéines de 65, 36, 35 kDa et le LAM-B est, soit trop peu sensible, soit trop peu spécifique.

L'antigène PGL1, dont la méthode de détection est lourde, est présent dans le sang et les urines des patients lépromateux non traités et disparaît sous traitement, mais on ne le retrouve pas chez les tuberculoïdes. Sa recherche systématique n'est pas assez rentable du point de vue diagnostique [18].

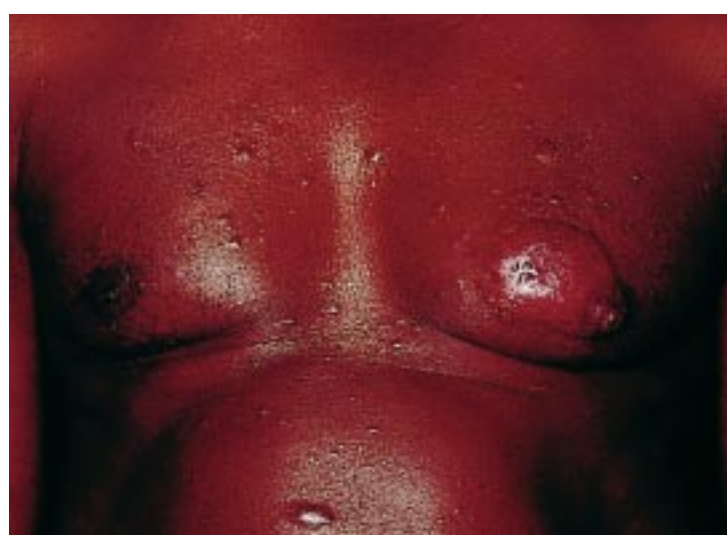
## États réactionnels [33, 35, 50, 98, 104]

L'évolution générale de la maladie de Hansen est insidieuse et progressive. Cependant, elle peut être marquée par la survenue d'états réactionnels, complications aiguës ou subaiguës d'origine immunologique, pouvant apparaître spontanément ou sous traitement. On en distingue deux types : les réactions de type 1 comprenant la RR et la réaction de dégradation et les réactions de type 2, l'ENL et le phénomène de Lucio.

### RÉACTIONS DE TYPE 1

#### ■ Réaction de réversion ou réaction « reverse » ou « up-grading reaction »

Elle ne s'observe que chez les patients *borderline* BT, BB ou BL. Elle est assimilée à une réaction d'hypersensibilité retardée responsable d'un renforcement de l'IMC vis-à-vis du BH et du déplacement du patient vers le pôle tuberculoïde (BL → BB → BT, BB → BT, BT → TT). Elle peut parfois survenir spontanément (10 %), mais elle apparaît plus fréquemment au cours des 6 (formes BT, BB) à 24 (formes BL) premiers mois de traitement. Depuis l'introduction de la polychimiothérapie, elle est plus fréquente : 15 % des formes BT [89] et 15 à 45 % des formes BL [21, 107]. Depuis l'application des traitements de courte durée, on a également noté la survenue de RR dites « tardives » en raison de leur apparition après arrêt de traitement chez des patients apparemment guéris [33]. La RR est généralement unique.



14 Réaction de réversion : aspect turgescents, œdématisés avec début de desquamation.

#### Forme typique

La RR se traduit par l'apparition brutale, en l'absence de signes généraux, d'un œdème et d'une turgescence des lésions préexistantes qui parfois peuvent s'ulcérer ainsi que généralement la survenue ou l'aggravation d'une hypoesthésie à leur niveau (fig 14).

L'atteinte nerveuse fait toute la gravité de la RR. Elle réalise un tableau de névrite aiguë ou subaiguë, hypertrophique, douloureuse et surtout déficitaire. À la palpation, la déformation monoliforme d'un nerf doit faire craindre un abcès nerveux. Une paralysie et/ou une anesthésie totale dans les territoires intéressés peuvent s'installer en quelques heures ou jours et leur réversibilité dépend de la rapidité d'institution du traitement.

Des manifestations articulaires à type de ténosynovite ou de polyarthrite peuvent s'observer.

Des poussées d'iridocyclite et uvéite sont également possibles chez les patients lépromateux ayant ou non (révélation) une atteinte oculaire connue [108].

Les examens biologiques sont normaux.

La réaction de Mitsuda, lorsqu'elle est négative au départ, peut se positiver, parfois de façon retardée (plusieurs semaines ou mois après la réaction).

Les signes histologiques de RR sont observés de façon variable en fonction de la classification de départ et une confrontation des aspects est parfois nécessaire pour les apprécier. Il s'agit d'un œdème dermique, d'une augmentation du nombre des lymphocytes, d'une différenciation épithélioïde des histiocytes et d'une organisation plus tuberculoïde de l'infiltrat.

Une négativation ou une chute brutale de l'IB (lorsqu'il est positif au départ) est habituelle.

#### Évolution

Sous traitement médical (corticothérapie générale), les lésions cutanées s'affaiblissent, deviennent finement squameuses et disparaissent lentement (plusieurs semaines ou mois) en laissant habituellement des cicatrices atrophiques. La régression des signes neurologiques dépend de la rapidité d'institution du traitement médical et en cas d'échec de celui-ci, de la réalisation d'une neurolyse.

#### Formes cliniques

##### • RR cutanée pure

Dans certains cas, la RR peut être strictement cutanée. Dans ce cas, la turgescence des lésions est souvent discrète et parfois d'emblée squameuse.





15 Érythème noueux lépreux : nodules dermohypodermiques inflammatoires.

#### • RR « tardives »

Après l'arrêt de la polychimiothérapie, dans 10 à 30 % des cas, une RR peut survenir dans des délais très variables de 1 mois à 3 ans [36, 37, 58, 115]. Ces RR répondent aux critères des RR sous traitement, mais elles sont souvent moins intenses. Elles débutent volontiers de façon « trompeuse » avec, avant l'apparition des signes cutanés, des troubles neurologiques « vagues » à type de paresthésies diffuses, une poussée de ténosynovite ou d'iridocyclite. Elles sont souvent très difficiles à distinguer des rechutes, particulièrement en pays d'endémie où les examens paracliniques sont souvent difficiles à réaliser [80].

#### ■ Réaction de dégradation ou « down-grading reaction »

Elle résulte d'un déplacement vers le pôle lépromateux lié habituellement à l'absence de traitement. Elle se manifeste par une augmentation du nombre et de la taille des lésions, qui prennent un aspect de plus en plus lépromateux polaire, et une extension de l'atteinte névritique. D'une certaine façon, elle correspond à l'évolution naturelle de la maladie en l'absence de traitement.

### RÉACTIONS DE TYPE 2

#### ■ Érythème noueux lépreux

L'ENL est assimilé à un phénomène d'Arthus ou maladie à complexes immuns. Il ne s'observe que chez les patients lépromateux BL et LL et il ne s'accompagne d'aucune modification de l'IMC du patient vis-à-vis du BH. Il peut apparaître avant (15-25 %) et surtout durant les premières années de traitement. Sa fréquence a nettement diminué (5 %) depuis l'introduction de la polychimiothérapie comprenant systématiquement de la clofazimine (CLO) (Lamprène®). Il est volontiers récidivant et les poussées peuvent être provoquées par des infections intercurrentes (sinus, dents), la grossesse ou les stress.

#### Forme typique

Dans sa forme typique, l'ENL se traduit par l'apparition, dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général, en n'importe quelle région du corps, de nodules dermohypodermiques chauds, douloureux, indépendants des lésions spécifiques lépromateuses. Ces nodules disparaissent en quelques jours sans cicatrice, tandis que d'autres apparaissent (fig 15).

Une atteinte névritique est habituelle. À type de névrite aiguë ou subaiguë, hypertrophique, douloureuse, elle est peu déficitaire au départ et se traduit par des paresthésies. Elle touche généralement plusieurs nerfs de façon bilatérale et symétrique.

D'autres manifestations systémiques peuvent se voir : polyadénopathies douloureuses ; arthralgies voire arthrites ; épisclérite ou iridocyclite ; orchépididymite ; glomérulonéphrite aiguë avec protéinurie et hématurie.

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire avec accélération de la vitesse de sédimentation (VS), hyperfibrinémie, augmentation de la protéine C réactive. En faveur d'une maladie à complexes immuns, on retrouve des complexes immuns circulants à des taux parfois élevés, des dépôts vasculaires d'IgG en immunofluorescence cutanée directe et une chute brutale du taux d'anticorps circulants anti-*M. leprae*, en particulier des anticorps anti-PGL1.

Histologiquement, il existe un œdème sous-épidermique. Dans le derme et l'hypoderme au sein d'un infiltrat lépromateux plus ou moins dense, on note une vascularite leucocytoclasique avec, exceptionnellement, une nécrose fibrinoïde.

La réaction de Mitsuda reste toujours négative.

L'examen bactériologique peut être positif ou négatif selon l'ancienneté de la maladie. Il faut souligner que la diminution de l'IB est généralement plus lente chez les patients lépromateux avec ENL et ce tant qu'ils récidivent les poussées [29].

#### Formes cliniques

Des tableaux plus frustes avec peu de signes généraux et peu de lésions cutanées peuvent également s'observer, habituellement lorsque l'ENL devient chronique.

Les équivalents réactionnels correspondent à des ENL sans lésions cutanées. De diagnostic parfois difficile, ils réalisent des tableaux de névrite(s) et/ou iridocyclite et/ou glomérulonéphrite survenant dans un contexte plus ou moins fébrile.

L'ENL sévère avec ulcération des nodules est rare en dehors du phénomène de Lucio.

#### Évolution

À court terme, sous traitement médical la poussée régresse en quelques jours.

À long terme, la répétition habituelle des poussées fait toute la gravité des ENL car elle peut entraîner une névrite déficitaire, une insuffisance rénale par amylose, une cécité.

#### ■ Phénomène de Lucio [7, 85, 92]

Le phénomène de Lucio est un état réactionnel de type 2, considéré comme proche de l'ENL, mais qui apparaît exclusivement au cours de la lèpre diffuse de Lucio-Latapi.

#### Présentation anatomoclinique

Dans un contexte où initialement l'altération de l'état général et la fièvre peuvent manquer, surviennent par poussées des lésions maculeuses douloureuses, cuisantes, purpuriques ou bullo-hémorragiques, localisées préférentiellement sur les membres. De taille variable (0,5 à 5 cm), les lésions ont typiquement une forme triangulaire ou étoilée tout à fait particulière. En 24 à 48 heures, les lésions s'ulcèrent (fig 16).

Histologiquement, il existe une vascularite nécrosante des vaisseaux dermiques et hypodermiques au sein d'un infiltrat lépromateux. On retrouve fréquemment des BH dans la paroi des vaisseaux.

Inconstamment, on retrouve une hyperleucocytose et un syndrome inflammatoire.

#### Évolution

En l'absence de traitement, l'évolution peut être fatale dans un tableau de cachexie et de surinfection.

Sous traitement, les lésions guérissent lentement en plusieurs semaines en laissant des cicatrices atrophiques.





16 Phénomène de Lucio : ulcérations à contours triangulaires.

## Diagnostic différentiel dermatologique

### LÉSIONS DE TYPE TUBERCULOÏDE POUVANT FAIRE DISCUTER

- Macules hypochromiques d'assez grande taille bien limitées :
  - des eczématides hypochromiantes + /- figurées (++) ;
  - une dermatite séborrhéique hypochromiante (++) ;
  - un naevus hypochromique ou anémique ;
  - un vitiligo hypochromique ;
  - des cicatrices hypopigmentées postinflammatoires ;
  - exceptionnellement un mycosis fongoïde hypopigmenté ;
- lésions érythémateuses, plus ou moins infiltrées, à bordure nette :
  - un granulome annulaire (++) ;
  - une trichophytie (++) ;
  - une sarcoïdose (++) ;
  - un parapsoriasis en plaque ou un mycosis fongoïde ;
  - un pityriasis rosé de Gibert ;
  - un lupus érythémateux ;
  - un lupus tuberculeux ;
  - une leishmaniose ;
  - un psoriasis ;
  - un lichen plan.

Le diagnostic de maladie de Hansen peut rapidement être confirmé devant l'existence de troubles de la sensibilité au niveau des lésions : la lèpre tuberculoïde est la seule dermatose s'accompagnant d'une hypo- ou d'une anesthésie des lésions. Les autres examens paracliniques (histologie +++) permettent de classer plus précisément le patient.

### LÉSIONS DE TYPE LÉPROMATEUX POUVANT FAIRE DISCUTER

- Devant des lésions maculeuses, hypochromiques, multiples, de petite taille, mal limitées :
  - des eczématides hypochromiantes (+++) ;
  - une sarcoïdose hypochromique (++) ;
  - une hypomélanoïse maculeuse confluyente et progressive du méris mélanoderme (++) ;

- une roséole syphilitique (+) ;
- une hypopigmentation postinflammatoire (+) ;
- une dépigmentation aux cosmétiques (+) ;
- un pityriasis versicolor ;
- une sclérodermie en goutte ;
- devant des lésions infiltrées, papulonodulaires ou annulaires :
  - une sarcoïdose ;
  - une acné ;
  - une maladie de Kaposi ;
  - une hématoïdermie (lymphomes, leucémies) ;
  - une syphilis secondaire ; un pian ;
  - une onchocercose ;
  - une histoplasmosis cutanée ;
  - une sporotrichose ;
  - une leishmaniose.

Dans ces circonstances, en raison de l'absence ou de la discrétion des troubles de la sensibilité des lésions lépromateuses, l'histologie et la bactériologie sont indispensables pour confirmer le diagnostic.

## Traitement

### HISTORIQUE

C'est en 1949 qu'a débuté l'utilisation des sulfones dans le traitement antibacillaire. Prescrite en monothérapie durant 8 à 10 ans dans les formes tuberculoïdes et à vie dans les formes lépromateuses, leur efficacité clinique et bactériologique a longtemps laisser croire qu'elles permettraient de guérir la maladie. En fait dès 1964, Pettit et Rees démontraient expérimentalement l'existence de BH résistants aux sulfones chez des patients lépromateux en rechute après de longues années de monosulfonothérapie. Dans les années suivantes, l'existence de cette résistance secondaire a été largement confirmée et surtout sont apparus des cas de résistance primaire aux sulfones<sup>[83]</sup>. On estime actuellement la prévalence de cette résistance primaire de 23 à 100 ou plus pour 1 000 cas<sup>[49]</sup>.

L'activité antibacillaire de la CLO a été reconnue en 1966 et celle de la rifampicine (RMP) en 1970. Entre 1960 et 1980, en raison de l'ignorance du risque bactériologique que constitue la monothérapie dans la lèpre, ces médicaments ont été prescrits de façon non standardisée : en monothérapie ou bithérapie, ce qui a conduit à l'apparition, dès 1976, de quelques cas de résistance secondaire puis primaire à la RMP. Ce n'est qu'à partir de 1980 que le problème de la résistance bacillaire a été clairement posé<sup>[82]</sup> et en 1982 que l'OMS a préconisé la polychimiothérapie antibacillaire<sup>[76]</sup>.

### MÉDICAMENTS ANTIBACILLAIRES

#### ■ Médicaments antibacillaires de la polychimiothérapie usuelle

##### Rifampicine : Rifadine®, Rimactan®

Bactéricide vis-à-vis de *M. leprae*, la RMP est considérée comme le plus puissant antibacillaire. Sa posologie est de 10 à 20 mg/kg. Selon les schémas thérapeutiques, elle est prescrite à la dose de 600 mg/j ou 600 mg une fois par mois.

Ses effets secondaires sont rares<sup>[43, 52, 53]</sup> :

- mineurs : fatigabilité, nausées, coloration rouge des urines, des larmes, de la sueur, du lait maternel et des selles ;
- majeurs : accidents immunoallergiques à type de :
  - syndrome « pseudogrippal » ou *flu syndrome* caractérisé par la survenue dans les heures qui suivent la prise de RMP d'un

malaise avec fièvre, céphalées, myalgies et arthralgies et qui disparaît en 2 à 3 heures et récidive à chaque prise ;

- d'anémie hémolytique aiguë ; de thrombopénie aiguë ;
- de glomérulonéphrite aiguë parfois mortelle ;
- d'hépatite cytolytique.

Ces accidents immunoallergiques seraient plus fréquents en cas de prise intermittente, en particulier hebdomadaire, qu'en prise quotidienne. La présence d'anticorps anti-RMP n'est retrouvée que dans 30 % des cas. Leur rôle pathogène n'est pas clair car ils sont présents chez 14 % des patients prenant de la RMP sans manifestations allergiques. Il est impératif d'arrêter la RMP quand l'un de ces accidents survient car la poursuite du traitement expose à l'aggravation des symptômes :

- accidents cutanés divers à type de *rash* cutané, d'érythème polymorphe ou de syndrome de Lyell et exceptionnellement de pemphigus et de porphyrie cutanée tardive ;
- accidents psychiatriques : irritabilité, psychose ;
- la RMP, en tant qu'inducteur enzymatique, diminue l'activité des corticoides et des œstrogénostatifs, ce qui impose une modification des moyens de contraception ;
- tératogénicité : la RMP est neurotératogène chez l'animal mais à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme. Il semble cependant préférable de l'arrêter durant les 3 premiers mois de la grossesse.

#### Dapsone : Disulone® [24]

Bactériostatique vis-à-vis du BH, la DDS (Disulone®) est prescrite à la dose de 100 mg/j (2 mg/kg).

Ses effets secondaires sont [52, 53] :

- hématologiques : anémie ferriprive et surtout anémie hémolytique aiguë en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ; méthémoglobinémie (MtHb) ; leucopénie voire agranulocytose. Ces accidents s'observent en début de traitement et imposent théoriquement l'arrêt de la DDS. Cependant une petite hémolyse et une augmentation modérée de la MtHb sont pratiquement constantes en début de traitement et restent généralement stables durant le traitement. La DDS doit être arrêtée dès que le taux de l'Hb chute de plus de 2 g/L et que le taux de MtHb dépasse 5 à 10 % ;
- hépatiques : hépatite cytolytique ou cholestatique réversible à l'arrêt du traitement [92] ;
- allergiques : le DDS *syndrome* survient en début de traitement et se traduit par l'apparition d'une fièvre, d'un rash cutané morbiliforme puis desquamatif, d'une polyadénopathie, d'une éosinophilie, d'un syndrome mononucléosique et d'une hépatite. Une ou plusieurs de ces manifestations peuvent manquer. Parfois sévère (létal), il impose l'arrêt de la DDS [62, 110]. De rares cas de syndrome de Loeffler ont été rapportés [47] ;
- neurologiques [44, 117] : chez l'animal, la DDS peut entraîner une polynévrite sensitivomotrice (++) motrice) normalement dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement. Chez l'homme, au cours de la lèpre, cet effet est difficile à évaluer ;
- psychiatriques : céphalées, nervosité, syndrome psychotique ;
- rénaux : rares, à type d'hypoalbuminémie, de syndrome néphrotique, de nécrose rénale ;
- tératogénicité : classiquement considérée comme tératogène, aucun accident particulier n'a été signalé à l'époque de la sulfonothérapie à vie chez les patientes recevant de la DDS durant la gestation. On considère qu'elle peut être prescrite durant la grossesse.

#### Clofazimine : Lamprène® [4]

Bactériostatique vis-à-vis du BH, la posologie de la CLO est de 2 à 5 mg/kg/j. Selon les schémas thérapeutiques, elle est prescrite à la dose de 100 mg/j ou 300 mg 1 fois par mois plus 50 mg/j.

Ses effets secondaires [71] sont de façon quasi constante :

- une coloration de la sueur, du lait, des urines et des selles ;
- une pigmentation violacée et une sécheresse de la peau souvent mal tolérées par les patients car parfois très affichantes. Dus à l'accumulation de la CLO dans la peau, ces effets sont lentement régressifs à l'arrêt du traitement (6 à 9 mois). De la même façon, des dépôts de CLO peuvent s'observer au niveau de la cornée, de la conjonctive ou de la macula sans entraîner de troubles de la vision ;
- des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs épigastriques peuvent se voir en début de traitement. Ils cèdent généralement spontanément ou à la diminution de la posologie [71] ; plus tardivement (> 2 mois) avec des posologies prolongées et quotidiennes, le plus souvent supérieures à 100 mg/j (200 à 300 mg/j), peut survenir une « entéropathie à la CLO ». Elle associe amaigrissement, altération de l'état général et douleurs abdominales parfois pseudo-occlusives, pouvant simuler cliniquement et radiologiquement une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Cette entéropathie est due à l'accumulation de CLO dans la muqueuse intestinale et dans les ganglions mésentériques et impose la diminution de la dose, voire l'arrêt du traitement [45] ;
- exceptionnellement ont été rapportés un lymphoedème des membres inférieurs, une coloration des cheveux, une onychodystrophie ;
- tératogénicité : la CLO n'est pas tératogène. Elle est en revanche responsable d'une pigmentation orangée ou violine transitoire du nouveau-né.

#### ■ Autres médicaments antibacillaires [41]

D'autres antibiotiques ont une activité bactéricide vis-à-vis du BH, démontrée chez l'animal et chez l'homme.

#### Quinolones [42]

Parmi les quinolones de la deuxième génération, l'ofloxacine, la péfloxacin et la sparfloxacine sont efficaces chez l'homme aux doses respectives de 400 mg/j, 800 mg/j et 200 mg/j. En pratique, seule l'ofloxacine (Oflozet®) est utilisée dans la maladie de Hansen car efficace à une dose moyenne. Parmi leurs effets secondaires, on retient :

- des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ;
- des troubles neurologiques (céphalées, insomnie, agitation) ;
- et surtout des réactions de photosensibilité et des tendinites, voire des ruptures tendineuses.

Les quinolones sont contre-indiquées chez la femme enceinte, l'enfant et l'adolescent en raison d'une atteinte des cartilages.

#### Cyclines

Seule la minocycline a montré une activité antibacillaire à la dose de 100 mg/j [38, 49]. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez le jeune enfant.

#### Macrolides

La clarithromycine [49] est efficace chez l'homme à la dose de 500 mg/j.

*Commentaires : À l'exception du traitement minute (cf « Traitement »), aucun de ces antibacillaires ne fait partie des protocoles thérapeutiques recommandés actuellement par l'OMS, car ils font toujours l'objet d'études de posologies et d'associations optimales. Ils peuvent cependant être proposés en cas de contre-indication à l'un des antibacillaires classiques, en utilisant l'ordre de préférence suivant : ofloxacine, minocycline et clarithromycine [120, 121].*

#### MODALITÉS DU TRAITEMENT ANTIBACILLAIRE

En 1982, l'OMS a préconisé l'utilisation systématique d'une polychimiothérapie à durée limitée comprenant toujours de la RMP. Différents schémas thérapeutiques ont été testés et actuellement deux sont utilisés de façon courante :

Tableau II. – Schémas thérapeutiques recommandés par l’OMS.

Lèpre PB à lésion unique <sup>(1)</sup> (SL)	Traitement minute par ROM RMP : 600 mg (300 mg) <sup>(3)</sup> + OFLO : 400 mg (200 mg) <sup>(3)</sup> + MINO : 100 mg (50 mg) <sup>(3)</sup> } 1 prise
Lèpre PB	RMP : 600 mg/1 fois/mois supervisée <sup>(2)</sup> (450 mg) <sup>(4)</sup> (300 mg) <sup>(5)</sup> + DDS : 100 mg/j (50 mg) <sup>(4)</sup> (25 mg) <sup>(5)</sup> Durée de 6 mois
Lèpre MB	RMP : 600 mg/1 fois/mois supervisée <sup>(2)</sup> (450 mg) <sup>(4)</sup> (300 mg) <sup>(5)</sup> + DDS : 100 mg/j (50 mg) <sup>(4)</sup> (25 mg) <sup>(5)</sup> + CLO : 300 mg/1 fois/mois supervisée <sup>(2)</sup> (150 mg) <sup>(4)</sup> (100 mg) <sup>(5)</sup> et 50 mg/j (50 mg/2 fois/semaine) Durée de 12 (ou 24) mois

DDS : dapsone ; MB : multibacillaire ; MINO : minocycline ; OFLO : ofloxacin ; PB : paucibacillaire ; RMP : rifampicine ; ROM : rifampicine + ofloxacin + minocycline.  
<sup>(1)</sup> contre-indiqué chez la femme enceinte et l’enfant de moins de 5 ans ; <sup>(2)</sup> devant le praticien ; <sup>(3)</sup> enfant de 5-14 ans ; <sup>(4)</sup> enfant de 10-14 ans ; <sup>(5)</sup> enfant de moins de 10 ans.

- la polychimiothérapie préconisée par l’OMS, adaptée aux conditions socioéconomiques des pays en voie de développement ;
- la polychimiothérapie « quotidienne » plus volontiers appliquée dans les pays industrialisés.

■ **Polychimiothérapie OMS** [78, 120, 121] (tableau II)

Dans le but de simplifier l’application de la polychimiothérapie, l’OMS a initialement, en 1982, proposé une classification bactériologique des patients uniquement selon leur charge bacillaire. En raison de difficultés pratiques sur le terrain, en 1994 a été proposée une deuxième classification clinique. Ces « classifications » distinguent un groupe à lésion unique (*single lesion* = SL), un groupe paucibacillaire (PB) et un groupe multibacillaire (MB) (cf « Classification »).

Commentaires : tous les critères utilisés dans la classification doivent être respectés. Il n’est cependant pas rare sur le terrain que seul le nombre des lésions soit retenu, ce qui expose à des erreurs non seulement de classification mais également de diagnostic.

Selon les groupes, la polychimiothérapie consiste en :

– lèpre SL = traitement minute (ROM) par l’association RMP 600 mg + OFLO 400 mg + MINO 100 mg.

Enfant de 5-14 ans : RMP 300 mg + OFLO 200 mg + MINO 50 mg.

Ce traitement est contre-indiqué chez l’enfant de moins de 5 ans et chez la femme enceinte ;

– lèpre PB = RMP : 600 mg/1 fois par mois supervisée (prise devant le praticien) + DDS : 100 mg/j pendant 6 mois.

Enfant de 10 -14 ans : RMP 450 mg + DDS 50 mg.

Enfant de moins de 10 ans : RMP 300 mg/1 fois par mois supervisée + DDS 25 mg/j.

La guérison clinique est obtenue dans plus de 50 % [28, 91] des cas et se poursuit lentement (1 à 2 ans) dans de nombreux cas après l’arrêt [59] ;

– lèpre MB = RMP : 600 mg/1 fois par mois supervisée + DDS : 100 mg/j + CLO : 300 mg/1 fois par mois supervisée et 50 mg/j non supervisée.

Enfant de 10 -14 ans : RMP : 450 mg /1 fois par mois supervisée + DDS 50 mg/j + CLO 150 mg par mois supervisée et 50 mg/2j.

Enfant de moins de 10 ans : RMP 300 mg /1 fois par mois supervisée + DDS 25 mg/j + CLO 100 mg/1 fois par mois supervisée et 50 mg/2 fois par semaine.

Commentaires : ce traitement devait jusqu’en 1998 être poursuivi pendant au moins 2 ans et si possible jusqu’à négativation de l’IB : la diminution de l’IB étant de 0,6 à 0,8+ par an [57]. Les modifications de la classification bactériologique et l’introduction de la classification clinique ayant fait passer dans le groupe MB de nombreux cas auparavant classés

Tableau III. – Polychimiothérapie quotidienne.

Formes TT et BT	RMP : 600 mg/j + DDS : 100 mg/j ou CLO : 100 mg/j Durée : jusqu’à guérison clinique (6-18 mois)
Formes BB, BL et LL	RMP : 600 mg/j + DDS : 100 mg/j + CLO : 100 mg/j Durée : jusqu’à IB = 0 ou IB < 1 + (2-4 ans)

BB : *borderline borderline* ; BL : *borderline* lépromateuse ; BT : *borderline* tuberculoïde ; LL : lépromateuse polaire ; TT : tuberculoïde polaire ; DDS : dapsone ; CLO : clofazimine ; RMP : rifampicine.  
Chez l’enfant de moins de 40 kg, les doses sont adaptées au poids : rifampicine (RMP) 10 mg/kg, dapsone (DDS) 2 mg/kg, clofazimine (CLO) 2 mg/kg.

PB (BT), l’OMS a proposé de réduire pour tous les MB la durée du traitement à 12 mois [122]. Cette proposition n’est pas admise par tous et de nombreux léprologues préfèrent traiter les « vrais MB » (IB (+), lépromateux) au moins 24 mois car le risque de rechute augmente clairement avec l’importance de la charge bacillaire de départ [120].

■ **Polychimiothérapie quotidienne** [29] (tableau III)

Elle se distingue de la polychimiothérapie OMS par l’utilisation de la classification de Ridley et Jopling pour le choix du traitement, par l’administration quotidienne de RMP et par l’absence de durée systématique du traitement. Le traitement est poursuivi jusqu’à guérison clinique pour les formes tuberculoïdes et jusqu’à l’obtention d’un IB égal à 1+ ou négatif pour les formes lépromateuses [29]. Les schémas actuellement recommandés sont :

– formes TT et BT = RMP 600 mg + DDS 100 mg ou CLO 100 mg/j. La guérison est obtenue en 6 à 18 mois ;

– formes BB, BL et LL = RMP 600 mg + DDS 100 mg + CLO 100 mg/j.

La négativation de l’IB est obtenue dans des délais variables selon l’IB de départ avec une diminution d’environ 1+ par an, ce qui correspond à des traitements de 2 à 4 ans en moyenne.

Chez l’enfant (moins de 14 ans) : RMP 10-20 mg/kg/j + DDS 1-2 mg/kg/j + CLO 1-2 mg/kg/j.

Commentaires : dans les formes TT/BT, le choix entre DDS et CLO est guidé par l’existence ou pas d’une atteinte neurologique. La CLO accélérerait la récupération neurologique et aurait une action préventive sur la survenue des névrites. Les effets secondaires de la CLO sont en outre moins « stigmatisants » dans les pays tempérés et aucune surveillance biologique n’est nécessaire.

La durée des traitements n’est pas fixe. Le choix d’obtention d’une guérison clinique chez les tuberculoïdes et d’un IB = 0 ou IB < 1+ chez les lépromateux répond à deux exigences. D’une part avoir le maximum de garantie de guérison ; or, la clinique pour les tuberculoïdes et la détection de BH chez les lépromateux sont toujours actuellement les seuls éléments de surveillance. D’autre part, il est apparu que des incidents (25 % des cas) pouvaient survenir après arrêt de la polychimiothérapie et que le praticien était alors conduit à discuter une rechute ou une RR tardive. Dans cette discussion importante car conduisant à des traitements différents, la comparaison entre la clinique et la bactériologie au moment de l’arrêt du traitement et au moment de l’incident sont des éléments diagnostiques majeurs. (e.g. : la réapparition de BH = rechute). Aucun cas de rechute n’a été rapporté avec ces traitements.

**TRAITEMENTS DES ÉTATS RÉACTIONNELS** [50, 98, 105]

Lorsqu’ils apparaissent sous traitement antibacillaire, celui-ci doit être impérativement maintenu.

■ **Réactions de type 1**

Réaction de réversion

La RR est une urgence médicale et chirurgicale et, dans la mesure du possible, une hospitalisation est souhaitable. En effet, le risque majeur de la RR est l’apparition en quelques heures ou jours, d’une



névrite aiguë déficitaire d'un ou plusieurs nerfs dont la réversibilité est directement liée à la rapidité d'instauration du traitement.

- *RR cutanéonévritique typique*

Une corticothérapie générale doit être prescrite à la dose de 1/2 à 1 mg/kg/j de prednisone. L'efficacité de la corticothérapie est jugée sur la régression des signes cutanés de RR et surtout sur la cédation des signes neurologiques. Lorsque les signes de déficit neurologique, en particulier moteur, ne régressent pas à cette posologie en 5 ou 6 jours, une neurolyse destinée à décompresser les nerfs doit être pratiquée. Lorsque la compression siège au niveau des défilés anatomiques (canal carpien, gouttière épitrochléenne ou rétromalléolaire), elle est souvent associée à des interventions de résections ligamentaires ou osseuses ou de déviations du trajet normal du nerf destinées à éliminer la compression externe.

La diminution de la corticothérapie générale est débutée dans les 15 à 21 jours suivant la disparition des signes neurologiques et non pas celle des lésions cutanées. En effet, sous traitement, les lésions rapidement se désinfilrent et deviennent squameuses mais leur disparition totale est souvent très longue (6 à 12 mois, voire plus). Dans ces conditions, la corticothérapie est diminuée de 5 mg tous les 15 jours jusqu'à la dose de 20 mg/kg/j puis de 5 mg par mois. La durée totale doit être de 4 à 6 mois au minimum. En cas de dégression trop rapide, une réapparition des symptômes n'est pas rare.

Le repos et l'immobilisation (attelles) du ou des nerfs atteints sont indispensables.

S'il existe des contre-indications à la corticothérapie générale ou si la RR est subaiguë avec des signes cutanés peu intenses et une atteinte nerveuse discrète (vague douleur à la palpation des nerfs, paresthésies dans le territoire du nerf), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et en particulier l'acide acétylsalicylique (Aspirine® : 2 g/j) peuvent être utilisés.

- *RR cutanée pure*

Dans ce cas, une corticothérapie locale biquotidienne (niveau 3 ou 4) peut parfois être suffisante mais une surveillance étroite s'impose pour dépister la survenue de névrite aiguë.

- *RR tardive*

Dans ce cas, une corticothérapie générale selon le schéma ci-dessus doit être entreprise et, en revanche, le traitement bacillaire ne doit pas être repris. Pour certains, la régression des signes sous corticothérapie générale correspond à un test diagnostique lorsqu'il existe un doute avec une rechute de la maladie [78, 88].

## Réaction de dégradation

Elle impose une mise sous traitement antibacillaire selon les schémas classiques. Elle doit faire craindre la survenue d'une RR lors de la mise en route du traitement.

## ■ Réactions de type 2

### Érythème noueux lépreux

Le traitement de l'ENL comporte d'une part le traitement des poussées, d'autre part le traitement de fond destiné à prévenir les récurrences.

- *Traitement de la poussée aiguë*

Dans l'ENL typique, le médicament de choix est le thalidomide [50, 104]. Ce médicament connu pour sa neurotératogénicité est strictement contre-indiqué chez la femme en âge de procréer même sous contraception. En France, il n'est pas commercialisé en officine et ne peut être obtenu qu'en milieu hospitalier. Il est rarement disponible en pays d'endémie.

Sa posologie habituelle en dose d'attaque est de 400 mg/j répartie en deux prises. Son effet est généralement spectaculaire, en 2 à 4

jours la poussée est stoppée. Dès l'arrêt de la poussée, la posologie est diminuée habituellement de 100 mg/semaine jusqu'à la dose de 100 mg/j puis plus lentement : 50 mg/j pendant 15 jours puis 50 mg tous les 2 jours pendant encore 15 jours puis 50 mg/semaine pendant 1 mois.

Ses effets secondaires sont [93, 124] une somnolence et surtout, récemment rapportés dans des pathologies autres que la maladie de Hansen, des tableaux de polynévrites sensitives inconstamment réversibles à l'arrêt. Ces polynévrites sont fréquentes surtout lorsque le thalidomide est utilisé de façon prolongée et à haute dose. Il est sûr que cet effet est difficilement appréciable dans la maladie de Hansen mais il n'a pas été rapporté [104].

En l'absence ou en cas de contre-indications du thalidomide, peuvent être utilisés :

- la pentoxifylline (Torental® LP 400) constitue une très bonne alternative. À la dose de 1 200 à 2 400 mg/j elle serait aussi efficace que le thalidomide avec cependant un effet moins rapide [72] ;

- la corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone) est efficace mais elle doit être évitée dans la mesure du possible en raison d'une fréquente corticodépendance des poussées d'ENL ;

- les AINS (acide acétylsalicylique : 2 à 3 g/j) ;

- les antipaludéens de synthèse (APS).

Dans les ENL sévères résistants aux traitements habituels, des plasmaphérèses et des échanges plasmatiques ont été essayés avec succès [118].

Dans les ENL de gravité modérée avec peu de signes généraux et une atteinte cutanée pure ou cutanéonévritique peu intense, la pentoxifylline, les AINS ou les APS peuvent être proposés.

Dans l'ENL chronique souvent peu intense avec quelques nodules peu inflammatoires et quelques douleurs névritiques, le thalidomide peut se prescrire au long cours (plusieurs mois) mais à faible dose (50 mg tous les 2 jours ou 1 à 2 fois par semaine) et de façon lentement dégressive. Suivant ce schéma, le risque de toxicité neurologique est minime. Les AINS et les APS au long cours sont souvent suffisants.

D'autres médicaments ont été rapportés comme efficaces :

- la colchicine (1 à 2 mg/j) dans l'ENL subaigu ou chronique ;

- la ciclosporine A dans les ENL chroniques résistants aux thérapeutiques habituelles avec une efficacité inconstante et suspensive (récidive à l'arrêt) [69]. Ses effets secondaires étant de plus non négligeables, son indication reste exceptionnelle.

- *Traitement de fond de l'ENL*

La CLO a une action préventive des poussées d'ENL et, depuis sa prescription systématique dans la polychimiothérapie, on a observé une chute de la fréquence des ENL par rapport à celle constatée sous sulfonothérapie (< 10 % versus 30 %) [9, 112]. Son action s'exerce au bout de quelques semaines à la dose de 100 mg/j.

Certains auteurs préconisent dans les ENL récidivants sévères des posologies plus fortes de 200, voire 300 mg/j. C'est dans ce cadre que peuvent se voir des entéropathies.

## Traitement du phénomène de Lucio

Difficile, il repose sur l'utilisation du thalidomide (400 mg/j) et nécessite souvent une corticothérapie générale (1mg/kg).

## TRAITEMENT CHIRURGICAL

### ■ *Traitement chirurgical des névrites* [11]

#### Neurolyse

C'est la seule intervention acceptée au niveau des nerfs. Elle correspond à l'incision de la gaine du nerf (épinèvre) et a pour but de décompresser les faisceaux nerveux. Toutes les autres

interventions (neurolyse interfasciculaire, endoneurolyse...) sont à proscrire en raison de leurs très mauvais résultats.

Dans la littérature, la place des neurolyses est discutée. Leurs indications, très limitées pour les auteurs anglo-saxons, sont plus facilement posées par les léprologues francophones et indiens [17, 20].

- Indications certaines :
  - névrites aiguës déficitaires ne répondant pas au traitement médical (vues surtout au cours des états réactionnels : RR +++ ; ENL) ;
  - abcès caséux intranerveux (réversion ++)
  - névrites hypertrophiques subaiguës avec compression extranerveuse.
- Indications relatives :
  - névrites subaiguës douloureuses non déficitaires : la neurolyse diminuerait les phénomènes douloureux ;
  - mal perforant plantaire : pour certains, la neurolyse du nerf tibial postérieur préviendrait la survenue de mal perforant plantaire, ou du moins favoriserait sa guérison lorsqu'il existe une hypo- ou une anesthésie de la voûte plantaire [11, 79].

#### Interventions de dérivation du nerf ou de résection tendineuse ou osseuse

Souvent associées à une neurolyse, elles sont destinées à diminuer la compression extranerveuse présente dans les défilés anatomiques (canal carpien ; canal tarsien...). Ainsi, peuvent être pratiquées :

- pour le nerf cubital au coude : épitrochlectomie ou transposition antérieure ou antérolatérale du nerf ;
- pour le nerf médian au canal carpien : résection du ligament antérieur du carpe ;
- pour le nerf tibial postérieur au canal tarsien : résection du ligament annulaire interne du tarse ;
- pour le nerf sciatique poplité externe à la partie supéroexterne de la jambe : résection de l'aponévrose et de la cloison intermusculaire.

#### ■ **Traitement chirurgical palliatif** [11, 12]

La gravité à long terme de la maladie de Hansen est liée à la survenue de paralysies, de troubles neurotrophiques (mal perforant plantaire) et de complications ostéoarticulaires (résorptions osseuses, déformations, fractures, surinfections) secondaires à l'atteinte nerveuse. Ces complications continuent à évoluer même lorsque la maladie est guérie. Elles constituent les stigmates de la maladie et sont responsables de l'invalidité et de la désinsertion socioéconomique des patients.

#### Traitement des paralysies et des déformations

La correction des paralysies et des déformations n'est envisageable que lorsque la maladie est contrôlée (absence d'états réactionnels +++ ) et qu'elles-mêmes soient stabilisées.

##### • *Au niveau du visage*

La chirurgie plastique permet de corriger la destruction de la partie cartilagineuse et/ou osseuse de la cloison nasale observée dans les formes lépromateuses et responsable de déformations du nez en « lorgnette » ou en « selle ».

##### • *Au niveau des mains*

La chirurgie a pour but de restituer au patient les fonctions principales que sont l'opposition du pouce et la préhension. Elle consiste en :

- transferts ligamentaires et musculaires (opération de Zancolli ; opération des poulies de Bunell) ;
- arthrodèses et capsulodèses qui permettent de corriger l'instabilité articulaire.

##### • *Au niveau des membres inférieurs*

Le steppage du pied par paralysie du nerf sciatique poplité externe peut être corrigé par la transposition du muscle jambier postérieur lorsque celui-ci est intact (absence d'atteinte du nerf sciatique poplité interne) ou par arthrodèse de la cheville.

Les déformations osseuses du pied sont souvent difficiles à corriger par la chirurgie qui repose essentiellement sur les arthrodèses. Lorsqu'il existe des ostéites, des résections limitées, voire des amputations, peuvent être indiquées.

#### Traitement des troubles neurotrophiques

Les maux perforants plantaires, ulcérations chroniques souvent torpides et atones, apparaissent aux points d'appui, en particulier lorsqu'ils sont anormaux. Ils imposent le port de semelles et de chaussures (orthèse) adaptées de façon à diminuer la pression aux points d'appui à risque [6, 10].

Leur traitement repose sur des soins locaux quotidiens de type soins d'ulcère par antisepsie et antibiothérapie locale. Ils constituent des portes d'entrée microbienne et sont souvent responsables d'érysipèle de jambe ou d'ostéites sous-jacentes qui ne font qu'aggraver les déformations osseuses, et dont la prévention nécessite la mise sous antibiothérapie générale parfois au long cours.

### PROPHYLAXIE

#### ■ **Isolement**

L'isolement du patient ou des membres de sa famille n'est absolument plus justifié, d'une part parce que la période d'incubation de la maladie est très longue, ce qui suppose que l'entourage a été exposé au BH bien avant que le diagnostic ne soit fait et que d'autre part, une fois le diagnostic posé, la prise de RMP rend rapidement le patient lépromateux (les patients tuberculoïdes ne sont pas contagieux) non infectant.

#### ■ **Chimioprophylaxie** [48, 108]

L'existence d'une chimioprophylaxie efficace serait souhaitable, en particulier pour les sujets contacts intrafamiliaux plus exposés au risque de développer la maladie. La DDS n'est pas recommandée, parce qu'elle n'a jamais réellement fait la preuve de son efficacité : chez l'enfant à la dose de 50 mg deux fois par semaine elle aurait une action protectrice de 50 % [75]. Mais, en raison de son activité bactériostatique, cette action ne serait observée que lorsqu'elle est prescrite de façon prolongée (2 à 3 ans). D'autre part, on considère que près de 20 % des souches de BH sont résistantes d'emblée à la DDS.

Du fait de la survenue rapide de résistance sous monothérapie par la RMP, son utilisation prolongée en prophylaxie est pour beaucoup inenvisageable d'autant que les essais avec une prise unique de 25 mg/kg de RMP n'ont pas permis d'éviter l'apparition de nouveaux cas [16]. La chimioprophylaxie par le traitement ROM est très débattue (durée ? réelle efficacité ? coût ?). En définitive, pour la majorité des auteurs aucune chimioprophylaxie n'est actuellement à proposer.

#### ■ **Vaccination antihansennienne** [13, 22, 23, 25, 30, 84, 108]

Comme pour la tuberculose, la vaccination est destinée à faire disparaître les formes multibacillaires contagieuses de la maladie (équivalent des tuberculoses miliaires...) mais pas les formes paucibacillaires tuberculoïdes (équivalentes des tuberculoses cavitaires pulmonaires). Le seul élément permettant actuellement de craindre la survenue d'une lèpre lépromateuse chez un patient vivant en zone d'endémie est la négativité de sa réaction de Mitsuda. La vaccination est donc destinée aux patients Mitsuda négatifs et a pour but de positiver leur réaction ce qui, en théorie, les protégerait des formes lépromateuses mais pas totalement des formes tuberculoïdes.

Des essais de vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) ou *M. leprae* tué ou par des associations BCG + *M. leprae* tué ou par d'autres mycobactéries tuées (*Mycobacterium*, *Mycobacterium* Indian Cancer Research Center [ICRC]...) ont été réalisés ces 15 dernières années. Les résultats des premiers essais réalisés chez l'homme, bien qu'encourageants, ne permettent pas d'envisager de campagnes de vaccination en masse. En effet, a priori, quel que soit le vaccin utilisé, une positivité de la réaction de Mitsuda est obtenue dans des pourcentages très variables selon les études, de 20 à 70 % des cas. Cette positivité s'accompagne d'une diminution de la fréquence de la lèpre, mais des formes tuberculoïdes et non pas des formes lépromateuses.

## Références

- Abel L, Demeis F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean Island. *Am J Hum Genet* 1988 ; 42 : 256-266
- Abel L, Lap VD, Oberti J, Thuc VN, Cua VU, Guilloud-Bataille M et al. Complex segregation analysis of leprosy in Southern Vietnam. *Genet Epidemiol* 1995 ; 12 : 63-82
- Albert D, Weissman MH, Kaplan R. The rheumatic manifestations of leprosy. *Medicine* 1980 ; 59 : 442-448
- Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 241-247
- Bach MA, Wallach D, Flageul B, Hoffenbach A, Cottenot F. Antibodies to phenolic glycolipid 1 and to whole *M. leprae* in leprosy patients: evolution during therapy. *Int J Lepr* 1986 ; 54 : 256-267
- Baillieu A, Hirzel C, Verschoore P, Grauwyn MY, Guindo CS. Chaussures de protection et prothèses. In: Sansarricq H éd. La lèpre. Paris : Ellipses, 1995 : 291-297
- Bernadat JP, Faucher JF, Huerre M. Lèpre lépromateuse diffuse révélée par une vascularite cutanée: le phénomène de Lucio. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 21-23
- Bloom BR, Modlin RL, Salgame P. Stigma variations: observations on suppressor T-cells and leprosy. *Annu Rev Immunol* 1992 ; 10 : 453-488
- Boeritger G, Ponnighaus JM, Fine PE, Wilson R. Four-year follow-up results of a recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lepr* 1991 ; 59 : 255-261
- Bourezgui K, Rollier B, Rollier R, Meziane A, Braun S. Les orlèses du pied lépreux. *Méd Chir Pied* 1984 ; 1 : 41-46
- Bourrel P. Chirurgie de la lèpre. In: Pene P, André LJ, Rougemont A éd. Santé et médecine en Afrique Tropicale. Paris : Doin, 1980 : 253-256
- Bourrel P, Diallo AM, Ndeli LN. Traitement des lésions des mains et des pieds. In: Sansarricq H éd. La lèpre. Paris : Ellipses, 1995 : 273-290
- Brown JAK, Stone MM, Sutherland I. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: results at end of second follow-up. *Br Med J* 1986 ; 1 : 24-27
- Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Leprosy. In: *Medicine in the tropics*. London : Churchill Livingstone, 1979
- Buchanan TM, Young DB, Miller RA, Khanolkar SR. Evaluation of the significance of antibodies to phenolic glycolipid of *M. leprae* in leprosy patients and their contacts. *Int J Lepr* 1983 ; 51 : 265-284
- Cartel JL. Chemoprophylaxis of leprosy in the Southern Marquesas with a single dose of 25mg/kg rifampin: results of 4 years. *Int J Lepr* 1992 ; 60 : 416-420
- Chaise F, Sedel L, Medevielle D, Witvoet J. Les névrites cubitales de la maladie de Hansen. Résultats de 50 neurolyses au bras et au coude. *Ann Chir Main* 1982 ; 1 : 326-333
- Chanteau S, Cartel JL, Celerier P, Plichart R, Roux J. PGL1-antigen and antibody detection in leprosy patients: evolution under chemotherapy. *Bull Soc Pathol Exot* 1990 ; 83 : 649-657
- Chanteau S, Cartel JL, Roux J. Sérologie de la lèpre : état actuel des connaissances et avenir. *Acta Leprol* 1992 ; 8 : 65-70
- Charosky CB, Gatti JC, Cardama JE. Neuropathies in Hansen's disease. *Int J Lepr* 1983 ; 51 : 576-586
- Chattopadhyay SP, Gupta CM, Bhate RD, Bhate RP, and SREEVASTA.. Evaluation of two multidrug regimen in hospitalised multibacillary cases. *Indian J Lepr* 1989 ; 61 : 196-205
- Chaturvedi RM, Chirmule NB, Yellapurkar MK, Shaikh SU, Deo MV. Effects of ICRC antileprosy vaccine in healthy subjects. *Int J Lepr* 1987 ; 55 : 657-666
- Chudhury S, Hazra SK, Mazumber B, Biswas PC, Chattopadhyay D, Saha K. An eight-year field trial on antileprosy vaccines among high-risk household contacts in the Calcutta metropolis. *Int J Lepr* 1994 ; 62 : 389-394
- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 507-513
- Convit J, Aranzazu N, Ulrich M, Pinardi ME, Lavarado J. Immunotherapy with a mixture of *M. leprae* and BCG in different forms of leprosy and Mitsuda negative contacts. *Int J Lepr* 1982 ; 50 : 415-419
- Cormier-Lebreton MN, Celerier P, Pasquier C. Lèpre autochtone. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 606-608
- Daumerie D. Stratégie d'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique. *Acta Leprol* 1996 ; 10 : 3-10
- Day RS, Teterissa MR. Field trial of short course combined chemotherapy in paucibacillary leprosy. *Int J Lepr[suppl]* 1989 ; 340
- DeCarsalade GY, Wallach D, Spindler E, Pennec J, Cottenot F, Flageul B. Daily multidrug therapy for leprosy: a fourteen years experience. *Int J Lepr* 1997 ; 66 : 30-43
- Desikan KV. Vaccines in leprosy. *Indian J Lepr* 1987 ; 59 : 127-132
- Duncan ME. Leprosy in young children: past, present and future. *Int J Lepr* 1985 ; 53 : 468-473
- Feitosa MF, Borecki I, Krieger H, Beiguelman B, Rao DC. The genetic epidemiology of leprosy in a Brazilian population. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 1185-1195
- Flageul B. Lèpre et infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). *Acta Leprol* 1997 ; 10 : 129-130
- Flageul B. La maladie de Hansen en France métropolitaine. Étude rétrospective de 1995 à 1998. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (in press)
- Flageul B, Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Les réactions lépreuses. *Rev Eur Dermatol MST* 1990 ; 2 : 67-76
- Flageul B, Vignon-Pennamen MD, Wallach D, Cottenot C. Les réactions de réversion tardives au cours de la lèpre. *Acta Leprol* 1991 ; 7 : 331-334
- Flageul B, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Pennec J, Cottenot F. Late onset of a reversal reaction in borderline leprosy. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 857-859
- Gelber RH, Fukuda K, Byrd S, Murray LP, Siu P, Tsang M et al. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *Br Med J* 1992 ; 304 : 91-92
- Groenen G, Pattyn SR, Ghys P, Tshilumba K, Kuykens L, Colston MJ et al. Longitudinal study of the incidence of leprosy in a hyper-endemic area in Zaire, with special reference to PGL1 antibody results. *Int J Lepr* 1990 ; 58 : 641-650
- Grosset J. *Mycobacterium leprae*. In: Bactériologie médicale de Le Minor et Varon. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1987
- Grosset J. Progress in the chemotherapy of leprosy. *Int J Lepr* 1994 ; 62 : 268-277
- Grosset J, Ji B, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, N'deli LN. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1990 ; 58 : 281-295
- Grosset J, Levantis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983 ; 5 : 440-446
- Gutmann L, Martin JD, Wellon W. Dapsone motor neuropathy: an axonal disease. *Neurology* 1976 ; 26 : 514-516
- Harvey RF, Harman RR, Read AE. Abdominal pain and malabsorption due to tissue deposition of clofazimine crystals. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 (suppl) : 19-22
- Hastings RC. Leprosy in medicine in the tropics. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988
- Janier M, Guillevin L, Badillezt G. Pulmonary eosinophilia associated with dapsone. *Lancet* 1994 ; 343 : 860-861
- Ji B, Grosset JH. Drugs and regimens for preventive therapy against tuberculosis, disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and leprosy. *Int J Lepr* 1999 ; 67 (suppl) : S45-S55
- Ji B, Jamet P, Perani G, Bobin P, Grosset JH. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *M. leprae* in lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 188-190
- Jolliffe DS. Leprosy reactional states and their treatment. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 345-352
- Joly P, Lessana-Leibovitch M, Nassif A, Gorin I, Fouchard N, Escande JP. Lèpre autochtone chez un patient traité pour un pemphigus superficiel. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 453-455
- Jopling WH. Side-effects of antileprosy drugs in common use. *Lepr Rev* 1983 ; 54 : 261-270
- Jopling WH. Reference to "side-effects of antileprosy drugs in common use". *Lepr Rev* 1985 ; 56 : 61-70
- Jopling WH, MacDougall AC. Handbook of leprosy. London : Heinemann, 1988
- Kaplan G, Kiessling R, Hanock G, Teklemariam S, Sheftel G, Job CK et al. The reconstitution of cell-mediated immunity in the cutaneous lesions of lepromatous leprosy by recombinant interleukin-2. *J Exp Med* 1989 ; 169 : 893-907
- Kaplan G, Mathur NK, Job CK, Nath I, Cohn Z. Effect of multiple interferon  $\gamma$  injections on the disposal of *Mycobacterium leprae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8073-8077
- Katoch K, Natarajan M, Bagga A, Katoch V. Clinical and bacteriological progress of highly bacillated BL-LL patients discontinuing treatment after different periods. *Int J Lepr* 1991 ; 59 : 248-254
- Katoch K, Ramu G, Ramanathan U, Desikan KV. Comparison of three regimens containing Rifampin for treatment of paucibacillary leprosy patients. *Int J Lepr* 1987 ; 55 : 1-8
- Katoch K, Ramu G, Ramanathan U, Desikan KV. Results of a modified WHO regimen in highly bacilliferous BL/LL patients. *Int J Lepr* 1989 ; 57 : 451-457
- Kaur G, Girhar BK, Girdhar A. A clinical, immunological and histological study of neuritic leprosy patients. *Int J Lepr* 1991 ; 59 : 385-391
- Koster FT, Scollard DM, Umland ET. Cellular and humoral immune response to a phenolic glycolipid antigen (Phen GL1) in patients with leprosy. *J Clin Microbiol* 1987 ; 25 : 551-556
- Kromann N, Vilhelmsen R, Staal D. The Dapsone syndrome. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 531-532
- Lagrange P, Abel L. Susceptibilité génétique à la lèpre. *Acta Leprol* 1996 ; 10 : 11-28
- Latapi F, Zamora AC. The «spotted» leprosy of lucio (la lepra «manchada» de Lucio). *Int J Lepr* 1948 ; 16 : 421-430
- Mehra NK, Brennan PJ, Rada E, Conviy J, Bloom BR. Lymphocyte suppression in leprosy induced by unique *M. leprae* glycolipid. *Nature* 1984 ; 308 : 194-196
- Mehra NK, Convit J, Rubinstein A, Bloom BR. Activated T-cells in leprosy. *J Immunol* 1982 ; 129 : 1946-1951
- Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, Taneja V, Giphart MJ. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculous leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int J Lepr* 1995 ; 63 : 241-248
- Miller RA, Shen JY, Rea TH. Treatment of chronic erythema nodosum leprosum with cyclosporine A produces clinical and immunohistologic remission. *Int J Lepr* 1987 ; 55 : 441-449
- Mishra B, Mukherjee A, Girdhar A, Husain S, Malaviya GN, Girdhar BK. Neuritic leprosy: further progression and significance. *Acta Leprol* 1995 ; 9 : 187-194
- Modlin RL, Rea TH. Leprosy: new insight into an ancient disease. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 1-13
- Moore VJ. A review of side-effects experienced by patients taking clofazimine. *Lepr Rev* 1983 ; 54 : 327-335
- Moreira AL, Kaplan G. Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL. *Int J Lepr* 1998 ; 66 : 61-65
- Nath I, VanRood JJ, Mehra NK, Vaidya MC. Natural suppressor cells in human leprosy. *Clin Exp Immunol* 1980 ; 42 : 203-210
- Noordeen SK. Vaccination against leprosy: recent advances and practical implications. *Lepr Rev* 1985 ; 56 : 1-3
- Noordeen SK, Neelan PN. Extended studies on chemoprophylaxis against leprosy. *Indian J Med Res* 1978 ; 67 : 515-527



- [76] OMS. Série de rapports techniques. Chimiothérapie pour les programmes de lutte antilépreuse. 1982 : n° 675
- [77] OMS. Série de rapports techniques. Épidémiologie de la lèpre et lutte antilépreuse. 1985 : n° 716 : 11-26
- [78] OMS. Série de rapports techniques. Chimiothérapie de la lèpre. 1994 : n° 847
- [79] Palande DD, Azha Guraj M. Surgical decompression of posterior tibial neurovascular complex in treatment of certain chronic, plantar ulcers and posterior tibial neuritis in leprosy. *Int J Lepr* 1975 ; 43 : 36-40
- [80] Pannikar V, Jesudasan K, Vijayakumaran P, Christian M. Relapse or late reversal reaction? *Int J Lepr* 1989 ; 57 : 526-528
- [81] Pattyn SR. *Mycobacterium leprae*. In : Sansarricq H éd. La lèpre. Paris : Ellipses, 1995 : 42-49
- [82] Pearson JM. The problem of dapsone-resistant leprosy. *Int J Lepr* 1981 ; 49 : 417-420
- [83] Pettit JH, Rees RJ. Sulphone resistance in leprosy: experimental and clinical study. *Lancet* 1976 ; 2 : 673-674
- [84] Price J. BCG vaccination in leprosy. *Int J Lepr* 1982 ; 50 : 205-212
- [85] Pursley HV, Jacobson RR, Apisanthanarax P. Lucio's phenomenon. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 201-204
- [86] 14<sup>e</sup> congrès international sur la lèpre, Orlando 1993. Report of the workshop committee on experimental leprosy. *Acta Leprol* 1994 ; 9 : 20-23
- [87] 14<sup>e</sup> congrès international sur la lèpre, Orlando 1993. Report of the workshop committee on approaches to epidemiology, prevention and control. *Acta Leprol* 1994 ; 9 : 59-60
- [88] Ramachandran A, Seshadri PS. Relapse or reversal reaction: the case for a therapeutic trial of steroids. *Lepr Rev* 1988 ; 59 : 271-272
- [89] Ramanan R, Manglani PR, Ghorpade A, Bhagoliwal SK. Follow-up study of paucibacillary leprosy on multidrug regimen. *Indian J Lepr* 1987 ; 59 : 50-53
- [90] Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurcenco PD et al. Role of  $\alpha$ -dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science* 1998 ; 282 : 2076-2079
- [91] Rangaraj M, Rangaraj J. Experience with the multidrug therapy in Sierra Leone: clinical, operational and managerial analysis. *Lepr Rev* 1986 ; 57 (suppl 3) : 77-91
- [92] Rea TH. Lucio's phenomenon. *Lepr Rev* 1979 ; 50 : 107-112
- [93] Revuz J. Actualité du thalidomide. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 313-321
- [94] Ridley DS. A logarithmic index of bacilli in biopsies evaluation. *Int J Lepr* 1967 ; 35 : 187-193
- [95] Ridley DS. Skin biopsy in leprosy. Geneva : Documentation Ciba Geigy, 1990
- [96] Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five groupe system. *Int J Lepr* 1966 ; 34 : 255-273
- [97] Rosat JP, Grant EP, Beckman EM, Dascher CC, Sieling PA, Frederique D et al. CD1-restricted microbial antigen-specific recognition found in the CD8+  $\alpha$  T cell pool. *J Immunol* 1999 ; 162 : 366-371
- [98] Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991 ; 62 : 113-121
- [99] Sansarricq H. Épidémiologie de la lèpre. In : La lèpre. Paris : Ellipses, 1995 : 50-72
- [100] Saul A, Novales J. La lèpre de Lucio-Latapi et le phénomène de Lucio. *Acta Leprol* 1983 ; 1 : 115-125
- [101] Sehgal VN, Srivasta G. Histoid leprosy. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 286-292
- [102] Sehgal VN, Srivasta G. Leprosy in children. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 557-566
- [103] Shankar P, Wallach D, Bach M. Interleukin-2 induced T-cell response to *M. leprae* in lepromatous leprosy: reversion of a suppressor mechanism or expansion of a small *M. leprae* reactive T-cell pool? *Int J Lepr* 1985 ; 53 : 649-652
- [104] Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. *Int J Dermatol* 1980 ; 19 : 318-322
- [105] Sieling PA, Jullien D, Dahlem M, Tedder TF, Rea TH, Modlin RL et al. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: correlation with the effective host immunity. *J Immunol* 1999 ; 162 : 1851-1858
- [106] Singh I, Kaur S, Khandelwal N, Deodhar S, Kaur I. Arthritis in leprosy: clinical, laboratory and radiological assessments. *Int J Lepr* 1994 ; 62 : 428-433
- [107] Smith WC, Smith CM. Preventive treatment of leprosy: needs, opportunities and feasibility. *Int J Lepr* 1999 ; 67 (suppl) : S39-S44
- [108] Spindler E, Depluss S, Flageul B. Uvéites aiguës au cours des réactions de réversion. *Acta Leprol* 1991 ; 7 : 331-334
- [109] Todd JR, West BC, MacDonald JC. Human leukocyte antigen and leprosy: study in Northern Louisiana and review. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 : 63-74
- [110] Tomecki K, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 38-39
- [111] Uplekar MW, Antia NH. Clinical and histopathological observations of pure neuritic leprosy. *Indian J Lepr* 1986 ; 58 : 513-521
- [112] Van Brakel W, Kist P, Noble S, O'Toole L. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in WestNepal. *Lepr Rev* 1989 ; 60 : 45-50
- [113] VanBrakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. *Lepr Rev* 1994 ; 65 : 190-203
- [114] Van Den Broek J, Mfinanga S, Moshiri C, O'Brien R, Mugomela A. Survival of HIV-positive and HIV-negative leprosy patients in Mwanza, Tanzania. *Int J Lepr* 1998 ; 66 : 53-56
- [115] Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jesudasan K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary patients after MDT. *Int J Lepr* 1995 ; 63 : 18-22
- [116] Wade HW. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1963 ; 31 : 129-142
- [117] Waldinger TP, Siegle RJ, Weber W. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 356-359
- [118] Wallach D, Bussel A, Sansonetti P, Pennec J, Cottenot F. Échanges plasmatiques dans le traitement des lèpres lépromateuses. *Acta Leprol* 1979 ; (76-77) : 149-158
- [119] WHO. Geneva. A guide to eliminating leprosy as a public health problem. WHO/LEP/95, 1995
- [120] WHO. 7<sup>th</sup> Report. Geneva. Technical report series, 1998 : n° 874
- [121] WHO. Geneva. WHO model prescribing information. Drugs used in leprosy. WHO/DMP/DS1/98, 1998
- [122] WHO. Geneva. Rapport d'une réunion spéciale du groupe consultatif sur l'élimination de la lèpre. WHO/LEP/99, 1999
- [123] Wulff CH, Hoyer H, Absoe-Hansen G. Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 475-480
- [124] Yamamura M, Uyemura K, Deans RT, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR et al. Defining protective responses to pathogens: cytokines profiles in leprosy lesions. *Science* 1991 ; 254 : 277-279

# Manifestations cutanées des borrélioses

D Lipsker  
B Cribier  
É Grosshans

**Résumé.** — La borréliose de Lyme est une zoonose liée à une infection par une bactérie du genre *Borrelia* (B). Elle est le plus souvent transmise à l'homme par une morsure de tique. En Europe, il existe au moins trois espèces de *Borrelia* responsables de la maladie : *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. burgdorferi* stricto sensu, alors que seule cette dernière espèce est à l'origine de la maladie en Amérique du Nord. Cela pourrait expliquer que les signes cliniques de la maladie ne sont pas les mêmes en Europe et en Amérique du Nord. La maladie évolue par une phase précoce, localisée ou disséminée, puis une phase tardive. C'est une maladie générale pouvant toucher isolément ou simultanément la peau, l'œil, les systèmes musculosquelettique, neurologique et cardiovasculaire. Seules les manifestations cutanées sont spécifiques et permettent un diagnostic aisé d'une infection à *Borrelia*. Les signes cutanés sont fréquents et peuvent être présents à tous les stades. Le dermatologue est donc souvent au premier plan du diagnostic positif des borrélioses, l'identification des signes cutanés de la maladie permettant parfois de rattacher un tableau complexe à une borréliose. Ce travail a pour but de passer en revue les manifestations dermatologiques des borrélioses.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les borrélioses sont des zoonoses liées à une infection par une bactérie du genre *Borrelia*. Il existe plusieurs espèces différentes de *Borrelia* qui peuvent être pathogènes chez l'homme. Seules les manifestations liées à une infection par *B. burgdorferi* sensu lato sont traitées ici. Les autres espèces de borrelies, comme *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri* ou *B. hispanica*, sont à l'origine d'une fièvre récurrente et ne sont pas abordées ici. Le plus souvent, la borréliose est transmise à l'homme par une morsure de tique. Bien que la maladie prédomine largement dans l'hémisphère Nord, il s'agit d'une maladie mondiale, puisque des cas ont été rapportés dans tous les continents. La maladie est chronique, mais des atteintes aiguës peuvent dominer le tableau clinique. La maladie évolue par une phase précoce, localisée ou disséminée, puis une phase tardive. Elle est responsable d'atteintes systémiques touchant isolément ou simultanément différents organes. Sa gravité est liée aux atteintes cardiaques et neurologiques, ainsi qu'aux potentiels lymphomes qui peuvent compliquer l'évolution des borrélioses. Les atteintes articulaires ou oculaires peuvent entraîner une morbidité importante. Le diagnostic des borrélioses repose en grande partie sur la reconnaissance des signes cutanés de la maladie, qui seuls sont spécifiques. Les signes cutanés sont fréquents et peuvent être présents à tous les stades. L'érythème chronique migrant (EM) de Lipschütz est le signe le plus précoce, le plus fréquent, et le plus spécifique d'une infection borrelienne. Son traitement permet probablement d'éviter la plupart des complications de la maladie. La présence d'un signe cutané facilite considérablement le diagnostic d'une infection à *Borrelia*. Autrement, le diagnostic est souvent très difficile, en particulier en zone d'endémie lorsque le sérodiagnostic

n'est guère contributif en raison d'une séroprévalence élevée. Le dermatologue est donc souvent au premier plan du diagnostic positif des borrélioses, l'identification des signes cutanés de la maladie permettant parfois de rattacher un tableau complexe à une borréliose. Ce travail a pour but de passer en revue les manifestations dermatologiques des borrélioses.

## Historique de la maladie

La survenue d'un érythème migrant après une morsure de tique a été signalée par Lipschütz dans la littérature médicale européenne au début du XX<sup>e</sup> siècle [45]. Garin et Bujadoux, deux médecins français, décrivaient dès 1922 des cas de méningoradiculites après morsure de tiques [34]. De fait, l'hypothèse de la transmission par la morsure de tique d'un agent infectieux responsable de certaines manifestations cutanées ou neurologiques a été émise depuis longtemps. C'est AC Steere et al qui ont rattaché les différents aspects dermatologiques, rhumatologiques, neurologiques et cardiologiques de la maladie, en enquêtant sur une épidémie d'arthrites dans la commune de Old Lyme, dans l'État du Connecticut aux États-Unis, au milieu des années 1970 [77]. La maladie a été alors successivement appelée arthrite de Lyme, puis maladie de Lyme [76]. Néanmoins, la fréquence de certaines manifestations cliniques de la maladie est différente en Europe et aux États-Unis. Ainsi, les arthrites sont plus fréquentes aux États-Unis, alors que les neuroborrélioses, au contraire, sont beaucoup plus fréquentes en Europe. Burgdorfer et al [16] identifiaient en 1982 l'agent infectieux responsable de la maladie aux États-Unis. La maladie était alors renommée borréliose de Lyme. Au début des années 1990, de nouvelles espèces de *Borrelia* étaient identifiées [9, 89], et on s'apercevait rapidement que les espèces habituellement responsables de la maladie en Europe étaient différentes des souches américaines. De fait, le terme de borrélioses semble plus approprié que borrélioses de Lyme pour qualifier les cas observés en Europe,

Dan Lipsker : Chef de clinique des Universités, assistant des Hôpitaux.

Bernard Cribier : Praticien hospitalier.

Edouard Grosshans : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique dermatologique des hôpitaux universitaires, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

dont les signes sont souvent différents des cas américains, et qui sont le plus souvent dus à une autre espèce bactérienne. Ce terme a également été retenu par la commission de terminologie de langue française [5]. Le terme de « borréliose » est toutefois trop imprécis pour qualifier les manifestations cliniques liées à l'infection par *B. burgdorferi*, en raison des autres bactéries du genre *Borrelia* responsables des fièvres récurrentes.

## Vecteurs et bactéries

### BACTÉRIES

On connaît actuellement différentes espèces de *Borrelia* responsables de la maladie chez l'homme [8]. La première espèce pathogène identifiée a été *B. burgdorferi*, qui appartient à la famille des *Spirochaetaceae* [16]. Il s'agit d'une bactérie qui possède 7 à 11 flagelles et un chromosome linéaire de petite taille (inférieur à 1 000 kb). La bactérie possède également une vingtaine de plasmides porteurs de gènes essentiels. Les nouvelles méthodes de typage moléculaire des borrélioses, comme l'étude des isoenzymes, l'amplification génique à basse stringence, l'étude des gènes ribosomiaux, et l'électrophorèse en champ pulsé, ont permis de montrer une grande hétérogénéité, notamment en Europe, aboutissant à faire éclater le complexe *B. burgdorferi* en différentes espèces, regroupées sous le terme de *B. burgdorferi* sensu lato. Les trois principales espèces sont *B. burgdorferi* sensu stricto, qui correspond à la première espèce décrite et qui est l'espèce prédominante, sinon exclusive, aux États-Unis, *B. garinii* [9] et *B. afzelii* [17], qui sont les espèces prédominantes en Europe. Si certaines manifestations cliniques comme l'érythème migrant de Lipschütz peuvent résulter de l'infection par chacune de ces espèces, les formes neurologiques sont plus particulièrement associées à *B. garinii*, les formes arthritiques à *B. burgdorferi* stricto sensu et l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) à *B. afzelii* [57, 87]. Cette association entre espèces bactériennes et certaines manifestations cliniques n'est pas absolue, mais elle rend en partie compte de la prédominance géographique de certaines formes cliniques de la maladie. Il serait toutefois prématuré de vouloir attribuer un tableau clinique individualisable à chaque espèce de borrélioses et des chevauchements sont possibles. D'autres espèces, dont le pouvoir pathogène est encore discuté pour certaines, ont été décrites chez les tiques et les animaux réservoirs : *B. japonica* [59], *B. andersoni* [53], *B. valaisania* [88], *B. lusitaniae* [43] et le groupe DN127 [82]. Ce dernier groupe mérite une mention particulière, car une espèce de borrélioses, très proche du groupe DN127 en terme moléculaire, a été identifiée chez plusieurs malades en Slovénie [82].

### VECTEURS ET RÉSERVOIRS

Les borrélioses sont habituellement transmises à l'homme par une morsure de tique (fig 1). Les tiques sont des acariens dont deux familles sont importantes en médecine : les *Argasidae* ou tiques molles, pouvant être responsables d'envenimation ou de manifestations anaphylactiques [42] et les *Ixodidae* ou tiques dures, impliqués dans la transmission de différents agents infectieux dont les borrélioses [19, 70]. Les tiques responsables de la transmission des borrélioses sont *Ixodes ricinus* en Europe, *Ixodes scapularis* (anciennement *I. dammini*) sur la côte Est des États-Unis, *I. pacificus* sur la côte Ouest, et *I. persulcatus* en Asie. Ces tiques peuvent également véhiculer d'autres maladies comme l'encéphalite à tique, due à une infection par un *Flavivirus* neurotrope, l'ehrlichiose, la babésiose, des bartonelloses... [19, 70]. Le taux d'infestation des tiques par les borrélioses est très variable selon les régions et, au sein d'une même région, selon les massifs forestiers. Ainsi, en 1989, le taux d'infestation en Alsace, considérée comme une zone d'endémie en France, variait de 5 à 17 % selon le massif forestier (4,8 % des larves, 11,5 % des nymphes, et 7,5 % des tiques adultes étaient infectées) [25]. Il faut savoir de plus qu'il n'existe pas de relation, au sein d'une même région, entre la prévalence d'une espèce de borrélie chez les tiques et dans les lésions chez l'homme [56]. Ainsi, Picken et al [56] ont



**1** Repas sanguin d'une tique sur son hôte humain.  
L'érythème qui apparaît comme sur cette photo précocement après une morsure de tique correspond à une réaction d'hypersensibilité et pas à un érythème migrant débutant.

comparé la prévalence des différentes espèces borréliennes chez les tiques et chez l'homme en analysant 60 souches de borrélioses provenant de tiques et 69 souches provenant de malades, isolées au même moment en Slovénie. L'analyse des souches montre que les différentes espèces de borrélioses n'existent pas à la même fréquence chez les tiques et chez les malades (tique : *B. afzelii* : 53 %, *B. garinii* : 33 %, *B. burgdorferi* sensu stricto : 13 % ; homme : *B. afzelii* : 75 %, *B. garinii* : 9 %, *B. burgdorferi* sensu stricto : 16 %). La biologie de la tique est étroitement liée aux variations saisonnières, ce qui explique que la contamination se fait surtout à la belle saison, du printemps à l'automne, et que c'est à ce moment-là que l'on voit les manifestations précoces de la maladie. Les grandes zones d'endémie borrélienne sont des régions boisées, car ces tiques sont des espèces forestières. La responsabilité d'autres vecteurs est plus anecdotique [55]. La tique peut transmettre la maladie à tous ses stades : adulte, larve ou nymphe. La tique est infestée au cours d'un repas sanguin sur un vertébré infecté. Les borrélioses se développent dans l'acarien et peuvent être transmises à un nouvel hôte vertébré, essentiellement par injection de salive ou par régurgitation. L'homme est un hôte accidentel. Les petits mammifères (campagnols, mulots, musaraignes) sont considérés par tous les auteurs comme la population réservoir, mais les oiseaux et les mammifères de taille moyenne (lièvres, écureuils), ainsi que les grands mammifères comme les cervidés semblent également jouer un rôle essentiel dans la bioécologie du vecteur [55]. Une étude dans les zones boisées en Île-de-France a montré que 37,5 % des 16 cervidés étudiés étaient porteurs de borrélioses (*B. burgdorferi* sensu stricto : 50 %, *B. garinii* : 30 %, *B. afzelii* : 10 %), avec parfois infestation par plusieurs espèces [55].

## Épidémiologie

L'incidence de la borréliose européenne est très variable et dépend évidemment de l'environnement (région boisée, présence et taux d'infestation des tiques et des animaux réservoirs). La maladie se voit à tout âge et touche les deux sexes.

En Europe, la maladie prédomine nettement en Europe centrale. Il n'existe pas de chiffre d'incidence pour la France, mais le groupe d'étude de la borréliose de Lyme (GEBLY), qui recense tous les cas incidents vus au centre hospitalier universitaire de Strasbourg, estime à plus de 30/100 000 l'incidence en Alsace (données non publiées). Ce chiffre est comparable aux données des régions frontalières proches comme l'Allemagne, où l'incidence a été estimée à 22/100 000 au début des années 1990 [39]. Aux États-Unis, l'incidence a été estimée à 41/100 000 dans l'État du Connecticut en 1993 [48]. La plus forte incidence a été rapportée dans la commune de Nantucket, dans le Massachusetts, avec 1 198/100 000 en 1994 [49]. Le chiffre d'incidence le plus fiable provient de Suède où un recueil prospectif de tous les cas incidents a été fait pendant 1 an dans sept régions situées au sud du pays, où la déclaration de la maladie était rendue transitoirement obligatoire [13]. Dans cette étude portant sur une population de plus de 2 millions de Suédois, l'incidence était de 69/100 000.



## Histoire naturelle de la maladie

Initialement, on a divisé la maladie en trois stades, par analogie avec la syphilis. Actuellement, on distingue une phase précoce et une phase tardive.

La phase précoce peut être localisée ou disséminée. La phase précoce localisée correspond à l'EM de Lipschütz (anciennement phase primaire). Il survient quelques jours à quelques semaines après la morsure de tiques. Plus de 75 % des sujets contaminés (enfants et adultes) font un érythème migrant<sup>[13]</sup>. La phase précoce disséminée (anciennement phase secondaire) correspond à l'érythème migrant multiple et aux manifestations extracutanées, rhumatologiques, neurologiques, cardiologiques, oculaires.

Les manifestations tardives (anciennement phase tertiaire) comprennent l'ACA ou maladie de Pick-Herxheimer, et des signes extracutanés divers, surtout neurologiques et articulaires.

Le passage d'une phase à l'autre n'est pas obligatoire. La plupart des sujets débutent leur maladie par un EM, mais cela n'est pas constant, et 15 à 25 % des malades inaugurent leur borréliose par une autre manifestation<sup>[13]</sup>. En l'absence de traitement, un sujet atteint d'EM peut guérir ou développer les autres signes de la maladie. Steere et al<sup>[78]</sup> ont suivi pendant une durée moyenne de 6 ans une cohorte de 55 malades atteints d'EM non traité, au début des années 1970 (on ne connaissait pas encore l'agent infectieux responsable des borrélioses). Vingt pour cent de ces malades n'ont développé aucune autre manifestation pendant la durée du suivi. Tous les autres ont développé des manifestations ostéoarticulaires. Szer et al<sup>[85]</sup> ont suivi, à l'université de Yale, entre 1976 et 1979, une cohorte de 46 enfants atteints de maladie de Lyme non traitée, dont 33 avaient un érythème migrant. Le mode de recrutement de cette étude était les manifestations articulaires qui étaient durables dans plus de 30 % des cas. Cette étude permettait d'évaluer la fréquence des atteintes extra-articulaires survenues pendant le suivi : 9 % de blocs auriculoventriculaires, 7 % de paralysies faciales, 15 % de méningites, 4 % de kératites, 4 % d'encéphalopathies tardives. Au stade d'érythème migrant, le traitement antibiotique est généralement efficace. Pourtant, l'apparition de manifestations articulaires et neurologiques, de même que la présence de borrélioses vivantes, a été décrite après des traitements antibiotiques bien menés<sup>[82]</sup>.

## Manifestations dermatologiques

Il faut distinguer les manifestations dermatologiques certaines, dont l'origine borrelienne a été prouvée, des manifestations possibles où le rôle des borrélioses est toujours discuté.

### MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES CERTAINES

#### ■ Érythème chronique migrant

L'EM a été décrit successivement par Afzelius<sup>[4]</sup> et Lipschütz<sup>[45]</sup>, et il est le signe le plus constant et le plus caractéristique de la borréliose européenne et de la borréliose de Lyme. Afzelius l'a décrit en Europe dès 1909<sup>[4]</sup>, et le premier cas américain n'a été rapporté qu'en 1970<sup>[67]</sup>. Dans la forme la plus typique, il s'agit d'une macule érythémateuse, de croissance annulaire et centrifuge (fig 2). Elle survient le plus souvent quelques jours, parfois plusieurs semaines, après la morsure de tique, à l'endroit de celle-ci<sup>[20]</sup>. La vitesse d'extension de la lésion est variable, en général de plusieurs millimètres par jour. Le centre de la lésion s'éclaircit progressivement, et il se forme un anneau maculeux dont la bordure plus foncée peut parfois être un peu infiltrée et de taille variable : de quelques centimètres à plus de 30 cm de diamètre. Les critères américains pour le diagnostic d'EM exigent un diamètre de lésion dépassant 5 cm<sup>[61]</sup>, ce qui n'est plus le cas avec les plus récents critères européens<sup>[72]</sup>. Les critères américains ne permettent pas d'inclure, dans des études épidémiologiques, les cas de diagnostic



**2** Érythème de Lipschütz typique. Il s'agit d'une lésion érythémateuse annulaire et centrifuge. Le centre de la lésion guérit alors que la bordure, souvent un peu surélevée et infiltrée, progresse.

précoce mesurant encore moins de 5 cm. La lésion est le plus souvent ovale, parfois triangulaire, surtout lorsqu'elle suit les lignes de clivage cutané (ligne de Langer) ou lorsqu'elle siège dans un pli. Sur le cuir chevelu ou sur un membre, elle peut être plus linéaire. La lésion peut être discrètement squameuse. Le plus souvent, la lésion ne génère pas de signes fonctionnels, mais parfois elle peut être prurigineuse, douloureuse, ou être responsable d'une hyperesthésie ou d'une dysesthésie.

Toutefois, de très nombreuses variantes cliniques ont été décrites :

- le centre de la lésion ne s'éclaircit pas et il s'agit donc d'une macule érythémateuse centrifuge non annulaire. Ce type d'EM est moins durable que les lésions annulaires<sup>[7]</sup> ;
- plusieurs anneaux concentriques peuvent coexister, conférant un aspect en « cocarde » (fig 3) ;
- le centre de la lésion peut être bleuté, induré, vésiculeux, bulleux, ulcéré ou nécrotique ;
- la lésion peut être purpurique.

La lésion débute en général sur le site de la morsure du tique. De fait, le centre de la lésion reste souvent plus sombre. De 20 à plus de 70 % des sujets ne se souviennent pas de la morsure de tique<sup>[13, 35]</sup>. Les lésions siègent aux endroits où les tiques se nourrissent préférentiellement : les zones où les habits serrent, comme la ligne d'adhésion des sous-vêtements, les plis, les fesses, les organes génitaux chez l'homme, les seins chez la femme<sup>[13]</sup>. Chez l'enfant, en revanche, les morsures de tiques, ainsi que les lésions d'EM, siègent plus fréquemment sur la face, le cou et surtout les oreilles (20 % de l'ensemble des morsures de tiques chez l'enfant siègent aux oreilles)<sup>[13]</sup>. Ceci expliquerait également, par invasion neurogène rétrograde directe, la prévalence plus élevée des neuroborrélioses chez l'enfant<sup>[13]</sup>. La résolution de la lésion se fait en quelques jours à quelques semaines (1 mois en moyenne), même en l'absence de traitement<sup>[51]</sup>. La lésion peut laisser une séquelle pigmentaire après disparition. Elle disparaît plus rapidement, en quelques jours, après instauration d'une antibiothérapie. La preuve de l'origine borrelienne de l'EM a été apportée par la mise en évidence des borrélioses après coloration argentique et surtout après culture de biopsies cutanées<sup>[22, 66]</sup>. Les borrélioses se trouvent dans la bordure active de la lésion<sup>[12]</sup>. Toutes les espèces de *B. burgdorferi* sensu lato peuvent être responsables d'EM. L'histopathologie de l'EM est peu spécifique, la bordure active correspondant à un infiltrat lymphocytaire périvasculaire superficiel et profond. La présence de plasmocytes au sein de l'infiltrat, ainsi qu'un neurotropisme de



**3** Variante sémiologique de l'érythème de Lipschütz. Plusieurs anneaux concentriques peuvent se succéder.

l'infiltrat, doivent faire évoquer au pathologiste la possibilité d'une cause infectieuse, en particulier borrélienne. En Europe, la plupart des malades n'ont pas d'autres signes au moment de l'EM. Aux États-Unis, un syndrome infectieux est fréquent au moment de l'EM : fébricule, asthénie, arthralgie, myalgies, raideur de nuque, céphalées [35]. Dans un certain nombre de cas, une bactériémie transitoire a pu être démontrée au moment de l'EM, par amplification génique et culture [11]. Moins de 10 % des malades ont concomitamment d'autres signes d'infection borrélienne (paralysie faciale, lymphocytome borrélien [LB]) [13]. Le diagnostic de l'EM est clinique et repose sur le caractère centrifuge et lentement progressif de la lésion. La biopsie cutanée peut aider à éliminer d'autres diagnostics en cas de doute. Le sérodiagnostic des borrélioses en Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) n'est positif que dans 40 % des cas environ à ce stade [13]. La certitude peut être apportée par la mise en culture d'une biopsie cutanée en bordure de lésion, mais seulement très peu de laboratoires pratiquent la recherche de borréliées par culture en routine, en raison du prix élevé des milieux de culture.

Le diagnostic différentiel dépend de l'aspect clinique de l'EM, mais le plus souvent on discutera un érythème annulaire centrifuge de Darier, une dermatophytose, un granulome annulaire, une réaction persistante après piqure d'insecte, un érythème pigmenté fixe, une morphée inflammatoire à sa phase initiale, une dermite de contact, plus rarement un érysipèle ou une tularémie (lorsque le centre est ulcéré ou nécrotique). Inversement, un érythème survenant dans les suites immédiates d'une morsure de tique ne doit pas être considéré à tort comme un EM.

L'EM multiple (ou secondaire) est rare en Europe. Moins de 3 % des 1 139 malades atteints d'EM d'une cohorte suédoise avaient développé un EM multiple [13], alors que plus de 46 % des 186 enfants atteints d'EM d'une cohorte pédiatrique aux États-Unis (Connecticut) avaient une forme multiple [35]. Parmi 54 malades vus pour EM au centre hospitalier universitaire de Strasbourg entre 1995 et 1997, un seul avait un EM multiple. Quelques jours à quelques semaines après l'installation d'un EM, surviennent une ou plusieurs lésions secondaires. Ces lésions siègent en général à distance de la lésion initiale. Elles sont plus annulaires et de plus petite taille, ont moins tendance à migrer, et n'ont jamais d'induration centrale. Elles résultent d'une dissémination hématogène des borréliées. En cas d'EM multiple, les signes généraux sont plus marqués et plus fréquents [35].

### ■ Lymphocytome borrélien

Anciennement lymphocytome cutané bénin, il est surtout l'apanage des borrélioses européennes, et il est rarement rapporté aux États-Unis. Le lymphocytome borrélien (LB) est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte, puisqu'il survient chez 2 % des adultes et 7 % des enfants atteints de borréliose [13]. Il s'agit d'un nodule ou d'une plaque ferme de couleur rose, rouge, rouge-brun, violine ou bleue, de taille variable, mesurant habituellement 1 à 5 cm, localisée typiquement au lobule de l'oreille chez l'enfant (fig 4) et sur l'aréole mammaire chez l'adulte. Le tronc, la face, l'hélix et le scrotum sont également des localisations fréquentes. Une adénopathie satellite lui est souvent associée [51]. Il survient quelques semaines à quelque mois après la morsure de tique. L'origine borrélienne est certaine puisque la présence de borréliées a pu être démontrée dans les lésions par amplification génique et surtout par culture [58]. Le LB est surtout lié à l'infection par *B. afzelii*, ce qui pourrait expliquer sa rareté aux États-Unis où cette espèce de borréliées n'est pas encore décrite [58]. Sur le plan histologique, il s'agit d'un lymphocytome d'immunophénotype B. L'examen histopathologique montre un nodule dermique constitué par un infiltrat lymphocytaire dense, souvent fait de follicules lymphocytaires bien délimités, avec des centres germinatifs. Des immunomarquages montrent que l'infiltrat lymphocytaire est mixte, à prédominance B lymphocytaire, et il peut contenir des macrophages, des plasmocytes et des éosinophiles. La lésion peut régresser en quelques mois ou années s'il n'y a pas de traitement, ou persister plus longtemps, voire donner lieu à des évolutions récidivantes [83]. Le LB disparaît beaucoup plus



4 Lymphocytome borrélien. Nodule infiltré du lobule de l'oreille.

rapidement si une antibiothérapie est instaurée. Le sérodiagnostic est habituellement positif à ce stade de la borréliose. Néanmoins, depuis que la technique de culture des *Borrelia* est au point, d'authentiques cas de LB, prouvés par culture, avec un sérodiagnostic négatif dans 40 % des cas, ont été rapportés [58]. Le diagnostic LB est clinique lorsqu'il siège dans une localisation typique, surtout quand une adénopathie lui est associée. Néanmoins, on aura presque toujours recours à l'examen histopathologique pour confirmer le diagnostic, et en particulier dans des localisations atypiques ou chez l'adulte afin de ne pas méconnaître un lymphome qui pourrait se présenter de la même manière. Le diagnostic différentiel clinique dépend de l'aspect et de la localisation du LB, mais on pourra discuter un granulome facial de Lever, un lupus érythémateux tumidus, une lucite polymorphe, un lymphome cutané primitif ou secondaire, une sarcoïdose, une hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, une mucinose folliculaire ortiée, une gynécomastie nodulaire, les autres causes de pseudolymphomes (tatouage, cicatrice de zona, injections d'antigènes) [37, 63]. Le diagnostic différentiel histologique devra se faire avec le lymphome, notamment le lymphome folliculaire et le lymphome de la zone marginale [26, 37].

### ■ Acrodermatite chronique atrophiante

L'ACA est la manifestation dermatologique des phases tardives des borrélioses. Elle débute plusieurs mois à plusieurs années après l'infection. L'ACA est l'apanage quasi exclusif des borrélioses européennes, et sa survenue est exceptionnelle aux États-Unis. Il s'agit d'une lésion de l'adulte, plus fréquente chez la femme, bien que des cas pédiatriques aient été rapportés. Elle débute par une phase inflammatoire, caractérisée par un érythème bleu violacé, associé à un œdème plus ou moins important, prédominant aux extrémités et en regard des surfaces articulaires (fig 5) [27]. Il existe des formes précoces principalement œdémateuses et un œdème unilatéral du talon doit faire évoquer ce diagnostic [20]. L'atteinte à ce stade prédomine souvent au dos du pied ou de la main (fig 6), et sur les genoux (fig 7), les cuisses et les fesses. Cette phase peut durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Un traitement antibiotique à ce stade permet le plus souvent une guérison complète des lésions inflammatoires [51]. Ces lésions évoluent progressivement vers une atrophie définitive qui confère le nom et l'aspect caractéristique à l'ACA. À ce stade, le traitement ne modifie plus l'aspect clinique, et l'atteinte prédomine souvent aux jambes. Les lésions sont alors caractérisées par des plaques atrophiques où l'épiderme est aminci, conférant à la peau un aspect fin et plissé, luisant, en « papier à cigarette », et laissant voir par transparence le réseau veineux. La lésion peut être hypo- ou hyperpigmentée et parfois un peu squameuse. Elle peut être prurigineuse, douloureuse, ou alors s'accompagner d'hyperesthésies ou de paresthésies. Lorsque l'on voit un malade pour la première fois, on constate souvent une coexistence de lésions inflammatoires, qui peuvent encore progresser





5 Maladie de Pick-Herxheimer. Phase érythémato-œdémateuse précoce avec présence d'une bande cubitale.



6 Maladie de Pick-Herxheimer. Érythème du dos de la main et en regard des surfaces articulaires des phalanges.



7 Maladie de Pick-Herxheimer. Érythème violacé du genou.

en bordure, et de lésions déjà atrophiques au centre. Une adénopathie homolatérale, une neuropathie, surtout sensitive, ainsi que des manifestations musculosquelettiques du membre atteint peuvent s'observer. D'autres lésions cutanées peuvent être associées à l'ACA. Ainsi, les nodules fibrotiques sont des nodules érythémateux ou bleutés qui siègent au voisinage des articulations, surtout le coude. Les bandes fibreuses périarticulaires ou bandelettes cubitales (ou tibiales) sont un autre symptôme évocateur, surtout net, tout comme les nodules fibrotiques, au stade inflammatoire infiltratif de l'ACA [27]. Il s'agit de bandes ou de cordons linéaires siègeant sur les surfaces osseuses du membre atteint. Des macules anétodermiques peuvent se voir en bordure de plaque étendue d'ACA [51].

La preuve de l'origine borrelienne de l'ACA a été faite par mise en évidence de borrelies dans les lésions par coloration argentique et culture [58]. On sait aujourd'hui que l'ACA peut être due à toutes les espèces de *B. burgdorferi* sensu lato, bien que *B. afzelii* soit le principal agent responsable de cette manifestation [57]. L'étude histopathologique des lésions inflammatoires montre un infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire et périannexiel continu ou discontinu riche en plasmocytes et des télangiectasies [23]. Il existe souvent une petite bande fibreuse entre l'épiderme, encore normal à ce stade, et l'infiltrat inflammatoire [23]. Les lymphocytes de l'infiltrat sont majoritairement d'immunophénotype T et ils expriment des molécules d'activation suggérant que les lésions d'ACA résultent d'une réaction immunitaire dirigée contre *Borrelia* [15]. À un stade plus évolué, l'épiderme est atrophique, le derme aminci, et il existe un œdème interstitiel avec un infiltrat lymphohistiocytaire peu dense, riche en plasmocytes [23]. On peut parfois observer une dégénérescence vacuolaire des kératinocytes de la couche basale [23]. L'histologie des bandes fibreuses montre un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes qui est associé à une fibrose avec un

épaississement et une hyalinisation des fibres de collagène dans le derme. On peut y observer un infiltrat et une atrophie périannexielle [23]. Les nodules fibrotiques correspondent à des fibres de collagène épaissies, concentriques, parfois hyalinisées au centre et entourées par un infiltrat périvasculaire à prédominance lymphoplasmocytaire [23].

Le sérodiagnostic des borrélioses est habituellement fortement positif en immunoglobulines (Ig) G en cas d'ACA. Le diagnostic d'ACA repose sur la clinique, éventuellement aidée par la biopsie et le sérodiagnostic. La culture pour recherche de borrelies peut être positive. Le diagnostic différentiel des lésions inflammatoires se fait avec l'acrocyanose, l'acral cyanosis des hémopathies et des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), les engelures, les morphées à leur phase inflammatoire, les thrombophlébites et l'insuffisance veineuse. Les lésions atrophiques doivent être distinguées des atrophies cutanées séniles ou liées à certaines maladies (polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite), des lichens scléreux, et du syndrome d'Ehlers-Danlos. Les nodules fibreux doivent être distingués des autres nodules périarticulaires (nodules rhumatoïdes, tophus goutteux, calcinose, nodules des syndromes hyperéosinophiliques, nodules des tréponématoses endémiques, erythema elevatum diutinum, granulome annulaire).

#### MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES RARES ET MANIFESTATIONS DONT LE LIEN AVEC UNE INFECTION À « BORRELIA » RESTE DISCUTÉ

Certaines manifestations sont parfois associées aux borrélioses, mais leur survenue est trop rare pour établir un vrai lien épidémiologique. Ainsi, on a rapporté des éruptions maculopapuleuses, des urticaires, ou un érythème noueux au cours d'infections récentes à *Borrelia* [20, 51]. Néanmoins, il s'agit de réactions non spécifiques, qui ne sont d'aucune aide pour le diagnostic de la borréliose. Ces réactions peuvent être d'authentiques manifestations d'hypersensibilité aux borrelies, aux antibiotiques, ou alors survenir de manière fortuite. Certains auteurs ont voulu étendre le spectre des manifestations cutanées des borrélioses, principalement sur des arguments de séroprévalence [1]. On a ainsi voulu attribuer une origine borrelienne au granulome annulaire [36], à la fasciite de Shulman [71], à l'hémiatrophie faciale de Parry et Romberg [2], à la maladie de Jessner-Kanoff [60] et au syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter [6]. L'hypothèse borrelienne dans la pathogénie de ces entités a soit été infirmée (par exemple : granulome annulaire), ou alors n'a jamais été confirmée. Le lien entre l'infection borrelienne et ces différentes entités - si tant est qu'il existe - ne concerne en tout état de cause qu'une minorité de malades.

La véritable discussion au cours des dernières années concerne le rôle des borrelies dans la survenue des morphées et des lichens scléreux. En effet, depuis le milieu des années 1980, la responsabilité des *Borrelia* dans la survenue de ces dermatoses a été de nombreuses fois affirmée puis infirmée [38, 86]. Une partie du moins de cette controverse pourrait résulter de concepts nosologiques différents. Il se pourrait en effet que certaines ACA aient été confondues avec des morphées ou des lichens scléreux, car les tableaux anatomocliniques peuvent parfois être proches. Si on tient compte exclusivement des études ayant utilisé une recherche d'acide désoxyribonucléique (ADN) borrelien dans les lésions et non des études sérologiques, trop aléatoires, les résultats restent contradictoires [24, 29, 31, 54, 62, 65, 90]. La plupart des études européennes et américaines éliminent un lien entre l'infection à *Borrelia* et les morphées ou le lichen scléreux [24, 29, 54, 62, 90]. Il semble néanmoins que certaines espèces de borrelies, en particulier *B. afzelii* et *B. garinii* puissent être responsables de morphées et de lichens scléreux en Allemagne et au Japon [31]. Le débat reste encore ouvert et dans notre expérience nous n'avons jamais pu mettre en évidence la présence de borrelies par amplification génique ou culture dans des lésions de morphées en Alsace.

La survenue d'un lymphome cutané d'immunophénotype B et exceptionnellement T peut compliquer l'évolution des ACA, et par



extension, l'évolution des infections chroniques à *Borrelia* [10, 18, 32, 41]. Il s'agit d'immunocytome, de lymphome de la zone marginale, de lymphome B à grandes cellules ou de lymphome folliculaire [18]. Ces lymphomes présentent une certaine analogie avec certains lymphomes des muqueuses (MALT-lymphomas), induits par une stimulation antigénique continue par *Helicobacter pylori*. La présence continue de *Borrelia* dans la peau pourrait être responsable de la stimulation, l'activation, puis l'autonomisation de certains clones lymphocytaires [18]. La recherche de *Borrelia* dans les lymphomes B primitivement cutanés est de fait toujours indiquée, d'autant plus que certains auteurs ont rapporté une guérison sous antibiothérapie [41]. Ces lymphomes seraient peu agressifs et répondent parfois favorablement aux injections intralésionnelles d'interféron si l'antibiothérapie s'est soldée par un échec [41].

Manifestations extradermatologiques

Il n'est pas possible de traiter les manifestations extradermatologiques de la borréliose européenne dans cette revue. D'autres revues générales peuvent être consultées à ce sujet [20, 61, 70, 74]. Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes [75]. Il s'agit surtout de monoarthrites ou d'oligoarthrites des grandes articulations qui évoluent par poussées récurrentes brèves. Les manifestations neurologiques à type de paralysie faciale ou de méningoradiculite sont également fréquentes en Europe [33]. L'apparition brutale d'un bloc auriculoventriculaire de haut degré chez un sujet sans cardiopathie préalable doit également faire évoquer le diagnostic en zone d'endémie [73]. Les manifestations oculaires des borrélioses sont multiples [44] : conjonctivite, kératite, uvéite, rétinite.

En l'absence des signes cutanés spécifiques, le diagnostic des atteintes extradermatologiques repose sur les critères européens de la maladie (tableau I) [72].

Prévention et traitement

PRÉVENTION

Certaines précautions permettent de se protéger contre des morsures de tiques. Ainsi, le port d'habits couvrants et l'utilisation de repellents sont des mesures simples à mettre en application, bien que leur efficacité n'ait pas été scientifiquement évaluée. Les tiques s'accrochent aux habits et cherchent un endroit propice pour mordre dans un deuxième temps. Il est donc utile, après une promenade, de changer d'habits avant de monter en voiture, car c'est à ce moment que la tique mord le plus souvent. Le risque de transmission des borrélioses augmente avec la durée de contact de la tique avec son

hôte. Ce risque devient important lorsque ce délai dépasse 48 heures [20]. De fait, l'inspection systématique de tout le tégument après chaque potentielle exposition en zone d'endémie (randonnée, promenade) et l'extraction rapide de la tique permettent de réduire le risque de transmission de la maladie. La meilleure manière d'extraire une tique consiste à l'attraper par une pince et à effectuer des mouvements de rotation alternatifs tout en la soulevant hors de la peau. En cas de difficulté, elle peut également être facilement extraite par « *punch* »-biopsie, en utilisant un trépan de 4 mm. Il n'existe pas encore de vaccin commercialement disponible, ce qui serait évidemment la méthode de prévention idéale pour les sujets exposés. Néanmoins, deux études récentes utilisant comme vaccin une protéine de surface de *Borrelia* (OspA) ont donné des résultats encourageants [69, 79], ce qui laisse espérer qu'un vaccin efficace sera disponible dans les années à venir. Les résultats de ces études réalisées aux États-Unis, où existe exclusivement *B. burgdorferi* sensu stricto, ne peuvent toutefois pas être extrapolés en Europe où coexistent les trois espèces de *Borrelia* [64]. Par ailleurs, l'infection naturelle à *Borrelia* n'est pas immunisante, et un sujet peut ainsi faire plusieurs érythèmes de Lipschütz par exemple.

La plupart des experts s'accordent sur le fait que l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée après une morsure de tique [30, 50, 61, 68]. Une explication au malade est suffisante, insistant notamment sur l'érythème migrant qui survient le plus souvent à l'endroit de la morsure de tique et qui doit donc être surveillé. De même, la pratique d'un sérodiagnostic après morsure de tique est inutile et coûteuse [30].

TRAITEMENT

Le traitement de l'érythème migrant a été correctement évalué par de nombreuses études prospectives randomisées. Les schémas thérapeutiques sont en revanche plus empiriques et reposent essentiellement sur des études rétrospectives pour le LB et l'ACA, en raison de leur rareté relative.

Toutes les manifestations cutanées des borrélioses peuvent être traitées par la doxycycline, qui reste l'antibiotique de référence. Le schéma simple suivant : doxycycline deux fois 100 mg/j pendant 3 semaines est actif sur l'EM, le LB et l'ACA [20, 61]. L'amoxicilline trois fois 500 mg/j pendant 21 jours est un autre traitement habituellement efficace [20, 61]. Toutefois, à efficacité identique, il est préférable de choisir la doxycycline plutôt que l'amoxicilline dont les effets indésirables, notamment immunoallergiques, sont plus fréquents. L'amoxicilline n'est le premier choix que chez l'enfant de moins de 10 ans, à cause des problèmes dentaires avec les tétracyclines. Pour l'érythème migrant, un traitement de 14 jours est suffisant, bien que certains auteurs considèrent qu'une durée de traitement de 3 semaines confère une meilleure protection contre les complications tardives de la maladie [14].

Tableau I. – Critères européens du diagnostic de borréliose [72].			
Entité	Définition clinique	Examens biologiques nécessaires	Examens biologiques facultatifs
Neuroborréliose précoce	Méningoradiculite hyperalgique avec ou sans atteinte d'un nerf crânien. Chez l'enfant, principalement méningite, paralysie faciale isolée unilatérale (parfois bilatérale) ou atteinte d'un autre nerf crânien	Lymphocytose du LCR Production intrathécale d'anticorps spécifiques <sup>(1)</sup>	Bande oligoclonale spécifique dans le LCR Changement significatif du taux d'anticorps Culture de <i>Borrelia</i> à partir du LCR
Neuroborréliose chronique	Très rare. Encéphalite chronique, encéphalomyélite, méningoencéphalite, radiculomyélite	Lymphocytose du LCR Production intrathécale d'anticorps spécifique <sup>(1)</sup> IgG sérique spécifique	Bande oligoclonale spécifique dans le LCR
Arthrite borrélienne	Arthrite récurrente brève avec épisode de fluxion touchant une ou quelques grandes articulations, évoluant parfois vers une arthrite chronique	Taux élevé d'anticorps (IgG) sérique spécifique	Culture de <i>Borrelia</i> à partir du liquide ou du tissu synovial
Cardite borrélienne	Bloc auriculoventriculaire (II, III) d'installation brutale, troubles du rythme, parfois myo- ou pancardite	Changement significatif du taux d'anticorps (IgG)	Culture de <i>Borrelia</i> à partir de biopsie endocardique

(1) L'étude de la production intrathécale d'anticorps se fait en comparant un échantillon sérique et un échantillon de LCR prélevé simultanément. En cas de neuroborréliose très précoce, il peut ne pas encore y avoir de production intrathécale d'anticorps. LCR : liquide céphalo-rachidien ; Ig : immunoglobulines.

D'autres traitements ont prouvé leur efficacité dans des études randomisées. Ainsi, le céfuroxime (Zinnat®, Cépazine®) à une dose de deux fois 500 mg/j pendant 20 jours semble aussi efficace que la doxycycline sur le traitement de l'érythème migrant et la prévention des complications tardives de la maladie [47]. Il en est de même avec la phénoxyméthylpénicilline (Oracilline® ou Ospen®), à raison de trois fois 1 million d'U/j pendant 14 à 21 jours [14, 84]. L'azithromycine (Zithromax®) permet de raccourcir la durée du traitement de l'érythème migrant à 5 jours (1 g le premier jour, puis 500 mg/j pendant 4 jours) [80], mais confère une moins bonne protection contre les complications de la maladie [46]. Aucun de ces traitements ne confère une protection complète contre les complications, notamment articulaires et neurologiques, de la maladie. Des échecs cliniques après traitement, parfois prouvés par la mise en évidence de borrélias vivantes par culture, ont été documentés [80].

Le traitement du LB a été moins bien évalué. La doxycycline reste l'antibiotique de référence, l'amoxicilline et l'azithromycine sont des

alternatives possibles [81]. La phénoxyméthylpénicilline semble en revanche moins efficace [81].

Enfin, en ce qui concerne l'ACA, la durée du traitement antibiotique semble plus importante que le choix de la molécule [3]. Une durée d'antibiothérapie de 30 jours est indiquée dans cette situation. La doxycycline est ici encore l'antibiotique de référence.

La ceftriaxone intraveineuse ou intramusculaire, qui est le traitement de référence des formes graves de la maladie, notamment des formes neurologiques, est peu utilisée pour le traitement des manifestations dermatologiques. Elle n'est pas plus efficace dans les formes précoces de la maladie mais elle coûte plus cher que le traitement par doxycycline [21, 28]. La grossesse représente ici une exception. En effet, la ceftriaxone (Rocéphine®) deux fois 1g/j pendant 14 jours, est l'antibiotique le mieux évalué dans le traitement des borrélioses contractées pendant la grossesse [52], bien que son utilisation soit déconseillée selon le dictionnaire Vidal® dans cette situation.

## Références

- [1] Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 401-410
- [2] Abele DC, Bedinfield RB, Chandler FW, Given KS. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome) and borreliosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 531-533
- [3] Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 1996 ; 24 : 85-87
- [4] Afzelius A. Verhandlungen des dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. *Arch Dermatol Syph* 1910 ; 101 : 405-406
- [5] Anonyme. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 207-225
- [6] Arnett FC. The Lyme spirochete: another cause of Reiter's syndrome? *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 1182-1184
- [7] Asbrink E, Olson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients: a comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985 ; 65 : 43-52
- [8] Baranton G, Assous M, Postic D. Trois espèces bactériennes associées à la borréliose de Lyme. Conséquences cliniques et diagnostiques. *Bull Acad Natl Méd* 1992 ; 176 : 1075-1086
- [9] Baranton G, Postic D, Saint-Giron I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov. and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992 ; 42 : 378-383
- [10] Bataille AC, Lipsker D, Walther S, Cribier B, Grosshans E. Lymphome cutané T non épidermotrope sur acrodermatite chronique atrophique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 (suppl) : 140
- [11] Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 48-51
- [12] Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 1992 ; 30 : 359-361
- [13] Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1319-1324
- [14] Breier F, Kuntz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three week treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996 ; 24 : 69-72
- [15] Buechner SA, Ruffli T, Erb P. Acrodermatitis chronica atrophicans: a chronic T-cell-mediated immune reaction against *Borrelia burgdorferi*? *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 399-405
- [16] Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982 ; 216 : 1317-1319
- [17] Canica MM, Nato F, Dumerle L, Mazie JC, Baranton G, Postic D. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 441-448
- [18] Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997 ; 24 : 457-461
- [19] Christmann D. Maladies infectieuses transmises par les tiques en Europe. *J Med Strasbourg* 1991 ; 22 : 70-72
- [20] Cribier B, Lipsker D. Borréliose de Lyme. *Nouv Dermatol* 1993 ; 12 : 622-638
- [21] Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 289-294
- [22] De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of Spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol* 1987 ; 23 : 261-267
- [23] De Koning J, Tazelaar DJ, Hoogkamp-Korstanje JA, Elema JD. Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 23-32
- [24] Dillon WJ, Saed GM, Fivenson DP. *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 617-620
- [25] Doby JM, Lemble C, Bigaignon G, Kremer M, Rolland C, Lambert MC. *Borrelia burgdorferi*, agent des spirochètes à tiques (maladie de Lyme et autres formes cliniques) chez *Ixodes ricinus* (acari : Ixodidae) en Alsace. Recherche chez 2 223 tiques. *Bull Soc Fr Parasitol* 1990 ; 8 : 339-350
- [26] Duncan LM, Leboit PE. Are primary cutaneous immunocytoma and marginal zone lymphoma the same disease? *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1368-1372
- [27] Eberst E, Grosshans E. L'acrodermatite chronique atrophique ou maladie de Pick-Herxheimer. *Méd Hyg* 1977 ; 35 : 1633-1641
- [28] Eckman MH, Steere AC, Kalish RA, Pauker SG. Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 357-363
- [29] Fan W, Leonardi CL, Penneys NS. Absence of *Borrelia burgdorferi* in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 682-684
- [30] Fix AD, Strickland GT, Grant J. Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy. *JAMA* 1998 ; 279 : 206-210
- [31] Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange R et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 41-44
- [32] Garbe C, Stein H, Gollnick H, Taud W, Orfanos CE. Kutanes B-Zell-Lymphom bei chronischer *Borrelia burgdorferi*-Infektion. Bericht über zwei Fälle und Literaturübersicht. *Hautarzt* 1988 ; 39 : 717-726
- [33] Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 691-702
- [34] Garin C, Bujadoux D. Paralysie par les tiques. *J Med Lyon* 1922 ; 77 : 765-767
- [35] Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1270-1274
- [36] Halkier-Sorensen L, Kragballe K, Hansen K. Antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum in patients with scleroderma, granuloma annulare and porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 116-119
- [37] Heid E, Grosshans E. Le problème d'une infiltration lymphocytaire dermique en apparence non spécifique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1285-1287
- [38] Hoesly JM, Mertz LE, Winkelmann RK. Localized scleroderma (morphea) and antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 455-458
- [39] Horst H. Morbidität durch Lyme-Borreliose in Niedersachsen. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 1990 ; 63 : 32-36
- [40] Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, Javier RM, Piémont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 736-745
- [41] Küttling B, Bonsmann G, Metzke D, Luger TA, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 311-314
- [42] Le Coz C, Braeken C, Caille A, Ranque S, Kremer M, Grosshans E. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 273-274
- [43] Leflèche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. Characterization of *Borrelia lusitanae* sp. nov. by 16S ribosomal DNA sequence analysis. *Int J Syst Bacteriol* 1997 ; 47 : 921-925
- [44] Lesser RL. Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995 ; 98 : 60-62
- [45] Lipschütz B. Über eine seltene Erythemform (erythema chronicum migrans). *Arch Dermatol Syph* 1913 ; 118 : 349-356
- [46] Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 785-791
- [47] Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 661-667
- [48] Lyme disease United States 1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994 ; 43 : 564-572
- [49] Lyme disease United States 1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995 ; 44 : 459-462
- [50] Magid DA, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 534-541
- [51] Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 490-498
- [52] Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterki-Rigler S, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 788-793
- [53] Marconi RT, Liveris D, Schwartz I. Identification of novel insertion elements, restriction fragment length polymorphism patterns, and discontinuous 23S rRNA in Lyme disease spirochetes: phylogenetic analysis of rRNA genes and their intergenic spacers in *Borrelia japonica* sp. nov. and genomic group 21038 (*Borrelia andersoni* sp. nov.) isolates. *J Clin Microbiol* 1995 ; 33 : 2427-2434
- [54] Meis JF, Koopman R, Van Bergen B, Pool G, Melchers W. No evidence for relation between *Borrelia burgdorferi* infection and old lesions of localized scleroderma (morphea). *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 386-387
- [55] Perez-Eid C, Pichon B, Zhioua E, Tremel N, Villeret R, Deruaz D et al. La borréliose de Lyme, maladie émergente liée à l'environnement. *Bull Acad Natl Méd* 1998 ; 182 : 267-283
- [56] Picken RN, Cheng Y, Strle F, Cimperman J, Marasoin V, Lotric-Furlan S et al. Molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Slovenia revealing significant differences between tick and human isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; 15 : 313-323

[57] Picken RN, Strle F, Picken MM, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S et al. Identification of three species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii*) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 110 : 211-214

[58] Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J Invest Dermatol* 1997; 108 : 92-97

[59] Postic D, Belfaiza J, Isogai E, Saint-Girons I, Grimont PA, Baranton G. A new genomic species in *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolated from Japanese ticks. *Res Microbiol* 1993; 144 : 467-473

[60] Rabb DC, Leshner JL Jr, Chandler FW. Polymerase chain reaction confirmation of *Borrelia burgdorferi* in benign lymphocytic infiltrate of the dermis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 : 267-268

[61] Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114 : 472-481

[62] Ranki A, Aavik E, Peterson P, Schauman K, Nurmilaakso P. Successful amplification of DNA specific for Finish *Borrelia burgdorferi* isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. *J Invest Dermatol* 1994; 102 : 339-345

[63] Rijlaarsdam JU, Willemze R. Diagnostic et classification des pseudolymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénérol* 1993; 120 : 100-106

[64] Samsoen M, Jaulhac B, Lipsker D. Premiers pas vers des vaccins recombinants contre la maladie de Lyme. *Nouv Dermatol* 1998; 17 : 637-638

[65] Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kölmel HW, Orfanos CE, Gollnick H. Further evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. *J Invest Dermatol* 1993; 100 : 717-720

[66] Schwartz I, Wormser GP, Schwartz JJ, Cooper D, Weisensee P, Gazumyan A et al. Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions. *J Clin Microbiol* 1992; 30 : 3082-3088

[67] Scrimanti RJ. Erythema chronicum migrans. *Arch Dermatol* 1970; 102 : 104-105

[68] Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1769-1773

[69] Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R et al. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. *N Engl J Med* 1998; 339 : 216-222

[70] Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche TR. Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329 : 936-947

[71] Stanek G, Konrad K, Jung M, Ehringer H. Shulman syndrome, a scleroderma subtype caused by *Borrelia burgdorferi*? *Lancet* 1987; 1 : 14-90

[72] Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108 : 741-747

[73] Steere AC. Lyme carditis: cardiac abnormalities in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980; 93 : 8-16

[74] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321 : 586-596

[75] Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 1997; 81 : 179-194

[76] Steere AC, Boderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick-vector. *Am J Epidemiol* 1978; 108 : 312-321

[77] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR et al. Lyme arthritis : an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20 : 7-17

[78] Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107 : 725-731

[79] Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339 : 209-215

[80] Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24 : 64-68

[81] Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection* 1996; 24 : 80-84

[82] Strle F, Picken RN, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S et al. Clinical findings for patients with Lyme borreliosis caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato with genotypic and phenotypic similarities to strain 25015. *Clin Infect Dis* 1997; 25 : 273-280

[83] Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992; 20 : 201-206

[84] Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 : 543-550

[85] Szer IS, Taylor E, Steere AC. The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 1991; 325 : 159-163

[86] Vaillant L, Goudeau A. Localized scleroderma is not a *Borrelia burgdorferi* infection in France (letter). *Dermatology* 1992; 184 : 286

[87] Vandam AP, Kuiper H, Vos K, Widjokusumo A, Dejongh BM, Spanjaard L et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17 : 708-717

[88] Wang GQ, Vandam AP, Leflèche A, Postic D, Peter O, Baranton G et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia valaisiana* sp. nov. (*Borrelia* genomic groups Vs116 and M19). *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47 : 926-932

[89] Welsch J, Pretzman C, Postic D, Saint Girons I, Baranton G, Mc, Clelland M. Genomic fingerprints by arbitrarily primed polymerase chain reaction resolves *Borrelia burgdorferi* into three distinct phyletic groups. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42 : 370-377

[90] Wienecke R, Schlüpen EM, Zöling N, Neubert U, Meurer M, Volkenandt M. No evidence for *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in lesions of localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 1995; 104 : 23-26



# Manifestations cutanées des infections bactériennes systémiques

N Fouchard  
P Saiag

**Résumé.** – Parmi les manifestations cutanées des infections bactériennes systémiques, on distingue : les signes cutanés résultant de la dissémination bactériémique ou septicémique d’une bactérie dans l’organisme, des bactériémies ou manifestations systémiques secondaires à une infection à porte d’entrée cutanée. Dans ce chapitre, nous nous sommes principalement intéressés à la première situation. Divers mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la survenue des métastases septiques cutanées : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), invasion et/ou obstruction bactérienne directe, vascularite par formation de complexes immuns, embolies septiques d’une endocardite, action de toxines bactériennes... De ces différents mécanismes résultent deux principaux groupes de lésions cutanées : les métastases cutanées septiques « vraies » permettant un diagnostic clinique et surtout bactériologique (via la pratique de prélèvements locaux) et les lésions cutanées aseptiques ne permettant qu’une orientation diagnostique clinique mais souvent précieuse. Les infections à bactéries à Gram positif et à Gram négatif ayant une expression cutanée, les plus fréquemment rencontrées en pratique médicale courante, sont développées dans ce chapitre.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Il faut distinguer les manifestations cutanées résultant de la dissémination bactériémique ou septicémique d’une bactérie dans l’organisme, des bactériémies ou manifestations systémiques secondaires à une infection à porte d’entrée cutanée. Au cours de ce travail, nous nous sommes principalement intéressés à la première situation, la seconde étant résumée dans le tableau I. Les manifestations cutanées associées aux septicémies résultent de mécanismes physiopathologiques variés :

- CIVD (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* spp, entérobacilles Gram négatifs) [23] ;
- invasion vasculaire directe et obstruction par certaines bactéries (*Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rickettsia* spp) ;
- vascularite par formation de complexes immuns (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*) ;
- endocardite avec embolies septiques (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp) ;
- action de toxines bactériennes (*staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS], *toxic shock syndrome* [TSS], scarlatine) [10, 14, 15].

La pathogénicité d’une bactérie est liée d’une part à son pouvoir invasif, d’autre part à ses propriétés toxigéniques. Quelques espèces bactériennes ne sont pathogènes que par leur seul pouvoir invasif (*Pneumococcus* via une résistance à la phagocytose) ; à l’inverse, d’autres espèces n’agissent que par le biais de production de toxines (*Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*,

Tableau I. – Bactéries impliquées dans les infections cutanées.

Bactériémie avec localisations cutanées septiques	
Bactéries à Gram positif	- <i>Staphylococcus aureus</i>
	- <i>Streptococcus</i> groupe A
	- endocardite aiguë bactérienne ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , groupes A et D)
	- <i>Listeria monocytogenes</i>
	- <i>Clostridium</i> spp
Bactéries à Gram négatif	- <i>Neisseria meningitidis</i>
	- <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	- <i>Salmonella typhi</i>
	- <i>Brucella</i> spp
	- <i>Haemophilus influenzae</i>
	- <i>Streptobacillus moniliformis</i>
	- <i>Pseudomonas pseudomallei</i> (mélioirose)
	- <i>Bartonella bacilliformis</i>
Bactériémie ou manifestations systémiques au cours d’infections à porte d’entrée cutanée	
Bactéries à Gram positif	- <i>Streptococcus</i> groupe A
	- <i>Staphylococcus aureus</i>
	- <i>Clostridium tetani</i>
	- <i>Leptospira interrogans</i>
Bactéries à Gram négatif	- <i>Yersinia pestis</i>
	- <i>Francisella tularensis</i>
	- <i>Streptobacillus moniliformis</i>
	- <i>Brucella</i> spp
	- <i>Pseudomonas pseudomallei</i>

*Clostridium perfringens*). Toutefois, la plupart des infections bactériennes résultent des deux mécanismes pathogènes, invasif et toxigénique (*Streptococcus*/ scarlatine) ; parfois, les mécanismes restent obscurs. Les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*, *Brucella melitensis*...) possèdent des endotoxines, macromolécules lipopolysaccharidiques, qui font partie intégrante de la paroi bactérienne ; la rupture de la membrane bactérienne est nécessaire à leur libération. Leur toxicité est liée à la fraction lipidique, alors que leurs déterminants antigéniques sont portés par la fraction polysaccharidique. Deux cytokines, produites par les macrophages

Nathalie Fouchard : Praticien hospitalier, service de dermatologie, hôpital F-Quesnay, 78201 Mantes-La-Jolie cedex, France.  
Philippe Saiag : Chef de service de dermatologie hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt cedex, France.

activés par le complexe lipopolysaccharidique, jouent un rôle toxique et pro-inflammatoire majeur : *tumor necrosis factor* (TNF) et interleukine 1 (IL1). Le TNF est un pyrogène endogène via son action sur les centres hypothalamiques. Il stimule la sécrétion d'autres cytokines par les macrophages : IL1 (également pyrogène), IL6 et IL8 (activateur du chimiotactisme des leucocytes). Il augmente la synthèse hépatique du fibrinogène et active le système de coagulation via un effet sur l'endothélium vasculaire ; il diminue la pression artérielle et la perfusion tissulaire en réduisant la contractilité myocardique et en relâchant le muscle lisse. Le complexe lipopolysaccharidique stimule directement la sécrétion d'IL1 par les macrophages. L'IL1 a également un effet procoagulant sur l'endothélium vasculaire, stimule l'adhésion leucocytaire et la prolifération lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> et B [22].

## Infections à bactéries à Gram positif

### ENDOCARDITE BACTÉRIENNE

#### ■ Endocardite subaiguë (*Streptococcus viridans* et groupe non-A) [7, 21, 22]

Les manifestations cutanées sont liées à des phénomènes emboliques (fibrineux ou septiques) ou à une vascularite. Les pétéchies, maculopapules purpuriques ne blanchissant pas à la vitropression, sont fréquentes (20 à 40 % cas) ; elles prédominent aux extrémités ou à la partie supérieure du thorax. Une atteinte muqueuse est habituelle (conjonctivale, palatine). Après une phase d'accentuation, elles pâlisent en quelques jours. Histologiquement, elles correspondent à une inflammation des petits vaisseaux dermiques avec prolifération endothéliale, infiltrat cellulaire périvasculaire et phénomènes hémorragiques. Les hémorragies sous-unguéales en « flammèches », situées au tiers moyen de l'ongle, sont très fréquemment évocatrices d'endocardite subaiguë (d'autres étiologies sont à éliminer : syndrome des antiphospholipides, hyper-éosinophilie...), les hémorragies d'origine traumatique étant habituellement plus distales. Les nodosités (ou faux panaris) d'Osler sont observées dans 10 à 25 % des cas : il s'agit de nodules de petite taille, érythémateux, sensibles, qui siègent à la pulpe des doigts et orteils, sur les éminences thénar et hypothénar, voire sur les bras (fig 1). Ils surviennent par poussées, transitoires (12 à 24 heures à quelques jours), peuvent desquamer mais ne s'ulcèrent pas. Leur origine embolique dans le cas de l'endocardite subaiguë (contrairement à l'endocardite aiguë) n'est pas démontrée, l'analyse histologique ne révélant qu'une turgescence endothéliale et un infiltrat inflammatoire périvasculaire sans microembolies bactériens ou fibrineux. Les placards de Janeway sont des nodosités hémorragiques, plus rarement des placards érythémateux, indolores, situés sur les paumes et plantes, rarement observés dans l'endocardite subaiguë (à l'inverse de l'endocardite aiguë). Histologiquement, ils correspondent à des microabcès dermiques, avec infiltrat péri-capillaire à polynucléaires neutrophiles et phénomènes d'extravasation d'hématies.

#### ■ Endocardite aiguë (*Staphylococcus aureus*) [7, 22]

Les manifestations cutanées, observées dans environ 30 % des cas, regroupent pustules, abcès sous-cutanés, placards purpuriques



1 Faux panaris d'Osler au cours d'une endocardite subaiguë.

centrés par une zone blanchâtre, purulente. L'aspiration à l'aiguille de cette zone centrale met en évidence des amas de cocci à Gram positif au sein d'un infiltrat inflammatoire polymorphe. Plus rarement, des nodules sous-cutanés, fermes, recouverts d'une peau érythémateuse, habituellement localisés au tronc, surviennent dans un contexte subfébrile. Ils évoquent des lésions de panniculite (type Weber-Christian). Les hémocultures sont souvent négatives dans ce contexte, bien qu'il s'agisse probablement de métastases septiques ; l'analyse histologique révèle un infiltrat inflammatoire non spécifique, la mise en culture d'un nodule permet l'isolement d'un *Staphylococcus aureus*.

### STREPTOCOCCIES (GROUPE A)

#### ■ Scarlatine [22]

La scarlatine est une éruption diffuse liée à la production d'une toxine érythrogène par un streptocoque du groupe A, d'origine pharyngée, porteur d'un bactériophage lysogénique. Trois toxines érythrogènes immunologiquement distinctes (types A, B et C) seraient produites par 90 % des souches de streptocoque A. Actuellement, le type B, parfois associé au type C, serait responsable de la majorité des cas de scarlatine. Les anticorps antitoxiques (spécifiques de type) étant protecteurs, les rares cas de scarlatine récidivante chez un même sujet ne sont explicables que par infection par deux souches streptococciques productrices de toxine d'un type immunologique distinct. La scarlatine survient habituellement chez l'enfant âgé de 2 à 10 ans, rarement chez l'adulte. Après une incubation de 2 à 4 jours, une pharyngite fébrile (souvent 39-40 °C) apparaît, parfois associée à un cortège fonctionnel avec nausées, vomissements, céphalées, malaise, douleurs abdominales, frissons. La fièvre atteint son acmé à la 48<sup>e</sup> heure, puis se normalise progressivement en 5 à 6 jours. L'éruption apparaît 24 à 48 heures après les signes pharyngés, sous la forme d'un énanthème et d'un exanthème. Les signes muqueux associent une rougeur pharyngée et une angine érythématopultacée. Des adénopathies sous-mandibulaires bilatérales sont palpables. Après un stade saburral initial, la langue prend un aspect « framboisé » lié à une hypertrophie érythémateuse des papilles. Parfois, un purpura pétéchial du palais mobile est noté. L'exanthème débute au cou puis s'étend rapidement au tronc, enfin aux extrémités : il est diffus à la 36<sup>e</sup> heure, respectant visage, paumes et plantes. L'érythème est constitué de micropapules mesurant 1 à 2 mm de diamètre, donnant un aspect rugueux au toucher ; il prédomine aux grands plis inguinaux, axillaires, des coudes et à l'abdomen, de même qu'aux zones de pression (fesses). Des variantes, vésiculeuse (sudamina miliaire), purpurique ou infraclinique (érythème du tronc), sont possibles. L'évolution se fait vers une desquamation en 5 à 6 jours, débutant au visage (oreilles +++), puis s'étendant au tronc, enfin aux extrémités où elle prend un aspect en larges lambeaux. Cette desquamation permet parfois un diagnostic rétrospectif dans les formes paucisymptomatiques. Une polyadénopathie et une splénomégalie sont parfois observées. Les examens biologiques révèlent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, puis une discrète éosinophilie (5 à 10 % des cas). Le prélèvement de gorge met en évidence un streptocoque du groupe A. L'élévation des antistreptolysines O (ASL O) peut aider au diagnostic rétrospectif. Le diagnostic différentiel se discute avec les autres éruptions scarlatiniformes : infections à *Staphylococcus aureus* producteur d'exfoliatine (groupe phagique II), TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin 1*), exanthème subit (ou 5<sup>e</sup> maladie, lié à *Human herpes virus 6*), rubéole, mononucléose infectieuse, toxidermies médicamenteuses... Le traitement fait appel à une antibiothérapie antistreptococcique (pénicilline).

Les streptococcémies de groupe A surviennent volontiers sur terrain prédisposant, notamment chez les sujets toxicomanes [16] ou, en dehors de ce contexte, chez les individus ayant une pathologie ou une immunodépression sous-jacente. Les infections nosocomiales ne sont pas rares et semblent liées à un pronostic péjoratif [2].

### ■ **Choc toxique streptococcique (ou toxic shock-like syndrome due to group A streptococci)** [22]

Un défaillance aiguë multiviscérale ressemblant au choc toxique staphylococcique (TSST-1) peut survenir lors d'infections à streptocoque du groupe A (sérotipe M-1). Le foyer infectieux initial est habituellement une cellulite ou une fasciite nécrosante [20]. Le tableau associe hypotension artérielle, frissons, fièvre, tachycardie, myalgies, troubles psychiques et signes de défaillance multiviscérale (troubles gastro-intestinaux, insuffisance rénale, détresse respiratoire). Un érythème localisé, souvent au visage, est présent mais ne diffuse pas et n'évolue pas vers la desquamation (ce qui le différencie de la scarlatine). Les hémocultures sont généralement négatives dans ce tableau d'origine toxinique. Le choc toxique streptococcique serait lié à une résurgence de souches streptococciques productrices d'exotoxine de type A, plus rarement de types B et C, ces dernières étant plutôt responsables de tableaux scarlatiniformes.

### ■ **Purpura fulminans** [22, 23]

Le purpura fulminans est un tableau rare, correspondant à une nécrose hémorragique cutanée aiguë, habituellement fatale, survenant dans les suites d'infections bactériennes variées d'origine streptococcique (groupe A), staphylococcique, pneumococcique [4], ou méningococcique, plus exceptionnellement virale (varicelle). Le purpura fulminans est la traduction de phénomènes hémorragiques liés à une activation aiguë du système de coagulation avec consommation excessive des protéines de coagulation, et fibrinolyse accrue. Le mécanisme déclenchant de cette coagulopathie reste mal compris : une anomalie de la coagulation pourrait jouer un rôle (déficit acquis en protéine C ou S) ? Il en résulte une thrombopénie, une diminution des taux de prothrombine (facteur II), de fibrinogène (facteur I), de proaccélérine (facteur V), et de facteur antihémophilique VIII, une augmentation du taux de plasminogène et des produits de dégradation de la fibrine (liée à la fibrinolyse secondaire). Le tableau clinique associe fièvre, frissons, et des placards violacés, ecchymotiques, à contours géographiques, symétriques, prédominant aux extrémités et aux zones de pression, mais pouvant atteindre également les lèvres, les oreilles, le nez et le tronc. Des bulles hémorragiques peuvent apparaître sur ces zones ecchymotiques. Une évolution fulgurante vers la gangrène, notamment des doigts, est possible. Des signes de défaillance hémodynamique surviennent rapidement en 48 à 72 heures : tachycardie, hypotension, avec vasoconstriction périphérique réflexe aggravant l'ischémie distale. Les examens biologiques associent une polynucléose, une thrombopénie, une baisse des facteurs I, II, V, VII, VIII de la coagulation et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine. L'histologie cutanée, lorsqu'elle est pratiquée, révèle une occlusion des artéioles par des thrombi fibrineux, avec infiltrat inflammatoire dense à polynucléaires neutrophiles cernant les foyers de nécrose. Aucune bactérie n'est mise en évidence. Le traitement repose avant tout sur la mise en route d'une antibiothérapie adaptée. En cas de saignement important, la transfusion de plaquettes et de facteurs de la coagulation peut être indiquée, voire la prescription d'héparinothérapie pour limiter la coagulation intravasculaire. Malgré ces mesures thérapeutiques, la mortalité reste dramatiquement élevée. Chez les patients survivants, l'amputation d'extrémités et/ou l'excision-greffe de zones nécrosées peut s'avérer nécessaire.

### STAPHYLOCOCCIES (SSSS, TSS)

Les bactériémies et/ou septicémies à staphylocoque surviennent volontiers sur terrain favorisant : sujet âgé, affection cardiovasculaire ou rénale sous-jacente, chirurgie récente, toxicomanie, pathologie maligne sous-jacente... [9].

### ■ **Épidermolyse staphylococcique aiguë ou SSSS** [6, 21, 22]

L'épidermolyse staphylococcique aiguë est liée à la production d'exotoxines (de type A et B) par une souche de *Staphylococcus*



2 Syndrome de Lyell staphylococcique ou SSSS chez une petite fille de 3 ans.

*aureus* appartenant le plus souvent au groupe phagique II (plus rarement I et III). Elle survient habituellement chez le nouveau-né (syndrome de Ritter) ou le jeune enfant, parfois chez l'enfant plus âgé, rarement chez l'adulte et alors sur terrain particulier, chez l'insuffisant rénal, le patient immunodéprimé ou souffrant d'hémopathie. Elle débute brutalement par un érythème diffus scarlatiniforme, fébrile. En 12 à 24 heures, apparaît un décollement intraépidermique débutant dans la région médiofaciale, le cou et les grands plis, particulier par son caractère très superficiel se traduisant par un signe de Nikolsky positif et la survenue de larges bulles flasques à contenu clair se rompant rapidement, laissant alors le derme à nu et donnant une impression de « linge mouillé » (fig 2). Les muqueuses sont indemnes. Des troubles de la thermorégulation et hydroélectrolytiques suivent rapidement. L'infection initiale n'est pas toujours identifiée : cathéter, injection parentérale, infection de fistules artérioveineuses, abcès, arthrite septique... L'histologie révèle un clivage intraépidermique superficiel dans la couche granuleuse ; s'y associe une discrète réaction inflammatoire dermoépidermique. Sous traitement antibiotique (nafcilline ou oxacilline 50 à 100 mg/kg/24 heures chez le nouveau-né, 100 à 200 mg/kg/24 heures chez l'enfant, 6 à 10 g/24 heures chez l'adulte) et réanimation adaptés, la cicatrisation des lésions est obtenue rapidement en quelques jours et le pronostic est tout à fait favorable chez l'enfant ; à l'inverse, chez l'adulte, du fait du terrain sous-jacent débilisé, la mortalité est élevée.

### ■ **« Scarlatine » staphylococcique** [22]

La fièvre scarlatiniforme staphylococcique simule la forme streptococcique mais les signes muqueux sont généralement absents. Contrairement au SSSS, dont elle est considérée comme une forme clinique fruste, la formation de bulles n'a pas lieu ; toutefois, un discret signe de Nikolsky peut être observé. L'évolution se fait en 2 à 5 jours vers une desquamation initialement faciale, puis diffuse. La guérison survient en une dizaine de jours.

### ■ **Choc toxique staphylococcique (TSS)** [21, 22]

Le choc toxique staphylococcique est lié à la production d'une toxine TSST-1 par une souche de *Staphylococcus aureus*, plus rarement d'autres toxines (entérotoxine B ou C1). L'induction d'un état de choc serait liée à l'action synergique du TNF (dont la sécrétion serait stimulée par TSST-1) et de l'IL1. Le choc toxique staphylococcique a été particulièrement observé dans les années 1980 chez des femmes porteuses de tampons hygiéniques absorbants pendant leurs menstruations ; d'autres foyers staphylococciques (tissus mous, os, poumons) peuvent en être à l'origine. Le tableau clinique associe fièvre, hypotension artérielle, voire choc, et exanthème scarlatiniforme avec desquamation palmoplantaire retardée (1 à 2 semaines). D'autres signes tels un érythème pharyngé, une langue



« framboisée », une conjonctivite, une diarrhée, des vomissements, peuvent être précocement observés. Une défaillance multiviscérale, musculaire (myalgies, rhabdomyolyse), neurologique centrale (encéphalopathie toxique), rénale (insuffisance rénale), hépatique (augmentation des aspartate aminotransférase [ASAT] et bilirubine), hématologique (thrombopénie), apparaît. Une hyperleucocytose est habituelle. Le diagnostic différentiel se fait avec les exanthèmes scarlatiniformes (forme sévère de scarlatine, choc toxique streptococcique, SSSS), les toxidermies médicamenteuses, la maladie de Kawasaki, la méningococcémie. Le traitement fait appel à des mesures de remplissage vasculaire, au traitement du foyer infectieux initial, à une antibiothérapie antistaphylococcique adaptée (nafcilline intraveineuse 1 à 1,5 g/4 heures).

### AUTRES

Signalons les formes septicémiques exceptionnelles de maladie de rouget du porc, infection à *Erysipelotrix rhusiopathiae*, bacille à Gram positif responsable de l'érysipéloïde, favorisées par l'alcoolisme et l'immunodépression. Les signes cutanés sont évocateurs du diagnostic (érysipéloïde, macules érythémateuses ou érythématopurpuriques de grande taille [5 à 6 cm] et à centre clair, siègeant sur le tronc et les membres), confirmé par l'isolement du germe sur milieu spécial à partir de prélèvements sanguins et/ou cutanés. La complication majeure de ces formes est l'endocardite. Le traitement repose sur la pénicilline G intraveineuse [5].

## Infections à bactéries à Gram négatif

### MÉNINGOCOCCIES

#### ■ Méningococcémie aiguë/méningite [19, 21, 22]

Après une phase pseudogrippale, s'installent fièvre et syndrome méningé. Les manifestations cutanées sont habituellement purpuriques ; toutefois, des exanthèmes maculopapuleux, urticariens, peuvent s'observer. Le purpura est initialement pétéchiol, parfois centré par une zone grisâtre, vésiculeuse ; les lésions atteignent les extrémités et le tronc, plus rarement la face, les paumes et plantes et les muqueuses. Un tableau de gangrène hémorragique, proche du purpura fulminans, peut survenir, alors souvent associé à des signes de CIVD [23]. L'histologie cutanée révèle la présence de microthrombi de fibrine, d'une nécrose des parois vasculaires et d'hémorragies périvasculaires. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est notée dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR), ainsi qu'une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. La détection d'antigène soluble spécifique dans le LCR (à l'aide d'une technique d'agglutination sur latex) permet un diagnostic rapide. L'isolement du méningocoque est habituel dans le sang et le LCR, beaucoup plus inconstant à partir des lésions cutanées. Le principal diagnostic différentiel est l'endocardite aiguë à *Staphylococcus aureus* (cf supra), mais les lésions purpuriques ont alors un centre purulent, dont le prélèvement met en évidence des amas de cocci à Gram positif à l'examen direct et permet l'isolement du staphylocoque en culture. Le pronostic, en dehors de la forme fulminante, est excellent sous traitement antibiotique adapté.

#### ■ Méningococcémie chronique [21, 22]

C'est une infection rare, dont les manifestations sont souvent difficiles à reconnaître initialement. Il peut exister un fièvre aiguë inaugurale, puis le patient se plaint de myalgies diffuses, d'arthralgies, de céphalées, d'anorexie avec perte de poids. L'émergence simultanée d'un exanthème localisé et d'une fièvre, persistant quelques jours avant de régresser, sont caractéristiques de la maladie. La récurrence de cet exanthème fébrile évolue sur une période allant de quelques semaines à 6-8 mois. Les manifestations cutanées sont variables, habituellement localisées en regard d'une ou plusieurs articulations douloureuses ou d'une zone de pression.

La taille des lésions varie également (1 à 20 mm). Elles associent des lésions maculopapuleuses rosées (30 % des cas), des nodules - des membres inférieurs le plus souvent - simulant un érythème noueux, un purpura pétéchiol, des éléments purpuriques centrés par des vésicules ou des pustules, des macules hémorragiques cernées par une zone érythémateuse plus pâle (caractéristiques), des placards hémorragiques à centre bleu-gris, enfin des nodules hémorragiques dermiques profonds. Les autres signes sont pauvres (arthralgies ou arthrites modérées). Le risque est le passage vers une forme aiguë : septicémie, méningite, endocardite. L'histologie évoque une angéite leucocytoclasique (infiltrat inflammatoire polymorphe, périvasculaire). Le mécanisme des lésions serait allergique mais l'antigène responsable n'est pas identifié. Les hémocultures sont généralement positives lors des poussées et permettent alors le diagnostic. Les diagnostics différentiels regroupent les fièvres périodiques avec signes cutanés et articulaires : endocardite subaiguë bactérienne, maladie de Still, purpura rhumatoïde, listériose, érythème polymorphe, gonococcémie chronique. L'évolution peut être spontanément favorable mais l'absence de traitement fait encourir un risque de complications aiguës (cf supra). Le traitement antibiotique adapté permet une guérison dans 100 % des cas.

### SEPTICÉMIE À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PYOCYANIQUE) [21, 22]

La septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* survient sur terrain prédisposant : myélodysplasie, neutropénie, pathologie sous-jacente imposant une antibiothérapie antérieure, une corticothérapie générale ou une chimiothérapie antitumorale... Le patient est souvent déjà fébrile et neutropénique lorsque les manifestations cutanées apparaissent. Dans un contexte de céphalées, fièvre élevée, diarrhée, s'installent les signes cutanés évocateurs : vésiculobulles à contenu parfois hémorragique, ecthyma gangréneux (ulcération arrondie, indolore, à centre nécrotique ou surmonté d'une épaisse croûte noirâtre, à bords érythémateux indurés) habituellement localisé dans la région anogénitale ou axillaire [8], cellulite gangréneuse et/ou exanthème maculopapuleux ou nodulaire du tronc, roséoliforme (évoquant la fièvre typhoïde). Plus décalée dans le temps, la « cellulite nodulaire » est caractéristique d'infection septicémique à pyocyanique : les éléments sont inflammatoires (rouges, chauds), parfois fluctuants mais paraissent habituellement fermes car profondément enchâssés ; ils se situent au tronc et aux extrémités. Leur incision libère un contenu purulent. Le *Pseudomonas* est habituellement isolé dans toutes ces lésions et dans les hémocultures ; la mise en évidence à l'examen direct de bacilles à Gram négatif en grand nombre au sein de rares polynucléaires neutrophiles évoque une infection à pyocyanique. D'autres souches de *Pseudomonas* (*Xanthomonas maltophilia*) ont été isolées [3]. Le pronostic dépend essentiellement du terrain, souvent défavorable avec une mortalité élevée (80 %). Le traitement repose principalement sur une antibiothérapie adaptée ; l'association à des facteurs stimulant la multiplication des macrophages et neutrophiles (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF]) peut être utile chez les patients neutropéniques [1].

### FIÈVRE TYPHOÏDE - SALMONELLOSES [22]

Après 7 à 10 jours de fièvre élevée (avec pouls dissocié), apparaît l'éruption roséoliforme caractéristique dans un contexte de douleurs abdominales et de diarrhée. Des maculopapules rosées, mesurant 2 à 3 mm de diamètre, apparaissent à la face antérieure du thorax (10 à 20 éléments), rarement sur le dos ou les extrémités. Chaque élément persiste 3 à 4 jours ; plusieurs poussées surviennent durant 2 à 3 semaines en l'absence de traitement. D'autres manifestations cutanées, tels un erythema typhosum (exanthème maculopapuleux diffus, confluent, durant la première semaine d'évolution), un érythème noueux ou des lésions urticariennes peuvent se voir. Une absence d'hyperleucocytose, voire une leucopénie et un syndrome mononucléosique, sont habituels. Le diagnostic repose sur

l'isolement de la *Salmonella* dans les hémocultures la première semaine (80 % des cas), dans les selles la deuxième. Le germe peut également être isolé dans les macules rosées et dans la moelle. La sérologie, dirigée contre l'antigène « O », positive après 2 semaines d'évolution, est peu sensible et peu spécifique (test de Widal). L'évolution est habituellement favorable en quelques jours sous antibiothérapie adaptée ; toutefois, des complications digestives à type de perforation ou d'hémorragie peuvent survenir, responsables de 75 % de la mortalité. Une excrétion asymptomatique de *Salmonella typhi* dans les selles peut persister chez 1 à 2 % des patients, alors source majeure de contamination de l'entourage. Le traitement de référence est le chloramphénicol (1 g toutes les 6 heures pendant 15 à 21 jours). En cas de contre-indication aux phénicolés, ampicilline, quinolones, triméthoprimé-sulfaméthoxazole, voire céphalosporines de troisième génération, constituent une alternative thérapeutique.

AUTRES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF [22]

Le tableau caractéristique d'une infection à *Haemophilus influenzae* est une cellulite atteignant tête, cou ou membres supérieurs, habituellement chez le jeune enfant de moins de 3 ans, plus rarement chez l'adulte.

*Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, et autres bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides* peuvent être à l'origine de tableaux de cellulite infectieuse aiguë, voire de fasciite nécrosante, sur terrains prédisposants (sujets âgés, immunodéprimés, diabétiques...) après traumatisme, chirurgie ou pathologie inflammatoire périnéale ou digestive [12, 13].

À part, *Vibrio vulnificus*, bacille à Gram négatif transmis par contact ou ingestion de coquillages infestés, a été plus récemment mis en cause dans la survenue de tableaux septicémiques sévères en Asie, en Australie et dans le golfe du Mexique. Sur terrain immunodéprimé, d'hépatopathie chronique sous-jacente ou de cirrhose (d'origine éolique ou non), surviennent fièvre, frissons et lésions cutanées bulleuses traduisant une septicémie primaire. La mortalité est lourde (50 %), atteignant 100 % des cas au stade de choc septique. L'isolement du germe peut se faire à partir des bulles ou d'hémocultures. La prise en charge thérapeutique implique un diagnostic précoce, une antibiothérapie (céphalosporines de troisième génération plus aminosides) et des mesures de réanimation adaptées. *Vibrio vulnificus* peut également être responsable de tableaux de cellulites nécrosantes bulleuses à porte d'entrée cutanée (plaie cutanée en contact avec une eau infestée), dont l'évolution septicémique secondaire est à craindre. Un débridement chirurgical est alors souvent nécessaire, associé à l'antibiothérapie [11].

Stratégie diagnostique bactériologique [22]

L'examen direct (après coloration de Gram) d'un produit biologique, prélevé au niveau d'un site cutané suspect d'infection, permet parfois de guider la mise en route précoce d'une antibiothérapie. Une technique rigoureuse de prélèvement est nécessaire à l'élimination de bactéries contaminantes ; exemple : aspiration sous-cutanée à l'aiguille après injection ou non de sérum physiologique, biopsie cutanée. Le choix du milieu de culture doit être réfléchi : tout prélèvement bactériologique, cutané et/ou sanguin, doit être cultivé sur gélose agar au sang et milieu spécifique pour la recherche de germes anaérobies. L'utilisation de milieux de culture supplémentaires est guidée par la clinique et le résultat d'un examen direct lorsqu'il est effectué (milieu éosine-bleu de méthylène [EMB] ou MacConkey en cas de suspicion d'infection à bacilles à Gram négatif ; gélose chocolat ou milieu de Thayer-Martin en atmosphère CO<sub>2</sub> en cas de suspicion d'infection à cocci à Gram négatif ; gélose au sang en atmosphère anaérobie en cas de doute sur un *Streptococcus* anaérobie, un *Clostridium*, ou un *Bacteroides*).

Un diagnostic bactériologique est ainsi possible à partir de prélèvements cutanés de localisations suppurées spécifiques. C'est le cas des papulopustules, abcès sous-cutanés ou nodules au cours des septicémies à *Staphylococcus aureus* (notamment dans le cadre d'une endocardite aiguë), des papulopustules ecchymotiques au cours des gonococcémies, des lésions papulopustuleuses et purpuriques au cours des listérioses, des lésions vésiculobulleuses des cellulites à bactéries à Gram négatif ou encore, des lésions d'ecthyma gangréneux au cours des infections à pyocyanique...

Les lésions cutanées spécifiques non pyodermiques (donc stériles) ne permettent qu'une orientation diagnostique bactériologique (tableau II).

Tableau II. – Manifestations non pyodermiques des septicémies.	
Exanthème maculopapuleux	Leptospirose, brucellose, méningococcémie chronique
Papulonodules, pseudoérythème noueux	Méningococcémie chronique, leptospirose
Taches rosées lenticulaires	Salmonelloses
Purpura pétéchiial	Neisserioses, leptospiroses, endocardites subaiguës streptococciques
Purpura gangréneux (CIVD)	Méningococcémies, pneumococcémies, streptococcémies, staphylococcémies, autres septicémies à bacilles à Gram négatif
Hémorragies sous-unguéales	Endocardite subaiguë (streptococcique)
Nodosités d'Osler	
Macules érythémateuses palmo-plantaires de Janeway	

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

Références ➤

## Références

- [1] Becherel PA, Chosidow O, Berger E, Martin S, Khayat D, Herson S, Frances C. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of severe ecthyma gangrenosum related to myelodysplastic syndrome. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 892-894
- [2] Bernaldo De Quiros JC, Moreno S, Cercenado E, Diaz D, Berenguer J, Miralles P et al. Group A streptococcal bacteremia. A 10-year prospective study. *Medicine* 1997 ; 76 : 238-248
- [3] Burns RL, Lowe L. Xanthomonas maltophilia infection presenting as erythematous nodules. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 836-838
- [4] Carpenter CT, Kaiser AB. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: case report and review. *Scand J Infect Dis* 1997 ; 29 : 479-483
- [5] Clyti E, Claudel P, Gautier C, Geniaux M. Cutaneous manifestations of erysipeloid septicemia. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125 : 196-198
- [6] Cribier B, Piemont Y, Grosshans E. Staphylococcal scalded skin syndrome in adults. A clinical review illustrated with a new case. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 319-324
- [7] Dellion S, Cordoliani F, Degos C, Rybojad M, Vignon MD, Morel P. A case for diagnosis: Osler subacute endocarditis. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 125-126
- [8] ElBaze P, Thyss A, Vinti H, Deville A, Dellamonica P, Ortonne JP. A study of nineteen immunocompromised patients with extensive skin lesions caused by *Pseudomonas aeruginosa* with and without bacteremia. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 411-415
- [9] Espersen F. Identifying the patient risk for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *J Chemother* 1995 ; 7 : 11-17
- [10] Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis* 1986 ; 8 : 1-11
- [11] Kumamoto KS, Vukich DJ. Clinical infections of *Vibrio vulnificus*: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1998 ; 16 : 61-66
- [12] Lewis CM, Zervos MJ. Clinical manifestations of enterococcal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990 ; 9 : 111-117
- [13] Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakunakorn C. Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospitals. *Am J Med* 1986 ; 81 : 601-606
- [14] McCabe WR, Treadwell TL, De Maria AJR. Pathophysiology of bacteremia. *Am J Med* 1983 ; 75 : 7-18
- [15] Musher DM. Cutaneous manifestations of bacterial sepsis. *Hosp Pract* 1989 ; 24 : 71-75
- [16] Navarro VJ, Axelrod PI, Pinover W, Hockfield HS, Kostman JR. A comparison of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcal) bacteremia at an urban and a suburban hospital. The importance of intravenous drug use. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2679-2684
- [17] Saiag P. Érysipèle, cellulite stricto sensu et cellulites nécrosantes de jambe de l'adulte. *BEDC* 1994 ; 2 : 7-16
- [18] Saiag P, Le Breton C, Pavlovic M, Fouchard N, Delzant G, Bigot JM. Magnetic resonance imaging (MRI) in adults presenting severe infectious cellulitis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1150-1158
- [19] Salzman MB, Rubin LG. Meningococcemia. *Infect Dis Clin North Am* 1996 ; 10 : 709-725
- [20] Spencer RC. Invasive streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 (suppl) : S26-S32
- [21] Weber DJ, Cohen MS. The acutely ill patient with fever and rash. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principle and practice in infectious diseases. London : Churchill Livingstone ; 1995 : 549-561
- [22] Weinberg AN, Swartz MN. Bacterial diseases with cutaneous involvement. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. Dermatology in general medicine. New York : McGraw-Hill, 1993 : 2297-2351
- [23] Young LS. Sepsis syndrome. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principle and practice in infectious diseases. London : Churchill Livingstone ; 1995 : 690-705



# Rickettsioses

P. Berbis

Les rickettsioses sont des infections dues à des rickettsies, groupe de bactéries à Gram négatif intracellulaires strictes. Les rickettsies sont classées en plusieurs groupes. Le groupe boutonneux comprend *R. rickettsi*, *R. africae*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. australis*, *R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. mongolotimonae*, *R. acari*. Le groupe typhus comprend *R. prowasekii* et *R. typhi*. *Orientia tsutsugamushi* est l'agent du scrub typhus. Les *Ehrlichia* (*Ehrlichia chafeensis* et *Anaplasma phagocytophilum*) sont responsables des ehrlichioses. Les tiques constituent les réservoirs et les vecteurs de transmission des rickettsies du groupe boutonneux, sauf pour *R. acari*, transmis par un acarien ectoparasite de la souris domestique. Les ehrlichioses sont transmises par des tiques. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est endémique sur le pourtour méditerranéen. La sérologie (microfluorescence) est le test diagnostique le plus courant des fièvres boutonneuses. La polymérase chain reaction (PCR) sur prélèvement sanguin, cutané ou sur la tique, donne des résultats très sensibles, rapides et spécifiques (réalisation en laboratoire de référence). Le traitement doit être mis en œuvre dès la suspicion diagnostique. La doxycycline est le traitement de choix. Le chloramphénicol est une alternative chez l'enfant et la femme enceinte. La prévention repose sur des mesures d'éviction de tout contact avec des chiens dans les zones endémiques, le port de vêtements très protecteurs, l'examen attentif et régulier du tégument pour ôter au plus vite une éventuelle tique. L'incidence du typhus épidémique est, à l'heure actuelle, très faible. Concernant l'ehrlichiose humaine monocytique (EHM) ou ehrlichiose humaine américaine, la plupart des cas se rencontrent dans l'est des États-Unis. Le diagnostic des ehrlichioses repose sur des techniques sérologiques de micro-immunofluorescence indirecte. Les techniques de PCR et la culture doivent être développées en deuxième intention. Le traitement repose sur la doxycycline.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Rickettsiose ; Fièvre boutonneuse ; Typhus ; Ehrlichiose ; Cyclines

## Plan

■ Introduction	1
■ Classification	1
■ Bactériologie	2
■ Vecteurs de transmission	2
■ Rickettsioses du groupe boutonneux	2
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	2
Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	4
« African tick bite fever »	5
« Tick borne lymphadenopathy »	5
Rickettsialpox	5
Autres rickettsioses boutonneuses	6
Rickettsioses du groupe typhus	6
■ Ehrlichioses	8
Manifestations cliniques	8
Diagnostic	9
Traitement	9

## ■ Introduction

Les rickettsioses sont des maladies infectieuses ubiquitaires dues à des rickettsies, à bactéries à Gram négatif intracellulaires strictes.

Leur intérêt tient à leur répartition sur l'ensemble du globe terrestre et à leur caractère potentiellement grave, voire mortel sur certains terrains, en l'absence de diagnostic et de traitement rapide. Les manifestations cutanées sont au premier plan pour certaines rickettsioses (dites boutonneuses) et, de ce fait, sont essentielles pour évoquer le diagnostic <sup>[1]</sup>.

## ■ Classification

Les rickettsies sont divisées en plusieurs groupes :

- le groupe boutonneux (*spotted fever group*) comprend *R. rickettsi*, agent de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, *R. conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et de la fièvre boutonneuse d'Israël, *R. africae*, responsable de l'african tick bite fever, *R. honei*, agent de la fièvre boutonneuse des îles Flinder, *R. japonica*, responsable de la *japanese spotted fever*, *R. australis*, agent du *Queensland tick typhus*, *R. sibirica*, responsable du *syberian tick typhus*. Récemment, deux nouvelles rickettsies, identifiées jusqu'alors uniquement au sein de

tiques, ont été isolées comme responsables de pathologies humaines : *R. slovaca* et *R. mongolotimonae*. *R. slovaca* est responsable d'une rickettsiose particulière, associant une lésion d'inoculation qui évoque un erythema migrans et des adénopathies importantes. Cette rickettsiose a été nommée TIBOLA (tick borne lymphadenopathy). *R. mongolotimonae* est responsable d'une fièvre boutonneuse rare. *R. acari* est responsable de la fièvre vésiculeuse ou rickettsialpox ;

- le groupe typhus comprend *R. prowasekii* agent du typhus épidémique et *R. typhi* responsable du typhus murin ;
- *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *R. tsutsugamushi*) est l'agent du scrub typhus ;
- les Ehrlichia (*Ehrlichia chaffeensis* et à *Anaplasma phagocytophilum*) sont responsables des ehrlichioses.

■ Bactériologie

Au plan bactériologique, plusieurs éléments différencient entre elles des familles de rickettsies [2] :

- localisation au sein de la cellule : les rickettsies du groupe boutonneux sont situées dans le cytoplasme et le noyau des cellules hôtes ; les autres rickettsies ont une situation purement intracytoplasmique ;
- température de croissance en culture (32 °C pour les rickettsies du groupe boutonneux, 35 °C pour les rickettsies du groupe typhus et *Orientia tsutsugamushi*) ;
- typage sérologique par micro-immunofluorescence indirecte [3].

Diverses méthodes permettent de mieux caractériser les rickettsies : méthodes de purification (séparation des rickettsies des cellules hôtes), cultures sur tapis cellulaires (centrifugation en tube « bijoux » [4]), techniques de biologie moléculaire (polymerase chain reaction [PCR]) et de génétique (analyse des profils de restriction enzymatique). Deux gènes sont utilisés pour déterminer les relations phylogénétiques des différentes rickettsies : gène codant pour la citrate synthase et gène codant pour la protéine RompA [5].

■ Vecteurs de transmission

Les tiques constituent les réservoirs et les vecteurs des rickettsies du groupe boutonneux. La seule exception est *R. acari* (agent du rickettsialpox), transmis par un acarien ectoparasite de la souris domestique. La rickettsie est transmise lors d'une piqûre par l'injection de salive infectée de la tique. Le Tableau 1 indique les principales associations tiques-rickettsies [2, 6].

L'écologie des tiques conditionne l'épidémiologie des rickettsioses. Ainsi, *Rhipicephalus sanguineus*, qui transmet *R. conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, pique l'homme sous la forme de larves et de nymphes, dont le nombre maximal est présent en juillet-août, période de pic de fréquence de cette pathologie dans le sud-est de la France.

Plusieurs facteurs conditionnent l'infectiosité des tiques (prévalence des tiques infectées dans la région, affinité de la tique pour l'homme, durée d'attachement de la tique : minimum de 20 heures pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne). Le comportement des tiques conditionne enfin l'expression clinique. Ainsi, les tiques *Amblyoma*, qui transmettent *R. africae*, responsable de l'African tick bite fever, attaquent en groupe l'homme, expliquant le caractère multiple d'escarres d'inoculation, caractéristique de cette rickettsiose.

Le typhus épidémique est transmis par le pou de corps (*pediculus humanus corporis*).

Le typhus murin est transmis par la puce du rat *Xenopsylla cheenopsis*.

Le scrub typhus est transmis par la larve infectée d'un acarien de la famille des trombididés.

Les ehrlichioses sont transmises par des tiques.

**Tableau 1.**  
Principales rickettsioses du groupe boutonneux, d'après Raoult [2] et Jensenius [6].

Fièvres boutonneuses	Rickettsie	Vecteur (tique)	Distribution géographique
African tick bite fever	<i>R. africae</i>	Amblyoma	Afrique subsaharienne, îles Caraïbes
Astrakan spotted fever	Astrakan fever <i>R.</i>	<i>Rhipicephalus pumilio</i>	Russie
Flinder's island spotted fever	<i>R. honei</i>	Variées	Îles Flinders
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>R. conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Pourtour méditerranéen, Afrique
Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsi</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Dermatocentor variabilis</i>	Amérique du Nord (montagnes Rocheuses), Brésil, Amérique centrale
Indian tick typhus (ITT)	ITT <i>R.</i>	<i>Rhipicephalus</i>	Inde
Israeli spotted fever	<i>R. conorii</i>	<i>Rhipicephalus</i>	Israël, Europe du Sud
Japanese spotted fever	<i>R. japonica</i>	Variées	Japon
Queensland tick typhus	<i>R. australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i>	Australie
Syberian tick typhus	<i>R. sibirica</i>	<i>Dermacentor</i>	Sibérie, Pakistan, Nord de la Chine
Fièvre boutonneuse	<i>R. mongolotimona</i>	<i>Haemaphysalis asiaticum</i>	France, Mongolie
TIBOLA	<i>R. slovaca</i>	<i>Dermacentor</i>	France, Hongrie
Rickettsialpox	<i>R. acari</i>	Ectoparasite souris	États-Unis, Ukraine, Corée, Slovaquie

■ Rickettsioses du groupe boutonneux

Le Tableau 1 résume les principales fièvres boutonneuses (rickettsie responsable, vecteur, principales localisations géographiques).

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est la forme la plus fréquemment rencontrée dans notre pays, mais il convient de connaître également les autres rickettsioses boutonneuses en raison du nombre de voyageurs de plus en plus important de par le monde.

**Fièvre boutonneuse méditerranéenne**

Elle a été décrite en 1910 par Connor en Tunisie. La première description française a été faite par Olmer à Marseille. L'escarre d'inoculation a été décrite par Pieri en 1925.

Son incidence sur le pourtour méditerranéen, où elle est endémique, est évaluée à 50/100 000 habitants/an. Elle est due à la transmission à l'homme de *R. conorii*, par une piqûre de la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*.

La plupart des cas sont observés l'été et au début de l'automne (période d'activité maximale des larves de *Rhipicephalus sanguineus*). L'incubation dure 4 à 10 jours (6 jours en moyenne). La symptomatologie débute bruyamment par un syndrome pseudogrippal (fièvre élevée supérieure à 39 °C, frissons, myalgies, arthralgies, céphalées). L'éruption cutanée se développe 2 à 4 jours après. L'exanthème est d'abord érythémato-maculeux, puis papuleux (Fig. 1), parfois purpurique (devant faire évoquer une forme grave). Il touche initialement le tronc et les membres, puis s'étend de façon centrifuge à l'ensemble du



**Figure 1.** Exanthème maculopapuleux et escarre d'inoculation (fièvre boutonneuse méditerranéenne). Collection du professeur Brouqui et du professeur Raoult, Faculté de médecine de Marseille.



**Figure 2.** Escarre d'inoculation. Collection du professeur Brouqui et du professeur Raoult, Faculté de médecine de Marseille.

corps, avec atteinte palmoplantaire. Le visage et le cuir chevelu ne sont atteints que dans 40 % des cas [7]. Le nombre total de lésions est très variable, allant de quelques unités à des centaines. L'éruption est quasi constante mais certaines séries ont rapporté des formes non éruptives, ou plutôt au cours desquelles l'exanthème était très discret ou fugace [8].

La découverte de l'escarre caractéristique (tache noire) au point d'inoculation est un élément diagnostique important (Fig. 2). Elle est unique, non douloureuse, parfois prurigineuse, et doit être recherchée avec attention, notamment au niveau des zones mal visibles : cuir chevelu (topographie fréquente chez l'enfant), aisselles, pli de l'aîne. Elle se présente sous la forme d'une zone noire bien circonscrite, de petite taille, de 0,5 à 2 cm de diamètre, entourée d'un halo inflammatoire. Une adénopathie régionale peut parfois être perçue, en fait rarement. Des aspects atypiques ont été décrits : érythémateux, furonculoïde, bulleux [7]. Selon les séries, elle est trouvée dans 30 à 90 % des cas [7]. Son absence ne doit donc pas écarter le diagnostic. L'examen permet parfois de découvrir la tique encore présente au centre de la tache noire. Au plan anatomopathologique, l'escarre répond à une ulcération épidermique, associée à un infiltrat dermique périvasculaire avec hyperplasie endothéliale. L'évolution se fait vers une décrustation suivie d'une séquelle qui persiste quelques semaines. L'escarre d'inoculation peut être remplacée par une conjonctivite unilatérale, notamment après manipulation de tiques infectées.

L'éruption persiste 10 à 20 jours au-delà de l'amélioration des signes généraux. Une pigmentation résiduelle peut persister.

**Tableau 2.**

Manifestations systémiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (d'après Raoult [1, 9]).

Signes neurologiques	
Céphalées	56 %
Confusion	10 %
Signes méningés	11 %
Signes respiratoires	
Dyspnée	21 %
Toux	10 %
Myalgies	36 %
Hépatomégalie	13 %
Splénomégalie	6 %
Ictère	2 %
Myocardite	11 %
Insuffisance rénale	6 %

Des manifestations systémiques sont présentes, associées de manière variable selon les cas (Tableau 2). Les signes neurologiques peuvent comporter une symptomatologie méningée, des convulsions, une atteinte des nerfs crâniens (VIII particulièrement, responsable d'une hypoacousie qui régresse lentement), une polyradiculonévrite plus rarement. Un syndrome confusionnel est fréquent dans les formes sévères. Les signes digestifs peuvent comporter : une diarrhée, une hépatite, une hépatomégalie, une pancréatite. Un ictère peut être observé dans les formes graves. Les signes cardiovasculaires peuvent s'exprimer par une myocardite (allongement du PR). Les signes respiratoires sont la toux, une dyspnée. Des myalgies et des arthralgies sont fréquentes. Des atteintes oculaires à type de chorioretinite ont été décrites.

Au plan biologique ont été rapportées avec des fréquences variables : anémie, leucopénie, thrombopénie, hyponatrémie, élévation des lactodéshydrogénase (LDH) et des créatines phosphokinase (CPK), cytolyse hépatique. Le Tableau 3 indique les critères diagnostiques des formes atypiques de FBM.

Les formes graves conduisent au décès dans 30 à 50 % des cas. Les facteurs de risque de gravité sont les suivants : immunodépression, âge avancé, diabète, hépatopathie, déficit en G6PD, insuffisance cardiaque [9]. Il faut rajouter à ces facteurs de risque le retard au diagnostic et donc à la mise en route du traitement. Ces formes se traduisent par une atteinte viscérale sévère, une thrombopénie, des troubles ioniques, parfois une coagulation intravasculaire disséminée. Le pourcentage de décès est élevé dans ces formes graves.

La sérologie est le moyen diagnostique le plus utilisé en pratique courante. La microfluorescence est le meilleur test [10]. Un titre supérieur à 1/128<sup>e</sup> en immunoglobulines G (IgG) ou inférieur à 1/64<sup>e</sup> en immunoglobuline M (IgM) est évocateur d'une infection évolutive. La sérologie se positive 1 à 2 semaines après le début des symptômes (taux de positivité de 50 % à j7, de 100 % à j15). Il existe une réactivité croisée entre les rickettsies responsables de fièvres boutonneuses. Le western-blot permet une détection plus précoce des anticorps et identifie la rickettsie en cause mais ne se réalise que dans des laboratoires de référence. La *polymerase chain reaction* (PCR) sur prélèvement sanguin, cutané ou sur la tique, donne des résultats très sensibles, rapides et spécifiques (réalisation en laboratoire de référence). Les amorces les plus couramment utilisées sont le gène de la citrate synthase et celui codant pour une protéine de membrane (outer membrane protéine A et B ou Omp A et B). Des techniques plus perfectionnées, dites de PCR suicide, ont été récemment développées [11]. La PCR [12] a une sensibilité d'environ 50 % sur des biopsies cutanées, idéalement au sein de l'escarre d'inoculation. La nouvelle technique dite de PCR suicide permet d'approcher une sensibilité de 100 %. La culture est cependant l'examen de référence, réalisable uniquement dans des laboratoires de référence de type P3 pour la sécurité. Les bactéries responsables des fièvres boutonneuses sont strictement intracellulaires, à Gram négatif et retiennent la



**Tableau 3.**

Critères diagnostiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) d'après Brouqui et al. [10].

Critères	Points attribués
<b>Critères épidémiologiques</b>	
Séjour en zone d'endémie	2 points
Survenue entre mai et octobre	2 points
Contact (certain ou possible) avec des tiques	2 points
<b>Critères cliniques</b>	
Fièvre > 39° C	5 points
Escarre d'inoculation	5 points
Éruption cutanée	5 points
Présence de 2 des 3 critères cliniques	3 points
Présence des 3 critères cliniques	5 points
<b>Données de laboratoire</b>	
Plaquettes < 150 g/l	1 point
SGOT ou SGPT > 50 U/l	1 point
<b>Critères bactériologiques</b>	
Culture positive pour <i>Rickettsia conorii</i>	25 points
Détection de <i>Rickettsia conorii</i> sur une biopsie cutanée	25 points
<b>Critères sérologiques</b>	
Un seul prélèvement sérologique et IgG > 1/128 =	5 points
Un seul prélèvement sérologique et IgM > 1/64 =	10 points
Multiplication par 4 des taux d'anticorps à deux prélèvements effectués à une semaine d'intervalle	20 points
Le diagnostic est confirmé lorsque le score total est d'au moins 25 points	

IgM : immunoglobuline M ; IgG : immunoglobuline G ; SGOT : *serum glutamic-oxaloatic transaminase* ; SGPT : *serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT).

fuschine lorsqu'elles sont colorées par la méthode de Gimenez [13]. L'isolement des rickettsies peut se faire après inoculation cellulaire en laboratoire (cellules Vero ou L929) à partir d'un prélèvement sanguin, d'une biopsie cutanée d'une escarre ou au sein de la tique elle-même. La détection des bactéries se fait par examen microscopique après coloration de Gimenez, ou par immunodétection ou par PCR. La culture offre une sensibilité de 15 % sur des prélèvements sanguins, de 44 % sur des biopsies d'escarre. L'immunofluorescence directe sur tissu peut être enfin effectuée.

Le diagnostic différentiel de FBM se pose avec de nombreuses infections [14] (rougeole, infections à méningocoque, dengue, infections à virus Epstein-Barr, à cytomégalovirus, à entérovirus, septicémies à gonocoque, à staphylocoque doré...), ou avec des toxidermies médicamenteuses. Segura et al. [15] ont rapporté les observations de quatre patients qui se sont présentés en été avec un tableau de fièvre boutonneuse méditerranéenne à sérologie négative pour les rickettsies. Une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a pu être établie pour ces quatre patients. Il s'agit donc d'un diagnostic différentiel important à connaître.

Le traitement doit être mis en œuvre dès la suspicion diagnostique sans attendre les résultats des examens complémentaires. En effet, la rapidité du traitement est probablement le facteur pronostique le plus important.

Les cyclines sont clairement le traitement de choix (doxycycline 100 mg per os deux fois par jour chez l'adulte ; 4 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 8 ans). Le traitement doit être poursuivi jusqu'au 2<sup>e</sup> jour d'apyrexie et pas moins de 7 jours. L'apyrexie est généralement observée dans les 72 heures. Les tétracyclines (500 mg 4 fois par jour) sont également efficaces. La voie d'administration intraveineuse est recommandée dans les formes sévères, qui bénéficieront de mesures symptomatiques et d'une surveillance intensive : oxygénothérapie, hydratation, prise en charge par hémodialyse d'une éventuelle insuffisance rénale.

Le chloramphénicol (50-75 mg/kg/jour en quatre prises quotidiennes) est une alternative chez l'enfant et la femme enceinte. Des récidives sont cependant possibles avec cette molécule [16]. Des travaux ont évalué l'intérêt des macrolides

chez l'enfant notamment. Un essai randomisé chez des enfants de plus de 8 ans a montré la supériorité des cyclines sur le stéarate d'érythromycine en termes de rapidité d'amélioration [17]. La clarithromycine (15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes pendant 7 jours) et l'azithromycine (10 mg/kg/jour en 1 prise pendant 3 jours) ont été, dans un essai ouvert chez l'enfant, jugés comme des traitements acceptables [18].

La prise en charge d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne au cours de la grossesse est difficile, dans la mesure où la doxycycline est contre-indiquée. Le chloramphénicol a pu être utilisé au cours de la grossesse mais peut entraîner des complications (*gray baby syndrome* [19]). Bentov et al. [20] suggèrent que les nouveaux macrolides (azithromycine et clarithromycine) pourraient constituer une alternative intéressante car ils sont efficaces in vitro et ont été utilisés avec succès au cours des infections à *Chlamydia* au cours de la grossesse. Cette suggestion n'a cependant pas fait l'objet d'essai thérapeutique.

La prévention repose sur des mesures d'éviction de tout contact avec des chiens dans les zones endémiques, l'utilisation de répulsifs, le port de vêtements très protecteurs, l'examen attentif et régulier du tégument pour ôter au plus vite une éventuelle tique.

## Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses

Due à *R. rickettsi*, elle s'observe principalement en Amérique du Nord, en Amérique Centrale et au Brésil. Elle a été identifiée pour la première fois dans l'Idaho à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. L'agent responsable a été mis en évidence par Ricketts en 1906 dans le Montana. En 1990, 649 cas ont été rapportés au Center of Diseases Control (CDC) [14] et son incidence est évaluée à 0,26 /100 000 habitants [21]. Il s'agit de la plus sévère des rickettsioses boutonneuses avec une mortalité spontanée de 20 à 25 %, réduite à environ 5 % des cas depuis l'antibiothérapie. Ces formes sévères peuvent s'observer chez des sujets fragilisés mais aussi chez des sujets jeunes sans facteurs de risque particulier.

Elle est transmise par *Dermacentor variabilis* et *Dermacentor andersoni*. Son incidence annuelle entre 1997 et 2002 a été évaluée à 2,2 cas par million de personnes [22]. La période de l'année au cours de laquelle le plus de cas sont rapportés va d'avril à octobre, avec un pic l'été et l'automne. *R. rickettsi* infecte les cellules endothéliales, entraînant une vasculite responsable des symptômes.

La période d'incubation est de 7 jours en moyenne. Le début est brutal, par une fièvre très élevée (39-40 °C), des céphalées et des myalgies. L'aspect d'ensemble est généralement plus préoccupant qu'au cours de la FBM, avec une altération de l'état général plus marquée, une hypotension. L'éruption se développe après une période de 3 à 5 jours (extrêmes entre 0 et 15 jours). L'éruption est observée dans la plupart des cas mais des formes anéruptives sont rapportées au cours des séries dans 10 à 15 % des cas. L'éruption serait plus précoce chez l'enfant [22] et moins fréquente et plus tardive chez le sujet âgé [23].

Les lésions cutanées apparaissent sous forme de maculopapules de 1 à 5 mm de diamètre, dont la couleur varie du rose au rouge sombre. L'aspect est rapidement purpurique et ecchymotique, parfois nécrotique dans les formes les plus sévères, avec nécrose possible des extrémités nécessitant une amputation. L'aspect peut, dans les formes les plus sévères, être proche du purpura fulminans [14]. L'exanthème a été décrit maculopapuleux dans 75 à 82 % des cas, pétéchiol dans 52 % des cas, pétéchiol et ecchymotique dans 49 % des cas [24]. L'éruption débute généralement aux poignets, aux chevilles, puis touche les régions palmoplantaires pour adopter ensuite une évolution centripète (membres, tronc). La face est habituellement épargnée. L'atteinte palmoplantaire est observée dans environ 50 % des cas [14]. Une escarre d'inoculation est beaucoup plus rarement observée qu'au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Des ulcérations muqueuses ont été rapportées [14].

L'analyse anatomopathologique des lésions cutanées montre un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire associé par endroits à des aspects de vasculite leucocytoclastique [25]. Un œdème, ainsi qu'une extravasation des hématies sont souvent

**Tableau 4.**

Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (FPMR) : symptomatologie systémique.

<b>Signes neurologiques</b>
Céphalées
Confusion
Coma
Convulsions
Syndrome méningé
Atteinte des nerfs crâniens (VIII)
<b>Signes respiratoires</b>
Pneumopathie interstitielle
Détresse respiratoire
Pleurésie
<b>Signes cardiovasculaires</b>
Hypotension
Choc
Myocardite
<b>Signes digestifs</b>
Nausées
Vomissements
Diarrhée
Douleurs abdominales
Ictère
Hépatomégalie
<b>Divers</b>
Splénomégalie
Myalgies
Arthralgies
Cedème papillaire
Signes de perméabilité vasculaire
Cedèmes

observés. Des dépôts fibrineux peuvent être notés au sein des parois vasculaires. Les signes systémiques sont indiqués dans le [Tableau 4](#). Ils sont associés de manière variable selon les cas et la gravité de l'infection.

Les anomalies biologiques associent de manière variable : anémie, hyperleucocytose, thrombopénie, anticoagulant circulant, coagulopathie de consommation, hyponatrémie (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), insuffisance rénale, cytolyse hépatique, élévation des enzymes musculaires. L'examen du liquide céphalo-rachidien peut mettre en évidence une hyperleucocytose (lymphocytes et polynucléaires), une hyperprotéinorachie, une hypoglycorachie dans 8 % des cas. La radiographie pulmonaire peut noter une pneumopathie interstitielle et un épanchement pleural.

Le décès survient dans 5 % des cas, particulièrement en cas de retard diagnostique. Les facteurs de gravité sont les suivants : âge élevé, immunodépression, diabète, alcoolisme, déficit en G6PD [22] et retard à la mise en route du traitement. Une surveillance effectuée aux États-Unis entre 1981 et 1998 chez 6 388 patients atteints de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (FPMR) a identifié les facteurs de gravité pouvant conduire au décès suivants : âge avancé, traitement par chloramphénicol seul, délai de traitement supérieur ou égal à 5 jours après le début des symptômes [26].

Le diagnostic repose sur les mêmes examens paracliniques que pour la FBM.

Le traitement est identique à celui de la FBM.

## « African tick bite fever »

Cette rickettsiose est de plus en plus fréquemment observée en Europe de par la fréquence des voyages. Elle est due à *R. africae*, transmise par des tiques de genre *Amblyoma*, particulièrement agressives, qui attaquent l'homme en groupes, ce qui explique la fréquence des escarres multiples [27]. Sa fréquence est élevée en Afrique du Sud [28]. Le tableau se développe plusieurs

**Tableau 5.**

Diagnostic différentiel fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) et *african tick bite fever* (ATBF).

	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>African tick bite fever</i>
Escarre d'inoculation	Oui	Oui
Escarres multiples	Non	Oui
Lymphangite	Non	Oui
Exanthème maculopapuleux	97 %	15 à 46 %
Exanthème vésiculeux	Non	0 à 21 %

jours après l'inoculation. La période d'incubation varie entre 1 et 2 semaines (5 à 7 jours en moyenne). La symptomatologie débute brutalement par un syndrome pseudogrippal (fièvre élevée, nausées, asthénie, myalgies, céphalées). L'éruption est significativement différente de celle de la FBM ([Tableau 5](#)). Les escarres d'inoculation n'ont pas de caractère spécifique (croûte noirâtre entourée d'un halo érythémateux). Des aspects atypiques, acnéiformes, ont pu être observés [27]. L'ATBF est caractérisée par la relative rareté de l'exanthème, volontiers vésiculeux, et par la fréquence d'une lymphangite régionale sur le territoire de drainage de l'escarre. Des lésions aphtoïdes buccales peuvent être rencontrées. L'évolution d'ensemble est généralement peu sévère (absence de cas mortels rapportés jusqu'ici). Des arthrites réactionnelles, des myalgies, une asthénie, une cytolyse (40 % des cas), une thrombopénie (20 % des cas) ont cependant été rapportées [27]. Le diagnostic sérologique repose sur les mêmes types d'examens que les autres rickettsioses boutonneuses : micro-immunofluorescence (la séroconversion est tardive [1 mois] au cours de l'ATBF), western-blot. La mise en culture offre une sensibilité de moins de 15 % sur le sang et de 44 % sur la peau [29]. La mise en évidence des antigènes de *R. africae* par immunohistochimie à l'aide d'anticorps monoclonaux ou par PCR est possible (sang, tissu, arthropode) ; elle est réservée au savoir-faire de laboratoires de référence [30]. Le lieu de prélèvement le plus adapté est l'escarre d'inoculation. Des techniques de PCR *suicide* permettent d'approcher une sensibilité de 100 %.

Le traitement repose en première intention sur la doxycycline (200 mg/jour pendant 7 jours). Les quinolones peuvent être une alternative [27].

## « Tick borne lymphadenopathy »

Cette rickettsiose est due à *R. slovaca*, transmise par *Derma-centor* [31]. Le premier cas a été décrit en France [32], la plupart des observations ont été rapportées en Hongrie [31]. Récemment, des cas ont été observés en Espagne [33]. Sept jours après la piqûre de la tique, dans 90 % des cas au niveau du cuir chevelu ([Fig. 3](#)), se développe une lésion croûteuse, escarroïde, parfois entourée d'un halo érythémateux. Ce halo érythémateux peut être de plusieurs centimètres [33]. L'examen note de volumineuses et douloureuses adénopathies régionales (cervicales et occipitales en cas d'inoculation au cuir chevelu). Les signes généraux associent une fébricule, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, parfois des signes évoquant une encéphalite. Une très grande asthénie est au premier plan et perdurera après guérison. Les enfants sont principalement touchés (63 % des cas dans la série de 86 patients rapportés par Lakos [31]). L'analyse en PCR de la peau ou des ganglions est positive pour *R. slovaca* dans 77 % des cas [31]. Le traitement est identique à celui de la FBM.

## Rickettsialpox

Dû à *R. akari*, transmis par un ectoparasite de la souris domestique (*Liponyssoides sanguineus*), le rickettsialpox est une rickettsiose aiguë. Il a été identifié en 1946 à New York. Plus de 800 cas ont été rapportés, principalement dans des contextes urbains. Il s'agit aujourd'hui d'une rickettsiose ubiquitaire. Il peut toucher tous les âges. La période d'incubation est de 1 à 2 semaines. La lésion initiale se situe au lieu de l'inoculation. Il



**Figure 3.** Escarre d'inoculation au niveau du cuir chevelu (*tick borne lymphadenopathy* [TIBOLA]). Collection du professeur Brouqui et du professeur Raoult, Faculté de médecine de Marseille.

## “ Point important

### Caractéristiques du *tick borne lymphadenopathy* (TIBOLA)

Pays : France, Hongrie, Espagne.  
 Agent responsable : *R. slovaca*.  
 Vecteur de transmission : *Dermacentor*.  
 Escarre d'inoculation : cuir chevelu.  
 Adénopathies régionales douloureuses.  
 Céphalées, myalgies, arthralgies.  
 Parfois signes d'encéphalite.  
 Traitement : doxycycline.

s'agit d'une lésion papulovésiculeuse de 0,5 à 2 cm de diamètre, qui va évoluer vers une croûte puis vers une lésion escarreuse. Une lymphangite et une adénopathie sont fréquemment observées dans le territoire de drainage de l'escarre d'inoculation. Une semaine après, les signes systémiques se développent : fièvre, malaise, céphalées frontales et occipitales, syndrome méningé possible. D'autres symptômes peuvent être observés : rhinopharyngite, conjonctivite, nausées, vomissements. Des adénopathies, une splénomégalie sont peu fréquentes. La symptomatologie systémique cède en 6 à 10 jours, laissant persister une asthénie et des céphalées. L'exanthème débute 2 à 3 jours après le début des symptômes systémiques. Il s'agit d'un exanthème papulovésiculeux asymptomatique ou légèrement prurigineux. Il ne semble pas y avoir de topographie préférentielle. Le nombre de lésions est variable, allant de quelques unités à une centaine [34]. Un énanthème peut être (rarement) associé. La résolution des lésions cutanées se fait sans séquelles en dehors d'une hyperpigmentation résiduelle. Les anomalies biologiques se résument à une leucopénie avec lymphocytose relative. Au plan histopathologique, la lésion escarreuse initiale montre un infiltrat inflammatoire périvasculaire et périannexiel avec turgescence endothéliale, vasculite profonde et nécrose épidermique. Les lésions de l'exanthème montrent un infiltrat dermique lymphocytaire avec turgescence endothéliale, des altérations vacuolaires à la jonction dermoépidermique pouvant aboutir à un décollement, une nécrose épidermique au stade vésiculeux. Le diagnostic de rickettsialpox repose sur la sérologie (fixation du complément, immunofluorescence indirecte). Une immunofluorescence directe sur biopsie cutanée montre une sensibilité de 100 % sur l'escarre et de 56 % sur les

lésions de l'exanthème [35]. L'évolution du rickettsialpox est en règle générale bénigne, spontanément résolutive en quelques jours. L'antibiothérapie raccourcit l'évolution vers la guérison.

## “ Mise au point

### Caractéristiques du rickettsialpox

Agent responsable : *R. akari*.  
 Vecteur de transmission : ectoparasite souris domestique.  
 Zones urbaines, ubiquitaire.  
 Point d'inoculation : lésion papulovésiculeuse puis escarreuse avec lymphangite et adénopathie.  
 Syndrome pseudogrippal.  
 Exanthème papulovésiculeux ± énanthème.  
 Diagnostic sérologique.  
 Traitement : doxycycline.

## Autres rickettsioses boutonneuses

Elles regroupent les infections suivantes : *Israeli spotted fever*, fièvre boutonneuse des îles Flinder, *Japanese spotted fever*, *Queensland tick typhus*, *Syberian tick typhus*, *Astrakan spotted fever*. Elles sont résumées dans le Tableau 6. Des rickettsioses humaines dues à des rickettsies connues mais jusqu'ici non pathogènes chez l'homme ont été récemment rapportées. Paddock et al. [36] ont rapporté une nouvelle fièvre boutonneuse causée par *R. parkeri* dans le sud des États-Unis. C'est également le cas de *R. sibirica mongolotimonae* [37]. Cette rickettsie a été isolée dans des tiques *Hyalomma* en Mongolie et au Niger, et chez l'homme en France et en Afrique du Sud. Une dizaine de cas humains sont rapportés. La présentation clinique associe une fièvre élevée, supérieure à 38 °C, un exanthème maculopapuleux, une ou plusieurs escarres d'inoculation. La lymphangite et les adénopathies ne sont pas constantes. L'évolution sous traitement se fait sans séquelle.

Des observations de fièvres boutonneuses avec escarre d'inoculation dues à *R. felis* ont récemment été rapportées, d'abord au Mexique [38] au Brésil, en France, en Allemagne et en Asie [39]. Les puces transmettant cette rickettsiose, actuellement considérée comme ubiquitaire, sont *Ctenocephalides felis*, *C. canis*, *Plulex irritans*, *Archeopsylla erinacei*, *Anomopsyllus nadata*. Plusieurs autres rickettsies sont aujourd'hui identifiées mais n'ont pas (encore) été observées dans des pathologies humaines.

## Rickettsioses du groupe typhus

Elles sont présentées dans le Tableau 7.

Le typhus épidémique est dû à *R. prowasekii*, transmis par le pou de corps (*pediculus humanus corporis*). Le pou s'infecte au cours d'un repas sanguin chez un malade rickettsiémique. La transmission se fait par les déjections du pou infecté à travers les lésions de grattage liées à la présence des poux. La contamination peut aussi se faire par voie respiratoire ou conjonctivale. L'homme a été pendant longtemps considéré comme le seul réservoir de *R. prowasekii*, mais des données récentes suggèrent l'existence d'autres réservoirs possibles. L'incidence du typhus épidémique est, à l'heure actuelle, très faible, étroitement liée au manque d'hygiène. L'incubation est de 7 jours. La symptomatologie débute brutalement par une fièvre très élevée (40 °C) (100 %) avec frissons, myalgies (70-100 %), céphalées (100 %) et syndrome confusionnel. Il n'existe pas d'escarre d'inoculation. L'exanthème, inconstant, se développe 3 à 5 jours après le début de la fièvre. Cet exanthème est rosé, maculopapuleux, puis purpurique, atteignant le tronc et les membres. Les régions palmo-plantaire et la face sont généralement épargnées. Les signes généraux sont marqués : signes neurologiques (confusion, éléments délirants, coma, syndrome méningé, myélite, névrite),



**Tableau 6.**

Autres fièvres boutonneuses.

	Escarre d'inoculation	Adénopathie régionale	Exanthème	Signes systémiques
<i>Astrakan spotted fever</i>	Rare (20 %)	Non	Oui	Comparables à la fièvre boutonneuse méditerranéenne
<i>Flinder's island spotted fever</i>	Rare (25 %)	Oui (55 %)	Oui	Myalgies Toux Céphalées
<i>Indian tick typhus (ITT)</i>			oui	Arthromyalgies
<i>Israeli spotted fever</i>	Rare	Non	Oui Début aux extrémités	Fièvre Arthralgies Myalgies Céphalées Hépatosplénomégalie (1/3)
<i>Japanese spotted fever</i>	Oui	Non	Oui	Fièvre Céphalées
<i>Queensland tick typhus</i>	Oui (65 %)	Oui	Oui Maculopapuleux ou vésiculeux	Fièvre Céphalées Myalgies
<i>Syberian tick typhus</i>	Oui	Oui	Oui	Fièvre Céphalées troubles digestifs

**Tableau 7.**

Principales caractéristiques des rickettsioses du groupe typhus.

Typhus	Rickettsie	Vecteur	Distribution géographique
Typhus épidémique	<i>R. prowasekii</i>	Pou de corps	Ubiquitaire
Typhus murin	<i>R. typhi</i>	Rat	Régions tropicales et subtropicales
<i>Scrub typhus</i>	<i>O. tsutsugamushi</i>	Arthropodes	Asie du Sud-Est, îles du Pacifique, Australie

respiratoires (toux sèche), myalgies sévères. Des atteintes cardiaques sont possibles et constituent des éléments de gravité (myocardite), de même que la possibilité de gangrène des extrémités et d'insuffisance rénale. Des nausées et des vomissements sont notés dans environ 50 % des cas. Il n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie. Les signes biologiques se résument à une anémie et à une leucopénie. Les cas mortels étaient de l'ordre de 60 % avant l'ère des antibiotiques, ils sont actuellement de l'ordre de 4 %. La résurgence du typhus épidémique chez un même patient, parfois des années après l'épisode initial, correspond à la maladie de Brill-Zinsser, caractérisée par une éruption moins fréquente et une symptomatologie atténuée.

La lutte antiparasitaire est au premier plan des mesures préventives (hygiène corporelle, lavage des vêtements, insecticides).

La doxycycline per os (200 mg/jour pendant 5 jours) est le traitement de référence. La voie intraveineuse peut être nécessaire en cas de forme très sévère. Le chloramphénicol est efficace également en cas de contre-indication aux cyclines.

Le développement d'un vaccin préventif contre *R. prowasekii* fait actuellement l'objet de travaux. Coker et al. [40] ont, par PCR, amplifié un groupe de gènes impliqués dans les propriétés invasives et la virulence de *R. prowasekii*. Les produits de ces gènes ont été clonés pour entrer dans un programme de vectorisation.

Le typhus murin, ou typhus endémique, est une anthroponose due à *R. typhi*, transmise par la puce du rat *Xenopsylla cheppis* [41]. Sa description a été faite en 1923, mais cette infection est probablement plus ancienne.

La contamination humaine se fait par l'inoculation des déjections infectées de la puce à travers la peau abrasée (lésions de grattage) ou sur des sites de piqure de la puce (beaucoup plus rarement). Elle peut également se faire par inhalation ou

pénétration conjonctivale [41]. La répartition du typhus murin est ubiquitaire. Son incidence a très significativement diminué au sein des pays industrialisés.

Ainsi, aux États-Unis, l'incidence du typhus murin est elle passée de 5 000 cas annuels aux années 1940 à 25 cas annuels dans les années 1990 [42]. Sa persistance, probablement sous-estimée dans les zones tropicales et subtropicales, est attestée par des études séroépidémiologiques [41]. La période d'incubation est de 1 à 2 semaines. La symptomatologie clinique débute brutalement et associe fièvre, céphalées rétro-orbitaires souvent violentes et exanthème. L'exanthème maculeux, puis maculopapuleux, est parfois discret, d'évolution centrifuge, se développe quelques jours après le début de la fièvre. La face est rarement atteinte. Une série récente de 83 cas observés en Grèce [43] a permis d'établir la fréquence des signes cliniques : fièvre : 100 %, céphalées : 88 %, exanthème : 80 %, myalgies : 45 %, toux sèche : 28 %, hépatosplénomégalie : 22 %, arthralgies : 12 %, douleurs abdominales : 11 %, atteinte du système nerveux central : 10 %, insuffisance rénale aiguë : 5 %, adénopathies : 4 %, iritis : 2 %. L'anomalie biologique la plus fréquente est l'élévation des transaminases. Une hypoprotidémie et une hypoalbuminémie peuvent être la conséquence des altérations des capillaires. Une leucopénie est plus rare, une thrombopénie est plus fréquente. Une hyponatrémie peut se rencontrer. Une insuffisance rénale aiguë a été observée dans 22 % de la série de 345 cas rapportée aux États-Unis [42]. La radiographie thoracique peut mettre en évidence une pneumopathie interstitielle ou un épanchement pleural. La mortalité des formes non traitées est inférieure à 3 %, s'observant surtout chez les sujets âgés. Le diagnostic de typhus murin est sérologique (immunofluorescence indirecte).

Le traitement recommandé chez l'adulte est la doxycycline : 200 mg/jour per os en deux prises pendant 7 à 15 jours. Le chloramphénicol est une alternative, mais des récives ont été rapportées avec cette molécule. À propos d'une étude rétrospective de 87 cas, Gikas et al. [44] ont rapporté une durée moyenne de défervescence de 2,9 jours pour la doxycycline, de 4 jours pour le chloramphénicol et de 4,2 jours pour la ciprofloxacine. La guérison sous antibiotique est la règle, sans séquelle.

Les mesures dirigées contre les puces et les rats sont très importantes en termes de prévention.

Le *scrub typhus*, ou typhus des broussailles, est dû à *R. tsutsugamushi* (ou *Orientia tsutsugamushi*). Sa description a été faite en 1879. Cette rickettsiose est endémique en Asie du Sud-Est et en Inde du Sud [45]. Le *scrub typhus* est transmis par la larve infectée d'un acarien de la famille des trombididés du

genre *Leptotrombidium*. La symptomatologie débute 6 à 12 jours après la piqure de la larve (zones les plus fréquentes : abdomen et racine des membres) par une fièvre, des céphalées, des myalgies. *O. tsutsugamushi* entraîne une vasculite responsable des symptômes. Une lésion escarroïde au point d'inoculation, associée à une lymphangite et à une adénopathie, est évocatrice du diagnostic mais n'est pas constante.

Varghese et al. [45] ont, à propos d'une série de 50 cas, établi la fréquence des symptômes (en dehors de la fièvre qui est constante, en plateau à 39 °C) à la phase d'état : myalgies : 38 %, céphalées : 66 %, nausées et vomissements : 56 %, toux : 24 %, ictère : 12 %. L'exanthème maculopapuleux, touchant le tronc, les membres et la face, est inconstant. Des polyadénopathies sont notées dans 85 % des cas [1]. Une hépatosplénomégalie peut être observée inconstamment. Des signes neurologiques (syndrome méningé, syndrome confusionnel) peuvent donner un aspect préoccupant [46]. Les anomalies biologiques associent une leucopénie initiale puis une hyperleucocytose, une cytolysé hépatique, une hypoalbuminémie. Une élévation de la créatininémie (rare) est de pronostic défavorable, de même que la survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée. Des anomalies radiologiques pulmonaires sont notées dans environ un cas sur deux.

Le diagnostic est confirmé par la sérologie. Le traitement repose sur les cyclines : doxycycline (200 mg/jour) pendant 14 jours. Le chloramphénicol est une alternative en cas de contre-indication aux cyclines mais agit plus lentement. La rifampicine a fait la preuve de son intérêt [47].

## “ Point important

### Les différentes rickettsioses du groupe typhus

- Typhus endémique
  - Très rare aujourd'hui
  - Vecteur : pou de corps
  - Absence d'escarre d'inoculation
  - Syndrome général très marqué
  - Exanthème inconstant
  - Traitement : doxycycline
- Typhus murin
  - Vecteur : puce du rat
  - Syndrome général marqué
  - Exanthème discret
  - Traitement : doxycycline
- *Scrub typhus*
  - Endémique : Asie du Sud-Est, Inde du Sud
  - Lésion escarroïde au point d'inoculation
  - Syndrome général fébrile
  - Exanthème inconstant
  - Traitement : doxycycline

## ■ Ehrlichioses (Tableau 8)

Elles sont dues à des bactéries à Gram négatif intracellulaires strictes, qui se développent au sein des phagosomes leucocytaires. Ces infections s'observent avec un pic de fréquence en été et en automne. La gravité potentielle de ces infections nécessite fréquemment une hospitalisation.

### Manifestations cliniques

#### Ehrlichiose humaine monocytique ou ehrlichiose humaine américaine

Elle est due à *Ehrlichia chaffeensis*. Elle a été rapportée pour la première fois aux États-Unis en 1987. Elle est transmise par *Amblyomma americanum*. Le réservoir est le daim à queue blanche. La plupart des cas se rencontrent dans l'est des États-Unis. La maladie sévit dans ces États sous forme endémique avec de petites poussées épidémiques. Le pic de fréquence annuel se situe entre mai et juillet. La période d'incubation est de 1 à 3 semaines. La symptomatologie clinique est celle d'une fièvre élevée (39 °C), associée à des symptômes systémiques variés : céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, vomissements. Un exanthème maculopapuleux est rare chez l'adulte, mais plus fréquent chez l'enfant. Des adénopathies peuvent être notées, ainsi qu'une hépatosplénomégalie. Une atteinte méningée ou une atteinte pulmonaire peuvent être observées. Des formes sévères sont rapportées, avec insuffisance rénale, détresse respiratoire, myocardite, pancytopenie, et peuvent conduire au décès. Au plan biologique, les anomalies les plus fréquentes sont d'ordre hématologique (leucopénie, neutropénie, thrombopénie) [48]. Une cytolysé hépatique peut être observée dans 50 % des cas. Les formes létales sont évaluées à 1,3 à 5,2 % des cas [49], dans la plupart des cas, consécutivement à une défaillance polyviscérale. Des formes chroniques ont été rapportées.

#### Ehrlichiose granulocytaire humaine ou anaplasmose

Elle est due à *Anaplasma phagocytophilum* transmis aux États-Unis par la tique *Ixodes scapularis*, en Europe par *Ixodes ricinus*. Ces vecteurs sont également ceux de *Borrelia burgdorferi*. Les formes européennes s'observent principalement en Europe centrale et en Scandinavie. La prévalence d'*Anaplasma phagocytophilum* au sein des tiques varie selon les régions du monde de 2 à 45 % [50]. Le premier cas européen a été rapporté en Slovaquie. L'anaplasmose européenne apparaît rare puisque la revue de Brouqui et al. [10] ne recense que 22 cas. Elle peut être observée à tous les âges, avec une prépondérance masculine nette [10]. Le tableau est proche de celui de l'ehrlichiose humaine monocytique (EHM). Le pic de fréquence annuel se situe entre mai et juillet. La période moyenne d'incubation est de 8 jours. La durée de la fièvre est de 2 à 11 jours [10]. La présentation à type de pneumonie atypique est possible. Plus de la moitié des observations nécessitent une hospitalisation. Les formes européennes apparaissent moins sévères que les formes américaines. Les manifestations cutanées sont très inconstantes,

**Tableau 8.**  
Ehrlichioses.

	Rickettsie	Vecteur	Localisation géographique	Signes généraux	Exanthème	Signes biologiques	Traitement
Ehrlichiose humaine monocytique	<i>E. chaffeensis</i>	Amblyomma americanum	États-Unis	Fièvre élevée Céphalées Arthralgies Myalgies Signes pulmonaires et neurologiques	Rare	Neutropénie Thrombopénie	Doxycycline : 200 mg/jour pendant 2 semaines
Ehrlichiose granulocytaire humaine	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Ixodes	États-Unis Europe	Idem	Rare	Neutropénie Thrombopénie	Doxycycline : 200 mg/jour pendant 2 semaines

mais plus fréquemment observées qu'au cours de l'EHM. Elles seraient plus fréquentes chez l'enfant [51]. Les séries américaines rapportent une fréquence des manifestations cutanées dans 20 à 80 % des cas [14]. Elles consistent en un exanthème maculopapuleux, parfois pétéchiol, moins souvent vésiculeux, nodulaire, ulcéré [14]. Le rash se développe dans les treize premiers jours de l'affection. Il prédomine aux extrémités mais le tronc et la face peuvent être atteints. L'atteinte palmoplantaire est en revanche rare (0 à 5 % des cas). L'éruption cutanée est en règle transitoire. Des manifestations sévères, à type de *toxic shock syndrome*, ont été rapportées [52]. Les analyses anatomopathologiques, lorsqu'elles ont été effectuées, mettent en évidence des aspects de vasculite, parfois proches de la périartérite noueuse [53]. Les manifestations systémiques sont les suivantes : myalgies, sueurs, céphalées, nausées, vomissements (un tiers des cas), arthralgies, toux (30 % des cas), confusion, pneumonie [10]. Une thrombopénie est notée dans 90 % des cas, une leucopénie dans 70 % des cas. Le diagnostic différentiel se pose avec les autres rickettsioses, le *toxic shock syndrome*, le purpura thrombotique thrombocytopénique, le choc septique, des vasculites [14].

## Diagnostic

Le diagnostic sérologique repose sur des techniques de micro-immunofluorescence indirecte, de western-blot. Les techniques de PCR peuvent être mises en œuvre en deuxième intention. La culture est réservée [10] à des laboratoires de référence. La culture se positive en 3 à 7 jours. La PCR donne des résultats variables, dépendant de l'amorce utilisée (16s RNA, *epank1*) [10, 54].

## Traitement

Le traitement repose sur la doxycycline (100 mg 2 fois par jour pendant 2 semaines). Les études in vitro sur cultures cellulaires ont montré que la rifampicine et la doxycycline étaient ehrlicides alors que le chloramphénicol n'était pas efficace [55].



## Références

- [1] Parola P, Raoult D. Rickettsioses éruptives. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-037-I-20, 1998.
- [2] Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:694-719.
- [3] Philip RN, Casper EA, Burgdorfer W, Gerloff RK, Hughes LE, Bell EJ. Serologic typing of rickettsiae of the spotted fever group by microimmunofluorescence. *J Immunol* 1978;121:1961-8.
- [4] Peter O, Raoult D, Gilot B. Isolation by a sensitive centrifugation cell culture system of 52 strains of spotted fever group rickettsiae from ticks collected in France. *J Clin Microbiol* 1990;28:1597-9.
- [5] Roux V, Rydkina E, Eremeeva M, Raoult D. Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis, and its application for the rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47:252-61.
- [6] Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004;8:139-46.
- [7] Duval X, Chosidow O, Tissot-Dupont H, Raoult D, Frances C. Signes cutanés des rickettsies et micro-organismes apparentés. *Rev Med Interne* 1998;19:548-57.
- [8] McDonald JC, MacLean JD, McDade JE. Imported rickettsial disease: clinical and epidemiologic features. *Am J Med* 1988;85:799-805.
- [9] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, San Marco JL, Gallais H, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986;12:111-6.
- [10] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1108-32.
- [11] Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004;42:3428-34.
- [12] Drancourt M, Kelly PJ, Regnery R, Raoult D. Identification of spotted fever group rickettsiae using polymerase chain reaction and restriction-endonuclease length polymorphism analysis. *Acta Virol* 1992;36:1-6.
- [13] Gimenez DF. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. *Stain Technol* 1964;39:135-40.
- [14] McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:363-92.
- [15] Segura F, Anton E, Font B, Sala M, Cervantes M. Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:478-9.
- [16] Shaked Y, Samra Y, Maier MK, Rubinstein E. Relapse of rickettsial Mediterranean spotted fever and murine typhus after treatment with chloramphenicol. *J Infect* 1989;18:35-7.
- [17] Munoz-Espin T, Lopez-Pares P, Espejo-Arenas E, Font-Creus B, Martinez-Vila I, Traveria-Casanova J, et al. Erythromycin versus tetracycline for treatment of Mediterranean spotted fever. *Arch Dis Child* 1986;61:1027-9.
- [18] Cascio A, Colomba C. Macrolides in the treatment of children with Mediterranean spotted fever. *Infect Med* 2002;10:145-50.
- [19] Marks MI, Laferriere C. Chloramphenicol: recent developments and clinical indications. *Clin Pharm* 1982;1:315-20.
- [20] Bentov Y, Sheiner E, Kenigsberg S, Mazor M. Mediterranean spotted fever during pregnancy: case presentation and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:214-6.
- [21] Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:21-6.
- [22] Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, Bloch KC, Krusell A, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-27.
- [23] Hattwick MA, Retailiau H, O'Brien RJ, Slutsker M, Fontaine RE, Hanson B. Fatal Rocky Mountain spotted fever. *JAMA* 1978;240:1499-503.
- [24] Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 1984;150:480-8.
- [25] Procop GW, Burchette Jr. JL, Howell DN, Sexton DJ. Immunoperoxidase and immunofluorescent staining of Rickettsia rickettsii in skin biopsies. A comparative study. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:894-9.
- [26] Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1437-44.
- [27] Jensenius M, Fournier PE, Kelly P, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003;3:557-64.
- [28] Toutous-Trellu L, Peter O, Chavaz P, Saurat JH. African tick bite fever: not a spotless rickettsiosis! *J Am Acad Dermatol* 2003;48(suppl2):S18-S19.
- [29] Jensenius M, Fournier PE, Hellum KB, Wesslen L, Caruso G, Prio T, et al. Sequential changes in hematologic and biochemical parameters in African tick bite fever. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:678-83.
- [30] Xu W, Beati L, Raoult D. Characterization of and application of monoclonal antibodies against *Rickettsia africae*, a newly recognized species of spotted fever group rickettsia. *J Clin Microbiol* 1997;35:64-70.
- [31] Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:648-54.
- [32] Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to Rickettsia slovaca. *Lancet* 1997;350:112-3.
- [33] Oteo JA, Ibarra V, Blanco JR, Martinez de Artoia V, Marquez FJ, Portillo A, et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:327-31.
- [34] Saini R, Pui JC, Burgin S. Rickettsialpox: report of three cases and a review. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(suppl5):S137-S142.
- [35] Koss T, Carter EL, Grossman ME, Silvers DN, Rabinowitz AD, Singleton Jr. J, et al. Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism. *Arch Dermatol* 2003;139:1545-52.
- [36] Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CS, Goddard J, et al. Rickettsia parkeri: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;38:805-11.
- [37] Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;40:1435-44.
- [38] Zavala-Velazquez JE, Ruiz-Sosa JA, Sanchez-Elias RA, Becerra-Carmona G, Walker DH. Rickettsia felis rickettsiosis in Yucatan. *Lancet* 2000;356:1079-80.



- [39] Parola P, Raoult D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol* 2006;**24**: 191-200.
- [40] Coker C, Majid M, Radulovic S. Development of *Rickettsia prowazekii* DNA vaccine: cloning strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003;**990**:757-64.
- [41] Azad AF. Epidemiology of murine typhus. *Annu Rev Entomol* 1990;**35**:553-69.
- [42] Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991;**266**: 1365-70.
- [43] Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;**96**: 250-3.
- [44] Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, Manios A, Tselentis Y. Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with *Rickettsia typhi*: therapeutic data from 87 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**70**:576-9.
- [45] Varghese GM, Abraham OC, Mathai D, Thomas K, Aaron R, Kavitha ML, et al. Scrub typhus among hospitalised patients with febrile illness in South India: magnitude and clinical predictors. *J Infect* 2006;**52**:56-60.
- [46] Pai H, Sohn S, Seong Y, Kee S, Chang WH, Choe KW. Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:436-40.
- [47] Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D. Strickman Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1057-61.
- [48] Brouqui P, Raoult D. Human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1994;**330**: 1760-1.
- [49] Jerrard D. Ehrlichiosis. *J Emerg Med* 1999;**17**:27-30.
- [50] Parola P, Beati L, Cambon M, Brouqui P, Raoult D. Ehrlichial DNA amplified from *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in France. *J Med Entomol* 1998;**35**:180-3.
- [51] Fritz CL, Glaser CA. Ehrlichiosis. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**12**: 123-36.
- [52] Fichtenbaum CJ, Peterson LR, Weil GJ. Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. *Am J Med* 1993;**95**:351-7.
- [53] Pick N, Potasman I, Strenger C, Keysary A, Schwartz I. Ehrlichiosis associated vasculitis. *J Intern Med* 2000;**247**:674-8.
- [54] Dumler JS, Brouqui P. Molecular diagnosis of human granulocytic anaplasmosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;**4**:559-69.
- [55] Brouqui P, Raoult D. In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:2799-803.

P. Berbis (philippe.berbis@mail.ap-hm.fr).

Service de dermatologie, hôpital Nord, chemin des Bourrellys, 13015 Marseille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Berbis P. Rickettsioses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-341-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Tuberculose cutanée

JJ Morand  
A Cuguillière  
J Sayag

**Résumé.** – La tuberculose cutanée est rare dans les pays industrialisés, malgré l'augmentation des cas de tuberculoses extrapulmonaires dans les régions de forte prévalence d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Néanmoins, il est fondamental de rappeler les multiples formes anatomocliniques de tuberculose cutanée et de connaître les nouvelles méthodes diagnostiques telle l'amplification génique, afin de ne pas méconnaître cette affection.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La tuberculose ou « peste blanche » était, au début du siècle, un problème majeur de santé publique en Europe. L'amélioration des conditions de vie, la diminution de la promiscuité, la découverte de la vaccination et des médicaments antituberculeux et les importantes campagnes de prévention avaient permis une diminution considérable de l'incidence de cette infection dans les pays industrialisés, alors qu'elle demeurait une importante cause de mortalité dans les pays en voie de développement. Le relâchement de la lutte contre cette endémie, le développement de l'infection par le VIH, la migration des populations, la crise économique, l'apparition de résistances aux polychimiothérapies anti-tuberculeuses, ont favorisé la recrudescence de la tuberculose. La tuberculose cutanée demeure cependant très rare et de diagnostic difficile en raison du polymorphisme des tableaux anatomocliniques, de la multiplicité des diagnostics différentiels et d'un certain flou nosologique au cours de l'histoire de la dermatologie, probablement du fait de l'insuffisance des techniques microbiologiques. La meilleure connaissance de l'immunopathogénie de cette mycobactériose, l'élaboration de nouvelles méthodes de diagnostic (amplification génique) ayant autorisé un nouveau regard sur la classification de la tuberculose cutanée, l'utilisation de protocoles antibiothérapeutiques simplifiés, justifiaient une nouvelle mise au point.

## Épidémiologie

### AGENT PATHOGÈNE

Le bacille de Koch (BK) ou *Mycobacterium tuberculosis* est une mycobactérie de 2 à 5 µm de longueur, immobile, très sensible à la chaleur mais résistante au froid et à la dessiccation, colorée en rouge par la fuchsine, non décolorée par l'acide nitrique ou l'alcool (bacille acido-alcool-résistant [BAAR]). Il se cultive en aérobie strict entre

35 et 37 °C sur milieux enrichis, notamment celui de Löwenstein-Jensen. On distingue trois espèces de *Mycobacterium tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis hominis* ou bacille de Koch, *Mycobacterium tuberculosis africanum* (isolé à Dakar en 1968) et *Mycobacterium tuberculosis bovis*, agent de la tuberculose bovine (impliqué dans 1 à 5 % des cas de tuberculose humaine).

### MODE DE TRANSMISSION. RÉSERVOIR

La transmission de la tuberculose est interhumaine (sauf pour *Mycobacterium tuberculosis bovis*). Les bacilles extracellulaires se multiplient en pH neutre dans les parois ramollies des cavernes pulmonaires, plus lentement dans les foyers caséux solides des malades humains. Les bacilles intracellulaires se multiplient très lentement dans les macrophages. Les bacilles extracellulaires sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant, sous forme de fines particules (gouttelettes de Pflügge) puis sont inhalés par le sujet récepteur. Cependant, les fèces, les urines et les lésions cutanées abcédées ou ulcérées des malades tuberculeux constituent des réservoirs possibles de contagiosité et parfois d'auto-inoculation.

### RÉCEPTIVITÉ. FACTEURS FAVORISANTS

La réceptivité du sujet est fonction essentiellement de son immunité cellulaire et du quantum infectieux. L'infection par le bacille de Koch n'est pas synonyme de maladie tuberculeuse. Tous les facteurs environnementaux ou endogènes favorisant le contagement et l'immunodépression facilitent l'infection et la maladie tuberculeuse ; ce sont respectivement d'une part la promiscuité et les mauvaises conditions d'hygiène corrélées au niveau socioéconomique, d'autre part les âges extrêmes, les déficits congénitaux de l'immunité cellulaire, les infections virales dont le sida, les affections parasitaires chroniques, les maladies auto-immunes, la prise de médicaments immunosuppresseurs ou une corticothérapie générale prolongée, l'alcoolisme chronique, la malnutrition...

### IMMUNOPATHOGÉNIE

Il est souvent difficile, surtout chez l'adulte, de savoir si l'infection tuberculeuse correspond à l'exacerbation endogène d'une infection

Jean-Jacques Morand : Assistant, service de dermatologie (Pr Carsuzaa).  
Alain Cuguillière : Assistant, service de pneumologie.  
Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, 83800 Toulon Naval, France.  
Jacqueline Sayag : Professeur, faculté de médecine, 13000 Marseille, France.

Tableau I. – Spectre clinique de la tuberculose cutanée.

	Formes multibacillaires			Formes d’inoculation		Formes intermédiaires			Formes paucibacillaires	
Entités cliniques	Miliaire tuberculeuse	Gommes	Scrofuloderme	Chancre d’inoculation	Tuberculose ulcéreuse orificielle	Tuberculose fongueuse	Tuberculose verruqueuse	Lupus vulgaire	Érythème induré de Bazin	Tuberculides papulonécrotiques / Lichen scrofulosorum
Histologie	Infiltrat PNN, lymphocytes	Infiltrat PNN, granulomes tuberculoïdes, nécrose caséreuse	Infiltrat PNN, plasmocytes, granulomes tuberculoïdes, nécrose caséreuse	Infiltrat à PNN, évolution granulomateuse variable	Infiltrat à PNN, puis hyperplasie pseudoépithéliomateuse	Papillomatose, microabcès à PNN	Hyperkératose orthokératosique, acanthose, papillomatose, microabcès à PNN, granulomes avec nécrose caséreuse	Granulome tuberculoïde avec amas de cellules épithélioïdes, de cellules géantes de type Langhans et couronne lymphocytaire périphérique	Infiltrat lymphohistiocytaire dermohypodermique lobulaire et septal avec atteinte vasculaire multifocale	Granulomes tuberculoïdes +/- nécrose caséreuse
Cultures	++	+	+	+	+	±	±	-/+	-	-
IDR tuberculine	-	-	-	-	-	-	+	+	++	++
Terrain	Immuno-dépression	Faible immunité	Faible immunité	Nourrisson, jeune enfant	Auto-inoculation	Faible immunité	Sujet déjà sensibilisé	Réactivation	Hyperréactivité cellulaire	Réactions type III + IV ?

PNN : polynucléaire neutrophile ; IDR : intradermoréaction.

ancienne, à l’évolution d’une infection exogène récente ou à une surinfection. En cas de contagé, le risque d’évolution vers la maladie est bien moindre chez le sujet antérieurement infecté que chez le sujet vierge de tout contact car le fait d’avoir « surmonté » la maladie dans le passé témoignait d’une bonne immunité, l’infection conférant alors au sujet une protection durable (au même titre que le bacille Calmette-Guérin [BCG]) sauf en cas de survenue d’une immunodépression (où l’on peut alors observer une réactivation). L’acteur principal de cette immunité est constitué par le couple macrophage-lymphocyte T activé. Des immunomarquages révèlent une augmentation du rapport lymphocytes CD4/CD8 dans les granulomes de tuberculides<sup>[90]</sup> et de lupus vulgaire, une diminution dans l’infiltrat inflammatoire du scrofuloderme et un ratio intermédiaire dans la forme verruqueuse<sup>[75, 76]</sup> ; les auteurs en déduisent qu’il existe probablement, dans la tuberculose cutanée, un spectre clinique fonction de l’immunité cellulaire, comme cela est observé dans la lèpre ou la leishmaniose. On peut donc, par analogie, dresser un tableau immuno-anatomo-clinique (*tableau I*).

INCIDENCE

Depuis une dizaine d’années, l’incidence globale de la tuberculose augmente. Cette recrudescence s’explique par l’infection à VIH<sup>[29]</sup> mais aussi par l’augmentation de la précarité et l’immigration de sujets provenant de pays à forte endémie tuberculeuse<sup>[7]</sup>. Elle s’est faite surtout au profit des formes extrapulmonaires qui représentent, dans les pays industrialisés, près de 30 % des cas de tuberculose (au lieu de 15 % avant l’épidémie de sida)<sup>[19]</sup>. Par ordre de fréquence, on rencontre les atteintes ganglionnaires, ostéoarticulaires, urogénitales, neuroméningées, médullaires, hépatiques, péritonéales, cutanées, digestives et spléniques, otorhinolaryngologiques, cardiaques, surrénaïennes... Il existe une atteinte pleuropulmonaire associée d’autant plus fréquemment que le malade est immunodéprimé (notamment VIH<sup>+</sup>)<sup>[12]</sup>.

En 1995, une équipe espagnole<sup>[21]</sup> rapporte, sur une période de 14 ans, 11 observations de tuberculose cutanée (quatre scrofulodermes, deux lupus vulgaires, deux miliaires, deux gommes, un inclassable), dont deux survenant chez des malades sidéens. Une étude épidémiologique<sup>[98]</sup> réalisée au Royaume-Uni recense 1 065 cas de tuberculose parmi une population de 265 000 habitants, sur une période de 14 ans (de 1981 à 1995). Seulement 47 cas de tuberculose cutanée sont observés ; les scrofulodermes associés aux atteintes ganglionnaires ou ostéoarticulaires en constituent plus de la moitié ; six malades ont un lupus vulgaire, quatre présentent des

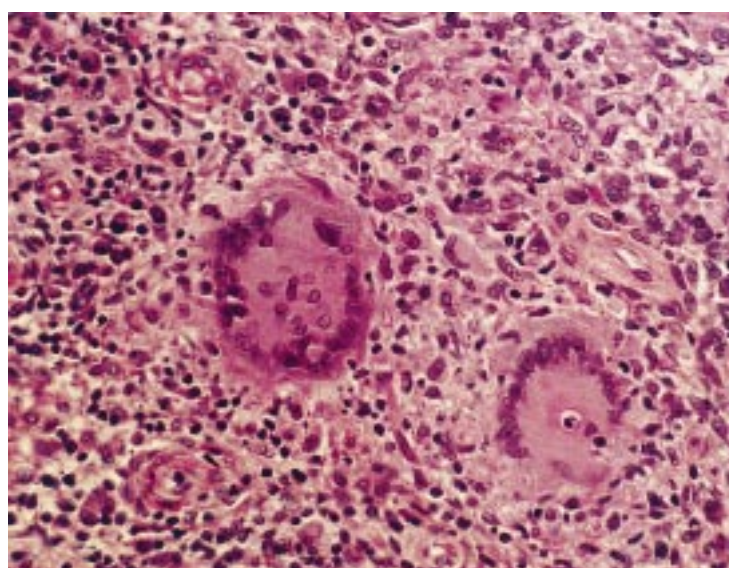
gommes dont deux dans le cadre d’une miliaire tuberculeuse, un a une tuberculose orificielle, dix sont atteints de tuberculides (la moitié de type érythème induré de Bazin). Une étude indienne de 1987<sup>[80]</sup> ne précisant pas la durée de recueil, décrit pour 42 patients, 23 scrofulodermes, 17 lupus vulgaires et deux tuberculoses verruqueuses. Les autres formes de tuberculoses cutanées, et notamment les tuberculides, ne sont apparemment pas prises en compte par cette équipe puisqu’une nouvelle étude prospective, de 1987 à 1989<sup>[81]</sup>, retrouve des chiffres similaires uniquement pour ces trois formes. Entre 1962 et 1967, 160 observations de tuberculose cutanée ont été recueillies à Hong-Kong<sup>[96]</sup> : la forme verruqueuse est largement prédominante avec 46 % des cas, le lupus vulgaire conserve sa seconde place avec 22 % des cas, se succèdent ensuite les tuberculides papulonécrotiques (13 %), l’érythème induré (10 %) et les scrofulodermes (9 %). Une nouvelle étude rétrospective réalisée à Hong Kong de 1983 à 1992<sup>[11]</sup> recense 176 cas, avec une répartition totalement différente des diverses formes anatomocliniques ; la tuberculose verruqueuse ne représente que 4,5 % des cas, les scrofulodermes 4 %, le lupus vulgaire 6,3 %. En revanche, les tuberculides sont fortement prévalentes avec 79,5 % d’érythème induré, 4 % de tuberculides papulonécrotiques, 1,7 % de lichen scrofulosorum. Ces variations considérables de fréquence des divers aspects de la tuberculose cutanée, au cours du temps et selon le pays, peuvent être interprétées de façon très différente ; on peut ainsi supposer que la prévalence de la tuberculose diminuant dans les pays industrialisés, les formes multibacillaires (miliaire, scrofuloderme, chancre d’inoculation) ou intermédiaires (tuberculose verruqueuse) sont moins fréquentes. On peut aussi imaginer des biais de recrutement ou bien, les conceptions médicales et les techniques évoluant, que les critères de diagnostic se sont modifiés.

Moyens de diagnostic

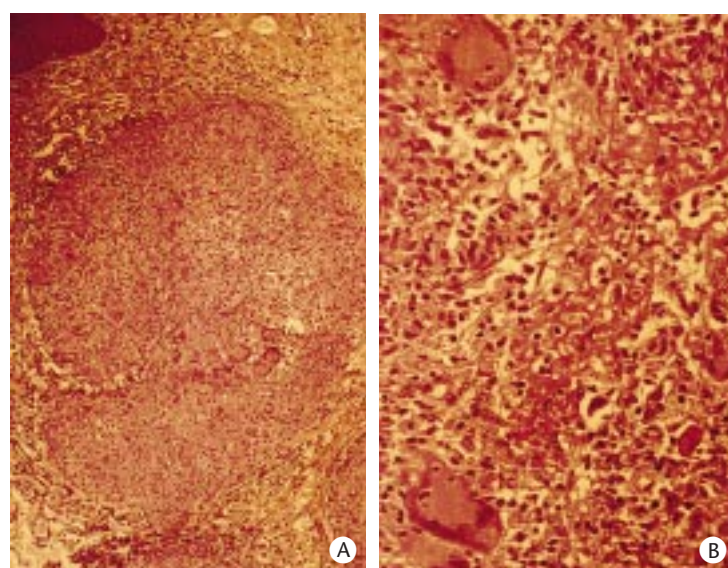
EXAMEN DIRECT. CULTURE

L’acido-alcool-résistance, qui est la capacité pour les bacilles déjà colorés par la fuchsine phéniquée de Ziehl ou un colorant fluorescent (auramine) de ne pas être décolorés par les acides et l’alcool, permet de les détecter à l’examen microscopique en quelques minutes. Cependant, cette technique est peu sensible (il faut plus de 10<sup>4</sup> bacilles/mL de produit pathologique pour pouvoir observer un BAAR sur le frottis), ni spécifique (puisque l’acido-alcool-résistance est une caractéristique de l’ensemble des





**1** Cellules géantes de Langhans au sein d'un granulome tuberculoïde (collection Pr JJ Bonérandi).



**2** Granulome tuberculoïde avec cellules géantes et épithélioïdes, couronne lymphocytaire (A) et ébauche de nécrose caséuse (B) (collection Pr JJ Bonérandi).

mycobactéries). C'est pourquoi la culture est fondamentale, tant pour le diagnostic bactériologique que pour l'identification de l'espèce (par chromatographie des acides mycoliques de la paroi des mycobactéries) et l'élaboration de l'antibiogramme : malheureusement, la lenteur de multiplication des bacilles de Koch (temps de division = 20 heures) imposant un délai de culture moyen de 28 jours, la complexité des modalités de culture (homogénéisation, décontamination de la flore commensale, milieux à l'œuf de Löwenstein-Jensen parfois enrichi en pyruvate de sodium) ont stimulé la recherche de méthodes de détection plus rapides.

Ainsi la respirométrie radiométrique (ou Bactec System®) mesure la quantité de gaz carbonique qui est libérée par les mycobactéries au cours de leur multiplication dans un milieu de culture liquide où la seule source de carbone est l'acide palmitique marqué par le carbone 14. Secondairement, l'inhibition de *Mycobacterium tuberculosis* et *bovis* par le NAP (paranitro-alpha-acétylamino-hydroxypropionophénone) permet de les distinguer des mycobactéries atypiques. On peut ainsi détecter les bacilles en 12 jours en moyenne.

Le sérodiagnostic de la tuberculose est actuellement d'une fiabilité insuffisante.

La pauvreté des résultats bactériologiques des études de grandes séries [67] relève d'une part de la difficulté de réalisation des cultures, d'autre part de la probable stérilité des prélèvements bactériologiques de certaines formes de tuberculose cutanée plutôt liée à une hyperréactivité immune (érythème induré, tuberculides, lupus vulgaire...).

### HISTOLOGIE

L'élément histologique caractéristique mais non spécifique de la tuberculose est le follicule de Koester qui est un amas cellulaire arrondi, centré par une ou plusieurs cellules géantes de type Langhans (comportant des noyaux disposés à la périphérie du cytoplasme éosinophile) (fig 1) entourées de cellules épithélioïdes et d'une couronne de lymphocytes. Les follicules peuvent fusionner en tubercules dits composés (se traduisant cliniquement par l'apparition de grains lupoïdes « gelée de pomme » à la vitropression) et présenter en leur centre une nécrose caséuse. L'architecture en couches concentriques (lymphocytes, cellules épithélioïdes, cellules géantes) avec nécrose centrale (fig 2A, B) est évocatrice de tuberculose, mais elle est finalement rarement observée. On retrouve en fait, dans la littérature, de multiples tableaux non spécifiques avec des infiltrats de composition et de disposition diverses. Le tableau II oriente la démarche de diagnostic histologique différentiel d'un granulome.

### RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

Différentes techniques sont utilisées pour évaluer l'allergie à la tuberculine, protéine purifiée dérivée (PPD-standard) d'un filtrat de bacilles tuberculeux tués par la chaleur. Les méthodes qualitatives (scarification, cutiréaction par timbre, bague monotest...) sont peu reproductibles.

Seule la lecture quantitative après injection intradermique stricte (méthode de Mantoux) de 0,1 mL, soit 10 unités de tuberculine Mérieux (ou 2 unités de PPD-RT23 danoise) est fiable. Cependant, de nombreux facteurs influencent l'allergie tuberculinique. Cette hypersensibilité retardée à médiation cellulaire dépend d'un contrôle génétique ; ainsi on observe des anergies tuberculiniques familiales malgré des vaccinations BCG répétées. Tous les facteurs agissant sur l'immunité (âges extrêmes, infections virales dont le sida, maladies auto-immunes, médicaments immunosuppresseurs ou corticothérapie générale, malnutrition...) peuvent négativer la réponse allergique ou la ralentir ; c'est pourquoi il importe d'effectuer une lecture répétée du test, non seulement à la classique 72<sup>e</sup> heure mais parfois jusqu'au sixième jour en raison de délais variables de positivité, fonction notamment chez l'enfant de l'état nutritionnel. De plus, l'interprétation du test est délicate car les valeurs prédictives positives et négatives de l'intradermoréaction (IDR) (permettant de présumer une éventuelle infection tuberculeuse) sont fonction, outre des facteurs modifiant l'immunité précédemment cités, de l'ancienneté d'une éventuelle vaccination par le BCG, ainsi que de la prévalence de la tuberculose et des autres mycobactéries dans la population [91]. Il existe en effet des réactions croisées avec les mycobactéries atypiques. Ainsi, dans les pays industrialisés où la tuberculose et les autres mycobactéries sont peu fréquentes, la vaccination généralisée, l'immunodépression rare et facilement décelable, la valeur seuil de lecture de l'IDR en l'absence de vaccination BCG est habituellement fixée à 10 mm d'induration. Lorsque la vaccination remonte à plus de 1 an, l'infection par le bacille tuberculeux (qui n'est pas synonyme de maladie tuberculeuse) est probable si l'IDR est supérieure à 14 mm, a fortiori si elle est phlycténulaire. À l'échelon individuel, le « virage » de l'allergie tuberculinique (ou le « survirage » en cas de vaccination BCG) a une meilleure valeur prédictive de l'infection. Une IDR négative n'élimine ni une infection ni une tuberculose évolutive, a fortiori si elle est récente ou si le malade est immunodéprimé.

### MÉTHODE D'AMPLIFICATION GÉNIQUE

Il est théoriquement possible de différencier les bacilles de la tuberculose des mycobactéries atypiques et de typer les différentes souches de *Mycobacterium tuberculosis* en analysant les séquences

Tableau II. – Tableau synthétique d’aide au diagnostic histologique différentiel des granulomes tuberculoïdes.								
	Cellules géantes	Cellules épithélioïdes	Lymphocytes	Autres cellules	Architecture	Nécrose	Topographie	Colorations Explorations
Tuberculose granulomateuse (lupus vulgaire)	cellules de Langhans ++	++	+ à +++ en couronne périphérique	± polynucléaires neutrophiles	multinodulaire, en strates concentriques	caséeuse (nécrose large, rose pâle, craquelée) 0 à ++	derme superficiel à profond	Ziehl rarement positif culture / PCR
Lèpre tuberculoïde	+++ cellules de Langhans ou de type xénique	++	+ / ++	-	nodules tuberculoïdes	0	périannexiel, périnerveux, parfois au contact de l’épiderme	Ziehl rarement positif
Mycobactéries atypiques chez un sujet non immunodéprimé	±	+	+	+ polynucléaires neutrophiles, ± plasmocytes	± organisée	±	variable	Ziehl culture
Mycoses profondes	+ cellules multinucléées	+	+	polynucléaires neutrophiles	+/- couronne de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, entourant des cellules histiocytaires phagocytant les champignons (macrophages, cellules épithélioïdes, cellules spumeuses, cellules multinucléées) autour d’une nécrose centrale parsemée de polynucléaires neutrophiles.			PAS Gomori-Grocott
Syphilis tertiaire	+ cellules multinucléées	+	++ périvasculaires	Plasmocytes ++	désorganisée	++	dermique profond hypodermique	HES Warthin-Starry
Leishmaniose chez un sujet immun	+++		++	Plasmocytes + initialement	nodulaire	0	superficiel à moyen	Giemsa
Tularémie	+ cellules multinucléées	++	+	polynucléaires neutrophiles	bande d’histiocytes palissadiques	variable puriforme à caséeux	variable	IFD Warthin-Starry
Sarcoïdose	++ (corps astéroïdes, corps de Schaumann)	+++	+	-	volontiers en nids denses, parfois dispersée ou circonscrite par une fibrose	+/- microfoyers de nécrose fibrinoïde (punctiforme, rose soutenu, lisse...)	derme superficiel à profond	HES, imprégnation argentique (réseau dense et conservé de fibres de réticuline)
Granulome annulaire profond	+ cellules Langhans plutôt périphériques	++	+++	fibroblastes, macrophages	infiltrat palissadique autour des foyers de dégénérescence du collagène	nécrose du collagène remplacé par du matériel mucineux basophile puis fibrinoïde	derme profond	HES

nucléotidiques de leur chromosome. Les techniques actuelles d’amplification génique (*polymerase chain reaction* [PCR]) n’ont pas beaucoup d’intérêt dans les formes multibacillaires de tuberculoses cutanées où l’on peut mettre en évidence, à l’examen direct ou à la culture, des bacilles de Koch. Deux études<sup>[57, 88]</sup> font état cependant de la rapidité de diagnostic de l’amplification génique dans une forme de tuberculose orificielle avec miliaire pulmonaire, hépatique, cutanée et atteinte osseuse, et dans le cas de scrofulodermes en regard d’une ancienne arthrite tuberculeuse (histologie de type granulome avec Ziehl<sup>+</sup>, culture négative). Dans les formes paucibacillaires (lupus vulgaire) ou réactionnelles (érythème induré de Bazin, tuberculides...), on pensait que la PCR apporterait un argument décisif sur leur étiopathogénie. Cependant, elle manque de spécificité et de sensibilité. Ainsi une étude<sup>[70]</sup> portant sur 20 femmes avec IDR à la tuberculine positive présentant un érythème induré de Bazin (correspondant histologiquement à une panniculite avec combinaison variable d’inflammation granulomateuse, de vascularite et de nécrose), régressif sous polychimiothérapie antituberculeuse, ne rapporte que cinq identifications d’acide désoxyribonucléique (ADN) de *Mycobacterium tuberculosis* bien que toutes les observations témoins soient négatives pour le nucléotide spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Une autre équipe<sup>[99]</sup> trouve un tiers de positivité (cinq parmi 16 malades atteints d’un érythème induré). Une étude rétrospective espagnole<sup>[2]</sup> rapporte également un fort taux de positivité (> 3/4) alors que les échantillons cutanés proviennent de lésions de panniculite lobulaire granulomateuse, étiquetée aussi bien érythème induré de Bazin que vascularite nodulaire. Il n’y a pas, paradoxalement, de corrélation entre les

résultats de la PCR et les caractéristiques anatomocliniques, hormis pour la présence d’une nécrose histologique. Des observations de lupus vulgaire (culture négative)<sup>[82, 86]</sup>, de tuberculides papulonécrotiques<sup>[93]</sup>, d’association de lésions d’érythème induré avec un lichen scrofulosorum<sup>[61]</sup> ou avec des tuberculides papulonécrotiques apparues simultanément chez un malade ayant récidivé après l’arrêt prématuré de son antibiothérapie<sup>[13]</sup>, sont explorées par amplification génique avec des résultats positifs qui constituent, pour les auteurs, la preuve de l’origine tuberculeuse de ces lésions. Une étude israélienne<sup>[34]</sup> ne retrouve pas d’ADN dans les lésions de lupus miliaire disséminé de la face de trois malades. En somme, ces études sont encore insuffisantes et parfois contradictoires et montrent bien le paradoxe du diagnostic de tuberculose paucibacillaire en l’absence de preuves microbiologiques...

**Formes anatomocliniques** [8, 26, 31, 48, 53, 55, 63, 73, 81]

**CHANCRE D’INOCULATION**

Exceptionnelle comparativement à la primo-infection pulmonaire, l’inoculation cutanée du bacille, suivie de la maladie ou tuberculose cutanée primitive, est surtout observée chez le nourrisson et le jeune enfant et prédomine aux membres inférieurs, à la face et aux muqueuses orogénitales. Elle résulte, le plus souvent, d’une blessure directement infectante (chirurgie traditionnelle, circoncision-excision, percement d’oreilles), plus rarement d’une contamination orale (lait contaminé, baiser) ou de l’infection d’une plaie souillée. Après une





**3** Enfant éthiopien hospitalisé tardivement pour des scrofulodermes en regard d'adénopathies cervicomaxillaires (A, B) et un mal de Pott avec lyse vertébrale (C) qui entraînera malheureusement une paraplégie.

incubation de 1 à 3 semaines, un nodule érythématoviolacé ferme, de petite taille, apparaît ; il s'ulcère avec décollement des bords et se complique, en quelques semaines, d'une lymphangite avec (poly-) adénopathie satellite d'évolution fistulisée et généralement torpide. Le chancre tuberculeux guérit spontanément mais la maladie peut progresser et concerner d'autres organes. Les exceptionnels chancres anogénitaux (pouvant résulter d'une contamination sexuelle lors d'épididymite ou de salpingite tuberculeuse du partenaire) étaient décrits comme volontiers végétants, avec œdème éléphantiasique régional et adénopathie inguinale fistulisée faisant discuter une lymphogranulomatose vénérienne...

Une primo-infection à type de paronychie indolore, avec adénopathies épitrochléenne et axillaire, est décrite chez un médecin ayant pratiqué l'autopsie d'un malade bacillifère [27].

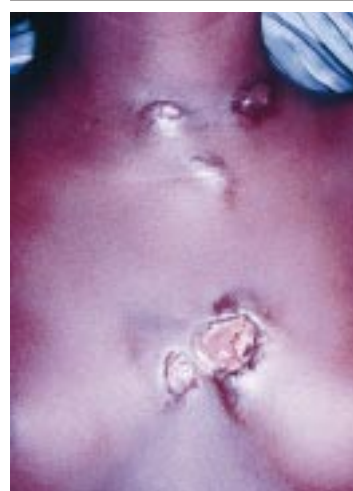
L'TDR à la tuberculine est négative initialement. Le bacille de Koch peut être mis en évidence à l'examen direct au frottis ou après culture. À l'histologie, il existe, autour de la zone nécrotique, un infiltrat inflammatoire non spécifique comportant surtout des polynucléaires neutrophiles avec présence de bacilles acido-alcool-résistants. L'évolution granulomateuse ne se fait qu'après l'atteinte ganglionnaire.

Les diagnostics différentiels sont nombreux, allant du furoncle dans la phase initiale à l'ecthyma et au chancre, ou à une ulcération non spécifique dont les étiologies sont légions (infection à pyogène, leishmaniose, mycobactériose atypique, sporotrichose, tréponématoses ; les tréponématoses endémiques, et notamment le bejel, seront plus volontiers évoqués que la syphilis sur les régions non génitales et chez les jeunes malades ; les localisations anogénitales feront discuter la syphilis, le chancre mou, la maladie de Nicolas et Favre).

L'inoculation cutanée de *Mycobacterium bovis* peut également s'observer chez les sujets au contact du bétail (vétérinaire, éleveurs).

### SCROFULODERME

Le scrofuloderme (de *scrofa* truie, par analogie aux tumeurs ganglionnaires du porc) résulte d'une atteinte cutanée par contiguïté volontiers sur un terrain fragilisé [87]. Dans un contexte d'altération de l'état général sans hyperthermie, il se traduit par un ou des nodules sous-cutanés froids et indolores, se ramollissant et s'ulcérant en regard d'un foyer tuberculeux profond. Il est soit ganglionnaire (les adénites tuberculeuses prédominent au cou, tuberculos cutis colliquativa, ce sont les écrouelles du bas-latin *scrofellae*, mais elles s'observent aussi aux plis axillaires, aux creux supraclaviculaires et aux plis inguinaux), soit ostéoarticulaire (de localisation surtout rachidienne ou aux membres) (fig 3A, B, C, 4). Il laisse place à une cicatrice rétractile ou une chéloïde. Une observation de scrofuloderme en regard d'une atteinte tuberculeuse de la glande lacrymale a été rapportée [92]. Les bacilles de Koch peuvent être objectivés au sein de granulomes tuberculoïdes comportant une



**4** Scrofulodermes multiples chez une femme djiboutienne (collection F Marrot).



**5** Gomme tuberculeuse en voie d'ulcération.

importante nécrose caséuse entourée d'un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles et en plasmocytes (pouvant simuler la syphilis). Les mycobactérioses atypiques (notamment *Mycobacterium scrofulaceum*) peuvent entraîner de telles lésions, d'où la nécessité d'identifier précisément le germe.

Une auto-inoculation peut également s'observer à partir de scrofuloderme : tel est le cas de ce malade présentant un nodule abcédé de la main avec adénopathie axillaire, de type granulome avec nécrose caséuse et présence de bacilles de Koch à la culture, présumé secondaire à une blessure au contact du drain d'une fistule sous-cutanée, en regard d'une atteinte tuberculeuse costale [14].

### GOMMES TUBERCULEUSES

Survenant plus souvent sur un terrain immunodéprimé, les gommages, ou abcès tuberculeux métastatiques à partir d'un foyer viscéral, consistent en des nodules dermohypodermiques bien limités, indolores, fermes puis fluctuants, qui s'ulcèrent (fig 5) et finissent par cicatrifier (volontiers sur le même mode que le pyoderma gangrenosum, avec des ponts entre les trajets fistuleux)



après plusieurs mois d'évolution. L'évolution de ces abcès froids, qui prédominent aux membres inférieurs, est lente. Il est difficile de les distinguer des suppurations froides à pyogènes, des gommes syphilitiques et fongiques (chromomycose, actinomycose, sporotrichose). Des formes sporotrichoïdes avec gommes tuberculeuses échelonnées le long d'un trajet lymphatique ont d'ailleurs été décrites exceptionnellement [65]. La gomme peut même survenir après guérison du foyer viscéral ou le révéler [42], n'être diagnostiquée qu'au stade d'ulcération et se compliquer de fistulisation [32]. Le bacille de Koch peut être mis en évidence au sein des granulomes tuberculoïdes qui comportent une importante caséification.

L'ulcère tuberculeux atypique de Darier se présente comme une ulcération de début insidieux et indolore, arrondie à bords irréguliers, érythématoviolacée, légèrement infiltrée, volontiers épidermisée, évoluant lentement vers la cicatrisation parfois en ponts, sans adénopathie locorégionale. L'histologie est granulomateuse tuberculoïde, habituellement sans visualisation directe de bacille de Koch. La culture est en revanche positive, l'ulcération résultant d'un embole hématogène d'origine viscérale [20, 30].

### MILIAIRE CUTANÉE (TUBERCULOSIS CUTIS MILIARIS ACUTA GENERALISATA)

Résultant d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer viscéral le plus souvent pulmonaire [68] ou bien survenant lors d'une primo-infection sévère, sur un terrain immunodéprimé ou aux âges extrêmes (nourrisson, vieillard), la miliaire tuberculeuse comporte de multiples petites papules diffuses, parfois de couleur érythématovioline, pustuleuses ou purpuriques, parfois coalescentes ou pseudolupiques [4] et d'évolution abcédée ; elle s'accompagne d'une importante altération de l'état général, de fièvre, et volontiers de localisation multiviscérale (méningite, hépatosplénomégalie, atteinte médullaire...). L'examen du fond d'œil permet parfois de visualiser un tubercule rétinien de Bouchut. Les bacilles sont généralement objectivables à l'examen direct. L'histologie comporte initialement un infiltrat à polynucléaires neutrophiles, secondairement à lymphocytes. L'IDR est (ou était devenue) négative, signant l'immunodépression. L'évolution est souvent fatale, même chez l'adulte et malgré un traitement bien conduit [69], en raison d'une éventuelle immunodépression sous-jacente, notamment par sida, et d'une fréquente chimiorésistance [1, 45].

### TUBERCULOSE VERRUQUEUSE (TUBERCULOSIS VERRUCOSA CUTIS)

Résultant de la réinoculation du bacille de Koch chez un sujet antérieurement sensibilisé, la tuberculose verruqueuse siège habituellement aux extrémités et se traduit par un ou plusieurs placards papillomateux, kératosiques, indolores, entourés d'une aréole inflammatoire, d'extension progressive, parfois serpiginieuse avec évolution atrophique centrale [52, 79, 97] (fig 6, 7, 8). Une lymphangite avec adénopathie s'observe rarement. La localisation à la main, notamment au doigt (volontiers observée dans les professions de la santé et les éleveurs de bétail) peut simuler une verrue vulgaire ; les mycobactéries atypiques ont souvent cette topographie avec dissémination sporotrichoïde. À la face, il faut évoquer la leishmaniose, les mycoses et pyodermes verruqueuses. La localisation (péri-)anale (dont le principal diagnostic différentiel est la condylomatose à papillomavirus), secondaire à une atteinte digestive, est diversement interprétée selon l'immunité : ainsi on parle de tuberculose verruqueuse lorsque l'IDR est fortement positive, volontiers phlycténulaire, et de tuberculose fongueuse, volontiers d'évolution ulcéreuse en cas de faible immunité. On ne devrait pas utiliser ici les termes de lupus serpiginieux ou de lupus scléreux, bien que les aspects cliniques soient parfois très proches [74], car la lésion élémentaire initiale est différente (lupome au lieu d'une papule cornée). Histologiquement, la tuberculose verruqueuse se caractérise par une importante hyperplasie épidermique avec hyperkératose orthokératosique, papillomatose et acanthose. On



6 Tuberculose verruqueuse.



7 Tuberculose cutanée d'aspect verruqueux en regard d'une atteinte osseuse plantaire.



8 Tuberculose verruqueuse : détail.

peut observer des microabcès intraépidermiques à polynucléaires neutrophiles. L'infiltrat inflammatoire dermique est mixte et comporte habituellement des granulomes tuberculoïdes avec souvent nécrose caséuse. Les cultures ne sont positives que dans un tiers des cas.

### TUBERCULOSE ULCÉREUSE ORIFICIELLE (TUBERCULOSIS CUTIS ORIFICIALIS)

Secondaire à une auto-inoculation à partir de foyers pulmonaire, laryngé, digestif et urinaire, elle comporte des ulcérations péri-orificielles subaiguës (cavité buccale, narines, anus, urètre) ; la localisation préférentielle de cet ulcère tuberculeux dit « typique » (par opposition à l'ulcère atypique de Darier) se fait à la langue et aux lèvres. Généralement unique, superficiel et non induré, à bords irréguliers et décollés, à fond fibrinopurulent, granuleux avec parfois semis de grains jaunâtres, cet ulcère est particulièrement douloureux et empêche l'alimentation. Sans tendance spontanée à la cicatrisation avec souvent apparition de multiples petites exulcérations périphériques coalescentes, il s'accompagne d'une polyadénopathie

inflammatoire homolatérale <sup>[60]</sup>. Les localisations anales et génitales ont une tendance végétante ou/et verruqueuse les ayant fait qualifier de fongueuses. L'histologie initiale de la tuberculose ulcéreuse est assez proche de celle du chancre d'inoculation, puis se développe une hyperplasie épidermique pseudoépithéliomateuse pouvant faire évoquer un carcinome. Les formes chroniques comportent une composante granulomateuse au sein de laquelle il n'est généralement plus possible d'individualiser les bacilles. Les cultures sont souvent positives.

### LUPUS VULGAIRE (LUPUS VULGARIS)

Forme clinique prédominante dans les pays industrialisés, le lupus vulgaire concerne la femme deux fois sur trois. De fréquente localisation au visage (nez, joues), il comporte initialement des micronodules dermiques assez mous (lupome), brun jaunâtre à la vitropression (lupoïde), coalescents sous forme d'un placard papuleux soit lisse et régulier, soit squameux, qui évolue lentement vers un affaissement central avec apparition de micro-ulcérations, de croûtelles, et dont la périphérie est érythématoviolacée. Le terme de lupus a été adopté initialement par analogie avec le loup « qui ronge les chairs » et non pas par comparaison au « masque de loup » du lupus érythémateux avec éruption en vespertilio. Habituellement, aucun foyer tuberculeux évolutif n'est retrouvé et c'est la conjonction d'arguments anamnestiques, anatomocliniques, l'élimination des autres étiologies et l'évolution après antibiothérapie antituberculeuse qui font porter le diagnostic.

Le granulome tuberculoïde avec amas de cellules épithélioïdes, de cellules géantes de type Langhans et couronne périphérique de lymphocytes, est toujours présent. La nécrose caséuse centrale est peu fréquente. L'épiderme est de caractéristique très variable, parfois atrophique, ou au contraire hyperplasique, parfois ulcéré. Les bacilles ne sont pas mis en évidence par la coloration de Ziehl et la culture est généralement négative, bien que certaines études obtiennent 50 % de positivité <sup>[49]</sup>. L'TDR devrait toujours être positive puisque, par définition, le lupus tuberculeux serait une réactivation cutanée d'une tuberculose quiescente <sup>[63]</sup> ; or, la littérature, notamment de langue anglaise, est souvent contradictoire à ce sujet, car le terme de lupus vulgaris est parfois synonyme de tuberculose cutanée, quels que soient le statut immunitaire, les atteintes viscérales ou cutanées associées, le mode d'inoculation et l'agent pathogène (*Mycobacterium tuberculosis* ou *bovis*).

Il existe de nombreux aspects anatomocliniques expliquant les multiples diagnostics différentiels.

#### ■ **Lupus plan**

De teinte rouge, orangée ou violacée surtout en périphérie, il est finement squameux ou légèrement érodé, avec une évolution cicatricielle nacrée en son centre, simulant le lupus érythémateux <sup>[77]</sup> qualifié parfois d'érythématoïde (fig 9, 10).

#### ■ **Lupus annulaire**

À forte extension centrifuge, il est à distinguer du lupus subaigu et des dermatophyties (fig 11).



9 *Lupus vulgaire* (collection Pr JJ Bonérandi).



10 *Lupus vulgaire*.



11 *Lupus annulaire localisé à la fesse simulant une dermatophytie*.



12 *Lupus serpigneux chez une femme djiboutienne* (collection F Marrot).

#### ■ **Lupus psoriasiforme**

Il peut simuler la plupart des dermatoses érythémato-squameuses avec des plaques squameuses étendues infiltrées <sup>[24]</sup>.

#### ■ **Lupus serpigneux**

C'est un placard d'extension irrégulière et lente sur plusieurs années, prédominant au tronc (fig 12) et aux membres, pouvant constituer un collier cervical d'aspect verruqueux <sup>[79]</sup>, pouvant simuler un placard croûteux d'impétigo <sup>[89]</sup> ou se traduisant par une plaque infiltrée, végétante, pseudotumorale d'un membre <sup>[28]</sup>.

#### ■ **Lupus scléreux (de Leloir et Vidal)**

Produisant un bourrelet papillomateux induré sur les membres (fig 13), il est difficile à distinguer cliniquement de la tuberculose verruqueuse.

#### ■ **Lupus tumidus**

Il se traduit par une masse rouge jaunâtre, infiltrée, d'évolution lentement extensive sans tendance à l'ulcération (fig 14) ;





13 Lupus scléreux dans sa forme papillomateuse et verruqueuse.



14 Lupus tumidus.



15 Lupus vorax.

l'association à un tuberculome du septum nasal et à une kératoconjonctivite phlycténulaire est rapportée [37].

#### ■ **Lupus ulcérovégétant ou lupus vorax**

Il touche préférentiellement la pointe du nez avec des mutilations parfois effroyables (fig 15, 16) pouvant faire évoquer un carcinome [94], une leishmaniose, une sarcoidose, une lèpre, une



16 Lupus ulcérovégétant de la pointe du nez accompagnant un scrofuloderme maxillaire.

syphilis tertiaire, un lymphome à type de granulome centrofacial, une mycose profonde, un pyoderma gangrenosum, un noma (ou cancrum oris). Dans les zones tropicales et du pourtour méditerranéen, la leishmaniose constitue le plus fréquent diagnostic différentiel du lupus vulgaire ; généralement, le parasite est visualisé dans les macrophages, surtout en phase initiale [59].

#### ■ **Lupus myxomateux**

Il comporte une masse molle jaunâtre localisée surtout sur le lobe de l'oreille, simulant les infiltrations lymphomateuses [3] ; cette forme est à rapprocher d'une observation de tuberculose nodulaire du lobe de l'oreille (à proximité d'anciennes cicatrices d'adénopathies fistulisées rétroauriculaires) avec IDR phlycténulaire [43] : mais la culture de bacille de Koch était positive, ce qui est exceptionnel dans le lupus.

#### ■ **Autres observations qualifiées de lupus**

Certaines sont difficiles à classer : ainsi on décrit des nodules peu nombreux de surface croûteuse localisés aux membres dans le cadre d'une tuberculose pulmonaire, avec histologie hyperplasique et culture négative [9], des plaques érythématosquameuses légèrement infiltrées d'aspect mamelonné, multifocales sur le tronc et les membres [40], avec cultures positives dans un contexte de pleurésie et d'hépatite granulomateuse...

### ÉRYTHÈME INDURÉ DE BAZIN (ERYTHEMA INDURATUM)

Ce syndrome anatomoclinique, décrit sous le nom d'érythème induré par Bazin en 1855 (donc à une date à laquelle la tuberculose et le bacille de Koch n'étaient pas encore individualisés), était observé chez des « scrofuloux ». Il survient préférentiellement chez la femme (90 %), à tout âge après la puberté (âge moyen 40 ans). Il comporte des poussées d'hypodermites de rythme variable (aggravées lors de fatigue ou en hiver), évoluant durant plusieurs années, précédées de signes généraux (fièvre, asthénie), d'une sensation de « jambes lourdes ». Il se traduit par la survenue de nodules inflammatoires de 1 à 2 cm de diamètre, fermes, mal circonscrits, généralement mobiles par rapport au plan profond, peu nombreux (un à dix), parfois confluent en placards indurés, sensibles ou douloureux surtout à la palpation, prédominant, de façon bilatérale et non symétrique, aux membres inférieurs, préférentiellement au tiers inférieur de la face postérieure des jambes ; l'épiderme est érythématoviolacé (avec parfois une collerette de desquamation) ou de couleur normale (fig 17). L'évolution se fait vers l'ulcération une fois sur trois, avec un aspect proche des gommies tuberculeuses. La guérison spontanée s'obtient en quelques semaines à quelques mois, avec une hyperpigmentation séquellaire plutôt sans atrophie.

Histologiquement, on observe un infiltrat lymphohistiocytaire hypodermique lobulaire, et parfois septal, puis dermo-hypodermique





17 Érythème induré de Bazin.

avec une atteinte vasculaire multifocale, touchant les vaisseaux artériels et, typiquement, thrombosant les veines de moyen et petit calibres avec nécrose fibrinoïde et leucocytoclasie. Les granulomes tuberculoides périvasculaires plus tardifs comportent parfois une nécrose caséuse. In vitro, l'hypersensibilité des lymphocytes T aux protéines purifiées dérivées de la tuberculine est objectivée chez deux femmes présentant un érythème induré de Bazin évoluant depuis plus de 10 ans [58].

Le syndrome inflammatoire est modéré, la bactériologie des nodules est négative et il existe habituellement une hyperréactivité à la tuberculine, avec une induration supérieure à 10 mm.

Les controverses à propos de ce syndrome sont essentiellement nosologiques et concernent son étiologie [15]. D'une part, le bacille de Koch n'est pas mis en évidence à l'examen direct ou à la culture ; bien que les nouvelles techniques de PCR apportent des arguments en faveur de l'origine tuberculeuse dans quelques observations [2, 9, 13, 70, 72], la spécificité et la sensibilité ne sont pas parfaites. L'histologie granulomateuse dite « tuberculoïde » n'est pas non plus spécifique. D'autre part, bien que l'antibiothérapie antibacillaire ait été utilisée dans certaines observations anciennes, parfois même sans foyer tuberculeux sous-jacent objectivable [23, 25, 66] (l'érythème induré a d'ailleurs rarement été observé chez des malades ayant une tuberculose active [33]), et ait pu être considérée comme efficace [44], des études plus récentes ont montré l'importance des récurrences malgré un traitement bien conduit. Enfin et surtout, d'autres étiologies ont été découvertes pour des malades ayant un tableau anatomoclinique tout à fait similaire. Aussi, Montgomery a défini, par exclusion en 1945, le concept de vasculite nodulaire (*nodular vasculitis*). En réalité, il est préférable de considérer que l'érythème induré de Bazin fait partie d'un spectre anatomoclinique plus large (avec probablement une physiopathogénie commune basée sur les mécanismes de l'hypersensibilité retardée), et qu'il faut réserver cette dénomination historique à l'infection tuberculeuse. L'hypodermite nodulaire subaiguë migratrice de Vilanova est une entité proche survenant volontiers sur un terrain de troubles circulatoires, surtout veineux ; elle s'exprime par un nodule initialement isolé sur la face antérolatérale d'une jambe, s'étendant en placard érythématoviolacé, indolore, de grande taille (> 10 cm), suivi d'autres lésions, régressant en quelques mois à quelques années.

Le streptocoque constitue l'autre principale étiologie infectieuse des dermohypodermes nodulaires avec vasculite granulomateuse.

Le diagnostic différentiel doit se faire bien entendu avec l'ensemble des dermohypodermes nodulaires (notamment l'érythème noueux, d'autant plus qu'on lui reconnaît trois causes prévalentes : le streptocoque, la sarcoïdose et la tuberculose ; les panniculites lobulaires pancréatiques, de Weber-Christian et par déficit en alpha-1-antitrypsine ; les panniculites mixtes notamment médica-



18 Tuberculides papulonécrotiques.



19 Tuberculides papulonécrotiques.

menteuses) et/ou des vasculites granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Wegener, syndrome de Churg et Strauss...) et des thromboses veineuses (phlébites superficielles, maladie de Buerger).

### TUBERCULIDES PAPULONÉCROTQUES

L'éruption évolue par poussées et comporte des papules d'aspect bigarré correspondant aux stades successifs de la lésion élémentaire, prédominant de façon bilatérale et symétrique aux faces d'extension des membres, aux faces dorsales des doigts et des orteils, aux fesses, aux lombes. Ainsi, on observe des papules pourpres, dures, infiltrées, des papulopustules recouvertes d'une croûte, des lésions nécrotiques qui disparaissent spontanément en laissant une cicatrice déprimée [5, 56, 95, 100] (fig 18, 19). L'histologie retrouve la composante granulomateuse avec présence de cellules géantes, de lymphocytes et d'histiocytes et la composante nécrotique avec caséification centrale. L'IDR à la tuberculine est toujours positive, volontiers phlycténulaire, bien que, dans une observation de tuberculose « congénitale » [47] comportant des lésions à type de tuberculides papulonécrotiques, l'enfant présente une anergie tuberculinique. La recherche de bacille de Koch est toujours négative. Ayant observé la transformation de tuberculides papulonécrotiques en lupus vulgaire, des auteurs ont émis l'hypothèse que cette éruption granulomateuse pourrait correspondre à une maladie à complexes immuns (type III) en réponse à la libération intravasculaire de bacille de Koch, suivie d'une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV) [56, 100]. Il existe des observations associant, chez un même malade, des tuberculides papulonécrotiques et un érythème induré [13, 51, 90].

Les principaux diagnostics différentiels à éliminer sont cliniquement, le parapsoriasis en gouttes varioliforme, l'acné nécrotique, les syphilides nécrotiques, le prurigo et les folliculites pyococciques froides, histologiquement, le granulome annulaire dans sa forme profonde et la vascularite granulomateuse de Churg et Strauss [95].

LICHEN SCROFULOSORUM

Décrite par Hebra en 1868, l’éruption résulte de la coalescence en placards granités de micropapules folliculaires, rosées, peu ou pas prurigineuses, recouvertes parfois de micropustules ou surmontées de squames filiformes ou d’épines kératosiques (spinulosiques), avec des papules non folliculaires, jaunâtres, d’aspect lichénoïde [35, 85, 100] ; elle prédomine au tronc, touche les membres, rarement la face, survient chez l’enfant ou l’adulte jeune et est presque toujours associée à une tuberculose ancienne ou évolutive, le plus souvent ganglionnaire [22] ou osseuse [35]. L’histologie retrouve un granulome tuberculoïde parfois seulement ébauché avec un infiltrat longeant le follicule pileux dont l’orifice est rempli de lamelles cornées parakératosiques. Les diagnostics différentiels à évoquer sont l’eczéma et le lichen plan folliculaires, le lichen nitidus, les syphilides ou les sarcoïdes lichénoïdes. L’IDR à la tuberculine est généralement fortement positive, bien que de rares observations s’accompagnent d’une anergie tuberculinique [64].

LUPUS MILIAIRE DISSÉMINÉ DE LA FACE

Le lupus miliaire disséminé de la face a été décrit par Fox en 1878 sous le nom de « lupus miliaris follicularis faciei disseminata », puis par Barthélémy, en 1891, sous le terme d’« acnitis » et par Crocker, en 1903, sous le nom d’« acné agminata ». Il se caractérise par l’apparition en plusieurs poussées, chez de jeunes adultes ou des adolescents, de micropapules ou/et de pustules isolées sans kyste ni comédon, sans érythème ni phénomène vasomoteur sous-jacents, d’évolution volontiers nécrotique, disparaissant spontanément en quelques mois, laissant des cicatrices atrophiques. La localisation médiofaciale (menton, lèvre supérieure, racine du nez, pommettes et paupières) est prédominante mais peut s’accompagner parfois de quelques lésions sur le cou, les membres, les organes génitaux externes. L’histologie comporte un granulome tuberculoïde avec nécrose centrale anhiste [6, 10, 83, 84].

Cette histologie avait fait évoquer initialement une origine tuberculeuse. Mais la fréquente négativité de l’IDR à la tuberculine, l’absence de bacille de Koch à l’examen direct et à la culture, la normalité de la radiographie pulmonaire et l’absence de contagé à l’anamnèse, enfin plus récemment la négativité de la PCR [34], peuvent faire envisager d’autres hypothèses.

La rosacée est évoquée du fait de l’aspect parfois acnéiforme des lésions et de l’histologie compatible ; mais l’habituel jeune âge des malades, l’absence de cortège clinique typique (flush, érythème sous-jacent), l’évolution et le mode de cicatrisation différents font écarter ce diagnostic, bien que d’authentiques rosacées granulomateuses puissent être confondues avec cette entité [18].

La sarcoïdose à petits nodules est de même éliminée devant l’existence de pustules, le mode d’évolution. L’acné, principal diagnostic différentiel du fait de sa fréquence à cet âge, se distingue par l’atteinte du follicule sébacé et la présence de kystes et comédons.

Certains auteurs pensent que le lupus miliaire disséminé de la face est une entité à part entière, résultant d’une réaction granulomateuse

à un agent encore indéterminé (le demodex ou le sébum ayant été suspectés), sans rapport avec la tuberculose. Les thérapeutiques utilisées sont celles de l’acné (cyclines, rétinoïdes) ou la dapsone ; l’évolution spontanément favorable rend leur emploi inutile.

Prophylaxie. Traitement

BCG : MODALITÉS, COMPLICATIONS

Le vaccin BCG est constitué de bacilles vivants atténués, obtenus par Calmette et Guérin après cultures répétées de *Mycobacterium bovis* sur milieu à la pomme de terre glycinée et biliée. La vaccination se fait par injection intradermique de 0,1 mL de vaccin lyophilisé à la face postéroexterne du deltoïde chez l’adulte, à la partie supéroexterne de la cuisse chez l’enfant. Les complications spécifiques [17] sont l’ulcération persistante (> 4 mois) ou étendue (> 1 cm), l’abcès sous-cutané, l’adénite, la « bécégite » par dissémination lymphatique ou hémotogène qui apparaît généralement sur un terrain de déficit immunitaire congénital (maladie granulomateuse chronique, déficit combiné sévère...) ou acquis (infection VIH, hémopathies, corticothérapie...).

Plusieurs observations de lupus vulgaire [38, 50, 70] ou de tuberculides papuleuses [46] ont été publiées après vaccination par le BCG ; le délai d’apparition est très variable, allant de quelques semaines à plusieurs années ; le lupus se situe généralement au site de ponction intradermique et évolue sur une longue période. Cela est à rapprocher de l’observation de tuberculides papulonécrotiques après infection par *Mycobacterium bovis* chez une femme âgée traitée par corticothérapie générale pour une artérite de Horton [36].

L’effet protecteur direct du BCG est diversement évalué selon les études, mais une méta-analyse fait état d’une réduction globale de 50 % du risque de tuberculose aussi bien pulmonaire qu’extrathoracique, avec surtout un taux de protection plus important pour les formes graves, notamment les méningites. La durée de protection vaccinale est variable selon l’individu et le pouvoir protecteur du BCG n’est pas corrélé de façon proportionnelle à l’intensité de la réaction tuberculinique. Dans les pays à forte endémie tuberculeuse, certains auteurs proposent une revaccination systématique des enfants en âge scolaire.

TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

Le traitement de la tuberculose extrathoracique et notamment cutanée (avec présence de bacille de Koch dans les cultures ou/et association à une autre localisation, notamment osseuse ou ganglionnaire dans le cas des scrofulodermes) est identique au traitement de la tuberculose pulmonaire. Il comporte, en phase initiale, une tri- ou une quadrithérapie afin d’éviter l’acquisition de résistances et pour rendre le patient rapidement non contagieux. Plusieurs régimes sont utilisés en fonction de critères individuels (contre-indications, effets secondaires...) et d’arguments épidémiologiques (coût, résistance...). Les protocoles classiques figurent dans le tableau III.

Tableau III. – Protocoles classiques de traitement antituberculeux.				
Antibiothérapie antituberculeuse	Protocole 1 R6H6Z2	Protocole 2 R6H6Z2E2	Protocole 3 R9H9E3	Surveillance
Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®) 10 mg/kg/j	6 mois	6 mois	9 mois	NFS, ASAT, ALAT, créatinine, interactions médicamenteuses ++
Isoniazide (Rimifon®) 4-5 mg/kg/j	6 mois	6 mois	9 mois	ASAT, ALAT examen neurologique (adjonction systématique de vitamine B <sub>6</sub> )
Pyrazinamide (Pirilène®) 25 mg/kg/j	2 mois	2 mois		ASAT, ALAT, créatinine, uricémie
Éthambutol (Myambutol®, Dexambutol®) 20 mg/kg/j		2 mois	3 mois	vision des couleurs, acuité visuelle, champ visuel, uricémie
Indication	régime classique	rechute ou dans l’hypothèse d’une résistance primaire à l’INH	grossesse	

NFS : numération-formule sanguine ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; INH : isoniazide.

Le régime, dit de combinaison fixe, alterne une association de 120 mg de rifampicine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide par comprimé de Rifater® (1 comprimé/12 kg) durant 2 mois, puis une association de 300 mg de rifampicine et 150 mg d'isoniazide par comprimé de Rifinah® (1 comprimé/30 kg) durant 4 mois.

En cas de résistance, plusieurs molécules (généralement non disponibles en officines ou/et sans autorisation de mise sur le marché pour cette indication, nécessitant de ce fait une autorisation d'utilisation temporaire) peuvent se substituer aux antibiotiques de première intention : ce sont les quinolones (sparfloxacin : Zagam®, ofloxacin : Oflocet®...), les aminosides (streptomycine : Streptomycine®, amikacin : Amiklin®, kanamycine : Kamycine® ; leur utilisation est limitée essentiellement par leur toxicité rénale et auditive), les ansamycines (rifabutine : Ansatipine®), les polypeptides (capréomycine), les thioamides (éthionamide : Trecator®), la clofazimine (Lamprène®)...

Les formes rencontrées lors du sida sont généralement multibacillaires et s'intègrent souvent dans le cadre d'une miliaire tuberculeuse à germes plus volontiers chimiorésistants. L'antibiothérapie doit être adaptée à l'antibiogramme, doit comporter au minimum trois antibiotiques et être prolongée 9 à 12 mois après négativation des cultures. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec la bi- ou trithérapie antirétrovirale, notamment entre la rifampicine, la zidovudine AZT : Retrovir®, la lamivudine 3TC : Epivir® et les inhibiteurs des protéases (saquinavir : Invirase®, ritonavir : Norvir® et indinavir : Crixivan®), entre l'isoniazide, le didanosine ddI : Videx® et le zalcitabine ddC : Hivid®.

L'antibiothérapie des formes intermédiaires de tuberculose cutanée (lupus vulgaire notamment), en l'absence de culture de bacille de Koch positive et de foyer tuberculeux profond, est discutable bien que classique. Quant au traitement des tuberculides, en l'absence de

tuberculose évolutive sous-jacente, il semble peu logique si l'on considère qu'il pourrait s'agir d'une réaction d'hypersensibilité cellulaire retardée aux antigènes mycobactériens. Or de nombreux auteurs considèrent justement la guérison sous chimiothérapie comme un argument de l'origine tuberculeuse de ces affections, bien que l'évolution soit assez souvent spontanément régressive (malgré de fréquentes récurrences, notamment pour l'érythème induré de Bazin)... Diverses autres thérapeutiques ont été utilisées (corticothérapie locale ou générale, colchicine, iode de potassium...), mais aucune conclusion ne peut être tirée en raison de la faible taille des effectifs et de l'absence d'essai contrôlé.

## Conclusion

*La tuberculose cutanée avait été parfaitement bien décrite et iconographiée par nos Anciens. Devenue rarissime en Europe malgré l'augmentation de l'incidence de la tuberculose, notamment des formes extrapulmonaires du fait de l'épidémie de sida, elle demeure endémique dans les pays en voie de développement. Si certaines entités sont de nosologie discutée, il ne faudrait pas pour autant nier l'existence de très probables réactions immunologiques après infection par le bacille de Koch et oublier d'évoquer la tuberculose systématiquement devant des manifestations cutanéomuqueuses granulomateuses. Cependant, il demeure beaucoup d'inconnues en matière de tuberculose cutanée et il faut souhaiter que le développement des techniques d'amplification génique et des méthodes microbiologiques clarifie sa classification immuno-anatomo-clinique.*

Remerciements. – Pr JJ Bonérandi, service de dermatologie, CHU Timone, Marseille ; Pr agrégé C Pierre, service d'anatomopathologie, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne ; médecin en chef (CR) F Marrot.

## Références

- Antinori S, Galimberti L, Tadini GL, Ridolfo AL, Parravicini C, Esposito R et al. Tuberculosis cutis miliaris disseminata due to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 : 911-914
- Baselga E, Margall N, Barnadas MA, Coll P, De Moragas JM. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum - nodular vasculitis). *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 457-462
- Bastian P, Drobacheff C, Laurent R. Lupus tuberculeux : à propos d'un cas. *Rev Eur Derm MST* 1991 ; 3 : 41-44
- Bateman DE, Makepeace W, Lensa M. Miliary tuberculosis in association with chronic cutaneous tuberculosis. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 557-560
- Berbis P, Jouve I, Privat Y. Tuberculides papulopustuleuses et nécrotiques : à propos d'un cas de topographie acrocyanoïque particulièrement nette. *Nouv Dermatol* 1987 ; 6 : 14-15
- Berbis P, Privat Y. Lupus miliaris disseminata faciei. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 1271-1272
- Billo NE. Tendances épidémiologiques de la tuberculose. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1332-1335
- Bolger M. La tuberculose cutanée : historique, clinique, évolution thérapeutique. *Sem Hop Paris* 1967 ; 43 : 868-888
- Brown FS, Anderson RH, Burnett JW. Cutaneous tuberculosis. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 6 : 101-106
- Cabotin PP, Verola O, Puppin D, Morel P. Lupus miliaris disséminé de la face : mythe ou réalité ? *Rev Eur Derm MST* 1992 ; 4 : 261-266
- Chong LY, Lo KK. Cutaneous tuberculosis in Hong Kong: a 10-year retrospective study. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 26-29
- Chrétien J. Tuberculose et VIH : un couple maudit. *Bull Union Int Tuberc Mal Respir* 1990 ; 65 : 27-37
- Chuang YH, Kuo TT, Wang CM, Wang CN, Wong WR, Chan HL. Simultaneous occurrence of papulonecrotic tuberculide and erythema induratum and the identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 276-281
- Cohn JR, Harris MS. Cutaneous autoinoculation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 363-365
- Cribier B, Grosshans E. Erythème induré de Bazin : concept et terminologie obsolètes. *Ann Dermatol Venerol* 1990 ; 117 : 937-943
- D'ivernois D, Rogues AM, Dupon M, Brucher C, Geniaux M, Lacut JY. Erythème induré de Bazin révélant une tuberculose ganglionnaire. *Rev Eur Derm MST* 1990 ; 2 : 169-172
- Dangoisse C, Song M. Conduite à tenir devant les complications cutanées du BCG. *Ann Dermatol Venerol* 1990 ; 117 : 45-51
- Davril A, Joly P, Cuny JF, Truchetet F. Quel est votre diagnostic ? Lupus miliaire disséminé de la face. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125 : 135-136
- Denis-Delpierre N, Merrien D, Billaud E, Besnier JM, Duhamel E, Hutin P et al. Tuberculose extrapulmonaire dans la région Centre-Ouest. Étude rétrospective de 217 cas (GERICCO 1991-1993). *Presse Med* 1998 ; 27 : 341-346
- Dupont A, Lachapelle JM. Ulcères tuberculeux. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1964 ; 71 : 357-359
- Farina MC, Gegundez I, Piqué E, Esteban J, Martin L, Requena L et al. Cutaneous tuberculosis: a clinical, histopathologic and bacteriologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 433-440
- Faure M, Cambazard F, De Perthuis D, Perrot H, Thivolet J. Tuberculides papuleuses révélant une tuberculose ganglionnaire abdominale majeure. *Ann Dermatol Venerol* 1983 ; 110 : 643-644
- Feiwel M, Munro DD. Diagnosis and treatment of erythema induratum (Bazin). *Br J Dermatol* 1965 ; 74 : 1109-1111
- Fine RM, Meltzer HD. Psoriasiform lupus vulgaris: a case report. *Int J Dermatol* 1970 ; 9 : 273
- Förström L, Hannuksela M. Antituberculous treatment of erythema induratum Bazin. *Acta Derm Venerol* 1970 ; 50 : 143-147
- Franchimont C, Pierard GE, Dowlati A, Dowlati Y, Balnath M. Tuberculose. In : Pierard GE, Caumes E, Franchimont C, Estrada JA eds. Dermatologie tropicale. Paris : Ellipses, 1993 : 203-208
- Goette DK, Jacobson KW, Doty RD. Primary inoculation tuberculosis of the skin. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 567-569
- Goicoechea C, Ruiz-Avila P, Soler E, Bustos De Abajo M, Linares J, Abad J et al. Hypertrophic lupus vulgaris of 67 years' duration. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 142-143
- Goldman KP. AIDS and tuberculosis. *Tubercle* 1988 ; 69 : 71-72
- Goujon C, Bonvalet D, Degos R, Maillet M, Mousset S, Civatte J. L'ulcère tuberculeux atypique de Darier. *Ann Dermatol Venerol* 1983 ; 110 : 1011-1015
- Hadida E, Marill FG, Sayag J. La tuberculose cutanée en Algérie. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1963 ; 70 : 143-148
- Harris A, Burge S, Williams S, Desai S. Cutaneous tuberculosis abscess: a management problem. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 457-459
- Hassoun PM, Shepherd KE, Flotte TJ, Kazemi H. Erythema induratum and active pulmonary tuberculosis. *Am J Med* 1988 ; 84 : 784-785
- Hodak E, Trattner A, Feuerman H, Feinmesser M, Tsvieli R, Mitrani-Rosenbaum S et al. Lupus miliaris disseminatus faciei - the DNA of *Mycobacterium tuberculosis* is not detectable in active lesions by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 614-619
- Hudson PM. Tuberculide (lichen scrofulosorum) secondary to osseous tuberculosis. *Clin Exp Dermatol* 1976 ; 1 : 391-394
- Iden DL, Rogers RS, Schroeter AL. Papulonecrotic tuberculid secondary to *Mycobacterium bovis*. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 564-566
- Ihm CW, Choi CK, Suh JI. Lupus tumidus involving facial skin, nasal cavity, throat and eye. *Dermatologica* 1983 ; 166 : 38-39
- Izumi AK, Matsunaga J. BCG vaccine induced lupus vulgaris. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 171-172
- Kakakel KU, Fritsch P. Cutaneous tuberculosis. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 355-362
- Kane A, Dereure O, Guilhou JJ. Lupus tuberculeux multifocal. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 118-121
- Kuramoto Y, Aiba S, Tagami H. Erythema induratum of Bazin as a type of tuberculid. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 612-616
- Lantos G, Fisher BK, Contreras M. Tuberculous ulcer of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1067-1072
- Lazrak K, Machet L, Machet MC, Lorette G. Tuberculose nodulaire de l'oreille. *Nouv Dermatol* 1996 ; 15 : 73-74
- Lebel M, Lassonde M. Erythema induratum of Bazin. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 738-742
- Libraty DH, Byrd TF. Cutaneous miliary tuberculosis in the AIDS era: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 706-710



- [46] Lorette G, Fetissov F, Roquejoffre P, De Giacomoni P, Arbeille B, Nivet H et al. Tuberculides papuleuses chez un nourrisson après vaccination par le BCG. *Ann Dermatol Venereol* 1984 ; 111 : 493-496
- [47] McCray MK, Esterly NB. Cutaneous eruptions in congenital tuberculosis. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 460-464
- [48] McGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol* 1995 ; 13 : 245-255
- [49] Marcoval J, Servitje O, Moreno A, Jucgla A, Peyri J. Lupus vulgaris. Clinical, histopathologic and bacteriologic study of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 404-407
- [50] Marrot F, Combemale P, Lecannelié G, Millet P, Garrel JB. Les complications cutanées du BCG. À propos d'un cas de lupus post-vaccinal. *Med Armées* 1987 ; 15 : 545-548
- [51] Milligan A, Chen K, Graham-Brown RA. Two tuberculids in one patient: a case report of papulonecrotic tuberculid and erythema induratum occurring together. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 21-23
- [52] Mokhtar I, Jellouli A, Fazaa B, Zghal M, Kamoun MR. Une forme rare de tuberculose cutanée : la tuberculose verruqueuse. *Nouv Dermatol* 1993 ; 12 : 661-662
- [53] Montgomery H. Histopathology of various types of cutaneous tuberculosis. *Arch Dermatol Syph* 1937 ; 35 : 698-715
- [54] Morand JJ, Marrot F, Carsuzaa F, Scrivener Y. Aspects cliniques de la tuberculose cutanée à Djibouti. *Rev Med Interne* 1995 ; 16 (suppl 1) : 177s
- [55] Morand JJ, Marrot F, Normand P, Saint-André P. Manifestations cutanéomuqueuses des affections tropicales. In : Morand JJ, Koepfel MC, Sayag J eds. Guide illustré de diagnostic en dermatologie et vénéréologie. Paris : Ellipses, 1996 : 9-44
- [56] Morrison JG, Fourie ED. The papulonecrotic tuberculide. From Arthus reaction to lupus vulgaris. *Br J Dermatol* 1974 ; 91 : 263-270
- [57] Nachbar F, Classen V, Nachbar T, Meurer M, Schirren CG, Degitz K. Orificial tuberculosis: detection by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 106-109
- [58] Ollert MW, Thomas PA, Korting HC, Schraut W, Braun-Falco O. Erythema induratum of Bazin: evidence of T-lymphocyte hyperresponsiveness to purified protein derivative of tuberculin: report of two cases and treatment. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 469-473
- [59] Paksoy N, Hekim E. Comparative analysis of the clinicopathological features in cutaneous leishmaniasis and lupus vulgaris in Turkey. *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 37-39
- [60] Panzarelli A, Acosta M, Garrido L. Tuberculosis cutis orificialis. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 443-444
- [61] Park YM, Hong JK, Cho SH, Cho BK. Concomitant lichen scrofulosorum and erythema induratum. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 841-843
- [62] Penneys NS, Leonardi CL, Cook S. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in five different types of cutaneous lesions by the polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1594-1598
- [63] Perrot H. Manifestations cutanées de la tuberculose. *Med Hyg* 1989 ; 43 : 888-897
- [64] Pierard-Franchimont C, Reginster M, Deleixhe-Mauhin F, Pierard GE. Lichen scrofulosorum et anergie tuberculinique. *Rev Eur Derm MST* 1991 ; 3 : 471-475
- [65] Premalatha S, Raghuvveera Rao N, Somasundaram V, Aboul Razack EM, Muthuswami TC. Tuberculous gumma in sporotrichoid pattern. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 600-601
- [66] Rademaker M, Lowe DG, Munro DD. Erythema induratum (Bazin's disease). *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 740-745
- [67] Ramesh V, Misra RS, Jain RK. Secondary tuberculosis of the skin. Clinical features and problems in laboratory diagnosis. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 578-581
- [68] Rietbroek RC, Dahlmans RP, Smedts F, Frantzen PJ, Koopman RJ, Van Der Meer JW. Tuberculosis cutis miliaris disseminata as a manifestation of miliary tuberculosis : literature review and report of a case of recurrent skin lesions. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 265-269
- [69] Schermer DR, Simpson CG, Haserick JR, Van Ordstrand S. Tuberculosis cutis miliaris acuta generalisata. *Arch Dermatol* 1969 ; 99 : 64-69
- [70] Schneider I, Varszegi D, Harangi F. Lupus vulgaris as a rare complication of BCG vaccination. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 335-336
- [71] Schneider JW, Geiger DH, Rossouw DJ, Jordaan HF, Victor T, Van Helden PD. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in erythema induratum of Bazin. *Lancet* 1993 ; 342 : 747-748
- [72] Schneider JW, Jordaan HF, Geiger DH, Victor T, Van Helden PD, Rossouw DJ. Erythema induratum of Bazin: a clinicopathological study of 20 cases and detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in skin lesions by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1995 ; 17 : 350-356
- [73] Seghal VN, Bhattacharya SN, Jain S, Kulbhusan L. Cutaneous tuberculosis: the evolving scenario. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 97-104
- [74] Seghal VN, Chaudhry AK, Gupta R. Autoinoculation lupus vulgaris of the perineum. *Genitourin Med* 1991 ; 67 : 348-349
- [75] Seghal VN, Gupta R, Bose M, Shaha K. Immunohistopathological spectrum in cutaneous tuberculosis. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 309-313
- [76] Seghal VN, Gupta R, Karmakar S, Logani KB, Jain S. In situ characterization of lymphocytic immunophenotypes and interleukin 2 receptors in cutaneous tuberculosis and leprosy: a comparative evaluation. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 312-316
- [77] Seghal VN, Jain S, Jain VK. Lupus vulgaris simulating discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1991 ; 30 : 488-499
- [78] Seghal VN, Jain S, Srivastava G. Changing pattern of cutaneous tuberculosis: a prospective study. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 231-236
- [79] Seghal VN, Srivastava G, Ahuja P, Koranne RV, Sharma VK. Unusual clinical manifestations of cutaneous tuberculosis. *J Dermatol* 1988 ; 15 : 334-338
- [80] Seghal VN, Srivastava G, Khurana VR, Sharma VK et al. An appraisal of epidemiologic, clinical, bacteriologic, histopathologic and immunologic parameters in cutaneous tuberculosis. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 521-526
- [81] Seghal VN, Wagh SA. Cutaneous tuberculosis: current concepts. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 237-252
- [82] Serfling U, Penneys NS, Leonardi CL. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a case of lupus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 318-322
- [83] Shitara A. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Int J Dermatol* 1984 ; 23 : 542-544
- [84] Simon N. Ist der lupus miliaris disseminatus tuberkulöser Atiologie? *Hautarzt* 1975 ; 26 : 625-630
- [85] Smith NP, Ryan TJ, Sanderson KV, Sarkany I. Lichen scrofulosorum. A report of 4 cases. *Br J Dermatol* 1976 ; 94 : 319-325
- [86] Steidl M, Neubert U, Volkenandt M, Chatelain R, Degitz K. Lupus vulgaris confirmed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 314-318
- [87] Sutor GC, Ockenga J, Kirschner P, Schatzle C, Mendila M, Jendro M et al. Tuberculosis cutis colliquativa during long-term immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 188-190
- [88] Taniguchi S, Chanoki M, Hamada T. Scrofuloderma: the DNA analysis of mycobacteria by the polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1618-1619
- [89] Tecimer C, Oram Y, Tecimer T. Lupus vulgaris in a patient with pulmonary tuberculosis. *Cutis* 1994 ; 53 : 246-248
- [90] Thomas PA, Schraut W, Korting HC, Braun-Falco O. Papulonecrotic tuberculids and erythema induratum of Bazin in a patient with a history of tuberculosis: role of specific T-cells. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 97-101
- [91] Tournier G. Réactions cutanées à la tuberculine et BCG. *Rev Prat* 1990 ; 40 : 725-729
- [92] Tur E, Brenner S, Meiron Y. Scrofuloderma (tuberculosis colliquativa cutis). *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 350-352
- [93] Victor T, Jordaan HF, Van Niekerk DJ, Louw M, Jordaan A, VanHelden PD. Papulonecrotic tuberculid. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 491-495
- [94] Warrin PW, Wilson Jones E. Cutaneous tuberculosis of the nose with unusual clinical and histological features leading to a delay in the diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 1977 ; 2 : 235-242
- [95] Wilson Jones E, Winkelmann RK. Papulonecrotic tuberculid: a neglected disease in Western countries. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 815-826
- [96] Wong KO, Lee KP, Chiu SF. Tuberculosis of the skin in Hong Kong: a review of 160 cases. *Br J Dermatol* 1968 ; 80 : 424-429
- [97] Wortman PD. Pulmonary and cutaneous tuberculosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 459-460
- [98] Yates VM, Ormerod LP. Cutaneous tuberculosis in Blackburn district: a 15 year prospective series, 1981-95. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 483-489
- [99] Yen A, Rady PI, Cortes-Franco R, Tying S. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in erythema induratum of Bazin using polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 532-533
- [100] Zukervar P, Perrot H. Les tuberculides : mise au point. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; 118 : 405-409

# Dermatomycoses métropolitaines

G. Buot

*Après avoir délimité les dermatomycoses « métropolitaines » qui sont traitées dans ce chapitre, nous en décrivons les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques et thérapeutiques. Ce sont des motifs très fréquents de consultation. Leur prise en charge demande un diagnostic précis. Le diagnostic de pityriasis versicolor est clinique, aidé par l'examen en lumière de Wood dans les formes typiques, confirmé par l'examen mycologique, le traitement antifongique doit être associé à la prise en compte des facteurs favorisants pour éviter les récurrences fréquentes. La suspicion de candidose cutanéomuqueuse impose un interrogatoire à la recherche de facteurs favorisants qui sont prédominants comme les facteurs locaux de macération et les immunodépressions ; le diagnostic est confirmé par la présence de pseudomycélium à l'examen direct des prélèvements et la pousse en culture de levures dont la nature guide le traitement antifongique selon le site et le type de lésion. Les dermatophyties sont dues à des espèces de dermatophytes humaines, animales ou telluriques et l'interrogatoire permet de suspecter la source de contamination qui est confirmée par l'identification en culture ; elle doit être prise en charge en même temps que le patient pour éviter des réinfections. Chaque espèce a en effet des modalités contagieuses différentes. Un dépistage est recommandé en cas de teigne du cuir chevelu, d'abord familial puis collectif. En cas de suspicion d'onychomycose le diagnostic ne peut être porté qu'après examen mycologique d'un prélèvement fait dans des conditions strictes, ce qui permet de déterminer si l'agent étiologique est un dermatophyte, une moisissure ou une levure et de dicter le traitement spécifique, en plus des meulages répétés jusqu'à la guérison qui ne peut être affirmée qu'après la repousse des ongles.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Pityriasis versicolor ; Candidoses cutanéomuqueuses ; Piedra blanche ; Dermatophyties ; Onychomycoses ; Moisissures

## Plan

■ Introduction	1
■ Pityriasis versicolor et autres dermatoses liées à « Malassezia »	2
Pityriasis versicolor (PV)	2
Autres pathologies dermatologiques liées à « Malassezia »	3
■ Candidoses et autres levures	3
Candidoses cutanéomuqueuses	3
Trichosporonoses	6
Cryptococcose cutanée primitive	7
■ Dermatophyties : « Tinea »	8
Généralités	8
Teignes du cuir chevelu	8
Teigne de la « barbe »	10
Atteinte de la peau en dehors des plis (« Tinea corporis »)	10
Intertrigos	10
Dermatophyties sous-cutanées et profondes	10
Diagnostic mycologique des dermatophyties (y compris des onychomycoses)	11
Traitement des dermatophyties cutanées et pilaires	11

■ Onychomycoses	11
Généralités	11
Onychomycoses à dermatophyte	12
Onychomycoses à moisissures	12
Traitement des onychomycoses	13
■ Conclusion	14

## ■ Introduction

Les dermatomycoses métropolitaines sont difficiles à délimiter, étant donné que la métropole est un *melting pot* et que les champignons microscopiques sont de grands voyageurs et ont une grande capacité à s'adapter. Les mycoses métropolitaines sont celles qui sont acquises en métropole, supposant des hôtes qui ne sont jamais sortis de l'hexagone. Elles excluent donc les mycoses endémiques américaines, africaines et asiatiques, acquises à partir d'une source exogène de l'environnement, généralement par inhalation, pouvant disséminer secondairement à la peau. Elles excluent donc aussi les scytalidioses dues à des moisissures des zones tropicales dont on n'a pas encore démontré la contamination interhumaine. Par commodité nous les incluons cependant car elles forment un tout avec les autres onychomycoses. Elles comprennent en revanche les teignes du

cuir chevelu à champignons africains qui peuvent atteindre des enfants africains ou métropolitains n'ayant jamais quitté l'hexagone.



## ■ Pityriasis versicolor et autres dermatoses liées à « Malassezia »

### Pityriasis versicolor (PV)

#### Généralités

C'est une épidermomycose très fréquente, cosmopolite, bénigne. Elle est due à des levures lipophiles du genre *Malassezia*, qui deviennent filamenteuses dans les lésions de PV. Ces levures sont commensales de la peau de l'homme et des animaux à sang chaud et se développent dans les follicules pilosébacés. Plus fréquent chez l'adolescent et l'adulte jeune, le PV est aussi observé chez l'enfant surtout originaire des zones tropicales. Inesthétique par les taches achromiques ou hyperchromiques, il peut atteindre toute la surface cutanée sauf les paumes et les plantes. Il est récidivant car il existe des facteurs prédisposants souvent difficiles à contrôler :

- génétiques probables ;
- lipidiques tant cutanés : atteinte préférentielle des zones riches en glandes sébacées, que topiques, notamment les crèmes solaires ;
- la sécrétion sudorale (activité physique, port d'uniformes occlusifs, climat) ;
- hormonaux (hypercorticisme, grossesse).

#### Clinique

On observe des macules arrondies, à limites nettes, de 2 à 50 mm de diamètre, de couleur uniforme, la desquamation peut n'apparaître qu'au grattage qui ne fait pas saigner (signe du copeau quand la desquamation est cohérente, en bloc). La forme achromiante est très visible après bronzage ; il existe des formes pigmentées chamois (Fig. 1) à brun foncé, voire noires, érythémateuses avec des taches, voire des papules roses, bigarrées. On observe des formes en gouttes, confettis, nummulaires, en plaques, nappes et mixtes. Le haut du thorax, les épaules, les bras et le cou sont les plus souvent atteints. Les grands plis (inguinopubiens, cubitiaux, poplités) et le cuir chevelu ne sont pas épargnés en particulier quand on les examine en lumière de Wood <sup>[1]</sup>. Le visage est affecté chez les patients des zones tropicales, surtout les enfants (Fig. 2). Le prurit très rare est rapporté dans les formes folliculaires.

#### Diagnostic différentiel

Dans les formes achromiques, il se pose avec les eczématides ; une dépigmentation après dermocorticoïdes ; le vitiligo, non



Figure 1. Pityriasis versicolor localisé : taches chamois sur l'épaule.



Figure 2. Pityriasis versicolor achromique du visage chez un enfant.

Tableau 1. Implication des principales espèces de <i>Malassezia</i> en dermatologie.	
<i>Malassezia furfur</i>	Peau normale, PV, DS
<i>Malassezia pachydermatis</i>	Otite externe du chien
<i>Malassezia sympodialis</i>	Peau normale, PV, DS, pustulose néonatale du nouveau-né, DS
<i>Malassezia globosa</i>	Peau normale PV, DS, DA
<i>Malassezia obtusa</i>	
<i>Malassezia restricta</i>	Peau normale, PV, DS, DA
<i>Malassezia slooffiae</i>	Peau normale, DS, (porc)
<i>Malassezia dermatis</i> (Sugita 2002)	DA
<i>Malassezia japonica</i> (Sugita 2003)	DA
<i>Malassezia yamatoensis</i>	DS, DA

PV : pityriasis versicolor ; DS : dermite séborrhéique ; DA : dermatite atopique.

squameux, de topographie habituellement acrale, où la fluorescence en lumière de Wood est blanc nacré ; la lèpre indéterminée mais il existe une hypoesthésie. Dans les formes pigmentées, il faut éliminer un érythrasma, auquel le PV peut être associé aux plis inguinaux et axillaires, et des nævus. Dans les formes érythémateuses, on peut évoquer une syphilis secondaire, une dermite séborrhéique, un pityriasis rosé de Gibert.

#### Diagnostic positif

Il est clinique le plus souvent dans les formes typiques, avec l'aide de la lumière de Wood : fluorescence jaune qui permet en outre de dépister des gîtes infracliniques. Mais elle n'est pas toujours présente, elle peut se limiter à un phénomène de contraste ou être faussement positive après application de topiques fluorescents : certaines crèmes, savons et gels mal rincés. Le diagnostic est confirmé, avant tout traitement, par le grattage des lésions ou l'application de Scotch<sup>®</sup> transparent. L'examen microscopique direct des squames dans le noir chlorazole montre la forme parasitaire du champignon sous forme de filaments courts et parfois longs, de pseudomycélium <sup>[2]</sup>, et d'amas de levures pouvant exceptionnellement manquer. Après traitement, la repigmentation des formes achromiques n'est pas immédiate, la desquamation est minime et la fluorescence négative, à l'examen direct on n'observe plus que des levures ; il s'agit d'une forme décapitée qui peut faire errer le diagnostic. La culture n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic de PV. Son intérêt est avant tout épidémiologique. La culture sur milieu de Sabouraud ne permet d'obtenir que l'espèce *Malassezia pachydermatis*, exceptionnelle chez l'Homme. Les autres espèces sont lipodépendantes. La culture sur milieux Dixon, ou Leeming et Notman (milieux additionnés de lipides) à 30-35 °C permet d'obtenir en plusieurs jours *Malassezia* spp., dont on a identifié au moins 11 espèces (Tableau 1) par biologie moléculaire, la plupart sont aussi identifiées par des tests biochimiques et physiologiques. *Malassezia globosa* est l'espèce la plus fréquemment isolée des lésions de PV en Europe <sup>[3, 4]</sup>.



## Traitements du pityriasis versicolor

Les traitements topiques utilisent encore le sulfure de sélénium à 2,5 % mais l'odeur en limite l'utilisation. Les azolés et la ciclopiroxolamine sont utiles pour des lésions débutantes et très limitées. Un grand progrès a été fait avec l'apparition de kétoconazole gel moussant appliqué sur tout le corps y compris le cuir chevelu pendant 5 à 10 minutes, répété le nombre de fois nécessaires, espacées de 1 à 2 semaines. Dans les formes rebelles on a recours aux traitements systémiques qui utilisent des azolés avec les schémas thérapeutiques suivants : le kétoconazole 200 mg per os pendant 10 jours ou 400 mg monodose par mois ; fluconazole 400 mg per os monodose ; itraconazole 400 mg par mois.

### ▲ Mise en garde

Les précautions d'emploi, les contre-indications, les associations, les interactions médicamenteuses ainsi que les effets secondaires doivent être vérifiés, avant prescription, dans la monographie correspondante du dictionnaire Vidal en ligne, en particulier en vérifiant la rubrique « Actualités » pour chaque médicament.

Après traitement les lésions achromiques ne se repigmentent qu'après un délai variable, après exposition solaire. Dans les formes récidivantes un traitement préventif est indiqué avant l'été ou les départs en vacances.

## Autres pathologies dermatologiques liées à « Malassezia »

### Folliculites

Elles siègent le plus souvent au tronc sous forme de pustulettes sur base érythémateuse, parfois associées à des papules, souvent très prurigineuses, plus fréquentes en été. Elles sont favorisées par des vêtements occlusifs, l'application de topiques huileux, un traitement par antibiotiques, des corticoïdes ou une immunosuppression. L'examen direct et l'histologie montrent des follicules pilosébacés, parfois dilatés, remplis de levures de *Malassezia*. Des filaments mycéliens sont observés de façon exceptionnelle. Un infiltrat inflammatoire périfolliculaire a été décrit ainsi qu'une rupture de l'épithélium folliculaire [5]. Des germes sont parfois associés et il semble que l'étiologie de ces lésions soit multifactorielle.

Les espèces isolées des folliculites n'ont pas fait l'objet d'études jusqu'à présent. Les antifongiques azolés topiques ou systémiques sont souvent efficaces, mais leur rôle anti-inflammatoire ne peut pas être exclu. L'isotrétinoïne per os a permis d'obtenir des guérisons dans les cas rebelles. Néanmoins les récidives sont fréquentes.

### Dermite séborrhéique

Dans la dermite séborrhéique (DS), le rôle de *Malassezia* dans l'étiopathogénie est complexe [3] (interaction entre lipides du sébum, des kératinocytes, lipides appliqués et levures commensales).

### Dermatite atopique

Dans la dermatite atopique (DA) du visage et du cou, *Malassezia* peut jouer un rôle d'allergène [6]. Des immunoglobulines E (IgE) spécifiques ont été mises en évidence et leur taux est en rapport avec la sévérité du tableau [7].

### Pustulose néonatale

Elle se présente sous forme de papulopustules non folliculaires du visage et du cou [8]. *M. sympodialis* pourrait être impliqué dans ces cas [9].

## Onychomycoses

*Malassezia* spp. sont rarement isolées d'onyxis, mais elles sont également rarement recherchées. Les cas rapportés concernent le plus souvent les ongles des mains [10, 11]. Dans deux cas, il s'agissait de patients atteints du sida présentant des leuconychies. Dans une étude portant sur 370 patients *Malassezia* a été isolée des ongles chez 14 patients (3,8 %) [11].

Dans tous ces cas, l'implication de *Malassezia* comme agent étiologique est discutée (Tableau 1) ; ce sont des pathologies multifactorielles où *Malassezia* isolée des lésions pourrait jouer un rôle immunologique et/ou inflammatoire sinon étiologique direct et où le rôle de chaque espèce pourrait être précisé par des études multicentriques.

## ■ Candidoses et autres levuroses

### Candidoses cutanéomuqueuses

#### Généralités

Ce sont des infections très fréquentes dues à des levures opportunistes du genre *Candida* qui n'expriment leur pouvoir pathogène qu'en présence de facteurs favorisants (Tableaux 2, 3). Les levures se présentent sous forme de cellules unicellulaires bourgeonnantes à l'état saprophyte et sous forme filamenteuse ou pseudofilamenteuse à l'état pathogène, à l'exception de *C. glabrata* et *C. famata* qui ne filamment pas. *C. albicans* et *C. glabrata* sont des saprophytes des muqueuses digestives et urogénitales. Parmi les autres espèces *C. parapsilosis* est saprophyte de la peau surtout aux mains, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* ont surtout une origine alimentaire [12] et peuvent être retrouvées comme saprophytes sur la peau saine, où *C. albicans* n'existe pas. Les souches responsables des candidoses sont le plus souvent les souches endogènes résidentes du tube digestif ou de la peau. Néanmoins l'origine exogène a été démontrée dans quelques cas de mycoses génitales [13], ou de candidoses systémiques à partir des mains de soignants ou de solutés injectables [12]. Certaines espèces peuvent provenir de l'environnement (eau, sol, air) (*C. famata*, *C. tropicalis*). Le nombre d'espèces de *Candida* isolées en médecine s'accroît régulièrement et le diagnostic précis de l'espèce en cause donne

Tableau 2.

Facteurs locaux favorisant les candidoses cutanéomuqueuses.

Humidité, macération, trempage, ablutions, occlusion
Irritations locales, incontinence urinaire
Détergents
Citron et autres jus acides et/ou sucrés, pâtes sucrées, pour candidoses des mains
Port de prothèse dentaire
Dermocorticoïdes

Tableau 3.

Facteurs généraux favorisant les candidoses cutanéomuqueuses.

Endogènes	Exogènes
Immaturité du système immunitaire : nourrisson	Corticoïdes inhalés ou systémiques
Déficit immunitaire, sida < 300 CD4	Immunosuppresseurs
Cancers, hémopathies malignes	Hormones : œstrogènes
Grossesse, deuxième phase du cycle menstruel	Antibiotiques
Diabète et autres endocrinopathies	Radiothérapie, antidépresseurs
Malnutrition	Partenaire infectée (dernier trimestre de la grossesse)
Hyposialie, syndrome sec, modification du pH salivaire	
Autre foyer candidosique (digestif)	



**Figure 3.** Candidose axillaire après corticothérapie.

des renseignements épidémiologiques aidant à la prise en charge des facteurs favorisants et il est nécessaire dans le choix du traitement antifongique. Néanmoins *C. albicans* reste le principal responsable des candidoses cutanéomuqueuses.

## Clinique

### Candidoses cutanées

**Candidoses des plis.** Elles siègent aux grands plis : inguinaux, inter- et sous-fessiers, axillaires (Fig. 3), sous-mammaires, abdominaux ; et aux petits plis : espaces interdigitaux, rarement interorteils, commissure labiale, périonyxis, sillon balanopréputial, zone périanale. Elles se présentent sous forme d'intertrigo avec érythème du fond du pli, fissure, suintement, croûtes, desquamation périphérique en collerette et lésions satellites : érythème, papules, vésicules ou pustules. Elles peuvent s'étendre aux zones cutanées adjacentes (tronc). Elles s'accompagnent de prurit, douleur, sensation de brûlures. L'évolution est aiguë à subaiguë. La dermite du siège chez le nourrisson fait suite à un intertrigo périanal, souvent consécutif à une candidose digestive après antibiothérapie et se propage aux fesses et aux plis inguinaux, favorisée par la macération due aux couches. Elle peut être associée à une dermite d'irritation des convexités et doit être différenciée de la dermite séborrhéique qui atteint simultanément d'autres plis au tronc, cou et visage.

**Candidoses néonatales.** La candidose néonatale par contamination in utero est une éruption maculopapuleuse à la naissance ou dans les premières heures, qui devient pustuleuse avant une forte desquamation en 1 semaine environ. Elle peut être accompagnée d'onyxis. Il existe un risque de dissémination [14].

Des pustuloses éruptives plus tardives, survenant au deuxième ou au troisième jour de vie, sont dues à une contamination au cours de l'accouchement et ont généralement une évolution bénigne.

Dans la dermatite fongique invasive chez le grand prématuré (< 1000 g), des lésions cutanées érosives et croûteuses quelques jours après la naissance ont été décrites où *Candida* spp. sont le plus souvent en cause, l'infection systémique est fréquente [15, 16].

**Candidoses cutanéomuqueuses chroniques (CCMC).** Elles débutent, le plus souvent dans l'enfance, par des lésions des muqueuses en général buccales chroniques, puis des lésions cutanées périorificielles, du visage, du cuir chevelu, du tronc et des ongles qui sont hyperkératosiques, croûteuses, verruqueuses avec parfois des cornes cutanées impressionnantes. Elles sont persistantes ou récidivantes et résistent aux traitements antifongiques locaux. Elles sont dues à des déficits immunitaires



**Figure 4.** Périonyxis, onyxis et intertrigo candidosique d'une main chez une pâtissière (Develoux, EMC 2005).

cellulaires spécifiques contre *Candida* spp. ayant plusieurs origines. Elles peuvent s'inscrire dans le cadre d'un déficit immunitaire grave, le plus souvent congénital, elles sont alors associées à d'autres manifestations infectieuses [17]. Les infections pouvant être associées sont une gale profuse, une pneumocystose, une dermatophytie, des infections bactériennes et virales. On peut rattacher aux CCMC les candidoses chroniques de l'adulte liées à un déficit acquis de l'immunité cellulaire : sida, corticothérapie, thymomes.

**Folliculites primitives à *Candida*.** Elles siègent au cuir chevelu, au visage et sur le tronc.

**Pustulose candidosique.** Elle atteint la barbe, le cuir chevelu, le thorax chez des héroïnomanes et/ou immunodéprimés, elle est secondaire à une candidémie souvent fugace et se traduit par des lésions douloureuses et de la fièvre ; l'évolution se fait par poussées parfois autorésolutives. Des localisations oculaires et/ou ostéoarticulaires (spondylodiscite, sternite) peuvent apparaître secondairement. *C. albicans* est l'agent responsable. Un parasitisme pileaire est possible.

### Candidoses unguéales

Les candidoses unguéales sont fréquentes aux mains chez les cuisiniers, pâtisseries, les maître(sse)s de maison et techniciens de surface. Le contact avec le citron et les jus acides et/ou sucrés, l'eau, les détergents est le principal facteur favorisant. *C. albicans* est le principal agent responsable, mais d'autres *Candida* et des levures non *Candida* sont parfois incriminées comme *Trichosporon*. Les critères de pathogénicité quand il ne s'agit pas de *C. albicans* sont la présence à l'examen direct de mycélium et/ou pseudomycélium et la pousse de nombreuses colonies en culture.

Habituellement le début se fait par un périonyxis inflammatoire avec issue de pus. L'évolution se fait par poussées laissant des stries transversales latérales sur la tablette épaissie (Fig. 4) et une onycholyse latérale avec une pigmentation jaune verdâtre. L'association de bacilles à Gram négatif ajoute une dyschromie bleu-brun. Une allergie aux protéines alimentaires a également été évoquée comme cofacteur dans les formes chroniques.

Devant une onycholyse distale, l'isolement de *Candida* et autres levures est à interpréter selon l'espèce et l'examen direct, il est souvent saprophyte.

Devant une mélanonychie des mains ou des pieds, l'isolement de *Candida* en particulier *C. parapsilosis* ne doit pas être pris en compte, il doit être considéré comme saprophyte. *C. parapsilosis* a été à plusieurs reprises isolé de mélanomes unguéaux et a pu en retarder la prise en charge. Il en est de même quand des *Candida* sont isolés d'onychodystrophies ou d'onycholyses persistantes qui peuvent témoigner de processus tumoraux du lit de l'ongle ou de la matrice unguéale. Une biopsie est indiquée au moindre doute.

Les candidoses des ongles des orteils ne sont presque jamais observées en métropole, les *Candida* isolés sont le plus souvent

saprophytes d'une onycholyse ayant une autre origine, traumatique ou psoriasique, en particulier *C. parapsilosis* qui est toujours saprophyte en situation superficielle cutané-onguéal. *Candida ciferrii* est isolé des ongles des personnes âgées ayant des troubles trophiques des membres inférieurs [18].

### Candidoses oropharyngées

Le muguet est la forme la plus classique et a une évolution aiguë qui peut devenir subaiguë ou chronique. Plus fréquent chez le nourrisson, il se présente sous forme d'érythème recouvert de plaques blanches (pseudomembranes) généralement facilement détachables avec l'abaisse-langue ; il est localisé à la face interne des joues, à la langue, au palais ou étendu au pharynx et à l'œsophage chez l'immunodéprimé et s'accompagne de sensation de cuisson, dysgueusie, dysphagie ou est asymptomatique. Il existe une forme érythémateuse pure. La candidose buccale atrophique avec érythème, aplatissement des papilles, sensation de sécheresse buccale est observée chez les patients âgés porteurs de prothèse dentaire ou chez des patients sous antidépresseurs ou après radiothérapie. La candidose hyperplasique de la langue et de la muqueuse jugale des fumeurs se présente sous forme de plaques blanchâtres adhérentes et comporte un risque de dégénérescence maligne. La candidose losangique médiane est localisée en avant du V lingual et se présente sous forme de lésion érythémateuse décapitée avec une lésion palatine en miroir. *Candida* spp. peuvent être isolées d'autres lésions de la muqueuse buccale, comme d'autres muqueuses, sans en être primitivement responsables, ne constituant qu'une colonisation secondaire, c'est le cas du lichen, de la langue noire villeuse. Devant une perlèche ou chéilite angulaire avec fissure douloureuse d'une commissure labiale, érythème, croûte et desquamation, il faut rechercher une candidose oropharyngée associée qui peut être méconnue et empêcher la guérison de la perlèche. On observe également des chéilites candidosiques avec œdème et desquamation, d'évolution subaiguë ou chronique, posant un diagnostic différentiel avec les autres chéilites inflammatoires [12].

### Candidoses génitales

La candidose vulvovaginale (CVV) est fréquente chez la femme en période d'activité génitale, particulièrement au dernier trimestre de la grossesse. Elle peut être à l'origine de la contamination du fœtus in utero ou du bébé à l'accouchement. Elle se manifeste par des signes non spécifiques : prurit et brûlures vulvaires, leucorrhées variables, dysurie et dyspareunie. L'examen clinique montre un érythème, un œdème, des fissures, des excoriations, un enduit blanchâtre sur la vulve et le vagin, des leucorrhées variables. L'extension à l'aine, rare, est évocatrice. Les facteurs favorisants, outre ceux cités pour les candidoses en général, sont l'abus d'hygiène, en particulier de bains chauds, la pratique des douches vaginales, le port de vêtements et sous-vêtements serrés et en synthétique, de tampons périodiques la nuit, de certains stérilets et la deuxième partie du cycle menstruel. La prise de contraceptifs hormonaux est encore controversée comme facteur favorisant. La CVV peut révéler un diabète. Pour confirmer le diagnostic et en cas de récurrence, un prélèvement vulvaire et de l'exsudat vaginal pour examen mycologique est pratiqué. Des phénomènes d'hypermensibilité à *Candida* pourraient expliquer les formes chroniques et récidivantes.

La candidose balanopréputiale peut révéler un diabète ou le déséquilibre d'un diabète et faire suite à un rapport sexuel. Elle se manifeste par un prurit, des picotements. On observe un érythème, des microvésicules, des papules, parfois des plaques blanchâtres. Certaines formes sont fugaces et guérissent spontanément. D'autres s'étendent au fourreau et à l'aine ou s'accompagnent d'œdème à l'origine de phimosis. Une urétrite est une complication possible [12].

### Diagnostic

Il repose sur l'examen mycologique de prélèvements faits dans des conditions strictes de préparation du patient [19] et sur l'interprétation des résultats en fonction du contexte clinique et des facteurs de risque. L'examen direct est une étape importante

qui établit d'emblée le diagnostic de candidose quand il permet de visualiser des pseudomycéliums. L'ensemencement d'un prélèvement sur milieu chromogène, incubé à 37 °C permet dès l'isolement d'obtenir éventuellement plusieurs espèces de levures associées de couleurs différentes selon l'espèce et d'identifier d'emblée *C. albicans* et des espèces non ou moins sensibles aux traitements : *C. krusei* résistant au fluconazole et à l'itraconazole et *C. glabrata* (identification confirmée par un test rapide) dont la sensibilité est dose-dépendante aux triazolés [12]. Pour certaines espèces l'étude de l'assimilation des sucres est nécessaire pour l'identification. Les cultures sur Sabouraud avec antibiotiques avec et sans cycloheximide sont faites en parallèle. Il est important d'incuber les cultures à 27 °C et pas seulement à 37 °C qui peut inhiber certaines souches et de garder les cultures plus de 1 semaine, voire 1 mois quand on suspecte un dermatophyte (dph) ou une moisissure associés, aux ongles en particulier. Les antifongogrammes ne sont pratiqués qu'exceptionnellement en mycologie dermatologique.

### Traitement des candidoses

Il repose en premier lieu sur la prise en charge des facteurs favorisants diagnostiqués (diabète, immunodépression), l'arrêt des décapages et des trempages des zones lésées, la suppression des occlusions, le rééquilibrage local du pH, l'assèchement des lésions suintantes et fissurées, le traitement de tous les foyers simultanément par des antifongiques actifs sur les *Candida* isolés.

#### Topiques (Tableau 4)

La forme galénique est choisie en fonction de la localisation et du type de lésion sèche ou humide des candidoses cutanées. Les émulsions fluides, suspensions orales, ovules sont adaptées pour les muqueuses.

#### Systémiques (Tableau 5)

Les azolés disponibles en dermatologie sont :

- le kétoconazole ;
- le fluconazole (sauf pour *C. krusei* qui est toujours résistant) : il est contre-indiqué pendant la grossesse et en association avec le cisapride et le pimozide ;
- l'itraconazole (sauf *C. krusei*) dont l'absorption est variable et inhibée par les antiacides ;
- le voriconazole pour les *Candida* résistantes au fluconazole et à l'itraconazole ;
- le posaconazole, réservé aux infections à champignons rebelles aux autres traitements.

#### Indications

Dans les candidoses cutanées des plis et les folliculites, le traitement est topique pendant 4 semaines. Dans les pustuloses candidosiques le traitement est systémique par fluconazole.

Dans les candidoses unguéales des mains, l'éviction de l'eau, des détergents, du citron par le port de gants en coton recouverts de gants étanches est impérative. Des antifongiques topiques sont appliqués plusieurs fois par jour, associés à des antiseptiques. Le traitement est systémique s'il y a un échec du traitement local et en cas de maladie professionnelle (pâtissier, cuisinier...) ; dans ce dernier cas, un arrêt de travail est prescrit.

Les candidoses oropharyngées sont traitées par une suspension buvable de nystatine, d'amphotéricine B, un gel buccal de miconazole, plusieurs fois par jour entre les repas, gardés quelques minutes dans la bouche avant d'être déglutis, 10 à 15 jours dans les formes aiguës et 3 semaines dans les formes chroniques. Une forme Lauriad® de miconazole, comprimé mucoadhésif de 50 mg, appliqué une fois par jour dans une fosse canine, est indiquée chez les patients immunodéprimés pendant 14 jours. Des bains de bouche avec un antiseptique (chlorhexidine) et de bicarbonate sont associés. Les prothèses dentaires sont décontaminées après un brossage efficace, elles sont retirées la nuit de la bouche et enduites d'une suspension antifongique ; c'est un traitement long et contraignant, l'aide du prothésiste peut être nécessaire. En cas d'échec ou de non-adhésion au traitement local, un traitement systémique par fluconazole 50 à 200 mg/j pendant 5 à 14 jours, de préférence



**Tableau 4.**

Antifongiques locaux les plus fréquents [20] (tableau actualisé).

		Azolés	
Miconazole (1973)	Daktarin® Loramyc®	Gel, lotion, poudre, gel buccal, ovules	PV, levures, dermatophytes, érythrasma
Éconazole (1976)	Pevaryl® Demazol®	Crème, poudre, émulsion, fluide, solution, lotion moussante, ovules	PV, levures, dermatophytes, érythrasma, moisissures
Isoconazole (1978)	Fazol®	Crème, poudre, émulsion, fluide, ovules	PV, levures, dermatophytes, Gram positif
Tioconazole (1983)	Trosyl®	Crème	PV, levures, dermatophytes, érythrasma
Sulconazole (1987)	Myk® 1 %	Crème, poudre, solution	PV, levures, dermatophytes, érythrasma
Butoconazole (1987)	Gynomyk® 1 %	Ovules	Levures
Bifonazole (1984)	Amycor® 1 % Amycor Onychoset®	Crème, poudre, solution, préparation à l'urée à 4 %	PV, levures, dermatophytes, érythrasma, Gram positif
Kétoconazole (1985)	Kétoderm®	Crème, gel moussant	PV, levures, dermatophytes
Omoconazole (1990)	Fongamil® Fongarex®	Crème, poudre, solution	PV, levures, dermatophytes
Oxiconazole (1991)	Fonx®	Crème, poudre, solution	PV, levures, dermatophytes
Fenticonazole (1991)	Lomexin®	Crème, ovules	PV, levures, dermatophytes
Sertaconazole (1996)	Monazole®	Crème, ovules	Levures, dermatophytes
		Polyènes	
Nystatine (1956)	Mycostatine®	Suspension buvable, comprimés vaginaux	Levures
Amphotéricine B (1969)	Fungizone®	Lotion dermique 3 %	Levures, moisissures
		Autres classes	
Ciclopiroxolamine (1982-1991)	Mycoster® 1 %	Crème, solution	PV, levures, dermatophytes, Gram positif, Gram négatif
	Mycoster® 8 %	Solution filmogène à 8 %	
	Sebiprox®	Shampooing	
Terbinafine (1994)	Lamisil®	Crème, solution, gel	PV, levures, dermatophytes
Amorolfine (1992)	Locéryl®	Solution filmogène	Levures, dermatophytes
Acide undécylénique (1950)	Mycodécyl®	Crème, poudre, solution	Dermatophytes
Tolnaftate	Sporiline®	Lotions, crème	PV, dermatophytes, <i>Aspergillus niger</i>

PV : pityriasis versicolor.

en suspension buvable, est prescrit. L'itraconazole en solution buvable à la dose de 200 mg/j est prescrit pendant 1 à 2 semaines, ou à doses supérieures et durée plus longue en cas de résistance au fluconazole. Dans les candidoses oropharyngées le traitement est pris à distance d'un repas. La perlèche doit être traitée sur les versants muqueux et cutanés simultanément, la chéilite sur les versants semi-muqueux (vermillon) et muqueux. Des mesures d'hygiène alimentaire sont recommandées : arrêt des sucreries, des aliments acides (ne pas croquer ni sucer ces aliments, en particulier les agrumes) et du tabac. Chez les patients atteints du sida, les antirétroviraux (HAART) sont très efficaces contre les candidoses en augmentant le taux des lymphocytes CD4 [21]. Il a été démontré que les antiprotéases avaient de plus une action anticandidosique directe [22]. Quand c'est nécessaire, le traitement antifongique local est privilégié pour éviter les interactions avec les antirétroviraux.

Dans les candidoses génitales, on prescrit des ovules de nystatine, d'amphotéricine B, d'azolés ; un ovule préventif en phase progestative est prescrit dans les formes chroniques récidivantes. Le traitement des partenaires peut être nécessaire. Un traitement local de la vulve est associé sous forme de lait, solution ou crème azolés ou lotion amphotéricine B. Ce même traitement est utilisé pour le traitement des balanoposthites. En cas d'échec ou de récurrences et dans les formes chroniques de CVV, un traitement systémique par fluconazole 150 mg dose unique ou 100 mg/j pendant 7 jours est indiqué sauf pendant la grossesse. Tenant compte de l'hypothèse de facteurs de sensibilisation à *C. albicans* dans les formes chroniques des CVV, un traitement antihistaminique per os associé a été proposé [23].

Dans les CCMC, après l'échec du traitement local, le traitement est oral par un azolé, principalement le fluconazole actuellement. Après une rémission le traitement est arrêté pour éviter l'émergence de résistances. Il est important de rechercher régulièrement et de traiter toutes les pathologies associées et un

conseil génétique est proposé dans les cas familiaux. Il faut observer attentivement les lésions cutanées pour dépister une dermatophytie associée dont le traitement peut nécessiter d'autres molécules (terbinafine) [23].

En cas de résistance clinique au traitement, la recherche d'association d'espèces non ou moins sensibles à certains antifongiques peut permettre de modifier les molécules antifongiques, en particulier pour *C. krusei*. Pour les autres espèces, la première étape après l'observation d'une non-guérison est de doubler la dose, puis d'associer deux molécules, une par voie locale et une par voie systémique après avoir bien sûr éliminé tous les facteurs favorisant possibles. L'étude de la sensibilité in vitro des différentes espèces isolées peut mettre en évidence une résistance mais la corrélation in vitro/in vivo pour les antifongiques est modérée, elle peut cependant être indicative.

## Trichosporonoses

La piedra blanche est une mycose superficielle bénigne cosmopolite constituée de « nodules » (piedra = pierre) blancs à bruns, de quelques millimètres de diamètre, situés autour

### ▲ Mise en garde

Les précautions d'emploi, les contre-indications, les associations, les interactions médicamenteuses ainsi que les effets secondaires doivent être vérifiés, avant prescription, dans la monographie correspondante du dictionnaire Vidal® en ligne, en particulier en vérifiant la rubrique « Actualités » pour chaque médicament.

**Tableau 5.**

Antifongiques actifs par voie orale utilisés en dermatologie [20] (tableau modifié).

Molécule (spécialité)	Année	Présentation	Posologie enfant	Posologie adulte	Spectre d'action
Nystatine (Mycostatine®)	1949	Suspension buvable, comprimé 250 mg	5 à 40 mg/j	8 à 12 cp/j	Levures du TD
Amphotéricine B (Fungizone®)	1955	Suspension buvable, gélule, i.v. (hospitalier)	50 mg/kg/j	1,5 à 2 g/j	Levures, moisissures
Griséofulvine (Griséfuline®)	1958	Comprimé 500 mg, 250 mg	20 à 25 mg/kg/j	1 g/j	Dermatophytes
Flucytosine (Ancotil®)	1967	Comprimé 500 mg, préparation injectable		100 à 200 mg/kg/j	Levures, certaines moisissures, en association avec amB
Miconazole (Daktarin®)	1969	Comprimé 125 mg, gel buccal	30 mg/kg/j	1 g/j	Levures du TD
(Loramyc®)	2007	Comprimé bioadhésif 50 mg		50 mg/j	
Kétoconazole (Nizoral®)	1982	Comprimé 200 mg	4 à 7 mg/kg/j	200 mg/j	Levures, dermatophytes, moisissures, Gram positif
Fluconazole (Triflucan®) (Béagyne®)	1990	Gélules 50, 100, 150, 200 mg, suspension orale, i.v.	6 à 8 mg/kg/j	50 à 200 mg/j ou 150 à 300 mg/semaine	Spectre idem kétoconazole AMM = levures VIH <sup>+</sup> et cryptococcoses, dermatophytes (hors AMM)
Itraconazole (Sporanox®)	1992	Gélule 50 mg, suspension buvable 10 mg/ml	3 mg/kg/j	100 à 200 mg/kg/j	Levures, dermatophytes (hors AMM), moisissures
Terbinafine (Lamisil®)	1992	Comprimé 250 mg	Pas d'AMM en France avant 40 kg	250 mg/j	Dermatophytes
Voriconazole (Vfend®)	2002	Comprimé 50, 200 mg, suspension buvable	4 mg/kg × 2/j	400 mg/j	Levures résistantes à fluconazole et itraconazole, moisissures
Posaconazole (Noxafil®)	2006	Suspension buvable	Pas d'AMM avant 18 ans	100 mg/j	Levures, moisissures résistantes

amB : amphotéricine B ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; i.v. : voie intraveineuse ; TD : tube digestif ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

**Figure 5.** Piedra blanche : nodules fluorescents blanc en lumière de Wood [25]. Autorisation des éditions Masson.

des poils génitopubiens [24], axillaires, de la barbe, de la moustache, du cuir chevelu. La localisation génitopubienne est fréquente chez les adultes jeunes du sexe masculin. Asymptomatique, elle est découverte à l'examen clinique d'une dermatose de la même région. Les nodules ont une fluorescence inconstante et variable en lumière de Wood : blanc brillant (Fig. 5) à jaune verdâtre. Le diagnostic différentiel se pose avec des lentes de *Phtirus pubis* ou une trichobactériose axillaire ou inguinale à *Corynebacterium tenuis*. L'examen microscopique direct des poils prélevés montre des nodules constitués de spores tassées les unes contre les autres avec un aspect en mosaïque. L'agent étiologique principal est *Trichosporon inkin*, levure filamenteuse, présentant des arthrospores, bourgeonnant dans un angle, caractéristiques ; elle est saprophyte ubiquiste mais elle a un potentiel opportuniste et les infections profondes sont redoutables. Le traitement consiste à couper ou raser les poils atteints et à appliquer localement de l'amphotéricine B ou des azolés.

Le rôle de *Trichosporon* dans les onychomycoses doit toujours être interprété en fonction du contexte clinique, de l'examen direct et des éventuels autres champignons associés. Le prélèvement est répété au moindre doute.

## Cryptococcose cutanée primitive

*Cryptococcus neoformans* peut être responsable d'une infection cutanée primitive sous forme de panari ou cellulite isolés sur les parties découvertes faisant suite à une effraction cutanée chez des patients âgés, immunocompétents, vivant en zone rurale au contact d'oiseaux. L'évolution est favorable le plus souvent contrairement aux formes disséminées. La présence de levures encapsulées à l'examen direct ou histologique du prélèvement cutané et la culture du champignon permettent le diagnostic. Il faut toujours rechercher d'autres localisations chez tous les patients a fortiori s'ils sont immunodéprimés [26].

## “ Point fort

### Candidoses et autres levures

Elles se manifestent à la faveur de facteurs favorisants locaux (macération, matériel synthétique, occlusif) et généraux (immunodépression, antibiotiques, corticoïdes, diabète, grossesse) à rechercher et éliminer si possible.

L'isolement en culture de *Candida* doit toujours être interprété en fonction du contexte : clinique, examen direct (présence de pseudomycélium, sauf pour *Candida glabrata* et autres levures n'en produisant pas), quantité de colonies. Dans certains cas, *Candida* peut n'être que saprophyte, surajouté ou colonisateur sur une lésion d'une autre origine, parfois après un traitement par corticoïdes locaux. Il faut savoir ne pas prolonger le traitement si une amélioration clinique rapide n'est pas observée, et remettre le diagnostic en cause. Dès qu'une rémission est obtenue il est recommandé de ne pas prolonger le traitement pour éviter l'émergence de souches résistantes. Il est également recommandé de prescrire des doses élevées sur des périodes courtes.

**Tableau 6.**

Caractéristiques des espèces de dermatophytes les plus souvent isolés en métropole.

Espèces	Lésions cliniques habituelles	Wood	Type de parasitisme pileaire (cf. Fig. 8)	Mode de contamination	Origine géographique
<i>Trichophyton rubrum</i>	Intertrigos Dermatophytie circinée Onyxis	-	Variable, ectoendothrix ou péripilaire	Homme	Cosmopolite
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Kérion	-	Microïde	Petits rongeurs	Cosmopolite
<i>Trichophyton interdigitale</i>	Intertrigo IDP Onyxis	-	-	Homme	Cosmopolite
<i>Trichophyton tonsurans</i>	Teigne tondante Onyxis	-	Endothrix	Homme	Amérique, Caraïbes, Afrique de l'Est, Europe
<i>Trichophyton soudanense</i>	Teigne tondante Onyxis	-	Endothrix	Homme	Afrique de l'Ouest
<i>Trichophyton violaceum</i>	Teigne tondante Onyxis	-	Endothrix	Homme	Maghreb, Asie
<i>Trichophyton verrucosum</i>	Kérion	-	Mégaspore	Animaux de ferme	Cosmopolite
<i>Trichophyton equinum</i>	Dermatophytie circinée Kérion	-	Mégaspore	Cheval	
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Favus Onyxis	Vert pâle mat	Favique	Homme	Maghreb
<i>Microsporum canis</i>	Teigne tondante Kérion	Vert brillant	Microsporique	Chat, chien, lapin	Cosmopolite
<i>Microsporum langeronii</i>	Teigne tondante	Vert brillant	Microsporique	Homme	Afrique de l'Ouest
<i>Microsporum gypseum</i>	Kérions	-	Mixte	Terre (bacs à sable)	Cosmopolite
<i>Microsporum praecox</i>	Dermatophytie circinée	-	-	Environnement du cheval	
<i>Microsporum persicolor</i>	Dermatophytie circinée	-	-	Petits rongeurs sauvages	
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Intertrigos Dermatophytie circinée Onyxis	-	-	Homme	Cosmopolite

Wood : fluorescence en lumière de Wood ; IDP : interdigitoplaire.

## ■ Dermatophyties : « Tinea »

### Généralités

Ce sont des mycoses dues à des dph, champignons filamenteux kératinophiles parasitant la kératine, appartenant à trois genres : *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Ces micro-mycètes sont exogènes. Cependant dans un faible pourcentage de cas, ils sont isolés sur la peau sans lésions [25, 27] ou sur le cuir chevelu des porteurs sains. Ils sont transmis lors du contact avec un autre individu homme (dph anthropophile) ou animal (dph zoophile) infecté ou porteur sain ou bien au contact de la terre (dph géophile ou tellurique), ou encore par voie indirecte au contact d'un objet ou d'un support contaminés par le champignon. Les dph pénètrent par une effraction cutanée, piqûre d'insecte, égratignure, sur une peau lésée ne serait-ce que par une macération, ou soumise à des frottements.

Ces champignons produisent des atteintes cutanées et phanériennes des ongles et des poils, unilatérales ou asymétriques. Les muqueuses sont exceptionnellement atteintes, les demi-muqueuses rarement. Les organes profonds sont très exceptionnellement concernés.

Les dph produisent des enzymes telles que des kératinases, protéinases et lipases qui favorisent ou déterminent leur implantation et leur prolifération dans la couche cornée de l'épiderme [28]. L'espèce en cause, selon qu'elle est d'origine tellurique, animale ou humaine, et la réponse immunitaire de l'hôte déterminent le type clinique, inflammatoire ou non (Tableau 6). Les traitements pris par le patient peuvent aussi avoir une influence sur l'expression clinique (corticoides, immunosuppresseurs). Des modifications dans la répartition des dph sont observées chaque décennie : par exemple la fin des

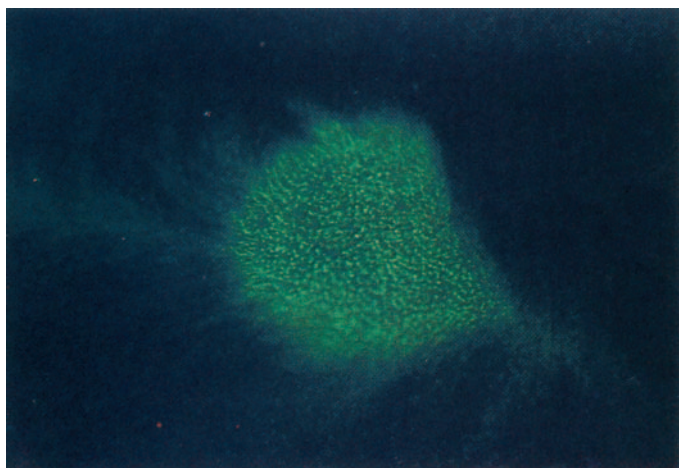
années 1990 a vu réapparaître en métropole *Trichophyton tonsurans* qui en était disparu au milieu du XX<sup>e</sup> siècle [29]. La biologie moléculaire a permis de classer les dph selon des critères génétiques, ce qui a permis de les resituer et de trouver que certains dph avaient des ancêtres communs : *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton violaceum* [30], *T. tonsurans* et *Trichophyton equinum* [31].

### Teignes du cuir chevelu

Habituellement les teignes observées chez l'enfant guérissent spontanément à la puberté.

Les teignes tondantes sont constituées par des plaques squameuses pseudoalopéciques de cheveux parasités cassés. Dans les teignes microsporiques, les cheveux entourés d'une gaine blanchâtre, sont cassés à quelques millimètres de leur émergence, typiquement sur de grandes plaques. La lumière de Wood montre une fluorescence vert vif des cheveux cassés (Fig. 6), donnant l'aspect d'un gazon fraîchement tondu, et permet de dépister, en dehors des plaques squameuses, des débuts de parasitisme sur de petites touffes de cheveux fluorescents isolées avant la cassure. Les principaux agents responsables sont *Microsporum canis* zoophile et *Microsporum langeronii* anthropophile [32]. Dans les teignes trichophytiques endothrix (Fig. 7), les cheveux sont cassés très court et englués dans les squames donnant l'aspect de points noirs (« black dot tinea »). Elles se présentent typiquement sous forme de petites plaques squamocroûteuses, parfois sous forme de parakératose plus ou moins diffuse. Les agents responsables sont tous des *Trichophyton* anthropophiles : *T. soudanense*, *T. tonsurans* et *T. violaceum*. Depuis plusieurs années on observe une augmentation de *T. tonsurans* en France et sa contagiosité est plus importante [33].



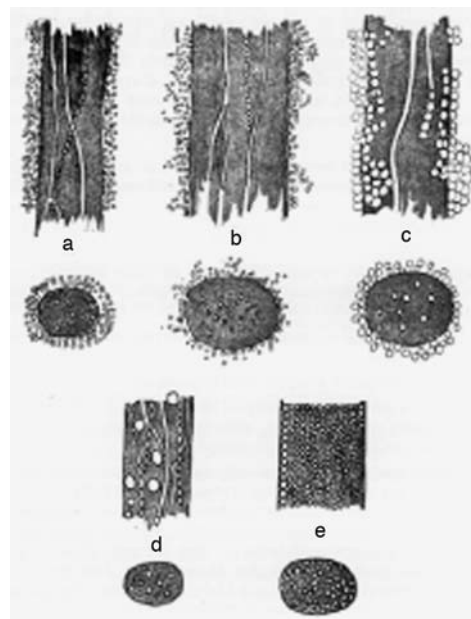


**Figure 6.** Fluorescence en lumière de Wood d'une teigne tondante à *Microsporum canis*.



**Figure 7.** Teigne tondante endothrix à *Trichophyton soudanense*.

Les teignes inflammatoires ou kérions se présentent sous forme de macarons alopéciques de quelques centimètres de diamètre, bombés, érythémateux, parsemés de pustulettes folliculaires (aspect en « pomme d'arrosoir ») d'où les cheveux sont expulsés par la réaction inflammatoire. En séchant, le pus se transforme en croûtes qui sont prélevées en même temps que les cheveux et le pus. L'évolution est aiguë ou subaiguë souvent après un aspect banal de teigne tondante au début, parfois après application malencontreuse de corticoïdes. Elle peut être accompagnée d'adénopathies cervicales et la douleur peut être importante. Les agents responsables sont d'origine animale : *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. equinum*, ou tellurique (en particulier dans les bacs à sable) *Microsporum gypseum* (parasitisme pileaire mixte avec filaments intrapilaires et gaine de petites et grandes spores, sans fluorescence en lumière de Wood), mais les agents de teignes tondantes peuvent aussi occasionner des formes inflammatoires : *M. canis*, *T. tonsurans*, *T. soudanense*. Les cheveux parasités sont à rechercher en périphérie des kérions ou épars sur le kérion avant leur expulsion. On peut observer simultanément des plaques de teigne tondante.



**Figure 8.** Types de parasitisme pileaire. a. Microsporique ; b. microïde ; c. mégaspore ; d. favique ; e. endothrix.

Les très rares cas de teigne favique observés actuellement en France proviennent d'Afrique du Nord. En lumière du jour on observe des cheveux repérables par leur canitie, épars, non cassés, en lumière de Wood par leur fluorescence vert pâle mate, sur toute leur longueur ; c'est la seule teigne trichophytique qui produise une fluorescence. Les cheveux sont centrés à leur base par une cupule squamocroûteuse jaunâtre appelée godet favique. L'aspect peut être au premier abord celui d'une fausse teigne. Les formes évoluées présentent des alopecies cicatricielles laissant une couronne de cheveux sains en périphérie. Il n'y a pas de guérison spontanée à la puberté. L'agent responsable est *Trichophyton schoenleini*.

Il existe des aspects de teignes moins typiques sous forme de parakératoses plus ou moins diffuses, où peuvent coexister deux dph différents. L'application de dermocorticoïdes ou le port de perruques ou « coiffures », foulards, est un facteur favorisant à rechercher. Ce phénomène est observé en particulier chez les mamans d'enfants africains porteurs de teignes qui n'ont pas guéri à la puberté à cause des phénomènes précités ou qui restent des porteurs sains ; elles représentent souvent la source de contamination pour leurs enfants. Au tout début de l'évolution, les teignes se présentent sous forme d'érythème circiné squameux sans atteinte pileaire, elles sont plus facilement repérables à ce stade chez les enfants qui ont les cheveux rasés ; les cheveux ne sont pas encore parasités et on observe des filaments mycéliens uniquement dans les squames. Signalons le cas particulier des teignes à *T. rubrum*, qui est le dph à tout faire et peut être responsable de teignes avec parasitisme ectoendothrix ou bien péripilaire. Elles se présentent souvent en plaque unique plus ou moins inflammatoire chez des patients immunodéprimés, souvent suite à l'application ou à la prise de corticoïdes. Il faut toujours dans ces cas rechercher un foyer aux pieds du patient ou de son entourage sous la forme de pied d'athlète ou d'onychomycose.

Les types de parasitisme pileaire sont schématisés dans la Figure 8 [34].

Les caractéristiques des dph les plus souvent isolés en métropole sont résumées dans le Tableau 6.

### Prise en charge des teignes du cuir chevelu de l'enfant

Le guide des conduites à tenir en cas de teigne du cuir chevelu dans une collectivité d'enfants du 14 mars 2003 ([http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladie\\_enfant/38maladie.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladie_enfant/38maladie.htm)) permet de ne pas faire d'éviction scolaire dès lors que l'enfant est sous traitement antifongique adapté. Les études

menées dans la dernière décennie ont en effet prouvé que la contamination se faisait habituellement dans le cercle familial [35]. Dans les crèches et en première année de maternelle cependant une contamination peut avoir lieu, d'où l'intérêt du dépistage collectif des enfants et du personnel dès l'apparition d'un cas et la prise en charge des enfants porteurs de teignes et porteurs sains qui peuvent être à l'origine de contamination. Le plus important est l'information des directeurs et personnels d'établissements scolaires et autres collectivités pour éviter toute discrimination des enfants atteints et la dramatisation d'un problème simple. Il est bon de présenter le dépistage sous forme ludique, en particulier par l'examen en lumière de Wood qui est très rentable en cas de teigne à *M. langeronii*.

## Teigne de la « barbe »

Elle se présente souvent sous forme de kérion chez l'homme adulte ou chez l'enfant au contact d'animaux de ferme : bovidés, asins, ovins, caprins, équidés pouvant transmettre *T. verrucosum*, ou d'animaux de compagnie, *T. mentagrophytes* chez les rongeurs (lapin, souris, hamster, gerboise, rat et autres NAC : nouveaux animaux de compagnie). Quand la lésion est peu étendue, sur la moustache ou le bord des lèvres (folliculite agminée) où *T. rubrum* est le responsable habituel, le diagnostic différentiel peut se poser avec l'herpès, car l'évolution peut être fluctuante avec des phases de quiescence et des poussées, en particulier lors de la prise épisodique de corticoïdes pour une autre pathologie (asthme). Il existe aussi des formes de teigne tondante de la barbe et du visage, où *T. rubrum* est le plus fréquent.

## Atteinte de la peau en dehors des plis (« Tinea corporis »)

Elle se traduit par des lésions érythématosquameuses arrondies fermées (le terme d'« herpès circiné » est remplacé par dermatophytie circinée) avec typiquement une bordure vésiculeuse d'évolution centrifuge et guérison centrale. Les lésions peuvent confluer et constituer des grandes plaques sur un ou plusieurs segments du corps en particulier quand *T. rubrum* ou *T. tonsurans* est en cause. Des aspects de kérion, de folliculite, voire de pustulose sont également observés. La source de contamination est à rechercher d'abord chez le patient lui-même ou son entourage, aux pieds ou au cuir chevelu. Chez les patients pratiquant les arts martiaux, les lésions aux points de contact des mains font évoquer « tinea gladiatorum » survenant par épidémies dues à *T. tonsurans*. Il faut ensuite interroger sur le contact avec des animaux (chats, chiens, lapins, rongeurs, animaux de ferme) habituels ou occasionnels, et avec le sol (terre, bacs à sable). L'examen en lumière de Wood permet d'orienter vers *M. canis* ou *M. langeronii* qui produisent une fluorescence verte des duvets, quand la lésion évolue depuis plus de 8 jours ; il permet aussi d'évaluer l'extension des lésions. Après traitement local, les duvets parasités fluorescents ou non peuvent être le seul moyen de diagnostic, les dph ayant déserté les squames. Chez les patients atteints du sida avant trithérapie, des lésions très étendues non inflammatoires sont observées, avec atteinte de tous les poils, y compris cils et sourcils, de diagnostic facile en lumière de Wood quand il s'agit de *M. canis* ou *M. langeronii* (observations personnelles).

## Intertrigos

L'atteinte des plis inter- et sous-orteils (Fig. 9) (pied d'athlète) est la plus fréquente, elle précède généralement une onychomycose. Le dernier espace interorteils le plus fermé, le plus serré dans les chaussures, est le plus proche du sol humide des salles de bain, douches, vestiaires, bords de piscines et autres bains, contaminés par les dph des pieds des autres utilisateurs, qui le colonisent et s'y développent s'ils trouvent des conditions locales et générales favorables. Érythème, desquamation, fissures, vésicules parfois bulles, et hyperkératose sont accompagnés d'un prurit variable, parfois féroce, ou sont muets ce qui retarde la découverte des lésions par le patient. L'extension au troisième espace est fréquente, aux autres plus rares, elle se fait



**Figure 9.** Pied d'athlète sous-orteils unilatéral à *Trichophyton interdigitale*.

aussi à la plante adjacente ou à distance sous forme d'érythème et de desquamation et d'hyperkératose (forme chronique) et de vésicules (*T. interdigitale*) ou de bulles (*T. rubrum*) dans les formes aiguës.

La macération et l'hyperhidrose sont des facteurs favorisants préalables à l'installation de la dermatophytie. Une association avec des bactéries à Gram négatif est fréquente chez les patients prenant des bains chauds ou portant des chaussures en matière synthétique ou des chaussures de sécurité. Ces bactéries peuvent inhiber in vitro la pousse de dph et d'autres champignons [36]. L'examen en lumière de Wood permet le diagnostic différentiel avec l'érythrasma très fréquent (Cf. infra).

## Complication des dermatophyties interorteils

L'intertrigo interorteils en particulier dermatophytique est un facteur de risque démontré de l'érysipèle de jambe [37]. Sa recherche ainsi que d'autres foyers mycosiques (unguéraux, plis inguinaux) est programmée pour éviter les récurrences ultérieures.

Les ides ou dermato- ou trichophytides sont des manifestations bilatérales aiguës ou subaiguës des plantes, des paumes et des faces latérales des doigts des mains, vésiculeuses, « dyshydrosiques ». Elles sont considérées comme une allergie à distance au dph (habituellement *T. interdigitale*, qui est absent de ces lésions) et elles disparaissent quand le foyer initial est guéri. Il existe des manifestations plus variées de dermatophyties accompagnant les kériens [32], observées parfois au début du traitement antifongique dont la dose, dans ces cas, doit être progressive.

L'intertrigo des grands plis, principalement inguinaux, inter- et sous-fessiers, abdominaux, sous-mammaires et axillaires, fait souvent suite à une atteinte des pieds et fait poser le diagnostic différentiel avec l'érythrasma très fréquent qui donne une fluorescence corail en lumière de Wood, auquel la dermatophytie peut être associée, et qui peut sécher également aux plis interorteils. L'érythrasma est dû à des bacilles à Gram positif dont *Corynebacterium minutissimum*. Le diagnostic différentiel peut se poser aussi avec une candidose ou avec le pityriasis versicolor.

Les principaux agents responsables des intertrigos sont *T. rubrum* (> 80 %), *T. interdigitale* (environ 15 %), *Epidermophyton floccosum* devenu plus rare (< 1 %), isolé surtout chez l'homme adulte, parfois chez le jeune enfant et pouvant s'étendre sur les fesses et le tronc en grandes plaques superficielles et aux ongles.

Les dermatophyties peuvent être compliquées de pyodermites et d'eczématisation.

Les onychomycoses à dph sont traitées plus loin.

## Dermatophyties sous-cutanées et profondes

Le granulome trichophytique de Majocchi se présente sous forme de nodules sous-cutanés centrés par un poil parasité entouré par un granulome. Il est favorisé par la prise ou l'application de corticoïdes au long cours et peut laisser des



**Tableau 7.**

Schéma du spectre d'action clinique des principaux antifongiques oraux [20].

Mycose	Griséofulvine	Kétoconazole	Itraconazole	Fluconazole	Terbinafine
Dermatophytes	++	++	++	+	++
Levures	-	++	++	++	±
Moisissures	-	+	++	++	±
PV	-	++	++	++	-

PV : pityriasis versicolor. ++ : efficace ; + : peu efficace ; - : inefficace.



cicatrices atrophiques. Il est observé sur une jambe ou aux plis inguinaux. La biopsie est souvent nécessaire au diagnostic. Les agents étiologiques habituels sont *T. rubrum* et *T. tonsurans*.

## Diagnostic mycologique des dermatophyties (y compris des onychomycoses) [19]

Il est indispensable devant une suspicion d'onychomycose et de teigne du cuir chevelu et souvent nécessaire dans les autres localisations. Son intérêt est étiologique pour guider le traitement et épidémiologique pour la prise en charge. L'examen direct des prélèvements après dissociation dans la potasse additionnée de noir chlorazole montre des filaments mycéliens, septés, habituellement réguliers, pouvant être dissociés en arthrospores rectangulaires, qui s'arrondissent.

Les cultures sur milieux de Sabouraud, additionnés d'antibiotiques, et de cycloheximide qui inhibe un certain nombre de moisissures et de levures, sont incubées à 27 °C. Elles permettent d'obtenir en un délai variable de quelques jours à quelques semaines (pour *T. violaceum*) des colonies dont les caractéristiques phénotypiques macro- et microscopiques permettent l'identification parfois après repiquages sur milieux spéciaux [32]. L'interprétation des résultats est capitale : en cas de discordance entre les étapes du diagnostic, le prélèvement est répété dans des conditions optimales.

Les techniques de biologie moléculaire sont utilisées en taxonomie et en recherche sur la physiopathologie des dph. Des études sur des séries isolées ont permis d'apprécier leur utilisation sur des prélèvements cliniques [38] ou sur des colonies qui ne fructifient pas. Jusqu'à l'heure actuelle cependant ces techniques, qui pourraient permettre de donner une réponse plus rapide pour l'identification des dph ou pour des lésions déjà traitées par des antifongiques, n'ont pas reçu d'application pour le diagnostic de routine [39].

## Traitement des dermatophyties cutanées et pilaires

Les antifongiques antidermatophytiques utilisés sont indiqués dans le Tableau 7.

La griséofulvine reste le traitement de choix pour les teignes du cuir chevelu chez l'enfant, pendant 6 à 8 semaines ; les comprimés sont réduits en poudre. Dans les atteintes cutanées, il est prescrit pendant 4 à 8 semaines. L'absorption est meilleure après un repas riche en graisses. Ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse et en cas de prise de contraceptifs oraux dont elle diminue l'action. Il est photosensibilisant.

Le kétoconazole hépatotoxique est rarement utilisé actuellement.

L'itraconazole pendant 4 à 6 semaines est utile dans les teignes à *M. canis* en cas d'intolérance à la griséofulvine. Mais elle n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

La terbinafine est prescrite à la fin d'un repas pendant 4 semaines pour les teignes du cuir chevelu sauf pour *M. canis*, 1 à 2 semaines pour les atteintes cutanées seules. En France elle n'a l'AMM que chez les patients de plus de 40 kg. Il est nécessaire de contrôler avant traitement et au bout de 1 mois les tests hépatiques et la numération formule sanguine et les plaquettes.

Le fluconazole est indiqué pendant 8 semaines dans les teignes du cuir chevelu en cas d'intolérance à la griséofulvine. Cette molécule a l'avantage de présenter une forme suspension orale, mais elle n'a pas l'AMM en France dans cette indication.

Les intertrigos isolés et les dermatophyties circinées limitées justifient du seul traitement local pendant 2 à 4 semaines.

Un traitement systémique est nécessaire dans les atteintes palmoplantaires et pilaires.

Des mesures d'accompagnement sont nécessaires pour éviter les récidives. Pour les teignes du cuir chevelu, les cheveux des plaques et autour doivent être coupés courts aux ciseaux toutes les semaines jusqu'à guérison. Un traitement local quotidien par solution et shampoing antifongiques est associé à la désinfection des oreillers, peignes, tondeuses, « doudous » [33], bonnets, casquettes, casques en particulier de location. Les patients contact et porteurs sains sont traités. Les animaux à l'origine de la contamination sont identifiés et traités. Pour les autres localisations, les mesures d'accompagnement sont détaillées au paragraphe sur les onychomycoses.

## ■ Onychomycoses

Les onychomycoses à levures ont été traitées plus haut.

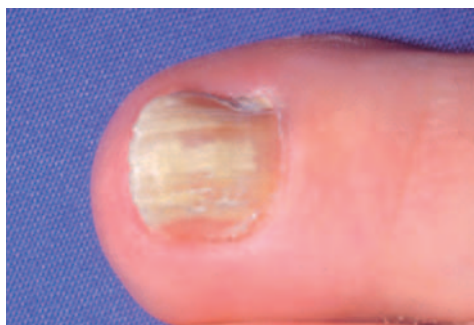
### Généralités

Les onychomycoses sont des infections fongiques de l'appareil unguéal fréquentes provoquées par des dph, des moisissures ou des levures. Les taux de prévalence oscillent entre 2 et 18 % selon les populations examinées et le mode d'enquête, ils augmentent avec l'âge. Elles atteignent plus souvent les pieds que les mains : en France dans un rapport de 8 à 1 selon une étude de 1996 [18]. Elles représentent un problème de santé publique par leur chronicité, leur contagiosité relative et le coût des traitements prescrits trop souvent sans diagnostic préalable sur une onychopathie qui au total n'a une origine fongique que dans 50 % des cas environ [40]. Au niveau individuel le patient est préoccupé par l'aspect inesthétique avec une répercussion sociale, il craint d'être contagieux ou de voir ses lésions s'étendre, le patient se plaint de douleurs quand les ongles sont trop épais, difficiles à couper. Toute onychopathie évoquant une onychomycose doit faire l'objet d'un prélèvement mycologique dans des conditions strictes avant tout traitement antifongique et les résultats de l'examen mycologique doivent être interprétés en fonction du contexte du patient. Le dermatologue lui-même peut faire ce prélèvement qui doit être proximal, le plus près possible de la zone saine, exception faite des leuconychies superficielles qui sont grattées à la curette. Sinon il est confié à un laboratoire habilité et habitué à ce type de prélèvements et d'analyses.

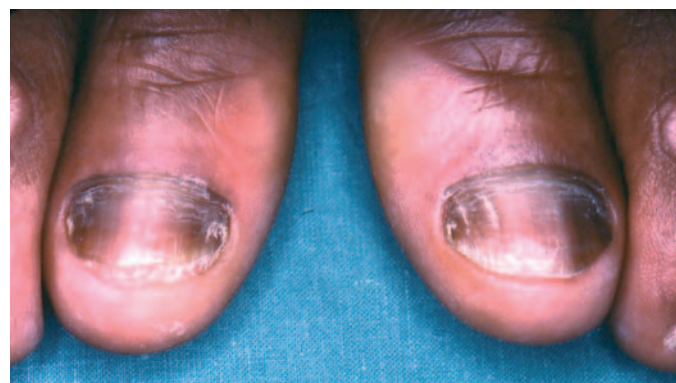
On décrit plusieurs types cliniques d'onychomycoses en fonction de la voie de pénétration du champignon dans l'appareil unguéal [41] : la variété sous-unguéale distolaterale est la plus fréquente, les dph (*T. rubrum* avant tout) (Fig. 10) ou *Scytalidium* spp. en sont le plus souvent responsables aux ongles. La progression d'une hyperkératose sous-unguéale blanc ou jaune friable associée à des fusées longitudinales et/ou des plages xanthonychiques, leuconychiques ou mélanonychiques, aboutit à une onycholyse. Les leuconychies sous-unguéales proximales, en général dues à *T. rubrum* (Fig. 11), surviennent sur un terrain immunodéprimé. Les atteintes proximales associant leuconychie proximale et périonyxis témoignent d'une infection à moisissures, *Fusarium* étant l'agent le plus souvent isolé. Les leuconychies superficielles des ongles sont dues à *T. interdigitale* ou à des moisissures (*Fusarium* spp., *Acremonium* spp.), à *T. rubrum* (enfant, immunodépression). Elles sont beaucoup plus rares aux mains. L'onychomycose endonyx où le







**Figure 10.** Onychomycose sous-unguéale distolatérale à *Trichophyton rubrum*.



**Figure 12.** Onychomycose sous-unguéale à *Scytalidium*.



**Figure 11.** Leuconychies sous-unguéales proximales à *T. rubrum* chez un patient atteint du sida.

champignon envahit toute l'épaisseur de la tablette unguéale (leuconychie marbrée sans hyperkératose sous-unguéale et sans onycholyse) est plus fréquente aux mains et due aux *Trichophyton* responsables des teignes endothrix. L'onychodystrophie mycosique totale peut être primitive (candidose cutanéomycosique chronique) ou secondaire à l'évolution de l'une des formes précédentes.

## Onychomycoses à dermatophyte

Ce sont les plus fréquentes, représentant environ 70 % des onychomycoses. Elles prédominent aux pieds et *T. rubrum* est responsable dans environ 80 % des cas. Les onychomycoses à *T. rubrum* dès lors qu'elles concernent plusieurs ongles et qu'une atteinte plantaire et latéropolaire est associée (« mocassin type tinea pedis ») font partie d'un syndrome dont la transmission autosomique dominante a été démontrée [42] au sein de plusieurs familles. L'interrogatoire permet en effet dans ces cas de retrouver une atteinte semblable chez un des deux parents, une partie des frères et sœurs et des enfants. Chez les patients atteints du sida non traités et les patients immunodéprimés (corticothérapie) les leuconychies sous-unguéales proximales et les leuconychies superficielles à *T. rubrum* sont fréquentes. L'hypothèse qu'elles sont une manifestation systémique a été évoquée et pourrait expliquer le fait qu'elles atteignent souvent plusieurs ongles simultanément, voire tous, et qu'elles ne sont pas précédées de lésions cutanées adjacentes [43]. Cette forme d'onychomycose ne nécessite pas de traitement antifongique car elle évolue favorablement après remontée de l'immunité sous traitement antirétroviral. Chez les patients atteints du sida qui présentent, antérieurement à leur maladie, une autre forme sous-unguéale à début distolatéral, un traitement local par onycholyse et antifongique (bifonazole-urée ou meulages) est utile lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle due à l'hypertrophie des ongles infectés. La prescription des antifongiques systémiques antidermatophytiques doit rester marginale et secondaire chez les patients sous antirétroviraux pour éviter les interactions médicamenteuses et les effets secondaires.

Il existe une variété de *T. rubrum* qui diffuse un pigment brun à noir en culture pouvant être à l'origine de mélanonychies ; il



est important de suivre le patient jusqu'à la guérison complète pour ne pas méconnaître un mélanome éventuellement associé.

## Onychomycoses à moisissures

Leur fréquence relative et absolue a augmenté en 20 ans étant donné l'existence d'un traitement réellement efficace contre les onychomycoses à dph et la fréquentation accrue des bains thermaux et la macération par des chaussures occlusives. Leur fréquence par rapport à l'ensemble des onychomycoses est très variable selon les critères retenus et selon le recrutement. Les chiffres vont de 1,5 % à 20 %. Elles sont importantes à prendre en charge car elles sont le point de départ potentiel d'une infection systémique si le patient est fragilisé ou à risque de le devenir ; c'est le cas des fusarioses en cas d'hétopathies malignes [44]. Le diagnostic est évoqué sur l'aspect clinique ; il peut être suspecté au laboratoire par l'aspect des éléments fongiques à l'examen direct et il est confirmé par la pousse d'une moisissure en culture pure (pas de pousse de dph ni de levures associées), à partir d'un nombre suffisant de points d'inoculum, répétée si possible après un nouveau prélèvement [45], surtout en cas de moisissure non répertoriée comme agent d'onychomycose.

On distingue différents types d'onychomycoses à moisissures :

- les onychomycoses à moisissures à distribution géographique limitée ;
- les onychomycoses dues à des moisissures ubiquistes, cosmopolites : ne donnant pas d'atteinte cutanée concomitante.

### Moisissures à distribution géographique limitée

#### Agents étiologiques

- *Scytalidium* spp. (*S. dimidiatum*, *S. hyalinum*, *Scytalidium* spp.) ;
- *Onychocola canadensis*.

Ces moisissures peuvent atteindre également la peau interdigitoplaire (*Scytalidium* et *Onychocola*), et palmaire (*Scytalidium*) comme c'est le cas pour *T. rubrum*. Étant donné qu'elles résistent aux traitements contre les dph, il est indispensable de les reconnaître pour ne pas engager de traitements inutiles, longs et potentiellement dangereux.

**Infections à *Scytalidium* spp.** Ces moisissures d'origine tropicale sont responsables d'onychomycoses sous-unguéales latérales, de mélanonychies, de paronychies avec hyperkératose du repli cutané sus-unguéal des pieds (Fig. 12) et des mains, souvent unilatérales. On peut observer des poussées inflammatoires avec issue de pus périunguéal. Un prurit périunguéal est souvent présent. Des lésions cutanées interdigitoplaire et palmaires souvent unilatérales sous forme de desquamation hyperkératosique des plis sont souvent associées.

Classiquement ces manifestations sont observées chez des patients originaires de zones tropicales ayant marché pieds nus dans des champs de bananiers pendant leur enfance. L'interrogatoire révèle que les lésions ont débuté quelques mois après l'arrivée en métropole, favorisées par le port plus fréquent de chaussures fermées. Quelques cas ont été observés chez des Caucasiens ayant séjourné en région endémique. La fréquence à Paris et à Londres est d'environ 3 % des onychomycoses

prélevées [46]. Dans certaines régions tropicales, *Scytalidium* est responsable de 34 à 47 % des dermatomycoses [46], en Martinique ils sont responsables de plus de 50 % des onychomycoses [47].

*S. dimidiatum* est la forme conidienne de *Nattrassia mangiferae* (*Hendersonula toruloidea*), moisissure de plantes, phytopathogène d'arbres fruitiers en zones tropicales et méditerranéennes. *S. hyalinum* n'a jamais été isolée de l'environnement, c'est une variante dépourvue de pigment. Ces moisissures sont parfois retrouvées comme saprophytes entre les orteils et sur les ongles sans lésions apparentes, donc il est nécessaire de s'assurer que l'isolement de *Scytalidium* correspond bien à l'étiologie de l'onychopathie.

Très exceptionnellement, ces moisissures sont à l'origine d'infections sous-cutanées ou systémiques chez des patients présentant des pathologies dysimmunitaires (diabète).

Le traitement est difficile, long et non codifié.

Des études sont nécessaires pour connaître mieux la biologie de ces champignons orphelins dans le but de découvrir des traitements efficaces.

**Infections à *O. canadensis*.** Elles sont limitées aux zones rurales des régions tempérées et froides (Nord et Est de la France, Europe, Amérique du Nord, Nouvelle-Zélande et Australie) chez des patients âgés ayant des troubles vasculaires des membres inférieurs, en contact avec la terre. On observe une onychomycose sous-unguéal jaune des orteils souvent associée à une onychodystrophie et à une atteinte interdigitoplaire. C'est une moisissure de pousse très lente (début à 2 ou 3 semaines) dont l'aspect au début peut évoquer certaines souches de *T. rubrum* de pousse réduite. Un pigment brun diffuse dans la gélase.

## Moisissures ubiquistes et cosmopolites

### Agents étiologiques

- *Fusarium* spp. (*F. oxysporum*+++ , *F. solani* ++): moisissure de l'eau, terre et plantes.
- *Acremonium* spp.
- *Scopulariopsis brevicaulis* : moisissure de la terre.
- *Aspergillus* spp. (*A. nidulans*+++ , *A. versicolor*+++ , *A. terreus*+ , *A. flavus*, *A. glaucus*).
- Toute autre moisissure isolée en culture pure et de façon répétée (nouveau prélèvement) à partir d'un même ongle avec examen direct positif, en particulier : *Penicillium chrysogenum*, *Paecilomyces species*, *Chrysosporum species*, *Verticillium species*, *Scedosporium species*.

**Aspect clinique.** Il est évocateur : leuconychies superficielles (Fig. 13) ou leuconychies ou xanthonychies sous-unguéales latérales devenant médianes, ou proximales (Fig. 14). Le début par un périonyxis avec pus ou érythème périunguéal douloureux aigu dans les semaines ou mois précédents, suivi d'une période asymptomatique est classique. Le plus souvent il y a atteinte d'un seul ongle.

**Contexte épidémiologique/facteurs favorisants.** Un traumatisme préalable de l'ongle concerné, parfois suivi d'un hématome sous-unguéal, est rapporté ou recherché. Une macération par des chaussures occlusives en matériel synthétique ou caoutchouc, un pansement laissé posé sur l'ongle, une hyperhidrose, des cures thermales, de thalassothérapie, des séances en piscines de rééducation sont souvent retrouvés. Un contact avec la terre et des plantes peut être la source de l'infection mais le champignon peut aussi préexister chez le patient ou provenir de l'air et devenir parasite à la faveur des conditions décrites ci-dessus.

**Diagnostic.** Il nécessite un prélèvement proximal de l'ongle atteint qui permet parfois de recueillir du pus épais en même temps que les débris secs du lit de l'ongle. L'examen direct est souvent évocateur par la présence de chlamydospores et d'éléments fongiques polymorphes, parfois de spores de la forme saprophyte du champignon, c'est le cas pour *S. brevicaulis*. La moisissure est isolée en culture pure. L'interprétation est simple quand il y a une concordance entre toutes les phases du diagnostic (contexte, clinique, examen direct, culture). Dans le cas contraire, il faut répéter le prélèvement pour arriver à

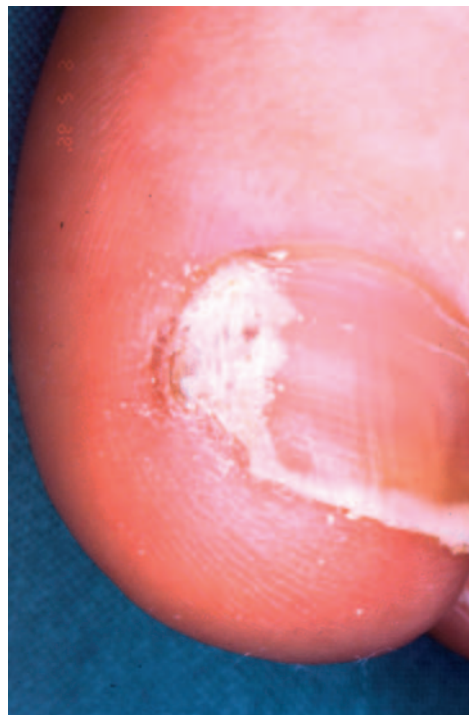


Figure 13. Leuconychie superficielle à *Acremonium* species.



Figure 14. Leuconychie proximale et périonyxis à *Fusarium oxysporum*.

déterminer si le champignon isolé est réellement en cause, s'il ne cache pas un dph, avant d'engager un traitement qui peut être long et contraignant. Des onycholyses d'origine traumatique ou psoriasique peuvent en effet être colonisées par des moisissures passagères et une onychomycose peut être associée à un psoriasis. Une étude histologique de l'ongle est indiquée en cas de doute [48].

## Traitement des onychomycoses

### Préalables

Il faut bien poser l'indication par un prélèvement mycologique proximal après arrêt des éventuels antifongiques utilisés : 3 mois pour les vernis, un mois pour les crèmes, 2 à 3 mois pour les traitements per os. Le compte rendu donne un examen direct positif. La culture précise le champignon isolé : dph ou moisissure en culture pure ou levure (cf. supra pour le traitement). En cas de discordance entre la clinique, l'examen direct et la culture, il est nécessaire de répéter le prélèvement. Dans le cas d'association de deux ou plusieurs champignons, on traite en premier le dph par un traitement oral s'il est indiqué, associé à un traitement topique à large spectre sur le lit de l'ongle.

**Tableau 8.**  
Traitement des onychomycoses à dermatophytes.

Molécule	Indication/observation	Durée du traitement
Griséofulvine	Enfants Ongles des mains Si terbinafine contre-indiquée	Plusieurs mois, jusqu'à guérison clinique et mycologique
Terbinafine	Prescrite après preuve mycologique	2 à 4 mois : traitement d'autant plus court que les ongles poussent vite Ne pas attendre de guérison clinique pour arrêter le traitement (rémanence+++)
Kétoconazole	Rarement utilisé actuellement	Plusieurs mois
Itraconazole hors AMM en France	Intolérance à terbinafine	400 mg/j × 1 semaine × 3 à 4 mois
Fluconazole hors AMM en France	Intolérance à terbinafine	150 mg/semaine × 6 à 12 mois

La durée est réduite de moitié pour les ongles des mains.  
Quand le traitement local seul est utilisé (Tableau 4), en cas de contre-indication de traitement systémique et/ou d'atteinte non proximale d'un seul ongle, il est appliqué sur le lit de l'ongle jusqu'à guérison totale

**Tableau 9.**  
Données indicatives sur le traitement des onychomycoses à moisissures.

	Indication/observation
Amphotéricine B lotion dermique	<i>Scytalidium</i> , <i>Fusarium</i> et autres moisissures
Amorolfine vernis	<i>Scytalidium</i>
Natamycine (plus disponible en France)	<i>Fusarium</i>
Econazole et autres azolés	<i>Fusarium</i>
Bifonazole-urée	Jusqu'à lyse de la tablette (maxi 2 semaines) suivi d'antifongiques topiques sur lit unguéal jusqu'à guérison
Ciclopiroxolamine	En association avec autres antifongiques
Itraconazole per os	<i>Aspergillus</i>
Voriconazole per os	<i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Paecilomyces</i>

Découpe de toutes les tablettes décollées ou onycholyse chimique par pommade à l'urée à 40 % avec surveillance de la repousse pour éviter les ongles incarnés.

Meulage/curetage répétés des hyperkératoses, des fusées et des hématomes sous-unguéaux.

**Conduite du traitement des onychomycoses à dph (Tableau 8)**

La durée est réduite de moitié pour les ongles des mains.  
Quand le traitement local seul est utilisé (Tableau 4), en cas de contre-indication de traitement systémique et/ou d'atteinte non proximale d'un seul ongle, il est appliqué sur le lit de l'ongle, sous forme de solution ou de gel, jusqu'à guérison totale.

**Conduite du traitement des onychomycoses à moisissures**

La terbinafine et la griséofulvine sont inefficaces en général.  
Les différentes molécules doivent être appliquées au long cours sur le lit de l'ongle après curetage ou lyse des amas fongiques (Tableau 9).  
Les traitements systémiques peuvent être indiqués en cas d'échec des topiques et d'atteinte de plusieurs ongles ou s'il existe un risque de dissémination (patient immunodéprimé) (Tableau 9).

**Tableau 10.**  
Mesures d'accompagnement des traitements des onychomycoses.

Traitements	Mesures d'hygiène
Traitement de l'hyperhidrose	Arrêt des bains prolongés, chauds, des ablutions répétées
Traitement des lésions cutanées associées	Séchage minutieux des pieds
Traitement de l'entourage des patients	Limite de l'application de tous les vernis : pose ponctuelle, ne dépassant pas quelques heures Port de chaussures ouvertes ou aérées Décontamination des chaussures, chaussettes et tapis de bain (lavage à 60 °C), sols (des spores de dermatophytes pourraient rester viables sur un support inerte pendant 5 ans) [19]

**Tableau 11.**  
Facteurs influençant l'efficacité du traitement des onychomycoses.

Facteurs liés au choix du traitement	Facteurs liés au patient
Qualité de l'indication du traitement	Motivation du patient et compréhension des consignes
Interactions médicamenteuses	Facteurs génétiques
Maladies et traitements concomitants (immunodépression)	Épaisseur de la tablette unguéale
Résistance de certains champignons ( <i>Scytalidium</i> )	Vitesse de pousse des ongles : lente chez les patients âgés

Les données du Tableau 9 sont indicatives, aucune étude concernant l'efficacité des différents antifongiques sur les onychomycoses à moisissures n'ayant été réalisée à notre connaissance.

Les mesures d'accompagnement et les facteurs influençant l'efficacité du traitement des onychomycoses peuvent être déterminants pour obtenir une guérison et éviter les récives. Ils sont résumés dans les Tableaux 10 et 11.

**■ Conclusion**

Nous avons traité les dermatomycoses les plus fréquentes en métropole, qui sont superficielles et bénignes pour la plupart mais sont des motifs quotidiens de consultation. D'autres, plus rares, pouvant aussi être acquises dans l'hexagone n'ont pas été traitées ici car elles s'intègrent dans des pathologies traitées avec les manifestations cutanées des mycoses profondes et exotiques, comme les hyalohyphomycoses, les phaeohyphomycoses, les



mucormycoses cutanées, certains mycétomes à grains blancs dus à des moisissures autochtones [20, 49]. Il y a en réalité une intrication entre les mycoses métropolitaines et les mycoses exotiques et devant un patient qui n'a pas voyagé, on ne peut pas complètement éliminer le diagnostic de mycose exotique endémique, le contact avec le champignon ayant pu avoir lieu loin de sa source : il existe des cas exceptionnels de contamination en métropole à partir de matériel souillé par le sol des régions endémiques ou de plantes importées des tropiques, à partir de cultures de champignons exotiques dans les laboratoires de mycologie (accidents de laboratoire) ou à partir de greffons (poumons) de patients contaminés par des champignons responsables de mycoses exotiques. Pour parvenir au diagnostic de mycose, il est important d'interroger le patient ou son entourage sur son origine, ses pathologies associées et ses traitements, sa profession, ses activités (ménage, bricolage, jardinage, sports...), ses voyages, même anciens, le contact avec des animaux. L'aspect clinique et la localisation guident le mode de prélèvement mycologique. C'est la confrontation de toutes les données cliniques et biologiques qui dicte la prise en charge qui est simple si elle est méthodique.



## ■ Références

- Binet O, Avram A. Lumière de Wood en mycologie dermatologique. *Ann Dermatol Venerol* 1987;**114**:277-9.
- Guillot J, Guého E, Prévost MC. Ultrastructural features of the dimorphic yeast *Malassezia furfur*. *J Mycol Méd* 1995;**5**:86-91.
- Crespo Erchiga V, Guého E. Superficial diseases caused by *Malassezia* species. In: *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections, medical mycology*. London: Hodder Arnold; 2005. p. 202-43.
- Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. *Malassezia* yeasts and pityriasis versicolor. *Curr Opin Infect Dis* 2006;**19**:139-47.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson Jr. TL. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:785-98.
- Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:545-63.
- Bayrou O. Head and neck atopic dermatitis and *Malassezia furfur* specific IgE antibodies. *Dermatology* 2005;**211**:107-13.
- Aractingi S, Cadranet S, Reygagne P, Wallach D. Pustulose néonatale induite par *Malassezia furfur*. *Ann Dermatol Venerol* 1991;**118**:856-8.
- Niamba P, Weill FX, Sarlangue J, Labrèze C, Couprie B, Taïeb A. Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by *Malassezia sympodialis*? *Arch Dermatol* 1998;**134**:995-8.
- Domp Martin D, Domp Martin A, Deluol AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990;**29**:337-9.
- Silva V, Moreno GA, Zaror E, De Oliveira E, Fischman O. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *J Med Vet Mycol* 1997;**35**:73-4.
- Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris),.
- Baudraz-Rosselet F, Monod M, Delaloye JF, Frenk E. Transmission sexuelle de *Candida*. *Dermatol Helv* 1995;**6**:20.
- Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis: varied presentations. *J Perinatol* 1998;**18**:311-6.
- Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000-gram neonate. *Pediatrics* 1995;**95**:682-7.
- Brenuchon C, Lebas D, Rakza T, Piette F, Storme L, Cateau B. La candidose cutanée invasive du grand prématuré, une forme clinique particulière de candidose systémique. *Ann Dermatol Venerol* 2006;**133**:341-6.
- Rybojad M, Abimelec PH, Feuilhade M, Morel P, Bourrat E. Candidose mucocutanée chronique familiale associée à une polyendocrinopathie auto-immune. *Ann Dermatol Venerol* 1999;**126**:54-6.
- Chabasse D, Baran R, Feuilhade de Chauvin M. Les onychomycoses. I – Épidémiologie-Étiologie. *J Mycol Méd* 2000;**10**:177-90.
- Examen mycologique en dermatologie. *Ann Dermatol Vénérol* 2005;**132**:S89-S104.
- Viguié-Vallanet C. Traitements antifongiques en dermatologie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-906-A-10, 2001 : 16p.
- Yang YL, Lo HJ, Hung CC, Li Y. Effect of prolonged HAART on oral colonization with *Candida* and candidiasis. *BMC Infect Dis* 2006;**20**:6-8.
- Mata-Essayag S, Magaldi S, Hartung C, Calatroni MI, Perez C, Colella MT, et al. Antifungal activity of nucleoside analogues and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Mycol Méd* 2004;**14**:123-8.
- Hay RJ. The management of superficial candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**(6Pt2):S35-S42.
- Avram A, Buot G, Binet O, Gracia AM, Cesarini JP. Étude clinique et mycologique concernant 11 cas de trichosporie noueuse (piedra blanche) génito-pubienne. *Ann Dermatol Venerol* 1987;**114**:819-27.
- Contet-Audonneau N, Davril A, Hanesse B, Kuntz C, Schmutz JL, Percebois G. Prévalence des dermatophytes des pieds chez le sujet sain. *J Mycol Méd* 2001;**11**:135-41 [REMOVED HYPERLINK FIELD].
- Dromer F, Lortholary O. Cryptococcose. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-613-A-10, 2003 : 10p.
- Mariat F, Adán-Campos C, Gentilini M, Gaxotte P. Présence de dphs chez l'homme en l'absence de lésions cliniques. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1967:724-9.
- Lopez-Martinez R, Manzano-Gayosso P, Mier T, Mendez-Tovar LJ, Hernandez-Hernandez F. Exoenzymas de dermatofitos aislados de tiñas agudas y crónicas. *Rev Latinoam Microbiol* 1994;**36**:17-20.
- Cremer G, Boussetou N, Roudot-Thoraval F, Houin R, Revuz J. Teignes du cuir chevelu à Créteil. Évolution sur 10 ans. *Ann Dermatol Venerol* 1998;**125**:171-3.
- Hay RJ. How do dermatophytes survive in the epidermis? *Curr Opin Infect Dis* 2006;**19**:125-6.
- Woodgyer A. The curious adventures of *Trichophyton equinum* in the realm of molecular biology: a modern fairy tale. *Med Mycol* 2004;**42**:397-403.
- Badillet G. *Dermatophytes et dermatophyties. Atlas clinique et biologique*. Paris: Éditions Varia; 1991.
- Viguié-Vallanet C, Serre M, Masliah L, Tourte-Schaefer C. Épidémie de teignes à *Trichophyton tonsurans* dans une école maternelle de la région parisienne. *Ann Dermatol Venerol* 2005;**132**:432-8.
- Segretain G, Drouhet E, Mariat F. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris: Maloine; 1987.
- Viguié-Vallanet C, Savaglio N, Piat C, Tourte-Schaefer C. Épidémiologie des teignes du cuir chevelu à *Microsporum langeronii* en région parisienne. Résultat de 2 enquêtes familiales et scolaires. *Ann Dermatol Venerol* 1997;**124**:696-9.
- Fassouane A, Rouffaud MA, El-Abbouyi A, Benslimane A, Nguyen VH. Antifungal activity of *Pseudomonas fluorescens* strain FSJ-3 isolated in Morocco. *J Mycol Méd* 1995;**5**:111-4.
- Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;**318**:1591-4.
- Kardjeva V, Summerbell R, Kantardjiev T, Devliotou-Panagiotidou D, Sotiriou E, Graser Y. Forty-eight-hour diagnosis of onychomycosis with subtyping of *Trichophyton rubrum* strains. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1419-27.
- Feuilhade de Chauvin M. New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;**19**(suppl1):20-4.
- Feuilhade de Chauvin M. Mycoses métropolitaines. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-380-A-10, 2000 : 12p.
- Goettmann-Bonvallot S. Variétés cliniques des onychomycoses. *Ann Dermatol Vénérol* 2003;**130**:1237-43 (2-C2).
- Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bielek H, et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996;**34**(2Pt1):302-4.
- Baran R, McLoone N, Hay RJ. Could proximal white subungual onychomycosis be a complication of systemic spread? The lessons to be learned from Maladie Dermatophytique and other deep infections. *Br J Dermatol* 2005;**153**:1023-5.
- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**(suppl1):67-75.
- Summerbell RC, Cooper E, Bunn U, Jamieson F, Gupta AK. Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of nondermatophytes. *Med Mycol* 2005;**43**:39-59.

- [46] Lacroix C, Kac G, Dubertret L, Morel P, Derouin F, de Chauvin MF. Scytalidiosis in Paris, France. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**: 852-6.
- [47] Belloeuf L, Boisseau-Garsaud AM, Saint-Cyr I, Desbois N, Helenon R, Queneherve C, et al. Onychomycoses à *Scytalidium* en Martinique. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:245-9.
- [48] Feuilhade de Chauvin M, Lacroix C. Diagnostic différentiel des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* 2003;**130**(12Pt2): 1248-53.
- [49] Cremer G. Manifestations cutanées des mycoses profondes et exotiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-390-A-10, 2000 : 12p.

## Pour en savoir plus

Anofel 3 : [http : //pro.wanadoo.fr/silk/anofel3.htm](http://pro.wanadoo.fr/silk/anofel3.htm).

Padhye AA, Summerbell RC. The dermatophytes. In: Merz W, Hay RJ, editors. *Mycology : Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, Vol 5. London: Hodder Arnold; 2005. p. 220-43.

Feuilhade de Chauvin M, Lacroix C. Examen mycologique en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-075-B-10, 2007: 11p.

RPC onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* 2007;**134**:553-4.

G. Buot, Praticien attaché ([genevieve.buot@tnn.aphp.fr](mailto:genevieve.buot@tnn.aphp.fr)).

Laboratoire de parasitologie-mycologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Buot G. Dermatomycoses métropolitaines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-380-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Manifestations cutanées des mycoses profondes et exotiques

G Cremer

**Résumé.** – L'accroissement des thérapeutiques ou pathologies immunosuppressives est responsable de l'augmentation et de la diversification des mycoses profondes. Leurs manifestations cutanées, bien que rares et peu spécifiques, peuvent parfois précéder des manifestations systémiques redoutables. La facilité des voyages internationaux entraîne une redécouverte de certaines mycoses exotiques en France métropolitaine. Leurs manifestations cutanées sont souvent évocatrices mais non spécifiques. La démarche diagnostique comprend un interrogatoire épidémiologique à la recherche de séjours à l'étranger, même anciens, et un examen clinique complet pour découvrir d'éventuelles lésions profondes associées. Il faut profiter de l'accessibilité de ces lésions pour réaliser une confrontation clinique, mycologique et anatomopathologique. Le traitement est le plus souvent mal codifié en raison de la difficulté de réalisation des antifongogrammes, et dépend de l'état immunitaire des patients.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** mycoses profondes, mycoses exotiques, manifestations cutanées.

## Introduction

Les mycoses profondes, définies soit par une localisation primitive ou secondaire au derme profond ou aux tissus sous-cutanés, soit par l'invasion d'un organe profond, voient leur fréquence augmenter en raison de l'accroissement des causes d'immunodépression. Les manifestations cutanées sont le plus souvent non spécifiques, ce qui rend indispensable l'aide du laboratoire, qui seul peut apporter la preuve diagnostique. Bien que disposant de nouveaux antifongiques, les difficultés thérapeutiques persistent, en grande partie liées à l'immunodépression sous-jacente qui empêche la guérison, ainsi qu'à l'extrapolation délicate des résultats des antifongogrammes qui ne permettent pas d'instaurer avec certitude le bon traitement.

Le diagnostic de mycose exotique est de plus en plus souvent posé en France parce que le nombre de voyages intercontinentaux augmente. La démarche diagnostique doit inclure un interrogatoire épidémiologique concernant la durée et le lieu du séjour en zone d'endémie (occasionnel ou prolongé), et un examen clinique approfondi à la recherche d'éventuelles manifestations spécifiques. Les laboratoires de mycologie et d'anatomopathologie ont un rôle essentiel pour affirmer le diagnostic, car certaines mycoses peuvent se présenter différemment ou mettre en cause des espèces de champignons différentes selon la région du globe concernée. Les antifongogrammes ne sont pas réalisables, et les traitements non codifiés.

Pour présenter toutes ces manifestations cutanées le plus clairement possible, une classification mycologique a été choisie : les mycoses profondes sont abordées genre par genre, puis les mycoses dites exotiques.

## Manifestations cutanées des mycoses profondes

Elles sont importantes à reconnaître puisqu'elles témoignent de l'existence d'une infection profonde. Elles sont parfois inaugurales et facilement accessibles au prélèvement. Les champignons le plus fréquemment en cause sont *Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Cryptococcus* sp. et *Fusarium* sp., mais la liste ne fait que s'accroître, alors même que certains champignons étaient considérés comme de banals contaminants il y a quelques années. L'utilisation de chimiothérapies lourdes ou d'antibiotiques à large spectre, l'augmentation du nombre de sujets potentiellement immunodéprimés (greffes d'organes, syndrome d'immunodéficience acquise [sida], hémopathies, cancers) expliquent cette augmentation et cette diversité (tableau I).

En raison du manque de spécificité des lésions cliniques, nous classerons et décrirons ces différentes mycoses selon l'agent pathogène en cause. La démarche diagnostique doit toujours faire intervenir conjointement le clinicien, le mycologue et l'anatomopathologiste.

Tableau I. – Principaux modes de défense de l'hôte contre les champignons.

	Phagocytose	Immunité cellulaire	Immunité humorale
Candidose disséminée	+++	-	- ?
Candidose superficielle	+	++	- ?
Aspergillose	+++	+	- ?
Cryptococcose	+	+++	± ?
Mucormycose	+++	-	-

Geneviève Cremer : Ancienne assistante hospitalo-universitaire, attachée des Hôpitaux, hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.





**1** Lésions maculopapuleuses purpuriques au cours d'une candidose profonde (collection J Revuz, hôpital Henri Mondor).

## LEVUROSES

Elles sont essentiellement représentées par les candidoses.

### ■ Candidoses

Rappelons que les *Candida* sp. sont commensales de la peau et parfois des muqueuses, à l'exception de *Candida albicans* qui n'est retrouvé à l'état sain que sur les muqueuses. La défense de l'hôte contre les *Candida* est assurée par différents moyens, dont le rôle clef est tenu par les polynucléaires [78].

Les septicémies à *Candida* sont le plus souvent observées chez des patients hospitalisés en réanimation, chirurgie digestive ou hématologie, au cours d'épisodes de neutropénie (alors qu'un déficit de l'immunité cellulaire favorise les candidoses superficielles, mais pas les candidoses systémiques). La dissémination se fait la plupart du temps à partir du tube digestif, favorisée soit par une antibiothérapie à large spectre, soit par une chimiothérapie qui altère la muqueuse digestive. Des disséminations peuvent également être observées lors de mise en place de cathéters vasculaires, autorisant ainsi le passage direct de levures cutanées dans le sang.

Cliniquement, il existe un syndrome septicémique constant associé à diverses localisations secondaires avec une fréquence non négligeable (10 à 15 %) d'atteinte cutanée [6]. Les lésions cutanées siègent typiquement sur le tronc ou les extrémités avant de s'étendre, peuvent être uniques ou multiples, localisées ou diffuses. Ce sont en général des macules ou des papules qui prennent un aspect purpurique et pustuleux (fig 1) [55]. Plus rarement, des lésions ulcéronécrotiques ont été décrites, voire d'exceptionnelles cellulites [25]. Devant toute suspicion de candidose disséminée, il faut pratiquer de façon répétée des hémocultures et rechercher d'autres sites potentiellement à risque : l'œil, le rein et le cœur.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée avec examen mycologique et étude histologique. La culture permet d'affirmer le genre et l'espèce de la levure pathogène : avant l'ère du fluconazole, *Candida tropicalis* était responsable de 60 % des cas de candidoses cutanées disséminées, alors que *Candida albicans* n'était responsable que de 20 % d'entre elles [55]. Aujourd'hui, cette proportion s'est inversée, et surtout, il existe une augmentation de la prévalence des infections à *Candida glabrata* et *Candida krusei* [71, 112]. En l'absence d'aide histologique ou d'hémoculture positive, la culture seule ne permet pas de différencier une simple colonisation du derme par des levures d'une véritable infection profonde. Le processus invasif est prouvé si l'examen anatomopathologique montre des levures associées à des pseudofilaments dans le derme, l'épiderme restant intact, parfois la présence de microabcès avec une réponse inflammatoire variable selon l'hôte, et surtout une atteinte vasculaire importante. Il n'y a pas encore aujourd'hui de test sérologique fiable pour affirmer une candidose systémique, et l'antigénémie semble avoir une sensibilité insuffisante.

La mortalité est élevée, le pronostic étant surtout fonction de l'état immunitaire sous-jacent. Un traitement systémique s'impose : l'amphotéricine B (dans sa formulation standard ou liposomale) est préférée en cas de risque vital et pour les espèces hautement résistantes aux azolés : *Candida krusei* [53] et *Candida glabrata* (0,5 à 1 mg/kg/j pendant 7 à 15 jours) [39]. Le fluconazole est recommandé

dans les autres cas (400-600 mg/j en intraveineux initialement, et relais per os à 400 mg/j). L'itraconazole n'est pas approuvée par la Federal Drug Administration ; le kétoconazole et le miconazole ne sont pas conseillés du fait de l'absence d'efficacité démontrée et de leur potentielle toxicité [38]. Le pronostic est bien entendu lié à la gravité de la maladie sous-jacente, à la rapidité du diagnostic et donc du traitement.

À part, citons la candidose dite des héroïnomanes (uniquement due à *Candida albicans*), qui se distingue de l'entité ci-dessus par son site prédominant aux zones pileuses (cuir chevelu, barbe et pubis), la douleur intense des lésions, et son aspect caractéristique sous forme de papulopustules folliculaires inflammatoires d'un ton blanc laiteux [36]. Les hémocultures restent négatives. Le prélèvement d'un poil montre, dès l'examen direct, son envahissement par des filaments levuriformes, et la croissance des levures de *Candida albicans* confirme le diagnostic après 24 à 48 heures de culture. L'histologie met en évidence un infiltrat de polynucléaires neutrophiles péri-pilaire, avec présence inconstante de filaments mycéliens après coloration au *periodic acid Schiff* (PAS), mais sans atteinte vasculaire. De tels aspects ont été décrits chez des utilisateurs d'héroïne brune diluée dans du jus de citron. Cette folliculite n'est pas le privilège des toxicomanes, puisque des cas similaires ont été rapportés chez des patients modérément immunodéprimés par une corticothérapie [43]. Il s'agit d'une urgence thérapeutique du fait du risque de cécité et de septicémie. L'évolution est favorable sous traitement antifongique précoce (fluconazole en intraveineux à 200 ou 400 mg/j, puis relais per os).

### ■ Cryptococcose

*Cryptococcus neoformans* est une levure ubiquitaire retrouvée principalement dans le sol, et pénétrant chez l'homme par inhalation. L'incidence de la cryptococcose a fortement augmenté, parallèlement à l'épidémie de sida : 70 % des cas sont décrits chez des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les autres chez des patients prenant une corticothérapie au long cours, ou chez les transplantés, rénaux en particulier (l'immunité cellulaire est le principal moyen de défense de l'organisme contre le cryptocoque).

Les lésions cutanées sont constatées dans 2 à 10 % des cas et traduisent habituellement une atteinte systémique, l'atteinte cutanée primitive isolée restant rare. Elles ne sont pas spécifiques et sont de taille variable : papules acnéiformes, nodules, lésions verruqueuses, ulcères à l'emporte-pièce [102], tuméfactions sous-cutanées, ou encore cellulites [57]. Chez les patients atteints du sida [84], les lésions peuvent mimer des molluscum contagiosum (papules indolores qui s'ombiliquent et parfois s'ulcèrent) [94], un herpès [9], ou plus rarement un sarcome de Kaposi [79]. Elles prédominent dans environ 70 % des cas à la tête et au cou, et peuvent survenir aussi bien au stade précoce de l'infection mycosique (bien avant les manifestations systémiques) qu'ultérieurement, au stade ultime de la dissémination.

Le diagnostic repose sur l'examen mycologique du prélèvement (grattage de lésions pour mise en culture et biopsie cutanée). Les levures cryptococciques encapsulées sont facilement identifiées à l'examen direct grâce à une coloration à l'encre de Chine. La culture sur milieu de Sabouraud confirme en quelques jours le diagnostic. Il existe deux variétés de *Cryptococcus neoformans* : *Cryptococcus neoformans var neoformans* (le plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de sida) et *Cryptococcus neoformans var gatti*. Les colorations au mucicarmin, au PAS ou à l'HES sur les coupes histologiques mettant en évidence ces mêmes levures encapsulées (fig 2), entourées ou non d'une réaction macrophagique ou granulomateuse. Le bilan de la dissémination de la cryptococcose doit comprendre la recherche d'antigènes circulants dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus absolu, en raison du tropisme cérébral de la levure et donc de la potentielle gravité de l'infection, le traitement débute préférentiellement par l'amphotéricine B (en association ou non avec la 5-fluorocytosine). Il est relayé par le fluconazole (le traitement prophylactique doit ensuite être poursuivi



**2** Examen histologique mettant en évidence des levures cryptococciques encapsulées (coloration à l'HES) (collection R Houin, hôpital Henri Mondor).

au moins jusqu'à ce que le sujet retrouve une immunité correcte, voire à vie) ou l'itraconazole<sup>[32, 35]</sup>. Le critère de guérison est la négativité de la culture. En cas de cryptococcose cutanée primitive, le fluconazole per os (200 mg/j pendant 10 jours, puis 100 mg/j pendant une durée totale de 8 semaines) peut être utilisé seul, même chez des patients immunodéprimés<sup>[102]</sup>.

### ■ Trichosporonose

*Trichosporon* sp. est une levure ubiquitaire saprophyte du sol et commensale de la peau chez 12 % des sujets environ (principalement dans la région génitale). Sa responsabilité dans la piedra blanche est bien connue<sup>[31]</sup> ; elle est plus exceptionnelle dans des onyxis<sup>[49]</sup>. Les infections cutanées profondes sont rares et de pronostic variable. Elles peuvent être localisées à un site unique (infection de plaie opératoire, sous un pansement corticoïde occlusif)<sup>[80]</sup>, et leur évolution est favorable en l'absence d'immunodépression si l'on associe un geste chirurgical à un traitement antifongique azolé. Plus rares, mais gravissimes, sont les infections systémiques qui surviennent chez des patients profondément immunodéprimés, notamment en cas de neutropénie prolongée : l'atteinte cutanée existe dans 30 % des cas de dissémination<sup>[76]</sup>, sous forme de papules érythémateuses, évoluant parfois vers des nodules ulcérés ou à centre nécrotique, voire même des bulles hémorragiques.

Pour différencier cette éruption de celle due à des *Candida*, il faut répéter les hémocultures (souvent positives), et pratiquer des biopsies cutanées avec mise en culture et analyse histologique (granulome avec des cellules géantes et des éléments fongiques souvent associés dans le derme). La taxonomie des différentes espèces de *Trichosporon* s'est précisée ces dernières années ; il est admis maintenant que *Trichosporon asahii* est l'espèce la plus souvent en cause dans les infections disséminées, alors que *Trichosporon ovoides* (anciennement *Trichosporon beigeli*) et *Trichosporon inkin* sont responsables de la piedra blanche<sup>[56]</sup>. Une aide diagnostique indirecte est apportée par la fréquente positivité du test antigénique au latex cryptococcique : les antigènes sont en effet communs aux deux levures.

L'évolution est directement liée au taux de polynucléaires neutrophiles, et fatale dans 70 % des cas car le *Trichosporon* est souvent résistant à l'amphotéricine B<sup>[109]</sup>.

## HYALOHYPHOMYCOSES

Par opposition au terme de phœohyphomycoses, les hyalohyphomycoses regroupent les champignons donnant à l'histologie des filaments septés et clairs, dominés par le genre *Aspergillus*. De nombreux champignons, initialement considérés comme des saprophytes, voient leur pathogénicité augmenter en médecine humaine (pencilomyces par exemple)<sup>[59]</sup>.

### ■ Aspergilloses

Les *Aspergillus* sont une des moisissures les plus communes de l'environnement de l'homme (sol, plantes, eau, air, nourriture, matériel organique en décomposition...). La contamination se fait par voie aérienne le plus souvent, mais des contaminations peropératoires par dépôt de spores sur les tissus ont été décrites.



**3** Lésions nécrotiques dues à « *Aspergillus fumigatus* » (collection J Revuz, hôpital Henri Mondor).

Les macrophages alvéolaires sont la première ligne de défense de l'homme contre les conidies d'*Aspergillus*, et les polynucléaires interviennent dans la lutte contre les filaments. La neutropénie (conséquence d'une hémopathie maligne, d'une chimiothérapie anticancéreuse, ou d'un déficit génétique) est le principal facteur prédisposant à l'aspergillose chez l'homme. Le risque est directement corrélé à la durée de la neutropénie<sup>[98]</sup>. Les autres facteurs de risque sont les traitements par immunosuppresseurs (greffe de moelle en particulier) ou par corticoïdes. L'immunité cellulaire et l'immunité humorale ne semblent pas avoir un rôle important à jouer en matière de défense contre l'*Aspergillus*. Quelques cas ont cependant été décrits au cours du sida, chez des patients neutropéniques<sup>[27]</sup>.

Les atteintes cutanées peuvent survenir soit après dissémination hématogène d'une aspergillose pulmonaire invasive, soit directement par une porte d'entrée cutanée. D'exceptionnels mycétomes à *Aspergillus* ont été décrits chez des sujets non immunodéprimés.

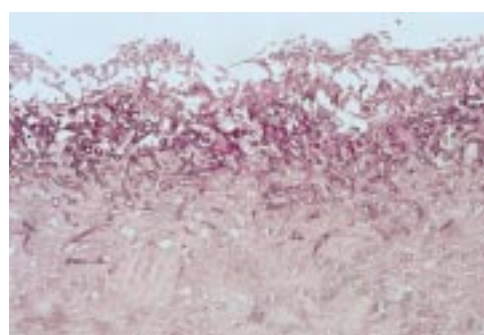
Les atteintes cutanées primitives sont observées chez des sujets neutropéniques au niveau du site d'insertion d'un cathéter, sous un matériel de contention, un pansement occlusif, ou encore une brûlure étendue<sup>[7]</sup>. Il s'agit initialement de macules érythémateuses ou violacées, douloureuses, qui se transforment en bulles hémorragiques<sup>[54]</sup>, s'ulcèrent et réalisent des escarres à centre nécrotique (fig 3), faisant évoquer à tort un pyoderma gangrenosum. Des aspects de cellulite indurée peuvent se voir au dos de la main (à l'endroit du cathéter)<sup>[113]</sup>. Des papules ou des nodules sont également observés<sup>[105]</sup>, alors que les lésions pustuleuses sont rares<sup>[51]</sup>.

Les lésions cutanées observées après dissémination hématogène sont rares (moins de 10 %) et prennent préférentiellement l'aspect de nodules plus ou moins profonds<sup>[47]</sup>, ou de macules purpuriques avec infarctus central des lésions<sup>[110]</sup>.

Le diagnostic repose sur l'association des examens histologiques et mycologiques. La présence dans le derme de filaments hyalins septés avec des branchements dichotomiques est très évocatrice d'*Aspergillus* (fig 4), et l'invasion fongique des vaisseaux est habituelle. La culture permet d'isoler le plus souvent *Aspergillus fumigatus* ou *Aspergillus flavus*, mais en raison de l'ubiquité de ces moisissures, la culture doit être confrontée avec l'examen histologique afin d'affirmer leur caractère pathogène. La recherche d'anticorps sériques n'a pas d'intérêt diagnostique chez un patient immunodéprimé, mais la recherche d'antigènes circulants (détection du galactomannane d'*Aspergillus fumigatus* par technique [enzyme-linked immunosorbent assay [Elisa]]) est intéressante au cours des aspergilloses invasives, car elle est à la fois sensible et spécifique<sup>[63]</sup>. Les hémocultures restent négatives.

Le traitement antifongique par voie systémique est nécessaire dans toutes les formes d'aspergillose invasive, où seuls l'amphotéricine B (qui reste encore le traitement de référence) et l'itraconazole sont admis<sup>[64]</sup> ; malgré leur activité in vitro, l'efficacité de ces médicaments reste faible in vivo<sup>[63]</sup>. Le voriconazole (nouveau triazolé dérivé du fluconazole et ayant une activité fongicide sur l'*Aspergillus*) est en cours d'évaluation dans des infections fongiques sévères. Malgré la rapidité d'instauration du traitement par amphotéricine B, l'immunodépression sous-jacente empêche souvent une évolution favorable.





**4** Examen histologique mettant en évidence dans le derme des filaments septés à branchements dichotomiques évocateurs d'« *Aspergillus* » (coloration au PAS) (collection J Wechsler, hôpital Henri Mondor).

## ■ Fusarioses

Le *Fusarium* est un champignon filamenteux ubiquitaire, très répandu dans l'air et le sol, et dont le mode de pénétration chez l'homme est mal connu. La dissémination peut être secondaire à un onyxis à *Fusarium* (d'où l'importance de l'examen clinique complet), mais la contamination aérienne est également possible. Initialement considérés comme des contaminants de culture, les *Fusarium* sont reconnus comme de redoutables agents pathogènes fongiques à haute létalité [3]. Ils sont responsables d'infections opportunistes en pleine augmentation, liées à la neutropénie induite par des chimiothérapies anticancéreuses, des transplantations d'organe ou de moelle [58].

Les lésions cutanées sont observées dans 70 % des cas de fusarioses disséminées [61]. Elles apparaissent souvent précocement au cours de l'infection, mais ne sont pas spécifiques : macules ou papules érythémateuses douloureuses, nodules parfois violacés [74], souvent ulcérés en leur centre et rapidement nécrotiques [13]. Elles sont en général disséminées mais prédominent aux extrémités. Quelques atteintes muqueuses ont été signalées au niveau de la bouche principalement [83]. Des lésions cutanées uniques à type de granulome annulaire ont été observées chez des patients non immunodéprimés et traitées avec succès par le kétoconazole [79].

Toute lésion cutanée chez un patient neutropénique doit être impérativement biopsée et mise en culture. En effet, le *Fusarium* mime les lésions cutanées aspergillaires, mais est souvent résistant à l'amphotéricine B. Pour affirmer la pathogénicité d'un *Fusarium* en culture, l'examen histologique doit montrer des filaments hyalins dans les lésions, à l'intérieur et autour des vaisseaux dermiques, responsables parfois de thrombose et de nécrose tissulaire. Ces filaments sont peu différenciables des filaments d'*Aspergillus* ou de *Scedosporium*, ce qui peut engendrer des difficultés diagnostiques lorsque la culture met en évidence deux champignons différents et compatibles avec l'aspect histologique. L'identification de l'espèce de *Fusarium* est souvent compliquée (environ 200 espèces de *Fusarium* décrites). On retrouve le plus souvent *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* et *Fusarium verticilloides* au cours des fusarioses disséminées. Curieusement, et contrairement aux infections disséminées dues à d'autres champignons filamenteux (tels que l'*Aspergillus*), les hémocultures sont positives dans 60 % des cas.

Le pronostic des fusarioses disséminées est mauvais (la mortalité est estimée à plus de 50 %), et directement lié à la récupération de la fonction des polynucléaires. L'amphotéricine B reste le traitement de référence, malgré sa faible efficacité [61].

## ■ Pénicilliose à « *Penicillium marneffei* »

Tous les cas décrits semblent provenir de l'Asie du Sud-Est, notamment de Thaïlande où cette infection prend le quatrième rang des infections opportunistes (chez des patients traités par corticothérapie ou atteints du sida), mais l'habitat de *Penicillium marneffei* est mal connu [34].

L'infection prédomine aux niveaux pulmonaire, lymphatique, hépatique et cutané. Les lésions cutanées, présentes dans 71 % des cas, sont en général multiples, érythémateuses, souvent papuleuses, ou acnéiformes [20].

Le diagnostic repose sur l'examen histologique (de la biopsie cutanée, de la ponction ganglionnaire ou du lavage bronchoalvéolaire selon la lésion) qui montre des éléments levuriformes mis en évidence par une coloration au PAS, à ne pas confondre avec des leishmanies ou des levures d'*Histoplasma capsulatum*. La culture sur milieu de Sabouraud confirme la nature dimorphique du champignon.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B ou l'itraconazole, selon l'état du patient.

## MUCORMYCOSES

Cosmopolites mais rares, ce sont des mycoses à tropisme vasculaire important. La porte d'entrée du champignon peut être nasale (chez les diabétiques), cutanée (chez les grands brûlés), ou digestive (chez les malades dénutris).

Les mucormycoses cutanées primitives semblent être en augmentation ces dernières années [1], favorisées par une rupture de l'intégrité de la barrière cutanée, comme par exemple lors d'interventions chirurgicales (y compris la pose d'un cathéter), de brûlures, ou d'autres formes de traumatismes. De nombreux cas ont été décrits entre 1978 et 1988, dus à l'utilisation en postopératoire de bandes adhésives élastiques [50].

Les mucormycoses dites secondaires sont plus rares et résultent en général d'une dissémination à partir d'un foyer pulmonaire chez des patients sévèrement immunodéprimés (traitements hématologiques) [111]. Les lésions cutanées s'étendent sur un mode aigu ou subaigu, en « tache d'huile », avec ulcération nécrotique au centre. L'évolution est en général favorable en l'absence de facteurs favorisants, ou rapide vers le décès par thrombose extensive des vaisseaux, surtout en cas d'atteinte cérébrale ou carotidienne associée.

L'histopathologie de telles mycoses est évocatrice car elle montre une nécrose associée à une atteinte vasculaire avec thrombose et infarctus, et la présence d'hyphes fongiques caractéristiques des zygomycètes ou champignons inférieurs [61].

Le traitement comporte en priorité un débridement chirurgical important de tous les tissus infectés, ainsi que le contrôle éventuel d'une décompensation acidocétosique (fréquente), et la mise en route d'un traitement par amphotéricine B.

## Manifestations cutanées des mycoses exotiques

L'origine géographique du patient et les notions de voyages, même anciens, sont deux données fondamentales à connaître. L'absence de contamination interhumaine est le point commun de ces mycoses, transmises soit par inoculation, soit par inhalation (tableau II).

### MYCOSES EXOTIQUES À TRANSMISSION CUTANÉE

#### ■ Mycétomes

Ce sont des infections granulomateuses chroniques de la peau et des tissus sous-cutanés, qui libèrent, par des fistules, des grains filamenteux de couleur variable selon l'agent pathogène en cause [82]. Ce dernier est un organisme saprophyte du sol ou des végétaux, de nature fongique (on parle d'eumycétome) ou bactérienne (seuls les actinomycètes aérobies peuvent provoquer des actinomycétomes) [65]. La pénétration de l'agent se fait par inoculation traumatique (piqûre par un épineux, arête de poisson, blessure par un outil, voire même piquûre d'insecte ou morsure de serpent...) [66]. L'homme est atteint cinq fois plus souvent que la femme, habituellement entre 20 et 40 ans, et surtout en milieu rural. Cette pathologie est exclusivement humaine, cosmopolite, avec une prédilection pour les régions chaudes et sèches du globe.



Tableau II. – Principales caractéristiques des mycoses exotiques.

	Fréquence relative en France (métropole)	Répartition géographique	Aspect clinique typique		Porte d'entrée
			Site	Forme	
Eumycétome	++	cosmopolite (régions chaudes et sèches +)	pied	- tuméfaction fistulisée - issue de grains	C
Chromomycose	++	cosmopolite (Madagascar +)	membres inférieurs	nodules verruqueux	C
Alternariose dermique	++	cosmopolite	membres inférieurs	nodules ulcérocroûteux	C
Sporotrichose	+	cosmopolite	membres inférieurs	lésions en cordon	C
Histoplamose à <i>H. capsulatum</i>	+	cosmopolite (États-Unis +)		pseudomolluscum contagiosum	P
Histoplamose à <i>H. duboisii</i>	±	Afrique noire		pseudomolluscum contagiosum	?
Coccidioïdomycose	±	Amérique (régions désertiques et semi-désertiques)	- visage - cuir chevelu	papulonodules	P
Lobomycose	-	zone intertropicale du Nouveau Monde	- membres - oreille (hélix)	- plaques infiltrées - nodules chéloïdiens	C ?
Paracoccidioïdomycose	-	Amérique (Mexique, Argentine)	visage	papulonodules ulcérés	P
Blastomycose	-	Amérique du Nord	- visage - extrémités	papulonodules à bordure verruqueuse	P
Basidiobolomycose	-	zones tropicales et intertropicales	- thorax - membres supérieurs	cellulite inflammatoire	C ?
Conidiobolomycose	-	zones tropicales et intertropicales	visage	déformation en « tête d'hippopotame »	P

C : porte d'entrée cutanée ; P : porte d'entrée pulmonaire ; H. : *Histoplasma*.  
Fréquence d'observation en France : ++ : courant ; ± : possible ; + : rare ; - : exceptionnel.



5 Mycétome de la cuisse dû à « *Madurella mycetomatis* » (collection J Revuz, hôpital Henri Mondor).



6 Examen histologique montrant un grain de « *Madurella mycetomatis* » (coloration au PAS) (collection G Cremer, hôpital Henri Mondor).

Les mycétomes des extrémités sont les plus fréquents, surtout aux pieds (environ 70 % des localisations en Afrique) : c'est le classique « pied de Madura », mais des mycétomes de la nuque, du cuir chevelu, des fesses (fig 5)…, ont été décrits. L'évolution est lente, chronique et le plus souvent indolore, avec un délai parfois de quelques années avant la première consultation : un nodule cutané unique parfois un peu inflammatoire apparaît au lieu de pénétration du micro-organisme, puis la tuméfaction s'étend en superficie et en profondeur. Enfin, la fistulisation à la peau permet de voir sourdre des grains qui signent le diagnostic de mycétome : les grains noirs sont très en faveur d'une origine fongique, les rouges d'une origine actinomycosique ; seuls les blancs posent un problème d'orientation. Après quelques années d'évolution, l'envahissement progresse en profondeur vers l'os, occasionnant ainsi tardivement des douleurs, alors que les tendons, muscles et nerfs semblent résistants à l'invasion fongique. Les symptômes systémiques sont exceptionnels, et en relation avec une surinfection secondaire. Les formes atypiques de mycétome peuvent faire discuter une autre mycose, une tumeur bénigne…

Le diagnostic de certitude est obtenu par examen anatomopathologique de la lésion, avec colorations spécifiques (les grains ont une affinité tinctoriale variable vis-à-vis d'elles, et un aspect différent selon l'espèce en cause) (fig 6), et mise en culture des grains recueillis sur des milieux de culture adaptés. Les

champignons le plus fréquemment isolés sont *Pseudallescheria boydii*, *Leptospheria senegalensis* et *Madurella mycetomatis* [61]. Certains dermatophytes peuvent engendrer un mycétome du cuir chevelu (*Microsporum ferrugineum* est l'espèce la plus souvent incriminée) [28], qui peut faire penser à tort à un xanthome ou un kyste sébacé [90]. Le bilan d'extension comporte des radiographies des parties molles et des os, à la recherche d'images d'ostéolyse ou d'ostéogénèse périostée.

Le traitement, non codifié, privilégie la chirurgie d'exérèse de la lésion (pouvant aller jusqu'à l'amputation en cas d'atteinte osseuse), associée à un traitement antifongique pendant plusieurs mois : le kétoconazole et l'itraconazole ont parfois conduit à une guérison, mais la reprise ultérieure du processus est fréquente [28]. La seule prophylaxie possible est le port de chaussures.

■ **Chromomycoses**

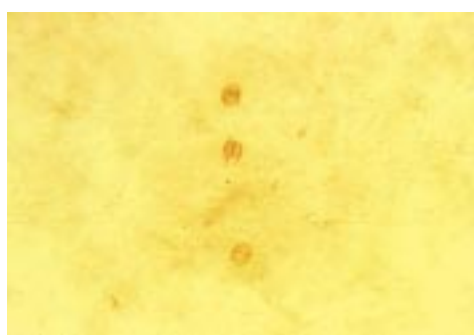
Ce sont des lésions chroniques dues au développement de champignons de la famille des *Dematiaceae* (c'est-à-dire champignons noirs) dans les tissus cutanés. Leur répartition géographique est superposable à celle des mycétomes (Madagascar étant le pays où l'endémicité est la plus grande), mais il existe une étroite corrélation entre le climat, la végétation et l'espèce en cause. Les études épidémiologiques rapportent une prédominance



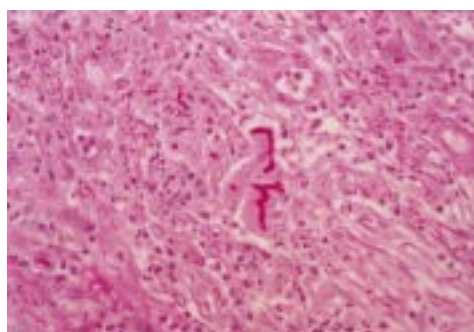
**7** Chromomycose du dos du pied : lésions nodulaires (collection M Gentilini, hôpital Pitié-Salpêtrière).



**8** Chromomycose : lésions psoriasiformes (collection M Gentilini, hôpital Pitié-Salpêtrière).



**9** Cellules fumagoïdes observées à l'examen direct après grattage de lésions cutanées d'une chromomycose (collection R Houin, hôpital Henri Mondor).



**10** Examen histologique d'une phaeohyphomycose cutanée montrant des filaments et autres éléments fongiques mal définis (coloration au PAS) (collection J Wechsler, hôpital Henri Mondor).

masculine, sauf au Japon et au Gabon [30], chez les agriculteurs et dans les autres professions rurales, mais sans incidence de l'origine ethnique ou de l'âge. Bien que les modalités exactes de contamination de la chromomycose ne soient pas certaines, l'inoculation percutanée directe du champignon paraît le plus souvent en cause [96]. À la différence des mycétomes, l'état général du patient semble intervenir dans l'apparition et l'extension de la maladie.

Les lésions prédominent aux membres inférieurs dans 80 % des cas, et ont un début plus précoce que dans les mycétomes, puisqu'en quelques jours une papule peut apparaître, se transformer en pustule, puis en nodule verruqueux ou squameux. L'évolution est lente (sur plusieurs années), centrifuge, avec parfois apparition de petites lésions satellites autour de la lésion initiale [106]. À la phase d'état, les lésions peuvent se présenter sous la forme de nodules verruqueux et pseudotumoraux (fig 7), de lésions bourgeonnantes réalisant au maximum un aspect en « choux-fleur », ou encore de lésions en plaques psoriasiformes (fig 8) [72]. La chronicité des lésions peut aboutir à un blocage du système lymphatique et entraîner un éléphantiasis. L'autocontamination, fréquente, secondaire au grattage, fait apparaître de nouvelles lésions en une autre partie du tégument, évoluant alors pour leur propre compte. Cependant, aucun cas de contamination interhumaine n'a été rapporté. Les lésions ne sont en général ni douloureuses, ni inflammatoires, sauf en cas de surinfection bactérienne secondaire. L'envahissement profond reste exceptionnel : des formes méningées et osseuses ont été décrites avec certaines espèces, assimilant ainsi la chromomycose aux phaeohyphomycoses. La transformation maligne des lésions en carcinome épidermoïde est rare (environ 14 cas ont été colligés dans la littérature) ; l'évolution est lente car ils sont peu invasifs. Les principaux diagnostics différentiels sont la leishmaniose cutanée croûteuse, la tuberculose cutanée ou la lèpre, voire un psoriasis [67].

Le diagnostic comprend toujours un examen mycologique et une étude anatomopathologique : l'examen direct des squames issues du grattage des lésions permet à lui seul d'affirmer le diagnostic en visualisant les cellules fumagoïdes (ce sont des éléments arrondis, unicellulaires, de 4 à 15 µm de diamètre, de coloration brunâtre, dont la reproduction se fait par scissiparité et non par bourgeonnement) (fig 9). Les cultures sur milieu de Sabouraud permettent d'identifier l'agent responsable en 15 jours environ : les six principaux agents de la famille des *Dematiaceae* sont : *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladosporium carrionii* (les deux plus fréquents, le premier prédominant dans les régions chaudes et humides, le second dans les zones sèches et

arides), *Phialophora verrucosa*, *Wangiella dermatitidis*, *Fonsecaea compacta* et *Rhinocladiella cerophila*. Les lésions histologiques sont très évocatrices : l'hyperplasie est importante, associant hyperkératose, hyperacanthose et papillomatose. Des microabcès épidermiques sont présents, contenant parfois les cellules fumagoïdes encadrées par des cellules géantes de type cellules de Langerhans. Dans le derme, la réponse granulomateuse est importante, contenant parfois des abcès avec des degrés divers de nécrose et suppuration [14].

Les traitements sont décevants. La chirurgie d'exérèse ou le laser peuvent être tentés si la lésion est localisée. Le traitement antifongique doit être prescrit sur de longues périodes bien que les guérisons définitives restent rares : les associations thiabendazole et/ou amphotéricine B et 5-fluorouracile peuvent donner de bons résultats [69]. L'itraconazole (200 mg/j) a également été testée en association avec la 5-fluorouracile, avec cicatrisation observée 3 mois après l'arrêt du traitement [62]. La terbinafine (500 mg/j pendant 6 à 12 mois) donne des résultats prometteurs dans une étude faite à Madagascar sur les chromomycoses dues à *Cladosporium carrionii* et *Fonsecaea pedrosoi* [41, 42].

### ■ Phaeohyphomycoses

Ce terme a été créé en 1974 pour regrouper les champignons dématiés autres que ceux responsables de chromomycose ou de mycétome [2]. Il englobe en fait un ensemble très hétérogène de champignons à filaments noirs, responsables des lésions superficielles, sous-cutanées ou profondes. Environ 80 agents étiologiques ont été répertoriés, ayant tous en commun d'exister dans leur forme parasitaire (c'est-à-dire dans les tissus), sous la forme de filaments bruns septés mais irréguliers, souvent associés à des éléments levuriformes mal définis (fig 10). La liste de ces agents augmente régulièrement, parallèlement au nombre d'infections opportunistes chez les immunodéprimés. La répartition géographique, l'habitat, la fréquence et la pathogénicité de ces champignons sont excessivement variables selon l'espèce en cause. De même, certains phaeohyphomycètes peuvent provoquer une phaeohyphomycose chez certains patients, mais un mycétome ou encore une chromomycose chez d'autres [99, 103]. Le degré de déficience immunitaire du patient intervient dans l'extension des lésions.

Il résulte de cette complexité un large éventail de formes cliniques cutanées, selon la profondeur de l'invasion fongique, qui va de la colonisation de la couche cornée à l'atteinte sous-cutanée.





**11** Discret aspect farineux de la plante des pieds dû à « *Scytalidium dimidiatum* » (collection G Cremer, hôpital Henri Mondor).



**12** Nodule violacé de la jambe dû à « *Veronea botryosa* » (phæohyphomycose) (collection F Foulet, hôpital Henri Mondor).

### Phæohyphomycoses limitées à la couche cornée

La tinea nigra est une lésion brunâtre squameuse d'une paume (souvent de façon exclusive), due à *Exophiala werneckii*. La piedra noire se manifeste par la présence de nodules bruns autour des cheveux ou des poils, due à *Piedra hortae*.

Ces deux entités sont bénignes, relativement fréquentes, et prédominent sous les tropiques. Le diagnostic est mycologique et le traitement local.

### Phæohyphomycoses limitées à l'épiderme

Les deux exemples suivants illustrent la difficulté d'interprétation des résultats mycologiques : la simple présence d'un champignon en culture ne suffit pas pour l'incriminer dans la genèse d'une lésion.

Les *Alternaria* sp. sont des champignons cosmopolites extrêmement répandus dans l'environnement, qui peuvent être identifiés dans une lésion qu'ils n'ont pas créée, ou être considérés à tort comme contaminants. Les alternarioses superficielles représentent à ce titre une entité bien discutable, puisque caractérisée par la présence d'éléments fongiques dans l'épiderme uniquement, chez des sujets le plus souvent immunocompétents. Elles guérissent spontanément car l'*Alternaria* n'est présent qu'en tant que contaminant chez un sujet sain travaillant en général dans les champs.

*Scytalidium dimidiatum* est un parasite des plantes dans les régions tropicales et subtropicales du globe (Antilles, Afrique noire), qui pénètre chez l'homme sain probablement par microtraumatisme. *Scytalidium dimidiatum* et *Scytalidium hyalinum* (qui n'a pas été isolé du milieu naturel) sont appelés « pseudodermatophytes », car ils sont responsables de lésions interdigitales, palmoplantaires et unguéales, en tous points semblables à celles de *Trichophyton rubrum* (fig 11). Le diagnostic est facile par grattage des lésions et ensemencement sur milieu de Sabouraud. Le traitement est mal codifié car ces champignons paraissent insensibles aux traitements antifongiques actuels.

### Phæohyphomycoses dermiques

Leur existence est indiscutable si l'examen histologique et la culture mycologique sont concordants. La lésion est en général unique et située préférentiellement dans une région cutanée découverte. Initialement maculeuse, puis papuleuse, elle évolue vers un nodule rouge violacé (fig 12), parfois ulcérocroûteux ou verruqueux (fig 13). Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée avec examen histologique (mise en évidence d'une réaction granulomateuse entourant les éléments fongiques au sein du derme moyen ou supérieur) et mise en culture sur milieu de Sabouraud (l'identification du genre est aisée, contrairement à celle de l'espèce). Les champignons du genre *Alternaria* sont le plus fréquemment impliqués en pathologie humaine, notamment *Alternaria alternata* et *Alternaria tenuissima* [5]. La corticothérapie générale favorise les alternarioses dermiques, qui guérissent le plus souvent facilement, soit à l'arrêt de l'immunodépression si cela est possible, soit avec l'exérèse chirurgicale de la lésion, et n'évoluent jamais vers une atteinte systémique [73]. Les traitements antifongiques par voie générale (azolés principalement) ne sont discutés qu'en cas de lésion très étendue inopérable ou de maladie systémique sous-jacente grave.



**13** Lésion ulcérocroûteuse de la jambe due à « *Alternaria* » sp. (phæohyphomycose) (collection J Revuz, hôpital Henri Mondor).

Tous les champignons noirs, dont l'habitat naturel est le sol ou les végétaux, peuvent entraîner des lésions similaires, notamment *Scedosporium apiospermum* [24], *Curvularia* sp. ou *Cladosporium* sp. [17]. Dans une étude faite en 1990 sur une série de patients présentant des lésions cliniques variées de phæohyphomycoses, le traitement par itraconazole est comparable au traitement par amphotéricine B, mais la réponse au traitement est influencée par beaucoup de facteurs, tels que l'immunocompétence de l'hôte, le site et l'évolution des lésions, ainsi que l'espèce fongique en cause [101].

### Phæohyphomycoses sous-cutanées

Les granulomes ou kystes sous-cutanés sont caractéristiques des manifestations cutanées des phæohyphomycoses. La contamination se fait par inoculation directe du champignon à l'aide d'un objet ou un végétal souillé (sa rétention est un facteur déterminant), puis un nodule se forme, non inflammatoire, non douloureux, ne modifiant pas la surface de l'épiderme et non adhérent aux muscles ni aux os sous-jacents. Il évolue vers la nécrose et l'abcédation, mais sans tendance à la fistulisation. L'évolution est lente, sur des mois, voire des années. Les nodules mesurent 2,5 cm de diamètre en moyenne, sont bien encapsulés chez les sujets immunocompétents, moins bien chez les immunodéprimés, ce qui peut entraîner parfois la fistulisation à la peau chez ces derniers [45]. L'immunodépression sous-jacente, inconstante, est surtout due à des traitements corticoïdes au long cours ou à des pathologies chroniques telles que le diabète.

L'examen histologique de la lésion montre un abcès centré par une zone de nécrose suppurée renfermant parfois des débris du champignon ou plus rarement du végétal, et entouré d'une importante réaction macrophagique épithélioïde et géantocellulaire [91]. La simple constatation d'hyphes permet d'éliminer d'une part les granulomes à corps étrangers, kystes de Baker ou encore kystes à inclusions épidermiques, et d'autre part certaines mycoses exotiques au stade initial (chromomycose, blastomycose) [115]. La mise en culture des prélèvements est souhaitable pour identifier le champignon pathogène ; il faut rester prudent dans l'interprétation des résultats, car des champignons



saprophytes peuvent venir se greffer secondairement sur une lésion due à un autre pathogène. De nombreuses espèces (dont le nombre semble augmenter régulièrement) ont été isolées : on retrouve plus volontiers *Exophiala jeanselmei* ou *Phialophora verrucosae*, agents également responsables de mycétomes et de chromomycoses [114].

L'exérèse chirurgicale du kyste est nécessaire et souvent suffisante pour obtenir une guérison.

### Phæohyphomycoses profondes avec manifestations cutanées

Rarissimes mais gravissimes, elles surviennent de façon prédominante mais non exclusive chez les sujets immunodéprimés. La porte d'entrée peut être respiratoire ou cutanée. De nombreuses publications font état chez des patients non immunodéprimés de lésions cutanées disséminées (lésions papuleuses à centre nécrotique), souvent associées avec des lésions cérébrales, survenant au décours d'accidents avec immersion [37]. *Scedosporium apiospermum*, classé dans les phæohyphomycètes par McGinnis, bien qu'il ne produise pas de filaments noirs dans les tissus [68], est fréquemment isolé en culture. Le traitement, toujours systémique, n'est pas codifié.

### ■ Sporotrichose

C'est une pathologie cutanée subaiguë ou chronique, qui apparaît après une blessure parfois méconnue par un débris végétal le plus souvent, mais des contaminations « expérimentales » ont été décrites dans des laboratoires. L'agent responsable, *Sporothrix schenckii*, est un champignon dimorphique (c'est-à-dire qu'il se comporte différemment selon le milieu dans lequel il se trouve : il est visualisé sous forme de levure dans les tissus, et sous forme filamenteuse dans le milieu naturel et en culture). Il est cosmopolite, mais son importance est variable d'un pays à l'autre et évolue au cours du temps. On le retrouve surtout dans les pays tempérés et chauds, mais il est également présent en France (notamment sur des fragments de feuilles et d'écorces d'eucalyptus et de conifères, en Alsace et en Corse). Des zones d'endémie existent (Mexique, Guatemala, Venezuela, Brésil, Afrique du Sud, Japon), alors que les cas français autochtones restent très rares [4]. Ni le sexe, ni l'origine ethnique, ni l'âge ne semblent intervenir.

Différentes formes cliniques sont possibles en fonction du statut immunitaire de l'hôte. En zone d'endémie, on observe surtout la forme cutanée localisée, dite fixe. Une lésion unique se développe au point d'inoculation du champignon, sous forme d'un petit nodule indolore et ferme qui peut s'ulcérer, devenir végétant, ou croûteux. L'extension locale (sans dissémination lymphatique ou hématogène) est possible avec de petites lésions satellites proches qui évoluent sur le même mode. Les guérisons spontanées existent. Il est possible d'évoquer à ce stade un anthrax, une leishmaniose, une mycobactérie atypique, une syphilis, ou une tuberculose cutanée. En dehors des zones d'endémie, les extensions lymphatiques sont fréquentes (75 % des cas) [106]. La lésion initiale évolue en 15 jours vers un aspect nécrotique (chancre sporotrichosique), puis de nouvelles lésions indolores apparaissent, alignées sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, pouvant s'ulcérer et persister des mois. À ce stade, on n'observe théoriquement pas de guérison spontanée. Ces lésions en cordon peuvent faire évoquer une mycobactérie atypique, une leishmaniose, une tuberculose, ou une chromomycose. Très exceptionnelles mais gravissimes, des disséminations secondaires (cérébrales, voire diffuses) ont été observées à partir de foyers cutanés chez des sujets immunodéprimés. D'autres atteintes primitives ont été décrites, notamment de la muqueuse buccopharyngée (lésions très douloureuses).

Le diagnostic d'une sporotrichose repose sur l'étude mycologique du pus des lésions cutanées : l'examen direct peut montrer des levures, et la culture sur milieu de Sabouraud à 27 °C permet d'obtenir la forme mycélienne, la culture sur milieux de Löwenstein permettant d'éliminer le diagnostic de mycobactéries. L'examen histologique du fragment biopsique met en évidence une réaction inflammatoire polymorphe précoce et non spécifique, où le champignon est difficile à trouver ; la présence de corps astéroïdes signe la chronicité des lésions, mais n'est pas spécifique [77].

Le traitement peut reposer encore aujourd'hui sur l'iode de potassium, qui est efficace et peu coûteux, mais de manipulation peu facile. L'alternative est d'utiliser pendant plusieurs mois (en association avec une exérèse des lésions si elles sont localisées) soit l'itraconazole (100 à 200 mg/j), soit le fluconazole (400 mg/j) qui entraînent la guérison [16]. Le saperconazole est en cours d'évaluation, mais semble encore plus efficace et mieux toléré que l'itraconazole. La terbinafine (dans une étude toujours en cours comparant deux doses à 500 et à 1 000 mg/j) entraîne une guérison ou une nette amélioration des lésions chez 83 % des patients [85].

### ■ Lobomycose

Moins de 500 cas ont été décrits, surtout dans la zone intertropicale du nouveau monde, chez des agriculteurs adultes de sexe masculin. L'évolution des lésions est très lente, sous la forme de papules ou de plaques infiltrées, de nodules dermiques évoquant des chéloïdes, ou de lésions verruqueuses et infiltrées. Elles sont le plus souvent uniques ou regroupées en un site, aux membres ou à l'hélix de l'oreille [48].

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique. L'examen mycologique se limite à l'examen direct, le champignon *Paracoccidioides loboi* n'ayant pas encore réussi à être cultivé chez l'homme [95].

L'abstention thérapeutique est conseillée, le risque de récurrence ou de chéloïde après exérèse étant souvent plus important que le préjudice fonctionnel ou esthétique [88]. Dans les rares formes disséminées, on peut essayer la 5-fluorocytosine, mais les traitements doivent être longs. Les autres agents antifongiques ont été testés sans trop de succès.

## MYCOSES EXOTIQUES À TRANSMISSION AÉRIENNE

Elles sont dues à des champignons saprophytes de la nature (sols, végétaux...) qui pénètrent chez l'homme par inhalation et qui ont la caractéristique d'être dimorphiques, c'est-à-dire qui se présentent sous forme de levure dans les tissus et en culture à 37 °C, et sous forme filamenteuse en culture à 30 °C. Bien que le plus souvent asymptomatiques, les lésions sont initialement pulmonaires, puis disséminent selon l'état immunitaire de l'hôte et la quantité de l'inoculum inhalé. Il n'y a pas de contagion interhumaine de ces mycoses, représentées en majorité par l'histoplasmosse et la coccidioidomycose.

### ■ Histoplasmoses

Deux formes humaines ont été décrites, dues le plus souvent à *Histoplasma capsulatum* et plus rarement à *Histoplasma duboisii*.

#### Histoplasmosse à « *Histoplasma capsulatum* » ou histoplasmosse à petites cellules

Le guano de chauve-souris, retrouvé dans des grottes (États-Unis surtout, Amérique centrale ou du Sud, Afrique centrale), ainsi que certains arbres recouverts d'oiseaux, représentent les principales causes de contamination, à l'origine de petites épidémies (expédition dans des grottes ou abattage d'arbres). L'infection est latente dans 95 % des cas ou sous la forme d'une primo-infection pulmonaire de résolution spontanément favorable en quelques mois chez les sujets sains, mais se généralisant chez les sujets immunodéprimés (notamment VIH positifs, avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>) ; l'infection disséminée représente aujourd'hui la troisième mycose opportuniste chez les sujets atteints du sida, mais a été observée également chez des patients atteints d'hémopathies ou sous corticothérapie au long cours, et est actuellement la première mycose d'importation en France. La dissémination peut se faire lors d'une primo-infection ou lors d'une réactivation du champignon, parfois même des années après l'infestation.

Les lésions purement cutanées au cours de ces disséminations sont rares (moins de 10 %), alors que 40 % des patients présentent une ulcération de la muqueuse buccale (c'est curieusement le contraire

chez les sujets infectés par le VIH) [21]. Ces manifestations cutanées sont polymorphes, non spécifiques, et plus fréquentes chez les sujets à VIH revenant d'Afrique que chez ceux revenant d'Amérique : éruption de papules ombiliquées mimant des molluscum contagiosum, pseudofolliculite [22], lésions purpuriques, pustuleuses ou acnéiformes (fréquentes chez les sujets atteints du sida) [23], nodules isolés [18], rarement hyperpigmentation diffuse (résultant d'une infiltration fongique de la surrénale) ou éruption maculopapuleuse [60]. Des réactions non spécifiques d'hypersensibilité ont été rapportées : érythème noueux, érythème polymorphe [60] ou érythrodermie [97].

Le diagnostic repose sur les examens histologiques et mycologiques. L'aspect histologique montre un granulome à cellules épithélioïdes et géantes, et les colorations spécifiques (Gomori-Grocott et PAS) permettent de visualiser les levures intramacrophagiques et parfois libres dans le derme. La sérologie et l'intradermoréaction (IDR) ont surtout une valeur épidémiologique : 12 à 20 % de la population américaine (en zone d'endémie) ou martiniquaise a une IDR positive à l'histoplasmine [108]. L'antigénémie (pratiquée dans un seul laboratoire, aux États-Unis) peut être utile au diagnostic dans ces formes disséminées.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B par voie intraveineuse chez les sujets immunodéprimés, ou sur les azolés, notamment l'itraconazole, en première intention chez les sujets immunocompétents (200 à 400 mg/j). Ces traitements sont à poursuivre au-delà de l'apparente guérison clinique chez les sujets sains [29], et à vie (ou tout du moins jusqu'à récupération d'une immunité correcte) chez les sujets immunodéprimés en relais de l'amphotéricine B. Le fluconazole aux doses usuelles est moins efficace.

### Histoplasmose à « *Histoplasma duboisii* » ou histoplasmose à grandes cellules

*Histoplasma duboisii* n'a pas été isolé dans la nature, et son mode de pénétration chez l'homme est encore incertain [33]. Uniquement rencontrée en Afrique noire (surtout centrale et de l'Ouest) et à Madagascar, cette forme d'histoplasmose est plus fréquente chez les Africains que chez les Européens vivant en zone d'endémie, et touche les sujets sains. Pour des raisons inconnues, les sujets VIH positifs sont exceptionnellement contaminés [19].

Les lésions associent principalement des atteintes ganglionnaires, osseuses et cutanées, ce qui peut faire évoquer une tuberculose. Les manifestations cutanées sont uniques ou multiples, souvent d'un grand polymorphisme, et siègent exceptionnellement aux pieds, malgré une évidente vulnérabilité aux inoculations traumatiques [107]. On observe des papulonodules qui peuvent s'ulcérer [19], et surtout s'ombiliquer, faisant penser à tort à des molluscum contagiosum [44], plus rarement à des abcès chroniques. Les atteintes muqueuses sont rarissimes [26].

Le diagnostic est histologique et mycologique : les levures sont de grande taille, en forme de citron. La sérologie et l'IDR n'ont pas d'intérêt diagnostique.

Le traitement repose sur les azolés, notamment l'itraconazole, voire sur l'amphotéricine B par voie intraveineuse, à poursuivre parfois des années, bien au-delà de l'apparente guérison clinique.

### ■ *Coccidioïdomycose*

*Coccidioïdes immitis* se trouve sous la forme de mycélium arthrospore dans le sol des régions à végétation xérophile du continent américain (sud-ouest des États-Unis, nord du Mexique, et quelques foyers en Amérique centrale et du Sud), et peut être dispersé vers d'autres lieux par la sécheresse et le vent, parfois à l'origine d'épidémies. Les spores inhalées sont transformées en quelques heures en sphérules remplies d'endospores (d'exceptionnelles contaminations transcutanées ont été décrites) [8, 15]. L'infection est latente dans 60 % des cas, mais des manifestations d'hypersensibilité retardée sont parfois observées : érythème noueux (plus volontiers chez les femmes caucasiennes), érythème polymorphe (en général limité à la

moitié supérieure du corps), ou éruption maculopapuleuse généralisée. Elles disparaissent spontanément en plusieurs semaines et semblent être de bon pronostic [86]. La dissémination est très rare (moins de 1 %), souvent létale et constatée surtout chez les sujets immunodéprimés (sida, transplantations, hémopathies...), les femmes enceintes et dans certaines ethnies (notamment les Philippins et les Africains) [40]. Elle se fait par voie hématogène et entraîne des lésions essentiellement cutanées, mais aussi méningées (30 %) et osseuses (20 %).

Les manifestations cutanées apparaissent préférentiellement au visage ou au cuir chevelu entre 1 et 72 mois après l'infestation initiale. Il peut s'agir de multiples lésions papuleuses, nodulaires ou pustuleuses, de plaques granulomateuses isolées ou encore d'abcès sous-cutanés non douloureux. Plus rarement, on observe de grandes plaques verruqueuses déformant complètement le visage, ou des ulcères chroniques, reflets de la fistulisation de lésions sous-cutanées ou osseuses sous-jacentes. Aucune lésion n'est spécifique, et il est parfois difficile d'éliminer d'autres diagnostics : dermatite de contact, rosacée, kératose actinique [100], carcinome spinocellulaire, lèpre, tuberculose, voire mycosis fongioïde.

Le diagnostic est mycologique (mais l'identification du champignon est difficile et sa culture potentiellement dangereuse) et histologique : abcès avec nécrose, hyperplasie épithéliale avec granulome et microabcès, prolifération vasculaire et périvasculaire. La présence d'éosinophiles tissulaires peut être très importante, sous la forme de formations abcédées à éosinophiles ou d'une simple inflammation périvasculaire [89]. Seule la visualisation dans le derme des sphérules contenant les endospores signe avec certitude le diagnostic, observées soit libres, soit au sein de cellules géantes grâce à des colorations spécifiques (le PAS ne colore que les endospores, le Gomori-Grocott et l'hématoxyline-érythrosine-safran [HES] colorent les sphérules). La positivité de l'IDR à la coccidioïdine est précoce et intéressante uniquement pour les sujets ne vivant pas en zone d'endémie. La sérologie permet, selon les techniques utilisées, de détecter les anticorps immunoglobulines (Ig) M ou IgG, de façon sensible et relativement spécifique ; notons en particulier la technique de fixation du complément qui autorise le suivi de la maladie et donne son pronostic [40].

Dans le cas des coccidioïdomycoses disséminées, le traitement cherche surtout à améliorer la qualité de vie des patients et à freiner le processus plutôt qu'à entraîner la guérison [61]. Lorsque les lésions sont peu évolutives et limitées aux tissus sous-cutanés, on peut essayer l'exérèse chirurgicale (en cas d'abcès par exemple), en association avec un traitement antifongique oral, à poursuivre pendant de longs mois (parfois des années) : dans ce cas, l'itraconazole ou le fluconazole semblent plus efficaces et mieux tolérés que le kétoconazole [52], mais l'amphotéricine B doit être privilégiée en cas de forme sévère ou d'embée diffuse [104]. En cas de coccidioïdose cutanée primitive, la lésion, en général unique, a tendance spontanément à disparaître, mais certains auteurs préconisent de principe un traitement par azolés [8]. Des essais de vaccination sont en cours, et la seule prophylaxie possible est l'asphaltage des routes, évitant la mise en suspension des spores.

### ■ *Paracoccidioïdomycose*

Isolé sporadiquement du sol et de l'eau, l'habitat du champignon *Paracoccidioïdes brasiliensis* est mal connu [93]. Uniquement rencontrée sur le continent américain, du Mexique à l'Argentine, la paracoccidioïdomycose (ou blastomycose sud-américaine) est une maladie rare qui prédomine chez les sujets masculins (sex-ratio 13/1), préférentiellement chez les travailleurs ruraux entre 35 et 50 ans. Elle peut se développer rapidement, sans période de latence, ou plus communément après réactivation d'un foyer quiescent (facilitée par l'alcoolisme ou la dénutrition) [12].

Les lésions cutanéomuqueuses sont ici arbitrairement classées selon le mode de progression et l'étendue des lésions :

– infection subaiguë juvénile et progressive : les lésions acnéiformes, ulcérovégétantes ou infiltrées sont secondaires à une dissémination sanguine ou par contiguïté à partir de ganglions atteints ;

– infection chronique chez l’adulte, isolée ou plus souvent multifocale : c’est en général le dentiste qui constate une stomatite, avec une zone papuleuse hyperémique ulcérée parfois végétante et douloureuse<sup>[81]</sup>, dont la progression est lente vers l’arrière et le haut de la bouche. Des lésions cutanées peuvent être associées, soit par contiguïté vers les territoires adjacents (lésions papulonodulaires ulcérées, infiltration ou œdème), soit par dissémination sanguine (lésions végétantes ou abcès)<sup>[87]</sup>.

Il est parfois difficile de différencier une lésion infiltrante d’une lèpre ou tuberculose cutanée, une lésion muqueuse d’un carcinome spinocellulaire, et une lésion végétante d’une leishmaniose ou d’une sporotrichose.

La mise en évidence du champignon repose sur l’examen direct du pus ou sur les coupes histologiques de biopsies : l’examen de l’état frais met en évidence la forme levure du champignon, caractéristique quand l’aspect en « roue de timonier » est observée : levure centrale à double paroi multibourgeonnante. L’histologie des lésions cutanées met en évidence une réaction granulomateuse et suppurative, une hyperplasie pseudoépithéliomateuse superficielle et des microabcès intraépidermiques<sup>[61]</sup>. La coloration au Gomori-Grocott permet de mettre en évidence les cellules multibourgeonnantes caractéristiques ; leur absence rend le diagnostic difficile, notamment avec la blastomycose. La culture sur milieu de Sabouraud et gélose au sang permet de poser le diagnostic avec certitude : la forme mycélienne est obtenue en 1 à 3 semaines.

Le traitement peut reposer sur l’association sulfadiazine et triméthoprime pendant plusieurs années, mais le problème des rechutes reste entier<sup>[92]</sup>. Le kétoconazole, ou mieux encore l’itraconazole donnent 84 à 95 % de résultats favorables, avec seulement 5 % de rechutes, l’amphotéricine B étant réservée aux cas graves.

### ■ **Blastomycose**

*Blastomyces dermatitidis* est un champignon isolé de sols acides, très humides et riches en matières organiques, essentiellement en Amérique du Nord. Il entraîne une maladie granulomateuse relativement rare qui atteint préférentiellement les adultes de sexe masculin. Il n’existe pas de facteur de risque particulier ; notamment, le sida n’augmente pas le nombre de cas dans les régions d’endémicité de la blastomycose<sup>[10]</sup>.

La dissémination hématogène suit parfois l’infection pulmonaire, avec prédilection pour le territoire cutané (dans 60 à 80 % des cas). La forme la plus fréquente est la dermatite verruqueuse prédominant sur les zones découvertes du corps (visage et extrémités) : des papules, nodules ou pustules, groupés ou isolés, s’étendent de façon centrifuge avec une bordure verruqueuse, et sont rarement ulcérés<sup>[70]</sup>. La périphérie de ces lésions peut contenir des microabcès. La cicatrisation a parfois lieu spontanément au bout de plusieurs années, laissant au centre une atrophie résiduelle. La description d’un envahissement sous-jacent jusqu’à l’os a été faite à plusieurs reprises, par le biais de fistules qui drainent un liquide purulent riche en levures<sup>[61]</sup>. L’histoplasmose est le principal diagnostic différentiel, d’autant que les zones d’endémie de ces deux maladies se chevauchent, mais on évoque également un carcinome spinocellulaire, une tuberculose cutanée ou un mycosis fongioïde. Des lésions muqueuses peuvent être associées, surtout à la bouche, au nez et au pharynx.

Exceptionnellement, ont été décrites des blastomycoses d’inoculation (notamment au laboratoire)<sup>[11]</sup> : il s’agit dans ce cas d’un chancre qui peut s’indurer et s’ulcérer, avec lymphangite et adénopathie régionale, d’évolution bénigne, même sans traitement.

Le diagnostic repose sur l’histologie et l’étude mycologique : la première met en évidence une hyperplasie pseudoépithéliomateuse,

avec parfois des microabcès contenant le champignon visualisé sous la forme de levure. La lecture attentive de l’examen direct des prélèvements (pus, biopsie cutanée...), montre cette levure typique par son double contour et son mode de bourgeonnement à base large (à la différence de la paracoccidioïdomycose).

Le traitement repose, selon la forme de la maladie et l’évolution, sur l’amphotéricine B ou un azolé (l’itraconazole semble plus efficace et mieux toléré que le kétoconazole)<sup>[29]</sup>. Si un geste chirurgical est tenté, il faut y associer en pré- et postcure, un traitement antifongique.

### ■ **Entomophthoromycoses**

Elles sont dues à des zygomycètes, champignons dits inférieurs. Elles sont rares, observées dans les zones tropicales et subtropicales, et surviennent chez des sujets sans terrain particulier. On distingue deux grands types : les basidiobolomycoses et les rhinoentomophthoromycoses (ou conidiobolomycoses).

#### Basidiobolomycoses

Elles sont caractérisées par une cellulite inflammatoire prédominant au thorax et aux parties supérieures des membres, surtout observée chez les jeunes gens. Le mode de contamination est incertain, favorisé peut-être par des microtraumatismes permettant le passage des spores fongiques présentes dans le sol. L’affection débute par un nodule sous-cutané qui s’étend par contiguïté, adhérent à la peau (sans toutefois la modifier), mais pas aux plans profonds.

#### Conidiobolomycoses

Plus rares que les précédentes, elles sont secondaires à l’inhalation de spores fongiques à travers de probables microtraumatismes de la cloison nasale. Les muqueuses des voies aériennes sont initialement atteintes, puis l’extension a lieu vers les lèvres et les tissus sous-cutanés de la face, pouvant aboutir au maximum à des déformations monstrueuses (en « tête d’hippopotame »). L’évolution est indolore, sans retentissement sur l’état général, et chronique sur des années<sup>[46]</sup>.

Le diagnostic de ces entomophthoromycoses repose sur l’examen histopathologique : il met en évidence un granulome épithélioïde et gigantocellulaire, entourant les filaments fongiques souvent entourés d’un épais manchon éosinophile (phénomène de Splendore-Hoeppli, non pathognomonique de ces infections). Il n’y a classiquement pas d’envahissement vasculaire.

L’examen mycologique comporte des cultures sur milieu de Sabouraud qui doivent être répétées car difficiles.

Le traitement de ces entomophthoromycoses a été transformé depuis l’existence des azolés, car l’amphotéricine B est inefficace.

## Conclusion

*Ainsi, l’homme est en contact permanent ou occasionnel lors d’un voyage avec des spores fongiques. Régulièrement ou accidentellement, elles peuvent pénétrer par voie respiratoire ou cutanée après un traumatisme et engendrer, selon l’état d’immunocompétence de l’hôte, des lésions parfois très graves. La liste des agents potentiellement infectants cités ici est loin d’être exhaustive, et des champignons nouveaux seront certainement identifiés ces prochaines années. La peau a le grand avantage d’être facilement accessible à la vue et aux prélèvements, et donc de permettre des diagnostics précoces. Il est primordial de toujours discuter l’éventuel pouvoir pathogène d’un champignon retrouvé en culture par la confrontation des données cliniques, mycologiques et histologiques.*



## Références

- [1] Adam RD, Hunter G, Ditomasso J, Comerchi G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19 : 67-76
- [2] Ajello L. Phaeohyphomycosis: definition and etiology. In : Proceedings of the third international conference of the mycosis. scientific publication n° 304. Washington DC : Pan American Health Organization, 1975 : 126-133
- [3] Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, Ro J, Vartivarian SE, Hopper R et al. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11 : 369-378
- [4] Aram H. Sporotrichosis. A historical approach. *Int J Dermatol* 1986; 25 : 203-205
- [5] Badillet G. Les alternarioses cutanées. Revue de la littérature. *J Mycol Méd* 1991; 1 : 59-71
- [6] Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *JAMA* 1974; 229 : 1466-1468
- [7] Böhler K, Metzke D, Poitschek CH, Jurecka W. Cutaneous aspergillosis. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15 : 446-450
- [8] Bonifaz A, Saul A, Galindo J, Andrade R. Primary cutaneous coccidioidomycosis treated with itraconazole. *Int J Dermatol* 1994; 33 : 720-722
- [9] Borton LK, Wintroub BU. Disseminated cryptococcosis presenting as herpetiform lesions in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10 : 387-390
- [10] Bradsher RW. Blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl 1) : 82-90
- [11] Bradsher RW. Histoplasmosis and blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (suppl 2) : S102-S111
- [12] Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6 : 89-117
- [13] Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, Cohen LM. Disseminated *Fusarium solani* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 : 346-351
- [14] Carrion AL. Chromoblastomycosis. *Ann NY Acad Sci* 1950; 50 : 1255-1282
- [15] Carroll GF, Haley LD, Brown JM. Primary cutaneous coccidioidomycosis. A review of the literature and a report of a new case. *Arch Dermatol* 1977; 113 : 933-936
- [16] Castro LG, Belda W, Cucé LC, Sampaio SA, Stevens DA. Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1993; 128 : 352-356
- [17] Chabasse D, Kombila M, Thérizol-Ferly M. Chromomycoses et phaeohyphomycoses. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-605-A-10, 1996 : 1-8
- [18] Chanda JJ, Callen JP. Isolated nodular cutaneous histoplasmosis. *Arch Dermatol* 1978; 114 : 1197-1198
- [19] Chandenier J, Goma D, Moyen G, Salba-Lefebvre MC, Nzingoula S. Histoplasmosse africaine à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*: liens avec le sida à propos de cas congolais récents. *Cah Santé* 1995; 5 : 227-234
- [20] Chiewchanvit S, Mahanupab P, Hirunsri P, Vanittanakom N. Cutaneous manifestations of disseminated *Penicillium marneffei* mycosis in five HIV-infected patients. *Mycoses* 1991; 34 : 245-249
- [21] Clyti E, Aznar C, Couppie P, Sainte-Marie D, Lemoine C, Huerre M et al. Histoplasmosse disséminée révélée par des érosions linguales et amygdaliennes chez un malade immunocompétent. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999; 126 : 709-711
- [22] Cohen PR, Bank DE, Silvers DN, Grossman ME. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23 : 422-428
- [23] Couppie P, Pradinaud R, Sainte-Marie D. Manifestations cutanéomuqueuses de l'histoplasmosse disséminée du sida : 16 observations en Guyane Française. In : Journées de dermatologie pratique (Paris 1996). Paris : Masson, 1996 : S184
- [24] Cremer G, Bournerias I, Mhalla S, Benkhraha F, Marty M, Houin R et al. Scédo-sporiose cutanée non mycétomateuse chez un patient immunodéprimé. *J Mycol Méd* 1994; 4 : 111-114
- [25] Cremer G, Wolkenstein P, Roupie E, Papo T, Gherardi R, Houin R et al. La cellulite nécrosante, une manifestation inhabituelle des candidoses. *J Mycol Méd* 1996; 6 : 80-82
- [26] Debie JC, Lavigne F, Thomas J, Menard M, Roffi J, Salaun JJ et al. Histoplasmosse laryngée à *Histoplasma duboisii*. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1980; 97 : 875-882
- [27] Denning DW. Aspergillose invasive au cours du sida. Revue générale. *J Mycol Méd* 1992; 2 (suppl 1) : 35-41
- [28] Develoux M, Dieng MT, Ndiaye B. Les mycétomes. *J Mycol Méd* 1999; 9 : 197-209
- [29] Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 93 : 489-497
- [30] Dixon DM, Polak-Wyss AM. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses* 1991; 34 : 1-18
- [31] Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Piedra. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 : 122-124
- [32] Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugière O, Letenneur L and the french cryptococcosis study group. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (suppl 2) : S154-S160
- [33] Drouhet E, Dupont B. Histoplasmoses. Blastomycose. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-607-A-10, 1995 : 1-10
- [34] Drouhet E, Dupont B. Infection à *Penicillium marneffei* : mycose systémique à manifestations cutanées associées aysida. *J Mycol Méd* 1995; 5 (suppl 1) : 21-34
- [35] Dupont B. Traitement de la cryptococose au cours du sida. *J Mycol Méd* 1992; 2 (suppl 1) : 15-22
- [36] Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis* 1985; 152 : 577-591
- [37] Dworzack DL, Clark RB, Borkowski WJ, Smith DL, Dykstra M, Pugsley MP et al. *Pseudallescheria boydii* brain abscess: association with near drowning and efficacy of high-dose, prolonged miconazole therapy in patients with multiple abscesses. *Medicine* 1989; 68 : 218-224
- [38] Edwards JE. Management of hematogenously disseminated candidiasis. In : Anaissie EJ, Rinaldi MG eds. Focus on fungal infections, San Diego, 1999 : 19
- [39] Edwards JE, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, De Pauw BE, Filler SG et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25 : 43-59
- [40] Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16 : 349-356
- [41] Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarriere JL et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol* 1996; 134 (suppl 46) : 33-36
- [42] Esterre P, Inzan CK, Ratsioharana M, Andriantsimahavandy A, Raharisoalo C, Randrianaina E et al. A multicentre trial of terbinafine in patients with chromoblastomycosis: effect on clinical and biological criteria. *J Dermatol Treat* 1998; 9 : S29-S34
- [43] Feuilhade de Chauvin M, Cosnes A, Benkhraha F, Touraine R. Folliculite du cuir chevelu et de la barbe à *Candida albicans*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988; 115 : 1162-1164
- [44] Feuilhade de Chauvin M, Revuz J, Deniau M. Histoplasmosse à *Histoplasma duboisii*. Lésions cutanées simulant des molluscum contagiosum. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983; 110 : 715-716
- [45] Fincher RM, Fisher JF, Padhye AA, Ajello L, Steele JC. Subcutaneous phaeohyphomycotic abscess caused by *Phialophora parasitica* in a renal allograft recipient. *J Med Vet Mycol* 1988; 26 : 311-314
- [46] Fournier S, Dupont B, Begue P, Improvisi L, De Saint Martin L, Huerre M. Infection rhino-faciale à *Conidiobolus coronatus* avec lyse osseuse et adénomégalie. Difficultés thérapeutiques. *J Mycol Méd* 1995; 5 (suppl 1) : 35-39
- [47] Francès C, Danila R, Laroche L, Herson S, Godeau P. Aspergilloses cutanées humaines. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114 : 85-95
- [48] Freire Maresca A, Dupont B. Lobomycose (maladie de Jorge Lobo). *J Mycol Méd* 1992; 2 : 169-171
- [49] Fusaro RM, Miller NG. Onychomycosis caused by *Trichosporon beigelii* in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11 : 747-749
- [50] Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I. Hospital acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue. *N Engl J Med* 1978; 299 : 1115-1118
- [51] Granstein RD, First LR, Sober AJ. Primary cutaneous aspergillosis in a premature neonate. *Br J Dermatol* 1980; 103 : 681-684
- [52] Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA and the Naiad mycoses study group. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. *Am J Med* 1990; 89 : 282-290
- [53] Gregory RK, Powles RL, Treleaven JG, Smith ML, Mortimer PS, Witherspoon A et al. Systemic candidiasis with candida vasculitis due to *Candida krusei* in a patient with acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23 : 103-104
- [54] Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neu HC. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 : 313-318
- [55] Grossman ME, Silvers DN, Walther RR. Cutaneous manifestations of disseminated candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2 : 111-116
- [56] Guého E, Improvisi L, Dehoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994; 37 : 3-10
- [57] Hall JC, Brewer JH, Crouch TT, Watson KR. Cryptococcal cellulitis with multiple sites of involvement. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 : 329-332
- [58] Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL, Rabodonirina M, Datry A, Aractingi S et al. Invasive *Fusarium* infections: a retrospective survey of 31 cases. *J Med Vet Mycol* 1997; 35 : 107-114
- [59] Jade KB, Lyons MF, Gnann JW. *Paecilomyces lilacinus* cellulitis in an immunocompromised patient. *Arch Dermatol* 1986; 122 : 1169-1170
- [60] Kalter DC, Tschen JA, Klima M. Maculopapular rash in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1985; 121 : 1455-1459
- [61] Kwon-Chung KJ, Benett JE. Medical mycology. Philadelphia : Lea and Febiger, 1992
- [62] Landraud L, Gari-Toussaint M, Marty P, Perrin C, De Bièvre C, Le Boursicot Y et al. Un cas de chromomycose à la Grande Comore. Traitement par flucytosine et itraconazole. *J Mycol Méd* 1996; 6 : 182-185
- [63] Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 : 310-350
- [64] Loeuille GA, Berthou C, Hilmarsdottir I, Menard O, Sardet A, Frismand A et al. Aspergilloses traitées par l'itraconazole, analyse de 64 cas. *J Mycol Méd* 1993; 3 : 1-13
- [65] Mariat F. Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes. *Bull Soc Pathol Exot* 1963; 56 : 35-45
- [66] Mariat F, Destombes P, Segretain G. The mycetomas: clinical features, pathology, etiology and epidemiology. *Contrib Microbiol Immunol* 1977; 4 : 1-39
- [67] Mc Ginnis MR. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis, and mycology. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 : 1-16
- [68] Mc Ginnis MR. Taxonomy and nomenclature of selected etiologic agents of phaeohyphomycosis. In : Scientific publication n° 479, Washington DC : Pan American Health Organization, 1986 : 110-116
- [69] Mc Ginnis MR, Hilger AE. Infections caused by black fungi. *Arch Dermatol* 1987; 123 : 1300-1302
- [70] Mercurio MG, Elewski BE. Cutaneous blastomycosis. *Cutis* 1992; 50 : 422-424
- [71] Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl 1) : 120-125
- [72] Milam CP, Fenske NA. Chromoblastomycosis. *Dermatol Clin* 1989; 7 : 219-225
- [73] Mitchell AJ, Solomon AR, Beneke ES, Anderson S. Subcutaneous alternariosis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 : 673-676
- [74] Mowbray DN, Paller AS, Nelson PE, Kaplan RL. Disseminated *Fusarium solani* infection with cutaneous nodules in a bone marrow transplant patient. *Int J Dermatol* 1988; 27 : 698-701
- [75] Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132 : 545-548
- [76] Nahass GT, Rosenberg SP, Leonardi CL, Penneys NS. Disseminated infection with *Trichosporon beigelii*. Report of a case and review of the cutaneous and histologic manifestations. *Arch Dermatol* 1993; 129 : 1020-1023
- [77] Neafie RC, Marty AM. Unusual infections in humans. *Clin Microb Rev* 1993; 1 : 34-56
- [78] Odds FC. Pathogenesis of *Candida* infections. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (suppl) : S2-S5
- [79] Ooi SP, Chen TT, Huang TH, Chang HS, Hsieh HY. Granuloma annulare-like skin lesion due to *Fusarium roseum*: therapy with ketoconazole. *Arch Dermatol* 1987; 123 : 167-168
- [80] Otsuka F, Seki Y, Takizawa K, Ohara K, Ishibashi Y. Facial granuloma associated with *Trichosporon* cutaneum infection. *Arch Dermatol* 1986; 122 : 1176-1179
- [81] Padilha Gonçalves A. Paracoccidioidomycosis. *Cutis* 1987; 40 : 214-216
- [82] Palestine RF, Rogers RS 3<sup>rd</sup>. Diagnosis and treatment of mycetoma. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 : 107-111
- [83] Patoux-Pibouin M, Couatarmanach A, Le Gall F, Bergeron C, De Bièvre C, Guiguen C et al. Fusariose à *Fusarium solani* chez un adolescent leucémique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992; 119 : 377-380
- [84] Pema K, Diaz J, Guerra LG, Nabhan D, Verghese A. Disseminated cutaneous cryptococcosis. Comparison of clinical manifestations in the pre-AIDS and AIDS eras. *Arch Intern Med* 1994; 154 : 1032-1034
- [85] Perez A, Felsner J and fungal trials study group. Terbinafine: safe and effective treatment for cutaneous and lymphocutaneous sporotrichosis. In : Anaissie EJ, Rinaldi MG eds. Focus on Fungal Infections, San Diego, 1999 : 17
- [86] Pradinaud R, Couppie P. Coccidioidomycose. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-609-A-10, 1996 : 1-6

- [87] Pradinaud R, Marques SA, Raccurt C. Paracoccidioidomycose. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-610-A-10, 1995 ; 1-4
- [88] Pradinaud R, Talhari S. Lobomycose. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-608-A-10, 1996 ; 1-5
- [89] Quimby SR, Connolly SM, Winkelmann RK, Smilack JD. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 79-85
- [90] Ravisse P. Mycétomes. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-606-A-10, 1994 ; 1-7
- [91] Ravisse P, Rodriguez Vindas VJ. Les kystes mycosiques. Étude histopathologique. *Bull Soc Pathol Exot* 1981 ; 74 : 46-54
- [92] Restrepo A. Treatment of tropical mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 (suppl) : S91-S102
- [93] Restrepo AM. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *J Med Vet Mycol* 1985 ; 23 : 323-334
- [94] Rico MJ, Penneys NS. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 901-902
- [95] Rodriguez-Toro G. Lobomycosis. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 324-332
- [96] Rubin HA, Bruce S, Rosen T, McBride ME. Evidence for percutaneous inoculation as the mode of transmission for chromoblastomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 951-954
- [97] Samovitz M, Dillon TK. Disseminated histoplasmosis presenting as exfoliative erythrodermia. *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 26-29
- [98] Saral R. Candida and aspergillus infections in the immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 487-492
- [99] Schnadig VJ, Lon EG, Washington JM, McNeely MC, Troun BA. *Phialophora verrucosa* induced subcutaneous phaeohyphomycosis. *Acta Cytol* 1986 ; 30 : 425-429
- [100] Schwartz RA, Lamberts RJ. Isolated nodular cutaneous coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 38-46
- [101] Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, Stevens DA, Tucker RM, Peterie JD et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 577-586
- [102] Shuttleworth D, Philpot CM, Knight AG. Cutaneous cryptococcosis: treatment with oral fluconazole. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 683-687
- [103] Sidrim JJ, Menezes RH, Paixao GC, Rocha MF, Brilhante RS, Oliveira AM et al. *Rhinocladiella aquaspersa* : limite imprécise entre chromoblastomycose et phaeohyphomycose ? *J Mycol Méd* 1999 ; 9 : 114-118
- [104] Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1077-1082
- [105] Stiller MJ, Teperman L, Rosenthal SA, Riordan A, Potter J, Shupack JL et al. Primary cutaneous infection by *Aspergillus ustus* in a 62 years old liver transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 344-347
- [106] Tomecki KJ, Steck WD, Hall GS, Dijkstra JW. Subcutaneous mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 785-790
- [107] Vandemeulebroucke E. Histoplasmosse africaine : à propos d'un cas avec localisation surrénalienne et revue de la littérature. [thèse], Université de Paris XI, 1994 : 1-69
- [108] Verneuil L, Boisseau-Garsaud AM, Desbois N, Garsaud P, Hélénon R, Calès-Quist D. Sensibilité cutanée à l'histoplasmine dans une population hospitalière martiniquaise. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 405-407
- [109] Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, Lecciones J, McGough DA, Kelly P et al. *Trichosporon beigellii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 1616-1622
- [110] Watsky KL, Eisen RN, Bolognia JL. Unilateral cutaneous emboli of aspergillus. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1214-1217
- [111] Weitzman I. Saprophytic molds as agents of cutaneous and subcutaneous infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1161-1168
- [112] Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 115-125
- [113] Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, De Vita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* 1970 ; 49 : 147-173
- [114] Zackheim HS, Halde C, Goodman RS, Marchasin S. Phaeohyphomycotic cyst of the skin caused by *Exophiala jeanselmei*. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 207-212
- [115] Ziefer A, Connor DH. Phaeomycotic cyst. A clinicopathologic study of twenty-five patients. *Am J trop Med Hyg* 1980 ; 29 : 901-911

# Ectoparasitoses

L. Dehen, O. Chosidow

*Les pédiculoses et la gale sont des infections parasitaires extrêmement répandues. Elles sont cosmopolites et contagieuses et ont une prévalence croissante. La pédiculose du cuir chevelu atteint surtout les enfants et constitue une nuisance en milieu scolaire. La pédiculose corporelle est un témoin de précarité sanitaire et sociale et est le vecteur de maladies infectieuses. La pédiculose pubienne est surtout transmise sexuellement et doit faire rechercher une infection sexuellement transmissible associée. Les pyréthrinés et le malathion constituent le traitement de référence contre les poux. Cependant, le développement de résistance des poux aux insecticides a modifié les stratégies thérapeutiques. La gale évolue par épidémies, notamment dans les maisons de retraite et les hôpitaux gériatriques mais de plus en plus de cas individuels et familiaux sont diagnostiqués. Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques sont variables selon l'âge et le terrain des patients. Le benzoate de benzyle et depuis peu l'ivermectine sont les traitements de référence de la gale en France. La recherche de la chaîne de contamination et les mesures de désinfection du linge associées aux traitements insecticides sont les garants de l'efficacité du traitement et de la maîtrise de diffusion des ectoparasitoses.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Poux ; Gale ; Ivermectine ; Pyrethrine ; Malathion ; Benzoate de benzyle

## Plan

■ Introduction	1
■ Pédiculoses	1
Pédiculose du cuir chevelu	1
Pédiculose corporelle	5
Pédiculose pubienne	6
■ Gale	7
Parasitologie	7
Épidémiologie	7
Manifestations cliniques	8
Diagnostic parasitologique	10
Traitement	11

## ■ Introduction

Les ectoparasitoses, pédiculoses et gale humaine, sont des parasitoses cutanées à transmission interhumaine exclusive, contagieuses et extrêmement répandues dans le monde. Le retour de la pauvreté dans nos sociétés explique en partie leur recrudescence et ne confine plus ces dermatoses parasitaires au seul cadre épidémiologique de la vie en collectivité ou des personnes sans domicile fixe. Les pédiculoses du cuir chevelu sont fréquentes en milieu scolaire, touchent toutes les classes sociales et posent le problème du développement de résistances aux insecticides. Les pédiculoses corporelles sont un véritable marqueur de précarité sociale et sanitaire et sont les vecteurs de maladies infectieuses réémergentes parfois graves. Les épidémies communautaires de gale posent parfois des difficultés de prise

en charge. L'apparition de nouveaux produits antiparasitaires et le développement de résistances aux insecticides ont fait évoluer les stratégies thérapeutiques.

## ■ Pédiculoses

Les poux sont des insectes hématophages cosmopolites. L'infestation humaine par les poux est connue depuis des milliers d'années. S'il existe environ 4 000 espèces de poux répertoriées, seulement trois sont des parasites stricts de l'homme et donc capables d'infester celui-ci : *Pediculus humanus* var. *capitis*, pou de tête, *Pediculus humanus* var. *corporis*, pou de corps et *Phthirus pubis*, pou pubien. Le [Tableau 1](#) résume leurs caractéristiques parasitologiques.

### Pédiculose du cuir chevelu

Elle est liée à une infestation du cuir chevelu par *Pediculus humanus capitis* ([Fig. 1](#)).

### Parasitologie

Ces poux mesurent environ 2 mm, ils sont aplatis dorsoventralement et munis de trois paires de pattes terminées par de puissantes griffes adaptées à l'arrimage capillaire. Lors d'une infestation classique, on en retrouve en moyenne dix sur une chevelure. Ils évitent la lumière, restent à proximité du cuir chevelu, se nourrissent environ toutes les 6 heures et se déplacent à l'aide de leurs griffes de cheveu en cheveu à une vitesse moyenne de 23 cm/min. Ils sont capables de camouflage ; leur couleur varie selon leur environnement : bruns sur cheveux foncés, plus clairs sur chevelure blonde. La femelle adulte peut pondre jusqu'à 140 œufs appelés lentes au cours d'une durée de vie moyenne de 25 jours. Le pou de tête survit



**Tableau 1.**  
Caractéristiques parasitologiques des poux humains.

	<i>P. corporis</i>	<i>P. capitis</i>	<i>P. pubis</i>
Taille (mm)			
Femelle	2,4-4,00	2,4-3,3	1,0-1,2
Mâle	2,3-3,0	2,1-2,6	0,8-1,0
Taille des lentes (mm)	0,7-0,8	0,8	0,8
Durée incubation des œufs (j)	7-10	10-12	9-11
Longévité adulte (j)			
Femelle	23-25	23-30	17-28
Mâle	23-32	23-30	17-28
Total des œufs pondus	275-300	110-140	30-50
Survie en dehors de l'hôte	1-7 j	6-26 h	6-36 h
Mobilité adulte	6-30 cm/min	6-30 cm/min	10 cm/j
Habitat	Vêtement et corps	Cuir chevelu	Poils pubiens, abdominaux, thoraciques, aisselles, cils, etc.



**Figure 1.** *Pediculus humanus capitis*.

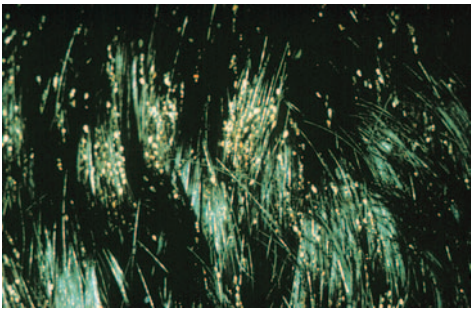
rarement plus de 24 heures en dehors de son hôte. Les lentes sont pondues à 1 mm du scalp et sont solidement accrochées aux cheveux. Elles mesurent moins de 1 mm et apparaissent ovoïdes, grisâtres et opalescentes quand elles sont viables. Les lentes éclosent après 8 jours en donnant après trois mues des nymphes qui deviennent adultes en 10 jours. Il existe donc un intervalle de 2 à 3 semaines entre deux générations de poux. Le pou de tête résiste à une immersion prolongée dans l'eau mais est détruit par la chaleur sèche ou l'eau chaude à 50 °C après 30 minutes [1].

### Épidémiologie

La pédiculose du cuir chevelu est la plus fréquente des pédiculoses humaines. C'est une affection endémique dans les collectivités d'enfants, pouvant parfois évoluer sur un mode épidémique. On assiste semble-t-il, depuis plusieurs années, à une recrudescence dans de nombreux pays. Elle constitue à ce titre un problème de santé publique. Toutefois, les données épidémiologiques précises manquent. La pédiculose du cuir chevelu est une parasitose bénigne qui constitue surtout une nuisance psychologique et économique. Le pou de tête n'est pas vecteur d'agent pathogène. La transmission interhumaine est surtout directe par contact, même bref, très rarement indirect par les brosses ou les vêtements. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 4-11 ans sans doute en raison de contacts plus nombreux à ces âges de vie en communauté scolaire. La population cible représentée par ces enfants scolarisés dans le primaire, toutes origines sociales confondues, peut contaminer ensuite l'entourage immédiat, en particulier familial. Certains facteurs favorisants sont discutés : âge, sexe féminin, caractéristiques des cheveux (longueur, type lisse ou crépu). Le manque d'hygiène n'est pas en cause. En revanche, les formes d'infestation massive sont plus volontiers observées chez les adultes d'hygiène médiocre en situation de précarité.



**Figure 2.** Pédiculose du cuir chevelu massive : impétiginisation et eczématisation de la nuque.



**Figure 3.** Lentes capillaires.

### Diagnostic

Les signes d'infestation sont en général bénins et discrets : prurit du cuir chevelu et de la nuque qui manque dans près de 50 % des cas. Il est lié à une hypersensibilité à la salive du pou. Le prurit prédomine dans les régions temporales et occipitales. Des lésions de grattage, plus rarement, une impétiginisation et des adénopathies locorégionales peuvent en résulter. Lorsque l'infestation est massive, notamment chez les sujets désocialisés, le tableau clinique est celui d'une eczématisation de la partie supérieure de la nuque et du décolleté plus ou moins surinfectée (Fig. 2). Le diagnostic de pédiculose du cuir chevelu repose sur la mise en évidence de poux vivants, ce qui n'est pas toujours facile car ils sont mobiles, cachés et souvent peu nombreux dans une infestation commune (en moyenne 10 à 15). Plus souvent, le diagnostic se fait sur la découverte de lentes. Les lentes vivantes sont grisâtres, turgescents, adhérentes et situées près de la racine du cheveu à moins de 1 cm (Fig. 3). On les recherche en particulier dans la nuque et derrière les oreilles. Par opposition, les lentes mortes sont blanches, plates, pas ou peu adhérentes et à distance de la racine capillaire. Elles se distinguent des pellicules qui sont polygonales et tombent quand on les secoue. Il faut les rechercher avec patience, en procédant à un peignage méticuleux, au mieux avec un peigne fin.

### Traitement

#### Classes pharmacologiques disponibles

Le traitement repose sur l'application locale d'insecticides. Ceux-ci agissent par un mécanisme neurotoxique. Les antipoux n'ont pas le statut de médicament et ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. L'harmonisation européenne prochaine laisse cependant espérer un changement de statut. Un produit efficace doit avoir une activité pédiculicide et lenticide. Seuls les produits vendus en pharmacie ont été évalués. Trois classes pharmacologiques sont disponibles et reconnues efficaces : les dérivés du pyrèthre ou pyrèthrinoides de synthèse, le malathion et le lindane.

**Tableau 2.**

Principales spécialités antipoux recommandées, commercialisées avec une autorisation en France.

Famille chimique	Principe actif	Substances associées	Marque fabricant	Forme galénique
Pyréthrines naturelles	Pyréthrines naturelles	Butoxyde de pipéronyle	Spray-Pax®	Solution
Pyréthrines de synthèse	Déalléthrine	Butoxyde de pipéronyle	Paraspécial poux®	Solution pressurisée
	Perméthrine		Nix®	Crème
		Butoxyde de pipéronyle	Altopou®	Lotion
		Méthropène		
Organophosphoré		Butoxyde de pipéronyle	Pyréflor®	Lotion
		Énoxolone		
	Phénothrine		Item®	Lotion
	Malathion		Prioderm®	Lotion, solution pressurisée
Organochloré	Lindane	Butoxyde de pipéronyle	Para plus®	Solution pressurisée
		Amyléine	Elenol®	Crème

**Tableau 3.**

Principaux topiques pédiculicides et scabicides.

Principe actif	Spécialité	Galénique	Efficacité	Effets secondaires
Organochlorés	Elénol®	Crème à 1 %	Pédiculicide	Neurologique
Lindane			Lenticide ± scabicide	Convulsions Hématologique Hépatique
Organophosphorés	Prioderm®	Lotion à 0,5%	Pédiculicide	Irritation
Malathion			Lenticide	Pulmonaire Digestif Neurologique
Pyréthrines naturelles	Cf. Tableau 2	Aérosols Lotions Shampoings	Pédiculicide	Irritation
			Lenticide ±	Neurologique (faible)
Pyréthrines de synthèse	Cf. Tableau 2	Aérosols Lotions Shampoings	Pédiculicide	Irritation
			Lenticide	Neurologique (faible)
Benzoate de benzyle	Spregal®	Lotion pressurisée	Scabicide	Bronchospasme Irritation
	Ascabiol®	Lotion à 10%	Scabicide	Irritation
				Eczéma de contact Neurologique si ingestion

Les principales caractéristiques pharmacologiques des topiques pédiculicides sont résumées dans les [Tableaux 2 et 3](#). Les organophosphorés et les pyréthrinés sont les plus utilisés actuellement.

Les pyréthrinés naturels ont une action pédiculicide connue depuis plus d'un siècle mais leur effet lenticide est partiel d'où leur association dans les préparations commerciales au butoxyde de pipéronyle qui agit en synergie en augmentant leur efficacité.

Les pyréthrinés, analogues de synthèse des pyréthrinés, destinées d'abord à la pratique vétérinaire, sont utilisées chez l'homme ; elles sont en théorie pédiculicides et lenticides. Plusieurs principes actifs existent : la perméthrine, la phénothrine, la déalléthrine. Certaines spécialités associent le butoxyde de pipéronyle à la perméthrine et d'autres à la déalléthrine, l'association étant synergique. Les pyréthrinés ont une durée d'application variable selon les spécialités indiquées par le fabricant, de l'ordre de quelques minutes à quelques heures.

Le malathion, insecticide organophosphoré, est utilisé dans le traitement de la pédiculose du cuir chevelu depuis plus de 20 ans. Son efficacité pédiculicide et lenticide a été montrée dans divers essais cliniques [2]. Ce sont des dérivés anticholinestérasiques irréversibles, bloquant la conduction synaptique du système nerveux des parasites.

Les organochlorés, représentés par le lindane, sont utilisés dans la pédiculose depuis 40 ans avec une action pédiculicide mais faiblement lenticide. La toxicité neurologique potentielle du lindane et son efficacité moindre en a progressivement limité l'utilisation et même la production puisque l'Aphtiria®, puis le Scabacid® ont été retirés dernièrement du marché français.

Enfin, des spécialités associant malathion et pyréthrinés sont aussi disponibles.

### Efficacité comparée des traitements

Malgré une littérature abondante, les études sur l'efficacité des insecticides antipoux sont en général de qualité insuffisante. Une revue systématique des essais randomisés utilisant un topique pédiculicide a été publiée par Vander Stichele en 1995 [3]. Une cotation en fonction de critères généraux a été réalisée et a permis à son auteur d'identifier 28 essais dont sept à faible risque de biais (évaluation de la guérison à j7 ou j14). Les résultats montrent l'intérêt de la perméthrine à 1 % et du malathion. Le lindane et les pyréthrinés naturels sont moins efficaces. Une autre étude systématique de la littérature américaine au cours de la période 1982-1992 a confirmé l'intérêt de la perméthrine aux États-Unis et mis en évidence quelques effets

secondaires sévères en cas d'application de lindane sur des surfaces étendues [4]. Plus récemment, une synthèse méthodique des essais portant sur le traitement de la pédiculose a été conduite par un groupe du réseau Cochrane [5]. Sur 71 essais publiés entre 1942 et 2000, seuls quatre ont été jugés de qualité suffisante par les auteurs pour conclure sur l'efficacité des insecticides utilisés mais ces critères sont discutables, ce qui explique la critique faite à cette revue Cochrane par plusieurs auteurs. Les résultats de ces essais ont montré l'efficacité de la perméthrine [6], du malathion [7, 8], de l'association de pyréthrinés naturels et de butoxyde de pipéronyle [9]. Malgré les difficultés pour comparer les produits testés dans des essais différents, il semble que l'efficacité lenticide du malathion soit supérieure à celle de la perméthrine et que l'association d'une pyréthrine au butoxyde de piperonyle soit plus lenticide que la perméthrine.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans ces essais. Les effets indésirables locaux sont fréquents et bénins : prurit, érythème, œdème, brûlure, irritation des yeux. Les solutions alcooliques, malathion en particulier, semblent plus irritantes.

### Apparition de résistances

Le développement d'une résistance des poux aux différents insecticides utilisés a été signalé pour chacun des groupes. La résistance au lindane est connue depuis les années 1970 et a sans doute largement contribué au déclin de sa prescription. Depuis quelques années, des cas de résistance à la perméthrine ont été rapportés dans divers pays ainsi qu'une résistance croisée avec d'autres pyréthrinoides, notamment la phénothrine [2, 10, 11]. Une étude menée en 1992 dans des écoles primaires parisiennes a démontré la supériorité du malathion sur une spécialité à base de pyréthrine (d-phénothrine) (92 % vs 40 % à j1) dans la pédiculose du cuir chevelu [12]. La différence d'efficacité entre les deux molécules a été considérée comme témoignant de l'acquisition d'une résistance aux pyréthres. À la suite de cette étude, l'utilisation systématique du malathion dans les écoles primaires parisiennes a fait ainsi diminuer la prévalence de la pédiculose du cuir chevelu chez les enfants de 50 %. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la France et des résultats inverses ont même été trouvés dans d'autres pays, comme en Grande-Bretagne, pays ayant été dans le passé plus grand consommateur de malathion. En 1995, les premiers cas de résistance au malathion en France et en Grande-Bretagne ont été publiés, avec même la possibilité de double résistance pyréthrinés-malathion. Aux États-Unis, l'efficacité pédiculicide des produits antipoux a été évaluée dans une étude in vitro [11] : le malathion 0,5 % était le plus efficace tuant 100 % des poux à 20 minutes. Une pyréthrine synergisée au butoxyde de piperonyle tuait 60 % des poux à 20 minutes et 100 % à 3 heures mais une autre avec les mêmes principes actifs était beaucoup moins efficace. Une perméthrine à 1 % non diluée ne tuait que 10 % des poux à 20 minutes et 74 % à 3 heures. Le lindane à 1 % ne tuait que 2 % des poux à 20 minutes et 8 % à 3 heures. Ces différences d'efficacité étaient significatives. Elles ont été comparées à des souches de poux en provenance de Panama et du Sud de la Floride. Ces poux étaient beaucoup plus sensibles aux pyréthrinés et même au lindane. Cette étude confirmait donc la variabilité de la sensibilité des poux selon leur provenance géographique et l'acquisition de résistance de certains poux américains aux pyréthrinés et au lindane. Deux mutations génétiques (T929L et L932F) sont à l'origine de ces souches de poux résistants à la perméthrine, empêchant l'action neurotoxique aux insecticides [13]. Il est intéressant de noter qu'il existe une bonne corrélation phénotype-génotype des poux résistants (comparaison de la sensibilité des poux aux insecticides par les tests parasitologiques ex vivo et la détermination des gènes de résistance).

### Formes galéniques et alternatives aux insecticides

Le rapport bénéfices/risques des différentes présentations galéniques n'est pas identique. Sur le plan galénique, les lotions constituent aujourd'hui la forme la plus adaptée en délivrant le maximum de produit sur la surface à traiter en prenant garde d'éviter tout écoulement sur les muqueuses. La survenue, il y a

quelques années, d'un bronchospasme mortel chez un enfant asthmatique au décours d'un traitement par spray a conduit l'Agence française du médicament à contre-indiquer les aérosols sur ce terrain. Cette contre-indication est aussi valable pour le parent utilisateur. Si un aérosol doit être utilisé, les pulvérisations doivent être effectuées dans une pièce bien aérée, en évitant les yeux, le nez et la bouche. Des crèmes sont également disponibles, efficaces, mais moins faciles d'utilisation que les lotions. Les shampoings devraient être évités : ils sont en effet moins efficaces en raison d'un temps de contact insuffisant et d'une dilution immédiate du principe actif. En outre, leur utilisation à large échelle depuis des années pourrait avoir favorisé l'acquisition de résistance aux insecticides. Enfin, très récemment, une enquête épidémiologique a montré que l'utilisation prolongée de shampoings antipoux pourrait être un facteur de risque des leucémies de l'enfant [14].

Le développement de résistance aux insecticides a conduit depuis quelques années à rechercher des nouvelles voies de traitement. Le peignage méticuleux (30 minutes) et répété des cheveux mouillés ou « *bug busting* », effectué tous les 3 ou 4 jours pendant 2 semaines a été comparé à deux applications successives de malathion à 1 semaine d'intervalle [8]. L'élimination des poux par cette technique a été capable d'éradiquer l'infestation chez 38 % des patients versus 78 % pour le malathion dans un essai comparatif randomisé mené au Royaume-Uni incluant 4 037 enfants d'âge scolaire. Plus récemment le « *bug busting* » a même eu une efficacité supérieure aux insecticides à base de malathion ou perméthrine (57 % versus 13 %) dans une étude comparative randomisée menée chez 133 enfants au Royaume-Uni [15]. Si cette étude vient confirmer l'efficacité et l'innocuité du « *bug busting* » les taux très élevés d'échecs inhabituels des insecticides dans cette étude ont été critiqués et des carences méthodologiques ont été soulevées [16, 17].

La diméticone, molécule de la famille de la silicone, immobilise les poux en 5 minutes in vitro. Cette molécule les tue en les enduisant et en les empêchant ainsi de s'hydrater. Un essai randomisé d'équivalence portant sur 253 sujets a récemment comparé l'efficacité de la diméticone lotion à 4 % versus la phénothrine lotion 0,5 % et montré une efficacité comparable (70 % versus 75 %) dans le traitement des pédiculoses du cuir chevelu. Cette nouvelle voie de traitement semble intéressante car la résistance aux insecticides ne peut l'affecter [18].

Une technique d'étouffement du pou par un pédiculicide suffocant est rapportée dans une étude ouverte non comparative avec 96 % d'efficacité [19], mais la méthodologie et les résultats de cette étude ont été sévèrement critiqués [20].

Le peignage des cheveux imprégnés d'eau vinaigrée est toujours utilisé, mais non évalué. Un peigne « tue-poux » est disponible sur le marché français mais sans évaluation disponible. Quant aux répulsifs, ils ont été reconnus comme n'ayant aucune place dans la stratégie thérapeutique [21].

L'application d'essence est souvent citée dans la littérature ; effectivement mortelle pour le pou, elle est susceptible d'être à l'origine de brûlures graves chez l'enfant.

L'ivermectine en application topique ou per os a été testée dans de rares études [22]. Son intérêt dans les pédiculoses du cuir chevelu reste à établir, des études étant en cours pour préciser la place de l'ivermectine orale dans la stratégie.

### Modalités pratiques du traitement

Elles ont fait l'objet de recommandations récentes du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [21].

**Au niveau individuel.** Le sujet parasité est traité par un produit d'une des trois classes pharmacologiques reconnues efficaces (Tableau 2) sous forme de lotion ou de crème. La lotion insecticide est appliquée raie par raie. Les durées d'applications mentionnées doivent être respectées. Pour les pyréthrinés, le temps et la fréquence des applications (unique ou renouvelée le lendemain et/ou 8 jours plus tard) sont variables selon les spécialités et l'âge de l'enfant et sont indiquées par le fabricant. Le malathion est laissé en place 8 à 12 h avec une seule application sur cheveux secs. Après le temps d'application recommandé, il faut éliminer le produit en effectuant un



shampooing doux. Les cheveux sont ensuite passés au peigne fin. Sur les cils, il est possible d'appliquer de la perméthrine à 1 % ou de la vaseline. Chez le nourrisson les pyréthrine ne doivent pas être laissées en place plus de 10 minutes. Le malathion doit plutôt être évité avant 2 ans du fait de la teneur en alcool du produit.

Un examen de contrôle du cuir chevelu est recommandé à 2 et 12 jours du traitement. Si le sujet présente des poux à ces examens, il faut traiter à nouveau :

- en changeant de classe pharmacologique en présence de poux vivants à 2 jours, la résistance étant alors probable ;
- avec le produit utilisé initialement en cas de présence de poux à 12 jours [21].

Il faut rechercher la présence de poux et de lentes chez toutes les personnes vivant dans le foyer du sujet parasité. Seuls les sujets parasités doivent être traités. Les collectivités doivent être informées afin de faciliter le dépistage. Il faut consulter un médecin en cas d'échec répété des traitements. Les causes d'échec du traitement sont résumées ci-dessous.

## “ Mise au point

### Causes d'échecs du traitement des pédiculoses du cuir chevelu

Facteur humain : incompréhension, coût des produits, négligence.

Réinfestation : environnement et/ou sujet contact non traités.

Traitement insuffisant :

- durée et/ou fréquence insuffisantes ;
- forme galénique inappropriée (shampooing).

Utilisation d'un produit imparfaitement lenticide et/ou hyperinfestation.

Résistance à l'insecticide utilisé.

**Au niveau de la collectivité.** Les enfants du groupe de la collectivité auquel appartient l'enfant parasité doivent être examinés au mieux par une personne formée pour le dépistage.

Les parents doivent être prévenus afin que les autres membres de la famille puissent être examinés et traités si besoin.

L'éviction scolaire n'est pas obligatoire, les parents doivent être informés des moyens de traitements à appliquer rapidement afin de rompre la chaîne de contamination.

La prophylaxie repose sur une bonne information en milieu scolaire et lors des réunions de parents d'élève en cas d'épidémie.

**Au niveau environnemental.** Les mesures environnementales d'accompagnement sont centrées sur la décontamination des bonnets, écharpes, peluches, draps et oreiller par simple lavage à 50 ou 60 °C en machine [23]. Les peignes et brosses peuvent être trempés dans l'insecticide ou isolés pendant 3 jours [21].

Aucune mesure de désinfection de locaux n'est nécessaire.

## Pédiculose corporelle

### Parasitologie

*Pediculus humanus*, variété *corporis*, vit dans les vêtements et se nourrit sur le corps. Il est un peu plus grand que le pou de tête et mesure en moyenne 3 mm de long et 1,15 mm de large. Le pou de corps vit en moyenne 18 jours, la femelle pond environ 300 œufs durant une vie. La ponte se fait dans les vêtements et particulièrement dans les coutures avec une préférence pour les tissus naturels plutôt que synthétiques. Les lentes éclosent après 8 à 10 jours en donnant des nymphes qui deviennent adultes en 2 semaines environ. Après un repas sanguin, le pou peut vivre pendant plusieurs jours en dehors de son hôte [1].

## Épidémiologie

La pédiculose corporelle est favorisée par la misère, le manque d'hygiène et la promiscuité [24]. Dans les sociétés occidentales, la pédiculose corporelle touche essentiellement les individus sans domicile fixe (SDF). Elle constitue ainsi un véritable témoin de précarité sanitaire et sociale. Une étude réalisée dans un service de dermatologie à Paris en 1996 a confirmé que les SDF étaient la population cible des pédiculoses corporelles et que celles-ci représentaient 22 % des motifs de consultation chez ces patients [25]. Dans une étude cas-contrôle portant sur la population SDF de Marseille, une prévalence de 19 % versus 0 % est aussi observée [26]. La transmission du parasite s'effectue par l'intermédiaire des vêtements et de la literie. Les foyers d'hébergement d'urgence et la promiscuité contribuent à la diffusion du parasite, celui-ci étant capable d'effectuer de courtes distances en rampant à la recherche d'un hôte. Dans le monde, la pédiculose corporelle s'observe dans toute situation humaine grave où les vêtements ne sont plus ni lavés, ni changés : réfugiés, victimes de guerre ou de catastrophe naturelle.

Les poux de corps sont les vecteurs de diverses maladies infectieuses. La « fièvre des tranchées », identifiée lors de la Première Guerre mondiale est liée à une infection à *Bartonella quintana* dont la transmission par le pou de corps a été identifiée beaucoup plus récemment [27]. Les symptômes associent diversément fièvre, myalgies, douleurs osseuses, céphalées, adénopathies, méningoencéphalite, exanthème fugace, mais il n'y en a parfois aucun. L'émergence de la fièvre des tranchées « urbaine » dans la population sans abri a été confirmée par plusieurs études : aux États-Unis à Seattle en 1996 où 25 % des SDF testés pour la sérologie à *Bartonella quintana* sont positifs versus 2 % chez les contrôles [28] ; en France, à Paris en 1997, où la séroprévalence pour *Bartonella quintana* chez des patients SDF consultant en dermatologie était de plus de 50 % dans une étude portant sur 57 sujets [29]. La positivité de la sérologie était corrélée à la durée de la vie dans la rue et au nombre d'épisodes d'infestation. À Marseille en 1997, 15 % des 71 patients sans domicile avaient des hémocultures positives à *Bartonella quintana* et 30 % un titre élevé d'anticorps, soit un total de 24 % d'infection récente [27]. Cette infection à *Bartonella quintana* est, en outre, responsable d'endocardites dans cette population cible de SDF alcooliques [30, 31].

Le typhus épidémique ou typhus exanthématique est dû à *Rickettsia prowazekii*, bacille à Gram négatif transmis à l'homme par le pou de corps. Le typhus épidémique a été responsable du décès de millions de personnes pendant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Il a refait son apparition dans les années 1990 en Éthiopie, au Niger, au Pérou. Une épidémie dramatique est rapportée dans les années 1995-1997 au Burundi, touchant initialement une centaine de prisonniers, puis s'étendant ensuite à quelques 45 000 personnes réfugiées [32]. Quelques cas épidémiques ont aussi été rapportés en ex-Union soviétique à quelques centaines de kilomètres de Moscou en 1997 [33]. Les symptômes associent une fièvre élevée, des céphalées, une confusion mentale, un exanthème plus au moins purpurique, parfois une toux et de signes digestifs. Des résurgences tardives de typhus sont possibles (maladie de Brill-Zinsser).

La fièvre récurrente cosmopolite est due à un spirochète du genre *Borrelia recurrentis* responsable d'épidémies dévastatrices en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud au XX<sup>e</sup> siècle. Des épidémies persistent dans les pays comme l'Éthiopie et le Soudan [34]. La surveillance de l'infection éventuelle du pou de corps par ces différents agents pathogènes est intéressante pour prévoir le risque d'épidémie, notamment dans les camps de réfugiés [1].

Une séroprévalence élevée pour *Borrelia recurrentis* et *Rickettsia prowazekii* a récemment été retrouvée dans une population de SDF à Marseille [35].

## Diagnostic

Le prurit est le symptôme majeur, le plus souvent intense et généralisé. Il est secondaire à la réaction d'hypersensibilité de l'hôte à la piqure. En fonction du délai de consultation, on

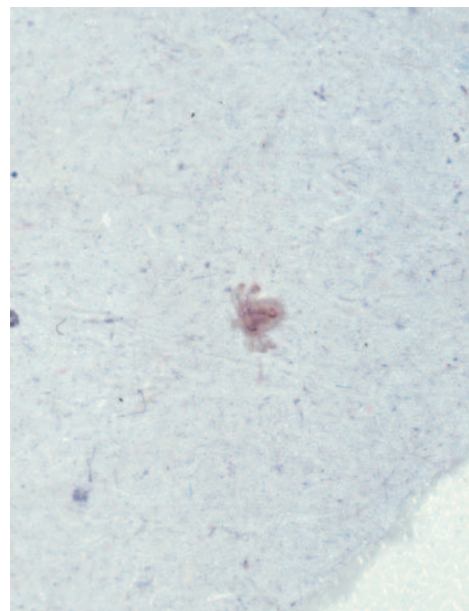


**Figure 4.** Pédiculose corporelle négligée : mélanodermie « des vagabonds ».



**Figure 5.** Pédiculose corporelle : lentes et poux dans les coutures des vêtements.

observe plusieurs tableaux cliniques qui restent toutefois assez peu spécifiques. Quand l'infestation est encore récente, on constate de multiples papules de prurigo auxquelles s'ajoutent rapidement d'importantes lésions de grattage. Lorsque l'infestation est massive et/ou prolongée, on observe un tégument lichénifié, excorié alternant des zones cicatricielles et hyperpigmentées : c'est la « mélanodermie des vagabonds » (Fig. 4). Les lésions prédominent sur les régions couvertes, le tronc et les emmanchures postérieures. Les extrémités sont épargnées, à la différence de la gale. La surinfection bactérienne est fréquente, elle réalise un tableau d'impétigo puis d'ecthyma. La recherche et la mise en évidence de poux et de lentes dans les vêtements, particulièrement dans les coutures, permet le diagnostic de pédiculose corporelle (Fig. 5). Chez un patient consultant pour un prurit généralisé à prédominance nocturne, si l'infestation



**Figure 6.** *Pthirus pubis*.

est récente et les vêtements propres, le diagnostic peut être difficile avec une gale. De fait, un certain nombre des patients sont co-infectés [35, 36].

### Traitement

En cas de pédiculose corporelle, la désinfection de la literie et des vêtements est primordiale. Elle est suffisante pour certains auteurs, associée à une douche et au lavage au savon. En effet, les poux comme leurs œufs résident exclusivement dans les vêtements. Quand les vêtements sont très infestés, la désinfection est illusoire et le change complet est préférable. Les poux comme les œufs ne survivent pas à une température de 65 °C pendant 15 à 30 minutes. Pour la literie et les sacs de couchage, c'est un spray antiparasitaire du commerce qui est utilisé. Pour d'autres, cette désinfection externe doit être associée à l'application cutanée de perméthrine 5 % pendant environ 10 heures dans l'idée de tuer jusqu'au dernier pou par exemple en cas d'épidémie dans les camps de réfugiés. Enfin, d'autres appliquent une solution de benzoate de benzyle après la douche pour traiter une gale éventuellement associée. Le lindane n'est plus utilisé compte tenu des résistances rapportées, de la surface importante à traiter avec son risque d'absorption percutanée sur peau lésée et donc de neurotoxicité potentielle. Le dépistage d'une pédiculose du cuir chevelu doit être réalisé : elle doit être traitée de manière concomitante. Une surinfection bactérienne éventuelle sera traitée par soins locaux et antibiothérapie orale ayant un spectre d'activité bactérienne contre les cocci à Gram positif. En cas d'épidémie, l'utilisation d'insecticides est nécessaire pour décontaminer l'environnement. En cas de fièvre des tranchées ou de typhus, les cyclines à la posologie de 200 mg/j pendant 15 jours peuvent être utilisées (en cas d'endocardite, un avis spécialisé est nécessaire).

### Pédiculose pubienne

#### Parasitologie

*Pthirus pubis*, le pou pubien ou « morpion » a une morphologie et un habitat différents. Il est plus trapu, de plus petite taille et a un aspect de crabe d'où sa dénomination anglaise de « crab louse » (Fig. 6). Il possède de puissantes griffes lui permettant de se fixer aux poils. Elles sont adaptées à la préhension de poils de diamètre important. Il vit plaqué sur la peau de son hôte, une pièce buccale enfoncée dans le derme, dans un capillaire où il se nourrit pendant un temps prolongé. Il est beaucoup moins mobile. Les larves éclosent après 1 semaine et deviennent adultes en 15 jours environ. Une femelle pond environ 40 œufs dans une vie moyenne de 3 semaines. La survie en dehors de





**Figure 7.** Morpions et lentes.

l'hôte humain n'excède pas 3 jours [2]. Il vit habituellement sur les poils du pubis et les poils adjacents : inguinaux, cuisses, abdominaux et même thoraciques. Il peut toutefois de façon non exceptionnelle établir aussi son habitat sur les poils axillaires, la moustache, la barbe, les cils et les sourcils. L'atteinte du cuir chevelu est décrite mais reste exceptionnelle, l'écartement des cheveux étant trop faible, il n'est pas adapté à l'écartement des pinces situées de chaque côté du thorax du parasite [1].

### Épidémiologie

Le pou du pubis est cosmopolite. La transmission est en général directe, par contacts sexuels. C'est à ce titre une infection sexuellement transmissible (IST). La co-infection à une autre IST est fréquente [37] et en impose donc la recherche. Si l'usage du préservatif ne protège pas de l'infestation, il n'y a pas de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par le pou pubien. Une transmission non sexuelle est actuellement admise. Elle a été montrée chez les personnes sans domicile fixe où elle est volontiers profuse, touchant aussi le dos, le cuir chevelu [2]. Chez l'enfant, la transmission est possible par des contacts intimes mais non sexuels par un parent infesté. Toutefois, la présence de ce type de pou chez un enfant doit faire évoquer l'éventualité de sévices sexuels. Il est désormais possible, dans un but médical, d'authentifier le patrimoine génétique de l'individu à partir du sang ingéré dans le tube digestif du pou du pubis [38]. La contamination indirecte est théoriquement possible par les serviettes ou la literie.

### Diagnostic

Le diagnostic est facile chez l'adulte. Le prurit pubien est le symptôme principal. L'examen clinique, aidé d'une loupe, révèle la présence du parasite à l'œil nu et des lentes accrochées aux poils pubiens (Fig. 7). Parfois s'y ajoutent des lésions de grattage ou une folliculite de surinfection. Toutes les zones pileuses doivent être contrôlées, les localisations ectopiques étant possibles (Fig. 8). Les partenaires sexuels doivent être examinés et un bilan d'infection sexuellement transmissible proposé (VIH, syphilis, hépatite B, *Chlamydiae*, gonocoque, *Trichomonas*, etc.).

Chez le jeune enfant et le nourrisson, le diagnostic peut être difficile devant une blépharite isolée. Un interrogatoire et un examen clinique à la recherche d'un abus sexuel sont indispensables même si cette éventualité n'est pas la situation la plus fréquente. Dans tous les cas, les sujets contacts proches de l'enfant doivent être examinés.

### Traitement

La pédiculose du pubis nécessite un traitement du patient et du(des) partenaire(s) sexuel(s). Les insecticides et les protocoles d'application utilisés pour la pédiculose du cuir chevelu constituent la base du traitement de la pédiculose pubienne [39].

L'indication de la plupart des préparations antipoux disponibles en France est limitée à la pédiculose du cuir chevelu, sauf



**Figure 8.** Morpions et lentes thoraciques.

une lotion à base de pyrèthre et de butoxyde de pipéronyle (Spray-Pax®) spécifiquement indiquée pour la pédiculose pubienne dans la monographie du dictionnaire Vidal® 2005. Trois autres portent l'indication plus générale de « pédiculoses » : une à base de malathion (Prioderm®), une à base de pyrèthrine de synthèse (Item®), associée au butoxyde de pipéronyle (Pyreflor®). Il est préférable de traiter l'ensemble des zones pileuses du tronc et des cuisses. Le traitement peut être difficile chez les individus poilus très infestés au-delà des zones péripubiennes. Le rasage des poils est nécessaire en cas de lentes abondantes, en fonctions des zones atteintes et de l'acceptation du patient. Les vêtements et la literie sont lavés à 60 °C. Le traitement par ivermectine per os a été utilisé dans des séries ouvertes avec une réponse favorable quasi constante en administrant une seconde prise à j7 car la molécule n'est pas active sur les lentes et n'a qu'une demi-vie de 16 heures [40].

Les IST associées dépistées doivent être traitées. Dans tous les cas, la surinfection éventuelle est traitée localement par antiseptique et/ou antibiotique, si nécessaire par voie générale.

L'atteinte ciliaire peut être traitée par une crème à la perméthrine à 1 % ou même par de la vaseline simple (qui étouffe le pou).

## ■ Gale

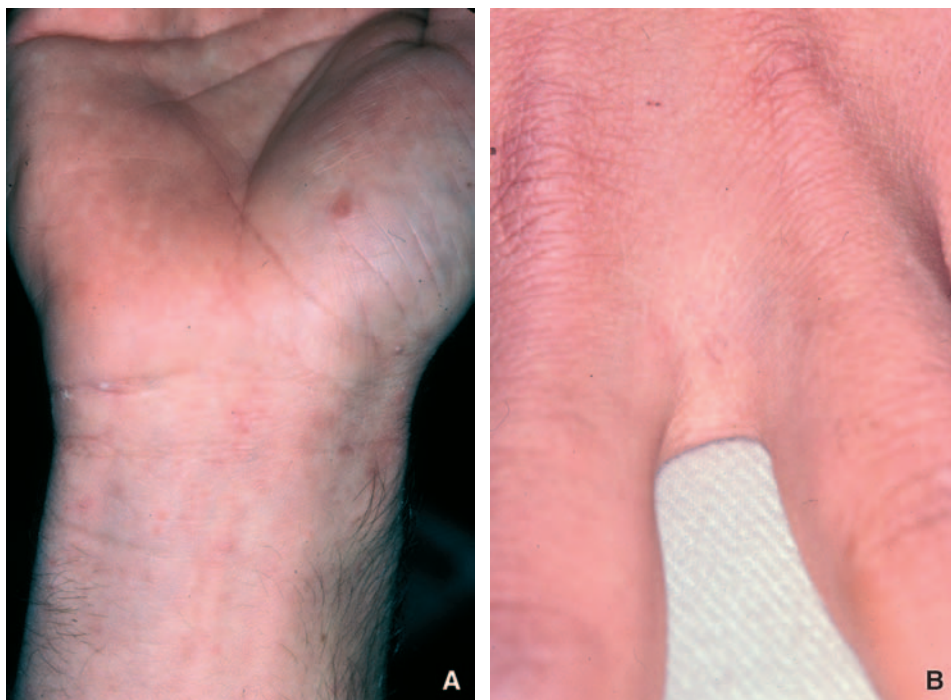
### Parasitologie

La gale est une parasitose cutanée commune et cosmopolite due à un acarien, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, parasite humain obligatoire. Le sarcopte n'est pas visible à l'œil nu. Après la fécondation, la femelle creuse un sillon dans la couche cornée de l'épiderme et pond ses œufs. La femelle est alors gravide pour le restant de sa vie et pond approximativement trois à cinq œufs par jour pendant une durée de vie de 1 à 2 mois. Chaque œuf va éclore, donnant une larve qui va subir plusieurs mues et métamorphoses pour donner une nymphe puis un adulte en 20 jours. Les sarcoptes ont des préférences pour certains sites et évitent les zones pileuses. Le nombre de parasites femelles dans une gale classique est de 5 à 15. Il peut atteindre plusieurs centaines et même plusieurs milliers, voire millions dans les formes profuses. Le sarcopte adulte ne survit pas plus de 1 à 2 jours en dehors de son hôte à température ambiante. Une hygrométrie élevée et une température basse (de 20 °C) favorisent sa survie qui peut alors atteindre 5 jours. Il est détruit en quelques minutes à une température de 55 °C. En revanche, les œufs peuvent vivre 10 jours en dehors de l'hôte, mais l'infestation résulte de la transmission de femelle adulte et très rarement de formes parasitaires immatures.

### Épidémiologie

Le nombre d'individus infestés dans le monde est estimé à 300 millions (il est probablement surestimé). L'infection est



**Figure 9.****A, B.** Gale : sillons et vésicules perlées.

ubiquitaire et touche tous les individus sans distinction de sexe ni d'ethnie [41, 42]. La dissémination du parasite est favorisée par la vie en collectivité, le facteur de risque de transmission est la cohabitation d'un grand nombre de personnes dans un espace restreint. La maladie est endémique dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux [2, 43]. Dans certains pays comme l'Inde ou le Bangladesh, la prévalence de la gale chez les enfants a pu atteindre 100 % dans certaines études [44]. Dans les pays tropicaux, la surinfection cutanée est fréquemment responsable d'une glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique [43]. Elle est retrouvée jusqu'à 56 % de la population pédiatrique d'un service de Dakar [45]. Dans les îles Solomon, un programme de lutte contre l'endémie de gale a permis de réduire la prévalence de la gale de 25 % à 1 % en diminuant parallèlement significativement les surinfections cutanées streptococciques et la proportion d'enfants atteints d'hématurie [46]. Dans les pays du Nord, la gale sévit sous forme d'épidémie dans les institutions (maisons de retraite, hôpitaux, prisons, etc.) et chez les individus en situation de précarité sociale [25, 35]. Les petites épidémies familiales sont de plus en plus fréquemment observées. Le retard à la consultation favorise ensuite la diffusion de l'infestation. La transmission scolaire est inhabituelle.

Dans sa forme commune, la gale est essentiellement transmise par contact humain direct « peau contre peau », le plus souvent au sein d'un couple ou d'une famille. À ce titre, elle est reconnue comme une maladie sexuellement transmissible. Beaucoup plus rarement, la contamination est indirecte en raison de la possible survie du parasite quelques heures en dehors de son hôte, par contact avec le linge ou surtout de la literie.

La forme profuse de la gale touche préférentiellement les patients âgés et/ou immunodéprimés. Dans les pays où le virus HTLV-1 a une forte prévalence, la gale hyperkératosique généralisée est un marqueur de l'infection [47]. La contagiosité de ces formes profuses de gale est extrême, notamment pour le personnel médical et paramédical puisque le patient est porteur de milliers de parasites. En France, la gale est un problème fréquent dans les centres de long séjour et les maisons de retraite. Une enquête épidémiologique transversale a évalué la prévalence de la gale à 6,6 % pour les maisons de retraite et à 14 % pour les établissements de long séjour en 1996. Le personnel soignant est aussi contaminé et les épidémies persistent longtemps [48]. Au Canada, une autre étude souligne la fréquence du problème puisque 20 % des 130 institutions interrogées par questionnaire indiquaient qu'elles avaient été

confrontées à la gale sur une période de 1 an [49]. La gale est d'ailleurs reconnue comme maladie professionnelle.

## Manifestations cliniques

### Gale commune

L'incubation de la gale de l'adulte est de 2 à 3 semaines, réduite à quelques jours en cas de réinfestation. Le prurit généralisé, parfois intense, à recrudescence nocturne en est le signe majeur. La notion de contagé et de prurit familial est un élément très évocateur. La topographie du prurit est caractéristique : espaces interdigitaux dorsaux des mains, face antérieure des poignets, zone axillaires antérieures, fesses, aréoles mammaires chez la femme et organes génitaux chez l'homme. Le dos, le cou et le visage sont en règle épargnés mais le cuir chevelu peut être colonisé par le parasite. Les lésions spécifiques de gale sont les sillons, les vésicules perlées et les nodules scabieux. Ils peuvent manquer ou être masquées par les lésions de grattage. Les sillons (Fig. 9) et les vésicules perlées se recherchent particulièrement dans les espaces interdigitaux et sur les poignets. Les nodules scabieux (Fig. 10) sont rouge-brun cuivré et infiltrés à la palpation. Ils siègent avec prédilection sur les organes génitaux masculins et dans les plis axillaires. Les lésions secondaires non spécifiques sont fréquentes et masquent les lésions spécifiques : stries de grattage, micropapules exco-riées, eczématisation, impétiginisation. Il faut alors savoir penser à la gale. Dans la gale eczématisée, le diagnostic peut être difficile parce que les lésions secondaires sont au premier plan. La présentation clinique est celle de lésions eczématiformes plus ou moins étendues, épargnant la face. Un eczéma récent chez un patient sans antécédent, l'atteinte des espaces interdigitaux et des poignets, le contexte épidémique, la recrudescence nocturne du prurit aident à évoquer le diagnostic. Parfois, c'est la surinfection cutanée qui est au premier plan, mais tout impétigo chez l'adulte est secondaire à une dermatose sous-jacente. Si les signes spécifiques de gale sont masqués à la première consultation et en l'absence de contexte épidémiologique évocateur, il faut savoir revoir le patient après le traitement antibiotique et rechercher à nouveau par l'interrogatoire et l'examen clinique les signes en faveur d'une gale éventuelle. Parfois c'est une gale « invisible » (gale des « gens propres »). Le patient consulte pour un prurit récent notable sans lésion cutanée. C'est la notion d'un prurit conjugal et/ou familial ou



**Figure 10.**  
**A, B.** Nodules scabieux génitaux et axillaires.



**Figure 11.** Gale du nourrisson : lésions plantaires vésiculeuses.

un contexte épidémique associé à un prurit généralisé à recrudescence nocturne qui permettent, là encore, d'évoquer le diagnostic.

La sémiologie peut varier selon l'âge et le terrain.

#### Chez le nourrisson

Le prurit se traduit par une agitation et des mouvements de contorsion pour se frotter. Les lésions vésiculeuses palmoplantaires sont fréquentes et caractéristiques (Fig. 11). Les sillons sont inconstants. L'atteinte du visage est possible, contrairement à la gale commune de l'adulte. Les nodules scabieux de 5 à 10 mm de diamètre et rouge-brun cuivrés sont fréquents. Ils se



**Figure 12.** Kératoderme palmaire au cours d'une gale croûteuse.

localisent particulièrement à cet âge et chez les jeunes enfants dans les régions axillaires ou inguinogénitales. Leur évolution vers la régression est longue allant jusqu'à plusieurs mois après la guérison de la gale. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type granulome à des antigènes persistants de sarcoptes morts. L'anatomopathologie, en général inutile pour le diagnostic, montrerait un infiltrat à prédominance lymphocytaire avec un contingent d'histiocytes dont certaines atypies nucléaires ont, dans certains cas, orienté à tort vers une histiocytose langerhansienne ou un lymphome. Après l'âge de 2 ans, le tableau clinique se rapproche de celui de l'adulte.

Le diagnostic différentiel principal devant des vésicules palmoplantaires est l'acropustulose infantile qui parfois succède à une authentique gale traitée efficacement. Il s'agit d'une éruption vésiculopustuleuse palmoplantaire prurigineuse, dont le cytodagnostic retrouve des polynucléaires éosinophiles, le prélèvement parasitologique à la recherche de sarcopte est négatif.

#### Chez le sujet âgé

La gale atteint fréquemment les patients âgés qui vivent en maison de retraite ou en long séjour. Le diagnostic est souvent tardif car le prurit est considéré longtemps comme d'une autre origine : médicamenteuse, xérose, eczéma, etc., ou parce qu'il n'est pas exprimé par des patients détériorés ou grabataires. De fait, la gale est volontiers profuse. La présentation est atypique avec une atteinte du dos et du cuir chevelu fréquente et des lésions érythémateuses eczématiformes éparées. L'examen parasitologique cutané trop rarement réalisé est une aide précieuse au diagnostic dans cette forme atypique. Ce n'est souvent qu'au moment où le phénomène devient épidémique et/ou atteint le personnel que le diagnostic de gale est évoqué. En cas de diagnostic d'un cas index, une enquête épidémiologique est toujours indispensable, notamment à la recherche d'un cas de gale profuse qui nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique.

Des formes bulleuses mimant une pemphigoïde bulleuse ont été rapportées.

#### Gale hyperkératosique

C'est une forme rare de gale profuse. Elle s'observe volontiers chez les patients immunodéprimés (traitement immunosuppresseur, infection VIH, HTLV-1) ou ayant un handicap mental. Parfois elle fait suite à un traitement dermocorticoïde prolongé prescrit pour une authentique dermatose ou prescrit à tort pour un diagnostic erroné d'eczéma (ou de prurigo) alors qu'il s'agissait d'une gale eczématisée [44]. La prolifération parasitaire est considérable, responsable d'une contagiosité extrême et de difficultés thérapeutiques. Le prurit peut être discret, voire absent. Cette forme de gale est suspectée devant une érythrodermie prurigineuse avec hyperkératose palmoplantaire « farineuse » (Fig. 12). L'atteinte du dos, du visage et du cuir chevelu est fréquente. La gale peut simuler alors diverses dermatoses squameuses comme le psoriasis, la dermite séborrhéique ou une toxidermie. Les lésions se limitent parfois aux seules extrémités (Fig. 13). Ces formes de gales localisées sont décrites non seulement chez des patients sous immunosuppresseurs par voie

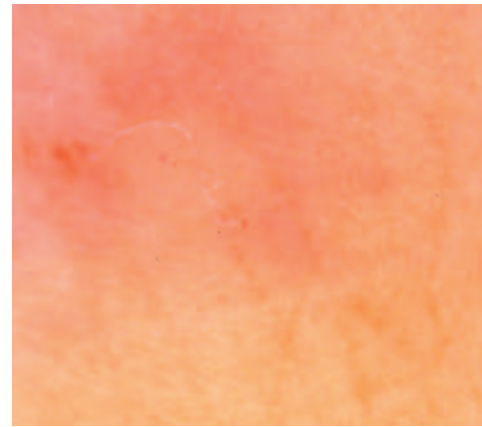


**Figure 13.** Gale croûteuse localisée.

générale mais également chez des patients traités par dermocorticoïdes locaux [44]. Chez le patient VIH positif, la gale profuse est d'autant plus fréquente que le chiffre de lymphocytes CD4 est bas.

## Diagnostic parasitologique

Le diagnostic de gale est essentiellement clinique (Fig. 14) : les caractéristiques du prurit, la topographie des lésions et le contexte épidémique forment la base du diagnostic de la gale commune. Dans les formes cliniques atypiques (gale profuse hyperkératosique, formes du nourrisson et du sujet âgé), l'examen parasitologique peut aider au diagnostic. Toutefois, la technique est très « opérateur-dépendant » : la sensibilité de l'examen est mauvaise avec de nombreux faux négatifs surtout dans les gales communes paucilésionnelles des « gens propres ». Un prélèvement parasitologique négatif permet donc d'exclure une gale profuse mais pas une gale commune. L'examen parasitologique consiste à repérer puis à gratter les sillons et/ou les nodules scabieux à l'aide d'une curette ou d'un vaccinostyle. Les sérosités et les squames prélevées sont aussitôt déposées entre lame et lamelle et examinées au microscope à l'état frais. L'examen peut ainsi visualiser le sarcopte, ses œufs ou ses larves sous microscope à faible grossissement.

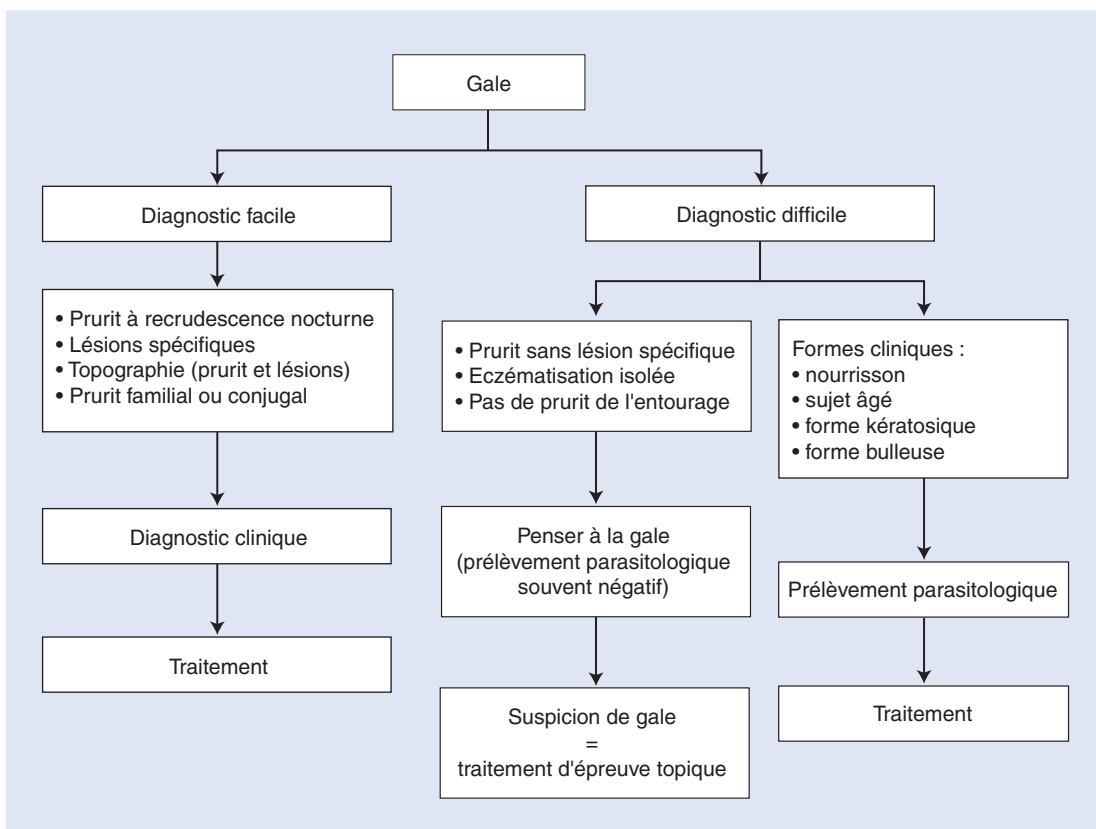


**Figure 15.** Sarcopte visualisé en dermoscopie standard (× 10) : aspect caractéristique en accent circonflexe à l'extrémité d'un sillon.

Une méthode de repérage in vivo des sarcoptes par microscope à épiluminescence (vidéomatériel grossissant de × 25 à × 100) a été proposée par Argenziano [50]. Le sarcopte est repéré au sein du sillon sous la forme d'un petit triangle foncé dont la base se prolonge par un segment linéaire dû à la présence de bulles d'air. Cette technique permet un diagnostic parasitologique rapide in vivo indolore pour le patient.

La dermoscopie standard (grossissement × 10) s'est révélée aussi performante que le prélèvement parasitologique dans une étude prospective récente comparant les deux techniques et portant sur 238 patients atteints de gale [51]. Le sarcopte ainsi visualisé apparaît comme un accent circonflexe caractéristique (Fig. 15).

L'emploi de punch à biopsie de 2 mm pour la recherche de sarcopte a été proposé chez cinq nourrissons dont la technique par grattage au bistouri s'était révélée infructueuse. La mise en évidence du parasite par cette méthode réalisée sans anesthésie locale a été concluante dans quatre cas sur cinq. Elle n'a pas sa place actuellement.



**Figure 14.** Arbre décisionnel. Diagnostic de gale.



## Traitement

Il a fait l'objet de recommandations récentes du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [52].

### Classes pharmacologiques disponibles

Le traitement de la gale humaine par scabicide topique a été le seul type de traitement disponible jusqu'à ces dernières années [4]. Les scabicides topiques sont directement neurotoxiques pour le système nerveux des parasites, de leurs larves et de leurs œufs. En France, les scabicides topiques à usage humain n'ont pas le statut de médicament alors qu'ils sont sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ils ne sont pas remboursables par la Sécurité sociale.

Le traitement de référence est variable selon le pays utilisateur. En France, c'est le benzoate de benzyle. Il est utilisé comme scabicide depuis les années 1930. Il est recommandé par l'OMS en lotion à 25 %. Le produit commercialisé disponible en France est l'Ascabiol® lotion dosée à 10 % et additionnée de sulfiram. Il n'existe pas de donnée publiée relative à l'efficacité de ce dosage et de cette association. Une irritation cutanée locale avec parfois un eczéma de contact sont fréquemment observés. Aux États-Unis et dans les pays anglo-saxons, le traitement de référence est un pyréthrinoloïde de synthèse, la perméthrine en crème à 5 %. Efficace et bien tolérée, elle est citée comme traitement de référence par l'OMS et le Center of Diseases Control (CDC) d'Atlanta [53, 54]. Il n'en existe pas de préparation disponible en France. Les pyréthrinoloïdes de synthèse sont représentés en France essentiellement par l'esdépallétrine synergisée par le butoxyde de pipéronyle (Spregal® lotion). Le lindane reste utilisé surtout en raison de son coût peu élevé mais sa neurotoxicité potentielle et l'apparition de résistances en font un scabicide moins attractif dans les pays riches. En effet, l'absorption percutanée du lindane expose à une toxicité neurologique lorsqu'il est appliqué sur des grandes surfaces, sur une peau lésée avec une susceptibilité particulière chez l'enfant [55]. L'OMS a retiré le lindane de la liste des médicaments essentiels en 1992 en raison de cette toxicité et les préparations à base de lindane ont été retirées du marché britannique. En France, il ne reste plus qu'une seule spécialité disponible de lindane (Elenol® crème), le Scabecid® crème et l'Aphitria® poudre n'étant plus commercialisés. Le crotamiton (Eurax®) a une action acaricide mais sans doute inférieure aux autres produits disponibles ; il est bien toléré.

Le soufre est un des traitements les plus anciens utilisé dans de nombreuses régions du monde en pommade de 5 à 20 % car il est bon marché.

### Efficacité

Lors de leur mise sur le marché il y a plusieurs décennies, les topiques scabicides n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques rigoureux. Une synthèse méthodique des essais cliniques portant sur le traitement de la gale a été conduite par le réseau Cochrane, afin d'évaluer et de comparer divers traitements [56]. Sur 44 essais publiés, les auteurs ont retenu 13 essais randomisés répondant à des critères méthodologiques corrects prédéfinis dans la gale commune. La perméthrine à 5 % est apparue plus efficace que le lindane à 1 % et le crotamiton dans respectivement deux essais chacun. Aucun essai n'a comparé la perméthrine au benzoate de benzyle. Un essai benzoate de benzyle versus pommade soufrée n'a pas montré de différence significative entre les deux traitements. Cependant, l'hétérogénéité des essais ne permet pas de comparer de façon valable l'efficacité des différents traitements.

### Mode d'emploi

L'Ascabiol® lotion est prescrit en application unique ou renouvelée 10 minutes plus tard après un bain tiède sur une peau encore humide sur l'ensemble du tégument, sauf le visage dans la gale commune. Malgré le RCP version dictionnaire Vidal® 2005 qui indique le contraire, le produit doit être appliqué sur le cuir chevelu. En effet, plusieurs études récentes ont montré que l'absence de traitement du cuir chevelu, chez

l'enfant comme chez l'adulte pouvait être source d'échec thérapeutique même dans la gale commune. Le produit est laissé en place 24 heures (12 heures seulement chez l'enfant de moins de 2 ans et la femme enceinte) puis rincé par lavage. Certains auteurs recommandent deux applications à 24 heures d'intervalle le premier bain n'étant autorisé que 24 heures après la seconde application [53, 57].

La pyréthrine disponible en France pour la gale est le Spré-gal® sous forme d'aérosol. Le produit est appliqué une seule fois par pulvérisation dans une pièce aérée en évitant le visage puis rincé par lavage à l'eau 12 heures après. L'efficacité de ce traitement semble moindre aux prescripteurs que celle du benzoate de benzyle. Ce produit est contre-indiqué chez le sujet asthmatique et chez les enfants aux antécédents de bronchiolite en raison du risque de bronchospasme. Cette contre-indication concerne autant le sujet traité que la personne appliquant le produit.

Le lindane (Elenol® crème) nécessite une seule application de 24 heures sur une peau sèche (12 heures chez l'enfant de moins de 2 ans). Il semble moins irritant que le benzoate de benzyle mais sa toxicité neurologique potentielle et la survenue de résistance en a fait un traitement de seconde intention, uniquement disponible sur ordonnance en France. Selon l'OMS, le lindane est contre-indiqué en dessous de 10 ans. Durant la grossesse et l'allaitement, il est contre-indiqué par l'OMS et aux États-Unis.

Le crotamiton (Eurax®), appliqué pendant 24 heures, 2 jours de suite, est moins efficace et pourrait être surtout utile dans les nodules scabieux de l'enfant.

### Modalités pratiques

Le traitement est triple : il concerne le malade, son entourage proche ainsi que la désinfection de la literie et des vêtements portés depuis 1 semaine.

L'individu atteint et son entourage proche même asymptomatique sont traités simultanément. Il faut soigneusement interroger le patient sur la chaîne de contamination et n'oublier aucun sujet contact intime. Les vêtements et les draps sont décontaminés par un simple lavage en machine à 60 °C, l'application d'insecticide (Apar® aérosol) est réservée au matelas et au linge non lavable ou lavable uniquement à des températures trop basses. Là encore, il faut éviter les formes en aérosol en présence d'un sujet ayant de l'asthme.

Toutes les régions du corps sont badigeonnées sans négliger les paumes, les plantes, les organes génitaux. Les muqueuses doivent être respectées. La description récente de rechutes liées à l'atteinte persistante du cuir chevelu incite à le traiter désormais systématiquement. Le visage doit également être traité dans les formes de gale profuse, chez le nourrisson et le petit enfant en protégeant les yeux et la bouche. Les mains des « suceurs de pouce » sont bandées pour éviter l'ingestion accidentelle.

Les modalités du traitement de la gale commune varient dans certaines situations particulières :

- chez le nourrisson, on peut utiliser une application unique de benzoate de benzyle pendant 6 à 12 heures maximum, soit de produit pur, soit du produit éventuellement dilué dans 2 ou 3 volumes d'eau. Le lindane est contre-indiqué à cet âge. Le Spré-gal® est utilisable. Il faut traiter le visage et le cuir chevelu ;
- chez l'enfant de moins de 2 ans : une application de benzoate de benzyle à rincer après 12 heures. Certains auteurs renouvellent éventuellement l'application sur les zones les plus atteintes. Le lindane est à éviter, le Spregal® est utilisable. Il faut traiter le visage et le cuir chevelu ;
- chez la femme enceinte, l'effet tératogène supposé du lindane fait déconseiller son utilisation. Les pyréthrinoloïdes sont utilisables de même que le benzoate de benzyle sans dépasser 12 heures d'application selon le Vidal® 2005. Pourtant, le British National Formulary ne recommande pas une réduction de la durée d'application chez la femme enceinte [57].

Dans la gale impétiginisée, une antibiothérapie orale doit être prescrite préalablement (pénicilline M, céphalosporine de première génération ou synergistines) pendant 6 jours. Elle doit

précéder l'application du produit scabicide pour favoriser sa tolérance et diminuer les risques d'absorption percutanée. La recherche d'une protéinurie à la bandelette après 3 semaines est souhaitable chez l'enfant (glomérulonéphrite aiguë [GNA] poststreptococcique).

Dans la gale eczématisée, l'application d'émollients doit être préférée aux dermocorticoïdes. La mise à disposition d'un traitement per os (ivermectine) rend cette situation plus facile à traiter désormais.

Pour les épidémies de gale en collectivité : l'ivermectine trouve ici une de ses meilleures indications (cf. infra). Une déclaration du cas dans l'établissement de provenance est indispensable avec mise en place d'une stratégie de prise en charge de la collectivité par le médecin traitant, le responsable de l'établissement et les autorités sanitaires [52]. Les cas de gale profuses doivent être détectés et confirmés si possible par le prélèvement parasitologique. En fonction du nombre et de la dissémination des cas dans la collectivité et de l'existence de formes profuses ou hyperkératosiques de gale, on traitera au minimum toutes les personnes en contact avec le malade et au maximum toutes les personnes vivant, travaillant ou visitant l'institution et le cas échéant leur propre entourage, en privilégiant le traitement per os.

Les cas de gale profuse seront isolés (hospitalisation en général nécessaire) et recevront conjointement au moins deux applications de scabicide topique et une cure d'ivermectine [52].

Dans la gale hyperkératosique : l'hospitalisation en milieu spécialisé dermatologique avec isolement est indispensable. Les applications de scabicides sont répétées autant que nécessaire et que la tolérance cutanée le permet. L'application concerne tout le tégument y compris le visage et les ongles qui sont des sanctuaires de sarcoptes. Les ongles sont coupés puis brossés avec l'antiscabieux. L'hyperkératose est traitée par de la vaseline salicylée, au minimum à 10 %. Ce traitement topique est associé à des doses répétées d'ivermectine qui est une indication de choix dans cette situation [52]. La guérison est obtenue après une durée moyenne de 3 semaines de traitement. La définition des sujets contacts à traiter doit être large en raison de la très forte contagiosité.

Pour les nodules postscabieux, le crotamiton (Eurax®) trouve là sa meilleure indication.

La persistance d'un prurit après traitement antiscabieux doit faire évoquer une réaction d'irritation ou allergique, une recontamination, un traitement insuffisant ou mal réalisé, une résistance à l'insecticide utilisé, un prurit psychogène ou parfois une autre cause dermatologique masquée par la gale.

## “ Mise au point

### Causes de prurit postscabieux (après 15 jours)

Traitement topique : irritation cutanée, eczéma de contact.

Réinfestation précoce : sujet contact non traité, cuir chevelu non traité.

Traitement insuffisant : défaut de compréhension – temps de pose non respecté (lavage des mains), erreur de désinfection du linge et de la literie –, durée d'application trop brève (nourrisson, femme enceinte), gale profuse (traitements non répétés), résistance au traitement.

Prurit psychogène (acarophobie).

Dans la pratique, il est très fréquent que les patients aient, par erreur ou incompréhension, rincé le produit en se lavant les mains pendant la durée supposée de l'application. La mention sur l'ordonnance « ne pas toucher l'eau pendant 24 h » et « en cas de lavage de main, réappliquer immédiatement le produit » semble à ce titre indispensable. Toutefois, le prurit peut persister pendant environ 2 semaines après un traitement antiscabieux topique bien conduit.

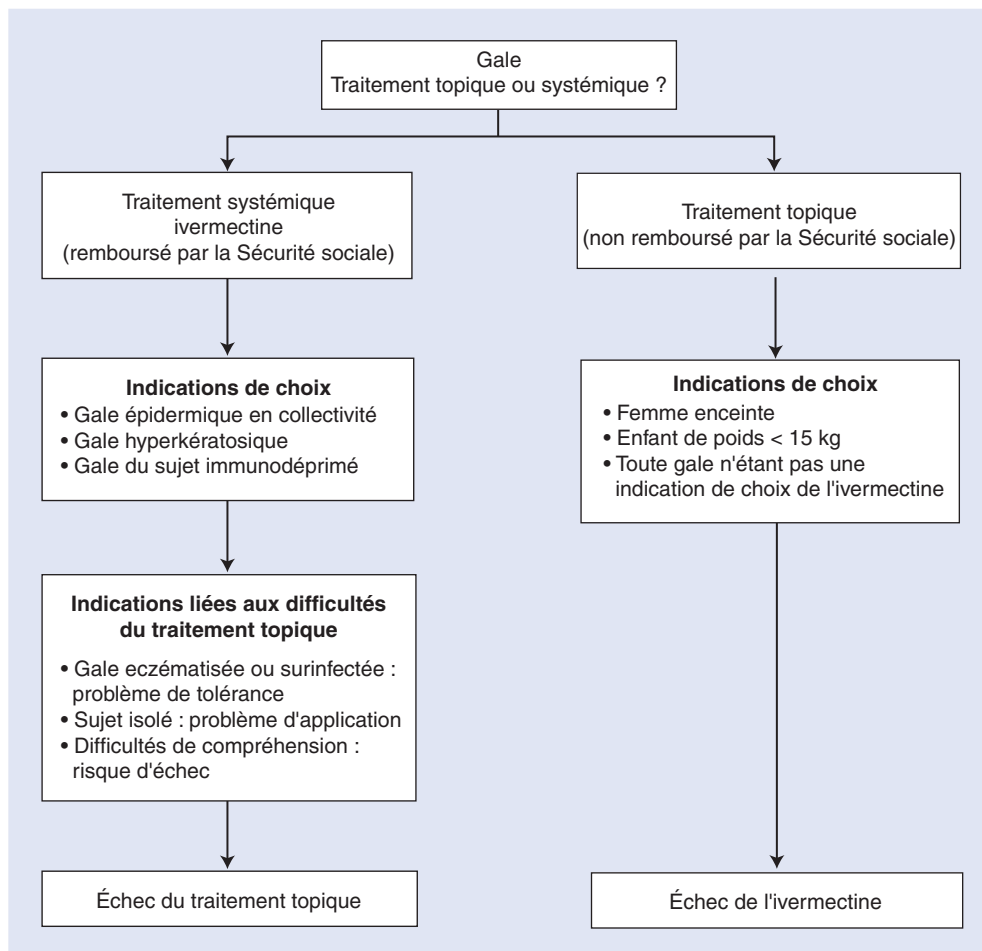
## Traitement par voie orale : ivermectine

### Pharmacologie

L'ivermectine est une lactone macrocyclique semi-synthétique dérivée de *Streptomyces avermitilis*. Son spectre d'activité antiparasitaire est extrêmement large, à la fois sur de nombreux nématodes et arthropodes. Elle est notamment active sur les agents de l'onchocercose, de la loase, des filarioses lymphatiques, de l'anguillulose, de l'ascaridiase, de la dirofilariose du chien et de la gale aussi bien chez l'homme que chez l'animal. L'ivermectine est composée de l'association de deux avermectines modifiées dont le mode d'action est le blocage de la neurotransmission glutamate ou gamma aminobutyrique dépendantes provoquant la paralysie et le décès du parasite. Chez le mammifère et donc l'homme, ces récepteurs et neurotransmetteurs sont confinés au système nerveux central (SNC), mais la molécule ne traverse pas la barrière neuroméningée. Cette molécule a été largement employée dans plus de 30 pays dans l'onchocercose et la filariose, et on estime que plus de 60 millions de personnes ont bénéficié de cette molécule dans le monde depuis 1988 sans effets secondaires notables sauf la réaction de Mazotti attribuée à la lyse brutale d'une grande quantité de microfaires. Les effets secondaires rares et bénins sont les suivants : gastro-intestinaux (douleur abdominale : 1 %, anorexie : 1 %, diarrhée : 1,5 %, nausée : 1 %, vomissements : 1 %), neurologiques (fatigue : 3 %, somnolence : 1 %, vertige : 1 %, tremblement : 1 %) et dermatologiques (prurit : 3 %, rash : 1 %, urticaire : 1 %) qui régressent en 48 heures. L'hypothèse d'une surmortalité liée à l'emploi de l'ivermectine dans la gale chez les patients âgés a été soulevée dans une publication [58] qui n'a pas été confirmée par les études suivantes [59, 60].

### Efficacité

Des observations isolées au cours des années 1980 rapportaient de façon anecdotique que des patients traités pour onchocercose étaient également guéris de leur gale. Cinq essais comparatifs utilisant l'ivermectine dans la gale commune ont été rapportés. Une première étude en double aveugle contre placebo, menée en 1993 au Mexique sur 55 patients, suggérait une efficacité remarquable de l'ivermectine administrée par voie orale en dose unique à 200 µg/kg, sans effet secondaire notable : 26 des 29 patients traités par ivermectine (79 %) étaient guéris à j7 versus 4 patients sur 26 (16 %) dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) [61]. Glaziou et al. [62] dans un essai randomisé de 44 patients cliniquement atteints de gale compare une dose orale unique de 100 µg/kg à deux applications successives d'une solution de benzoate de benzyle à 10 % à 12 heures d'intervalle. L'évaluation était faite par un dermatologue ignorant le traitement suivi. À j30, 70 % des patients du groupe ivermectine étaient guéris versus 48 % du groupe benzoate de benzyle, la différence n'étant pas significative. Un autre essai a comparé en double aveugle une dose unique de 150 à 200 µg/kg d'ivermectine à l'application d'une solution de lindane à 1 % chez 53 adultes atteints de gale [63]. Un nouveau traitement identique au premier était donné en cas d'échec à j14. À j15, 74 % des patients traités par ivermectine étaient guéris versus 54 % dans le groupe lindane. À j29, respectivement 95 versus 96 % résultat jugé sans différence significative avec, toutefois, 19 % de perdus de vue dans l'étude. Plus récemment, une autre étude a montré une efficacité supérieure de l'ivermectine au lindane de 1 % [64]. Un essai comparatif randomisé non aveugle a inclus 85 patients atteints de gale commune qui ont reçu soit 200 µg/kg d'ivermectine, soit la perméthrine crème à 5 % pendant une nuit [65]. À j7 et j14, respectivement 50 et 70 % des patients du groupe ivermectine étaient guéris versus 84,5 et 97,8 % dans le groupe perméthrine. La différence est significative en faveur de la perméthrine. Un second traitement a alors été appliqué à tous les patients non répondeurs ; 2 semaines plus tard, donc à j28, 95 % des patients du groupe ivermectine étaient guéris (absence de différence significative avec le groupe perméthrine). Un dernier essai thérapeutique randomisé a comparé l'efficacité de l'ivermectine orale (150-200 µg/kg) versus deux modalités d'applications du benzoate de benzyle à 12 % : une application de 24 heures ou deux applications successives de 24 heures



**Figure 16.** Arbre décisionnel. Gale : choix du traitement.

chacune chez 181 patients [66]. À j14 : les guérisons étaient respectivement de 29, 62 et de 84 %. En cas d'échec, le traitement était alors renouvelé. À j28, la supériorité du benzoate de benzyle appliqué deux fois 24 heures demeurait. On peut toutefois reprocher à cette étude la posologie d'ivermectine choisie (parfois inférieure à 200 µg/kg).

En résumé, les résultats de ces différentes études montrent globalement une efficacité comparable des traitements topiques scabicides et de l'ivermectine.

### Indications

Toute gale de l'adulte et de l'enfant de poids supérieur à 15 kg peut être traitée par ivermectine orale.

Toutefois, certaines formes cliniques de gale sont apparues comme des indications privilégiées de l'ivermectine : la gale des patients infectés par le VIH [67-69], la gale profuse hyperkératosique [70] et la gale épidémique [71-74].

Dans la gale hyperkératosique, volontiers associée à un terrain immunodéprimé ou chez des patients traités par corticoïdes topiques ou systémiques, les traitements topiques scabicides, même répétés et prolongés, ne permettent pas toujours la guérison. Le protocole le plus efficace semble être l'association de doses répétées d'ivermectine (200 µg/kg) à 14 jours d'intervalle et d'applications répétées de scabicides topiques. Cependant, aucun essai n'est disponible. L'association aux kératolytiques (vaseline salicylée) est parallèlement indispensable. Chez les sujets séropositifs pour le VIH, l'association ivermectine orale et benzoate de benzyle topique est plus efficace que l'ivermectine seule dans la gale hyperkératosique mais aussi commune [69].

Dans la gale épidémique, notamment en institution, l'ivermectine a un intérêt incontestable compte tenu de la facilité d'utilisation quand un grand nombre de personnes doivent être traitées. L'éradication de la gale est souvent difficile en cas d'épidémie dans les institutions : établissements d'hébergement pour personnes âgées, établissements de soins, milieu carcéral. Le traitement de ces épidémies n'a pas fait l'objet d'essais

comparatifs mais on dispose de nombreuses études en faveur de l'efficacité de l'ivermectine à maîtriser l'épidémie par une dose de 200 µg/kg qui, selon les études, doit être renouvelée systématiquement après 2 semaines [71, 72, 75]. Dans une prison tanzanienne, 1 153 prisonniers ont reçu une dose de 150 µg/kg d'ivermectine pour juguler une épidémie qui touchait 818 personnes (71 %). Les matelas étaient exposés au soleil 1 heure et les sols et les murs étaient désinfectés. À 4 semaines, 12 % des prisonniers traités présentaient encore des signes de gale ; après 8 semaines, ils n'étaient plus que 4,5 %, ces derniers cas ont alors été traités par lindane 1 %. Les auteurs insistent sur le fait que s'ils avaient utilisé le benzoate de benzyle comme d'habitude, il en aurait nécessité au moins 66 litres sans compter tous les problèmes de mise en œuvre ajoutés [73].

En pratique, faut-il recommander un traitement topique ou systémique ? Il n'existe pas de niveau de preuve actuellement suffisant pour recommander tel ou tel traitement [52]. L'ivermectine per os est un progrès considérable mais il est prématuré de considérer les traitements topiques comme obsolètes [74].

Toutefois, outre sa commodité d'emploi et son remboursement, l'ivermectine apporte un « plus » dans les situations cliniques suivantes (Fig. 16) :

- traitement topique difficile à appliquer : patient isolé, difficultés de compréhension, dermatose associée ou état cutané trop délabré (gale eczématisée et/ou surinfectée) ;
- gale profuse hyperkératosique (en association au traitement topique) ;
- gale épidémique en collectivité ;
- échec du traitement topique.

### Modalités pratiques

L'ivermectine ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour la gale est actuellement commercialisée sous le nom de Stromectol®. Elle est remboursée par la Sécurité sociale. Les comprimés sont dosés à 3 mg. Elle est administrée en prise orale unique à jeun (à 2 heures de toute prise alimentaire) à la dose 200 µg/kg soit 12 mg ou quatre comprimés pour



un adulte de 60 kg. Sa sécurité d'emploi n'ayant pas été établie chez l'enfant de moins de 15 kg ni chez la femme enceinte, le médicament est contre-indiqué chez ces patients.

Les sujets contacts intimes sont tous traités simultanément. Le linge et la literie décontaminés parallèlement comme avec le traitement topique.

Les modalités de prescription de l'ivermectine ne sont pas formellement établies : si la posologie de 200 µg/kg semble actuellement consensuelle, le problème de la dose unique ou répétée à 1 ou 2 semaines d'intervalle reste entier. En effet, l'efficacité de l'insecticide sur les œufs est mise en doute, cela étant une source d'échec possible du traitement. En revanche, deux doses à 2 semaines d'intervalle sont efficaces à 100 %. Elle est à ce titre recommandée par les professionnels [76]. Une dose répétée d'ivermectine est en tout cas recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France dans les gales profuses [52]. Des premiers cas de résistance chez des animaux recevant cet antiparasitaire de façon systématique et plus récemment chez l'homme ont été rapportés [77].

## “ Points forts

### Reconnaître et traiter la gale

Évoquer la gale devant un prurit généralisé à recrudescence nocturne, récent ou persistant.

S'interroger sur l'existence d'un prurit conjugal ou familial associé.

Penser à la gale devant une éruption eczématiforme.

Connaître les différentes formes de gale.

Faire un prélèvement parasitologique dans les cas difficiles.

Traiter simultanément tous les sujets contacts intimes.

Désinfecter parallèlement le linge et la literie.

S'assurer de la bonne compréhension du traitement.



## Références

- [1] Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:1-2.
- [2] Meinking TL. Infestations. *Curr Probl Dermatol* 1999;**11**:75-118.
- [3] Vander Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MG. Systematic review of clinical efficacy of topical treatment for head lice. *BMJ* 1995;**311**:604-8.
- [4] Brown S, Becher J, Brady W. Treatment of ectoparasitic infections: review of the english language literature, 1982-1992. *Clin Infect Dis* 1995;**20**(suppl1):S104-S109.
- [5] Dodd CS. Interventions for treating head lice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2) (CD001165).
- [6] Taplin D, Meinking TL, Castellero PM, Sanchez R. Permethrin 1 % creme rinse for the treatment of *Pediculus humanus var capitis* infestation. *Pediatr Dermatol* 1986;**3**:344-8.
- [7] Taplin D, Castellero PM, Spiegel J, Mercer S, Rivera AA, Schachner L. Malathion for treatment of *Pediculus humanus var capitis* infestation. *JAMA* 1982;**247**:3103-5.
- [8] Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovic M. Comparison of wet combing with malathion for treatment of head lice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:540-4.
- [9] Burgess IF, Brown CM, Burgess NA. Synergized pyrethrin mousse, a new approach to head lice eradication: efficacy in field and laboratory studies. *Clin Ther* 1994;**16**:57-64.
- [10] Burgess IF, Brown CM, Peock S, Kaufman J. Head lice resistant to pyrethroid insecticides. *BMJ* 1995;**311**:752.
- [11] Meinking TL, Serrano L, Hard B, Entzel P, Lemard G, Rivera E, et al. Comparative in vitro pediculicidal efficacy of treatments in a resistant head lice population in united states. *Arch Dermatol* 2002;**138**:220-4.
- [12] Chosidow O, Chastang C, Brue C, Bouvet E, Izri M, Monteny N, et al. Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus var capitis*-infested school children. *Lancet* 1994;**344**:1724-7.
- [13] Lee SH, Yoon KS, Williamson MS, Goodson SJ, Takano-Lee M, Edman JD, et al. Molecular analysis of kdr-like resistance in permethrin-resistant strains of head lice, *pediculus capitis*. *Pestic Biochem Physiol* 2000;**66**:130-43.
- [14] Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescocoeur B, Leverger G, Nelken B, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia. *Occup Environ Med* 2006;**63**:131-4.
- [15] Hill N, Moor G, Cameron MM, Butlin A, Preston S, Williamson MS, et al. Single blind, randomised study of the Bug Buster kit and over the counter pediculicide treatments against head lice in the United Kindom. *BMJ* 2005;**331**:362-3.
- [16] Dawes M. Combing and combating head lice. *BMJ* 2005;**331**:362-3.
- [17] Chosidow O. Bug Busting for head lice. Is it effective? *Arch Dermatol* 2006 (in press).
- [18] Burgess IF, Brown CM, Lee PN. Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomised controlled equivalence trial. *BMJ* 2005;**330**:1423.
- [19] Pearlman DL. A simple treatment for head lice: dry-on, suffocation-based pediculicide. *Pediatrics* 2004;**114**:275-9.
- [20] Roberts RJ, Burgess IF. New head-lice treatments: hope or hype? *Lancet* 2005;**365**:8-99.
- [21] Avis du CSHP de France du 27 Juin 2003, relatif à la conduite à tenir devant un sujet atteint de pédiculose du cuir chevelu. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:1122-4.
- [22] Burkhart K, Burkhart CG, Burkhart CN. Update on therapy: ivermectin is available for use against head lice. *Infect Med* 1997;**14**:689-700.
- [23] Arezki I, Chosidow O. Efficacy of machine launderring on head lice: recommendations to decontaminate washable clothes, linens and fomites. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:e9-e10.
- [24] Moy JA, Sanchez MR. The cutaneous manifestations of violence and poverty. *Arch Dermatol* 1992;**128**:829-39.
- [25] Arfi C, Dehen L, Benassaia E, Faure P, Farge D, Morel P, et al. Consultation dermatologique en situation de précarité : étude prospective médicale et sociale à l'Hôpital Saint-Louis à Paris. *Ann Dermatol Venerol* 1999;**126**:682-6.
- [26] Badiaga S, Menard A, Tissot Dupont H, Ravaux I, Chouquet D, Graveriau C, et al. Prevalence of skin infections in sheltered homeless. *Eur J Dermatol* 2005;**15**:382-6.
- [27] Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med* 1999;**340**:184-9.
- [28] Jackson LA, Spach DH, Kippen DA, Sugg NK, Regnery RL, Sayers MH, et al. Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle. *J Infect Dis* 1996;**173**:1023-6.
- [29] Guibal F, de La Salmonière P, Rybojad M, Hadjrabia S, Dehen L, Arlet G. High seroprevalence to *bartonella quintana* in homeless patients with cutaneous parasitic infestations in downtown Paris. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:219-23.
- [30] Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F, et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995;**332**:419-23.
- [31] Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;**125**:646-52.
- [32] Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998;**351**:353-8.
- [33] Tarasevich I, Rydkina E, Raoult D. Outbreak of epidemic typhus in Russia. *Lancet* 1998;**352**:1151.
- [34] Sundnes KO, Haimanot AT. Epidemic of louse-borne relapsing fever in Ethiopia. *Lancet* 1993;**342**:1213-5.
- [35] Brouqui P, Stein A, Dupont H, Gallian P, Badiaga S, Rolain JM, et al. Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine* 2005;**84**:61-8.
- [36] Mumcuoglu KY, Miller J, Manor O, Ben-Yshai F, Klaus S. The prevalence of ectoparasites in ethiopian immigrants. *Isr J Med Sci* 1993;**29**:371-3.
- [37] Pierzchalski JL, Bret DA, Matson SC. Pthirus pubis as a predictor for chlamydiae infections in adolescents. *Sex Trans Dis* 2002;**29**:331-4.
- [38] Lord WD, DiZinno JA, Wilson MR, Budowle B, Taplin D, Meinking TL. Isolation, amplification, and sequencing of human mitochondrial DNA obtained from human crab louse, *Pthirus pubis* (L.), blood meals. *J Forensic Sci* 1998;**43**:1097-100.
- [39] Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society of the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of Phthirus pubis infestation. *Sex Transm Inf* 1999;**75**(suppl1):78-9.
- [40] Burkhart CG, Burkhart CN. Oral ivermectin for Phthirus pubis. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:1037-8.
- [41] Orkin M. Scabies: what's new? *Curr Probl Dermatol* 1995;**22**:105-11.
- [42] Walker GJ, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3) (CD000320).

- [43] Heukelbach J, Wilcke T, Winter B, Feldmeier H. Epidemiology and morbidity of scabies and pediculosis capitis in resource-poor communities in Brazil. *Br J Dermatol* 2005;**152**:150-6.
- [44] Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000;**355**:819-26.
- [45] Dieng MT, Ndiaye B, Ndiaye AM. Scabies complicated by acute glomerulonephritis in children: 114 cases observed in two years in a pediatric service in Dakar. *Dakar Med* 1998;**43**:201-4.
- [46] Lawrence G, Leafasia J, Sheridan J, Hills S, Wate J, Wate C, et al. Control of scabies, skin sores and haematuria in children in the Solomon Islands: another role for ivermectin. *Bull World Health Organ* 2005;**83**:34-42.
- [47] Del Giudice P, Sainte Marie D, Gérard Y, Couppié P, Pradinaud R. Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemia/lymphoma in human T lymphotropic virus type 1 seropositive patients? *J Infect Dis* 1997;**176**:1090-2.
- [48] Ancelle T. La gale dans les établissements pour personnes âgées en France en 1996. *Bull Epidémiol Hebd* 1997(n°7):27-9.
- [49] Holness DL, DeKoven JG, Nethercott JR. Scabies in chronic health care institutions. *Arch Dermatol* 1992;**128**:1257-60.
- [50] Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997;**133**:751-3.
- [51] Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, Benderdouche M, Dubertret L, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:53-62.
- [52] Avis du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, relative à la conduite à tenir en cas de gale (séance du 27 juin 2003). *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;**131**:1119-21.
- [53] *Drugs used in skin diseases*. Geneva: OMS; 1997 (p. 99-101).
- [54] Center for disease control and prevention 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;**47**:84-5.
- [55] Franz TJ, Lehman PA, Franz SF, Guin JD. Comparative percutaneous absorption of lindane and permethrin. *Arch Dermatol* 1996;**132**:901-5.
- [56] Walker GJA, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3) (CD000320).
- [57] Parasitocidal preparations. In: "British National Formulary" "British Medical Association. London march: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2002. p. 569-71 (43).
- [58] Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997;**349**:1144-5.
- [59] Alexander ND, Bockarie MJ, Kastens WA, Kazura JW, Alpers MP. Absence of ivermectin-associated excess deaths. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;**92**:342.
- [60] Del Giudice P, Marty P, Toussaint-Gari M, Le Fichoux Y. Ivermectin in elderly patients. *Arch Dermatol* 1999;**135**:351-2.
- [61] Macotella-Ruiz E, Pena-Gonzalez G. The treatment of scabies with oral ivermectin. *Gac Med Mex* 1993;**129**:201-5.
- [62] Glaziou P, Cartel JL, Alzieu P, Briot C, Moulia-Pelat JP, Martin PM. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate for treatment of scabies. *Trop Med Parasitol* 1993;**44**:331-2.
- [63] Chouela EN, Abeldano AM, Pellerano G, La Forgia M, Papale RM, Garsd A, et al. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol* 1999;**135**:651-5.
- [64] Madan V, Jaskiran K, Gupta U, Gupta DK. Oral ivermectin in scabies patients: a comparison with 1% lindane lotion. *J Dermatol* 2001;**28**:482-4.
- [65] Uscha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:236-40.
- [66] Ly F, Mahé A, Caumes E. Essai thérapeutique randomisé comparant l'efficacité de l'ivermectine orale et de deux modalités d'application du benzoate de benzyle dans le traitement de la gale commune à Dakar. *Ann Dermatol Vénéréol* 2005;**132**:9867.
- [67] Meinking TL, Taplin D, Hermida JL, Pardo R, Kerdel FA. The treatment of scabies with ivermectin. *N Engl J Med* 1995;**333**:26-30.
- [68] Taplin D, Meinking TL. Treatment of HIV-related scabies with emphasis on the efficacy of ivermectin. *Semin Cutan Med Surg* 1997;**16**:235-40.
- [69] Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. *Br J Dermatol* 2000;**142**:969-72.
- [70] Huffam SE, Currie BJ. Ivermectin for sarcoptes scabiei hyperinfestation. *Int J Infect Dis* 1998;**2**:152-4.
- [71] Sullivan JR, Watt G, Barker B. Successful use of ivermectin in the treatment of endemic scabies in a nursing home. *Aust J Dermatol* 1997;**38**:137-40.
- [72] Vasseur E, Fleury L, Bougnoux ME, Moussally S, Vilmur V, Cassou B, et al. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine au cours d'une épidémie de gale en hôpital de long séjour. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998;**125**(suppl3):202.
- [73] Leppard B, Naburi AE. The use of ivermectin in controlling an outbreak of scabies in a prison. *Br J Dermatol* 2000;**143**:520-3.
- [74] Del Giudice P. Traitement de la gale : traitement topique ou systémique? *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;**131**:1045-7.
- [75] Marty P, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y, Gaxotte P. Efficacy of ivermectin in the treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Ann Trop Med Parasitol* 1994;**88**:453 [letter].
- [76] Chosidow O. Scabies. *N Engl J Med* 2006;**354**:1718-27.
- [77] Currie BJ, Harumal P, McKinnon M, Walton SF. First documentation of in vivo and in vitro ivermectin resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:e8-e12.

L. Dehen, Praticien attaché (laure.dehen@sls.aphp.fr).

Service de dermatologie 1, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

O. Chosidow, Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de dermatologie et d'allergologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dehen L., Chosidow O. Ectoparasitoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-395-A-20, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Ectoparasitoses (poux et gale) et piqûres d'insectes

S Barete  
O Chosidow  
P Bécherel  
É Caumes

**Résumé.** – Les poux et la gale humaine constituent des motifs fréquents de consultation en dermatologie. Ces dermatoses parasitaires cosmopolites et contagieuses ont une incidence croissante. Les poux atteignent les enfants en âge scolaire, mais aussi les adultes dans les situations de précarité. La gale évolue par épidémies, notamment dans les maisons de retraites et les hôpitaux gériatriques. Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques sont variables selon l'âge et le terrain des patients. Le benzoate de benzyle reste en France le traitement de référence de la gale. Les pyréthrinés et le malathion offrent un large panel thérapeutique. L'émergence de nouveaux traitements de la gale (ivermectine), ainsi que le développement de résistance des poux aux insecticides, vont modifier, dans un proche avenir, les stratégies thérapeutiques.

Les piqûres d'insectes conduisent souvent à consulter un dermatologue. Les mécanismes lésionnels occasionnés par ce groupe d'arthropodes sont pour la plupart en relation avec l'injection du venin, de sécrétion de glandes salivaires ou digestives, mais aussi de l'action de toxines en contact avec le tégument. Les manifestations muqueuses et/ou cutanées vont de l'éruption fugace saisonnière à l'œdème de Quincke, voire au choc anaphylactique avec décès. L'intensité des réactions dépend de l'espèce de l'insecte, de la substance inoculée, de l'allergène, et du statut immunoallergique du patient. Le traitement est rarement spécifique mais symptomatique. Les répulsifs sont utiles pour prévenir les maladies vectorielles. La désensibilisation aux hyménoptères est indiquée pour les réactions anaphylactiques sévères.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Ectoparasitoses

Elles comportent surtout les pédiculoses et la gale humaine. Ces dermatoses parasitaires ubiquitaires et contagieuses étaient et sont peut-être encore en recrudescence. Les pédiculoses sont fréquentes en milieu scolaire, mais aussi dans toutes les situations de précarité (sans domicile fixe, foyers d'accueil pour chômeurs sans droits). La gale est en recrudescence dans les collectivités telles que les maisons de retraite et les services de long séjour pour personnes âgées. Elles posent parfois de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques, variant en fonction de l'âge du malade et du terrain. L'apparition de nouveaux produits et le développement de résistances aux insecticides ont fait évoluer les stratégies thérapeutiques.

### PÉDICULOSES <sup>[9]</sup>

#### ■ Données parasitologiques

Les poux sont des insectes hématophages, anoploures, parasites stricts de l'homme. Il existe trois espèces de poux appartenant à deux genres : *Pediculus humanus*, variété *capitis*, vit sur la tête (fig 1) ; *Pediculus humanus*, variété *corporis*, vit dans les vêtements



1 *Pediculus humanus capitis*.

et se nourrit sur le corps ; *Phthirus pubis* vit sur le pubis. Ces ectoparasites de 1 à 3 mm sont aplatis dorsoventralement, munis de trois paires de pattes terminées par de puissantes griffes dont le diamètre est adapté à la région colonisée.

Lors d'une infestation, on trouve en moyenne 12 à 14 poux sur une chevelure ou sur un corps. Ils évitent la lumière, se déplacent à l'aide de griffes de cheveu en cheveu, et sont adeptes du camouflage, facilité par leur couleur brun-rouge.

La femelle vit de 1 à 3 mois mais meurt en moins de 24 heures loin de son hôte pour l'espèce *capitis*, et en 3 semaines pour l'espèce *corporis*. Elle pond jusqu'à 300 œufs appelés lentes (fig 2). Ces lentes sont pondues une à une, et sont solidement collées aux cheveux grâce à une sécrétion produite par la femelle à 4 mm du cuir chevelu. Elles mesurent moins de 1 mm et apparaissent ovoïdes, blanchâtres, opalescentes quand elles sont viables, attachées aux cheveux, aux poils, ou aux fils des vêtements. Les lentes éclosent après 8 jours en donnant, après trois mues, des nymphes qui deviennent adultes en 10 jours.

Stéphane Barete : Interne des Hôpitaux.

Olivier Chosidow : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne (Professeur Herson).

Pierre Bécherel : Chef de clinique-assistant, service de médecine interne (professeur Piéte).

Éric Caumes : Praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.





2 Lentes sur cheveux.

### ■ Données épidémiologiques

Il existe des centaines de millions de cas de pédiculoses dans le monde. La transmission est interhumaine, le plus souvent directe ou indirecte par le linge et les brosses selon l'espèce considérée.

La pédiculose du cuir chevelu est la plus fréquente, surtout dans la tranche d'âge 3-11 ans. Depuis les années 1970, on assiste à une recrudescence dans de nombreux pays dont la France, avec un taux moyen de prévalence autour de 20 % en France en 1991. Malheureusement, il n'existe pas de registre épidémiologique suffisamment bien établi pour fournir avec précision les données de l'évolution des pédiculoses sur le plan national. La pédiculose du cuir chevelu existe surtout chez les enfants en milieu scolaire, toutes origines sociales confondues, et chez les adultes d'hygiène médiocre en situation de précarité. Certains facteurs favorisants sont discutés : niveau socioéconomique bas, promiscuité, âge, sexe féminin, caractéristiques des cheveux (couleur, longueur, type lisse ou crépu).

La pédiculose corporelle touche essentiellement les individus itinérants de bas niveau social. Les poux de corps sont des vecteurs potentiels de maladies infectieuses : une épidémie de fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*) et de typhus exanthématique (*Rickettsia prowasekii*) a été rapportée au Burundi en 1998, ainsi qu'une épidémie de typhus exanthématique en Russie en 1998. La fièvre récurrente cosmopolite (*Borrelia recurrentis*) est également une maladie vectorielle classique.

La transmission de la pédiculose pubienne est surtout sexuelle (maladie sexuellement transmissible [MST]). Cependant, contrairement à ce que l'on pouvait penser, *Phthirus inguinalis* peut parasiter les cheveux, et une transmission non sexuelle est actuellement admise. Il est désormais possible, à visée médicolegale, d'authentifier le patrimoine génétique de l'individu à partir du sang ingéré dans le tube digestif du pou du pubis.

### ■ Caractéristiques cliniques

Le prurit est le symptôme essentiel d'appel. Sa fréquence varie, selon les études, de 14 à 62 %. Il peut être à l'origine de lésions de grattage qui peuvent se surinfecter pour aboutir à un impétigo ou une pyodermite. Des adénopathies sont fréquemment associées.

Dans la pédiculose du cuir chevelu, le prurit prédomine dans les régions temporales et occipitales. Des taches ardoisées sont parfois observées, à distinguer chez l'enfant des ecchymoses secondaires à des sévices.

Les lentes vivantes sont proches du cuir chevelu, et on les cherche en particulier à la nuque, sous la frange frontale et au-dessus des oreilles. Une fois mortes, elles se distinguent des pellicules (pseudolentes) car elles ne sont pas mobilisables le long du cheveu et ne tombent pas quand on le secoue.

Dans la pédiculose corporelle, le prurit s'accompagne d'une éruption plus ou moins urticarienne, de lésions de grattage, d'eczématisations qui prédominent aux régions couvertes (emmanchures postérieures, régions scapulaire et lombaire). Lorsque l'infestation est chronique, il existe souvent une leucomélanodermie « des vagabonds », ainsi que de multiples adénopathies. Les poux de grande taille (4 mm) sont cherchés dans les vêtements, au niveau du col et des coutures.

*Phthirus inguinalis*, habituellement logé sur les poils pubiens (morpion), peut coloniser toutes les régions pileuses ou les cils

(blépharite phthiriasique du nourrisson), du fait de la morphologie de ses griffes et de l'écartement minimal des poils dont il a besoin.

De diagnostic facile chez l'adulte, une localisation ectopique du pou au niveau des aisselles (adolescent pubère) et des cils (jeune enfant, nourrisson) est également possible. Un examen clinique à la recherche d'un abus sexuel est indispensable.

### ■ Approche thérapeutique

#### Classes pharmacologiques disponibles

Les traitements, quelle que soit leur classe, doivent avoir une activité pédiculicide et surtout lenticide (bulletin officiel du 08/09/1988). Ces produits ont presque tous une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais ne sont pas considérés comme des médicaments (article L 658-11) et ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale.

Les principales caractéristiques pharmacologiques des topiques pédiculicides (et scabécides) sont résumées dans les tableaux I et II. Les contre-indications mentionnées par le fabricant pour chaque produit doivent être impérativement respectées. Les organophosphorés et les pyréthrinés sont les plus utilisés actuellement, du moins en Europe de l'Ouest.

Le malathion est le chef de file des organophosphorés. Ces molécules sont pédiculicides et lenticides. Ce sont des dérivés anticholinestérasiques irréversibles, bloquant la conduction synaptique du système nerveux des parasites. Ils peuvent donc en théorie provoquer des intoxications graves chez l'homme, avec signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et muscariniques (myosis, hypersialorrhée, hypotension, bradycardie). En pratique, les observations pouvant évoquer une toxicité systémique du produit sont exceptionnelles dans les conditions normales d'utilisation et rien ne vient supporter les inquiétudes récentes des médias britanniques reprises en 1997 dans la presse française. En revanche, l'utilisation chronique en préventif sur des périodes prolongées constituerait un mésusage exposant alors à un risque probablement supérieur.

Les pyréthrinés et pyréthrinoides, pédiculicides et lenticides, plus dégradables, naturelles ou de synthèse, sont, sur le plan de la sécurité, les plus recommandables. Elles ont un effet « knock down » sur leurs cibles. Elles sont dans certaines spécialités (tableau II) parfois associées à un synergisant (pipéronyl butoxyde) qui améliore leur stabilité en ralentissant leur inactivation par les enzymes hépatiques. Les pyréthrinés ont une durée d'application variable, fournie par le fabricant et variant selon les spécialités.

Les organochlorés, neurotoxiques pour les parasites, sont présents, de par leur rémanence, dans les chaînes alimentaires et de ce fait l'homme ne peut échapper à leur exposition. C'est sans doute pourquoi ces produits, plus anciens (lindane ou hexachlorocyclohexane, dichloro-diphényl-trichloréthane [DDT]), sont moins efficaces. De plus, ils sont pédiculicides, mais faiblement lenticides ; ils doivent plutôt être évités.

Le carbaryl n'est pas disponible en France. Outre une efficacité plus faible que les molécules citées ci-dessus, il a été incriminé dans la survenue de tumeurs lors d'études chez l'animal.

Le pétrole a aussi été proposé. Il est certes pédiculicide, mais extrêmement dangereux en raison du risque de brûlure grave.

Enfin, des spécialités associant malathion et pyréthrinés sont actuellement disponibles. Elles sont proposées par les fabricants comme apportant une réponse à l'apparition de résistances. Outre que cet effet n'a jamais été démontré dans aucune étude, la durée d'application proposée du produit, 1 heure, est tout à fait incompatible avec un effet thérapeutique correct du malathion. De plus, des résistances au malathion commencent à être décrites.

#### Efficacité comparée des traitements

Une revue systématique des essais randomisés utilisant un topique pédiculicide a été récemment publiée par Van der Stichele, en 1995<sup>[25]</sup> ; une cotation en fonction de critères généraux (des essais

Tableau I. – Principaux topiques pédiculicides et scabécides.				
Principe actif	Spécialité	Galénique	Efficacité	Effets secondaires
Organochlorés Lindane	Scabecid® Élénol® Aphthiria®	Crème à 1 %  Poudre	Pédiculicide Lenticide ±	- Neurologique : convulsions - Hématologique - Hépatique
Organophosphorés Malathion	Prioderm®	Lotion à 5 %	Pédiculicide Lenticide Efficacité = 95 %	- Irritation - Pulmonaire - Digestif - Neurologique
Pyréthrines naturelles	cf tableau II	Aérosols Lotions Shampooings	Pédiculicide Lenticide ±	- Irritation - Neurologique (faible)
Pyréthrines de synthèse	cf tableau II	Aérosols Lotions Shampooings	Pédiculicide Lenticide Efficacité = 95 %	- Irritation - Neurologique (faible)
Benzoate de benzyle	Ascabiol®	Lotion à 1 %	Pédiculicide Scabécide ++	- Irritation, eczématisation - Neurologique : convulsions
Crotamiton	Eurax®	Crème	Scabécide	- Irritation

Tableau II. – Pyréthrines naturelles et de synthèse.		
Spécialité	Principe actif	Galénique
Pyréthrines naturelles + Butoxyde pipéronyl Spray-Pax®	pyrèthre 1,3 %	Aérosol
Pyréthrines de synthèse Hégor® Parasidose® Itax® Item Antipoux® Item Antipoux® Nix®	d-phénothrine 0,23 % d-phénothrine 0,2 % phénothrine 0,3 % d-phénothrine 0,3 % d-phénothrine 0,4 % perméthrine 1 %	Shampooing Shampooing Shampooing Lotion Shampooing Crème
Pyréthrines de synthèse + Butoxyde pipéronyl Para® spécial poux lotion Para® spécial poux Sprégal® Charlieu® Pyréflor® shampooing Pyréflor® lotion  Para® Plus	dépalléthrine 0,66 % dépalléthrine 1,1 % esdépalléthrine 0,63 % perméthrine 0,19 % perméthrine 0,3 % perméthrine 0,3 % + énoxolone perméthrine 0,5 % + malathion 0,25 %	Lotion Shampooing Aérosol Shampooing Shampooing Spray, lotion  Aérosol

thérapeutiques) et spécifiques a été réalisée, ayant permis d’identifier 28 essais dont sept à faible risque de biais (évaluation de la guérison à j7 ou j14). Les résultats montrent un intérêt de la perméthrine à 1 % et du malathion (efficacité avec borne inférieure de l’intervalle de confiance à 95-90 %). Le carbaryl doit être confirmé, le lindane et les pyréthrines naturelles ont moins d’intérêt. Une autre étude systématique de la littérature américaine, au cours de la période 1982-1992, a confirmé l’intérêt de la perméthrine aux États-Unis, et mis en évidence quelques effets secondaires sévères en cas d’application de lindane sur des surfaces étendues.

Apparition de résistances

Des résistances aux différents insecticides utilisés commencent à être rapportées dans de nombreuses observations. Nous ne reviendrons pas sur les résistances aux organochlorés (lindane, DDT), connues depuis de nombreuses années ; ces produits n’occupent d’ailleurs plus qu’un rôle accessoire dans la prise en charge des pédiculoses. Une étude menée en 1992 dans des écoles primaires parisiennes a démontré la supériorité du malathion sur une spécialité à base de pyrèthrine (d-phénothrine) dans la pédiculose du cuir chevelu [11]. L’essai clinique a inclu 8 353 enfants dont 279 enfants parasités et

Tableau III. – Causes d’échecs du traitement des pédiculoses.	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Facteurs humains : incompréhension du traitement (barrière du langage)</li><li>- Ignorance ou négligence</li><li>- Coût des produits non remboursés par la sécurité sociale</li><li>- Réinfestation : mesures associées non réalisées</li><li>- Durée et/ou fréquence insuffisantes des applications</li><li>- Application d’une quantité insuffisante de produit</li><li>- Utilisation d’une galénique inappropriée</li><li>- Utilisation d’un produit imparfaitement lenticide</li><li>- Acquisition de résistances aux insecticides utilisés</li></ul>	

193 enfants randomisés (95 traités par malathion et 98 par d-phénothrine). À j1, l’efficacité du malathion (jugée sur des critères biocliniques : nombre de poux et de lentes, tests d’éclosion des lentes) était de 92 % versus 40 % pour la d-phénothrine ( $p < 0,0001$ ) ; à j7, l’efficacité du malathion était de 95 % versus 39 % pour la d-phénothrine ( $p < 0,0001$ ). L’essai parasitologique sur poux ex vivo corroborait les données cliniques. Compte tenu des conditions expérimentales standardisées, la différence d’efficacité entre les deux molécules a été considérée comme témoignant de l’acquisition d’une résistance aux pyrèthres. À la suite de cette étude, l’utilisation systématique du malathion dans les écoles primaires parisiennes a fait ainsi diminuer la prévalence de la pédiculose du cuir chevelu chez les enfants de 50 %. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l’ensemble de la France, et des résultats inverses ont même été trouvés dans d’autres pays, comme en Grande-Bretagne, pays ayant été dans le passé le plus grand consommateur de malathion. Par ailleurs, en 1995, les premiers cas de résistance au malathion en France ont été décrits. Ces faits suggèrent une variation dans la sensibilité des poux en fonction de la nature des produits utilisés et expliquent les différences géographiques, y compris au sein d’un même pays. En pratique, en cas d’échec d’un traitement bien conduit, les recommandations françaises préconisent de changer de classe pharmacologique avant d’envisager les autres causes d’échec (tableau III) [3].

Depuis peu, des publications américaines, anglaises et d’Europe Centrale font également état de résistances aux pyréthrines, se rapprochant ainsi des constatations françaises. Alors que la France a déjà enregistré depuis 1995 les premiers cas de pédiculoses résistantes au malathion, les États-Unis, où ce traitement n’était pas commercialisé jusqu’à ce jour, connaissent à leur tour, plus récemment, des cas de pédiculoses résistant à la perméthrine. Outre-Atlantique, des alternatives thérapeutiques ont été proposées : shampooings à base de vaseline [22], traitement par cotrimoxazole (agissant sur le métabolisme des bactéries symbiotiques des parasites), mais avec un rapport bénéfice-risque qui nous semble inacceptable.

### Mode d'utilisation des produits et perspectives d'avenir

Sur le plan galénique, les lotions constituent aujourd'hui la forme la plus adaptée, en prenant garde d'éviter tout écoulement sur les muqueuses. Le rapport bénéfice-risque des aérosols vient d'être réévalué en raison de la survenue d'un décès chez une enfant asthmatique (probable bronchospasme). L'Agence française du médicament a décidé de contre-indiquer les aérosols (y compris pour le traitement de la gale) sur ce terrain. Cette contre-indication est aussi valable pour le parent utilisateur. Si un aérosol doit être utilisé, les pulvérisations doivent être effectuées dans une pièce bien aérée, en évitant bien entendu de pulvériser en direction des yeux, du nez et de la bouche.

Des crèmes sont également disponibles, mais moins faciles d'utilisation que les lotions. Les shampooings sont encore moins efficaces en raison d'un temps de contact insuffisant et de la dilution. En outre, leur usage intempestif pourrait favoriser l'acquisition de résistances. Les poudres devraient uniquement être utilisées pour traiter le linge.

Déjà suscité en 1995 par Youssef et al<sup>[27]</sup>, l'intérêt de l'ivermectine en application topique vient à nouveau d'être renforcé par Halpert et al, lors d'une communication au huitième Congrès mondial de dermatologie pédiatrique, à Paris, en 1998. Dans une étude portant sur 208 patients colombiens âgés en moyenne de 8 ans, atteints de pédiculose du cuir chevelu, ont été comparées l'efficacité d'un shampooing à base de 1 % d'hexachlorure de gammabenzène et celle d'un shampooing à 0,8 % d'ivermectine, avec un temps de pose de 10 minutes pour les plus de 5 ans, et de 5 minutes pour les plus petits. Quatre à 6 heures après, le pourcentage d'œufs vivants était de 0 avec l'ivermectine et 15 % avec le benzène. Quinze jours plus tard, ce pourcentage est resté à 0 pour l'ivermectine et est passé à 30 % pour le benzène. L'intérêt de l'ivermectine dans les pédiculoses du cuir chevelu est ainsi à nouveau souligné. Cependant, d'autres études de toxicité, de passage plasmatique et de détermination du dosage minimal efficace sont nécessaires avant de promouvoir un tel traitement.

Le produit a également été utilisé par voie systémique, mais les résultats, contrairement à ce qui a été observé pour la gale, se sont montrés décevants, du moins avec un schéma thérapeutique standard. L'utilisation en traitement de masse (réfugiés cubains aux États-Unis) a cependant été rapportée (données non publiées). Il serait ainsi possible qu'à l'avenir l'ivermectine per os puisse constituer un traitement minute de la pédiculose du cuir chevelu.

### Modalités pratiques d'utilisation des pédiculicides et lenticides

#### • Pédiculose du cuir chevelu

La lotion est appliquée raie par raie. Pour les pyréthrinés, le temps (5 à 10 minutes, 1 heure, voire 12 heures) et la fréquence des applications (unique ou renouvelée le lendemain et/ou 8 jours plus tard) sont variables selon les spécialités et l'âge de l'enfant. Le malathion reste en place 8 à 12 heures, avec une seule application en règle.

Pour le nourrisson, il est souhaitable de limiter le temps d'application des pyréthrinés à 10 minutes, puis de rincer avec un shampooing non traitant. On renouvellera l'application 8 jours plus tard. Les organophosphorés sont à éviter avant l'âge de 6 mois, du fait de la richesse de la solution en alcool. Une protection des yeux et des muqueuses est nécessaire pour tous les types de produits.

Pour l'enfant en âge scolaire, la durée d'application des pyréthrinés varie de 1 à 12 heures. Les flacons pressurisés sont contre-indiqués chez l'enfant asthmatique.

Les cheveux sont ensuite passés au peigne fin pour l'élementage. Il est réalisé en trempant le peigne dans du vinaigre chauffé et en le dirigeant de l'extrémité distale du cheveu vers le cuir chevelu. L'intérêt d'un baume démêlant pour enlever les lentes mortes reste à démontrer.

Les mesures environnementales d'accompagnement sont centrées sur la décontamination des brosses, des peignes, des chapeaux, des

écharpes, des peluches et de la literie (draps, oreillers). Celle-ci est pratiquée par poudrage d'hexachlorocyclohexane (Aphthiria®) ou par simple lavage à 60 °C en machine. Il n'est pas nécessaire de traiter systématiquement toute la famille. En revanche, les parents doivent être sensibilisés à une surveillance de la fratrie et au suivi des enfants atteints traités. Les collectivités doivent être informées afin de faciliter le dépistage. Il n'y a pas lieu de pratiquer une éviction scolaire si le traitement est débuté le soir même du diagnostic. Un lavage régulier des cheveux avec un produit antipoux sur l'année scolaire est inutile et délétère car il participe au développement de la résistance des poux aux insecticides. L'intérêt prophylactique des répulsifs et des produits rémanents n'a jamais été clairement démontré.

La prophylaxie repose sur une bonne information en milieu scolaire et lors des réunions de parents d'élèves en cas d'épidémie.

Sur les cils, il est possible d'appliquer de la perméthrine à 1 % ou de la vaseline.

#### • Pédiculose corporelle

En cas de pédiculose du corps, la désinfection de la literie et des vêtements est systématique, voire suffisante pour certains auteurs. D'autres conseillent, après un savonnage, l'application sur le corps de pyréthrinés ou de malathion pendant 12 à 24 heures. Le rasage des poils est nécessaire en cas de lentes abondantes.

#### • Pédiculose pubienne

Elle nécessite un traitement du patient et du (des) partenaire(s) sexuel(s), selon des modalités identiques à celles de la pédiculose du cuir chevelu. Il est préférable de traiter l'ensemble des zones pileuses du tronc et des cuisses. Le rasage des poils est nécessaire en cas de lentes abondantes. Les vêtements sont désinfectés. Les MST associées sont dépistées et traitées.

Dans tous les cas, l'impétiginisation éventuelle est traitée localement (antiseptique, antibiotique), et si nécessaire par voie générale.

## GALE HUMAINE

### ■ Données parasitologiques

La gale est due à un acarien, *Sarcoptes scabiei*, parasite humain obligatoire, creusant des sillons dans la couche cornée de l'épiderme (fig 3). La femelle adulte mesure 0,4 mm de long. Le mâle est plus petit. Après la fécondation, la femelle dépose ses œufs dans le sillon. Elle pond approximativement 40 à 50 œufs durant ses 4 à 6 semaines de vie, en restant dans le même sillon. Les larves éclosent après 3 à 4 jours, sortent du sillon, se transforment en nymphes et deviennent matures en 10 jours. Les sarcoptes ont des préférences pour certains sites et évitent les zones pileuses. Le sarcopte adulte ne survit que 24 à 36 heures en dehors de son hôte à température ambiante. En revanche, les œufs vivent au moins 10 jours.

### ■ Données épidémiologiques

En 1991, le nombre d'individus infestés dans le monde était estimé à 300 millions.



3 *Sarcoptes scabiei*.





**4** Gale : atteinte interdigitopalmaire et vésicule perlée.



**5** Sillon scabieux de l'aiselle.

La gale est essentiellement transmise par contact humain direct (dans un lit) ou indirect. Elle est avant tout une MST. Quelques cas, en raison de la survie limitée mais possible du parasite en dehors de son hôte, peuvent être rapportés à des contaminations indirectes par contact. La gale survient par épidémies cycliques, notamment dans des foyers de personnes âgées ou des maisons de retraite [20]. Une enquête épidémiologique transversale a pu évaluer la prévalence de la gale à 6,6 % pour les maisons de retraite et 14 % pour les établissements de long séjour. La gale croûteuse généralisée, hyperkératosique, improprement appelée « norvégienne », est très contagieuse, notamment pour le personnel médical et paramédical. Dans les pays où le HTLV (*human T-cell lymphoma virus*)-1 a une forte prévalence, la gale croûteuse généralisée est un marqueur de l'infection à ce rétrovirus. Des formes croûteuses localisées sont de plus en plus décrites (cuir chevelu, plantes des pieds, ongles des doigts et des orteils).

### ■ Caractéristiques cliniques

L'incubation de la gale commune de l'adulte est de 3 semaines, limitée à 1-3 jours en cas de réinfestation. Le prurit généralisé et à prédominance nocturne est le signe majeur. Les lésions touchent les espaces interdigitaux des mains (fig 4), la face antérieure des poignets, les coudes, les emmanchures antérieures (fig 5), la région ombilicale, les fesses, la face interne des cuisses et les seins chez la femme. Le dos est moins souvent atteint, le cou et le visage sont en règle épargnés, mais le cuir chevelu peut être colonisé par le parasite.

Les lésions spécifiques de gale, tels les sillons scabieux et les vésicules perlées des mains, les nodules scabieux des organes génitaux ou des creux axillaires peuvent manquer. Les lésions secondaires non spécifiques sont en fait plus fréquentes : stries de grattage, papules excoriées, lichénifications, eczématisation, impétigo.

La sémiologie peut varier selon l'âge et le terrain.



**6** Lésions plantaires vésiculeuses au cours de la gale du nourrisson.

### Chez le nourrisson

Le prurit se traduit initialement par une agitation et des mouvements de contorsion pour se frotter le dos, puis surviennent les lésions de grattage. Plus évocateurs sont les lésions vésiculeuses palmoplantaires caractéristiques (fig 6) et les sillons, moins fréquents, que l'on doit rechercher à la loupe.

Les nodules scabieux, de 5 à 10 mm de diamètre, sont rouge-brun cuivré et infiltrés à la palpation. Ils se localisent particulièrement, à cet âge puis chez les jeunes enfants, sur les parties couvertes du tégument dans les régions axillaires ou inguinogénitales. Ils ont été observés chez 10 % des enfants immigrés d'Asie du Sud-Est ayant développé une gale. Leur évolution vers la régression est longue, allant jusqu'à plusieurs mois après la guérison de la gale. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type granulome à des antigènes persistants de sarcoptes morts. L'anatomopathologie montre un infiltrat à prédominance lymphocytaire, avec un contingent d'histiocytes dont certaines atypies nucléaires ont, dans certains cas, orienté vers une histiocytose ou un lymphome.

Les lésions secondaires de gale sont souvent au premier plan, atteignant le visage, contrairement à l'adulte, avec un polymorphisme lésionnel qui associe : lésions de prurigo, impétigo croûteux, eczéma, éruption érythématosquameuse.

Le diagnostic différentiel principal est l'acropustulose infantile.

### Chez l'enfant

La scabiose est surtout prévalente chez l'enfant de moins de 2 ans. Au-delà, le tableau clinique s'approche de celui de l'adulte.

### Chez la femme enceinte

La gale peut mimer une dermatose polymorphe de la grossesse.

### Chez le sujet âgé en collectivité

La gale atteint fréquemment les patients âgés qui vivent en maisons de retraite, ou plus encore en services de long séjour. Le diagnostic est souvent tardif car le prurit est considéré longtemps comme « sénile ». La présentation est volontiers atypique, avec une atteinte du dos plus fréquente. L'examen parasitologique cutané est trop rarement réalisé.

Il importe de poser le diagnostic avant que l'atteinte des membres du personnel de ces établissements ne révèle l'épidémie. En cas de diagnostic positif d'un cas index, une enquête épidémiologique est toujours indispensable.

Des formes bulleuses, mimant une pemphigoïde bulleuse, sont rapportées dans la littérature.

### Chez l'immunodéprimé

La gale croûteuse généralisée survient chez des patients immunodéprimés (corticothérapie locale ou générale, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], infection par HTLV-1) ou ayant un déficit neurologique. Elle est suspectée devant une érythrodermie prurigineuse et croûteuse avec onyxis et hyperkératose palmoplantaire « farineuse » (fig 7). Une atteinte du visage est fréquente. Le prurit est d'autant plus faible que la gale est hyperkératosique.



7 Kératodermie palmaire au cours de la gale croûteuse généralisée.



8 Gale croûteuse localisée.

La prolifération parasitaire est considérable (plusieurs milliers de sarcoptes), responsable d'une contagion extrême et de difficultés thérapeutiques. Chez le patient VIH positif, la gale croûteuse généralisée est d'autant plus volontiers rencontrée que le chiffre de lymphocytes CD4 est bas.

Des formes de gales croûteuses localisées (fig 8) sont désormais décrites non seulement chez des patients sous immunosuppresseurs par voie générale, mais également chez des patients traités par dermocorticoïdes locaux (gale du cuir chevelu, après application de dermocorticoïdes pour une dermite séborrhéique).

### ■ Diagnostic parasitologique

Le diagnostic de gale est essentiellement clinique. Dans les formes cliniques atypiques et/ou en l'absence de contexte épidémiologique évocateur, l'examen parasitologique, si besoin répété, est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éviter ainsi des traitements antiscabieus d'épreuve itératifs.

L'examen parasitologique consiste à repérer les éminences acariennes, les sillons et/ou les nodules scabieux, puis à en extraire les sarcoptes femelles, leurs œufs ou leurs fèces.

Les sillons peuvent être repérés par un test à l'encre de Chine : l'encre s'infiltre par capillarité dans la galerie formée par l'acarien qui reste marquée après un essuyage à l'alcool. Un grattage des sillons marqués ou des nodules scabieux, à l'aide d'une lame de bistouri, permet de prélever puis d'identifier tout ou partie de l'acarien, ses œufs ou ses fèces, sous microscope au faible grossissement (1/40). Malheureusement, la sensibilité du prélèvement n'est pas toujours satisfaisante. La recherche du sarcopte en période d'activité nocturne du parasite serait plus contributive.

Une méthode de repérage in vivo des sarcoptes par microscope à épiluminescence (vidéomatériel grossissant de 25 à 100 fois) a été proposée par Argenziano [4]. Le sarcopte est repéré au sein du sillon sous la forme d'un petit triangle foncé dont la base se prolonge par un segment linéaire dû à la présence de bulles d'air. Cette technique permet un diagnostic parasitologique rapide in vivo, sans inconfort car indolore pour le patient. Le dermatoscope, dont le grossissement n'est pas suffisant (x 10) ne paraît pas utile au diagnostic.

L'emploi de punch à biopsie de 2 mm pour la recherche de sarcopte a été proposé chez cinq nourrissons pour qui la technique par

grattage au bistouri s'était révélée infructueuse. La mise en évidence du parasite par cette méthode réalisée sans anesthésie locale, a été concluante dans quatre cas sur cinq.

Dans certains cas, l'histologie peut être utile pour mettre en évidence le sarcopte dans le stratum corneum. Ailleurs, certains aspects en faveur d'une vasculite nécrosante, d'un infiltrat lymphocytaire B monotypique à chaîne kappa pseudolymphomateux, ou d'une papulose lymphomatoïde avec immunomarquage CD30<sup>+</sup> ont été rapportés.

Enfin, si l'élévation des immunoglobulines (Ig) E est souvent constatée lors d'une gale, la spécificité de l'anticorps antisarcopte est médiocre, car elle croise avec celle des acariens type dermatophagoïde. Le dosage des IgE n'est donc pas recommandé pour le diagnostic de gale.

### ■ Approche thérapeutique

#### Classes pharmacologiques disponibles

Le traitement est triple et concerne le malade, sa literie et ses vêtements, et son entourage proche.

Le traitement de référence est variable selon le pays utilisateur. En France, il s'agit du benzoate de benzyle (Ascabiol®) en lotion. Aux États-Unis où le lindane était le traitement de choix, du moins jusqu'à ces 10 dernières années, la survenue récente de résistances et les problèmes de tolérance neurologique ont conduit à l'utilisation de la perméthrine en crème à 5 % (non commercialisée en France).

Le benzoate de benzyle est neurotoxique pour le système nerveux des parasites, et a également une activité contre les œufs. Le produit est prescrit en application unique, après un bain tiède, sur la peau encore humide. Certains auteurs recommandent deux badigeons à 10 minutes d'intervalle, ou encore deux applications à 24 heures, voire à 1 semaine d'intervalle. Vingt-quatre heures après l'application, les vêtements et la literie sont changés et le produit rincé.

La pyréthrine disponible en France pour cette indication (Sprégal®, sous forme d'aérosol) est appliquée une seule fois, puis rincée 12 heures après. En cas d'échec, le traitement peut être renouvelé 1 semaine plus tard. L'efficacité de ce traitement semble tout de même moindre que celle du benzoate de benzyle. Ce produit est intéressant chez le nourrisson après 6 mois.

Le lindane (HCH, Scabécid®) est un peu moins efficace que le benzoate de benzyle. Il ne nécessite qu'une seule application de 12 heures, sur une peau froide et sèche, et apporte peut-être ainsi une meilleure observance thérapeutique. Il semble d'autre part moins irritant sur la peau que le benzoate de benzyle, mais sa toxicité neurologique potentielle et la survenue de résistances en font un traitement de deuxième intention.

Le crotamiton (Eurax®), appliqué pendant 24 heures, 2 jours de suite, est moins efficace et pourrait être surtout utile dans les nodules scabieux de l'enfant.

#### Modalités pratiques du traitement

L'individu atteint et les sujets contacts sont traités simultanément. Crèmes et lotions peuvent être utilisées. Le linge et la literie sont plutôt décontaminés par un simple lavage en machine à 60 °C, faisant réserver l'application d'insecticide en poudre (Aphiria®) ou en aérosol au linge non lavable. Là encore, il convient d'éviter les formes en aérosol s'il existe un asthme chez le sujet index ou l'entourage.

Toutes les régions du corps sont traitées, sans négliger les paumes et les plantes, les sillons rétroauriculaires, le pli interfessier et les ongles. Les muqueuses doivent être respectées. La description récente de rechutes liées à l'atteinte persistante du cuir chevelu incite à le traiter systématiquement, notamment chez l'enfant et en cas de gale croûteuse généralisée. Le visage doit également être traité dans les formes profuses et chez l'enfant, en protégeant les yeux et la bouche. Les ongles, qui peuvent constituer un réservoir de sarcoptes, sont coupés et traités soigneusement dans les mêmes circonstances.

**Tableau IV. – Causes de prurit postscabieux.**

Irritation cutanée par le traitement acaricide (traitement excessif)
Dermite eczématiforme (réaction allergique)
Traitement insuffisant : mauvaise observance (incompréhension du traitement), hyperkératose de la gale croûteuse (décapage initial par vaseline salicylée insuffisant)
Acarophobie
Réinfestation précoce : sujets contacts non traités, portage au niveau du cuir chevelu non traité, nodule persistant
Autre cause de prurit masqué par une gale

Les modalités du traitement de la gale commune varient dans certaines situations particulières :

- chez le nourrisson, on peut utiliser une application unique de benzoate de benzyle pendant 6 à 12 heures maximum du produit pur ou éventuellement dilué dans deux ou trois volumes d'eau. Le lindane est contre-indiqué à cet âge ;
- chez l'enfant de plus de 2 ans, une application à garder 12 à 24 heures, à renouveler à 24 heures d'intervalle ;
- chez la femme enceinte, l'effet tératogène supposé (mais non prouvé) du lindane fait déconseiller son utilisation. Les pyréthrinés sont possibles ;
- dans la gale impétiginisée, un traitement antiseptique et antibiotique est prescrit par macrolides ou synergistines pendant 7 jours. Il précède l'application du produit scabécide. La recherche d'une protéinurie à la bandelette, après 3 semaines, est recommandée chez l'enfant ;
- dans la gale eczématisée, certains proposent une corticothérapie locale courte, de 4 à 5 jours, avec un corticoïde de classe III ou IV, 24 heures après le traitement spécifique. En fait, un traitement émollient intensif à la fin du traitement scabécide permet souvent de se passer des dermocorticoïdes et de réduire le prurit résiduel ;
- au cours de la gale du sujet âgé en collectivité, le traitement est identique à celui de l'adulte. L'ivermectine devrait trouver ici une de ses meilleures indications (cf infra). Une déclaration du cas dans l'établissement de provenance est indispensable. Enfin, il n'est pas nécessaire, contrairement à ce qui était auparavant recommandé au cours des épidémies hospitalières de gale, de traiter l'ensemble du mobilier, car le parasite ne survit que 24 heures hors du contact humain ;
- dans la gale croûteuse généralisée, l'hospitalisation en milieu spécialisé dermatologique, avec isolement, est indispensable. Le traitement est le même que celui de la gale commune, mais les applications sont répétées et concernent tout le tégument, y compris le cuir chevelu et le visage en évitant les muqueuses. L'hyperkératose est traitée par de la vaseline salicylée, au minimum à 10 %. Les ongles sont raccourcis et brossés avec l'antiscabieux. La guérison est obtenue après une durée moyenne de 3 semaines de traitement. La gale croûteuse généralisée pourrait constituer une indication de choix de l'ivermectine chez l'adulte uniquement [5] ;
- chez les patients VIH positifs, les échecs des traitements locaux par la perméthrine à 5 % ont fait préférer, souvent avec succès, l'ivermectine [15] ;
- au cours des nodules postscabieux, le crotamiton trouve là sa meilleure indication.

La persistance d'un prurit après traitement antiscabieux doit faire évoquer une réaction allergique ou d'irritation, un prurit psychogène (acarophobie), une recontamination, un traitement insuffisant, ou une résistance à l'insecticide utilisé (tableau IV). Cependant, il ne faut pas oublier que le prurit peut persister pendant 1 semaine environ après un traitement antiscabieux bien conduit.

#### Problèmes soulevés par l'utilisation de l'ivermectine

L'ivermectine est une lactone macrocyclique semi-synthétique, dérivée de *Streptomyces avermitilis*. Son spectre d'activité est

extrêmement large, à la fois sur de nombreux insectes, des arachnides, de nombreux parasites infestant l'homme et l'animal. Elle est notamment active sur les agents de l'onchocercose, de la loase, des filarioses lymphatiques, de l'anguillulose, de l'ascaridiase, de la dirofilariose du chien et de la gale, aussi bien chez l'homme que chez l'animal [10].

Cette molécule a été largement employée dans plus de 30 pays pour le contrôle des cécités liées à l'onchocercose, et on estime que plus de 6 millions de personnes ont bénéficié de cette molécule dans le monde, sans effets secondaires notables [24]. Au cours des filarioses lymphatiques et de l'onchocercose, on signalait uniquement des réactions de Mazotti avec fièvre, éruption cutanée, prurit et œdème facial, attribués à la lyse brutale des microfilaries. Cependant, des encéphalites et deux décès ont été rapportés en 1998, au cours de la loase, en cas de forte microfilarémie. L'ivermectine est actuellement commercialisée sous l'appellation Mectizan® dans l'indication onchocercose, et sous le nom de Stromectol® pour l'anguillulose.

Des observations isolées, au cours des années 1980, rapportaient de façon anecdotique que des patients traités pour onchocercose étaient également guéris de leur gale. Une première étude en double aveugle, menée en 1991 au Mexique sur 29 patients, suggérait une efficacité remarquable de l'ivermectine administrée par voie orale en dose unique à 200 µg/kg [24], sans effet secondaire notable.

Certaines formes cliniques de gale sont apparues avec le temps comme des indications privilégiées de l'ivermectine : la gale des patients infectés par le VIH [15], la gale croûteuse hyperkératosique, car elles sont souvent longues et difficiles à traiter par les produits topiques, et la gale en institution [5]. L'ivermectine a alors un intérêt incontestable en terme de santé publique en permettant d'arrêter très tôt l'épidémie. L'association à un kératolytique comme l'acide salicylique améliore encore les résultats dans les formes croûteuses. L'ivermectine est le plus souvent administrée per os à la dose de 200 µg/kg, soit 12 mg chez l'adulte, en prise unique ou deux prises à 8 jours d'intervalle.

Des formulations topiques d'ivermectine ont également été testées avec succès. On utilise dans ces essais une dilution à 0,8 %, dont l'application est renouvelée 5 jours plus tard en raison de l'éclosion possible des nymphes. Ces produits ne sont actuellement pas disponibles en France.

Le développement de l'ivermectine en France, dans ces indications, amène à plusieurs réflexions :

- la tolérance a été mise en cause par Barkwell [6] en 1997 devant l'existence de cas de mort subite chez des vieillards traités en institution. Cependant, la surmortalité doit être discutée eu égard à la méthodologie (reconstitution historique d'une cohorte) contestable de cette étude, et surtout à l'absence de surmortalité constatée avec des expériences identiques par plusieurs auteurs [1] ;
- les modalités de prescription ne sont pas formellement établies : posologie de 200 µg/kg ? Dose unique ou répétée à 1 semaine ? Le seul essai randomisé manquait de puissance, utilisait une dose de 100 µg/kg, et comportait un taux d'efficacité inhabituellement bas du benzoate de benzyle. La place du traitement local associé reste également à définir ;
- des résumés tirés de revues vétérinaires décrivent les premiers cas de résistances chez des animaux d'élevage qui reçoivent ce traitement antiparasitaire de façon systématique. Il faut donc craindre qu'une généralisation de l'emploi de l'ivermectine n'aboutisse à la sélection de parasites résistants également chez l'homme ;
- le produit ne dispose pas de l'AMM dans l'indication de la gale, et la responsabilité du médecin prescripteur est donc légalement engagée.

En conclusion, les données actuelles sur l'ivermectine sont rassurantes sur la tolérance [1] et très encourageantes. L'absence d'AMM fait que pour l'instant il faut réserver ce traitement à des formes très particulières de gale : gales croûteuses généralisées et/ou gales dans les établissements de moyen et long séjours, où il y a



nécessité de briser la chaîne de contamination ; dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de raisons de considérer la gale commune du malade immunodéprimé comme une gale plus difficile à traiter et le benzoate de benzyle, comme chez le sujet immunocompétent, reste encore le traitement de référence. Toutefois, certains dermatologues se sont émus récemment de la pérennisation de traitements topiques, irritants, peu maniables, et pas toujours efficaces, les rendant très archaïques lorsqu'on les compare à un traitement minute. Finalement, il serait extrêmement souhaitable que l'ivermectine soit correctement développée dans la gale afin d'espérer une commercialisation dans les prochaines années.

## Piqûres d'insectes

Elles constituent une cause fréquente de consultation en dermatologie. Les contacts avec cette importante classe d'invertébrés de l'embranchement des arthropodes surviennent essentiellement par piqûre avec injection d'un venin (abeilles, guêpes, papillons, chenilles) ou morsure avec sécrétions salivaires, digestives ou de venin (moustiques, puces, poux). Les manifestations cutanées chez l'homme se traduisent par des réactions cutanées et muqueuses allant de l'éruption transitoire saisonnière bénigne, au prurigo aigu ou chronique, mais aussi parfois à l'œdème de Quincke, au choc anaphylactique menaçant le pronostic vital. L'importance de ces réactions dépend de l'espèce d'insecte en cause et de son origine, des substances inoculées, du type et de la composition de l'allergène rencontré, mais aussi du statut immunoallergique particulier de l'individu au cours ou non d'un premier contact.

### SYNDROME DES PIQÛRES D'INSECTES

#### ■ Physiopathologie

Les mécanismes <sup>[23]</sup> qui donnent lieu aux lésions cutanées sont de nature différente selon l'insecte. Les plus fréquents sont en rapport soit avec un effet direct non immunologique du venin par action pharmacologique des enzymes qu'il contient (histamine), soit avec des réactions immunologiques multiples. Celles-ci peuvent être sous la dépendance de réactions immédiates anaphylactiques IgE dépendantes au venin (abeilles, guêpes) ou sous la dépendance de réactions d'hypersensibilité retardées aux allergènes salivaires de l'insecte piqueur (moustiques, puces, punaises). Dans certains cas, des réactions à complexes immuns, avec phénomènes d'Arthus sont aussi possibles. Ailleurs, les lésions peuvent apparaître après dépôt de substance vésicante sur la peau, lors de l'écrasement d'un coléoptère ou bien encore lors d'un contact avec des poils contenant un venin urticant chez la chenille processionnaire ou le papillon de Guyane. Parfois, il s'agit de la pénétration de l'insecte dans l'épiderme, dans les cas des puces chiques ou de la myiase furonculoïde, ou de réaction à corps étranger type granulome sur dard ou pièces buccales non extraites pouvant conduire au diagnostic de pseudolymphome.

#### ■ Manifestations cutanées communes

La diversité clinique des manifestations cutanées en rapport avec des piqûres d'insectes est dépendante du type d'insecte, de ses habitudes alimentaires, et surtout de la réponse immunitaire de l'individu aux différents allergènes et irritants.

Plusieurs types de réactions peuvent s'observer et être associés :

- la réaction élémentaire la plus fréquente est l'urticaire papuleuse. Il s'agit initialement d'un œdème très prurigineux, localisé au siège de la piqûre de l'insecte, qui évolue vers une papule ferme également prurigineuse durant plusieurs jours. L'œdème peut être centré par un point hémorragique et la papule surmontée d'une vésicule. Les réactions bulleuses aux membres inférieurs sont fréquentes chez les enfants (cf infra) ;
- le siège est souvent caractéristique, avec des lésions qui sont groupées et se localisent à intervalles irréguliers, de préférence en



9 Prurigo aigu.



10 Prurigo strophulus bulleux.

zones découvertes. Le nombre et la distribution des lésions dépendent du type d'exposition et des habitudes alimentaires de l'insecte ;

- l'irritation secondaire et le grattage peuvent modifier les lésions qui deviennent alors inflammatoires et eczématisées, voire surinfectées (cf infra).

#### ■ Prurigo aigu

Le prurigo aigu, ou prurigo strophulus <sup>[26]</sup> est une forme particulière de réaction d'hypersensibilité retardée aux piqûres d'insectes (moustiques, puces, punaises), surtout observée chez l'enfant âgé de 2 à 7 ans. Il n'est pas exclusif aux insectes et se rencontre fréquemment chez les acariens d'origine animale que nous n'aborderons pas ici. Il débute par une éruption aiguë de séropapules très prurigineuses en période estivale : lésions rouges micropapuleuses, reposant initialement sur une base érythémato-urticarienne, dont le centre devient vésiculeux en 24 à 48 heures, avant de s'ouvrir en suintant pour laisser place à une excoriation puis à une croûte.

Le nombre de lésions peut varier de quelques-unes à plusieurs dizaines. La topographie orientera vers l'agent causal. Ainsi, l'atteinte du visage, du cou, des parties découvertes, évoquent des piqûres de moustiques (fig 9) ou de mouches, et l'atteinte des parties couvertes et des zones de striction vestimentaires celles de puces.

La forme bulleuse aiguë (fig 10) est originale par son évolution en poussées avec cicatrisation sous forme de macules pigmentaires.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont un impétigo bulleux, une varicelle, une dermatose auto-immune notamment à IgA linéaire, une miliaire sudorale, un pityriasis lichénoïde et varioliforme aigu, une papulose lymphomatoïde.



11 Prurigo subaigu.

L'évolution des lésions s'effectue sur 10 jours. En cas de réexposition aux insectes, de nouvelles poussées apparaissent, puis s'atténuent avec l'âge.

■ Prurigos subaigu et chronique

Le prurigo subaigu [21] est parfois l'évolution de lésions aiguës passées inaperçues après piqûres d'insectes. Il est constitué de vésicules ou papules multiples secondairement excoriées, symétriquement distribuées sur les faces d'extension des membres (fig 11), le tronc et le cuir chevelu. Les paumes et plantes sont en revanche respectées.

Les diagnostics différentiels sont plus nombreux que chez l'enfant avec une gale, un lichen, une dermatite herpétiforme, une maladie de Grover, un eczéma de contact.

COMPLICATIONS DES PIQÛRES D'INSECTES

■ Infectieuses directes

Elles sont liées à la manipulation des lésions lors du grattage, favorisées par la mauvaise hygiène. La pénétration de bactéries pyogènes de type cocci à Gram positif dans la peau peut aboutir à des lésions de pyodermite et d'impétigo, de lymphangite, de cellulite infectieuse, voire de septicémie.

■ Infectieuses indirectes

Elles représentent un risque important lors de piqûres d'insectes, surtout en zone tropicale. En effet, beaucoup d'insectes piqueurs peuvent se comporter comme des vecteurs de nombreuses maladies infectieuses, virales, bactériennes et parasitaires (tableau V).

CAUSES DES PIQÛRES D'INSECTES

■ Définition

La classe des insectes (*Insecta*) comprend les familles suivantes : les hyménoptères (*Hymenoptera*), les diptères (*Diptera*), les punaises (*Hemiptera*), les puces (*Siphonaptera*), les lépidoptères (*Lepidoptera*), les coléoptères (*Coleoptera*) et les poux (*Anoploura*). Ces insectes sont caractérisés par l'existence de trois paires de pattes, avec ou non une paire d'ailes solidaires, d'un exosquelette segmenté et symétrique [8].

■ Hyménoptères

Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Les piqûres par hyménoptères représentent en Europe la plus importante cause de mortalité liée aux insectes. Le taux serait de 0,09 à 0,45 par million d'habitants et par an, ce chiffre étant probablement sous-estimé [7]. En France, on rapporte 10 à 20 décès par an. L'allergie au venin de l'insecte piqueur, qui par ordre décroissant de fréquence concerne les abeilles (*Apis mellifera*), les guêpes (*Vespula* ou *Poliste*), et plus occasionnellement les frelons (*Vespa crabro*) et les bourdons (*Bombus*), est responsable de réactions

Tableau V. – Principales maladies transmises par les insectes et sensibilité aux répulsifs.

Nom commun	Genres	Sensibilité aux répulsifs	Maladies transmises
Abeilles, guêpes Frelons	<i>Apis, Vespula</i> <i>Vespa</i>	Non	Aucune
Moustiques	<i>Anopheles</i> <i>Aedes</i> <i>Culex</i> <i>Mansonia</i>	Oui	Paludisme, FL Fièvre jaune, dengue, FL Arbovirose, FL FL
Mouches	Glossine (tsé-tsé) Phlébotome Mouche noire	Oui	Trypanosomiase africaine Leishmaniose, bartonellose Onchocercose
Punaises	<i>Triatoma</i>	Non	Maladie de Chagas
Puces	<i>Pulex</i>	Oui	Typhus murin, peste
Poux	<i>Pediculus humanus corporis</i>	Oui	Typhus exanthématique, borréliose, bartonellose

FL : filariose lymphatique.

locales étendues chez 20 % des adultes piqués et de réactions allergiques immédiates généralisées dans 1 % de la population générale.

Une reconnaissance de l'insecte vulnérant, sur les caractéristiques de taille et de couleur des bandes, est utile. Cependant, l'identification de l'hyménoptère reste souvent impossible et seuls certains agriculteurs, apiculteurs ou jardiniers, peuvent reconnaître l'insecte avec précision. À la différence de la guêpe qui vit dans des nids, les sols, les murailles, les greniers et sur les branches d'arbres, l'abeille ne pique qu'une fois, et uniquement pour sa défense ou celle de sa ruche. Elle meurt ensuite par déchirure de son abdomen solidaire du dard.

Le frelon, qui vit volontiers en essaim dans les arbres ou sous les toitures, a le dard le plus long (5 à 6 mm). Sa piqûre intravasculaire est extrêmement douloureuse.

Un venin est injecté lors du contact de l'aiguillon avec la peau. Le venin des abeilles est riche en histamine, en apamine neurotoxique, en peptide *MCD* (*mast cell degranulating*). La mellitine est un allergène majeur (Api m 4) et un toxique pour les cellules. La phospholipase A2 (poison cellulaire) et la hyaluronidase sont des allergènes majeurs dotés d'activité enzymatique puissante. Le venin des guêpes contient majoritairement de l'histamine et un allergène majeur et exclusif : l'antigène 5. Le venin de frelon contient de l'acétylcholine.

Formes cliniques

Il faut distinguer les réactions locales aux points de piqûres, allergiques ou non, des réactions systémiques allergiques ou toxiques.

• Réactions locales

La réaction non allergique après une piqûre douloureuse apparaît en quelques minutes sous la forme d'une papule érythémateuse et œdémateuse, inférieure à 2 cm de diamètre. En cas d'allergie, la réaction locale, appelée large réaction locale par les allergologues, débute précocement (dans les 30 minutes), par un œdème douloureux de plus de 10 cm de diamètre, prurigineux, qui peut atteindre tout un segment de membre avec plusieurs articulations. La durée d'évolution est au minimum 24 heures. Le principal risque réside dans la localisation de la piqûre en région intrabuccale, où un œdème brutal et asphyxiant de la glotte peut représenter une menace vitale.

• Réactions générales

Elles correspondent à des réactions à distance des points de piqûres et font toute la gravité des piqûres d'hyménoptères.

Tableau VI. – Classification de Müller <sup>[14]</sup> .	
Stade 1	Urticaire généralisée, œdème, malaise et anxiété
Stade 2	Œdème de Quincke ou urticaire généralisée, douleurs abdominales, diarrhée, oppression thoracique, vertiges
Stade 3	Dyspnée, bronchospasme, stridor laryngé, dysphagie, confusion et impression de mort imminente
Stade 4	Choc anaphylactique avec collapsus cardiovasculaire, détresse respiratoire, perte de connaissance, perte d’urine. La réaction est tellement violente que les signes cutanés n’apparaissent que tardivement lors de la correction du choc

Les deux derniers stades sont mortels en l’absence d’adrénaline qui doit être administrée en extrême urgence.

Ces réactions générales font l’objet d’une classification <sup>[17]</sup> en quatre stades de gravité croissante (tableau VI).

• Réactions retardées

De mécanisme immunopathogénique, difficile à déterminer, elles surviennent dans les jours qui suivent la piqûre, sous forme de syndrome d’Arthus ou de maladie sérique.

• Syndrome d’envenimation

Il survient lors de piqûres multiples (essaim) sous la forme d’un tableau clinique anaphylactoïde (coma, convulsion, collapsus, hémolyse et insuffisance rénale retardée).

■ Diptères

Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Les piqûres de moustiques constituent la cause la plus fréquente de piqûres d’insectes. De répartition mondiale, ils préfèrent les endroits humides et les eaux stagnantes pour déposer leurs œufs, ce qui rend compte de leur présence renforcée sous les tropiques. Les moustiques sont attirés par le dioxyde de carbone, la température corporelle et la sueur dégagées par l’hôte, la lumière, les vêtements sombres. Seules les femelles hématophages mordent et inoculent leur salive qui conduit aux réactions cutanées observées. Ils sont vecteurs de nombreuses maladies infectieuses dans le monde (tableau V).

En dehors des moustiques, certaines mouches, comme celle du cheval ou la mouche noire, certaines glossines (mouche tsé-tsé) ou certaines larves de mouche déterminent aussi des lésions cutanées particulières. Les myiases furonculoïdes sont les plus représentatives des myiases cutanées. Il en existe deux formes cliniques distinctes, selon l’origine américaine (ver macaque) ou africaine (ver de Cayor) du diptère.

Formes cliniques

Les réactions cutanées aux piqûres de moustiques varient considérablement selon l’individu <sup>[8]</sup>. Ces lésions sont sous la dépendance variable d’une hypersensibilité aux antigènes salivaires du moustique, qui peut être immédiate ou retardée.

On décrit des réactions érythémato-œdémateuses très fugaces immédiates, des lésions papulobulleuses type prurigo strophulus, des lésions papuleuses ou à type de ponctuations hémorragiques, des œdèmes intenses et évoluant de façon extensive lors de piqûres multiples. Les accidents anaphylactiques sont rares. Les populations soumises de façon répétée à ces piqûres ne présentent plus à la longue de réactions d’hypersensibilité.

La mouche du cheval, aux États-Unis, munie d’une bouche tranchante, provoque des piqûres saignantes très douloureuses et profondes qui se compliquent d’anthrax et de cellulites infectieuses sévères.

Les mouches noires anesthésient localement la peau du visage lors des piqûres, puis rapidement s’installent des lésions multiples très douloureuses et prurigineuses du front et de la nuque, papuleuses et érythémateuses, avec un œdème parfois intense. La régression se



12 Myiase furonculoïde.



13 Piqûres de punaises.

fait en quelques jours. Dans certains cas, il existe une réaction générale avec syndrome fébrile et polyadénopathie.

La mouche tsé-tsé pique en zone découverte. Une rougeur et un œdème sensible apparaissent alors, suivis d’une réaction papuleuse et/ou vésiculeuse accompagnée d’une adénopathie satellite.

Les myiases furonculoïdes se différencient par le nombre et la localisation des nodules d’aspect furonculoïde centrés par un pertuis noir mobile lors de l’application d’un corps gras obturant (fig 12). Des adénopathies satellites sont palpables, mais il n’y a pas de fièvre.

■ Punaises

Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Seules les familles des punaises et des réduves sont hématophages. La punaise vit le jour dans les parquets ou les tapisseries. La réduve est le vecteur principal, en Amérique du Sud, de la maladie de Chagas, infection par *Trypanosoma cruzi*.

Formes cliniques

Les piqûres de punaises sont souvent indolores chez l’individu non sensibilisé, se traduisant par des macules purpuriques linéaires groupées en paires ou en triplets. En cas d’allergie, il existe des papules œdémateuses avec prurit intense, voire des bulles hémorragiques. La topographie asymétrique des lésions intéresse les zones découvertes en contact avec la literie (fig 13).

Les signes et la douleur liés aux morsures de réduves dépendent de l’état de sensibilisation de l’individu. Les sites communs d’attaque sont les zones découvertes.

■ Puces

Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Les puces sont des insectes cosmopolites, hématophages dans les deux sexes. Il n’existe pas de spécificité d’hôte, ce qui explique la colonisation accidentelle de l’homme par des puces de chien, de chat ou d’oiseaux. Les puces de rongeurs, surtout, sont les vecteurs de maladies épidémiques (tableau V).





14 Puce chique.

Trois espèces communes atteignent l'homme. Une espèce particulière, appelée puce chique, vit exclusivement en milieu tropical (Amérique Latine, Afrique, Asie et côte ouest de l'Inde).

### Formes cliniques

Les morsures de puces communes de chien ou chat provoquent des papules très prurigineuses, localisées essentiellement aux membres inférieurs. Les morsures de puces d'oiseaux donnent des lésions plus diffuses.

Seule la puce chique femelle (*Tunga penetrans*)<sup>[18]</sup>, après fécondation, pénètre l'épiderme des régions plantaires et des orteils (fig 14).

## ■ Lépidoptères

### Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Les chenilles processionnaires et certains papillons tropicaux représentent des nuisances par l'intermédiaire de poils ou fléchettes urticants lors du contact cutané.

### Formes cliniques

La dermite des chenilles, ou érucisme, est caractéristique. Quelques heures après le contact, un prurit très sévère fait place à une éruption de vésicules claires avec érythème sur les zones découvertes. Un œdème prédomine souvent au visage.

L'atteinte oculaire est possible, avec risque de conjonctivite et de kératite chez les enfants. Des manifestations respiratoires ont été décrites : dyspnée, asthme, voire œdème laryngé.

La papillonite de Guyane réalise un tableau aigu de prurigo<sup>[19]</sup>.

## ■ Coléoptères<sup>[16]</sup>

### Épidémiologie et mécanismes pathogènes

Les coléoptères, ou scarabées, ont un effet pathogène cutané qui n'est pas lié à une morsure mais au dépôt d'une substance toxique vésicante (cantharidine, pédérine). Certaines épidémies, dont celle de 1989 après un contact avec *Paederus sabaesus*<sup>[13]</sup>, ont été rapportées chez des marins européens travaillant en Guinée.

### Formes cliniques

Les scarabées produisent des lésions sur la peau lorsqu'ils sont écrasés et frottés sur celle-ci. Le tableau clinique réalise, en région méditerranéenne, une dermite vésiculeuse, voire bulleuse, et inflammatoire avec des lésions en « miroir ». En Afrique, les lésions sont caractérisées par une disposition linéaire ou en décalque, localisées de part et d'autre d'une articulation découverte (creux axillaire). La guérison spontanée est obtenue en 7 à 10 jours.

## TRAITEMENT DES PIQÛRES D'INSECTES

### ■ Traitements curatifs

#### Principes communs aux piqûres d'insectes

La prise en charge thérapeutique reste identique pour de nombreuses piqûres d'insectes dont les objectifs sont d'agir sur le prurit, contrôler les mécanismes d'hypersensibilité, pour limiter la surinfection et la chronicité des lésions.

Les antihistaminiques anti-H<sub>1</sub>, de préférence non sédatifs, sont utiles pour réduire le prurit.

Le traitement essentiel repose sur les dermocorticoïdes de classe 2 ou 3 en agissant sur les réactions d'hypersensibilité.

Une courte corticothérapie per os (1 mg/kg/j pendant 4 jours, puis diminution sur 8 jours) n'est envisageable que dans les formes profuses de prurigo strophulus résistant aux dermocorticoïdes locaux.

L'antiseptie, et évidemment l'antibiothérapie locale et/ou générale, ne se justifient qu'en cas de surinfection. Une séroanatoxinothérapie antitétanique est réalisée en fonction du carnet de vaccination.

Le traitement vétérinaire des animaux domestiques porteurs de puces (chiens, chat, oiseaux), ainsi que leur environnement (niche, panier) est indispensable.

Le principe du traitement du prurigo subaigu est le même que dans le prurigo aigu : la nature du corticoïde (classe 1 ou 2) et la durée du traitement (15 à 21 jours) peuvent être modulées. L'application de dermocorticoïdes sous pansement occlusif d'hydrocolloïde constitue une variante thérapeutique lors d'atteinte des membres inférieurs. La photothérapie (PUVAthérapie) ne peut s'envisager que de manière exceptionnelle dans les formes résistantes et profuses.

### Traitements spécifiques des piqûres d'insectes

#### • Hyménoptères

– En cas de réaction locale non allergique : extirper le dard puis désinfecter la piqûre à l'alcool. L'utilisation d'une pompe aspirante sur le venin (Aspivenin®) aurait un effet antalgique rapide.

– En cas d'allergie locale et générale peu sévère, un antihistaminique H<sub>1</sub> et une corticothérapie générale courte sont associés.

– En cas d'allergie avec atteinte systémique, l'adrénaline doit être utilisée immédiatement, et le patient hospitalisé en réanimation, tout comme en cas d'envenimation toxique.

#### • Myiases

Le traitement des myiases furunculoides cutanées est l'extraction de l'asticot de chaque lésion. Celle-ci est manuelle et facile pour la myiase africaine, chirurgicale pour la variété américaine<sup>[18]</sup>.

#### • Puces chiques

Le traitement précoce repose sur l'extraction mécanique de la puce en introduisant un vaccinostyle en périphérie pour réaliser prudemment une énucléation monobloc, en évitant de percer la poche abdominale. En cas d'infestation massive et/ou de lésions vieilles, un traitement par des bains de pieds avec DDT permet une destruction de l'insecte et des œufs.

#### • Papillonite

Seuls les anticholinergiques (hydroxyzine) permettent une amélioration du prurit. Dans certains cas très sévères, l'usage d'atropine par voie générale est nécessaire. Les dermocorticoïdes locaux sont inefficaces.

#### • Coléoptères

Un lavage immédiat de la zone atteinte est pratiqué. L'application d'une solution de sulfate de magnésium permet une limitation des signes locaux.

### ■ Traitements préventifs

#### Répulsifs<sup>[12]</sup>

Encore appelés insectifuges ou répellents par anglicisme, les répulsifs sont des produits chimiques appliqués sur la peau ou sur les vêtements qui repoussent l'attaque de l'insecte en l'éloignant de sa cible potentielle (tableau V). Ceux-ci s'opposent aux insecticides

qui tuent l'insecte sans empêcher sa piqûre. La naissance des répulsifs s'est opérée dès l'Antiquité par des recettes peu efficaces à base de plantes (géranium, citronnelle). La guerre du Vietnam, après celle de 1939-1945, a permis un essor des répulsifs de synthèse, efficaces surtout contre les moustiques.

- *Diméthylphtalate (DMP)*

Découvert en 1929, il a une efficacité limitée à une 1 heure 30 pour une concentration optimale de 40 %. L'irritation, les brûlures oculaires et des muqueuses, la dépression du système nerveux central et respiratoire en limitent l'utilisation.

- *Éthylhexanédiol (EHD)*

Découvert en 1935, il protège 1,8 heure. Sa concentration optimale est de 30 à 40 %, avec un effet paradoxal pour une concentration inférieure. En dehors d'irritations, il est bien supporté.

- *Diéthyltoluamide (DEET)*

Découvert en 1953, c'est l'insectifuge de référence. Avec une protection de 5 à 6 heures, sa concentration optimale est de 35 à 50 %, voire plus pour l'anophèle. Une toxicité générale a pu être rapportée suite au fort coefficient d'absorption cutanée de la molécule (30 %). Ainsi, des troubles neurologiques (encéphalopathie toxique, troubles de l'humeur) sont apparus chez des enfants précocement après l'application de fortes concentrations (75 à 100 %) ou tardivement en cas d'utilisation prolongée et répétée de faibles concentrations et sur de grandes surfaces. Localement, il existe des réactions allergiques et caustiques. Une dégradation des objets en plastique et en cuir (montres), ainsi qu'une réduction de l'efficacité des écrans solaires ont été décrites. Pour limiter ces effets, une nouvelle galénique à base de polymères associés à 35 % de DEET est utilisée dans l'armée américaine. Cette formule permet de limiter l'absorption cutanée, avec obtention d'un relargage plus long du produit <sup>[14]</sup>.

- *N-butyl, N-acétyl-3-éthylaminopropionate (35/35)*

Dernier-né des répulsifs, il aurait une protection proche du DEET, mais beaucoup de données d'études contrôlées manquent pour l'analyse de l'efficacité et des effets toxiques.

- *Perméthrine*

Insecticide, elle s'avère être idéale pour imprégner les vêtements et les moustiquaires, car elle résiste à l'eau, au frottement, et reste photostable.

Les indications des répulsifs dépendent du lieu de séjour, des espèces ciblées. Une bonne estimation du rapport bénéfice-risque entre également dans le choix de la prescription <sup>[2]</sup>.

– En Europe, on propose :

- pour l'adulte : DEET à concentration 35 à 50 % ;
- pour l'enfant : EHD 30 %, DMP, 35/35, éviter le DEET ;

– pour la femme enceinte : la citronnelle est recommandée.

– En pays intertropicaux :

- pour l'adulte : DEET à concentration de 50 % ;
- pour l'enfant : EHD 30 %, DEET à concentration inférieure à 15 % ;
- pour la femme enceinte : renforcer l'imprégnation des vêtements et moustiquaires par la perméthrine.

Certaines fréquences d'application sont à respecter : en milieu fermé, toutes les 4-6 heures ; en milieu extérieur, toutes les 2 heures.

### Prévention générale des piqûres d'insectes

Individuellement, il faut limiter l'exposition au risque de piqûres par une information ciblée de l'adulte et de l'enfant en fonction des lieux de vies et des réactions allergiques connues de l'individu. La prévention des piqûres de moustiques en zone tropicale reste la mieux codifiée et repose sur le port de pantalon et de manches longues, l'application de répulsifs sur les zones non couvertes, l'utilisation de vêtements et de moustiquaires imprégnés de perméthrine, l'emploi de répulsifs par serpentins ou diffuseurs à base d'alléthrine dehors et d'insecticides dans la chambre qui sera de préférence climatisée.

La prévention générale repose pour partie sur la lutte contre la prolifération d'insectes dans certaines régions. L'échenillage dans le Sud-Ouest ou la réalisation de bassins éclairés pour la capture des papillons de Guyane, représentent autant de moyens de limitation des épidémies. Ailleurs, l'utilisation d'insecticides permet l'éradication essentielle des réservoirs potentiels d'insectes : le déparasitage de l'habitat avec le DDT pour les punaises et les puces des sols, parquets et literie, mais aussi l'usage d'insecticides pour les réduces des poutres et toits en bois, sont fondamentaux.

### Prévention et désensibilisation au venin d'hyménoptères <sup>[7]</sup>

La prévention repose sur la limitation des comportements pouvant conduire à la piqûre, d'autant plus importante qu'il n'y a pas d'efficacité des répulsifs. En cas d'antécédent de stades 3 ou 4 de Müller (*tableau VI*), une trousse d'urgence comprenant un kit d'adrénaline auto-injectable doit toujours être à disposition.

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique au venin répond à des indications précises qui sont les réactions systémiques stades 3 et 4 et l'œdème de Quincke chez les sujets très exposés (apiculteurs).

Les modalités pratiques sont guidées par les résultats des tests cutanés (intradermoréaction [IDR]) pratiqués à distance de l'épisode allergique, sous stricte surveillance hospitalière, et par la recherche de RAST IgE spécifiques. Différents protocoles en milieu hospitalier sont possibles, à l'initiation de la désensibilisation qui sera poursuivie mensuellement pendant 5 ans. L'efficacité protectrice contre des réactions graves est forte : 95 % des cas après piqûres de guêpes et 80 % des cas après piqûres d'abeilles. L'arrêt des bêtabloquants est indispensable.

## Références ➤

## Références

- [1] Alexander ND, Bockarie MJ, Kastens WA, Kazura JW, Alpers MP. Absence of ivermectin-associated excess deaths. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 342
- [2] Anonyme. Mieux utiliser les répulsifs pour se protéger des piqûres d'arthropodes. *Rev Prescrire* 1994 ; 14 : 347-356
- [3] Anonyme. Recommandations pour le traitement de la pédiculose du cuir chevelu. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *Bull Epidemiol Hebd* 1993 ; 44 : 202-203
- [4] Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 751-753
- [5] Aubin F, Humbert P. Ivermectin for crusted (norwegian) scabies. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 612
- [6] Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997 ; 349 : 1144-1145
- [7] Birnbaum J, Vervloet D. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, techniques et arrêt. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1063-1069
- [8] Burns DA. Arthropods bites. In : Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. Textbook of dermatology, Rook/Wilkinson/Ebling. London : Blackwell Science, 1998 : 1423-1451
- [9] Burns DA. Pediculosis. In : Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. Textbook of dermatology, Rook/Wilkinson/Ebling. London : Blackwell Science, 1998 : 1438-1445
- [10] Caumes E. Ivermectine et dermatoses tropicales. *Bull Soc Pathol Exot* 1997 ; 90 : 37-38.
- [11] Chosidow O, Chastang C, Brue C, Bouvet E, Izri M, Monteny N et al. Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus var capitis* infested school children. *Lancet* 1994 ; 344 : 1724-1727
- [12] Combemale P, Deruaz D, Villanova O, Guillaumont PH. Les insectifuges et les répulsifs. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 411-434
- [13] Couppié P, Beau F, Grosshans E. *Paederus dermatitis* : à propos d'une épidémie à Conakry (Guinée) en Novembre 1989. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 191-195
- [14] Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 931-940
- [15] Funkhouser ME, Ross A, Berger TG. Management of scabies in patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 911-913
- [16] Koeppel MC. Les piqûres d'insectes ou comment reconnaître le coupable ? *Objectif Peau* 1998 ; 6 : 175-180
- [17] Müller U. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. New York : Gustav Fischer, 1990
- [18] Nozais JP. Traité de parasitologie médicale. Paris : Pradel, 1996
- [19] Pradinaud R, Strobel M. La papillonite : une éruption prurigineuse due à des papillons. *Concours Méd* 1985 ; 107 : 1857-1859
- [20] Revuz J. La gale dans les maisons de retraite. *Concours Méd* 1994 ; 116 : 2325-2329
- [21] Saurat JH. Prurigos. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. Dermatologie et vénéréologie. Paris : Masson, 1991 : 823-825
- [22] Schachner LA. Treatment resistant head lice: alternative therapeutic approaches. *Pediatr Dermatol* 1997 ; 14 : 409-410
- [23] Shatin H, Canizares O. Dermatoses caused by arthropods. In : Canizares O, Harman RM eds. Clinical tropical dermatology. Boston : Blackwell Scientific publications, 1992 : 372-397
- [24] Taplin D, Meinking TL. Treatment of HIV-related scabies with emphasis on the efficacy of ivermectin. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 235-240
- [25] Van der Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MG. Systematic review of clinical efficacy of topical treatment for head lice. *Br Med J* 1995 ; 311 : 604-608
- [26] Viraben R. Prurigo strophulus : une manifestation cutanée d'hypersensibilité aux arthropodes de l'environnement. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 751-756
- [27] Youssef MY, Sadaka HA, Eissa MM, El-Ariny AF. Topical application of ivermectin for human ectoparasites. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 : 652-653



# Envenimations, morsures, griffures et piqûres animales

JJ Morand  
E Lightburn

**Résumé.** – Les morsures et griffures d'animaux domestiques, les envenimations par les reptiles (serpents) et les arthropodes (araignées, scorpions, abeilles, guêpes, frelons, fourmis...) et les piqûres d'insectes (moustiques...) sont fréquentes et volontiers sévères, a fortiori dans les pays tropicaux où elles constituent un important facteur de mortalité. Un panorama des principales envenimations ainsi qu'un rappel des mesures préventives (contre la rage par exemple) et des conduites à tenir en urgence sont proposés.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** morsures, griffures, piqûres, envenimation animale.

## Introduction

« Il faut promptement et sans délai remédier à la morsure et picquemeure des bestes enragees et venimeuses par tous moyens, qui consomment le venin, à fin qu'il n'entre dedans le corps et ne corrompe les parties nobles, desquelles tout venin de son naturel ne demande que la mort et destruction. Et si par nonchalance ou ignorance, les remedes propres sont delaisées (....) au commencement, certainement en vain seront appliquées en autre temps, principalement si la matiere venimeuse a déjà saisi les parties nobles. » (Ambroise Paré, *Le Vingtviemesme livre traitant des Venins & morsure des chiens enragez & autres morsures & piqueures de bestes veneneuses*, Œuvres, Paris, 1585.)

Les morsures et griffures d'animaux domestiques, les envenimations par les reptiles et les arthropodes et les piqûres d'insectes sont fréquentes et volontiers sévères, a fortiori dans les pays tropicaux où elles constituent un important facteur de mortalité. Un panorama se limitant aux principales envenimations d'origine animale ainsi qu'un rappel des mesures préventives et des conduites à tenir en urgence sont proposés. En effet, les diverses agressions ne peuvent évidemment pas toutes être abordées même si on peut désormais les observer dans nos pays à la campagne comme en ville, à proximité de zoo ou de collectionneurs, notamment lorsque ces animaux (arachnides, serpents, alligators, félins, singes, rapaces...) s'échappent mais aussi en raison de la commercialisation parfois illégale des « nouveaux animaux de compagnie » exotiques. Les envenimations par les animaux marins sont étudiées à la fin de l'exposé et seules les blessures les plus graves ou les plus fréquentes sont détaillées.

## Épidémiologie [6, 9, 10, 13, 16, 18, 23, 27, 28, 37, 41, 43, 49, 56, 58, 62, 86, 95, 98]

L'épidémiologie des morsures, griffures, piqûres et des envenimations diffère bien entendu selon le pays concerné et les animaux que les hommes peuvent côtoyer soit à proximité de leur domicile, soit dans la nature. Désormais, l'importation et la domestication d'animaux sauvages ou la fréquence des voyages exotiques imposent la connaissance de tous les risques. Le nombre d'animaux dits de compagnie ou domestiques est en constante augmentation dans nos pays ; on estime ainsi en France à respectivement 9 et 8 millions les chiens et les chats. Dans nos contrées, les blessures conséquentes sont occasionnées par ordre de prévalence par les chiens, les chats, les hyménoptères, les rongeurs, le bétail (chevaux, bovins, porcins...), les vipères. Les enfants sont les premiers concernés. Sous les tropiques, la gravité des morsures de serpents, des autres reptiles et mammifères sauvages ainsi que des piqûres parfois mortelles de multiples arthropodes et araignées, minore le risque bien réel des animaux domestiques. De plus, la plupart des animaux, quelle que soit leur espèce (du moustique au rat, de la chauve-souris au singe), constituent des vecteurs de maladies infectieuses parasitaires, virales, bactériennes ou fongiques, soit par leurs morsures, griffures et piqûres, soit par le biais de leurs déjections (tableaux I, II)....

En France, on estime l'incidence annuelle des enfants (de 0 à 15 ans) mordus par un chien et requérant des soins médicaux à 40/100 000 mais si l'on considère l'ensemble des morsures, y compris bénignes, l'incidence augmente à 8 %. Deux tranches d'âge sont prioritairement touchées : celle de 1 à 4 ans et celle de 10 à 13 ans avec une nette prédominance masculine. L'accident survient dans plus de la moitié des cas en l'absence de surveillance d'un adulte. Le siège des lésions varie en fonction de l'âge de la victime, le visage étant plus touché chez le tout-petit. Il y a en moyenne moins de deux décès par an en France, près de 15 aux États-Unis (avec dans ce pays une proportion importante de décès attribués aux chiens

Jean-Jacques Morand : Spécialiste des Hôpitaux.  
Edward Lightburn : Assistant.  
Service de dermatologie (docteur Corinne Chouc), hôpital Alphonse Laveran, boulevard Laveran, BP 50, 13998 Marseille Armées, France.

Tableau I. – Animaux « vecteurs ».		
Agent pathogène	Maladie transmise	Animal vecteur
<i>Pasteurella multocida</i>	Pasteurellose	Canidés, félidés
<i>Rochalimaea henselae</i>	Maladie des griffes du chat	Chat
<i>Cowpox</i>	Catpox	
<i>Spirillum minus</i>	Sodoku	Rat
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Haverhilliose	
<i>Leptospira sp</i>	Leptospirose	
<i>Bacillus anthracis</i>	Charbon	Moutons, bovins
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Érysipéloïde (rouget du porc)	Poissons, coquillages porc
<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie	Lièvre, daim
<i>Parapoxvirus</i>	Maladie d’Orf Nodule des trayeurs	Ovins, caprins bovins
<i>Mycobacterium marinum</i>	Granulome des aquariums	Poissons

pit-bull). Les statistiques des services d’urgence américains évaluent à 1 % la proportion de consultations en rapport avec une morsure animale.

Si les morsures de serpents constituent des événements rares dans les pays tempérés (30 morts par an en Europe), en zone tropicale elles sont très fréquentes et malheureusement souvent mortelles. Ainsi, on estime respectivement à 4 millions, 1 million et 350 000 le nombre de morsures en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud avec un taux de létalité oscillant entre 1,5 et 2,5 % des cas. À la Martinique, *Bothrops lanceolatus* est responsable d’une vingtaine de morsures par an. À Djibouti, *Echis carinatus*, vipère répandue du Sénégal jusqu’en Inde, est responsable de la majorité des décès par envenimation. En France, les serpents venimeux autochtones sont *Vipera aspis* (vipère aspic) au sud de la Loire dans les biotopes secs, *Vipera berus* (vipère péliade) dans le Nord et une partie du Massif central, plutôt en altitude, et plus rarement *Vipera ursinii* dans les Basses-Alpes, *Vipera seoanei* au Pays basque, *Vipera ammodytes* à la frontière italienne. On estime à 2 000 le nombre de morsures par an (concernant des enfants pour près de la moitié) avec moins de dix décès ; en effet, plus du tiers des morsures ne comportent pas d’injection de venin (fig 1).

Au Mexique, on déplore plus de 500 décès par an après piqûre de scorpion. Au Maghreb, et notamment en Tunisie, on dénombre plusieurs milliers de victimes, les décès ne concernant que les enfants. En France, seul le scorpion jaune (*Buthus occitanus*) qui vit loin des hommes dans la garrigue (du Roussillon jusqu’au Var), peut être dangereux mais sans risque léthal (fig 2) ; les scorpions noirs (*Euscorpius flavicaudis*, *E. carpathicus*, *E. italicus*, *Belisarius xambeui*), plus petits, vivent jusque dans les habitations provençales (ou les grottes des Pyrénées-Orientales pour le dernier) mais sont inoffensifs. De 1973 à 1994 inclus, 601 envenimations par *Euscorpius*, 36 par *Buthus* et 339 par un scorpion non identifié, ont été notifiées au centre antipoisons de Marseille ; aucun cas mortel n’a été déploré.

La sous-espèce d’abeille domestique *Apis mellifica scutellata*, introduite en Amérique du Sud accidentellement en 1957, a supplanté ses congénères et a essaimé aux États-Unis où, très agressive, elle fait des centaines de victimes (40 décès recensés par an). En Afrique, elle est responsable d’attaques massives très redoutées. En France, la plupart des accidents mortels (dix décès par an) résultent de réactions allergiques aux piqûres de guêpes et

Tableau II. – Arthropodes « vecteurs ».		
Arthropodes vecteurs	Type de piqûre	Maladie transmise
Moustiques : femelles hématophages		
Anophèles	crépuscule et nuit peu douloureuse	Paludisme Filarioses lymphatiques
Culex, Aedes, Mansonia	diurne ou nocturne douloureuse	Filarioses lymphatique Arboviroses
Haemagogus		Arboviroses
Phlébotomes : femelles hématophages		
Phlebotomus	crépuscule peu douloureuse	Leishmanioses Arboviroses Bartonellose (fièvre de Oroya, verruga)
Simulie : femelle hématophage		
Simulium	diurne, douloureuse secondairement	Onchocercose
Taon : femelle hématophage		
Chrysops	diurne, très douloureuse	Filariose Loa Loa Tularémie
Mouche Tsé-Tsé : mâle et femelle hématophages		
Glossina	diurne, chancre d'inoculation	
Mouches diptères		
Musca domestica	diurne	Entérobactéries (péril fécal)
Réduve : mâle et femelle hématophages (cf Punaises)		
Triatoma	nocturne peu douloureuse	Trypanosomiase américaine
Tiques (cf Acariens)		
Rhipicephalus sanguineus divers	Fièvre boutonneuse méditerranéenne (Rickettsia conori) Fièvre Q, fièvres à tiques de l’Ancien Monde, fièvre pourprée du Nouveau Monde	
Ixodes dammini	Maladie de Lyme (Borrelia burgdorferi)	
divers	Arboviroses, babébiose, ehrlichiose, tularémie	
Thrombiculidés (cf Acariens)		
Thrombicula akamushi	Typhus des broussailles (Rickettsi atsutsugamushi)	
Poux (cf Pédiculoses)		
divers	Borrélioses / Rickettsioses (typhus exanthématique, fièvre des tranchées)	
Puces (cf Pulicoses)		
Xenopsylla cheopis	Typhus murin (Rickettsia mooseri)	
X. cheopis, Pulex irritans	Peste	

d’abeilles plutôt chez les adultes (en raison de la nécessité d’une sensibilisation suffisante) ou bien de piqûres multiples plutôt chez les enfants.

La rage humaine, éradiquée de notre pays (les cas décrits résultent de contamination à l’étranger), demeure fréquente dans les pays tropicaux, notamment l’Asie du Sud-Est, le sous-continent indien, l’Afrique et l’Amérique du Sud, puisqu’on lui impute plus de 35 000 décès dans le monde. En France, si la rage vulpine a quasiment disparu grâce aux campagnes de vaccination orale des renards, la rage des chiroptères se développe avec des souches de virus européen (cinq cas dispersés sur le territoire national en 10 ans) ou



**1** Vipère s'échappant après avoir mordu un randonneur mais sans avoir eu le temps d'injecter son venin : le problème est en effet d'identifier précisément le reptile responsable de l'envenimation et d'affirmer celle-ci (cliché Alain Morand).



**2** Scorpion *Buthus occitanus* vivant sur le pourtour méditerranéen ; le dernier anneau du postabdomen contient une glande à venin qui s'abouche dans un aiguillon recourbé.

de virus africain, véhiculées par des chauves-souris exotiques importées. De même, la rage canine est désormais une maladie d'importation.

## Clinique [33, 49, 66, 86, 98]

L'examen clinique est évidemment guidé par l'inspection de la zone de morsure, de griffure ou de piqûre qui oriente vers le type d'animal lorsqu'il n'a pas été capturé ou aperçu. Généralement, il existe localement une inflammation, un érythème, un œdème. Une zone de nécrose peut apparaître, soit par envenimation lors d'attaque reptilienne ou par arthropodes (fig 3), soit par infection de la blessure animale. Son extension est un critère de gravité au même titre que les signes généraux toxiques ou septiques. C'est pourquoi l'examen clinique d'un sujet envenimé doit être complet, soigneux et répété. Il faut dessiner les limites de l'érythème, de l'éventuel purpura ou de la nécrose. Tout symptôme évoquant un trouble de l'hémostase impose l'hospitalisation en urgence. Il faut rechercher des signes d'anaphylaxie (chute tensionnelle, bronchospasme...), des anomalies neuropsychiques. Même lorsque l'examen est strictement normal initialement, il est fondamental, lorsque l'anamnèse est sans ambiguïté (morsure de serpent, blessure pénétrante par un animal au comportement spontanément agressif en zone d'endémie rabique...) ou lorsqu'il s'agit d'un enfant, d'hospitaliser le blessé. Car les signes d'envenimation peuvent apparaître plusieurs heures après la morsure, notamment de serpent, et tout délai apporté à la réalisation de la sérothérapie grève le pronostic...

## Morsures de chiens [13, 37, 42, 46, 66, 89, 100]

Les morsures de chiens entraînent généralement d'importants délabrements à fort risque esthétique, fonctionnel (fig 4) ou même vital, d'autant plus qu'elles concernent souvent la face, notamment



**3** Lésion purpurique puis nécrotique hyperalgique après piqûre d'araignée.



**4** L'exploration chirurgicale d'une morsure est essentielle a fortiori dans une zone fonctionnelle ou dans une topographie à riche vascularisation et innervation comme le membre supérieur.

chez l'enfant. De nombreux germes ont pu être isolés après morsure de chien : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Capnocytophaga*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*... La fréquence des infections dermohypodermiques est très variable, le risque étant proportionnel à la profondeur et à la taille de la morsure, au délai de prise en charge et aux modalités de celle-ci. Tous les degrés d'infection sont observés : plaie purulente, érysipèle avec ou sans lymphangite, cellulite ou fasciite nécrosante (fig 5), cellulite ou myosite abcédée, gangrène gazeuse... Il est indispensable de bien connaître les critères diagnostiques cliniques (terrain, diabète, cirrhose éthylique, corticothérapie, âges extrêmes, prise d'anti-inflammatoires, douleur intense, œdème compressif, signes d'ischémie, nécrose, crépitation gazeuse, signes de choc), biologiques (important syndrome inflammatoire, enzymes musculaires élevées...) et radiologiques (imagerie par résonance magnétique visualisant les abcès profonds, l'atteinte des fascias) des infections sévères des tissus mous car la simple inspection ne suffit pas à présumer de la gravité du sepsis. Toute morsure doit donc être lavée, savonnée puis désinfectée immédiatement ; les sutures doivent être évitées (fig 6), les zones de





**5** Une nécrose, des signes d'ischémie périphérique, une douleur intense malgré une hypoesthésie localisée doivent faire suspecter une cellulite ou une fasciite nécrosante, complication possible des morsures de vertébrés et même d'arthropodes. Les signes locaux superficiels ne laissent pas toujours deviner la gravité de l'atteinte profonde (signe de l'iceberg).



**6** Morsure de chien à la jambe : la suture initiale bien que partielle avait favorisé le développement d'une infection locale puis d'une ulcération à bords décollés et épidermisés dont l'excision a permis la cicatrisation.

nécrose sont excisées et les abcès drainés sans délai. L'antibiothérapie en cas d'infection est adaptée aux germes identifiés ou présumés. En cas d'œdème majeur, on discute les incisions de décharge pour éviter un syndrome des loges. L'antibiothérapie prophylactique est controversée : son spectre d'action doit être suffisamment étendu pour lutter contre les principaux germes aérobies et/ou anaérobies de la flore oropharyngée de l'animal. L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique semble être le choix de première intention à adapter selon l'évolution, la gravité de l'atteinte ou l'importance du terrain. La prévention du tétanos est bien entendu indispensable (rappel du vaccin antitétanique ou vaccination complète avec sérothérapie) mais c'est surtout le risque de rage qui domine, notamment en Afrique.



**7** Pasteurellose après morsure de chat.

### Griffures ou morsures de chat [37, 46, 89, 100]

Les morsures du chat sont plus limitées que celles du chien mais volontiers profondes. Elles sont souvent sous-estimées comme les griffures traitées habituellement par automédication. Or, les germes potentiellement transmis sont les mêmes que pour le chien avec une prévalence plus élevée pour *Pasteurella*. L'incubation est brève, inférieure à 12 heures. Le point d'inoculation devient très inflammatoire avec un écoulement sérosanglant et purulent. La douleur est intense alors que se développe une cellulite avec parfois lymphangite et adénopathie satellite (fig 7). Une oligoarthrite plus tardive peut compliquer le tableau. L'état général est habituellement conservé et la fièvre peu intense, sauf chez l'immunodéprimé où des formes septicémiques sont décrites. L'antibiothérapie par amoxicilline, doxycycline ou macrolide raccourcit la durée d'évolution et évite les complications ; certains préconisent une antibioprophylaxie avec les mêmes molécules après morsures ou griffures de chat.

La *maladie des griffes du chat* appelée également lymphoréticulose bénigne d'inoculation est plus spécifique, bien que des rongeurs et même des chiens pourraient également transmettre *Rochalimaea henselae* (la responsabilité d'*Afipia felis* pour cette affection est désormais écartée). Elle se traduit, après 2 à 3 semaines d'incubation, par le développement d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, fermes, sensibles dans l'aire de drainage de la blessure ; l'évolution peut se faire vers la guérison spontanée, la fistulisation ou la survenue d'une éruption (érythème noueux, érythème polymorphe, exanthème maculopapuleux). Le diagnostic se fait surtout par la sérologie ou l'amplification génique à partir de tissu cutané ou ganglionnaire ; la visualisation du germe au microscope après coloration par imprégnation argentique de Warthin-Starry est en effet plus aléatoire. L'abstention thérapeutique est habituelle, y compris dans la forme oculoglandulaire (syndrome de Parinaud, par inoculation conjonctivale) sauf dans les formes multiviscérales où une antibiothérapie reposant sur la rifampicine ou la ciprofloxacine semble préférable durant 15 jours.

### Morsures de rongeurs [31, 71, 73]

Après une incubation de 1 à 14 jours, la *tularémie* peut résulter d'un simple contact avec l'animal réservoir, généralement le lièvre (habituellement lors du dépeçage) (en réalité la contamination peut se faire par l'intermédiaire de très nombreux mammifères, le plus souvent rongeurs ainsi que des arthropodes et notamment des tiques) ; elle se traduit par une ulcération douloureuse avec

suppuration chronique au point de morsure et par une adénopathie satellite sans lymphangite associée à un syndrome pseudogrippal (avec parfois des atteintes pleuropulmonaires ou neuro-oculaires). Le *sodoku*, dû à *Spirillum morsus muris*, se traduit aussi, après 3 à 4 semaines d'incubation, par un chancre d'inoculation avec adénopathie et des arthromyalgies récurrentes associées à une éruption à type d'érythème polymorphe. Les bactériémies à *Haverhillia multiformis* et *Streptobacillus moniliformis* sont secondaires à des morsures de rats sauvages (tableau I). Les leptospiroses, notamment à *Leptospira icterohaemorrhagiae*, peuvent se contracter soit par morsure de rongeurs, en premier lieu le rat d'égout, ou par léchage d'animaux domestiques (chien, porc...), soit surtout par contamination hydrique à travers la peau, les muqueuses ou encore par voie digestive avec des eaux souillées par les urines des animaux vecteurs. L'incidence est trente fois plus élevée dans les territoires d'Outre-Mer (Réunion, Nouvelle-Calédonie...) qu'en métropole. Outre la dératisation et l'assainissement des eaux usées, la prévention repose sur la vaccination efficace et disponible pour les sujets exposés. De plus, les rongeurs hébergent de nombreux arthropodes et notamment des puces qui constituent les vecteurs d'infections épidémiques sévères comme la peste, encore présente par foyers en Chine et à Madagascar (tableau II).

#### Prévention de la rage [30, 31, 34, 56, 59, 65]

**La vaccination antirabique humaine préventive s'applique aux sujets exposés régulièrement au risque de rage (vétérinaire, garde forestier, biologiste...) ; elle comporte trois injections intramusculaires à j0, j7 et j28 de vaccin Pasteur et idéalement un rappel à 1 an, puis tous les 5 ans. L'indication et les modalités du traitement après exposition relèvent des centres antirabiques agréés. La surveillance vétérinaire de tout animal mordeur à j0, j7 et j14 (+ j30 pour un animal sauvage en raison d'une excrétion salivaire virale présymptomatique plus longue) est une obligation légale en France, quelle que soit la situation géographique. Cette prévention secondaire est en pratique rarement réalisée en France en raison de la disparition de la rage vulpine et canine autochtone, mais l'apparition de la rage des chiroptères et l'importation possible d'animaux enragés rendent indispensable la connaissance de l'algorithme décisionnel postexposition (fig 8). Dans les pays en voie de développement, la forte endémie rabique impose des mesures prophylactiques rigoureuses. Le vaccin antirabique est indiqué dès que possible pour les expositions à risque (jusqu'à la preuve de la non-contagiosité de l'animal) et la sérothérapie s'impose en cas de certitude (autopsie de l'animal) ou de forte probabilité d'exposition (morsure ou griffure ayant pénétré la peau, contact entre les muqueuses et la salive de l'animal qui avait un comportement anormal dans une zone de forte endémie). Les rongeurs transmettent exceptionnellement la rage, notamment en Inde et en Thaïlande.**

## Envenimations par les serpents [3, 4, 7, 14, 15, 16,

17, 26, 29, 57, 58, 74, 91]

Les complications locorégionales observées sur la zone de morsure résultent de la synergie de l'action enzymatique du venin, de l'œdème qui s'ensuit, de la surinfection liée à la charge bactérienne (surtout anaérobie), de la salive du serpent, mais aussi des pratiques traditionnelles (scarifications, emplâtres, aspiration), enfin des manœuvres inopportunes favorisant l'anoxie tissulaire (garrot)... Les manifestations générales sont surtout déclenchées par les toxines à tropisme neurologique, musculaire et/ou cardiaque.

Les vipéridés (vipères, crotales) possèdent de nombreuses enzymes dans leur venin, contrairement aux élapidés (cobras, mambas, serpents marins). Les colubridés (couleuvres) peuvent aussi être

venimeux : mais la petite taille de leurs crochets et leur localisation en arrière du maxillaire supérieur rendent difficile la morsure d'un être humain. Néanmoins, la couleuvre verte et jaune (*coluber viridiflavus*) a été récemment responsable d'une envenimation grave en France ; la couleuvre de Montpellier (*malpolon monspessulanus*) possède un venin neurotoxique. Le Boomslang d'Afrique du Sud (*Dispholidus typus*) et le serpent liane (*Thelotornis kirtlandi*) sont des couleuvres agressives et leur venin est très toxique.

Les phospholipases A<sub>2</sub> permettent l'hydrolyse des phospholipides libres qui conduit à la formation d'une lysolécithine tensioactive provoquant une hémolyse et augmentant la perméabilité membranaire ; elles ont une importante myotoxicité. Les estérases agissent essentiellement par la formation de kinines. Les hyaluronidases favorisent la diffusion des substances toxiques parfois profondément dans les tissus musculaires et conjonctifs. Les protéases provoquent la destruction tissulaire aboutissant à la nécrose. Les métalloprotéinases des crotales nord-américains stimulent le *tumor necrosis factor α* (TNFα), qui lui-même provoque la formation de protéinases endogènes favorisant une réaction en cascade irréversible.

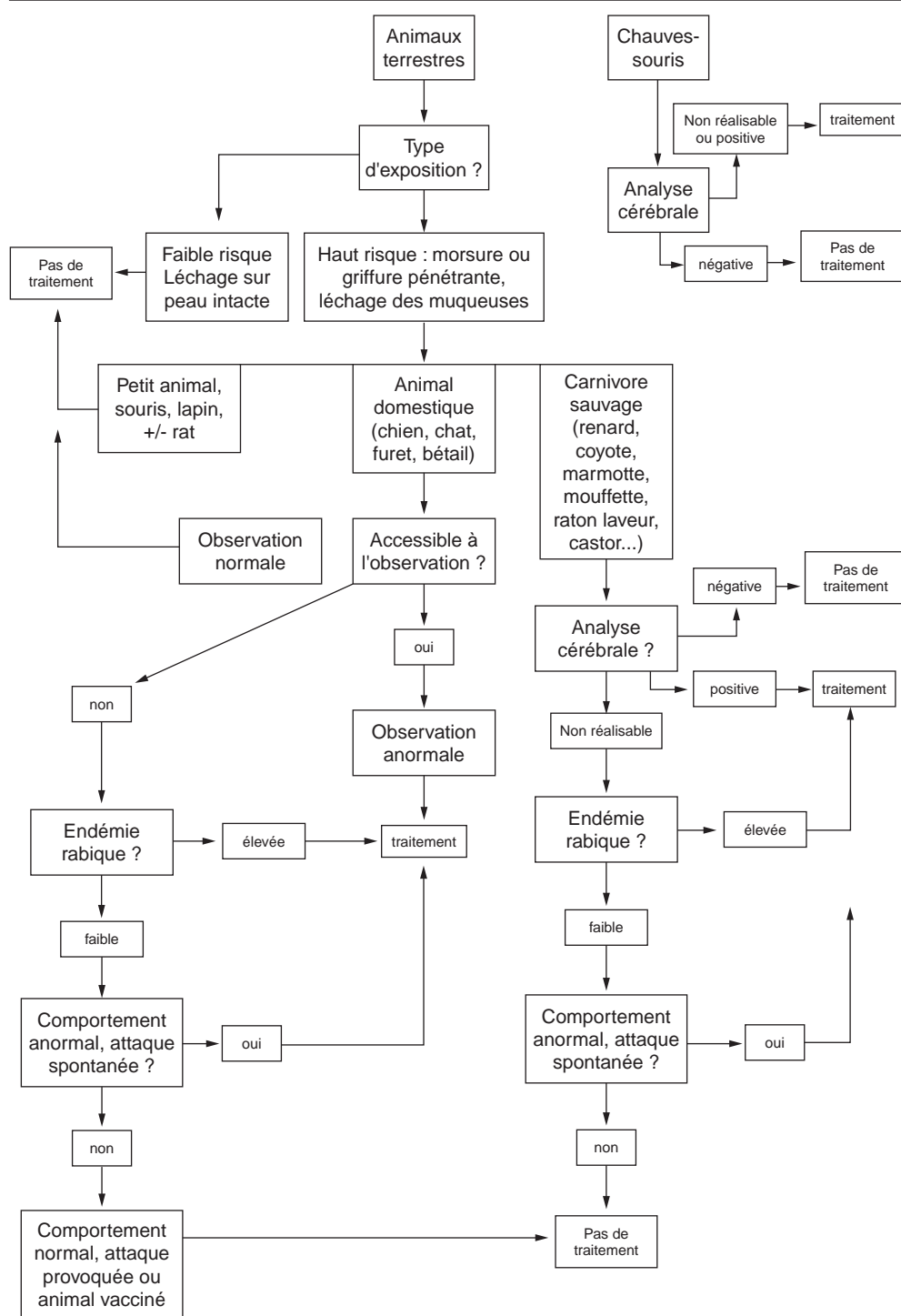
Le diagnostic de morsure de serpent n'est pas toujours aisé, d'une part parce que le serpent n'a pas systématiquement été aperçu, et lorsque c'est le cas il n'est pas toujours identifié ; d'autre part parce qu'une morsure ne signifie pas obligatoirement envenimation : or, tout délai de prise en charge d'une victime grève le pronostic vital. Bien entendu, la localisation géographique, la période diurne ou nocturne, le type d'attaque orientent vers une espèce précise : ainsi les colubridés peuvent rester accrochés plusieurs minutes après la morsure, l'attaque des atractaspides, gueule fermée, est caractéristique.

L'interrogatoire, les signes immédiats et l'évolution locorégionale (œdème, nécrose) ainsi que les signes systémiques (hémorragiques, neuromusculaires, cardiovasculaires...) permettent de présumer du type de syndrome d'envenimation (vipérin ou cobraïque) et de l'espèce de serpent. La réalisation de tests immunoenzymatiques facilite le diagnostic d'espèce, mais leur coût et leur complexité les rendent peu accessibles dans les régions principalement concernées par les envenimations.

#### SYNDROME VIPÉRIN [15, 64, 78, 84, 92, 93]

Dès la morsure, le venin activé par la température de la victime commence à détruire les tissus environnants et déclenche une thrombose extensive le long des axes vasculaires. La douleur immédiate, vive, parfois syncopale à type d'écrasement, transfixiante, permanente, irradie vers la racine du membre. L'œdème apparaît rapidement, est dur, tendu ; le volume du membre (parfois le double de la normale) se stabilise en quelques heures et constitue avec les hémorragies un critère de gravité, mais sa lenteur de régression en fait un mauvais indicateur d'amélioration clinique. Les troubles cutanés sont favorisés par l'importance de l'œdème (syndrome des loges) et l'existence de troubles de l'hémostase : la peau est inflammatoire, érythémateuse, purpurique, se fissure puis s'ischémie. La nécrose est progressive, débutant dans la zone d'injection du venin, expliquant qu'elle puisse être initialement profonde. Elle résulte de l'action des enzymes protéolytiques, des thromboses vasculaires mais aussi des toxines sécrétées par les germes de surinfection ou des manœuvres inappropriées de garrotage. On peut observer une véritable « exodigestion » du membre mordu par *Bitis* (vipère pouvant mesurer jusqu'à 2 mètres de long) avec nécrose et phlyctènes s'étendant à distance de la morsure. Le venin d'*Echis carinatus*

## 8 Prophylaxie antirabique lors d'exposition animale.



(*carpet viper* : vipère d'une soixantaine de centimètres de long, de mœurs nocturnes et très irritable), entraîne un syndrome hémorragique majeur alors que la nécrose est rare (fig 9). Les enzymes thrombiniques d'*Echis* et *Bitis* attaquent directement le fibrinogène bien que leur structure moléculaire soit différente de la thrombine (ce qui explique l'inefficacité de l'héparine et de l'hirudine). *Echis carinatus* possède de plus une glycoprotéine transformant la prothrombine en thrombine et des enzymes comme l'écarine capable d'initier l'agrégation plaquettaire, ou la carinatine et l'échistatine, qui, au contraire, l'inhibent. Après une éventuelle phase d'hypercoagulabilité de quelques heures, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) entraîne un saignement prolongé au niveau de la morsure, des hémorragies au point de ponction, un purpura, des épistaxis, une hématurie, une hémoptysie, une hématomèse ou des rectorragies, des métrorragies ou encore une hémorragie méningée généralement mortelle. L'état de choc résulte

plus d'une hypovolémie et d'une réaction vagale que d'une véritable cardiotoxicité du venin, sauf pour la sarafotoxine des vipères fouisseuses de la famille des atractaspides, responsable de troubles conductifs cardiaques et d'ischémie myocardique. Des signes digestifs à type de diarrhée-vomissements, une fièvre à 39 °C, une dyspnée asthmatiforme avec œdème glottique d'origine immunoallergique ou un œdème pulmonaire de type lésionnel peuvent survenir. Les morsures de vipéridés se compliquent fréquemment, en cas de survie, d'atteinte rénale soit par glomérulonéphrite extracapillaire (liée à la toxicité directe du venin), soit par tubulopathie (secondaire à la CIVD, la rhabdomyolyse, l'hémolyse ou l'état de choc).

Les crotalidés sont considérés comme une sous-famille des vipéridés et s'en distinguent par la présence d'organes thermorécepteurs et pour les serpents à sonnette, de bruiteur. La





9 Œdème et phlyctène hémorragique dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée après morsure d'*Echis carinatus* à Djibouti ; notez les deux impacts nécrotiques des crochets de la vipère (cliché professeur Pétrognani).

réaction locale comporte un œdème majeur, extensif et compressif extrêmement douloureux mais d'évolution rarement nécrotique. Le syndrome général est variable, soit proche du syndrome vipérin avec des héorragies moins importantes, soit à type de CIVD et/ou de multiples troubles thrombotiques pour *Bothrops lanceolatus*, soit similaire au syndrome cobraïque par présence d'une neurotoxine (tel *Crotalus durissus terrificus* de Guyane) et d'une myotoxine provoquant des rhabdomyolyses, soit à type de choc par sécrétion d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'espèce crotalus.

#### SYNDROME COBRAÏQUE [48]

Les cobras possèdent dans leur venin des neurotoxines et, pour le cobra africain à cou noir, des cardiotoxines responsables de troubles du rythme ventriculaire. Certains cobras dits cracheurs (*naja nigricollis*, *mossambica*, *pallida*, *katiensis*, *haemachatus*) sont capables en outre de projeter leur venin jusqu'à 3 m de distance en visant les yeux de leur proie, entraînant des douleurs oculaires intenses avec blépharospasme, mydriase, œdème palpébral, pouvant évoluer vers une kératite grave ; il n'y a pas de passage systémique du venin sans morsure. La morsure des élapidés est peu douloureuse mais prolongée, entraînant l'administration d'une quantité importante de venin. Les signes locaux sont généralement modérés, sans œdème en dehors des morsures par *naja nigricollis* et de certains élapidés d'Australie et de Nouvelle-Guinée qui possèdent non seulement une neurotoxicité puissante mais aussi des enzymes à l'origine de troubles sévères de la coagulation. La nécrose n'est habituellement pas extensive.

Le syndrome cobraïque se traduit initialement par un ptôsis, une diplopie, une ophtalmoplégie, une dysphonie, des troubles de la déglutition ainsi qu'une disparition de la mimique par atteinte des nerfs crâniens. Une sensation de soif, des nausées et des troubles sensoriels (acouphènes, phosphènes) s'associent à une angoisse. Une hypotension pouvant évoluer vers un état de choc ainsi qu'une paralysie ascendante avec aréflexie et des troubles de la conscience précèdent le trismus et la paralysie respiratoire. La mort peut survenir au bout de 2 à 10 heures d'évolution.

Les venins des serpents corail (*calliophis*, *micruroides*, *micrurus*) et des bongares (*bungarus*) possèdent une neurotoxicité majeure. Les *mambas* sont des serpents arboricoles agressifs possédant aussi un venin pauvre en enzymes mais riche en neurotoxines, notamment en dendrotoxines (facilitant la libération d'acétylcholine) et en fasciculines (anticholinestérasiques) qui déclenchent un syndrome muscarinique plus précoce ne durant qu'une trentaine de minutes. Ce dernier comporte une hypersécrétion bronchique, une

bronchoconstriction, une hypersialorrhée, des vomissements, des clonies, des trémulations et un myosis.

### Envenimations par les scorpions [1, 8, 17, 27, 54, 72]

L'envenimation scorpionique ne se résume le plus souvent qu'aux seules manifestations locorégionales : douleurs intenses à type de brûlures ou de broiement. Il n'y a pas d'œdème ou de rougeur après piqûre de buthidés (fig 2) car leurs venins sont dépourvus d'activité enzymatique, contrairement aux scorpions chactoides pour lesquels on peut observer une nécrose au point de ponction... Dans moins de 5 % des cas, il existe des signes systémiques à type de sueurs profuses, de frissons et de tremblements, d'hyperthermie, d'agitation, de sialorrhée, de rhinorrhée, de nausées, de poussée tensionnelle avec tachycardie. Ensuite, selon l'importance de l'enveniment, on observe des fluctuations tensionnelles, des vomissements, une diarrhée, une insuffisance respiratoire aiguë à type d'œdème pulmonaire, des signes neuromusculaires polymorphes : dystonie, fasciculations, crampes musculaires, convulsions, dysautonomie puis confusion et coma. L'électrocardiogramme révèle des décalages du segment ST faisant évoquer une ischémie myocardique.

#### Conduite à tenir après envenimation par serpent ou scorpion [19, 22, 52]

- S'assurer de la morsure et sans prendre de risque, identifier l'animal.
- Alerter les secours médicalisés (SAMU 15).
- Tranquilliser le blessé et l'immobiliser afin de diminuer la diffusion du venin.
- Proscrire le garrot, les incisions, le débridement, la cautérisation, l'aspiration ; seuls le lavage et l'antiseptie de la plaie sont autorisés sur place.
- Antalgie non salicylée (souvent nécessité d'antalgiques majeurs).
- Antibio prophylaxie et prévention du tétanos.
- La sérothérapie antivenimeuse est la seule thérapeutique capable d'inactiver les protéases inoculées et de corriger les troubles de la coagulation en quelques heures à condition d'être utilisée rapidement, notamment lors d'envenimation cobraïque ; néanmoins, même prescrite tardivement, elle garde une certaine efficacité. Au cours des envenimations de type vipérin, la sérothérapie doit être largement prescrite chez les sujets fragiles (enfant, personne âgée) et lorsque le serpent présumé est réputé dangereux ; chez l'adulte sain, elle n'est indiquée que lors d'envenimation patente avec manifestations locales et/ou hémorragiques. La posologie de la sérothérapie intraveineuse est fonction non pas du poids du malade mais de la quantité de venin injectée dont témoignent la gravité des symptômes et l'évolution clinique et biologique ; les nouvelles techniques de dosage de la fraction toxique par méthode enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) facilitent cette estimation. Elle est systématiquement associée à une corticothérapie afin de limiter le risque immunoallergique. La sérothérapie est plus discutable pour le scorpionisme et il faut la limiter aux formes sévères en région tropicale. Pour se procurer les différents sérums : appel du SAMU, du centre régional de toxicovigilance ou de l'Institut Pasteur.
- Mesures non spécifiques de réanimation, remplissage vasculaire même en l'absence d'état de choc, ventilation, gestion de l'insuffisance rénale.
- En cas d'œdème majeur, en l'absence d'anomalie importante de l'hémostase, les incisions de décharge sont licites afin d'éviter un syndrome des loges.



10 Veuve noire à treize points (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*).



11 La lésion nécrotique après piqûre ou morsure d'arthropode n'est spécifique ni de l'animal ni de la maladie puisqu'elle peut simuler un ecthyma streptococcique ou bien gangréneux à *Pseudomonas aeruginosa* ou encore une localisation cutanée de charbon à *Bacillus anthracis*.

**Envenimations par les araignées** [2, 21, 24, 25,

44, 47, 55, 61, 63, 69, 70, 77, 81, 100]

On distingue les mygalomorphes ou mygales des aranéomorphes ou araignées stricto sensu par la disposition des chélicères (appareil venimeux), respectivement sagittale et frontale.

Les consultations pour morsures d'araignées présumées sont assez fréquentes en dermatologie, mais il est rare que la preuve en soit apportée et que l'espèce ait pu être identifiée. Les cas d'envenimation par la veuve noire à treize points (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*) sont rares en France puisque seulement une trentaine de cas (dont 25 en Corse) ont été rapportés par le centre antipoisons de Marseille en 20 ans (fig 10). Le venin de *Latrodectus* sp. (seule la femelle est réellement dangereuse) contient une famille de neurotoxines dont certaines sont actives sur les mammifères, d'autres sur les insectes. D'autres espèces contiennent des toxines actives sur les canaux sodiques neuronaux comme l'araignée *Phoneutria* sp. ou *Atrax robustus*, mygale agressive du Sud-Est de l'Australie, dont la morsure très douloureuse est responsable d'exceptionnels décès. Les autres espèces de mygales dangereuses sont *Hadronyche* sp. et *Poecilotheria* sp. Des urticaires sont décrites après contact avec les poils de certaines mygales (*Theraphosidae* nommées par erreur tarentules dans la littérature anglo-saxonne). En France, *Segestria florentina* semble être l'espèce la plus fréquemment en cause lors de morsures d'araignée. De grande taille, de teinte sombre, elle a la particularité de mordre plusieurs fois, provoquant des réactions inflammatoires locales parfois marquées, accompagnées alors d'une fièvre. La sphingomyélinase D, enzyme composant le venin de *Loxosceles* sp., est responsable de nécroses cutanées. Après morsure (habituellement indolore initialement) de *Loxosceles reclusa*, *laeta* ou *intermedia*, araignées vivant sur le continent américain, on peut observer notamment chez l'enfant un exanthème fébrile avec arthromyalgies, des nausées avec malaise, une thrombopénie et surtout une hémolyse avec insuffisance rénale aiguë puis CIVD pouvant conduire au décès. Initialement, on peut observer un point de ponction ou une vésicule au centre de l'érythème hyperalgique et d'évolution purpurique. Une zone ischémique apparaît ensuite puis la thrombose vasculaire se traduit par une nécrose extensive (fig 11), de cicatrisation très lente avec même des descriptions d'ulcération persistante à type de *pyoderma gangrenosum*. D'autres espèces possèdent un venin nécrosant (*Lycosa* sp., *Tegenaria* sp., *Chiracanthium* sp., *Peucetia* sp., *Phidippus* sp., *Dolomedes* sp.



12 Nid de guêpes ; les piqûres d'hyménoptères constituent la première cause de mortalité en France essentiellement par anaphylaxie plutôt que par envenimations lors de piqûres multiples (cliché Alain Morand).

*Avicularia* sp., *Argiope* sp.). Les morsures de lycose ou araignée-loup sont rarissimes en France et *Loxosceles rufescens* n'a jamais pu être mise en cause dans les cas d'aranéisme enregistrés sur le pourtour méditerranéen.

Le traitement est mal codifié : les sérums antivenimeux existent pour certaines espèces (*Loxosceles laeta*, *Latrodectus mactans*, *Atrax robustus*...). Les antiagrégants plaquettaires freineraient le processus nécrotique ; l'utilisation de la dapsone est très discutée en raison de son efficacité incertaine et de ses nombreux effets secondaires. Les antihistaminiques sont en revanche toujours indiqués. Les corticoïdes peuvent être utilisés lors de signes systémiques, notamment d'hémolyse. Les mesures antiseptiques ou l'antibiothérapie en cas de surinfection sont systématiques avec parfois des mesures chirurgicales d'excision des zones de nécrose, d'autant plus que des cas de fasciite nécrosante après morsure de *Loxosceles reclusa* ont été décrits.

**Piqûres d'hyménoptères** [32, 39, 50, 51, 68, 79, 84, 94, 97]

(fig 12)

Les décès après piqûres d'hyménoptères résultent surtout de réaction d'hypersensibilité immédiate avec histaminolibération après pontage sur les mastocytes des IgE spécifiques. La mort survient après angio-œdème glottique et/ou choc anaphylactique. La mélittine, le peptide MCD (spécifiques des abeilles), l'antigène 5, les

enzymes (phospholipase A<sub>2</sub>, hyaluronidase, phospho-mono-estérases, cholinestérase spécifique des guêpes, inhibiteurs de la cholinestérase spécifiques des frelons) sont les principaux allergènes responsables. Il existe des allergies croisées plus fréquentes entre venins d'apides (abeilles *Apis mellifica*, *dorsata*, *floreana*, *cerana* et bourdons *Bombus*) qu'entre ceux de vespides (guêpes *Vespula germanica*, *vulgaris* et frelons *Vespa crabro*), ou entre vespides et apides.

Le syndrome toxique (dû notamment à l'apamine des abeilles à effet neurotoxique) nécessite de multiples piqûres (> 50), est retardé, se traduit par une douleur intense et prolongée, syncopale, des nausées et diarrhées. Le malade est désorienté, confus et en quelques heures, devient comateux. Outre l'inflammation locale aux points de ponction d'évolution purpurique, un œdème parfois généralisé se constitue et des zones de nécroses cutanées peuvent apparaître. Un choc hypovolémique, des troubles du rythme cardiaque, une détresse respiratoire aiguë, une rhabdomyolyse, une hémolyse, une insuffisance rénale aiguë, une cytolysé hépatique, une pancréatite aiguë, une encéphalite et une polyradiculonévrite peuvent s'installer. Le décès survient par défaillance multiviscérale et CIVD.

**Conduite à tenir après piqûres d'hyménoptères** <sup>[99]</sup>

- **Ablation des dards (avec une pointe et non pas une pince pour ne pas écraser la glande), précoce pour éviter les contractions résiduelles de la glande à venin des abeilles qui se purge dans l'aiguillon ancré.**
- **Antisepsie.**
- **Apaisement de la douleur par une source de chaleur car le venin est thermolabile ou administration d'un antalgique majeur en cas de piqûres multiples.**
- **Antihistaminiques et bronchodilatateurs.**
- **En cas d'angio-œdème ou de signes de choc anaphylactique : adrénaline par voie intraveineuse (Anakit® ou Anahelp® : 1 mL = 1 mg) ou en injection sous-cutanée ou encore en intratrachéal après intubation ; la corticothérapie ne constitue qu'un traitement d'appoint.**
- **Après guérison d'une réaction allergique, il importe de pratiquer à distance des tests allergologiques (pricks) aux venins d'hyménoptères puis, en cas de confirmation, de réaliser une désensibilisation.**

**Piqûres ou morsures par divers arthropodes** <sup>[5, 45, 53, 54, 96]</sup> (tableaux II, III, IV)

**TIQUES** <sup>[45, 73, 83]</sup>

Outre leur rôle de vecteur dans de multiples infections (fièvre boutonneuse méditerranéenne [fig 13], maladie de Lyme, fièvre Q, rickettsioses africaines et américaines...), les tiques peuvent, par leur morsure, entraîner de véritables envenimations appelées « paralysies ascendantes à tiques » (ressemblant à une polyradiculonévrite de Guillain-Barré) dont on répertorie de nombreux cas mortels en Australie et au Canada et qui résultent de l'action de neurotoxines contenues dans leurs glandes salivaires. Les tiques ne doivent surtout pas être écrasées au risque d'un largage massif de toxines ; la technique consistant à les étouffer par de l'éther ou de l'alcool est discutée et il est préférable de les ôter délicatement : la symptomatologie régresse ensuite (fig 14). L'utilisation d'un tire-tique issu de la médecine vétérinaire semble très intéressante. L'antibioprophylaxie par cyclines est controversée et doit être discutée selon l'épidémiologie locale des rickettsioses et borrélioses : elle est licite lorsque l'incidence de la maladie est forte et/ou lorsqu'il s'agit de morsures multiples et prolongées (les tiques étant alors gorgées de sang).

Tableau III. – Arthropodes « venimeux ».		
Arthropodes « venimeux »	Géographie	Clinique
Lépidoptères		
<i>Hylesia</i> <i>Anaphae</i>	Amérique (« papillonite »)	Dermite de contact, prurigo ou lésions conjonctivo-cornéennes au contact des poils venimeux des papillons ou des chenilles
« chenilles processionnaires »	Amérique Europe	
Coléoptères		
<i>Paederus</i>	Afrique ++ Amérique Asie, Europe	Dermite vésicante après écrasement de l'insecte contenant une toxine
Hyménoptères		
Abeille, guêpe, frelon Fourmis	cosmopolite	Piqûre douloureuse avec réaction inflammatoire locale ou/et anaphylaxie
Myriapodes (« mille-pattes »)		
Scolopendre ( <i>chilopodes</i> )	cosmopolite	Piqûre douloureuse avec réaction inflammatoire locale et parfois signes généraux

**FOURMIS** <sup>[54]</sup>

Les fourmis sont aussi des hyménoptères aculéates ; on dénombre près de 10 000 espèces vivant toutes en société ! Leurs venins injectés par un aiguillon ou projetés par leurs glandes après morsure de leurs mandibules contiennent des enzymes proches de celles des guêpes et abeilles mais également des alcaloïdes aux propriétés hémolytiques et cytotoxiques. Dans nos pays, leurs morsures n'entraînent qu'une éruption papuleuse, vésiculeuse ou pustuleuse parfois nécrotique, hypoesthésiante puis hyperalgique. Sur le continent sud-américain et en Afrique tropicale, existent des espèces très agressives dont le venin est particulièrement toxique lorsque les morsures sont nombreuses (« fourmis de feu » noires *Solenopsis richteri* ou rouges *S. invicta*) causant un état confusionnel. On décrit aussi des réactions anaphylactiques.

**LÉPIDOPTÈRES**

De nombreux lépidoptères possèdent des poils urticants soit à l'état de chenilles (érucisme), soit à l'état de papillons (papillonite), qui induisent des tableaux cutanéomuqueux polymorphes volontiers à type d'urticaire mais dont l'évolution est prolongée et souvent compliquée de prurigo, d'eczéma ou de surinfection (fig 15). Les genres *Hylesia* pour l'Amérique du Sud et *Anaphae* pour l'Afrique équatoriale sont responsables de lépidoptérisme. Les chenilles processionnaires du pin sont bien connues sur le pourtour méditerranéen et dans les pinèdes du Sud-Ouest ; l'éruption résulte aussi bien du contact direct avec la chenille que de la dissémination des poils urticants dans l'atmosphère par le mistral favorisant une atteinte oculaire (fig 16).

**MYRIAPODES**

Seuls les chilopodes sont dangereux pour l'homme : ces mille-pattes possèdent des crochets venimeux entraînant une réaction inflammatoire très douloureuse et parfois d'évolution nécrotique. En Europe, la scolopendre *Scolopendra cingulata*, pouvant dépasser 20 cm de longueur, est agressive et venimeuse.



Tableau IV. – Arthropodes « parasites ».

Arthropodes « parasites »	Géographie	Réservoir	Clinique
Myiases furonculoïdes			
<i>Cordylobia anthropophaga</i> <i>Dermatobia hominis</i> <i>Hypoderma bovis, lineatum</i>	Afrique (ver de cayor) Amérique (ver macaque) Europe	sol et habits souillés plus de 50 vecteurs mouche, bétail	nodule inflammatoire se fistulisant avec émergence de la larve à la peau (extraction chirurgicale)
Myiases migratoires (rampantes ou/et à tumeurs ambulatoires)			
<i>Gasterophilus hemorrhoidalis, veterinus</i> <i>Hypoderma bovis, lineatum</i>	cosmopolite  Europe	chevaux, ânes (ingestion) mouche, bétail	sillon ecchymotique prurigineux parfois douloureux progressant de quelques centimètres par jour
Myiases des plaies			
<i>Cochliomyia hominivorax</i>  <i>Chrysomyia</i> <i>Wohlfahrtia, Sarcophaga,</i> <i>Calliphora, Lucilia, sericata</i>	Amérique (ver en vis) Asie, Afrique cosmopolite « »	mouche	pénétration des plaies avec creusement de « galeries » (irrigations au chloroforme sous anesthésie locale)
Myiases cavitaires			
<i>Wohlfahrtia magnifica</i> <i>Oestrus ovis</i> <i>Lucilia, Sarcophaga,</i> <i>Calliphora</i> <i>Rhinoestrus purpureus</i>	Afrique   Europe	mouche	dépôts de larves sur les yeux et le nez: mutilations myiases nasosinusiennes et du conduit auditif myiase oculaire
Myiases épicutanées			
<i>Auchmeromyia luteola</i>	Afrique tropicale (ver de case)	sol	larve se nourrissant la nuit par succion et regagnant son « terrier » sans destruction tissulaire
Pulicoses			
<i>Tunga penetrans</i> <b>Tungose ou Tungiasse</b> (« puce chique »)	Afrique et Amérique tropicales, Océan indien, Chine	sol (femelle hématophage sautant jusqu'à 30 cm de haut)	prurit puis douleur au niveau du nodule en « boule de gui » (abdomen centré par l'orifice de ponte); risque de surinfection
<i>Pulex irritans</i> <i>Ctenocephalides canis,</i> <i>felis, gallinae</i>	cosmopolite	homme chien, chat, poule	maculopapule prurigineuse centrée par une pétéchie à périphérie inflammatoire ; parfois vésiculobulle
Acariens (cf Tiques et Thrombiculidés)			
<i>Pyemotes tritici</i> <i>P. ventricosus</i>	diverse	foin, paille, tabac, bois	« gale des céréales »: prurigo
Gamasides: <i>Dermanyssus gallinae, Ornithonyssus</i>		oiseaux, mammifères	prurigo (« acariasis »)
<i>Cheyletiella parasitovorax,</i> <i>yasguri, blakei</i>		chien, chat, lapin	éruption papulo-vésiculo-pustuleuse très prurigineuse
<i>Demodex follicularum,</i> <i>brevis</i>	cosmopolite	saprophyte homme	folliculite, prurigo (sida)
<i>Thrombicula autumnalis</i> (aoûtats)	prairies et forêts tempérées		maculopapules (zone coagulée avec partie centrale dissoute par la salive de l'aoûtat = histiosiphon) très prurigineuses parfois de type prurigo strophulus, parfois d'évolution purpurique ; risque de surinfection
Punaïses ( <i>Cimex</i> cf Réduves) et Blattes			
cosmopolite			maculopapule prurigineuse et inflammatoire ; morsures des orifices narinaires et des oreilles chez le nouveau-né

Moustiques, phlébotomes, mouches, myiases, taon, poux, puce chique, puces, blattes, punaises... [5, 11, 20, 38, 54, 60, 63, 67, 87]

Il serait trop long d’énumérer (tableaux II, III, IV) les multiples affections transmises par les autres arthropodes, ainsi que de détailler les morsures ou piqûres qu’ils peuvent induire de façon spécifique ou non : prurigo mitis (papule inflammatoire centrée par une microvésicule) ou prurigo strophulus (vésiculobulle avec halo érythémateux), prurigo nodulaire (fig 17), éruption

papulovésiculeuse ou pustuleuse polymorphe avec ou sans réaction lymphangitique (fig 18), aspect furonculoïde lors de myiases... L’intensité de la réaction est fonction du terrain allergique (atopie) et plus rarement d’une hypersensibilité favorisée par une hémopathie.

En termes de morbidité et de mortalité, ces vecteurs de maladie constituent un problème majeur de santé publique à l’échelon de la population mondiale. L’utilisation d’insecticides, le traitement des gîtes larvaires et des réservoirs animaux ou humains n’ont pas encore suffi à éradiquer définitivement les



**13** Escarre d'inoculation après morsure de tique ; notez les papules plantaires érythématopurpuriques assez caractéristiques de fièvre boutonneuse méditerranéenne.



**14** La tique doit être enlevée délicatement afin d'éviter le largage de toxines ou de germes en cas d'écrasement.

grandes endémies, mais la meilleure connaissance de l'écologie, de l'étude des populations animales, de leurs interactions ainsi que la compréhension des mécanismes de résistance aux insecticides ou aux thérapeutiques antiparasitaires permettent d'espérer de nouveaux progrès. Il faut insister sur l'intérêt de la protection vestimentaire et de l'utilisation de répulsifs comme cela a été démontré en milieu militaire, pour la leishmaniose notamment.

## Envenimations ou blessures par les animaux aquatiques [35, 36, 67, 75]

### PIQÛRES DE POISSONS, DE RAIES, DE MÉDUSES, D'ANÉMONE, DE CÔNES, D'OURSINS, DE CORAUX [12, 40, 75, 79, 80, 88]

Sur le littoral français, les envenimations sont essentiellement dues aux rascasses (*Scorpaena scorfa*, *porcus*) en milieu rocaillieux et aux vives en zone sablonneuse. Ces poissons possèdent, au niveau des nageoires et des opercules, des aiguillons creux reliés à une glande à venin (fig 19). La symptomatologie est dominée par une douleur immédiate, intense, irradiant dans tout le membre atteint. Les aiguilles acérées de la racasse peuvent causer une plaie abondamment hémorragique. Un érythème et un œdème se constituent rapidement lors de piqûre de vive puis une zone de nécrose apparaît secondairement. La thérapeutique est simple mais



**15** Réaction vésiculobulleuse et nécrotique après contact avec des lépidoptères (papillonite) durant un séjour aux Antilles ; le prurit est généralement féroce et durable ; des larva migrans auraient pu être évoquées également.



**16** Éruption urticarienne après contact avec les poils urticants des chenilles processionnaires du pin.

doit être réalisée immédiatement : il faut créer un choc thermique qui freinerait l'action du venin et qui a, en tout cas, un effet antalgique. On approche une source de chaleur à proximité de la piqûre durant 2 minutes puis on applique de la glace.

Les ptéroïs (« poisson de feu » ou « lion-fish ») et les synancées (« poisson-pierre » ou « stone-fish ») sont venimeux par leurs épines : la douleur est de grande intensité, syncopale, croissante avec le temps. La zone de piqûre est ischémique, œdématisée, dure puis une nécrose extensive et durable apparaît ensuite. Des collapsus, des détresses respiratoires, des convulsions sont décrits, ainsi que des surinfections parfois mortelles par gangrène gazeuse. Le traitement





17 Prurigo après piqûres d'aoûtats : non spécifique de l'arthropode piqueur, il résulte surtout du fréquent terrain atopique et du grattage excessif.



18 Réaction lymphangitique après piqûre d'insecte.



19 Aiguillons aiguisés sur l'épine dorsale d'une rascasse (cliché professeur Carpentier).

est pourtant simple mais trop souvent méconnu : il faut sans délai, après anesthésie locale à la lidocaïne, exciser la zone envenimée et assurer ensuite une cicatrisation dirigée. Il existe un sérum antivenimeux (*Antivenom stone-fish*, Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne, Australie) limitant la douleur et l'extension de la nécrose à condition d'être administré moins de 30 minutes après la piqûre...

Les murènes peuvent mordre les plongeurs qui aventurent leur main dans les anfractuosités où elles s'abritent ; leur salive neurotoxique



20 Dard à type de harpon d'une raie pêchée à Djibouti.

et hémolysante est inoculée en faible quantité et n'induit qu'une inflammation puis une nécrose limitée. La plaie s'infecte volontiers, imposant un parage chirurgical systématique.

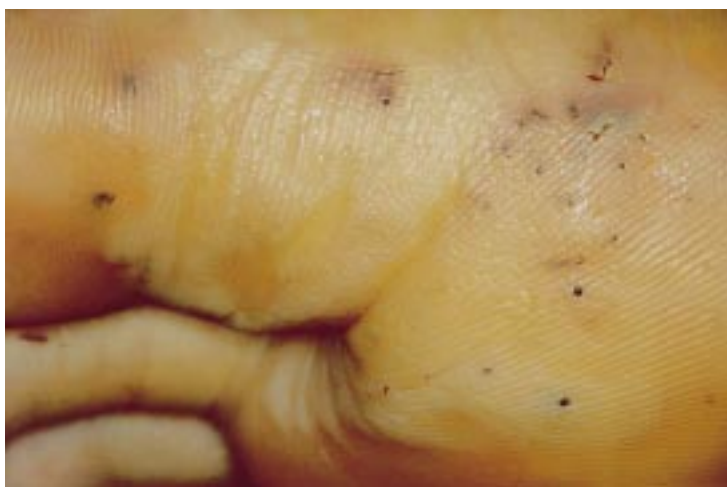
Deux espèces de raies vivant sur nos côtes (pastenague ou raie-léopard *dasyatis pastinaca*, aigle de mer *myliobatis aquila*), possèdent au-dessus de la queue des dards acérés à bords crénelés et venimeux, capables de pénétrer profondément dans les tissus du baigneur qui, par mégarde, pose le pied sur elles (fig 20). Il faut opérer le blessé car la membrane externe du dard persiste dans la plaie et facilite la surinfection et l'évolution nécrotique de la blessure. La raie-torpille fabrique, grâce à ses cellules cérébrales, de l'électricité qu'elle accumule (comme une batterie) dans les muscles de ses nageoires latérales. Même moribonde, elle peut libérer une décharge électrique puissante au simple attouchement. De même l'anguille électrique (*Electrophorus electricus*), qui mesure 2,5 m et se rencontre dans les mares et les rivières de la Guyane et du Brésil, peut produire des décharges de 800 volts capables d'électrocuter un homme...

Le poulpe de la variété *Hapalochaena maculosa* vivant sur les côtes du Pacifique est venimeux et l'effet de sa toxine est assez foudroyant avec une paralysie respiratoire et un coma qui heureusement régressent rapidement et spontanément sous réserve que le baigneur ait pu rejoindre la plage et bénéficier d'une réanimation symptomatique...

Les cônes sont des coquillages tropicaux particulièrement dangereux car ils peuvent projeter, à plusieurs centimètres de distance, un appendice extensible muni de minuscules harpons, servant à capturer de petits invertébrés marins ; la piqûre d'un homme par ces dards entraîne un œdème local très douloureux, suivi rapidement d'une paralysie respiratoire par action curarisante, de vomissements et diarrhées et d'un collapsus évoluant parfois vers le décès, surtout chez l'enfant. Les piqûres d'oursins sont particulièrement fréquentes et généralement sans grande conséquence, même si les épines acérées et cassantes s'enfoncent profondément dans la peau, sont assez difficiles à extraire et peuvent même migrer dans les tissus profonds y compris dans les articulations (fig 21). La persistance de débris d'épines peut induire des granulomes, notamment sur les faces d'extension des membres pouvant simuler des granulomes annulaires ou des nodules sarcoïdiques (fig 22).

*Pelagia noctulica* est la seule méduse du littoral français susceptible d'entraîner de véritables brûlures cutanées, immédiatement hyperalgiques à type de décharge électrique comme les physalies





**21** Piqûres d'oursins sur le pied d'un enfant ; il faut systématiquement protéger leurs pieds avec des sandales.



**22** Granulome après piqûres d'oursins ; notez la tuméfaction de l'articulation inter-phalangienne par migration intrasynoviale de l'aiguille d'oursin.



**23** Brûlures linéaires après contact avec une physalie en pleine mer ; la noyade avait été évitée de justesse.

(*physalia physalis*) (constituées en fait d'une colonie de méduses en symbiose) qui flottent à la surface de l'eau en pleine mer (fig 23). La « guêpe de mer » *Chironex fleckeri*, méduse commune des eaux côtières peu profondes des mers du Sud, provoque une douleur atroce pouvant entraîner la noyade et induisant des tentatives désespérées pour se débarrasser des multiples tentacules porteuses de milliers de cellules urticantes. Elle engendre des brûlures linéaires laissant des cicatrices dyschromiques. Par ailleurs, toute piqûre de méduse répétée peut induire un choc anaphylactique. Il faut empêcher la victime de gratter ses lésions afin de ne pas faire éclater les cellules urticantes ou cnidocytes ; l'application de mousse à raser ou de sable fin permet à l'aide d'une spatule d'éliminer les



**24** Éruption eczématoïde après contact avec une anémone.

tentacules invisibles non encore rompues. Un rinçage à l'eau de mer puis au vinaigre, une antisepsie et l'application de crème cicatrisante complètent le traitement.

Les *anémones* déclenchent après contact de leur nématocyte une éruption mi-urticariiforme mi-eczématoïde plus cuisante que prurigineuse, laissant volontiers une séquelle pigmentaire, qui doit bénéficier de l'application de dermocorticoïdes de classe I (fig 24). Les éponges et les coraux font également partie du règne animal, même s'ils constituent les métazoaires les plus primitifs. Les blessures qu'ils occasionnent sont difficiles à cicatrifier du fait de la contamination des plaies par des germes hydriques (*Vibrios*, *Altermonas*, *Pseudomonas*, *Mycobacteria*...), et par la persistance de fines particules de corail (à base de calcaire et silice) irritantes qui engendrent parfois un prurigo chronique résistant aux dermocorticoïdes et pour lequel seule l'exérèse chirurgicale, en cas de lésions limitées, est efficace. De plus, les éponges et coraux ou les nombreux animaux primitifs (méduses microscopiques) qui les colonisent, sont potentiellement allergisants. Le contact avec les « coraux de feu » entraîne ainsi des éruptions eczématoïdes très prurigineuses, d'évolution durable avec lichénification. On décrit de même une éruption après baignade en mer chaude (*seabather's eruption*) particulière par sa prédominance aux zones recouvertes par un maillot ou un vêtement ; elle est due à des cellules de méduses, d'anémones de mer et/ou de coraux, présentes en quantité considérable dans la mer à certaines périodes de l'année (mars à septembre dans la Caraïbe) et libérant leurs toxines après avoir été maintenues au contact de la peau sous le vêtement.

#### MORSURES DE REQUINS ET DE BARRACUDAS <sup>[101]</sup>

Toutes les espèces de requins ne sont pas dangereuses. Pourtant, la férocité de certaines attaques (dans la moitié des cas, dues au grand requin blanc), l'importance des morsures très souvent mortelles et la capacité de repérage de leur proie à des distances considérables grâce à leurs possibilités exceptionnelles d'olfaction, d'audition et de perception des vibrations et des champs électriques, font que les requins sont particulièrement redoutés et très souvent pourchassés. Les attaques surviennent surtout sur les côtes de l'Inde, de l'Australie, mais aussi en Amérique sur les plages du Pacifique et en Afrique du Sud.

La famille des Barracudas (sphyrenidés) comprend une vingtaine d'espèces couvrant l'ensemble des mers tropicales et tempérées, constituant de dangereux prédateurs qui peuvent attaquer l'homme et causer des blessures mortelles.

### ENVENIMATIONS PAR LES SERPENTS MARINS [3, 57]

Comprenant deux sous-espèces d'élapidés, les hydrophydés se rencontrent du golfe persique au nord de l'océan Indien jusqu'en Polynésie et au Japon. Seules quelques espèces sont agressives mais leurs crochets venimeux sont implantés très en arrière de la bouche, elle-même fort étroite, rendant difficile et même exceptionnelle la morsure d'un être humain. Fort heureusement car leur venin est le plus toxique connu : la toxicité musculaire est majeure, causée par une phospholipase A<sub>2</sub>. Le blessé peut se noyer soit du fait de myalgies intenses avec contractures qui succèdent à la morsure, soit en raison d'une paralysie ascendante due aux neurotoxines du venin ; il existe un sérum antivenimeux pour *Enhydryna schistosa*.

## Conclusion

*De très nombreux animaux sauvages ou domestiques peuvent occasionner des morsures, des griffures ou des piqûres de gravité très variable. La connaissance des modalités thérapeutiques en cas d'envenimement (notamment la sérothérapie après morsure de serpents ou l'injection d'adrénaline en cas de choc anaphylactique après piqûre d'hyménoptères) et des mesures préventives contre la rage, est fondamentale pour tout médecin, quelle que soit sa spécialité, a fortiori dans les pays tropicaux où les envenimations constituent un réel problème de santé publique.*

Remerciements. – Médecin général Aubert Michel (professeur, anesthésie-réanimation), médecin en chef Carpentier JP (professeur agrégé, chef du service de réanimation, HIA Laveran), médecin en chef Pétrognani Roland (professeur agrégé, service de réanimation, HIA Laveran), Morand Alain (docteur en biologie-écologie, directeur scientifique de la réserve naturelle de St-Quentin-en-Yvelines).

## Références

- [1] Amitai Y. Clinical manifestations and management of scorpion envenomation. *Public Health Rev* 1998 ; 26 : 257-263
- [2] Anderson PC. Spider bites in the United States. *Dermatol Clin* 1997 ; 15 : 307
- [3] Aubert M, DeHaro L, Jouglaud J. Les envenimations par les serpents exotiques. *Méd Trop* 1996 ; 56 : 384-392
- [4] Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol* 1994 ; 13 : 683-688
- [5] Barete S, Chosidow O, Becherel P, Caumes E. Ectoparasitoses (poux et gale) et piqûres d'insectes. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-395-A-10, 1999 : 1-13
- [6] Barnham M. Pig bite injuries and infection: report of seven human cases. *Epidemiol Infect* 1988 ; 101 : 641-645
- [7] Bedock B, Blanc PL, Lassonery-Jay S. Morsures de vipères en France : prise en charge, traitement des formes graves. *Réan Méd Urg* 1989 ; 24 : 7-24
- [8] Besbes-Ouanes L, Noura S, Abroug F. Envenimation scorpionique grave. In : Mion G, Goyffon M éd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000 : 139-148
- [9] Bodio M, Junghans T. Envenoming and poisoning caused by animals. In : Dupont HL, Steffen R eds. Textbook of travel medicine and health. New York : BC Decker, 2001 : 376-389
- [10] Bricaire F. Maladies infectieuses transmises par les morsures d'animaux. *Rev Méd Interne* 1993 ; 14 : 313-316
- [11] Brown MB, Hebert AA. Insect repellents: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 243-249
- [12] Camarasa JG, Nogues Antich E, Serra Baldrich E. Red sea coral contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1993 ; 29 : 285-286
- [13] Chevalier B, Kern L. Les morsures de chien chez l'enfant. *Concours Méd* 2001 ; 123 : 1671-1676
- [14] Chippaux JP. Complications locales des morsures de serpents. *Méd Trop* 1982 ; 42 : 177-183
- [15] Chippaux JP. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In : Mion G, Goyffon M éd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000 : 35-42
- [16] Chippaux JP, Goyffon M. Les morsures par serpent non autochtone en France. *Presse Méd* 1989 ; 18 : 859-863
- [17] Chippaux JP, Goyffon M. Serpents et scorpions : quels risques pour le voyageur ? *Méd Trop* 1997 ; 57 : 519-521
- [18] Chomel BB, Trotignon J. Epidemiologic surveys of dog and cat bites in the Lyon area, France. *Eur J Epidemiol* 1992 ; 8 : 619-624
- [19] Collectif. Prise en charge préhospitalière des morsures de serpents venimeux en France et en Outre-Mer. *Rev SAMU* 1996 ; 1 : 54-65
- [20] Combemale P, Deruaz D, Villanova D, Guillaumont P. Les insectifuges ou les répellents. *Ann Dermatol Vénérol* 1992 ; 119 : 411-434
- [21] Cooke JA, Miller FH, Grover RW, Duffy JL. Urticaria caused by tarantula hairs. *Am J Trop Med Hyg* 1973 ; 22 : 130-133
- [22] Dart RC, McNally J. Efficacy, safety and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 : 181-188
- [23] De Haro L, Arditti J, David JM, Jouglaud J. Risques toxiques des nouveaux animaux de compagnie : sept observations d'envenimation par animaux exotiques collectées en 1997 au centre antipoison de Marseille. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 1327-1328
- [24] De Haro L, David JM, Arditti J, Jouglaud J. Trois observations originales d'aranisme dans le sud de la France. *Réan Soins Intens Méd Urg* 1997 ; 13 : 190-192
- [25] De Haro L, David JM, Jouglaud J. Le latrodectisme dans le sud de la France. Une série d'observations du centre antipoisons de Marseille. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 1121-1123
- [26] De Haro L, Hayek-Lanthois M, Jouglaud JP, David JM, Jouglaud J. Envenimations par serpents exotiques : bilan du centre anti-poisons de Marseille. *Bull Soc Herp Fr* 75-76 : 1995 ; 51-56
- [27] De Haro L, Jouglaud J, David JM. Piqûres par scorpions dans le sud de la France : expérience du centre anti-poisons de Marseille. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 600
- [28] De Haro L, Valli M. Envenimations en France métropolitaine : vipères, faune autochtone et nouveaux animaux de compagnie. *Rev Prat Anesth Réanim* 1999 ; 3 : 103-109
- [29] Drabo YJ, Sawadogo S, Kabore J, Chabrier J, Traore R, Ouedraogo C. Morsures de serpents à Ouagadougou. Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs à propos de 70 cas. *Méd Afr Noire* 1996 ; 43 : 37-43
- [30] Dutta JK. Human rabies in India: epidemiological features, management and current methods of prevention. *Trop Doct* 1999 ; 29 : 196-201
- [31] Dutta JK. Treatment after rodent exposure necessary to avoid death from rabies. *Public Health* 2001 ; 115 : 243
- [32] Elgart GW. Ant, bee and wasp stings. *Dermatol Clin* 1990 ; 8 : 229-236
- [33] Evans AV, Darvay A, Jenkins IH, Russel-Jones R. Compartment syndrome following an insect bite. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 636-638
- [34] Fearneyhough MG. Rabies postexposure prophylaxis. Human and domestic animal considerations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001 ; 31 : 557-572
- [35] Fenner PJ. Dangers in the ocean: the traveler and marine envenomation. I. Jellyfish. *J Travel Med* 1998 ; 5 : 135-141
- [36] Fenner PJ. Dangers in the ocean: the traveler and marine envenomation. II. Marine vertebrates. *J Travel Med* 1998 ; 5 : 213-216
- [37] Fond L, Michel JL, Perrot JL, Montélimard N, Roy M, Seguin P et al. Morsures par animaux domestiques. *Ann Dermatol Vénérol* 1999 ; 126 : 531-535
- [38] Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 931-940
- [39] Franca FO, Benvenuti LA, Fan HW, Dos Santos DR, Hain SH, Picchi-Martins FR et al. Severe and fatal mass attacks by "killer" bees (Africanized honey bees-Apis mellifera scutellata) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med* 1994 ; 87 : 269-282
- [40] Garyfallou GT, Madden JF. Lionfish envenomation. *Ann Emerg Med* 1996 ; 28 : 456-457
- [41] Goldstein EJ. Monkey bites and infection. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 1551-1552
- [42] Goldstein EJ. Current concepts on animal bites: bacteriology and therapy. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999 ; 19 : 99-111
- [43] Goyffon M, Chippaux JP. Les accidents d'envenimation en France. *Méd Armées* 1990 ; 18 : 83-86
- [44] Goyffon M, DeHaro L. Venins d'araignées. In : Mion G, Goyffon M éd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000
- [45] Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, Malik R, Russel R, Ouvrier RA. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain* 1997 ; 120 : 1975-1987
- [46] Griego RD, Rosen T, Orengo IF, Wolf JE. Dog, cat and human bites: a review. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 1019-1029
- [47] Gross AS, Wilson DC, King LE. Persistent segmental cutaneous anesthesia after a brown recluse spider bite. *South Med J* 1990 ; 83 : 1321-1323
- [48] Hall EL. Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 : 175-180
- [49] Henry F, Martalo O, Claessens N, Pierard GE. Morsures par des vertébrés terrestres. *Rev Méd Liège* 2000 ; 55 : 527-530
- [50] Hermes B, Haas N, Grabbe J, Czarnetzki BM. Foreign-body granuloma and IgE pseudolymphoma after multiple bee stings. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 780-784
- [51] Hiran S, Pande TK, Pani S, Gupta R, Vishwanathan KA. Rhabdomyolysis due to multiple honey bee stings. *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : 937
- [52] Holve S. Treatment of snake, insect, scorpion and spider bites in the pediatric emergency department. *Curr Opin Pediatr* 1996 ; 8 : 256-260
- [53] Honig P. Arthropod bites, stings and infestations: their prevention and treatment. *Pediatr Dermatol* 1986 ; 3 : 189-197
- [54] Hunt GR. Bites and stings of uncommon arthropods: Reduviids, fire ants, puss caterpillars and scorpions. *Postgrad Med* 1981 ; 70 : 107-114
- [55] Isbister GK, Churchill TB, Hirst DB, Gray MR, Currie BJ. Clinical effects of bites from formally identified spiders in tropical northern territory. *Med J Aust* 2001 ; 174 : 79-82
- [56] Jausaud R, Strady C, Liénard M, Strady A. La rage en France: actualité. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 679-683
- [57] Jorge MT, Nishioka SA, DeOliveira RB, Ribeiro LA, Silveira PVP. Aeromonas hydrophila soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; 92 : 213-217
- [58] Kelsey J, Ehrlich M, Henderson SO. Exotic reptile bites. *Am J Emerg Med* 1997 ; 15 : 536-537
- [59] Ki-Zerbo GA, Kyelem N, Ouattara Y, Ouedraogo JP, Thiombiano R, Kabore J. À propos d'un cas de rage survenu malgré une vaccination après exposition. *Méd Trop* 2000 ; 60 : 67-69

- [60] Lightburn E, Morand JJ, Pages F, Kraemer P, Maton T, Dalco O et al. Leishmaniose tégumentaire du nouveau monde : 37 observations en milieu militaire au retour de Guyane française en 1999. *Nouv Dermatol* 2000 ; 19 : 385-389
- [61] Majeski J. Necrotizing fasciitis developing from a brown recluse spider bite. *Am Surg* 2001 ; 67 : 188-190
- [62] Matter CH. The epidemiology of bite and scratch injuries by vertebrate animals in Switzerland. *Eur J Epidemiol* 1998 ; 14 : 483-490
- [63] Metry DW, Hebert AA. Insect and arachnid stings, bites, infestations and repellents. *Pediatr Ann* 2000 ; 29 : 39-48
- [64] Mion G, Rüttimann M, Olive F, Saissy JM. Traitement des envenimations vipérines graves. In : Mion G, Goyffon Méd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000 : 23-34
- [65] Moran GJ, Talan DA, Mower W, Newdow M, Ong S, Nakase JY et al. Appropriateness of rabies postexposure prophylaxis treatment for animal exposures. *JAMA* 2000 ; 284 : 1001-1007
- [66] Morand JJ, Carsuzaa F, Farthouat P, Marrot F. Infections sévères des « parties molles » : 8 observations dont 2 fasciites nécrosantes. *Méd Armées* 1996 ; 24 : 25-33
- [67] Morand JJ, Lightburn E, Chouc C. Manifestations cutanéomqueuses au retour d'un voyage sous les tropiques. *Méd Trop* 2001 ; 61 : 117-130
- [68] Moret C, Enzel C, Leclercq M, Bosson L, Lecomte J. Un cas d'envenimation mortelle par piqûres multiples d'abeilles (*Apis mellifera* L.). *Rev Méd Liège* 1983 ; 38 : 815-822
- [69] Müller GJ. Black and brown widow spider bite in South Africa: a series of 45 cases. *S Afr Med J* 1993 ; 83 : 399-405
- [70] Newlands G, Atkinson P. Review of southern African spiders of medical importance, with notes on signs and symptoms of envenomation. *S Afr Med J* 1988 ; 73 : 235-239
- [71] Ordog GJ, Balasubramaniam S, Wasserberger J. Rat bites: fifty cases. *Ann Emerg Med* 1985 ; 14 : 126-130
- [72] Osnaya-Romero N, Medina-Hernandez JT, Flores-Hernandez SS, Rojas LG. Clinical symptoms observed in children envenomated by scorpion stings, at the children's hospital from the State of Morelos, Mexico. *Toxicon* 2001 ; 39 : 781-785
- [73] Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 897-928
- [74] Pugh RN, Theakston RD. A clinical study of viper bite poisoning. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 ; 81 : 135-149
- [75] Quinot JF. Envenimations graves par les animaux marins. In : Mion G, Goyffon Méd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000
- [76] Quinot JF, Delatte P, Carli P. Piqûres par poissons pierres en Polynésie française. *Méd Armées* 1981 ; 9 : 359-365
- [77] Rees RS, Fields JP, King LE. Do brown recluse spider bites induce pyoderma gangrenosum? *South Med J* 1985 ; 78 : 283-287
- [78] Ribeiro LA, Jorge MT. Acidente por serpents do gênero Bothrops: serie de 3139 casos. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1997 ; 30 : 475-480
- [79] Rouvin B. Envenimations graves par piqûres d'hyménoptères. In : Mion G, Goyffon Méd. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000 : 155-164
- [80] Rual F. Les envenimations marines : l'exemple de la Nouvelle-Calédonie. *Méd Trop* 1999 ; 59 : 287-297
- [81] Russel FE. Venomous and poisonous marine animal injuries. *Vet Hum Toxicol* 1991 ; 33 : 334-337
- [82] Sams HH, Dunnick CA, Smith ML, King LE. Necrotic arachnidism. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 561-573
- [83] Samsoën M, Molet B. Nouvelle méthode d'extraction des tiques. Deux cas. *Nouv Dermatol* 2001 ; 20 : 642-643
- [84] Seignot P, Ducourau JP, Ducrot P, Angel G, Roussel L, Aubert M. Envenimation mortelle par une morsure de vipère africaine (*Echis carinatus*). *Ann Fr Anesth Réanim* 1992 ; 11 : 105-110
- [85] Sommerville R, Till D, Leclercq M, Lecomte J. Les morts par piqûre d'hyménoptères aculéates en Angleterre et au pays de Galles. *Rev Méd Liège* 1975 ; 30 : 76-78
- [86] Stahl E, Freyvogel TA. Animaux venimeux et vénéneux : aspects médicaux. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1982 ; 62 : 3-23
- [87] Stibich AS, Carbonaro PA, Schwartz RA. Insect bite reactions: an update. *Dermatology* 2001 ; 202 : 193-197
- [88] Sutherland SK. Stone fish bite. *Br Med J* 1990 ; 300 : 679-680
- [89] Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 85-92
- [90] Tanasescu S, Joly P, Le Corvaisier-Pieto C, Dujardin F, Latouche JB, Lauret P. Infection cutanée aiguë nécrosante à streptocoque après morsure ou griffure par chien ou chat. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 804-806
- [91] Testud F, Casanova D, Descotes J. Les morsures de vipères en France : clinique et prise en charge. *Concours Méd* 1996 ; 118 : 1954-1958
- [92] Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, Rieux D, Garnier D, Smadja D. Troubles de la coagulation et thromboses induits par la morsure de serpent (*Bothrops lanceolatus*) chez l'homme en Martinique. *Réan Urg* 1994 ; 3 : 25-30
- [93] Tokish JT, Benjamin J, Walter F. Crotalid envenomation: the Southern Arizona experience. *J Orthop Trauma* 2001 ; 15 : 5-9
- [94] Tumwine JK, Nkrumah FK. Acute renal failure and dermal necrosis due to bee stings: report of a case in a child. *Cent Afr J Med* 1990 ; 36 : 202-204
- [95] Vallet B, Mittler B, Flusin JL. Conduite à tenir devant morsures, griffures et envenimation en urgence. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Urgences, 24-117-A-20, 1996 : 1-8
- [96] Vetter RS, Visscher PK. Bites and stings of medically important venomous arthropods. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 481-496
- [97] Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med* 1999 ; 170 : 223-227
- [98] Walter FG, Bilden EF, Gibly RL. Envenomations. *Crit Care Clin* 1999 ; 15 : 353-386
- [99] Wessel F. La trousse d'urgence ambulatoire prescrite chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères. *Allerg Immunol* 1996 ; 28 : 282-287
- [100] Wilson DC, King LE. Spiders and spider bites. *Dermatol Clin* 1990 ; 8 : 277-286
- [101] Woolgar JD, Cliff G, Nair R, Hafez H, Robbs JV. Shark attack: review of 86 consecutive cases. *J Trauma* 2001 ; 50 : 887-891



# Leishmaniose cutanée

P. Buffet

*La leishmaniose cutanée correspond aux signes dermatologiques induits directement et indirectement par la présence de leishmanies dans les macrophages du derme. Ces protozoaires de la famille des kinetoplastidae sont transmis par la piqûre de petits diptères (Phlebotomus/Lutzomyia). Face à une lésion bien limitée « infiltrée, prolongée et inexplicée » au retour de voyage, la leishmaniose cutanée est le diagnostic le plus fréquent, après les infections superficielles subaiguës à cocci à Gram positif. Seules la rapidité d'évolution (moins de 1 semaine pour la taille maximale), l'absence totale d'infiltration, et l'absence de voyage/passage en zone et saison endémique, permettent de surseoir à un examen parasitologique. La majorité des patients sont contaminés en Afrique (Maghreb, Sahel) ou en Amérique latine (Guyane française, Brésil, pays andins), une minorité en France métropolitaine. Le traitement repose encore sur des produits anciens (dérivés de l'antimoine, pentamidine) dont l'administration parentérale (systémique ou intralésionnelle) est contraignante chez l'adulte et parfois très difficile chez l'enfant. Beaucoup de médicaments oraux ont été évalués (allopurinol, itraconazole, fluconazole, terbinafine, antibiotiques) ou sont en cours d'évaluation (miltéfosine, pentoxifylline), mais seul le kétoconazole a une indication robuste dans une forme au demeurant peu fréquente (Leishmania mexicana). Bien que très efficace dans la leishmaniose viscérale, l'amphotéricine B liposomale n'a pas d'indication dans la leishmaniose tégumentaire, sauf dans certaines formes muqueuses, ou en recours face à une forme cutanée sévère chez un patient fragile. La paromomycine topique, efficace sur Leishmania major, n'est pas encore largement disponible. Les répulsifs classiques et les moustiquaires adaptées sont des mesures prophylactiques individuelles utiles.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Leishmaniose cutanée ; Leishmania

## Plan

■ Introduction	1
■ Parasitologie. Cycles. Écoépidémiologie	2
■ Formes cliniques et diagnostics différentiels	3
Leishmaniose cutanée localisée	3
Formes « non localisées » ou « multilésionnelles » de leishmaniose cutanée	5
■ Épidémiologie	6
Géographie	6
Espèces normalement responsables de leishmaniose viscérale	6
Espèces responsables de leishmaniose tégumentaire (cutanée ou muqueuse)	6
■ Diagnostic biologique	6
Diagnostic direct : mise en évidence du parasite ou de son acide désoxyribonucléique	6
Diagnostic indirect	7
■ Thérapeutique	7
■ Prophylaxie	10

## ■ Introduction

La leishmaniose cutanée est une maladie complexe. Il y a plus de dix espèces infectantes et – si l'on prend en compte la leishmaniose muqueuse – sept formes cliniques. Le traitement repose sur des produits dont le rapport bénéfice/risque est parfois difficile à estimer et que l'on peut être amené à prescrire dans des contextes médicaux très contrastés. Les trois antileishmaniens majeurs de « deuxième génération » – la pentamidine, l'amphotéricine B et les dérivés pentavalents de l'antimoine – apparus dans les années 1940 et 1950, gardent des indications de première ligne malgré des inconvénients significatifs. Dans la leishmaniose viscérale, trois antileishmaniens de « troisième génération », l'amphotéricine B liposomale, la miltéfosine et la paromomycine sont en voie de supplanter la génération précédente. L'impact de ces progrès dans la leishmaniose cutanée n'est pas encore établi. Paradoxalement, l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®), qui a simplifié l'abord thérapeutique de la leishmaniose viscérale, ne semble pas résoudre le problème thérapeutique des leishmanioses tégumentaires. La miltéfosine est efficace dans certaines formes de leishmaniose cutanée, apparemment inefficace dans d'autres. Plusieurs formulations topiques de paromomycine ont été générées mais, malgré des études positives de bonne qualité, ne sont pas encore largement

disponibles. Enfin, il n'y a pas encore de méthode efficace et pérenne de prophylaxie collective.

Au-delà des considérations diagnostiques et thérapeutiques, la leishmaniose est un modèle conceptuel :

- modèle écoépidémiologique d'abord, l'analyse des cycles guidant la prospective en matière de résistance et de prophylaxie ;
- modèle immunologique spectral calqué sur celui de la lèpre ensuite, dont l'exploration expérimentale est possible chez le rongeur ;
- modèle de régulation d'expression génique enfin.

Malheureusement, le contraste reste fort entre cette richesse conceptuelle et la pauvreté des retombées médicales qui en ont découlé.

## ■ Parasitologie. Cycles. Écoépidémiologie

Les leishmanioses sont les maladies de transmission vectorielle induites par l'infection par les leishmanies, micro-organismes de l'ordre des kinetoplastidae. Ces protozoaires dimorphiques (forme amastigote chez le mammifère, forme promastigote chez le vecteur) (Fig. 1) contiennent un kinétoplaste, organe proche de la mitochondrie, permettant de repérer les formes amastigotes sur frottis coloré au Giemsa (cf. infra).

De nombreuses espèces peuvent infecter l'homme avec trois tropismes cliniques dominants : viscéral, cutané et muqueux (Fig. 2). De morphologie quasi identique, les dix espèces infectant couramment l'homme sont identifiées par des méthodes moléculaires. L'électrophorèse des isoenzymes reste la technique de référence, mais les techniques reposant sur l'étude des acides nucléiques vont probablement prendre le dessus.

Les leishmanies sont transmises sous forme promastigote par la piqûre d'un petit diptère femelle (*Phlebotomus* spp. dans l'Ancien Monde, *Lutzomyia* spp. dans le Nouveau Monde). La piqûre, classiquement douloureuse, est en réalité souvent confondue avec celle des moustiques courants. Deux à trois fois plus petits que les *Culex*, *Aedes* ou les Anophèles, les phlébotomes/*Lutzomyia* entrent à l'intérieur de moustiquaires

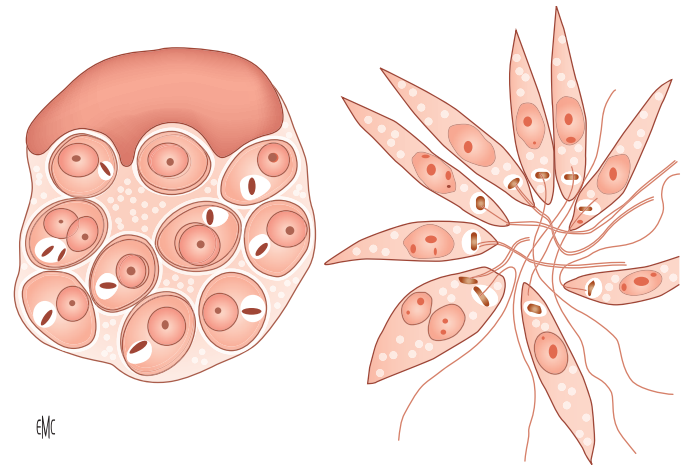


Figure 1. Formes amastigotes et promastigotes.

non imprégnées usuelles, mais sont sensibles au dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT), aux pyréthrinoides et efficacement repoussés par le N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET).

Les amastigotes ingérés sur un mammifère se transforment en promastigotes dans le tube digestif de l'insecte puis s'y multiplient (Fig. 3). Au repas sanguin suivant, les promastigotes ayant mûri (métacycliques) sont régurgités dans le derme, bouclant le cycle. La forme présente chez l'hôte mammifère (homme compris) est la forme amastigote, dont la cellule hôte prédominante est le macrophage. La transmission non vectorielle de leishmanies est très rare : transfusion, passage transplacentaire, accident de laboratoire, partage de seringue chez des toxicomanes, transplantation d'organe.

Pour de nombreuses espèces du Nouveau Monde (*Leishmania panamensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, *L. mexicana*), le réservoir est constitué par un ou plusieurs animaux sauvages dont le biotope est situé à distance de l'habitat humain. L'être humain ne peut être contaminé que lorsqu'il fait intrusion dans ce biotope. Les réservoirs de *L. major* et *L. infantum* sont situés à proximité de l'habitat humain. Dans ces deux cas, la probabilité qu'un parasite soit transmis d'un être humain infecté à un animal réservoir est très faible ou nulle (concept d'infection

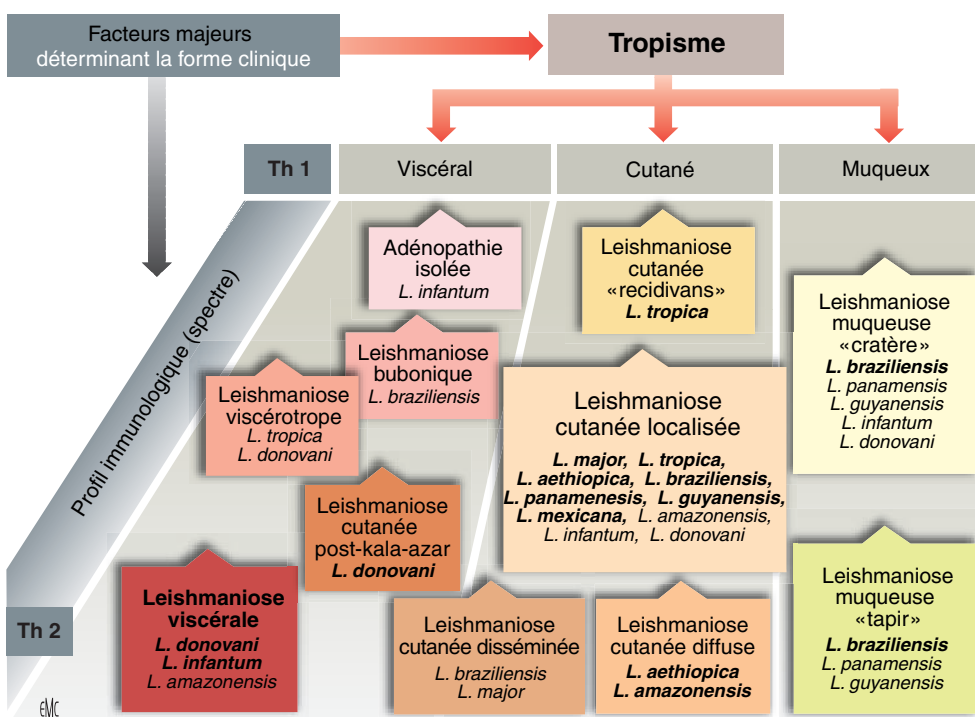
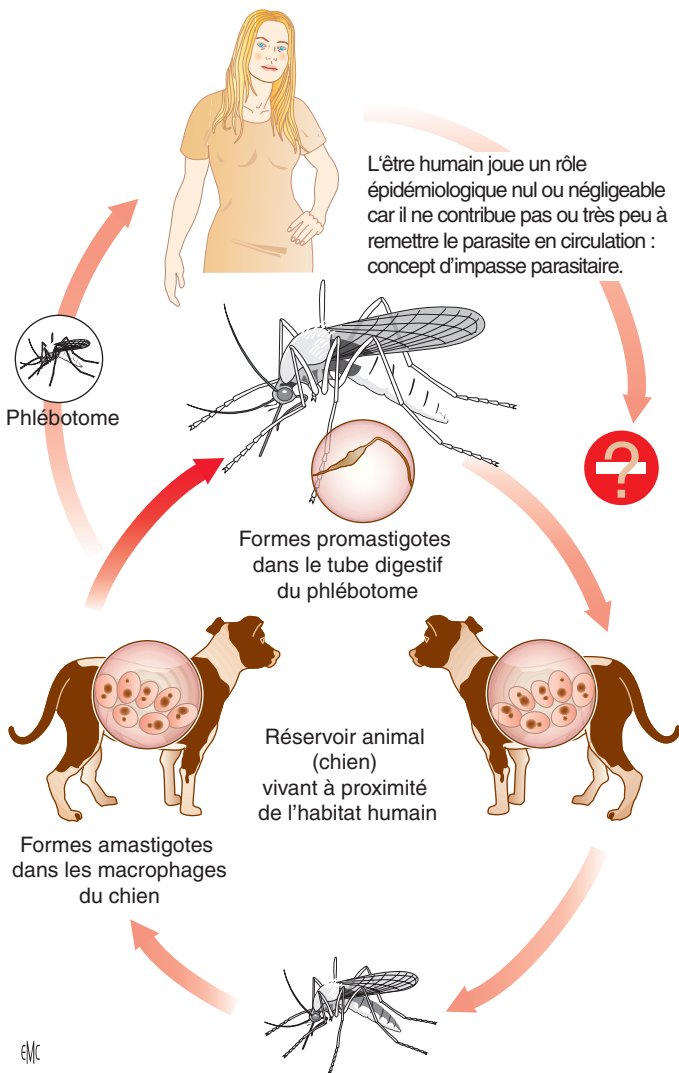


Figure 2. Facteurs majeurs déterminant la forme clinique. Sont indiquées en caractères gras les espèces majoritaires pour chaque forme clinique, ayant donné lieu à des essais thérapeutiques prospectifs comparatifs.



**Figure 3.** Cycle de transmission de *Leishmania infantum*.

humaine impasse épidémiologique pour le parasite). Pour *L. tropica* et *L. donovani*, le réservoir principal voire exclusif est l'homme. Un parasite résistant sélectionné chez l'homme est retransmis plus volontiers dans le cadre de ces cycles à « réservoir » humain. Ainsi, le foyer majeur de résistance aux dérivés de l'antimoine (le nord de l'état du Bihar en Inde) est un foyer à *L. donovani*, et un phénomène similaire existe sans doute dans certains foyers à *L. tropica*. En Europe du Sud, les chiens sont souvent traités par dérivés de l'antimoine, faisant peser sur la population parasitaire une pression non négligeable car le traitement dure plusieurs mois. La baisse de sensibilité d'isolats au fil d'administrations répétées chez le chien a été démontrée. Une coordination entre vétérinaires et médecins devrait permettre de déterminer une politique cohérente d'utilisation des antileishmaniens dans les foyers à *L. infantum*.

## ■ Formes cliniques et diagnostics différentiels

Les formes cliniques de leishmaniose sont nombreuses (Fig. 3). Le tropisme viscéral, cutané, muqueux est sous l'influence prédominante de facteurs parasitaires. *L. donovani* et *L. infantum* rendent compte de la très grande majorité de formes viscérales, *L. braziliensis* de la majorité des formes muqueuses. La plupart des formes de leishmaniose cutanée s'intègrent dans un schéma polaire (anergiques polyparasitaires à hyperergiques pauciparasitaires), conceptuellement analogue à celui décrit

initialement dans la lèpre. L'atteinte cutanée clinique va ainsi de la forme « recidivans » à la forme « diffuse », en passant par la forme localisée.

## Leishmaniose cutanée localisée

### Clinique

L'incubation est de 1 à 3 mois. Les lésions peuvent être nodulaires pures (typiquement jaunâtres à la vitropression car granulomateuses à l'histologie), ulcérées végétantes, croûteuses sèches, voire prendre un aspect de plaque érythématosquameuse (Fig. 4A). La colonisation bactérienne peut rendre une ulcération purulente, la surinfection patente ajoute une couronne érythémateuse débordant la bordure infiltrée de l'ulcération, et rend chaude une lésion le plus souvent froide et indolore (Fig. 4B). À part quelques cas de leishmaniose cutanée post-kala-azar, l'infiltration est constante. En outre, l'évolution est lente. Les limites sont nettes.

### Diagnostics différentiels (Fig. 5, 6)

Les infections (ou surinfections) cutanées superficielles à cocci à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) peuvent avoir une évolution subaiguë et un aspect ulcéré, mais l'infiltration de la bordure est en général peu nette. La tuberculose cutanée et l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) peuvent prendre un aspect très proche d'une leishmaniose cutanée localisée, malgré un aspect souvent plus délabrant avec décollement dermique sous la bordure dans le cas de l'ulcère de Buruli typique. La lèpre lépromateuse est difficile à différencier cliniquement d'une leishmaniose cutanée diffuse. *Leishmania* sp., *Mycobacterium marinum* et *Sporothrix schenckii* (sporotrichose) sont les trois principaux micro-organismes responsables de lésion nodulaire ou ulcérée s'accompagnant de lymphangite nodulaire. La paracoccidioidomycose, les stades initiaux d'eumycétome et de chromomycose, ou une trichophytie inflammatoire, sont les autres infections fongiques à différencier de la leishmaniose. En outre, la plupart des infections mycobactériennes et plusieurs infections fongiques ont, comme la leishmaniose cutanée, un aspect histologique granulomateux. Des maladies non infectieuses parfois graves doivent aussi être évoquées : le pyoderma gangrenosum, les épithéliomas spinocellulaires et basocellulaires, les lymphomes cutanés nodulaires, la sarcoïdose à gros nodules (leishmaniose cutanée localisée) ou à petits nodules (leishmaniose cutanée post-kala-azar, leishmaniose cutanée diffuse ou disséminée), le granulome annulaire perforant, l'eczéma nummulaire paucilésionnel.

En résumé, face à une « lésion infiltrée prolongée inexplicquée » au retour de voyage, la leishmaniose cutanée est le diagnostic le plus fréquent après les infections superficielles à cocci à Gram positif d'évolution subaiguë. Seules la rapidité d'évolution (moins de 1 semaine pour la taille maximale), l'absence totale d'infiltration, et l'absence de voyage/passage en zone et saison endémique, permettent de considérer le diagnostic comme suffisamment improbable pour surseoir à un examen parasitologique.

### Formes rares

#### Leishmaniose muqueuse [1]

Complication peu fréquente (moins de 5 %) d'une leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*, plus rarement *L. panamensis* ou *L. guyanensis*, exceptionnellement à *L. amazonensis*, *L. infantum* ou *L. donovani*, cette forme touche les muqueuses de la zone oto-rhino-laryngologique. Elle survient jusqu'à plusieurs années après l'atteinte cutanée par un mécanisme probablement métastatique. La localisation nasale, presque toujours inaugurale, est beaucoup plus fréquente que l'atteinte du pharynx, du palais, du larynx et de la lèvre supérieure. La lésion est typiquement septale antérieure, infiltrée, souvent ulcérée, d'aspect



**Figure 4.** Aspects cliniques.

**A, B, C.** Lésions non surinfectées de leishmaniose cutanée (*Leishmania panamensis*, *L. infantum*, *L. major*) : aspects ulcéré (A), nodulaire croûteux (B), croûteux végétant (C).

**D.** Bordure érythémateuse (*L. major*).

**Figure 5.** Diagnostics différentiels de leishmaniose cutanée localisée typique.

**A, B, C.** Leishmaniose cutanée.

**D.** Infection superficielle à cocci à Gram positif.

**E.** Hyalohyphomycose.

**F.** Sporotrichose.

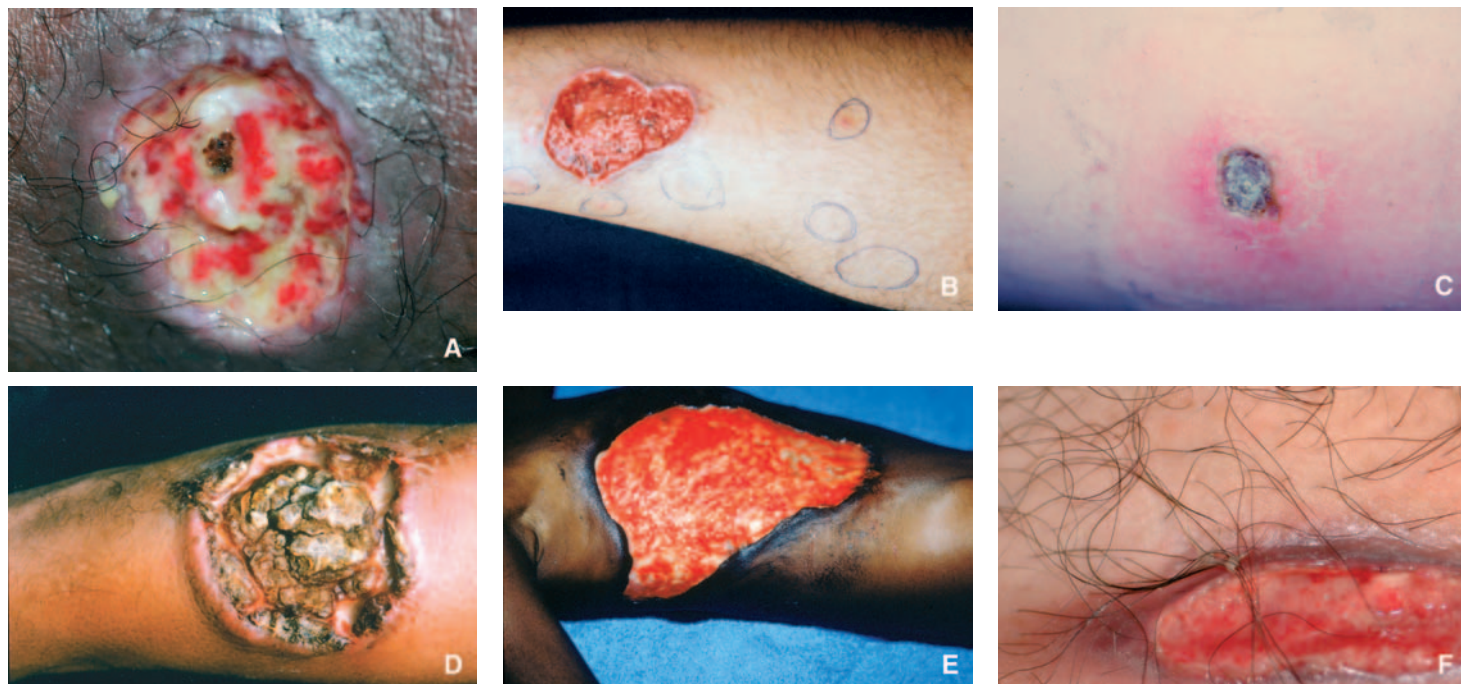
granuleux. L'évolution est chronique, souvent mutilante [1]. Les atteintes œsophagiennes ou laryngées peuvent mener au décès par complications nutritionnelles ou respiratoires. De très rares évolutions spontanément favorables ont été rapportées.

Les lésions saignant facilement, l'obtention de matériel dermique est plus difficile que dans la leishmaniose cutanée. Le recours à une biopsie pratiquée par un oto-rhino-laryngologiste est utile. La charge parasitaire est souvent plus faible et le risque de contamination bactérienne des cultures est plus élevé que dans la leishmaniose cutanée. La *polymerase chain reaction* (PCR) est plus sensible que l'examen direct standard [2].

Dans certains centres du Nouveau Monde, l'atteinte muqueuse était notée chez plus de 10 % des patients. Le traitement systémique de toute leishmaniose cutanée à *L. braziliensis* a donc été recommandé [3, 4] avec l'espoir logique

(quoique non démontré) que cela réduise l'incidence de cette complication. Cependant :

- l'incidence de la leishmaniose muqueuse secondaire semble en réalité inférieure à 5 %, voire inférieure à 1 % dans certains foyers ;
- le taux de succès d'un traitement de leishmaniose muqueuse par dérivés de l'antimoine à un stade précoce (nasal pur) est en général supérieur à 75 % [5] ;
- tous stades confondus, l'efficacité de l'amphotéricine B et celle de la pentamidine (à doses élevées) sont de l'ordre de 75 % à 90 % [5] ;
- plus récemment, la miltéfosine et les formulations lipidiques d'amphotéricine B ont induit des taux de cicatrisation au moins identiques à ceux observés préalablement sous dérivés de l'antimoine dans la même région [6].



**Figure 6.** Diagnostics différentiels de leishmaniose cutanée localisée ulcérée.

**A, B.** Leishmaniose cutanée.

**C, D, E.** Infection à *Mycobacterium ulcerans* (C : cliché du Pr Dupond).

**F.** Infection à *Mycobacterium kansasii*.

Un traitement moins contraignant au stade cutané pur serait donc envisageable [7]. Les moyens économisés seraient réinvestis dans un suivi étroit des patients et dans l'usage des produits coûteux pour les quelques patients évoluant vers la leishmaniose muqueuse. Cette approche alternative supposerait toutefois :

- un suivi prolongé de qualité ;
- l'existence d'un traitement simple et efficace (topique ou oral court, ou parentéral très court) au stade cutané.

En 2008, ces deux conditions ne sont pas encore remplies.

## Formes « non localisées » ou « multilésionnelles » de leishmaniose cutanée

### Leishmaniose cutanée post-kala-azar [8]

Cette forme survient après 5 % à 60 % des cas de leishmaniose viscérale à *L. donovani* (plus fréquemment chez les nourrissons et chez les patients ayant reçu un traitement incomplet) et comporte trois stades :

- stade I : maculopapules érythémateuses ou hypochromiques, et/ou nodules faciaux ;
- stade II : dermatose maculopapuleuse et/ou nodulaire faciale étendue avec extension au tronc et aux membres ;
- stade III : stade II très diffus avec atteinte acrale et muqueuse (lèvres, palais).

Il n'y a pas de signes généraux. Les adénopathies sont fréquentes dans la forme africaine, rares dans la forme asiatique. Le diagnostic différentiel avec une lèpre lépromateuse est très difficile, particulièrement chez les rares patients n'ayant pas eu de leishmaniose viscérale symptomatique préalable. La sensibilité de l'examen direct est de 20 % à 40 %, celle de la PCR de 83 % à 94 %. Les patients, dont les papules et nodules contiennent des parasites, constituent un réservoir efficace en termes de transmission. L'évolution est spontanément favorable au Soudan en 1 an environ, sauf formes sévères ou prolongées nécessitant alors un traitement. Dans les foyers indiens, un traitement (inconstamment efficace) par antimoine pentavalent est administré pendant 1 à 6 mois. Le risque d'émergence et de

transmission de parasites résistants est donc élevé. La place de l'amphotéricine B liposomale, de la miltefosine orale ou de la paromomycine dans cette indication est encore mal connue. Des méthodes de prévention ou de guérison rapide de la leishmaniose cutanée post-kala-azar sont un prérequis à l'éradication de *L. donovani*.

### Leishmaniose cutanée diffuse

Cette forme très rare est due à *L. aethiopica* ou à *L. amazonensis*. Une proportion faible des patients infectés par ces espèces évoluent vers cette forme (souvent après une phase de leishmaniose cutanée localisée classique). L'aspect clinique est très proche de la lèpre lépromateuse (polaire lépromateuse). Il y a de très nombreuses lésions non ulcérées, nodulaires ou en plaques, touchant souvent le visage, la face d'extension des membres, et pouvant couvrir tout le corps. Des atteintes osseuses ont été décrites. L'intradermo-réaction à la tuberculine est constamment négative. La densité parasitaire est élevée. L'analyse histologique des biopsies cutanées montre des nappes de macrophages contenant de très nombreuses formes amastigotes. La prolifération des lymphocytes T in vitro après stimulation par des antigènes leishmaniens est très faible ou nulle. L'évolution est chronique et le traitement n'entraîne généralement qu'une amélioration transitoire.

### Leishmaniose cutanée disséminée : une entité hétérogène

Il s'agit d'une forme multilésionnelle (plus de dix lésions en plus de deux sites) décrite au Brésil quasi simultanément chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés [9]. Ensuite, le même terme a été utilisé pour décrire aussi bien une forme non localisée subpolaire due à *L. amazonensis* [10] ou l'atteinte cutanée chronique multilésionnelle à *L. major* chez des patients positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fortement immunodéprimés en Afrique de l'Ouest. Chez les patients immunodéprimés, le mécanisme de dissémination (immunodépression cellulaire globale) est différent de celui de la leishmaniose cutanée diffuse où le déficit de l'immunité à médiation cellulaire ne concerne que les antigènes leishmaniens. Sous traitement systémique, les lésions s'améliorent ou



disparaissent, mais le taux de rechute à court terme est très élevé. Chez les patients immunocompétents, le mécanisme de dissémination est inconnu [11] et cette forme disséminée diffère en plusieurs points de la leishmaniose cutanée diffuse. Certaines lésions peuvent être ulcérées dans la leishmaniose cutanée disséminée, ce qui est rare dans la leishmaniose cutanée diffuse. L'évolution est subaiguë et non chronique, avec efflorescence de lésions quelques semaines après une lésion localisée. En outre, l'évolution vers une forme muqueuse est fréquente dans la forme disséminée (25 %) alors qu'elle est exceptionnelle dans la forme diffuse, et rare dans la forme localisée (2 %).

En pratique, face à une leishmaniose cutanée, la présence de nombreuses lésions est une indication à une sérologie VIH, et incite à un traitement complet pour réduire le risque de rechute et d'atteinte muqueuse.

## ■ Épidémiologie

### Géographie

Par opposition à celles du paludisme et de la tuberculose, l'aire d'extension des espèces responsables de leishmaniose est relativement limitée et stable. L'interrogatoire sur les déplacements récents et anciens est donc une étape clé de la démarche diagnostique et thérapeutique. L'accès à de bonnes sources constitue une aide importante pour étayer la suspicion diagnostique et affiner la présomption d'espèce infectante.

Un à 2 millions de patients sont atteints chaque année, en majorité des enfants. Plus de 90 % des cas annuels de leishmaniose cutanée sont rapportés en Afghanistan, au Pakistan, en Syrie, en Arabie Saoudite, en Algérie, en Iran, au Brésil et au Pérou. À l'exception des leishmanioses cutanées à *L. infantum* du Sud-Ouest de l'Europe et de la leishmaniose cutanée à *L. mexicana* au Texas, la leishmaniose cutanée est, dans les pays du Nord, une maladie d'importation.

### Espèces normalement responsables de leishmaniose viscérale

Elles peuvent parfois occasionner une leishmaniose cutanée sans atteinte viscérale. *L. infantum* est présente sur tout le pourtour méditerranéen, le long d'une bande côtière correspondant à la zone climatique méditerranéenne. Il y a aussi des foyers au Moyen-Orient et en Asie du Sud, et des cas sporadiques très dispersés jusqu'en Chine et en Afrique centrale. *L. donovani* est l'espèce majeure car elle est responsable d'épidémies très meurtrières. La survenue de la leishmaniose cutanée post-kala-azar joue sans doute un rôle important dans la transmission. Au Soudan, *L. donovani* est parfois responsable de leishmaniose cutanée [12] ou muqueuse [13].

### Espèces responsables de leishmaniose tégumentaire (cutanée ou muqueuse)

#### Ancien Monde

*L. major* est largement répandue. Au Maghreb, il s'agit d'un foyer homogène (*L. major* MON-25) très lié à la zone climatique perarienne, donc à distance du littoral méditerranéen. Face à une leishmaniose d'importation chez un patient revenant d'un séjour estival en Tunisie, au Maroc ou en Algérie, il faut établir le lieu de résidence et les principaux déplacements (souvent assez limités). À titre d'exemple, un séjour en Kabylie évoque une infection à *L. infantum* alors qu'un séjour dans une ville plus méridionale d'Algérie est plus évocateur d'une infection à *L. major*. *L. major* est une espèce hétérogène comprenant de nombreux zymodèmes (l'identification d'un isolat ou d'une souche par analyse de la migration électrophorétique d'un panel d'isoenzymes fournit un profil migratoire appelé zymodème. Chaque espèce peut comporter plusieurs zymodèmes, équivalent

d'une « sous-espèce »). Le zymodème MON-26 prédomine au Moyen-Orient alors que le zymodème MON-74 est le plus fréquent en zone sahélienne.

*L. tropica* a une répartition plus limitée constituée de nombreux petits foyers du quart Nord-Est du bassin méditerranéen et surtout du Moyen-Orient.

*L. aethiopica* ne circule qu'en Afrique de l'Est et peut donner aussi bien une leishmaniose cutanée localisée qu'une leishmaniose cutanée diffuse ou une leishmaniose cutanéomuqueuse.

#### Nouveau Monde

En Amérique latine, *L. braziliensis* est l'espèce la plus répandue. Dans certaines zones, une autre espèce prédomine, comme *L. guyanensis* dans le nord du bassin amazonien, *L. panamensis* au Panama et dans certaines régions colombiennes, ou *L. mexicana* au Yucatan et au Belize.

## “ Spécificités françaises

Environ 100 cas de leishmaniose sont rapportés chaque année en France dont 30 % de formes viscérales et 70 % de formes cutanées. Un tiers des cas diagnostiqués en métropole ont été contaminés en Guyane française (*L. guyanensis* surtout). Les autres sont le plus souvent infectés par *L. major*. La leishmaniose autochtone européenne est exclusivement due à *L. infantum*. Il y a cinq foyers : Pyrénées Orientales, Cévennes, Provence, Côte d'Azur et Corse. Tous ces foyers sont situés dans la zone climatique méditerranéenne. Formes cliniques et zymodèmes varient d'un foyer à l'autre, la forme viscérale prédominant nettement dans tous les foyers, sauf dans les Pyrénées-Orientales. Le zymodème MON-1 est majoritaire (88,48 %), suivi par MON-29 (6,18 %) et MON-33 (2,53 %). MON-11, MON-24, MON-34 et MON-108 sont très rares. Certains zymodèmes « dermatropes » (MON-29, MON-33 et MON-34) n'ont jamais été isolés de leishmaniose viscérale de l'immunocompétent. Le zymodème MON-1 peut être responsable de leishmaniose viscérale mais aussi de leishmaniose cutanée et, plus rarement encore, de leishmaniose muqueuse. Les facteurs qui déterminent ce tropisme n'ont pas été identifiés. Contrairement à ce qui est souvent observé chez l'immunodéprimé, le tropisme viscéral, cutané ou muqueux est presque toujours cliniquement pur (pas de forme cutanéoviscérale chez l'immunocompétent).

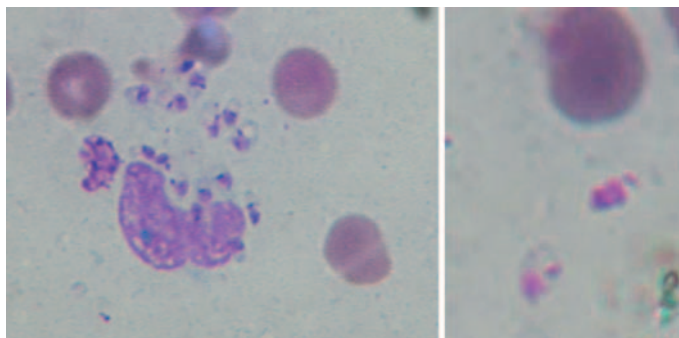
## ■ Diagnostic biologique

Il est bon de tenir compte du caractère multi- ou pauciparasitaire de la forme clinique que l'on suspecte. La recherche de parasite a en effet une meilleure valeur prédictive négative face à un tableau évocateur de leishmaniose cutanée diffuse que face à une leishmaniose muqueuse ou une leishmaniose cutanée « recidivans ».

### Diagnostic direct : mise en évidence du parasite ou de son acide désoxyribonucléique

L'examen direct repose sur l'examen cytologique d'un frottis fixé au méthanol, coloré au Giemsa (ou au May-Grünwald-Giemsa). Les amastigotes sont ovalaires, avec un noyau, une membrane plasmique et un kinétoplaste intensément coloré.





**Figure 7.** Formes amastigotes sur frottis.

Théoriquement intracellulaires, ils sont souvent visualisés isolés (Fig. 7). La qualité de la réalisation technique du prélèvement est cruciale. L'anesthésie locale réduit l'inconfort du geste et augmente la qualité du prélèvement. Le produit de grattage déposé en stries longitudinales doit être suffisamment abondant pour couvrir au moins la moitié d'une lame porte-objet. Mise en culture et PCR sensibilisent la recherche, et permettent l'identification de l'espèce infectante. Le prélèvement à l'aiguille fine est peu vulnérant, et permet prélèvement et transport en système fermé. La biopsie cutanée génère un matériel plus abondant, permet la recherche d'autres micro-organismes (mycobactéries, champignons), ainsi qu'une analyse anatomopathologique utile au diagnostic différentiel non infectieux. Face à une suspicion forte de leishmaniose cutanée, on peut commencer par un frottis et une ponction à l'aiguille. En cas de négativité de cette première série d'examen, la biopsie est justifiée.

## Diagnostic indirect

Malgré des performances très correctes [14-17], la sérologie est peu utilisée pour le diagnostic positif de la leishmaniose cutanée. La nécessité d'avoir accès à un appareillage lourd (*enzym-linked immunosorbent assay*, Western blot) est un obstacle en zone d'endémie. Dans le cadre de la leishmaniose cutanée d'importation, le Western blot a une bonne valeur d'orientation et peut être utilisé en cas de formes pauciparasitaires comme *L. tropica* ou *L. braziliensis*, ou lorsque le prélèvement est difficile. La positivité de l'intradermo-réaction témoigne d'un contact préalable et a donc peu d'intérêt en zone d'endémie. Il n'y a pas actuellement d'antigène commercialisé.

## Thérapeutique

Malgré la rareté du diagnostic (en France) et la complexité des données thérapeutiques (Tableaux 1, 2), l'enjeu de la leishmaniose cutanée est et doit rester dermatologique [18, 19]. La gêne liée à une ou plusieurs lésions suintantes et/ou inesthétiques, et l'impact de cicatrices atrophiques avec perte des annexes, dépendent du terrain et de la topographie lésionnelle. Une atteinte viscérale concomitante est exceptionnelle. Même en cas d'infection par *L. braziliensis*, l'extension muqueuse secondaire survient chez moins de 5 % des patients [1, 20]. Les traitements inadaptés, tels qu'exérèses chirurgicales, antimoine pentavalent ou pentamidine systémiques à doses excessives, constituent un des risques encourus par les patients.

L'influence de l'espèce sur la réponse au traitement est importante et bien démontrée [21]. Sont commentées ci-dessous les options thérapeutiques envisageables contre les principales espèces rencontrées dans le cadre de la leishmaniose cutanée d'importation (par ordre de fréquence décroissante). Le Tableau 1 fournit un panorama plus complet. Les outils permettant le diagnostic et l'identification de l'espèce sans passer par une étape de culture (PCR suivie de séquençage par exemple) émergent et rendront de grands services. En attendant, l'analyse

précise du voyage permet souvent de suspecter fortement une seule espèce et d'arrêter une décision présomptive valable.

Très efficace dans la leishmaniose viscérale, l'amphotéricine B liposomale semble une option logique dans la leishmaniose cutanée. Pourtant, sans doute pour des raisons pharmacocinétiques, les quelques cas cliniques disponibles montrent une efficacité inconstante, même à des doses supérieures à celles utilisées pour la leishmaniose viscérale. Il s'agit donc d'un recours possible, mais pauvrement évalué, coûteux, à réserver donc aux seuls cas sévères et complexes.

L'infection à *L. major* se contracte en Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie) ou en Afrique sub-saharienne (Sénégal, Mali, Mauritanie, Burkina Faso, Côte d'Ivoire), plus rarement au Moyen-Orient ou en Asie centrale. La cicatrisation spontanée est classiquement « rapide » (75 % de cicatrisation en 4 à 6 mois), au moins dans les foyers africains. L'abstention thérapeutique est une option théoriquement justifiée, mais souvent mal acceptée par les patients. Le fluconazole a été évalué dans un foyer de *L. major* en Arabie Saoudite. L'efficacité d'un traitement de 6 semaines (200 mg/j chez l'adulte) a été supérieure à celle du placebo (79 % versus 34 % à 90 jours) [22]. Toutefois, le coût (plusieurs centaines d'euros pour une cure) et l'efficacité moins nette dans le cadre de la leishmaniose cutanée d'importation [23] réduisent l'intérêt de cette option. Une formulation d'aminosides topiques (paromomycine et gentamicine), appliquée sous pansement occlusif, s'est avérée supérieure au placebo dans un essai randomisé franco-tunisien avec un taux de cicatrisation supérieur à 95 % à 50 jours (Ben Salah et Buffet, manuscrit soumis). Ce traitement, dont les avantages pratiques sont importants (bonne tolérance, pas d'injections), n'est actuellement disponible que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Le traitement de référence repose encore sur les dérivés pentavalents de l'antimoine administrés en injections intralésionnelles (Fig. 8). L'association d'une cryothérapie superficielle (10 secondes de blanchiment) augmente l'efficacité (Fig. 9) [24, 25]. Lorsque ni le traitement intralésionnel, ni l'abstention, ni l'inclusion dans un essai thérapeutique (paromomycine locale par exemple) ne sont envisageables, un traitement par antimoine pentavalent systémique est encore parfois prescrit.

L'infection à *L. guyanensis*, deuxième forme par ordre de fréquence en France, se contracte surtout, comme son nom l'indique, en Guyane française. Cette forme relève de la pentamidine (Pentacarinat®) [26], de la miltéfosine ou des dérivés de l'antimoine. D'efficacité et de tolérance comparable à celle des dérivés pentavalents de l'antimoine, la pentamidine offre l'avantage de ne nécessiter que deux ou trois injections intramusculaires. Une rhabdomyolyse sans conséquence rénale est fréquente [27, 28]. Aucun cas de diabète définitif n'a été publié à ces doses. Les modalités d'administration sont présentées dans le Tableau 1. La miltéfosine orale (de 2 à 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours), disponible depuis peu en France sous le nom d'Impavido®, est probablement efficace sur cette forme [29, 30]. Les troubles digestifs, rénaux et hépatiques sont exceptionnels dans cette indication si la posologie est respectée. Son coût en France est toutefois très élevé (plusieurs milliers d'euros pour une cure). Des données préliminaires indiquent que l'association topique paromomycine/gentamicine (cf. supra) est efficace aussi dans cette indication [31], mais une confirmation rigoureuse est nécessaire.

Les injections intralésionnelles de dérivés pentavalents de l'antimoine sont d'efficacité validée sur *L. tropica* [32] et font l'objet d'un consensus professionnel pour les infections à *L. infantum* [33], seule forme autochtone française. Par analogie avec *L. major* (mais sans études publiées), l'adjonction de la cryothérapie locale est sans doute utile. En cas de lésion unique, une seule séance de thermothérapie au thermocoagulateur a une efficacité identique à celle des injections intralésionnelles de dérivés pentavalents de l'antimoine [34]. L'appareil n'est toutefois pas disponible en France. Les taux de succès de toutes les modalités thérapeutiques évaluées sont nettement inférieurs dans cette indication que dans la leishmaniose cutanée à *L.*

**Tableau 1.**  
Traitement de la leishmaniose cutanée.

Ancien Monde <i>Leishmania</i>	Première intention	Recours en cas d'échec de situation complexe ou en deuxième ligne	Recherche en cours Remarques
<i>L. major</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle Abstention Dans le cadre d'essais thérapeutiques ou en compassionnel, paromomycine locale, milfétosine, fluconazole	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	Paromomycine/gentamicine topique efficace. <i>Photothérapie dynamique</i> . Milfétosine sans doute efficace Itraconazole peu ou pas efficace Antimoine parentéral d'efficacité variable chez l'enfant Pentamidine en cure courte proposée pour les cas complexes Milfétosine peu efficace ?
<i>L. tropica</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle Thermothérapie	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	
<i>L. infantum</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel plus cryothérapie superficielle	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours	Pas de données comparatives car patients peu nombreux Paromycine locale peu efficace sur lésions nodulaires
<i>L. aethiopica</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 10 à 20 jours Milfétosine 2,5 mg/kg pendant 28 jours		
Nouveau Monde <i>Leishmania</i>	Première intention	Recours en cas d'échec de situation complexe ou en deuxième ligne	Recherche en cours Remarques
<i>L. guyanensis</i>	Iséthéniate de pentamidine 4 mg/kg 3 fois, voie intraveineuse plutôt qu'intramusculaire	Milfétosine orale 2,5 mg/kg pendant 28 jours Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours	Paromycine/gentamicine topique modérément supérieure au placebo Dose unique de pentamidine 7 mg/kg efficace à 75 %-80 %
<i>L. panamensis</i>	Iséthéniate de pentamidine 4 mg/kg 3 fois, voie intraveineuse plutôt qu'intramusculaire Milfétosine orale 2,5 mg/kg pendant 28 jours Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours		Aminosidine topique modérément supérieure au placebo Effet adjuvant modéré de l'imiquimod associé aux dérivés pentavalents de l'antimoine
<i>L. braziliensis</i>	Dérivé pentavalent de l'antimoine parentéral 20 mg d'antimoine pentavalent kg j pendant 20 jours	Amphotéricine B déoxycholate ou AmBisome®	Pentamidine inefficace Milfétosine orale inefficace Paromomycine MBCL locale efficace au Guatemala
<i>L. mexicana</i>	Kétoconazole 600 mg/j pendant 28 jours Thermothérapie	Fluconazole 200 mg/j pendant 6 semaines (par analogie avec <i>L. major</i> mais très peu de données)	Dérivés pentavalents de l'antimoine peu efficaces
<i>L. peruviana</i> , <i>L. lainsoni</i> , <i>L. shawi</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. venezuelensis</i> , <i>L. colombiensis</i>	Très peu de données		

Suivi thérapeutique dans la leishmaniose cutanée : l'efficacité clinique d'un traitement parasitologiquement efficace est décalée dans le temps. Il est préférable d'attendre un minimum de 4 semaines après la fin d'un traitement avant d'envisager un retraitement ou un changement de médicament. La valeur pronostique d'un examen parasitologique en fin de traitement est faible. L'évolution clinique prime.

*major*. Les décisions thérapeutiques peuvent être délicates dans les cas, relativement fréquents, où les injections intralésionnelles ne sont pas réalisables du fait de l'âge du patient ou de la topographie des lésions.  
L'infection à *L. braziliensis* est présente quasiment partout en Amérique latine, mais rare en Guyane française ; cette espèce semble moins sensible à la miltéfosine [35] et à la pentamidine [36, 37]. L'efficacité des dérivés pentavalents de l'antimoine est établie par plus de dix essais prospectifs randomisés [3, 19, 38]. Leur tolérance est acceptable sous réserve du respect strict des contre-indications et d'un suivi biologique rigoureux. Objet de controverses, la place de traitements topiques dans cette forme (pouvant donner des complications muqueuses) reste à déterminer (cf. supra).

Cette démarche simplifiée permet de prendre en charge la majorité des patients. L'aide (téléphonique) du spécialiste peut être nécessaire à trois étapes clés :

- premièrement, pour déterminer l'espèce infectante probable sans attendre les résultats tardifs d'examens parasitologiques spécialisés (identification isoenzymatique ou moléculaire au Centre national de référence de Montpellier, ou par biologie moléculaire dans certains laboratoires de parasitologie hospitalo-universitaires) [39] ; une anamnèse précise et l'accès à des banques de données suffisent dans la majorité des cas ;
- deuxièmement, pour poser l'indication thérapeutique dans les situations plus complexes : espèce ou forme clinique rare, antécédent faisant craindre une mauvaise tolérance des

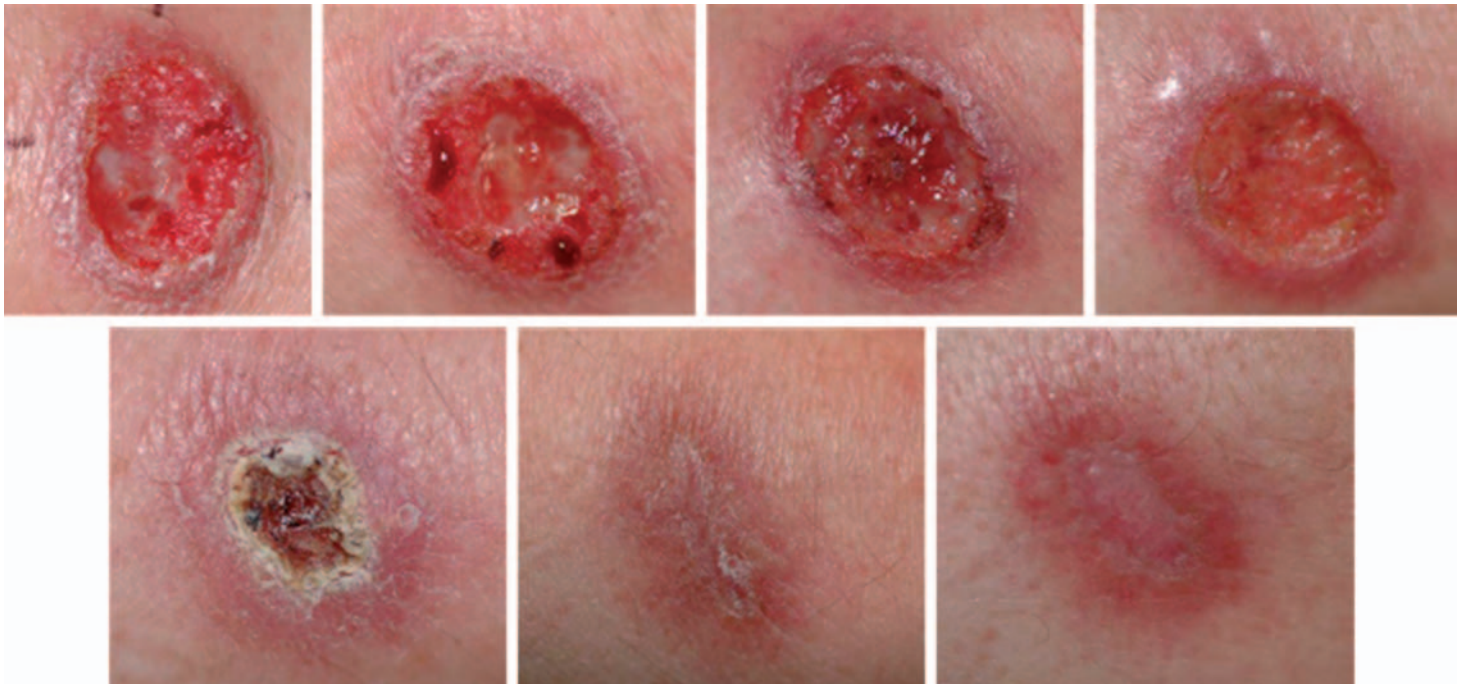
**Tableau 2.**  
Agents utilisés dans le traitement de la leishmaniose.

	Antibiotiques Anticancéreux Immunomodulateurs	Antiparasitaires	Antifongiques
Administration parentérale	<i>Paromomycine (aminosidine)*</i> Promastigotes tués + BCG Interféron gamma Granulocytes-macrophages colony stimulating factor	<b>Antimoine pentavalent :</b> <b>stilboluconate de sodium (Pentostam®, Solustibosan®, Stibanate®, génériques)*</b> <b>Antimoniote de méglumine (Glucantime®, Prostib®)*</b> <b>Isotionate de pentamidine (Pentacarinat®)*</b>	<b>Amphotéricine B*</b> <i>Amphotéricine B liposomale (AmBisome®)*</i> Amphotéricine B lipid complex (Abelcet®) Amphotéricine B cholestérol dispersion (Amphotec®)
Administration orale	<i>Milfétosine (Impavido®)*</i> Allopurinol (Zyloric®) Azithromycine (Azadose®)	Sitamaquine (WR6026) Dapsone DDS	Azolsés : Kétoconazole* Itraconazole Fluconazole
Administration topique	<i>Paromomycine topique*</i> Imiquimod (Aldara®)		
Méthodes physiques et produits intralésionnels	Cryothérapie* Antimoine pentavalent intralésionnel* Photothérapie dynamique Thermothérapie Sulfate de zinc intralésionnel		

En caractères gras, antileishmaniens majeurs de deuxième génération. En caractères italiques, antileishmaniens majeurs de troisième génération.  
\* Utilisation validée en première intention dans au moins une indication cutanée, muqueuse ou viscérale.



**Figure 8.** Injections intralésionnelles.  
**A.** Réalisation.  
**B, C.** Topographies difficilement compatibles avec la réalisation d’injections intralésionnelles.



**Figure 9.** Cryothérapie.



## “Dérivés pentavalents de l'antimoine

- Produits spécifiquement antiparasitaires, les dérivés pentavalents de l'antimoine (antimoniote de méglumine, Glucantime® ; stibogluconate de sodium, Pentostam® ou générique) restent des médicaments très efficaces dans certaines formes de leishmaniose viscérale et cutanée, par voie systémique (*L. braziliensis*, *L. panamensis*) ou intralésionnelle (*L. tropica*, *L. infantum*).
- Une résistance vraie pourrait exister dans le cadre de la leishmaniose cutanée à *L. tropica*.
- Les effets indésirables cliniques (céphalées, impression de fièvre, douleurs abdominales, myalgies, arthralgies) et biologiques (cytolyse hépatique, pancréatite biologique, leucopénie, thrombopénie, anémie, troubles de la repolarisation) sont nombreux [38], mais rarement responsables d'interruption thérapeutique si l'on tolère les variations établies empiriquement comme sans conséquences cliniques graves (Tableau 3). Les notions de stibio-intolérance et de stibio-intoxication, ainsi que les posologies progressives et les cures séquentielles, sont des exclusivités francophones.
- Les dérivés pentavalents de l'antimoine sont contre-indiqués en cas d'antécédent cardiaque et de grossesse. Des accidents graves ou potentiellement graves sont très rares mais ont été signalés [40], jamais toutefois dans le cadre d'essais prospectifs randomisés comportant une sélection soigneuse des patients, un suivi biologique précis et un contrôle de qualité du produit utilisé. Des décès ont en effet été rapportés à l'utilisation de formulations génériques dont le contenu en antimoine trivalent n'avait pas été contrôlé.

**Tableau 3.**

Conduite pratique d'un traitement par voie générale par antimonies pentavalents (20 mg d'antimoine pentavalent/kg/jour pendant 10 à 20 jours) : suivi biologique.

j0	j3	j7	j14	j20
ECG		ECG	ECG	ECG
NFS		NFS	NFS	NFS
Transamina- ses		Transamina- ses	Transamina- ses	Transamina- ses
Amylase	Amylase	Amylase	Amylase	Amylase
Lipase	Lipase	Lipase	Lipase	Lipase

ECG : électrocardiogramme ; NFS : numération formule sanguine. Critères d'arrêt (arbitraires et purement indicatifs) : ECG : allongement du QT corrigé, inversion de l'onde T, sous-décalage de ST ; NFS : thrombopénie inférieure à 35 000/mm<sup>3</sup> et/ou leucopénie inférieure à 1 500/mm<sup>3</sup> ; transaminases : arrêt si élévation de plus de 5 fois la normale ; amylase/lipase : à 72 heures, amylase supérieure à 3 fois la normale et/ou lipase supérieure à 10 fois la normale ; si élévation plus lente, arrêt si amylase supérieure à 5 fois la normale et/ou lipase supérieure à 15 fois la normale.

antileishmaniens systémiques, échec du traitement de première ligne ;

- enfin, pour disposer d'informations sur les traitements en cours d'évaluation.

## ■ Prophylaxie

Il n'y a pas encore de méthode efficace et pérenne de prophylaxie collective. L'utilisation de répulsifs classiques

(DEET), diurne en cas d'intrusion en forêt, et les moustiquaires ou vêtements imprégnés (pyréthrinoides) sont des mesures individuelles utiles.



## ■ Références

- [1] Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;**80**:859-76.
- [2] Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:21-5.
- [3] Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**46**:296-306.
- [4] Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 2007;**25**:203-11.
- [5] Amato VS, Tuon FF, Campos A, Bacha HA, Nicodemo AC, Amato Neto V, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:311-2.
- [6] Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:350-6.
- [7] Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pirmez C. Intralésional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil--an area of *Leishmania* (*V.*) *braziliensis* transmission. *Int J Dermatol* 1997;**36**:463-8.
- [8] Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Postkala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:87-98.
- [9] Coura JR, Galvao-Castro B, Grimaldi Junior G. Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987;**82**:581-2.
- [10] Carvalho EM, Barral A, Costa JM, Bittencourt A, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop* 1994;**56**:315-25.
- [11] Schraner C, Hasse B, Hasse U, Baumann D, Faeh A, Burg G, et al. Successful treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:e120-e124.
- [12] Siriwardana HV, Noyes HA, Beeching NJ, Chance ML, Karunaweera ND, Bates PA. *Leishmania donovani* and cutaneous leishmaniasis. Sri Lanka. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:476-8.
- [13] el-Hassan AM, Meredith SE, Yagi HI, Khalil EA, Ghalib HW, Abbas K, et al. Sudanese mucosal leishmaniasis: epidemiology, clinical features, diagnosis, immune responses and treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;**89**:647-52.
- [14] Gonçalves CC, Reiche EM, De Abreu Filho BA, Silveira TG, Felizardo TC, Maia KR, et al. Evaluation of antigens from various *Leishmania* species in a Western blot for diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:91-102.
- [15] Romero LI, Paz HM, Ortega-Barría E, Bayard V, Hochberg LP, Collins KM, et al. Evaluation of serological assays based on a novel excreted antigen preparation for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Panama. *J Microbiol Methods* 2004;**57**:391-7.
- [16] Ferreira MP, Roselino AM, Nascimento MM, Aires JM, Figueiredo JF. Sensitivity of an immunoenzymatic test for detection of anti-*L. braziliensis* antibodies compared to other tests used for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006;**48**:215-7.
- [17] Marty P, Delaunay P, Fissore C, Le Fichoux Y. Mediterranean leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. Update on the utility of the IT-Leish and ID-Pagia leishmaniasis tests. *Méd Trop* 2007;**67**:79-85.
- [18] Bryceon AD. Therapy in man. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The leishmaniasis*. London: Academic Press; 1987. p. 848-905.
- [19] Buffet P, Caumes E, Gentilini M. Treatment of localized cutaneous leishmaniasis. *Ann Dermatol Venerol* 1994;**121**:503-11.
- [20] Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* L(V)b in Tres Bracos, Bahia-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;**27**:93-101.
- [21] Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;**165**:528-34.

- [22] Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002;**346**:891-5.
- [23] Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, Dupuy A, et al. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg* 2007;**76**:48-52.
- [24] el Darouti MA, al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int J Dermatol* 1990;**29**:56-9.
- [25] Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;**97**:493-8.
- [26] Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**50**:107-11.
- [27] Delobel P, Pradinaud R. Rhabdomyolysis associated with pentamidine isethionate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:1319-20.
- [28] Lightburn E, Morand JJ, Meynard JB, Kraemer P, Chaudier B, Pages F, et al. Management of American cutaneous leishmaniasis. outcome apropos of 326 cases treated with high-dose pentamidine isethionate. *Med Trop* 2003;**63**:35-44.
- [29] Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:E57-E61.
- [30] Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:7.
- [31] Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla JR, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:147-51.
- [32] Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, et al. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;**85**:214-6.
- [33] del Giudice P, Marty P, Lacour JP, Perrin C, Pratlong F, Haas H, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. Case reports and literature review. *Arch Dermatol* 1998;**134**:193-8.
- [34] Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, Bismullah M, Quinnell RJ, Davies CR, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1148-55.
- [35] Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1266-72.
- [36] Dimier-David L. Treatment of primary cutaneous lesions of *Leishmania braziliensis* leishmaniasis: failure of pentamidine isethionate. *Med Mal Infect* 1992;**22**:1183-6.
- [37] Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**72**:133-7.
- [38] Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:684-703.
- [39] Foulet F, Botterel F, Buffet P, Morizot G, Rivollet D, Deniau M, et al. Detection and identification of *Leishmania* species from clinical specimens by using a real-time PCR assay and sequencing of the cytochrome B gene. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2110-5.
- [40] Sampaio RN, Neto Faria EM, Sampaio JHD, Ferreira de Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por glucantime. *An Bras Dermatol* 1988;**63**:35-7.

P. Buffet, Maître de conférences universitaires, praticien hospitalier (pierre.buffet@psl.aphp.fr).

Service de parasitologie mycologie, Groupe hospitalier Pitié-salpêtrière, 47, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Buffet P. Leishmaniose cutanée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-395-A-15, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Manifestations dermatologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

M Janier  
E Caumes

**Résumé.** – Les manifestations dermatologiques sont fréquentes au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Elles sont présentes à tous les stades de la maladie, de la primo-infection au syndrome d'immunodéficience acquise. Elles peuvent révéler la maladie et avoir aussi un intérêt pronostique. Les dermatoses observées sont de plusieurs ordres, principalement tumorales, infectieuses et iatrogènes. Les tumeurs sont dominées par la maladie de Kaposi, néoplasie opportuniste et multifocale. Les infections sont surtout virales (herpès, zona, infections à papillomavirus humain...) et fongiques (candidoses, dermatophyties...), moins souvent bactériennes (streptococcies, staphylococcies, syphilis...) et encore plus rarement parasitaires (gale).

Les intolérances médicamenteuses sont fréquentes et souvent d'expression dermatologique. Elles sont dominées par les toxidermies (exanthèmes maculopapuleux, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse qui peuvent être observés avec les sulfamides et les antirétroviraux). Les traitements antirétroviraux prolongés concourent à l'apparition du syndrome lipodystrophique marqué par la présence de signes d'atrophie périphérique et d'hypertrophie centrale associés à des degrés divers.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** infection VIH, sida, maladie de Kaposi, syphilis, herpès, zona, candidose, dermatophytie, toxidermie, prurigo.

## Introduction

La responsabilité des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans la survenue du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) est certaine. Les VIH (le VIH 1, découvert en 1983, et le VIH 2, découvert en 1985) sont des rétrovirus à acide ribonucléique ayant un tropisme pour les cellules CD4<sup>+</sup>. Le sida est la phase ultime de l'infection par le VIH. Il succède à une longue période de latence clinique pendant laquelle se constitue progressivement un déficit immunitaire portant essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire, avec baisse des lymphocytes T-CD4<sup>+</sup>, cible privilégiée du VIH. Cependant, d'autres anomalies immunologiques sont induites par ces rétrovirus : expansion des lymphocytes T-CD8<sup>+</sup>, infection des cellules de la lignée monocyte-macrophage CD4<sup>+</sup> ou <sup>-</sup>, stimulation polyclonale des lymphocytes B avec possibilité de manifestations auto-immunes, enfin déficit de la fonction anticorps vis-à-vis d'antigènes nouveaux.

Les manifestations cutanées sont possibles quel que soit le stade de l'infection par le VIH. Elles sont fréquentes, polymorphes, parfois révélatrices de l'infection. Certaines sont très évocatrices de l'infection par le VIH (maladie de Kaposi [MK], leucoplasie orale chevelue [LOC]...), d'autres sont plus banales, mais particulières par leur fréquence, leur gravité ou leur aspect clinique (dermatite séborrhéique [DS], molluscum contagiosum, zona, dermatophytie,

exanthèmes médicamenteux...). La plupart de ces manifestations cutanées ont en commun une évolution chronique ou prolongée et un caractère volontiers rebelle aux traitements classiques. La majorité de ces lésions cutanées est d'origine infectieuse, secondaire à l'immunodépression qui favorise l'émergence d'infections opportunistes majeures (lorsque le déficit immunitaire est profond, par exemple en dessous de 200 cellules CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>) ou mineures (lorsque le déficit immunitaire est plus modéré)<sup>[82]</sup>. Les agents pathogènes sont des bactéries, des mycobactéries, des virus, des champignons ou des parasites, parfois associés chez un même patient. Les affections néoplasiques sont également souvent induites par des virus opportunistes (papillomavirus humains [HPV] et cancers génitaux, virus Epstein-Barr [EBV] et lymphomes, MK et *human herpes virus* [HHV8]). Aucune de ces manifestations cutanées (sauf la primo-infection par le VIH et l'érythrodermie CD8<sup>+</sup>) n'est directement liée au VIH.

L'histoire naturelle des manifestations dermatologiques du sida a été profondément modifiée par l'apparition de traitements antirétroviraux efficaces. L'introduction de ces traitements peut parfois s'accompagner de l'apparition de certaines dermatoses liées à la reconstitution immunitaire (zona, folliculites, sarcoïdose, réaction paradoxale au cours des infections à mycobactéries...), mais elle entraîne habituellement l'amélioration spontanée de la plupart des dermatoses opportunistes (MK, candidoses, dermatophyties.....)<sup>[29, 48]</sup>. Malheureusement, ces traitements sont aussi associés à la survenue d'effets indésirables (exanthèmes médicamenteux, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome lipodystrophique) qui compliquent de plus en plus la prise en charge des patients infectés par le VIH<sup>[12]</sup>.

**Michel Janier** : Praticien hospitalier, centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat 75010 Paris ; service de dermatologie, hôpital Saint-Joseph, 191, rue Raymond-Losserand, 75014 Paris, Université Pierre et Marie Curie, France.

**Eric Caumes** : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, Groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.



## Éruption de la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine

La primo-infection par le VIH s'accompagne plus fréquemment de manifestations cliniques que l'on ne pensait initialement. Cette fréquence est encore très discutée du fait du petit nombre d'études prospectives. Elle semble se situer autour de 50 % (de 5 à 90 %) [31]. La primo-infection symptomatique débute brutalement et associe, par ordre de fréquence décroissant [31, 65] : fièvre (de 80 à 100 % des cas, volontiers élevée : autour de 39 °C), asthénie, sueurs, somnolence, myalgies et arthralgies (de 30 à 90 % des cas), pharyngite douloureuse (de 50 à 100 % des cas, simple érythème du voile et des piliers, purpura palatin, érosions buccales, aphtose, voire véritables ulcérations buccales et plus rarement œsophagiennes), éruption cutanée (cf infra), adénopathies (de 40 à 80 % des cas, cervicales, axillaires, plus rarement inguinales et volontiers retardées par rapport aux autres symptômes), signes digestifs à type de diarrhée (de 30 à 60 % des cas), nausées, vomissements, anorexie, perte de poids (de 20 à 60 % des cas), et céphalées (de 30 à 60 % des cas, volontiers rétro-orbitaires). Plus rarement sont présents des signes neurologiques (méningite lymphocytaire, neuropathie périphérique, paralysie faciale périphérique, polyradiculonévrite, myélite aiguë ou encéphalite), une pneumopathie, une splénomégalie, une hépatomégalie, une conjonctivite et, exceptionnellement, une aplasie médullaire, une vascularite, une rhabdomyolyse, voire des infections opportunistes.

L'exanthème de la primo-infection par le VIH [65] est le plus souvent maculeux (fig 1) ou maculopapuleux, plus rarement érythématosquameux ressemblant à une syphilis secondaire ou à un pityriasis rosé de Gibert, voire urticarien, hémorragique, nécrotique ou pustuleux. Il existe dans 25 à 100 % des cas (en moyenne 50 %). Le plus souvent non prurigineux, il prédomine toujours sur le tronc, les épaules, le cou, plus rarement sur le visage. Une atteinte palmoplantaire n'est pas rare, rendant le diagnostic différentiel avec une syphilis secondaire très difficile, d'autant qu'une dizaine d'observations font état de lésions génitales, d'érosions, de chancres multiples, d'ulcérations coronales. Les ulcérations génitales et

buccales seraient plus fréquentes en cas de transmission sexuelle du VIH [65]. L'incubation séparant le contact supposé infectant et le début des signes cliniques se situe entre 3 jours et 3 mois, en moyenne 2 semaines. La phase aiguë dure de 3 jours à 4 semaines (en moyenne de 1 à 2 semaines) avant la guérison spontanée.

Les examens biologiques montrent, dans plus de la moitié des cas, une thrombopénie modérée (de 50 000 à 150 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>), plus rarement une lymphopénie (CD4 abaissés de manière variable, mais parfois très profondément, attestant de la possibilité de survenue d'infections opportunistes), une leucopénie, une neutropénie, un syndrome mononucléosique. La vitesse de sédimentation est élevée. La lignée rouge est normale. Une discrète augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines est possible, voire une augmentation des enzymes musculaires. La séroconversion pour le VIH [31] (apparition des anticorps dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe et la protéine P25) se situe entre le huitième jour et le soixantième jour après le début de la fièvre (en moyenne vers le 21<sup>e</sup> jour). Elle est précédée par une virémie dont attestent la positivité de l'antigénémie P24 (maximale entre le septième et le 15<sup>e</sup> jour de la primo-infection) et la détection du virus en culture ou par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le sang et parfois le liquide céphalorachidien.

La durée de la primo-infection, l'intensité des symptômes, l'existence même des signes cliniques, la durée de la virémie, la précocité d'apparition des anticorps dépendent de la charge virale inoculée, de la virulence de la souche et de l'efficacité des défenses de l'hôte (lymphocytotoxicité CD8 et anticorps cytotoxiques). Une virémie persistante, une primo-infection prolongée sont de pronostic défavorable, avec progression plus rapide du déficit immunitaire. Après la chute initiale des lymphocytes CD4<sup>+</sup> circulants, certains patients récupèrent une immunité cellulaire en apparence intacte, d'autres gardent un déficit majeur.

L'histologie des lésions cutanées est peu spécifique : infiltrat lymphocytaire et/ou plasmocytaire périvasculaire dermique ou muqueux (constitué de cellules CD4<sup>+</sup>) ; vacuolisation de la membrane basale ; exocytose lymphocytaire ; parakératose ; nécrose kératinocytaire ; spongiose ; absence de vascularite. Les immunofluorescences directes sont négatives. Les recherches virales en microscopie électronique, rarement effectuées, sont négatives.

Les diagnostics différentiels le plus souvent discutés sont les autres éruptions virales (en particulier, les arboviroses, en zone d'endémie, la rubéole, la mononucléose infectieuse, le cytomégalovirus [CMV] dont la primo-infection concomitante pourrait rendre compte des syndromes mononucléosiques accompagnant parfois la primo-infection par le VIH), la syphilis secondaire (diagnostic différentiel majeur), le pityriasis rosé de Gibert et les toxidermies.

Peu de choses sont connues sur le tropisme cutané du VIH [62]. Les éléments bien établis sont la possibilité d'infecter in vitro les cellules de Langerhans par le VIH, la présence des rétrovirus au sein de ces cellules chez les patients infectés, la disparition progressive des cellules de Langerhans cutanées lors de la progression du déficit immunitaire. Les cellules de Langerhans muqueuses jouent probablement un rôle important dans la pénétration du virus à l'intérieur de l'organisme. Mais la disparition de la fonction « sentinelle » des cellules de Langerhans infectées pouvant participer à l'aggravation du déficit immunitaire et à l'émergence de diverses dermatoses est encore hypothétique. Dans le modèle expérimental du macaque infecté par le *simian immunodeficiency virus*, un exanthème maculopapuleux est facilement reproduit [83].

## Pathologies tumorales cutanées et muqueuses

### MALADIE DE KAPOSI

Le terme de MK doit être préféré à celui de sarcome de Kaposi. La MK n'est pas un sarcome. Ni la morphologie des cellules, ni leurs caractères en culture, ni leurs caryotypes ne rapprochent d'un



1 Exanthème maculeux du tronc au cours d'une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

sarcome cette hyperplasie endothéliale ou mésenchymateuse polyclonale, multifocale, qui ne métastase pas.

### ■ Épidémiologie

La survenue très inhabituelle de cas de MK chez de jeunes homosexuels masculins en Californie et à New York à partir de 1979 a permis, dès 1981, de rapporter cette affection à l'épidémie de ce qui devait ensuite être baptisé sida [2, 68].

La MK du sida (ou MK épidémique) est clairement la même maladie que celle qui fut décrite en 1872 par Kaposi chez des patients âgés, de confession juive, originaires d'Europe centrale et identifiée ensuite chez des patients d'origine méditerranéenne. Cette forme dite MK classique a une incidence faible : 0,04 pour 100 000 habitants aux États-Unis avec un sex-ratio de 9 à 15 hommes pour une femme. Même si globalement la MK du sida se comporte de manière plus agressive, plus disséminée que la MK classique, la lésion élémentaire est cliniquement et histologiquement la même dans les deux formes. Des formes agressives de MK, même si elles sont rares, sont bien connues dans la forme classique, en particulier chez les patients traités par immunosuppresseurs. Dans les années 1920, un foyer de MK dit endémique a été mis en évidence en Afrique centrale où la MK représentait, avant le sida, 10 % des cancers, touchant volontiers des sujets plus jeunes avec un sex-ratio de trois hommes pour une femme et un pronostic souvent plus grave.

La maladie de Kaposi est la conséquence de l'infection par le virus HHV8 (ou KSHV). Les modes de transmission de ce virus sont variables selon la région du monde. Dans les pays occidentaux, il est sexuellement transmis comme le laissait supposer des observations de cas de MK dans des couples hétérosexuels [54] et les premières études épidémiologiques faites dans les années 1980 [5]. Dans les pays tropicaux, ce virus est transmis dans l'enfance plutôt sur un mode oral.

Dans la population générale, la séroprévalence HHV8 varie de 0 à 1 % parmi les donneurs de sang américains et italiens et égale 51 % parmi les patients ougandais hospitalisés (non infectés par le VIH) [41, 64]. Dans la population américaine consultant dans des centres de maladies sexuellement transmissibles (MST), la séroprévalence est de 8 % pour l'ensemble des consultants et de 13 % pour les homosexuels [64]. Parmi les patients américains infectés par le VIH (et indemnes de MK), la séroprévalence est respectivement de 0 % (sujets hétérosexuels), 5 % (transfusés) et 35 % (homosexuels) [64]. Dans une étude américaine plus récente, la séroprévalence est de 6 % parmi les patients hétérosexuels et de 39 % parmi les patients homosexuels. Chez ces derniers, la séroprévalence augmente en fonction du nombre de partenaires sexuels au cours des 2 dernières années, de 23 % (de un à cinq partenaires) à 41 % (de 11 à 50 partenaires) et à 65 % (plus de 250 partenaires) [73]. Dans cette étude, les antécédents de MST sont des facteurs de risque de l'infection par le HHV8 avec des odds-ratio de 3,8 (2,7-5,4) pour la gonococcie, de 2,5 (2,1-3,1) pour la syphilis et de 1,6 (1,2-2) pour les urétrites non gonococciques [73]. Une séroconversion apparaît en moyenne 33 à 46 mois avant l'apparition de la MK [41]. Dans une autre étude, la probabilité de la survenue de la MK chez les patients infectés par le VIH et par le HHV8 a été estimée à 49 % (de 41 à 58 %) à 10 ans [73]. Ainsi, le HHV8 n'apparaît pas être un virus ubiquitaire, mais plutôt un nouvel agent transmissible dont la répartition géographique se superpose à celle de la MK.

La MK, avant l'apparition de traitements antirétroviraux efficaces, semblait apparaître à des stades de plus en plus avancés d'immunodépression, traduisant sa survenue à un stade de plus en plus avancé du déficit des lymphocytes CD4<sup>+</sup> : d'une moyenne de 300 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> dans les années 1985 [56] à 50/mm<sup>3</sup> dans les années 1990 [19].

### ■ Clinique

La lésion élémentaire cutanée de la MK est une macule érythémateuse qui devient progressivement violacée et s'infiltre (fig 2). Le diagnostic clinique est facile sur peau claire. L'absence de



2 Lésions maculopapuleuses angiomateuses du tronc caractéristiques d'une maladie de Kaposi.



3 Tumeur bourgeonnante et angiomateuse du palais au cours d'une maladie de Kaposi palatine.

disparition de la coloration rouge à la vitropression, la persistance de la lésion, le caractère hémorragique et/ou pigmenté sont des éléments importants en cas de doute. La topographie des lésions est ubiquitaire, sans la prédilection de la MK classique pour les membres inférieurs ; le visage et le tronc sont fréquemment atteints. Rarement, la MK du sida est purement ganglionnaire ou digestive. Une atteinte de la muqueuse buccale (fig 3) est présente dans environ 50 % des cas des MK étendues (essentiellement sur le palais), fortement corrélée à une atteinte en général asymptomatique du tube digestif (estomac, grêle, côlon, rectum) [39].

Les localisations ganglionnaires sont fréquentes, mais rarement dépistées du vivant du malade. L'atteinte pulmonaire fait toute la



Tableau I. – Classification de la maladie de Kaposi au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (d'après <sup>[69]</sup>).

	Meilleur pronostic (0) Tous les critères présents	Mauvais pronostic (1) Un seul critère suffit
Tumeur (T)	Limitée à la peau et/ou aux aires ganglionnaires et/ou minime atteinte buccale (palais)	- Œdème ou ulcération tumorale - Atteinte buccale étendue - Atteinte gastro-intestinale - Atteinte viscérale
Immunité (I)	CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>
Signes constitutionnels et systémiques (S)	Pas d'infection opportuniste Indice de Karnofsky > 70 Absence de signe B	Infection opportuniste ou muguet Signes B Indice de Karnofsky < 70 Neuropathie, lymphome

Signes B : fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, amaigrissement involontaire supérieur à 10 %, diarrhée persistant depuis plus de 2 semaines.

gravité de la maladie en engageant le pronostic vital. Tous les viscères (sauf le cerveau) peuvent être atteints (en particulier, la rate, le myocarde et l'os). Au total, 75 à 80 % des MK du sida ont des localisations viscérales, mais la masse tumorale est en règle bien représentée par l'importance des lésions cutanées. Il est donc inutile de faire un bilan d'extension autre qu'une radiographie thoracique sauf en cas de point d'appel clinique particulier.

L'évolution de la MK est très variable. Environ un quart des MK du sida sont très agressives (atteinte tumorale viscérale, pulmonaire en particulier, mais aussi cardiaque et surrénalienne, œdèmes considérables du visage, des organes génitaux, des membres inférieurs) ; un quart sont et restent paucilésionnelles ; enfin, la moitié des MK cutanées sont évolutives mais ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Le pronostic vital est principalement engagé par les infections opportunistes selon l'importance du déficit immunitaire. La MK était, avant l'apparition des traitements antirétroviraux efficaces (*highly active antiretroviral therapy* [HAART]), responsable du décès de ces patients dans 25 % des cas environ. L'arrivée de ces traitements a transformé l'évolution de la maladie qui ne met plus très souvent le pronostic vital en jeu. Pour tenter d'uniformiser les protocoles thérapeutiques, diverses classifications ont été proposées : celle de Krown est la plus utilisée (*tableau I*) <sup>[69]</sup>.

■ **Diagnostic**

L'histologie de la MK du sida est la même que celle de la MK classique : double prolifération vasculaire (vaisseaux dilatés et tortueux à parois propres ou fentes vasculaires) et de cellules fusiformes, accompagnée d'une extravasation d'hématies (coloration de Perls positive). Un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire accompagne souvent cette prolifération nodulaire, multifocale ou diffuse.

■ **Traitement**

Les indications thérapeutiques doivent maintenant tenir compte de l'efficacité des traitements antirétroviraux. Le plus souvent, la MK ne met pas directement en jeu le pronostic vital et le choix peut alors se porter, en fonction du nombre de lésions, vers l'abstention thérapeutique, les petits moyens locaux (exérèse, cryothérapie), la radiothérapie, l'interféron  $\alpha$  ou une chimiothérapie peu cytopénisante comme la bléomycine <sup>[68]</sup>. La grande difficulté est de comparer la réponse aux différents traitements (difficultés d'homogénéiser les groupes de malades, imperfection des classifications, efficacité de l'HAART).

L'interféron  $\alpha$  ne peut être efficace que lorsque le déficit immunitaire est modéré (plus de 200 à 300 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>). L'efficacité est dose-dépendante (de 12 à 36 millions d'unités/j), limitée par une intolérance fréquente (asthénie, fièvre) avec une fréquence de rémissions souvent partielles, de 20 à 40 %.

Les *chimiothérapies* sont très efficaces, en particulier les polychimiothérapies type adriamycine-bléomycine-alcaloïde de la pervenche et les taxanes (taxol, taxoter). Leur utilisation, limitée par

la survenue de cytopénies et l'aggravation du déficit immunitaire, est réservée à des MK très sévères, en particulier pulmonaires. Les monochimiothérapies (alcaloïdes de la pervenche, étoposide, anthracyclines) partagent, à un degré moindre, ce risque, avec une efficacité plus faible (20 à 70 % de rémissions). La bléomycine semble la chimiothérapie de choix, car peu toxique, mais les rémissions partielles ne dépassaient pas 50-80 % des cas avant l'apparition de l'HAART <sup>[19]</sup>. Il peut être tentant d'envisager un traitement antiviral de la MK du fait du rôle du HHV8 dans la genèse de cette maladie. Cette approche est limitée par le fait qu'une fois le potentiel oncogène du virus exprimé, il n'est pas évident qu'un traitement antiviral soit efficace sur l'évolution de la tumeur. Néanmoins, un tel traitement trouverait son intérêt chez les patients indemnes de maladie de Kaposi, mais infectés par le HHV8. Des résultats préliminaires suggèrent que les antiviraux efficaces in vitro sur le HHV8 sont le foscarnet, le ganciclovir et le cidofovir, tandis que l'aciclovir et une antiprotéase proche du ritonavir seraient inefficaces <sup>[63]</sup>. In vivo, des réponses partielles, voire complètes, ont été attribuées au foscarnet ou au cidofovir, mais il s'agit de cas isolés et le fait que les patients recevaient en même temps une chimiothérapie et/ou un traitement antirétroviral puissant empêche d'imputer au seul anti-HHV8 le bénéfice thérapeutique observé.

On peut s'attendre à une amélioration spontanée de la MK chez les patients bénéficiant d'un puissant traitement antirétroviral, comme le suggèrent certains cas publiés et des études prospectives plus récentes. Dans une étude de dix patients (sida avec MK) traités par antirétroviraux avec antiprotéases sans chimiothérapie ni antiviraux efficaces contre le HHV8, une réponse soit complète soit partielle est obtenue chez huit d'entre eux (taux de réponse : 80 %), et semble corrélée à l'amélioration de la fonction immunitaire (évaluée par le chiffre des lymphocytes CD4<sup>+</sup>) et à la négativation de la charge virale HHV8 <sup>[70]</sup>.

LYMPHOMES

■ **Lymphomes B et non T**

Les lymphomes sont fréquents au cours du sida. Ils constituent d'ailleurs un critère majeur de diagnostic.

Il s'agit, en règle, de lymphomes B ou indifférenciés, de haut grade (immunoblastiques, type Burkitt ou diffus à grandes cellules), le plus souvent extranodaux (lymphomes cérébral, digestif, médullaire, rarement leucémie aiguë lymphoblastique de type 3), plus fréquents chez les hommes, notamment les Caucasiens. Le risque est multiplié par 60 (et par plus de 1 000 pour les lymphomes de Burkitt habituellement rares chez les immunodéprimés). Des localisations cutanées et muqueuses ont été décrites, parfois isolées, parfois disséminées. Elles sont rares. Dans la moitié des cas, le rôle promoteur de l'EBV semble acquis ; ailleurs, aucun facteur déclenchant n'est trouvé en dehors du déficit immunitaire T.

Quelques cas de plasmocytomes cutanés ont aussi été décrits.



### ■ **Maladie de Hodgkin**

Des cas de maladie de Hodgkin ont également été décrits chez des patients infectés par le VIH, en règle de stade IV avec parfois une atteinte cutanée.

### ■ **Lymphomes T**

De rares observations de lymphomes T, CD4<sup>+</sup> et surtout CD8<sup>+</sup> ont été publiées : une dizaine de cas d'érythrodermie (pigmentée avec parfois éosinophilie et en règle un épidermotropisme discret ou nul), des mycosis fongoïdes, des lymphomes T périphériques ganglionnaires, quelques leucémies lymphoïdes chroniques T, un lymphome cutané T anaplasique CD4<sup>+</sup> et EBV positif [10, 58, 77]. Certains de ces patients sont co-infectés par le *human T-cell lymphoma virus* (HTLV) I ou le HTLV II. D'autres présentent une infiltration pseudolymphomateuse de la peau par des lymphocytes CD8<sup>+</sup> activés par le VIH [46].

## CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

Divers types de carcinomes ont été rapportés : carcinomes épidermoïdes génitaux et anaux attribués aux PVH (cf infra), carcinomes basocellulaires (une cinquantaine de cas), volontiers multicentriques et superficiels, le plus souvent sur le tronc de sujets de phototype clair et s'exposant de manière importante au soleil [72, 94], exceptionnellement carcinomes spinocellulaires (une dizaine de cas) [72, 94]. Ces carcinomes n'étaient qu'exceptionnellement induits par les PVH (deux cas) [72].

La grande majorité était constituée par des lésions peu agressives (un seul cas d'épithélioma basocellulaire métastatique), facilement traitées (6 % seulement de récidives), en particulier par radiothérapie. Il est actuellement impossible de savoir si la prévalence ou l'incidence des carcinomes cutanés sont augmentées chez les patients infectés par le VIH.

## AUTRES CANCERS

Citons quelques observations de mélanome malin quelquefois multiple ou métastatique, l'éclosion de naevi dysplasiques, quelques cancers du testicule, du côlon, du pancréas et de rares cas de myélome, léiomyome ou léiomyosarcome, rhabdomyosarcome.

## Infections

### INFECTIONS BACTÉRIENNES

#### ■ **Infections staphylococciques**

Les infections bactériennes staphylococciques sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH [53, 101], particulièrement chez les enfants. Le plus souvent cutanées superficielles (folliculites surtout), elles posent de difficiles problèmes thérapeutiques par leur caractère chronique ou récidivant. Elles s'expliqueraient par le déficit qualitatif ou quantitatif de la fonction B lymphocytaire, mais aussi par des anomalies de la fonction des polynucléaires et des monocytes-macrophages (avec, en particulier, une diminution du chimiotactisme des neutrophiles et des anomalies de l'opsonisation et de la phagocytose).

Ainsi ont été rapportées des folliculites acnéiformes chroniques (visage, thorax, fesses), des folliculites axillaires, des folliculites plus banales des membres. Les biopsies mettent en évidence un infiltrat périfolliculaire mononucléé ou riche en polynucléaires. Les cultures isolent parfois *Staphylococcus aureus*, mais sont souvent négatives. Ces folliculites sont anormalement fréquentes, profuses et récidivantes chez les séropositifs. Leur nature infectieuse n'est pas toujours prouvée, d'autant que les antibiotiques locaux et per os sont rarement très efficaces.

Des impétigos staphylococciques du cou et de la barbe ont été également rapportés, ainsi que des récidives d'acné, plusieurs cas

de botryomycose à *Staphylococcus aureus*, des abcès et cellulites à staphylocoques, des ecthymas staphylococciques des membres, des intertrigos, une furunculose, des bactériémies et septicémies à *Staphylococcus aureus* et même deux cas de staphylococcie exfoliante [53, 101]. Certaines staphylococcies cutanées des plis et du pubis, très vascularisées, peuvent ressembler à des lésions kaposiennes.

Enfin, un certain nombre de folliculites à *Staphylococcus aureus* pourraient rendre compte de prurit ou de prurigo en apparence inexpliqués chez les séropositifs pour le VIH [91].

#### ■ **Syphilis**

Les interrelations entre syphilis et infection par le VIH sont complexes. La syphilis est un marqueur de sexualité « à risque » aussi bien chez les homosexuels que chez les hétérosexuels. Les homosexuels VIH positifs ont des antécédents de syphilis dans 50 % des cas contre environ 20 % chez les homosexuels VIH négatifs [89].

À exposition égale, l'existence d'une ulcération génitale, qu'elle soit syphilitique ou non, favorise la séroconversion VIH. Cela a été montré chez les homosexuels et en Afrique noire [67].

S'il n'existe pas de preuve que la syphilis modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, en revanche l'infection par le VIH peut modifier l'histoire naturelle de la syphilis. Ainsi ont été décrites des syphilis graves, neurologiques, oculaires ou cutanées (syphilis malignes), parfois très précoces [21, 61]. Des échecs de traitement par la benzathine pénicilline ont été publiés [61]. Des biais de publication sont certains et il est probable que la présentation ne soit pas différente de celle des patients VIH négatifs. Malgré ces incertitudes, beaucoup d'auteurs sont partisans d'une extrême prudence : schémas thérapeutiques renforcés, ponction lombaire dès la phase secondaire.

Sur le plan sérologique, les séroréactivations illicites d'anciennes syphilis sont discutables (recontamination ?). Les séronégativations accélérées ou au contraire les syphilis avec titres anormalement élevés des tests non tréponémiques (fausse négativité possible par phénomène de zone) sont exceptionnelles [43]. Une dizaine d'observations bien documentées de syphilis secondaires séronégatives ont été rapportées chez des patients infectés par le VIH [49]. Enfin, l'évolution sérologique sous traitement apparaît dans la grande majorité des cas comme « régulière » [43, 55]. La seule exception à cette règle est la possibilité d'observer une séroréversion anormalement rapide du *Treponema pallidum haemagglutination assay* [55]. En pratique, il est indispensable de pratiquer (et de surveiller) les sérologies tréponémiques chez tous les patients infectés par le VIH et, inversement, de pratiquer une sérologie VIH à tout patient ayant ou ayant eu une syphilis.

Les modalités thérapeutiques sont encore discutées, conditionnées pour beaucoup par les résultats de la ponction lombaire [34].

#### ■ **Autres maladies sexuellement transmissibles**

La transmission sexuelle est actuellement le mode principal d'acquisition de l'infection par le VIH (homosexuels, hétérosexuels) : de 60 à 90 % selon les pays. VIH et autres agents responsables de MST, marqueurs de sexualité à risque, sont étroitement associés sur le plan épidémiologique et leur prévention doit être commune [14].

Après correction des autres facteurs de risque (type de sexualité, nombre de partenaires, ethnique, toxicomanie), les MST sont étroitement corrélées à l'acquisition de l'infection par le VIH. Ceci est surtout vrai pour les ulcérations génitales qui favorisent la transmission du VIH par la brèche muqueuse et par la réaction inflammatoire in situ avec afflux de cellules CD4<sup>+</sup>, lymphocytes et macrophages. Ainsi, la syphilis, le chancre mou mais aussi l'herpès génital ou anal sont des portes d'entrée importantes aussi bien en Afrique (chancre mou et syphilis) qu'en Occident (syphilis, herpès) [66, 96].

La gravité particulière des MST chez les patients VIH positif est bien démontrée : syphilis neurologiques précoces, herpès graves, condylomes étendus, cancers du col utérin et hépatite B d'évolution cirrhogène. Enfin, des échecs thérapeutiques ont été publiés :

benzathine pénicilline dans la syphilis <sup>[61]</sup>, traitement minute par 250 mg de ceftriaxone dans le chancre mou <sup>[99]</sup>, aciclovir dans l'herpès <sup>[86]</sup>. Les campagnes médiatiques contre le sida, enfin, ont eu pour conséquence, en particulier dans la communauté homosexuelle, de faire diminuer l'incidence des MST classiques, particulièrement de la syphilis et des gonococcies <sup>[66]</sup>. Mais depuis la fin des années 1990, on observe une réapparition des MST, notamment chez les patients infectés par le VIH, corrélée à la reprise de comportements sexuels à risque, phénomène connu sous le nom de *relapse*.

### ■ Angiomatose bacillaire

La bactérie responsable (à Gram négatif), isolée à partir de sang hémolysé ou des biopsies, sur des milieux de culture spéciaux cellulaires ou non, est une *Bartonella* (*Bartonella henselae* et *B. quintana*). *B. henselae* est transmise par les puces de chat et *B. quintana* par les poux de corps. L'angiomatose bacillaire survient le plus souvent, mais non exclusivement, chez des patients infectés par le VIH, souvent, mais pas toujours, à un stade avancé.

L'angiomatose bacillaire se caractérise par des papules ou des nodules angiomateux plus ou moins profonds, parfois ulcérés, ressemblant à des botryomycomes, uniques ou multiples sur le tégument. L'atteinte muqueuse est possible. Histologiquement, les lésions sont constituées par une prolifération cellulaire avec des cellules endothéliales turgescents, d'aspect épithélioïde et un infiltrat riche en neutrophiles. Des amas granuleux amorphes, correspondant aux bacilles de l'angiomatose bacillaire, sont mieux visualisés par la coloration de Warthin-Starry ou la microscopie électronique. Une atteinte multiviscérale (fièvre, altération majeure de l'état général, atteinte osseuse, pulmonaire, cérébrale, musculaire, hépatique nodulaire ou pélioïse), le plus souvent associée aux signes cutanés, est fréquente. Elle est sensible à l'érythromycine, aux fluoroquinolones, aux aminosides, aux tétracyclines et à certains antituberculeux.

### ■ Autres infections bactériennes

Les infections streptococciques cutanées sont également plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH : dans l'étude de Farley <sup>[36]</sup>, l'infection par le VIH est associée à un risque d'infection streptococcique B invasive 30 fois plus élevé que pour une population témoin non infectée par le VIH. Ces chiffres très élevés dépassent le risque observé chez les diabétiques et les cancéreux. Quelques observations d'adénite inguinale à streptocoque A ont été publiées <sup>[60]</sup>.

Citons également des infections cutanées à *Pseudomonas aeruginosa* (plusieurs cas d'ecthyma gangrenosum), *Haemophilus influenzae*, *Rhodococcus equi*, et des cas d'ulcérations périnéales à EF4, d'arthrite purulente d'un orteil et de vascularite digestive à *Neisseria gonorrhoeae*, de diphtérie cutanée à *Corynebacterium diptheriae* non toxigène, de folliculite du visage à *Clostridium perfringens*, de gangrène synergistique de Fournier (association de streptocoques anaérobies et de divers bacilles à Gram négatif) et de méningococcémies chroniques.

Des gingivites atypiques et des périodontopathies sévères, parfois mutilantes, survenant à un stade tardif de la maladie et provoquées par des anaérobies, sont également décrites.

### ■ Infections mycobactériennes

#### Tuberculose

La tuberculose est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH, mais les localisations cutanées sont rares. Les miliaries cutanées et les scrofulodermes semblent être les formes les plus fréquentes de tuberculose cutanée. Dans la plupart des cas, les biopsies cutanées sont peu spécifiques, sans granulome tuberculeux, comportant seulement des microabcès dermiques riches en neutrophiles. Le diagnostic repose sur les cultures à partir de prélèvement cutané.



4 Herpès anal et périanal chronique révélé par des érosions et ulcérations chroniques.

#### Autres mycobactéries

Très peu de cas associant lèpre et infection par le VIH ont été publiés malgré la superposition géographique de ces deux endémies dans les pays du tiers-monde. La prévalence de l'infection par le VIH est peut-être augmentée chez les lépreux. Les réactions de réversion de type I sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH.

Une quinzaine d'observations d'infections cutanées à *Mycobacterium haemophilum* a été publiée chez les patients infectés par le VIH : il s'agit en règle de nodules violacés multiples, ulcérés ou non, parfois douloureux, siégeant aux extrémités près des articulations et s'accompagnant volontiers d'arthrite, d'ostéite ou ostéomyélite, de ténosynovite.

Les infections à *Mycobacterium avium*, très fréquentes au stade terminal de l'infection par le VIH, ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de manifestations cutanées.

D'autres formes d'infections cutanées ont été rapportées à d'autres mycobactéries : *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium bovis* variété bacille Calmette et Guérin (BCG).

## INFECTIONS VIRALES

### ■ Herpès simplex

Un déficit de l'immunité cellulaire est une cause classique d'herpès chronique et le sida en est un exemple de plus. Un herpès cutanéomuqueux chronique (durant plus de 1 mois) est d'ailleurs un critère de sida. Des herpès disséminés, cutanés ou exceptionnellement viscéraux ont été rapportés. Quant à l'herpès récidivant périoral, génital ou anal, il semble plus fréquent chez les patients infectés par le VIH.

Les herpès chroniques périanaux (fig 4) chez des homosexuels ont été les premières infections opportunistes (avec la pneumocystose) qui conduisirent à reconnaître la nouvelle épidémie de déficits immunitaires plus tard rapportée au VIH. Il s'agit d'ulcérations chroniques, multiples, confluentes, dans lesquelles l'herpès simplex virus (HSV) 2 est facilement isolé par culture. Des tableaux similaires ont été décrits sur la vulve, le gland, le visage, la jambe, la main, le cuir chevelu <sup>[17]</sup>. La survenue de ces lésions chroniques est péjorative, impliquant une immunodépression profonde (< 100 CD4/mm<sup>3</sup>).

Un herpès chronique justifie un traitement par aciclovir par voie intraveineuse (15 mg/kg/j), jusqu'à la guérison, obtenue en 8 à 15





5 Vaste ulcération chronique de la fesse liée à un herpès cutané résistant à l'aciclovir.



6 Récidive d'un zona thoracique au même métamère révélant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

jours. Un traitement indéfini préventif par aciclovir ou valaciclovir est quelquefois nécessaire pour éviter des récides multiples, mais peut conduire à l'émergence de souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (*thymidine kinase deficient*). De nombreuses observations d'herpès graves résistants à l'aciclovir (fig 5) ont été publiées chez des patients infectés par le VIH. Ces souches restent le plus souvent sensibles au foscarnet, alternative thérapeutique de choix [86].

### ■ Varicelle

La survenue d'une varicelle est une éventualité rare chez les adultes infectés par le VIH et le plus souvent immunisés contre cette infection après une varicelle de l'enfance. Quelques cas de varicelle grave, nécrotique, ont été publiés.

### ■ Zona

Le zona thoracique ou ophtalmique est une manifestation très fréquente chez les patients infectés par le VIH. L'incidence du zona est 17 fois plus élevée chez les séropositifs que chez des sujets séronégatifs du même âge [8]. Le zona peut survenir très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, en moyenne pour des taux de lymphocytes CD4 de 500/mm<sup>3</sup>. Il peut être, de manière non exceptionnelle, la première manifestation clinique de la séropositivité, amenant à faire le diagnostic d'infection par le VIH.

Il s'agit le plus souvent de zones banals, non compliqués [80]. En revanche, les récides dans le même dermatome (fig 6) ou à distance sont plus fréquentes et très évocatrices d'infection par le VIH. Lorsque le déficit immunitaire est sévère, des zones extensifs, impétiginisés (fig 7), graves et nécrotiques sont possibles [19].

La dissémination cutanée ou viscérale est rare. Plusieurs observations de zones disséminés chroniques ont cependant été publiées, avec des lésions cutanées peu nombreuses, papulonodulaires, hyperkératosiques, ulcérées, fourmillant de virus varicelle-zona (VZV), ces derniers pouvant être résistants à l'aciclovir, en particulier chez des patients traités au long cours par aciclovir [52, 57]. La sérologie VZV est positive.

Sur le plan thérapeutique, il est difficile de distinguer les patients relevant de l'aciclovir intraveineux de ceux relevant de l'abstention thérapeutique ou d'un traitement per os. Les indications de la voie intraveineuse sont : la varicelle, les zones récurrents, sévères, disséminés et ceux survenant chez des patients avec une diarrhée ou un syndrome de malabsorption [47]. Il semble logique d'ajouter à ces indications le zona du trijumeau, le zona multimétamérique et le zona survenant chez un patient ayant moins de 200 lymphocytes



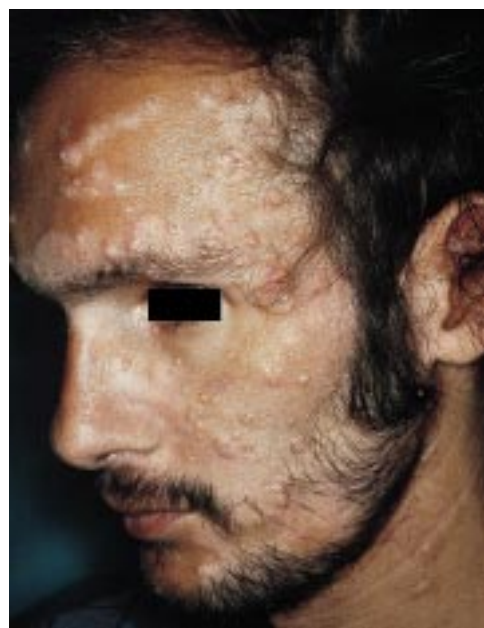
7 Zona du trijumeau compliqué d'une surinfection bactérienne avec aspect de dermohypodermite bactérienne aiguë.

CD4/mm<sup>3</sup>, car ces formes de zona exposent aux complications [17]. Le traitement repose alors sur l'aciclovir par voie intraveineuse, à la posologie de 30 mg/kg/j ou 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle trois fois par jour pendant 7 à 10 jours. Les autres formes de zona relèvent de l'abstention thérapeutique ou des dérivés de l'aciclovir per os. Aux États-Unis, l'aciclovir a été recommandé dans le traitement des zones non compliqués, à la posologie de 800 mg cinq fois par jour pendant 7 à 10 jours [47], mais, du fait d'une mauvaise biodisponibilité par voie orale (20 %), ce mode d'administration expose à l'apparition de formes résistantes en cas d'immuno-dépression sévère [3, 7]. Quant au famciclovir et au valaciclovir, aucune étude n'a pour l'instant documenté leur efficacité sur ce terrain mais, quitte à prescrire un traitement per os, les avantages pharmacocinétiques du valaciclovir font recommander son utilisation plutôt que celle de l'aciclovir. En cas de résistance à l'aciclovir, on recourt au foscarnet (120 à 200 mg/kg/j) intraveineux jusqu'à la guérison clinique qui peut prendre plusieurs semaines [3, 7].

### ■ Molluscum contagiosum

Les molluscum contagiosum profus sont très fréquents chez les patients infectés par le VIH lorsque le taux de lymphocytes





8 *Molluscum contagiosum profus du visage.*



9 *Végétations vénériennes profuses du gland et du sillon balanopréputial.*

CD4 s'abaisse en dessous de 200 par  $\text{mm}^3$  [90]. Il s'agit donc d'une infection cutanée de pronostic très défavorable. Ce sont des molluscum contagiosum typiques, mais particuliers par leur profusion (parfois des centaines) sur le tronc, le visage, le cuir chevelu et par leur caractère récidivant (fig 8).

Ces molluscum profus s'opposent aux molluscum observés chez les adultes sains (peu nombreux, surtout localisés aux régions génitales) et se rapprochent des molluscum vus chez les immunodéprimés séronégatifs pour le VIH. Le diagnostic est parfois difficile en cas de molluscum très volumineux, profonds ou non ombiliqués. Certaines cryptococcoses ou histoplasmoses peuvent simuler des molluscum contagiosum : en cas de doute diagnostique, un examen direct et une biopsie s'imposent. Le traitement local (curetage ou accessoirement cryothérapie) suffit le plus souvent, mais doit parfois être répété indéfiniment dans les formes chroniques. Le cidofovir en forme topique est peut-être efficace.

Les poxvirus (MCV 1 et 2) peuvent être isolés en peau saine adjacente des lésions, expliquant les récides.

### ■ Infections à cytomégalovirus

Les infections à CMV sont très fréquentes chez les patients VIH positifs ayant moins de 50  $\text{CD4}/\text{mm}^3$  et constituent un critère de sida. Il s'agit le plus souvent d'infections disséminées neurologiques, rétinienes, pulmonaires ou digestives. En revanche, les localisations cutanées sont exceptionnelles. De plus, il est difficile d'en porter le diagnostic de certitude car le CMV peut être retrouvé en peau saine chez les malades virémiques pour le CMV ou dans des lésions cutanées provoquées par d'autres micro-organismes (en particulier HSV), dans des cicatrices ou au sein de lésions kaposiennes ou d'angiomatose bacillaire [51]. Mais les localisations muqueuses (buccales, génitales, périanales) sont plus classiques.

### ■ Infections par les papilloma virus humains

Plusieurs études montrent que les infections génitales et anales (plus rarement buccales) à PVH sont plus fréquentes chez les patients séropositifs pour le VIH que chez des témoins de sexualité comparable, mais séronégatifs (condylomes génitaux chez l'homme et la femme, condylomes anaux chez les homosexuels). Les PVH impliqués sont les PVH 6, 11, 16 et 18 le plus souvent. D'autres études ne retrouvent pas cette augmentation de fréquence.

La détection de PVH dans les voies génitales et l'anus, en l'absence de lésions cliniques, pourrait être plus fréquente chez les patients infectés par le VIH. Par voie de conséquence, les carcinomes anaux, les dysplasies du col et les cancers du col seraient également plus



10 *Leucoplasie orale chevelue.*

fréquents. Les cancers invasifs du col utérin sont, actuellement, considérés comme un critère de sida. Les condylomes génitaux des séropositifs sont volontiers plus profus et plus difficiles à traiter (fig 9). Condylomes et infection par le VIH sont deux MST étroitement liées sur le plan épidémiologique. Les lésions muqueuses provoquées par les PVH favorisent également la dissémination du VIH dans la population hétérosexuelle et homosexuelle.

Par ailleurs, quelques observations de verrues disséminées (vulgaires ou planes), de papuloses bowénoïdes et d'épidermodysplasies verruciformes ont été publiées, avec de rares transformations en carcinome spinocellulaire.

### ■ Leucoplasie orale chevelue

Décrite par Greenspan en 1984 chez des homosexuels séropositifs de San Francisco [45], la LOC n'était pas connue avant l'épidémie de sida. Depuis 1988, une dizaine d'observations de LOC (EBV positif) ont été décrites chez des immunodéprimés non infectés par le VIH (transplantés rénaux surtout, greffés de moelle). De rares cas de pseudo-LOC (EBV négatif) ont aussi été rapportés chez des sujets non infectés par le VIH, immunodéprimés ou non [38]. Elle peut atteindre tous les patients infectés par le VIH et témoigne d'une immunodépression relativement importante (en moyenne 300 lymphocytes  $\text{CD4}/\text{mm}^3$ ).

La LOC est constituée par des lésions blanchâtres, mal limitées, irrégulières, disposées verticalement sur les bords latéraux de la langue (fig 10), s'étendant rarement sur les faces dorsale et ventrale de celle-ci, exceptionnellement sur la muqueuse jugale [1]. Les lésions sont adhérentes, indolores, à disposition linéaire, filiformes et s'épaississent progressivement avec un aspect hérissé (chevelu).



**11** Forme pseudomembraneuse de candidose buccale avec gingivite recouverte de lésions blanchâtres de muguet.

Elles sont facilement différenciées d'un muguet. En règle chroniques, elles peuvent cependant subir des fluctuations, voire disparaître spontanément.

L'aspect histologique est assez particulier, proche de celui des verrues planes (acanthose, hyperkératose parakératosique exophytique, papillomatose) avec de nombreux koilocytes (non liés à des PVH) et peu d'infiltrat inflammatoire. L'élément capital est la présence de très nombreux virus EBV au sein des cellules épithéliales, détectés par immunohistochimie, microscopie électronique et surtout hybridation in situ qui est la technique de référence. L'EBV est présent dans les noyaux (et/ou dans le cytoplasme) des cellules épithéliales sous forme du virion complet en réplication, fait unique dans le cadre des tumeurs liées à l'EBV. Accessoirement, on peut trouver de manière contingente des PVH et plus rarement des levures (*Candida albicans*) [1, 45].

Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire car les lésions sont peu gênantes et régressent avec le traitement antirétroviral efficace.

## MYCOSES

### ■ Candidoses

#### Muguet

Décrit dès 1981 par Gottlieb, dans les premières publications sur le sida, il s'agit de l'une des manifestations les plus banales de l'infection par le VIH dès lors que le chiffre de lymphocytes CD4 s'abaisse en dessous de 200 par mm<sup>3</sup>. Une candidose œsophagienne, symptomatique ou non, lui est associée dans la majorité des cas. Cette dernière est un critère de sida alors que le muguet n'est classé que dans les infections mineures. Il n'est pas utile en pratique de réaliser une fibroscopie œsophagienne, sauf s'il existe des symptômes œsophagiens résistants aux traitements antifongiques.

Le diagnostic de muguet (ou candidose pseudomembraneuse) est clinique (fig 11) et n'a de valeur véritable qu'en l'absence d'antibiothérapie ou de corticothérapie générale. L'interprétation des résultats des prélèvements mycologiques de la bouche est difficile, *Candida albicans* étant une levure saprophyte de la muqueuse buccale. La quantification par numération des colonies a un intérêt, de même que l'existence de pseudofilaments à l'examen direct [30]. Plus rarement, d'autres levures que *Candida albicans* sont identifiées en culture : *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* principalement. Des candidoses érythémateuses de diagnostic plus difficile ont également été décrites, de même que des candidoses muqueuses hypertrophiques et des perlèches.

Le traitement associe diversement les topiques antifongiques (nystatine, amphotéricine B, itraconazole), le kétoconazole et surtout



**12** Papules, pustules, érosions et ulcérations du visage en rapport avec une cryptococcose cutanée.

le fluconazole [30]. Les récurrences sont la règle à l'arrêt des traitements au fur et à mesure de la progression du déficit immunitaire. L'amphotéricine B intraveineuse est le recours le plus efficace en cas d'échec des autres thérapeutiques. Le traitement au coup par coup est préférable au traitement prophylactique. Une résistance aux traitements est possible, en particulier, pour *Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*, espèces naturellement résistantes au fluconazole [30]. Cela illustre l'intérêt des prélèvements locaux.

#### Autres infections à « *Candida albicans* »

Au cours des infections sévères à *Candida albicans*, aucun cas de localisation cutanée métastatique n'a été décrit, ni de septicémie. De rares observations de pustulose du cuir chevelu ou de spondylodiscite ont été publiées chez des héroïnomanes séropositifs pour le VIH mais la séropositivité semble contingente.

Citons également des observations de candidoses cutanées superficielles (onychomycoses, intertrigos, vaginite et balanite), d'infection du cuir chevelu à *Scopulariopsis brevicaulis*, des onyxis à *Candida glabrata*.

### ■ Cryptococcose

Les localisations cutanées des cryptococcoses, bien qu'elles soient rares au cours des infections disséminées à *Cryptococcus neoformans* (10 %), sont bien documentées, polymorphes, à type de papules, nodules, éruptions pustuleuses, vésicules herpétiformes, lésions acnéiformes du visage, papules à type de molluscum contagiosum, ulcérations, cellulite, panniculite, végétations, purpura ou abcès sous-cutané siégeant en règle sur les membres, la tête (fig 12) ou le cou [24]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des levures encapsulées, à l'examen direct d'un prélèvement cutané, sur la biopsie, sur le cytodagnostic de Tzanck, sur les cultures sur milieu de Sabouraud (peau, sang, liquide céphalorachidien) et la positivité de l'antigénémie cryptococcique. Le diagnostic est facilité par le contexte d'atteinte viscérale, en particulier neurologique et pulmonaire, chez des patients ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup>. Exceptionnellement, l'atteinte cutanée est isolée et révélatrice. La cryptococcose disséminée est un critère de sida et sa mortalité est lourde malgré les traitements (amphotéricine B, 5-fluorocytosine, fluconazole). Le foyer initial est le plus souvent pulmonaire ; le réservoir de *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* semble être constitué par les fientes de pigeons. Une prophylaxie secondaire à vie par le fluconazole est indispensable tant que persiste l'immunodépression.

### ■ Histoplasmoses

Au cours des histoplasmoses disséminées (infections opportunistes majeures) essentiellement américaines du fait de la répartition





**13** Papules inflammatoires et ulcérations du visage en rapport avec une histoplasme cutanée.



**14** Onychis de tous les ongles avec atteinte subtotale réalisant un aspect d'ongles blancs, forme révélant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

géographique de *Histoplasma capsulatum*, les localisations cutanées surviennent dans environ 10 % des cas, à type de papules, nodules, macules, plaques, folliculites, pustules, lésions acnéiformes, végétations, lésions herpétiformes, en règle situées sur le visage (fig 13), le tronc ou les bras [25]. Les lésions viscérales sont, le plus souvent, des adénopathies, une splénomégalie avec pancytopénie, accompagnée de fièvre et d'altération de l'état général, plus rarement de lésions pulmonaires, bien que le poumon soit la porte d'entrée habituelle de l'infection.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des corps levuriformes (seul l'examen direct permet l'identification de l'espèce), les cultures (lentes, de 2 à 6 semaines) sur milieu de Sabouraud, à partir de prélèvements sanguins, cutanés (frottis, biopsie), médullaires et l'antigénémie histoplasmique. Les sérologies peuvent être négatives. Le pronostic est très sévère malgré le traitement par amphotéricine B (relayé ou non par kétoconazole ou itraconazole).

### ■ Dermatophyties

Les dermatophyties, principalement à *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* et *Epidermophyton floccosum*, semblent plus fréquentes chez les patients séropositifs pour le VIH que dans la population générale. Vingt à 40 % des patients infectés par le VIH sont concernés [33, 98]. Il s'agit le plus souvent d'intertrigos interorteils banals mais aussi d'onychis avec ongles blancs (fig 14), plus rarement

de dermatophytie de la peau glabre, exceptionnellement de formes profuses ou sévères : teignes du cuir chevelu en particulier à *Microsporum canis*, folliculites à *Trichophyton rubrum* ou *Microsporum canis*, périonyxis, kératodermies palmoplantaires à *Trichophyton rubrum*, trichophyties disséminées [33].

Les dermatophyties peuvent survenir très précocement dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, en moyenne pour un taux de lymphocytes CD4 de 500/mm<sup>3</sup>. En revanche, les formes sévères témoignent en règle d'un déficit immunitaire important.

La résistance aux traitements antifongiques locaux et généraux et/ou les rechutes à l'arrêt du traitement seraient fréquentes.

### ■ Infections à « *Malassezia furfur* »

Les infections cutanées à *Malassezia furfur* sont rares au cours de l'infection par le VIH, constatation particulièrement étonnante concernant cette levure saprophyte de la peau.

*Malassezia furfur* est régulièrement absente des folliculites des séropositifs. Le pityriasis versicolor n'est pas non plus fréquent ou grave sur ce terrain.

Quant à la DS, chez les patients infectés par le VIH, elle est non corrélée à la présence de *Malassezia furfur*.

### ■ Infections à « *Penicillium marneferii* »

De nombreux cas d'infection disséminée à *Penicillium marneferii* ont été observés, principalement en Thaïlande et en Asie du Sud-Est [97]. Elles s'accompagnent, dans la majorité des cas, de lésions cutanées : papules, lésions à type de molluscum contagiosum, ulcérations génitales et buccales.

### ■ Autres mycoses

Ont été décrites d'exceptionnelles localisations cutanées de sporotrichose disséminée à *Sporothrix schenckii*, de coccidioïdomycose à *Coccidioides immitis*, de chromomycose à *Cladosporium cladosporioides*, d'alternariose, d'aspergillose disséminée, de mucormycose, d'infection à *Emmonsia pasteuriana*, *Trichosporon beigelii*, de zygomycose.

## PARASITOSE

### ■ Gale

Une dizaine de cas de gale profuse ont été rapportés au cours du sida, volontiers baptisés gale « exagérée » ou « croûteuse ». Les lésions prédominent sur le tronc, sont érythémato-squameuses, papulosquameuses, avec une hyperkératose considérable des coudes, des genoux, du scrotum, mais les paumes sont épargnées et le prurit est très intense [85].

Tous les patients sont sévèrement immunodéprimés. Le diagnostic est en règle difficile, le tableau évoquant un eczéma, une maladie de Darier, voire un pityriasis rosé de Gibert. Beaucoup de ces cas sont extrêmement difficiles à traiter par voie locale ; des traitements multiples sont souvent nécessaires par lindane ou benzoate de benzyle. Mais l'apparition de l'ivermectine a énormément facilité le traitement de la gale.

### ■ Infections à « *Demodex folliculorum* »

*Demodex folliculorum* est responsable de folliculites du séropositif [9, 32] prédominant sur le visage et le cou, prurigineuses, pustuleuses. L'infiltrat périfolliculaire est volontiers riche en éosinophiles. Cinq pour cent des folliculites des patients infectés par le VIH seraient dues à *D. folliculorum*. Le traitement repose sur les antiparasitaires externes (hexachlorobenzène, benzoate de benzyle, crotamiton, sulfure de sélénium, lindane, soufre etc) et l'ivermectine est peut-être efficace.

### ■ Autres parasitoses

D'exceptionnelles localisations cutanées de pneumocystose à *Pneumocystis carinii*, à type de nodules polypôides du conduit auditif externe, de lésions simulant des molluscum contagiosum ou de taches bleuâtres ont été rapportées.





15 Exanthème maculopapuleux d'une toxidermie au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Une seule observation de lésions cutanées papuleuses, au cours d'une toxoplasmose disséminée, a été publiée. D'exceptionnelles amibiases cutanées (à *Acanthamoeba culbertsoni* et *Acanthamoeba castellanii*), bilharzioses cutanées, cysticercoses cutanées, protothécoses (algues) et leishmanioses cutanéomuqueuses doivent également être signalées.

Intolérance médicamenteuse

TOXIDERMIES

■ Toxidermies aux sulfamides

Dès 1983, Mitsuyasu rapportait une fréquence particulièrement élevée (proche de 70 %) de toxidermies au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) chez des patients traités pour pneumocystose pulmonaire [76]. Ces chiffres ont été confirmés ultérieurement (voisins de 50 %) et sont très supérieurs aux 5 à 15 % de toxidermies classiquement observées au cours des traitements par TMP-SMZ à forte dose chez les patients immunodéprimés non VIH positifs [42]. Une fréquence élevée de toxidermie a également été décrite avec d'autres sulfamides (sulfadoxine, sulfadiazine), avec les sulfones et avec le TMP seul, bien que le SMZ soit le plus souvent responsable de toxidermies au TMP-SMZ [27].

Il s'agit, le plus souvent, d'un exanthème maculopapuleux (fig 15), prurigineux ou non, survenant vers le dixième jour du traitement [15]. Dans environ deux tiers des cas, l'éruption disparaît spontanément malgré la poursuite du traitement. Cette éruption s'accompagne diversement de fièvre parfois élevée, de leucopénie, de thrombopénie et d'une cytolysé hépatique qui peuvent obliger à interrompre le traitement.

Des cas de toxidermie grave ont été publiés, en particulier des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell dont la fréquence est supérieure à celle observée en dehors de l'infection par le VIH [87]. L'apparition de signes muqueux, d'un décollement cutané, d'une toxicité hématologique ou viscérale doivent impérativement faire interrompre le TMP-SMZ.

Le risque de toxidermie est l'une des préoccupations majeures chez les patients infectés par le VIH conduisant à des difficultés thérapeutiques lorsqu'il n'y a pas d'alternative simple. Les toxidermies multiples et concomitantes ne sont pas rares chez ces patients polymédicamentés.

Les facteurs prédisposant à ce risque accru de toxidermie pourraient être le VIH lui-même, la diminution des lymphocytes CD4+, l'augmentation des lymphocytes CD8+ [13, 27]. L'importance du déficit immunitaire (< 200 CD4/mm³) est corrélée à un risque accru de

Tableau II. – Désensibilisation au cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole [TMP-SMX]) dans la prophylaxie de la pneumocystose (d'après [20]).

		TMP-SMX
j1	H0 (9 h) : 0,1 mL* H2 (11 h) : 0,2 mL* H4 (13 h) : 0,5 mL* H8 (17 h) : 1 mL*	0,8-4 mg 1,6-8 mg 4-20 mg 8-40 mg
j2	H24 (9 h) : 2 mL* H30 (15 h) : 4 mL* H36 (21 h) : 5 mL*	16-80 mg 32-160 mg 40-200 mg

\* Suspension buvable pédiatrique. À partir de j3, 1 comprimé du dosage faible (80 mg TMP-400 mg SMX) tous les matins ; ne pas interrompre puis réintroduire sans avis médical.

Tableau III. – Toxidermies et antirétroviraux.

Classe	Médicaments	Toxidermies*
INNTI	Névirapine > Delavirdine > Efavirenz	Exanthèmes banals SJS, syndrome de Lyell Hypersensibilité médicamenteuse
INTI	Abacavir > ddC > AZT = ddi = d4T = 3TC	Exanthème, hypersensibilité
IP	Nelfinavir > indinavir = ritonavir = saquinavir	Exanthèmes banals

> : Fréquence des toxidermies supérieures ; \* : les différentes formes de toxidermies sont associées aux médicaments de la même classe avec des fréquences variables ; = : fréquence des toxidermies égale ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteurs de protéases ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

toxidermie pour le TMP-SMZ (et l'amoxicilline-acide clavulanique). Le plus souvent, ces toxidermies sont sans gravité et disparaissent à l'arrêt du traitement responsable et dans deux tiers des cas même si le traitement est poursuivi.

La réintroduction d'un médicament inducteur de toxidermie ne s'accompagne pas toujours d'un nouvel accident cutané, mais une telle attitude demeure discutable. Elle peut se compliquer de toxidermie grave, de pneumopathie interstitielle ou d'un état de choc (simulant un sepsis grave) avec complications viscérales qui mettent en jeu le pronostic vital. Si elle a lieu, la réintroduction doit se faire à faibles doses.

Compte tenu de leur caractère irremplaçable dans certains cas, une désensibilisation aux sulfamides ou aux pénicillines peut être discutée ; elle consiste à augmenter progressivement les doses sur 2 à 10 jours. Le schéma que nous proposons avec le cotrimoxazole figure dans le tableau II. Dans notre expérience, le taux de succès à 3 mois est de 77 % chez 48 patients [20]. Les échecs sont le plus souvent observés le premier jour : leur gravité potentielle incite à la prudence et justifie la réalisation de ce traitement en milieu hospitalier. Dans la littérature, le taux de succès varie de 33 à 100 % et le principe de la désensibilisation est considéré comme peu risqué [16].

Dans le domaine de la prévention des exanthèmes médicamenteux, aucun médicament ne permet, à l'heure actuelle, de prévenir les toxidermies.

■ Toxidermies aux antirétroviraux

Les principaux antirétroviraux pourvoyeurs de toxidermies sont les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [12]. Mais des toxidermies ont également été observées avec certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zalcitabine, abacavir) et les inhibiteurs de protéases (tableau III).

Parmi les inhibiteurs de protéases (IP), une étude italienne montre que les fréquences respectives des exanthèmes maculopapuleux sont de 12 % (sept patients sur 56) avec le ritonavir, 4 % (6/132) avec l'indinavir et 0 % (0/50) avec le saquinavir. Les exanthèmes médicamenteux apparaissent également fréquents avec le nelfinavir,

observés chez dix enfants sur 42 (24 %) et d'évolution favorable en dépit de la poursuite du traitement. Les toxidermies graves apparaissent très rares. Certains effets indésirables cutanés *retinoïde-like* sont particuliers aux inhibiteurs de protéases (et notamment à l'indinavir) : xérose, ongle incarné et parfois alopecie.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ne sont pas de grands pourvoyeurs de toxidermies, exception faite de l'abacavir. Deux cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la ddC (zalcitabine) ont été rapportés. Dans une étude, l'abacavir est responsable d'exanthèmes chez huit patients sur 79 (10 %) et de réactions d'hypersensibilité (exanthème diffus, fièvre, nausées, malaise) chez trois patients sur 79. Une compilation de neuf essais différents avec l'abacavir estime à 4 % le taux de réactions d'hypersensibilité chez 1 135 patients traités. La réintroduction accidentelle de l'abacavir peut entraîner un décès. Citons également les rares toxidermies à la zidovudine (*rash* en pèlerine), les fréquentes et dose-dépendantes toxidermies à la ddC (*rash* et érythrodermies) accompagnées souvent d'ulcérations buccales et d'aphtes. Enfin, de nombreuses observations de pigmentations à la zidovudine ont été publiées : le plus souvent à type de mélanonychie longitudinale, plus rarement de pigmentation muqueuse ou cutanée, survenant en règle chez des sujets noirs ou méditerranéens [44].

Parmi les antirétroviraux, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont les plus grands pourvoyeurs de toxidermies et, parmi les INNTI, c'est la névirapine qui a été la mieux étudiée de ce point de vue. Les toxidermies observées avec les INNTI sont des exanthèmes maculopapuleux bénins, des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse. En compilant les résultats des quatre essais contrôlés avec la névirapine, la fréquence des exanthèmes, quelle que soit leur gravité, est de 35 % chez les 350 patients traités par névirapine, comparée à 19 % chez les 308 patients contrôlés. Dans la même population, la fréquence des toxidermies sévères est de 6,6 % chez les patients sous névirapine versus 1,3 % chez les patients contrôlés [4]. Le risque de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell chez les patients traités par névirapine a été évalué en Europe à 0,3 % (sur 2 800 patients ayant reçu de la névirapine). Avec l'efavirenz, la survenue d'une toxidermie a été estimée à 32 % chez des patients conjointement traités par l'indinavir. La survenue d'une toxidermie sous névirapine ne signifie pas nécessairement que le risque est croisé avec l'efavirenz. Le taux de réactions croisées a été estimé à 10 % environ.

### ■ Autres médicaments imputables

L'amoxicilline est également très fréquemment imputée dans les exanthèmes médicamenteux des patients infectés par le VIH. Plus rarement ont été incriminés la clindamycine, la pyriméthamine, le phénobarbital, la chlormézanone, la 5 fluorocytosine, le ganciclovir, le triméthexate, la fluoxétine, l'acide valproïque, le chloral, le foscarnet, le miconazole, le danazol, l'érythromycine, les hydantoïnes, les antituberculeux (isoniazide, rifampicine, rifabutine, thiacétazone), la pentamidine, la suramine, l'atovaquone, le kétoconazole, les quinolones, le glucane (kératodermie palmoplantaire), le thalidomide et la griséofulvine [15, 28, 87].

Des hyperpigmentations cutanées médicamenteuses ont été décrites avec la bléomycine, l'*adrenocorticotrophic hormone*, le kétoconazole, la clofazimine.

Citons également l'aggravation des psoriasis et les ulcérations buccales sous interféron  $\alpha$ , les abcès stériles aux points d'injection de pentamidine, les érosions balaniques et exceptionnellement vulvaires au foscarnet (érosions balaniques non bulleuses dues à la causticité du produit éliminé dans les urines, survenant chez des hommes non circoncis ; elles peuvent être prévenues par des lavages abondants après chaque miction) [18, 37], enfin les flagellations et les phénomènes de Raynaud à la bléomycine [22].



16 Association d'une hypertrophie graisseuse du dos (bosse de bison) et d'une fonte graisseuse du visage (pseudocachexie) compliquant un traitement antirétroviral.

### SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

Le syndrome lipodystrophique est une complication probable des traitements antirétroviraux. Son apparition est corrélée à la durée du traitement antirétroviral, à un traitement par IP ou INTI, à l'intensité de la réponse immunitaire, à la durée de la réponse immunitaire, au sexe féminin et à un âge plus avancé [12].

Il associe à des degrés divers une atrophie périphérique, une hypertrophie centrale, et des anomalies métaboliques diverses. L'atrophie périphérique est marquée par la présence d'un aspect pseudocachectique du visage (fonte des boules de Bichat) (fig 16), une atrophie des fesses et des cuisses (avec aspect de pseudoveinomégalie) (fig 17). L'hypertrophie centrale associe un ballonnement abdominal (fig 18), une hypertrophie mammaire, des lipomes de localisation tronculaire, une bosse de bison (fig 16). L'aspect extérieur conféré par ce syndrome constitue un préjudice esthétique important qui peut être une source d'abandon du traitement. Il peut s'y associer un périonyxis, responsable de paronychie et localisé aux ongles des pieds (fig 19). Les anomalies métaboliques sont une intolérance aux hydrates de carbone, une hypertryglycémie, une hypercholestérolémie, une résistance à l'insuline. Ces anomalies métaboliques constituent des facteurs de risque d'athéromatose dont les conséquences à long terme sont certainement à prendre en considération. Les traitements potentiels sont en cours d'évaluation.

### RESTAURATION IMMUNITAIRE

L'instauration d'un traitement antirétroviral hautement efficace peut induire des maladies consécutivement à la restauration immunitaire : réactivation in situ de zona, abcès sous-cutané à *Mycobacterium avium*, photodermatoses, piqûres d'insecte, folliculites [6], dermatite atopique, sarcoïdose.

## Manifestations cutanées non infectieuses, non tumorales, non iatrogènes

### DERMATITE SÉBORRHÉIQUE

Les premiers cas de DS chez les patients séropositifs pour le VIH ont été publiés en 1984 par Eisenstat. Sa prévalence varie de 10 à 80 % selon les séries, augmentant avec la progression du déficit immunitaire, chiffres très supérieurs à ceux de la population générale qui sont proches de 5 % [26]. La DS est quelquefois atypique : lésions très inflammatoires, fréquence des lésions papuleuses,





17 Fonte grasseuse des jambes et des cuisses (pseudoveinomégalie) compliquant un traitement antirétroviral.



18 Hypertrophie grasseuse de l'abdomen compliquant un traitement antirétroviral.

diffusion possible à l'ensemble du corps, érythème pseudolupique du visage, cuir chevelu volontiers épargné mais au total un aspect clinique très proche de la DS du sujet immunocompétent [74].

Il peut s'agir de la première manifestation clinique de l'infection par le VIH (taux moyen de lymphocytes CD4 : 450/mm<sup>3</sup>).

Soeprono [95], se basant sur des atypies histologiques (parakératose plus importante, obscurcissement de la jonction dermoépidermique



19 Périonyxis des orteils compliquant un traitement antirétroviral.

par une exocytose lymphocytaire, nécroses kératinocytaires, discrète leucocytoclasie, richesse plasmocytaire de l'infiltrat dermique), en fait une entité à part et évoque une réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host*) a minima, ce qui n'a pas été confirmé par d'autres auteurs.

Si tant est que la DS du sujet immunocompétent soit corrélée directement ou indirectement à la présence de *Malassezia furfur*, toutes les études faites dans les DS du sida excluent la responsabilité de *Malassezia furfur* [100]. Ceci est conforté par la médiocre efficacité thérapeutique des antifongiques locaux et oraux pour beaucoup d'auteurs [95]. Seules quelques études sont en faveur de leur efficacité [92]. En revanche, les dermocorticoïdes en monothérapie sont régulièrement efficaces [95].

Il pourrait s'agir d'une forme mineure de psoriasis, comme l'attestent les formes de passage entre ces deux affections et, en particulier, les fréquentes DS des plis des patients VIH positifs.

## PSORIASIS

L'incidence du psoriasis ne semble pas augmentée chez les patients infectés par le VIH mais de multiples observations font état d'une sévérité particulière du psoriasis sur ce terrain [78]. Il s'agit de psoriasis sévères en plaques ou en gouttes, d'érythrodermies, de psoriasis pustuleux acraux ou généralisés, survenant de novo ou s'aggravant lors de l'infection par le VIH.

La majorité des malades ont une DS sévère du visage et beaucoup une atteinte des plis. La colonisation des lésions par *Staphylococcus aureus* semble très fréquente, associée quelquefois à une évolution défavorable. Quelques cas semblent déclenchés par une infection streptococcique pharyngée.

Les formes sévères concernent environ 25 % des psoriasis des patients VIH positifs et semblent corrélées, de manière encore discutée, à un déficit immunitaire important (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) [78]. Des exacerbations ont été provoquées par l'interféron, les chimiothérapies (bléomycine, alcaloïdes de la pervenche).

La thérapeutique est compliquée par le caractère potentiellement immunosuppresseur de la plupart des traitements (dermocorticoïdes, ultraviolets [UV] B, PUVA, méthotrexate, ciclosporine). Si le méthotrexate doit être clairement évité, les UV, en revanche, semblent relativement anodins, quoique d'efficacité peut-être limitée sur ce terrain [75, 78]. Les UVA seraient expérimentalement moins susceptibles d'augmenter la réplication du VIH que les UVB. Si quelques cas de MK sont apparus sous PUVA, il n'existe pas actuellement d'argument solide pour interdire les UV chez les patients VIH positifs, au moins lorsque le déficit immunitaire n'est pas trop sévère.

Le kétoconazole est inefficace, le calcipotriol potentiellement dangereux (augmentation de la réplication du VIH), la ciclosporine d'utilisation « acrobatique ». L'étrétinate a donné de bons résultats mais son utilisation est souvent difficile sur ce terrain (nombreuses contre-indications, tolérance médiocre) [78]. Le traitement antirétroviral, surtout de type HAART, améliore considérablement les psoriasis. La physiopathologie des aggravations du psoriasis



Tableau IV. – Prise en charge du prurit chez les patients infectés par le VIH

Dermatoses	Intervention
Pas de lésion cutanée - xérose	Émollients
Lésion non folliculaire - toxidermie - gale - prurit-prurigo - lichen plan - mucinose papuleuse - maladie de Grover	- Arrêt des médicaments - Benzoate de benzyle, ivermectine  - Corticoïdes locaux ou per os - Biopsie - Biopsie
Lésion folliculaire - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Demodex folliculorum</i> - <i>Malassezia furfur</i>	- Antisepsie, antibiothérapie - Lindane, ivermectine per os, hexachlorobenzine - Kétoconazole local

chez les patients VIH positifs est encore largement inconnue : rôle du déficit immunitaire ? Déséquilibre des sous-populations lymphocytaires ? Facteurs de croissance épidermiques ? rôle de la disparition des cellules de Langerhans ? Rôle direct du VIH ? Rôle des surinfections bactériennes ?

SYNDROME DE FIESSINGER-LEROY-REITER

Une vingtaine d’observations de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ont été publiées au cours du SIDA, avec ou sans manifestations cutanées, chez des patients en règle *human leukocyte antigen* B27 (80 %), souvent après une diarrhée infectieuse (*Shigella flexneri*, *Campylobacter fetus* et *Giardia lamblia*). Dans tous les cas, le déficit immunitaire était sévère. Deux patients traités par le méthotrexate ont développé une MK.

PITYRIASIS RUBRA PILAIRE

Huit observations de pityriasis rubra pilaire ont été publiées chez des patients infectés par le VIH. Certains de ces pityriasis rubra pilaires sont associés à une acné sévère. L’effet des rétinoïdes est médiocre.

PRURIT. PRURIGO

Le prurit est un symptôme fréquent chez les patients VIH positifs, plus particulièrement en région tropicale où il est un bon marqueur clinique d’infection par le VIH [71]. La prise en charge est orientée par les signes cutanés (tableau IV). Le prurit peut être dû à des dermatoses bien individualisées (gale, dermatophyties, toxidermies, DS, lichen plan). Il peut également être dû à la xérose cutanée, fréquente au stade terminal de la maladie. Mais bien souvent, le prurit reste inexpliqué le plus souvent avec des lésions cutanées non spécifiques [50]. Ces lésions cutanées sont peu spécifiques (fig 20) : papules, papulopustules, folliculaires ou non folliculaires, lésions acnéiformes, excoriations, lésions eczématiformes ou lichénifiées, pigmentations, lésions lichénoïdes, lésions urticariennes, rarement érythrodermie ou photodistribution. Elles siègent sur le tronc et les membres (surtout les régions proximales), plus rarement sur le visage. Les différentes lésions élémentaires citées sont souvent associées. Histologiquement, il s’agit de lésions souvent folliculaires, avec un infiltrat polymorphe, surtout mononucléé et, en règle, riche en éosinophiles, plus rarement en neutrophiles, exceptionnellement granulomateux. La recherche de *Pityrosporon* est régulièrement négative. En revanche, les recherches de *Demodex* et/ou de *Staphylococcus aureus* sont assez souvent positives (dans environ 20 % des cas) [91]. Un certain nombre de ces éruptions serait dû à une hypersensibilité aux piqûres d’insecte [71, 93].

Des poussées et des rémissions spontanées sont possibles. Les traitements proposés sont multiples, souvent décevants : dermocorticoïdes, antiparasitaires, antibiotiques antistaphylococciques, dapson, antihistaminiques, métronidazole, itraconazole et surtout PUVA et UVB qui semblent être le traitement de choix [9]. Mais les traitements antirétroviraux de type HAART sont très efficaces.



20 Prurit-prurigo, forme fréquente de révélation de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine en Afrique et aux Caraïbes.

Ces éruptions prurigineuses sont particulièrement fréquentes en Haïti et en Afrique [71]. Leur prévalence dans les pays occidentaux est beaucoup plus faible.

Une certain consensus existe sur la dénomination générique d’« éruption papuleuse prurigineuse du VIH », moins compromettante que celle de folliculite pustuleuse ou pustulose à éosinophiles (l’aspect étant souvent très différent de celui de la maladie d’Ofuji).

AUTRES DERMATOSES

■ Vascularites

Les stimulations antigéniques répétées occasionnées par les micro-organismes infectant les patients VIH positifs rendent compte de la fréquence des complexes immuns circulants chez ces malades et de la possibilité de vascularites. Des vascularites articulaires, musculaires, du système nerveux central et périphérique ont été rapportées [11], avec des aspects de périartérite noueuse ou de granulomatoses lymphomatoïde. Plus rarement ont été publiées des vascularites cutanées à type de purpura infiltré, lequel a quelquefois les caractéristiques d’un purpura rhumatoïde, ou un renforcement folliculaire et d’exceptionnels cas d’erythema elevatum diutinum. Dans un cas, le VIH fut identifié dans les vaisseaux du derme en immunofluorescence comme il le fut dans le système nerveux.

■ Photodermatoses

Une diminution des cellules de Langerhans en peau saine chez des malades atteints de sida a été rapportée. L’exposition solaire et la PUVA pourraient, de ce fait, être dangereuses chez ces patients. Des cas de survenue ou d’aggravation de MK sous PUVA ont par ailleurs été publiés.

Certains contre-indiquent toute exposition solaire chez les séropositifs, ce qui est probablement excessif, le risque étant probablement très faible. Des photodermatoses ont été décrites : éruption débutant au visage et sur le dos des mains, parfois lichénoïde, hypersensibilité aux UVA et aux UVB, évolution vers une érythrodermie.

■ Porphyrie cutanée tardive

L’incidence de la porphyrie cutanée tardive semble augmentée chez les patients infectés par le VIH, quel que soit le mode de contamination, avec cependant un risque accru chez les toxicomanes. La plupart de ces patients avaient une hépatite B ou C ou un alcoolisme. La porphyrie cutanée tardive se présente comme une porphyrie cutanée tardive habituelle et peut survenir à

n'importe quel stade de l'infection par le VIH [35]. Les rôles de l'anémie, du déficit immunitaire, des médicaments, du VIH lui-même sont encore hypothétiques.

### ■ **Aphtes**

Des ulcérations buccales, pharyngées, voire œsophagiennes, ont été décrites au cours du sida chez des patients ayant un déficit immunitaire profond ( $< 200 \text{ CD4/mm}^3$ ) et chez lesquels une origine virale (HSV et CMV) était éliminée [102]. Ces aphtoses ont une évolution récidivante, chronique, voire mutilante. Le thalidomide en est le traitement de choix [102] avec un risque anormalement élevé de toxidermie. De rares cas résistants au thalidomide doivent être traités par corticothérapie générale.

Des ulcérations génitales aphtoïdes ont également été observées.

### ■ **Dermatoses bulleuses auto-immunes**

Il n'existe que quelques publications anecdotiques de dermatite herpétiforme et de pemphigoïde bulleuse, mais la présence d'autoanticorps circulants de type pemphigoïde est fréquente chez les patients VIH positifs.

### ■ **Pseudophlébites hyperalgiques**

La publication d'Abramson et al sur cinq cas de « pseudophlébites hyperalgiques » fébriles chez les homosexuels est restée isolée. Le tableau est constitué par une grosse jambe rouge sans thrombose veineuse associée, régressant spontanément ou sous anti-inflammatoires non stéroïdiens en quelques semaines. Quatre patients sur cinq avaient une MK (œdème kaposien ? cellulite ?).

Signalons également la fréquence des anticoagulants circulants, des anticorps anticardiolipine et du déficit en protéine S chez les patients VIH positifs avec possibilité de thrombose veineuse.

### ■ **Purpura thrombopénique**

De nombreux cas de thrombopénie périphérique ont été décrits chez les patients VIH positifs.

### ■ **Vaccinations**

Quelques cas de vaccine généralisée nécrotique ont été publiés ainsi que des complications du BCG (bécégite, abcès sous-cutané). Ces deux vaccins vivants doivent être évités chez les patients infectés par le VIH positifs.

### ■ **Granulomes annulaires**

Une dizaine d'observations de granulomes annulaires profus a été publiée.

### ■ **Hidradénite eccrine neutrophilique**

Trois cas d'hidradénite eccrine neutrophilique et des cas de nécrose sudorale en plaques ont été rapportés.

### ■ **Déficits vitaminiques**

Quelques cas de scorbut, pellagre et acrodermatite entéropathique ont été observés.

### ■ **Pigmentations**

Des hyperpigmentations cutanéomuqueuses non médicamenteuses ont été décrites chez des malades infectés par le VIH, le plus souvent à un stade avancé, à type de mélanodermie diffuse, mélanonychie, macules pigmentées muqueuses ou acrales et de mécanisme non univoque : insuffisance surrénalienne, carences nutritionnelles et vitaminiques (en particulier en folates et en vitamine B<sub>12</sub>, hémochromatose post-transfusionnelle, érythrodermie pigmentée CD8, hyperproduction d'alpha-melanocytic stimulating hormone [40].

### ■ **Lésions muqueuses buccales**

Outre les érosions muqueuses de la primo-infection (buccales et génitales), citons la MK et les lymphomes de la cavité buccale, les

carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, l'angiomatose bacillaire, la syphilis, l'herpès buccal, les ulcérations buccales dues au CMV, la LOC, les condylomes buccaux, les candidoses buccales, les érosions buccales des toxidermies, les pigmentations buccales.

Citons également le syndrome sec ainsi que les gingivites et périodontopathies parfois mutilantes survenant à un stade tardif de la maladie et probablement dues à des anaérobies mais parfois aussi au CMV.

### ■ **Lésions des phanères**

Depuis 1987, plus de dix cas d'*hypertrichose ciliaire acquise du sida* sont colligés. Il s'agit d'une pousse anormalement longue des cils, plus rarement d'une hypertrichose plus diffuse des sourcils et des tempes. Le mécanisme en est encore mystérieux (équivalent d'hypertrichose lanugineuse acquise ? Hyperinterféronémie ? Dénutrition ?). Tous les patients décrits étaient profondément immunodéprimés [59].

Le *syndrome des doigts rouges* (*red fingers syndrome*) est caractérisé par un érythème périunguéal et pulpaire des doigts et des orteils, associé à de multiples télangiectasies distales et parfois à un érythème palmaire. Il n'y a pas d'acro syndrome ni de syndrome de Raynaud et la capillaroscopie est normale. La plupart des patients sont également infectés par le virus de l'hépatite C et certains ont une cryoglobulinémie associée [79].

Un aspect très particulier de *cheveux défrisés soyeux* a été décrit chez les Noirs américains et africains (il pourrait concerner 10 % des séropositifs africains) [88]. Son mécanisme est inconnu. Ont également été observés des effluvium télogènes, une canitie précoce, des trichorrhexies noueuses [84].

Quelques patients ont présenté une *coloration jaune des ongles*, en règle distale, le plus souvent associée à une pneumocystose [23].

### ■ **Signes cutanés observés chez les enfants**

Les manifestations dermatologiques les plus fréquentes chez les enfants sont les candidoses buccales, l'érythème fessier, des paronychies candidosiques, la DS, les toxidermies, les dermatophyties, les infections bactériennes, la gale, l'herpès, la varicelle grave, le zona, les molluscum contagiosum [81]. MK et leucoplasie orale chevelue sont exceptionnelles.

### ■ **Autres dermatoses**

Citons enfin quelques observations anecdotiques de vitiligo, anéodermie, pelade, maladie de Grover, pityriasis rosé de Gibert, calciphylaxie, mucinose papuleuse, érythème noueux, myosphérule, polychondrite chronique atrophiant, pyoderma gangrenosum, dermatomyosite, lupus, urticaire au froid et aquagénique, maladie de Kawasaki, histiocytosfibromes, angioliomes, télangiectasies thoraciques antérieures, éruptions lichénoïdes, syndrome de Gianotti-Crosti, porokératoses, maladie de Degos, malacoplachie, rosacée.

## Conclusion

*L'histoire des manifestations dermatologiques de l'infection par le VIH a été transformée par l'apparition des traitements antirétroviraux hautement efficaces. Les dermatoses infectieuses les plus opportunistes (candidoses, dermatophyties, herpès récurrent, MK, LOC) diminuent, mais la fréquence d'autres infections ne diminue pas, voire augmente (molluscum, zona, verrues, végétations vénériennes) [48]. Par ailleurs, ces traitements comportent leurs propres effets indésirables (toxidermies, syndrome lipodystrophique, sécheresse cutanée) et la reconstitution immunitaire qu'ils induisent peut avoir des effets pervers d'expression dermatologique (zona, réaction paradoxale antituberculeuse, folliculite, prurigo, photodermatoses, dermatite atopique).*



## Références

- [1] Alessi E, Berti E, Cusini M, Zerbouli R, Cavicchini S, Tomasini D et al. Oral hairy leukoplakia. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 79-86
- [2] Anonymous. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men (New York city and California). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981 ; 30 : 305-308
- [3] Balfour HH Jr, Benson C, Braun J, Cassens B, Erice A, Friedman-Kien A et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1994 ; 7 : 254-260
- [4] Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998, 351 : 1133
- [5] Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection ? *Lancet* 1990 ; 335 : 123-128
- [6] Bouscarat F, Maubec E, Matheron S, Descamps V. Immune recovery inflammatory folliculitis. *AIDS* 2000 ; 14 : 617-618
- [7] Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1525-1527
- [8] Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1153-1156
- [9] Buchness MR, Lim HW, Hatcher VA, Sanchez M, Soter NA. Eosinophilic pustular folliculitis in the AIDS. Treatment with UVB phototherapy. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1183-1186
- [10] Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV-infection. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 394-399
- [11] Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B, Proffitt MR, Tubbs R, Fishleder AJ et al. Systemic vasculitis in association with HIV infection. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 569-576
- [12] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000 ; 356 : 1423-1430
- [13] Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 180-185
- [14] Cates W, Hinman AR. Sexually transmitted diseases in the 1990's. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1368-1370
- [15] Caumes E, Bocquet H, Gentilini M. Toxidermies et infection par le VIH. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : 488-499
- [16] Caumes E. Intérêt de la désensibilisation pour réintroduire le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez les patients infectés par le VIH. *Ann Méd Interne* 1997 ; 148 : 172-176
- [17] Caumes E. Infections à herpès simplex virus et virus varicelle-zona au cours de l'infection par le VIH. *Méd Mal Infect* 1998 ; 28 : 245-252
- [18] Caumes E, Gatineau M, Bricaire F, Dohin E, Katlama C, Gentilini M. Foscarnet-induced vulvar erosion. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 799
- [19] Caumes E, Guermontprez G, Katlama C, Gentilini M. AIDS-associated mucocutaneous Kaposi's sarcoma treated with bleomycin. *AIDS* 1992 ; 6 : 1483-1487
- [20] Caumes E, Guermontprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in 48 human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 465-469
- [21] Caumes E, Janier M, Janssen F, Feyeux C, Vignon-Pennamen MD, Morel P. Syphilis acquise au cours de l'infection par le VIH. 6 cas. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 369-371
- [22] Caumes E, Katlama C, Guermontprez G, Bourmerias I, Danis M, Gentilini M. Cutaneous side-effects of bleomycin in AIDS-patients with Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1990 ; 2 : 1593
- [23] Chernosky ME, Finley VK. Yellow nail syndrome in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 731-736
- [24] Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the AIDS. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 794-799
- [25] Cohen PR, Bank DE, Silvers ON, Grossman ME. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 422-428
- [26] Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with HIV. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 357-361
- [27] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV-infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1670-1674
- [28] Coopman SA, Stern RS. Cutaneous drug reactions in HIV-infection. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 714-717
- [29] Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1290-1292
- [30] Datry A. Candidose digestive et infection VIH ; actualités cliniques et thérapeutiques. *J Mycol Méd* 1992 ; 2 (suppl 1) : S-14
- [31] De Jong MD, Hulsebosch JH, Lange JM. Clinical, virological and immunological features of primary HIV 1 infection. *Genitourin Med* 1991 ; 67 : 367-373
- [32] Dominey A, Rosen T, Tschen J. Papulonodular demodicidosis associated with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 197-201
- [33] Domp Martin D, Domp Martin A, Deluol AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 337-339
- [34] Dowell ME, Ross PG, Muscher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with HIV. *Am J Med* 1992 ; 93 : 481-488
- [35] ElSayed F, Viraben R, Bazex J, Gorguet B. Porphyrie cutanée tardive et infection à VIH 1. Deux nouveaux cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 455-457
- [36] Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in non pregnant adults. *N Engl J Med* 1993 ; 1 328 : 1807-1811
- [37] Fegueux S, Salmon D, Picard C, Sauvage C, Longuet P, Des Moulins T. Penile ulcerations with foscarnet. *Lancet* 1990 ; 335 : 547
- [38] Fisher DA, Daniels TE, Greenspan JS. Oral hairy leukoplakia unassociated with HIV pseudo-oral hairy leukoplakia. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 257-258
- [39] Frieman SIL, Wright TL, Altman OF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with AIDS, endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 102-108
- [40] Gallais V, Lacour JP, Ortonne JP. Troubles de la pigmentation cutanée au cours de l'infection par le VIH. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 471-478
- [41] Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, Ziegler J et al. KSHV antibodies among American, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996 ; 2 : 925-928
- [42] Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills SJ. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 495-499
- [43] Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenney K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 350-355
- [44] Grau-Massanes M, Millan F, Febrer MI, Pujol C, Alegre VA, Salavert M et al. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 687-688
- [45] Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams DI, Conant MA, Petersen V et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral, "hairy" leukoplakia, an AIDS associated lesion. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1564-1571
- [46] Guitart J, Variakojis D, Kusel T, Rosens S. Cutaneous CD8+ T cell infiltrates in advanced HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 722-727
- [47] Gulick RM, Heath-Chiozzi M, Crumpacker CS. Varicella-zoster virus disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1086-1088
- [48] Hengge UR, Franz B, Goos M. Decline of infectious skin manifestations in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 1068-1069
- [49] Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the HIV with Kaposi's sarcoma. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 492-495
- [50] Hoover VD, Lang PG. Pruritis in HIV-infection. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 1020-1021
- [51] Horn TD, Hood AF. Clinically occult cytomegalovirus present in skin biopsy specimens in immunosuppressed hosts. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 781-784
- [52] Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S. Acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection after chronic acyclovir therapy in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 187-191
- [53] Jacobson MA, Gellermann H, Chambers H. *Staphylococcus aureus* bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with AIDS and AIDS related complex. *Am J Med* 1988 ; 85 : 172-176
- [54] Janier M, Caumes E, Micale JM, Morel P. Maladie de Kaposi chez un couple hétérosexuel infecté par le VIH. Un argument en faveur de la transmission sexuelle de la maladie. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 1723
- [55] Janier M, Chastang C, Spindler E, Stazzi S, Rabian C, Marcelli A et al. A prospective study of the influence of HIV status on the negativation of serological tests for syphilis. *Dermatology* 1999 ; 198 : 362-369
- [56] Janier M, Couderc LJ, Morel P, Vignon MD, Laroche L, D'Agay MF et al. Maladie de Kaposi au cours du SIDA : 31 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 185-202
- [57] Janier M, Hillion B, Baccard M, Morinet F, Scieux C, Perol Y et al. Chronic varicella zoster infection in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 584-585
- [58] Janier M, Katlama C, Flageul B, Valensi F, Moulounguet I, Sigaux F et al. The pseudoSezary syndrome with CD8 phenotype in a patient with the AIDS. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 738-740
- [59] Janier M, Oksenhendler E, Civatte J. Hypertrichose ciliaire acquise du SIDA. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 559-561
- [60] Janssen F, Zelinsky-Gurung A, Caumes E, Decazes JL. Group A streptococcal cellulitis-adenitis in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 363-365
- [61] Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the HIV. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1569-1572
- [62] Kanitakis J, Escaich S, Trepo C, Thiviolet J. Detection of human immunodeficiency virus DNA and RNA in the skin of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 91-96
- [63] Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus replication to antiviral drugs: implications for potential therapy. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2082-2086
- [64] Kedes DH, Operskallik E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D. The seroepidemiology of human herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996 ; 2 : 918-924
- [65] Kinloch de Loes S, De Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1 review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 59-65
- [66] Kirby PK, Munyao T, Kreiss J, Holmes KK. The challenge of limiting the spread of HIV by controlling other STDs. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 237-242
- [67] Kreiss JK, Koeh D, Plummer FA. AIDS virus infection in Nairobi prostitutes: spread of the epidemic to East Africa. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 414-418
- [68] Krown SE. Editorial review. AIDS-associated Kaposi's sarcoma pathogenesis, clinical course and treatment. *AIDS* 1988 ; 2 : 71-80
- [69] Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: proposal for evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1201-1207
- [70] Lebbe C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Verola O, Morel P et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998 ; 12 : F45-F49
- [71] Liautaud B, Pape JW, De Hovitz JA. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of AIDS. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 629-632
- [72] Lobo DV, Chu P, Grekin RC, Berger TG. Nonmelanoma skin cancers and infection with the HIV. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 623-627
- [73] Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpes virus 8 infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 948-954
- [74] Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 947-951
- [75] Meola T, Soter NA, Ostreicher R, Sanchez M, Moy JA. The safety of UVB figtherapy in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 216-220
- [76] Mitsuyasu R, Groopman J, Volberding P. Cutaneous reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS and Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 1535-1536
- [77] Myskowski PL. Cutaneous T-cell lymphoma and HIV. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1045-1047
- [78] Obuch ML, Maurer TA, Becker B, Berger TG. Psoriasis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 667-673
- [79] Pechere M, Krischer J, Rosay A, Hirschel B, Saurat JH. Red fingers syndrome in patients with HIV and hepatitis C infection. *Lancet* 1996 ; 348 : 196-197
- [80] Perronne CH, Lazanas M, Bellou A, Lepout C, Canton P, Vilde JL. Zona chez 50 malades infectés par le VIH - Manifestations cliniques et signification pronostique. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 752-754
- [81] Prose NS. HIV infection in children. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 1223-1231
- [82] Reynaud-Mendel B, Janier M, Gerbaka J, Hakim C, Rabian C, Chastang C et al. Dermatologic findings in HIV1 infected patients. A prospective study with emphasis on CD4+ cell count. *Dermatology* 1996 ; 192 : 325-328



- [83] Ringler DJ, Hancock WW, King NW, Letvin NL, Daniel MD, Desrosiers RC et al. Immunophenotypic characterization of the cutaneous exanthem of SIV-infected Rhesus monkeys. *Am J Pathol* 1987 ; 126 : 199-207
- [84] Sadick NS. Clinical and laboratory evaluation of AIDS trichopathy. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 33-38
- [85] Sadick NS, Kaplan MH, Pahwa SG, Sarngadharan MG. Unusual features of scabies complicating HTLV III infection. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 482-486
- [86] Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, Davis R, Hafner R, Rush J et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the AIDS. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 551-555
- [87] Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the HIV. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 567-574
- [88] Saraux A, Taelman H, Batungwanayo J, Guillet G. Haute valeur prédictive des cheveux défrisés pour l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique Centrale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 395-396
- [89] Schoenbaum EE, Webber MP, Vermund S, Gayle H. HIV antibody in persons screened for syphilis: prevalence in a New York city emergency room and primary care clinic. *Sex Transm Dis* 1990 ; 17 : 190-193
- [90] Schwartz JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 583-588
- [91] Scully M, Berger TG. Pruritus. *Staphylococcus aureus* and HIV infection. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 684-685
- [92] Skinner RB Jr, Noah PW, Taylor RM, Zanolli MD, West S, Guin JD et al. Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2 % ketoconazole cream. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 852-856
- [93] Smith KJ, Skelton HG, Vogel P, Yeager J, Baxter D, Wagner KF. Exaggerated insect bite reactions in patients positive for HIV. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 269-272
- [94] Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Angritt P, Wagner KF. Cutaneous neoplasms in a military population of HIV-1 positive patients. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 400-406
- [95] Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of AIDS. A clinico-pathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 242-248
- [96] Stamm WE, Handsfield H, Rompalo AM, Ashley FL, Roberts PL, Corey L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 1988 ; 260 : 1429-1433
- [97] Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Uthamachai C, Nelson KE, Sirisanthana T. *Penicillium marneferii* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 871-874
- [98] Torssander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L, Putkonen PO, Wasserman J. Dermatophytosis and HIV infection. A study in homosexual men. *Acta Dermatol Venereol* 1988 ; 68 : 53-56
- [99] Tyndall M, Malisa M, Plummer FA, Ombetti J, Ndinya-Achola JO, Ronald AR. Ceftriaxone no longer predictably cures chancroid in Kenya. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 469-471
- [100] Wikler JR, Nieboer C, Willemze R. Quantitative skin cultures of *Pityrosporum yeasts* in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 37-39
- [101] Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the AIDS and ARC. *Am J Med* 1987 ; 82 : 900-906
- [102] Youle M, Clabour J, Farthing C, Connolly M, Hawkins D, Staughton R, et al. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989 ; 298 : 432
-

# Syphilis

M Janier  
É Caumes

**Résumé.** – La syphilis, maladie sexuellement transmissible bactérienne due à *Treponema pallidum* a fait son apparition à la fin du <sup>xv</sup><sup>e</sup> siècle et continue de susciter un grand intérêt après plus de 5 siècles.

Après avoir quasiment disparu dans les pays occidentaux dans les années 1990 du fait de la prévention de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), elle est en forte recrudescence actuellement dans la communauté homosexuelle, à la faveur d'un relâchement de la prévention.

L'histoire naturelle de la maladie est stéréotypée avec une évolution en trois phases : primaire (chancres), secondaire (septicémie tréponémique) et tertiaire (complications neurologiques et cardiovasculaires).

Le tréponème n'est toujours pas cultivable ; son génome est séquencé. Les sérologies permettent une approche indirecte ; leur interprétation n'est pas toujours aisée.

Les rapports entre infection VIH et syphilis sont étroits et complexes.

La prise en charge thérapeutique globalement bien codifiée (pénicilline G retard) chez le sujet non immunodéprimé n'est pas consensuelle chez le patient infecté par le VIH.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** syphilis, tréponème pâle, VIH, TPHA, VDRL.

## Introduction

La syphilis est une maladie sexuellement transmissible. La transmission transplacentaire est possible. L'expression de la syphilis ne s'est pas modifiée ces dernières années sauf, rarement, chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La terminologie anglo-saxonne de syphilis récente et tardive s'est progressivement substituée à la terminologie française classique de syphilis primaire, secondaire, latente et tertiaire. Cette distinction est justifiée par une approche thérapeutique différente. Enfin, le diagnostic sérologique a beaucoup gagné en simplicité et fiabilité et le traitement à base de pénicilline retard est maintenant accepté par la majorité des auteurs en l'absence de neurosyphilis.

## Historique

L'histoire de la syphilis a fait l'objet d'un ouvrage récent<sup>[71]</sup>. Cette maladie a été décrite pour la première fois fin 1494-début 1495 en Espagne où elle aurait été introduite par Christophe Colomb en 1493 ou par Antonio de Torres en 1494 au retour du Nouveau Monde. En 1494, les troupes de Charles VIII, roi de France, vont rejoindre l'Italie pour lutter contre le roi de Naples soutenu par l'armée espagnole avec aussi son cortège de mercenaires et de prostituées. L'épidémie de syphilis fait son apparition en 1495, après la prise de Naples par

l'armée française puis va se disséminer rapidement dans toute l'Europe au gré de la dispersion des mercenaires des armées françaises et espagnoles. Ainsi, la syphilis était dénommée mal de Naples par les Français, et mal français (*morbus gallicus*) par les Italiens. À la fin du <sup>xv</sup><sup>e</sup> siècle, la syphilis est une maladie sévère dont la forme clinique la plus fréquente évoque la syphilis maligne actuelle. Au cours des siècles, l'expression sémiologique de la syphilis et son évolution naturelle se sont modifiées pour aboutir à un état d'équilibre entre l'hôte et la bactérie. Aux <sup>xvi</sup><sup>e</sup> et <sup>xvii</sup><sup>e</sup> siècles, la syphilis est dénommée grande vérole (*great pox*) par opposition avec la variole ou petite vérole (*small pox*). La dénomination de syphilis s'imposera à la fin du <sup>xviii</sup><sup>e</sup> siècle par analogie au berger Syphilus, protagoniste d'un poème de Jérôme Fracastor, médecin et philosophe italien (*Syphilus sine Morbus gallicus*, 1530).

Jusqu'au début du <sup>xx</sup><sup>e</sup> siècle, la syphilis a dominé la pathologie et les préoccupations médicales et sociales de l'époque avec son cortège moralisateur et culpabilisant<sup>[46]</sup>. Les grands noms de la syphiligraphie sont Ricord (1800-1889) et Fournier (1832-1914). Le mercure, utilisé depuis le <sup>xvi</sup><sup>e</sup> siècle, a été employé jusqu'au milieu du <sup>xx</sup><sup>e</sup> siècle<sup>[46]</sup>. Le tréponème pâle est mis en évidence à Berlin en 1905 par Schaudinn et Hoffmann, et les anticorps anticardiolipides par Wassermann et Meisser en 1907 grâce à la technique de déviation du complément de Bordet. En 1910, Ehrlich à Francfort met au point un dérivé arsenical organique trivalent (l'arsenobenzol) qui est utilisé avec succès par voie parentérale en association avec les sels de bismuth. Mais il faudra attendre 1943 pour que Mahoney, Arnold et Harris démontrent l'efficacité et l'innocuité de la pénicilline dans le traitement de la syphilis. Depuis cette date, cette efficacité ne s'est jamais démentie, et à l'heure actuelle, aucune résistance du tréponème pâle à la pénicilline n'a été mise en évidence.

Michel Janier : Médecin des Hôpitaux, Centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75010 Paris, France.

Éric Caumes : Professeur des Universités, médecin des Hôpitaux.

Département des maladies infectieuses, parasitaires, tropicales et santé publique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

## Épidémiologie

L'épidémiologie de la syphilis est plus ou moins bien connue selon les pays. Les enquêtes épidémiologiques prospectives ou rétrospectives sont d'efficacité variable. Même aux États-Unis où le rapport des cas est correct et où l'incidence annuelle est suivie depuis de nombreuses années, on estime que moins de 50 % des cas sont en fait rapportés.

Aux États-Unis, l'incidence de la syphilis précoce (primaire et secondaire) a régulièrement baissé de 1947 (66,4 cas pour 100 000 habitants) à 1956 (3,9 cas pour 100 000), probablement en grande partie du fait de l'utilisation de la pénicilline. À partir de 1956, l'incidence a subi des variations à la hausse et à la baisse (avec cependant une tendance globale à la hausse). L'épidémie la plus récente s'est produite en 1990 (incidence 20 pour 100 000), soit une augmentation de 59 % depuis 1985. L'utilisation du crack semble rendre compte en partie de cette augmentation<sup>[85]</sup>. Depuis 1991, l'incidence a de nouveau baissé avec un nadir historique de 3,2 cas pour 100 000 en 1997. L'incidence est actuellement à la hausse, en particulier chez les homosexuels. Il existe des différences importantes selon la race (80 % des cas survenant chez des Noirs en 1990, soit une incidence 50 fois plus importante que chez les Blancs), le sexe (plus souvent des hommes) et la région géographique (surtout les villes du Sud, de la côte Ouest et du Nord-Est). La syphilis congénitale a augmenté jusqu'en 1988 (357 cas pour 100 000) puis baissé (30 cas pour 100 000 en 1996) avec une très nette prédominance des cas chez les Noires (350 cas pour 100 000 contre six cas pour 100 000 chez les Blanches). La syphilis neurologique a régulièrement baissé depuis 1945 (moins de dix cas pour 100 000 depuis le début des années 1980). Globalement, la syphilis est fortement liée à l'homosexualité, la prostitution, l'utilisation de drogues (prostitution pour s'approvisionner en crack) et la pauvreté.

Dans les pays en développement, en Afrique notamment, l'incidence de la syphilis est inconnue car les études disponibles sont des enquêtes de séroprévalence conduites dans des populations particulières (femmes enceintes, donneurs de sang, malades hospitalisés) ou à risque (prostituées). Une revue de la littérature en 1990 colligeait une cinquantaine de ces études ; les taux de prévalence de la séropositivité d'un test tréponémique (*fluorescent treponemal antibody on absorbed serum* [FTA-abs], *Treponema pallidum haemagglutination assay* [TPHA]) varient de 2 à 33 % et d'un test non tréponémique (*rapid plasma reagin test* [RPR], *venereal disease research laboratory* [VDRL]) de 0 à 37 %. Aucune conclusion ne peut être tirée de telles études dans des pays où les tréponématoses non vénériennes ont sévi à l'état endémique. Les enquêtes de séroprévalence effectuées au cours des dernières années sont censées être plus fiables, surtout en milieu urbain, depuis les campagnes d'éradication des tréponématoses non syphilitiques. Les taux de séroprévalence (TPHA + et VDRL +) en Afrique centrale sont estimés à 4,45 % à Brazzaville (Congo), 13,3 % en zone rurale et 19,4 % en zone urbaine au Gabon. À Nairobi, Kenya, on observe une augmentation de séroprévalence de 2,9 à 5,3 % entre 1989 et 1991 chez 4 883 femmes enceintes<sup>[86]</sup>. On estime à près de 4 millions le nombre de cas de syphilis en Afrique subsaharienne<sup>[85]</sup> et près de 6 millions en Asie du Sud-Est<sup>[85]</sup>.

En Russie et dans l'ensemble des pays de l'ancien bloc communiste, l'incidence a subi une augmentation explosive (280 cas pour 100 000 en Russie en 1997, soit une augmentation d'un facteur 43 depuis 1989)<sup>[4]</sup>.

En France, l'incidence est inconnue. Depuis juin 2000, la syphilis ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire. Le dépistage systématique d'une séropositivité tréponémique n'est plus obligatoire en prénuptial depuis le 14 février 1992 non plus que pour les femmes enceintes où il est seulement conseillé. Quant au dépistage systématique en milieu hospitalier, il est considéré comme inutile sauf dans les populations à risque (services de dermatologie, de neurologie, de maladies sexuellement transmissibles). L'évolution de la syphilis, comme celle des autres maladies sexuellement transmissibles, est appréciée en France à partir de systèmes de

surveillance peu représentatifs : médecins de villes et laboratoires regroupés en réseau sentinelle, dispensaires antivénériens. L'extrapolation de ces données ne permet pas de calculer l'incidence, mais indique seulement une tendance évolutive.

La syphilis précoce avait pratiquement disparu en France entre 1990 et 1997. Depuis 1998, on assiste à une recrudescence indiscutable avec une accélération rapide en 2001, surtout à Paris. En janvier 2000, une étude prospective a été organisée à l'initiative de l'Institut national de veille sanitaire (InVS)<sup>[12]</sup>. De janvier 2000 à mai 2002, 199 cas de syphilis précoce ont été colligés (contre quatre cas en 1998 et neuf en 1999) ; 98 % des patients sont des hommes, homosexuels pour 84 % d'entre eux et 53 % sont séropositifs pour le VIH (la plupart déjà sous trithérapie). L'épidémie a été jugée suffisamment préoccupante en termes de relâchement de la prévention pour qu'une alerte nationale soit lancée en mai 2002, en particulier en direction de la communauté homosexuelle. Des épidémies semblables sont constatées dans toute l'Europe<sup>[53]</sup>.

## Agent pathogène

Il s'agit de *Treponema pallidum* variété S, bactérie cosmopolite, spiralée, mobile, appartenant à l'ordre des *Spirochaetales* avec les bactéries des genres *Borrelia* et *Leptospira*. *Treponema pallidum* n'est pas cultivable in vitro ; son métabolisme est donc peu connu et il est impossible d'établir un antibiogramme, et contrairement aux autres bactéries, d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques in vitro. Aucune résistance à la pénicilline n'a encore été rapportée. *Treponema pallidum* est sensible à l'ensemble des bêta-lactamines, aux cyclines et dans une moindre mesure aux macrolides. Le temps de division de *Treponema pallidum* est long, de 33 heures dans la syphilis précoce à plusieurs jours dans la syphilis tardive.

*Treponema pallidum* variété S est proche de *Treponema pallidum* variété M (agent du bejel), de *Treponema pertenue* (agent du pian) et de *Treponema carateum*, agent de la pinta ou caraté. Le bejel (ou syphilis endémique) et le pian sont des tréponématoses non vénériennes qui sévissent en Afrique et dans une moindre mesure en Amérique latine et en Asie pour le pian. La pinta est confinée à de rares foyers en Amérique latine. Il n'est pas possible au laboratoire de distinguer les tréponèmes responsables de ces maladies, ni par leur morphologie, ni par l'inoculation à l'animal, ni par les techniques d'immunofluorescence, ces tréponèmes ayant en commun une grande homologie de leur acide désoxyribonucléique (ADN)<sup>[87]</sup>. Par ailleurs, il existe des tréponèmes saprophytes des muqueuses digestives chez l'homme, et dans l'environnement. Les quatre tréponématoses positivent de manière identique le sérodiagnostic des tréponématoses. Ainsi, une sérologie « syphilitique » positive chez un sujet originaire d'un pays tropical n'est pas synonyme de syphilis vénérienne.

*Treponema pallidum* est un germe de forme allongée, spiralée de 0,10 à 0,18 µm de large sur 6 à 20 µm de long, avec 6 à 12 tours de spires. Au microscope standard, on ne peut le voir que sur fond noir, les colorations étant difficiles. L'examen au microscope à fond noir montre un germe mobile (il se déplace majestueusement dans le champ du microscope) et rigide (il ne se replie pas sur lui-même). Au microscope électronique, il existe sur l'enveloppe des fibrilles fixées à chaque extrémité du germe et qui sous-tendent les spires de la bactérie. Le germe est inoculable au testicule de lapin qui développe en moyenne 8 jours après l'inoculation (avec des extrêmes de 2 jours à 6 mois, en fonction de la taille de l'inoculum) une orchite aiguë dans laquelle pullulent les tréponèmes. Les testicules, une fois prélevés, sont broyés et les tréponèmes, extraits dans le sérum physiologique, peuvent être étudiés, mais cette technique est trop coûteuse et trop longue pour être utilisée en pratique courante.

Le génome complet de *Treponema pallidum* (1,14 million de paires de bases) a été séquencé en 1998 par une équipe de Rockville (Maryland)<sup>[23]</sup>.



## Histoire naturelle, immunité et classification

### HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle est bien connue grâce à l'existence de deux grandes études de syphilis non traitée. Elle conditionne les différentes classifications utilisées selon que l'on se place d'un point de vue clinique, épidémiologique ou pronostique. L'étude d'Oslo (Norvège) reprend 1 404 cas issus d'une série prospective de 2 181 patients atteints de syphilis précoce symptomatique en 1890-1910 et non traités<sup>[11]</sup> : 23 % des patients avec syphilis précoce présentent des récurrences cutanéomuqueuses, lésions potentiellement contagieuses ; celles-ci surviennent dans 86 à 92 % des cas dans l'année, 93 à 96 % dans les 2 ans, et 100 % dans les 5 ans. Consécutivement à ces données, les Centers for Disease Control (CDC) définissent la syphilis latente précoce (contagieuse) comme évoluant depuis moins de 1 an, et la syphilis latente tardive (non contagieuse) comme évoluant depuis plus de 1 an. En revanche, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) situe la barre à 2 ans. Soixante-douze pour cent des cas, dans l'étude d'Oslo, évoluent sans complication tardive ; 14 à 16 % évoluent vers une syphilis tertiaire bénigne après une durée moyenne de 15 ans (1 à 46 ans) avec 70 % de lésions cutanées, 11 % de lésions muqueuses et 5 % de lésions osseuses ; 7 à 13 % évoluent vers une syphilis cardiovasculaire après une durée supérieure à 15 ans, en moyenne 30 à 40 ans ; 5 à 9 % évoluent vers une neurosyphilis, syphilis méningovasculaire après 15 à 18 ans, paralysie générale après 20 à 25 ans, tabès après 30 ans. Enfin, la mortalité de la syphilis était estimée à 17,1 % chez les hommes et 8 % chez les femmes<sup>[11]</sup>.

*Treponema pallidum* se transmet après un contact avec des lésions contagieuses ; il pénètre au travers d'un épithélium génital siège de microlésions à l'occasion de traumatismes mineurs survenus au cours de l'acte sexuel. La contagiosité est variable. L'étude des partenaires sexuels de patients syphilitiques montre un risque variant dans les couples hétérosexuels de 18,1 % en milieu rural au Gabon à 58 % en milieu urbain au Royaume-Uni<sup>[81, 82]</sup>. En pratique, on estime le risque de transmission à un tiers des personnes exposées à une syphilis précoce<sup>[34]</sup>. Ce risque est plus élevé au contact de patients atteints de syphilis primaire que de syphilis latente. Un autre mode de transmission potentielle est parentéral ; la transmission sanguine est exceptionnellement en cause depuis le dépistage tréponémique systématique des dons du sang ; et le partage des seringues chez les toxicomanes intraveineux reste un mode de transmission hypothétique. La syphilis peut également se transmettre par voie transplacentaire rendant compte des syphilis congénitales.

La période d'incubation varie, en fonction de la taille de l'inoculum, de 10 à 90 jours. En 1953, une étude (aujourd'hui éthiquement impossible) faite chez des prisonniers américains a montré que ceux inoculés avec dix spirochètes développaient un chancre en 28,7 jours de moyenne contre 18,6 jours pour ceux inoculés avec 10<sup>4</sup> spirochètes<sup>[57]</sup>. Une antibiothérapie préalable allonge la durée d'incubation.

### IMMUNITÉ

L'immunité de la syphilis est mal connue. Elle est surtout d'origine cellulaire<sup>[70]</sup>. Au cours de la syphilis primaire, on observe une diminution du nombre et du taux de lymphocytes CD4 et au cours de la syphilis secondaire une diminution des lymphocytes CD8<sup>[48]</sup>. Les déterminants antigéniques (protéines) de la membrane de *Treponema pallidum* ou *Treponema pallidum rare outer membrane proteins* (TROMP) sont peu nombreux : 70 pour *Treponema pallidum*, 700 pour *Treponema phagedenis reiteri*, 8 000 pour *Borrelia burgdorferi*. Mais ces antigènes sont profondément ancrés dans les lipides de la membrane interne (protéines de 15, 17, 23, 33, 35, 38, 47 et 57 kDa) ; ils sont donc inaccessibles aux anticorps et sont particulièrement difficiles à cloner. En revanche, les antigènes de la subsurface (protéines de 37, 31, 33, et 34 kDa de l'endoflagelle) sont extériorisés



**1** Chancre syphilitique balanopréputial.

et suscitent l'apparition d'anticorps tréponémicides. Seuls les patients vierges de toute infection ou ayant eu une syphilis antérieure traitée précocement (chancre) sont réceptifs à *Treponema pallidum*, les autres non<sup>[57]</sup>.

### CLASSIFICATION

Il existe plusieurs classifications qui se superposent en partie. La classification clinique distingue différents stades successifs : syphilis primaire, syphilis secondaire (et ses récides jusqu'à la cinquième année), syphilis latente asymptomatique et syphilis tertiaire (cutanéomuqueuse, neurologique, cardiovasculaire). La classification thérapeutique distingue la syphilis récente (ou précoce), la syphilis tardive, et la neurosyphilis. La syphilis récente regroupe la syphilis primaire, la syphilis secondaire, et la syphilis latente de moins de 1 an pour le CDC et de moins de 2 ans pour l'OMS. La syphilis tardive regroupe la syphilis tertiaire et la syphilis latente de plus de 1 an ou 2 ans.

## Sémiologie

La sémiologie de la syphilis récente ne s'est pas beaucoup modifiée ces dernières années. Les études les plus récentes sont peu nombreuses<sup>[63]</sup>. Elles ne remettent pas en cause les descriptions classiques.

### SYPHILIS PRIMAIRE (fig 1)

La syphilis récente, stade le plus précoce, est marquée par l'apparition du chancre au point d'inoculation, accompagné de son adénopathie satellite.

Le chancre apparaît 10 à 90 jours après le contage (en moyenne, 3 semaines). Classiquement, il réalise une exulcération de 5 à 10 mm de diamètre, unique, propre, indolore et indurée à la palpation protégée. L'induration se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération qui fait bloc avec l'induration sous-jacente. Le chancre cicatrise en 10 à 14 jours sous traitement, en 3 à 6 semaines sans traitement au prix d'une pigmentation résiduelle dans un tiers des cas. En fait, l'aspect du chancre est rarement aussi caractéristique ; on décrit ainsi des chancres multiples, nains (< 5 mm de diamètre), géants (> 20 mm de diamètre) douloureux et inflammatoires (en cas de surinfection), mixtes (avec chancre mou). L'analyse discriminante des signes cliniques classiques de l'ulcération syphilitique (taille, induration, siège, nombre) et de l'adénopathie satellite (présence ou pas, taille, douleur) comparativement aux signes de l'herpès génital et du chancre mou a révélé l'absence de corrélation clinicodiagnostique<sup>[44]</sup>. Ainsi, une ulcération indurée, signe considéré comme le plus évocateur de syphilis primaire, est observée à Paris dans 58 % des syphilis, 42 % des chancres mous, et 26 % des herpès ; une adénopathie satellite est présente dans 95 % des syphilis, 63 % des chancres mous et 74 % des herpès ; les différences ne sont pas significatives<sup>[72]</sup>. La fréquence des surinfections microbiennes, par *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* et le streptocoque, chez plus d'un tiers des patients fait discuter leur responsabilité



2 Syphilides papuleuses.



3 Syphilides palmaires.

dans les modifications des signes cliniques. Dans la littérature, *Neisseria gonorrhoeae* surinfecte de 2 à 10 % des ulcérations génitales [72].

La localisation du chancre est habituellement génitale. Chez l'homme, les localisations sont le sillon balanopréputial, le frein de la verge, le méat et le gland. Le chancre sous-préputial peut s'associer à un phimosis inflammatoire ou à une lymphangite dorsale du pénis. Plus rarement, on observe un chancre de la base de la verge, du pubis, ou du scrotum. Chez la femme, le chancre passe le plus souvent inaperçu sauf quand il siège sur les organes génitaux externes : grandes lèvres, petites lèvres, clitoris, commissure postérieure, et fourchette. Le chancre du vagin est rare, celui du col fréquent et souvent méconnu. La localisation anorectale est fréquente chez l'homosexuel et passe volontiers inaperçue. Le chancre anal se présente comme une fissure anale, le chancre rectal comme une rectite douloureuse. La localisation buccopharyngée (labiale, buccale, amygdalienne) est rare. Les autres localisations (doigt, mamelon, autres localisations cutanées) sont présentes dans au moins 5 % des cas.

L'adénopathie satellite apparaît 4 à 7 jours après le chancre et est le plus souvent unilatérale. Ce sont des ganglions multiples, petits et durs, parfois centrés par un ganglion plus volumineux (le « préfet » de l'aîne dans le creux inguinal), mobiles, indolores, sans périadénite. En l'absence de traitement, l'adénopathie persiste plusieurs mois ; traitée elle disparaît après le chancre. Le siège des adénopathies dépend de la localisation du chancre : inguinal (organes génitaux externes masculins et féminins), pelvien profond (organes génitaux internes féminins), inguinocrural (anal), sous-mentonnier (labial), sous-maxillaire (amygdalien).

Une syphilis primaire peut s'associer à d'autres maladies sexuellement transmissibles : infection gonococcique (urétrite, ou surinfection du chancre) dans 2 à 10 % et urétrite à *Chlamydia trachomatis* dans 11 % des ulcérations génitales [45].

#### SYPHILIS SECONDAIRE (fig 2, 3, 4, 5, 6, 7)

La syphilis secondaire, phase de dissémination septicémique de *Treponema pallidum*, apparaît environ 6 semaines après le chancre soit à peu près 2 mois après le contage. Elle peut coexister avec le chancre d'inoculation (on parle alors de syphilis primosecondaire). Elle peut persister jusqu'à 6 mois et les récurrences cutanéomuqueuses surviennent dans l'année suivante (cf Histoire naturelle). Elle est marquée par une éruption cutanée polymorphe (« la grande simulatrice ») quasi constante (90 %), des signes généraux et locaux.

L'éruption cutanée évolue en deux phases plus ou moins intriquées : roséole (première floraison) puis syphilides (deuxième floraison). La roséole syphilitique marque le début de la phase secondaire ; elle survient entre la septième et la dixième semaine, pouvant donc



4 Syphilis secondaire maligne.



5 Condyloma lata.

s'associer au chancre, et dure de 1 à 2 mois. L'éruption est faite de macules érythémateuses, de 5 à 15 mm de diamètre, disséminées sur le tronc et la racine des membres, non confluentes, non





6 Syphilides du visage et perlèche.



7 Syphilides érosives du palais.

prurigineuses ; la couleur rose pâle (fleur de pêcher), l'absence de signes fonctionnels et la régression spontanée expliquent que l'éruption passe le plus souvent inaperçue. Les syphilides surviennent du deuxième au quatrième mois, pouvant donc coexister avec la roséole, et durent de 1 à 6 mois ; des récurrences sont possibles. Les syphilides sont des papules rouge cuivré, non prurigineuses, indolores, de quelques millimètres de diamètre, non confluentes, disposées de manière symétrique sur le tronc, les membres et le visage, parfois recouvertes d'une fine squame ou entourées d'une desquamation circulaire périlésionnelle (ni constante, ni spécifique) : la collerette de Bielt. La localisation palmoplantaire, la plus caractéristique, est inconstante ; les syphilides palmoplantaires ne sont pas papuleuses mais infiltrées ; elles siègent à cheval sur les plis palmaires ou plantaires ce qui permet de les distinguer des taches hyperpigmentées physiologiques chez les non-Caucasiens. Sur le visage, les papules peuvent se regrouper, dessinant des corymbes, des circinations, des S, tout particulièrement sur les joues et le menton : ce sont les syphilides élégantes de Brocq. L'atteinte des sillons nasogéniens évoque une dermatite séborrhéique et celle du menton une acné. L'atteinte des plis est volontiers érosive ; les syphilides périnéales et génitales sont multiples, papuloérosives, souvent macérées donnant lieu à un aspect végétant (condyloma lata). Le polymorphisme clinique est important et la lésion peut se présenter sous forme de squames, de croûtes, d'ulcérations ou de nécroses mais on trouve toujours, par dessous, la papule et jamais de vésicules. Le regroupement périfolliculaire et l'aspect circiné des lésions est plus fréquemment retrouvé dans la race noire.

L'atteinte des muqueuses réalise les plaques muqueuses. Il s'agit de lésions maculopapuleuses, arrondies, à limites nettes, indolores, qui peuvent devenir érosives ou végétantes selon la localisation. Elles sont contemporaines de la roséole et des syphilides papuleuses ; elles sont très contagieuses et peuvent durer plusieurs mois. Elles touchent la langue (« plaques fauchées » car les papilles y sont abrasées comme fauchées), le pharynx et le larynx (raucité de la voix), la commissure labiale (fausse perlèche avec papule

paracommissurale fendue en deux et non simple fissure sans relief du fond du pli), les organes génitaux externes.

L'atteinte des phanères est classique mais rare. L'alopecie en clairière survient au troisième-sixième mois ; elle réalise une chute des cheveux en plaques incomplètement déglabrées circonscrites de 2 à 4 cm, temporo-occipitales sur un cuir chevelu intact ; l'alopecie diffuse est très rare. Les sourcils, les cils et la barbe peuvent également être atteints. Un périonyxis, avec atteinte du rebord unguéal, est possible.

Ces signes témoignent de la dissémination de l'infection et peuvent donc s'accompagner de polyadénopathies et de signes généraux parfois sévères : fièvre, céphalées, syndrome méningé, polyarthralgies, douleurs lancinantes osseuses, altération profonde de l'état général. Les ganglions fermes et indolores sont petits ; toutes les aires ganglionnaires sont atteintes avec une prédilection pour les aires occipitales, cervicales postérieures, et épitrochléennes. Ils persistent pendant plusieurs mois. L'hépatosplénomégalie est rare mais l'hépatite syphilitique fréquente. Une étude de 70 syphilis secondaires retrouve six cas d'hépatite soit 8,6 %<sup>[47]</sup> ; l'atteinte hépatique est marquée par une cholestase avec augmentation des gammaglutamines transpeptidases (gamma GT) et des phosphatases alcalines ; la cytolysse est plus rare et moins importante ; elle s'associe à un net syndrome inflammatoire et à une sérologie tréponémique positive et évolue rapidement vers la guérison sous traitement spécifique<sup>[47]</sup>.

L'atteinte ostéoarticulaire, rare, réalise une périostite des os longs et une lyse osseuse localisée (géode radiologique) préférentiellement dans le sternum et le crâne. Synovite, bursite, ténosynovite, myosite peuvent être à l'origine d'arthralgies et de myalgies. Les manifestations articulaires de la syphilis secondaire peuvent également revêtir l'aspect d'une monoarthrite inflammatoire ou d'une polyarthrite inflammatoire subaiguë. Le diagnostic peut être retenu si sont associées une atteinte inflammatoire objective (avec présence de liquide ou synovie palpable) d'une ou plusieurs articulations, une syphilis récente, l'absence d'autres causes d'arthrite et une efficacité rapide et totale de la pénicillinothérapie<sup>[50]</sup>.

On peut également observer orchépididymite, glomérulonéphrite, gastrite et hémoglobinurie paroxystique a frigore.

L'atteinte du système nerveux central est fréquente dès ce stade. Elle est quasi asymptotique et ne remet pas en cause les schémas thérapeutiques classiques (cf Neurosyphilis). On en rapproche les atteintes oculaires à type d'uvéite, d'iridocyclite et de chorioretinite.

### SYPHILIS LATENTE

Une phase latente asymptomatique, de longue durée, fait suite à la phase secondaire. Dans l'étude d'Oslo, 23 % des patients avec syphilis précoce présentent des récurrences cutanéomuqueuses, lésions potentiellement contagieuses, dont environ 90 % surviennent dans la première année (cf Histoire naturelle). Consécutivement à ces données, le CDC définit la syphilis latente précoce (contagieuse) comme évoluant depuis moins de 1 an et la syphilis latente tardive comme évoluant depuis plus de 1 an. En revanche, l'OMS situe la barre à 2 ans<sup>[9]</sup>.

Le CDC classe la syphilis latente comme latente précoce si un des événements suivants est observé dans les 12 mois précédents :

- une séroconversion ou une ascension de 4 fois le titre du VDRL ;
- une histoire de syphilis primaire ou secondaire non traitée ;
- un contact sexuel avec une personne atteinte de syphilis précoce confirmée ou présumée.

Si aucun de ces critères n'est réuni, la syphilis latente est classée comme syphilis latente tardive.

En pratique, cette distinction est de peu d'intérêt car en l'absence de sérodiagnostic tréponémique dans l'année ou les 2 ans précédents, on ne peut distinguer le caractère récent ou tardif d'une syphilis latente. En effet, dans la plupart des cas, la date de contamination





8 Syphilis tertiaire du palais.

n'est pas connue, les patients n'ont pas le souvenir d'une symptomatologie évocatrice de syphilis primaire ou secondaire, et le titre des anticorps ne permet pas de dater l'ancienneté de l'infection.

Vingt-cinq pour cent des syphilis latentes non traitées évoluent vers une syphilis tertiaire, ce risque étant plus fréquent après 1 an d'évolution mais l'indication de la ponction lombaire reste controversée dans la syphilis latente tardive en l'absence de manifestations neurologiques [39]. Une étude évaluant la pratique systématique de la ponction lombaire dans la syphilis latente tardive a montré que cette attitude permettait d'obtenir un taux de guérison un peu supérieur (0,2 %), mais la fréquence des complications (0,3 %) excédait le bénéfice potentiel [90]. Les auteurs concluaient que la ponction lombaire de routine, même en cas de syphilis latente tardive, n'est pas justifiée et cette conclusion est partagée par d'autres [121]. Quant au CDC, même s'il conseille la pratique d'une ponction lombaire dans tous les cas de syphilis tardive, il ne la recommande formellement que dans les cas suivants : présence de signes neurologiques, échec thérapeutique, titre du VDRL quantitatif supérieur à 32 unités, autre lésion syphilitique active (aortite, gomme, uvéite), allergie à la pénicilline, séropositivité pour le VIH.

#### SYPHILIS TERTIAIRE (fig 8)

La syphilis tertiaire associe à des degrés divers des lésions cutanéomuqueuses, osseuses, cardiovasculaires et neurologiques (cf Neurosyphilis), ces deux dernières faisant toute la gravité de la maladie. Ces lésions associant destruction et sclérose évoquent plus une réaction d'hypersensibilité retardée et sont non contagieuses. La plupart sont des lésions granulomateuses avec endartérite, nécrose caséuse, destruction et fibrose. Le passage de la syphilis secondaire précoce à la syphilis secondaire tardive puis à la syphilis tertiaire se caractérise par la diminution du nombre de lésions (qui deviennent annulaires), l'apparition d'un infiltrat granulomateux, la diminution du nombre de *Treponema pallidum* et une contagiosité de plus en plus faible.

#### ■ Syphilis tertiaire bénigne

Les lésions cutanéomuqueuses et osseuses de la syphilis tertiaire bénigne surviennent chez 14 % des hommes et 16 % des femmes, en moyenne après 11 à 12 ans d'évolution avec des extrêmes allant de 1 à 46 ans [11]. Les lésions cutanées sont observées chez 70 % des patients, les lésions muqueuses chez 10 % et les lésions osseuses chez 9 %. Les tubercules cutanés sont des nodules dermiques indolores, non prurigineux, de couleur rouge cuivré, de 5 à 30 mm

de diamètre, disposés à l'emporte-pièce sur le dos, la face, les bras. Ils évoluent vers l'affaissement ou une ulcération puis une atrophie centrale. Les lésions cutanées peuvent se regrouper et prendre une configuration arciforme, circinée ou serpiginieuse. Les gommies cutanées sont des nodules hypodermiques, indolores, non prurigineux, de couleur rouge cuivré, de 2 à 10 cm de diamètre, unique ou peu nombreux. L'évolution se fait vers une ulcération granulomateuse, avec élimination d'un matériel caséux, et constitution d'une cicatrice rétractile. Les gommies muqueuses se localisent dans la bouche, le pharynx, le larynx, et les muqueuses génitales. L'atteinte de la langue peut se compliquer d'un infiltrat gommeux diffus avec décapitation totale, atrophie muqueuse, fissures profondes et leucoplasies. L'atteinte de la muqueuse buccale peut aboutir, en association aux lésions d'ostéochondrite nasale, à un effondrement des structures nasales avec nez en « pied de marmite ». La gomme génitale peut provoquer une ulcération appelée chancre redux.

Les lésions osseuses réalisent une ostéochondrite des os longs (tibia en « lame de sabre », atteinte claviculaire), une ostéite gommeuse des os plats (voûte crânienne), une ostéite scléreuse (os ivoire). On décrit également arthrite, bursite, synovite, nodules fibreux juxta-articulaires.

Gommies et fibrose peuvent s'observer dans de nombreux organes : foie, pancréas, estomac, intestins, cœur, poumons, glandes parotides, testicules, etc.

#### ■ Syphilis cardiovasculaire

La syphilis cardiovasculaire est devenue rare depuis l'antibiothérapie [38]. Dans l'étude d'Oslo, elle complique 13 % des syphilis chez l'homme et 7 % chez la femme ; elle est découverte après une évolution très prolongée d'au minimum 20 ans, le diagnostic étant habituellement porté après 40 ans d'évolution [11]. Des études ultérieures ont montré que cette atteinte était plus souvent observée chez les hommes, les Noirs, et les patients autopsiés. Elle touche l'aorte et se complique, par ordre décroissant, d'insuffisance aortique, d'anévrisme calcifié de l'aorte thoracique, et de coronarite. Histologiquement, c'est une panartérite avec adventice fibreux et siège de gommies miliaires, fragmentation élastique de la média siège d'une endartérite des vasa vasorum et calcification en « coquille d'œuf » de l'intima.

#### NEUROSYPHILIS

Le fait que la contamination du système nerveux central soit en fait présente à tous les stades de la maladie justifie que la neurosyphilis soit traitée en dehors de la syphilis tertiaire à laquelle elle est classiquement rattachée [34]. La neurosyphilis soulève des questions concernant la signification de la neurosyphilis asymptomatique, le diagnostic et le traitement de la neurosyphilis, questions aujourd'hui encore sans réponse.

#### ■ Neurosyphilis asymptomatique

La nécessité de définir la neurosyphilis asymptomatique apparaît discutable si ce diagnostic n'implique pas un risque accru d'évolution vers la neurosyphilis symptomatique ou la nécessité d'un traitement différent. Or les critères biologiques actuels de neurosyphilis ne permettent pas de définir un risque accru d'évolution vers la neurosyphilis. Pour d'autres, la présence d'anomalies du liquide céphalo-rachidien (LCR) constitue un facteur de risque d'apparition ultérieure d'une neurosyphilis symptomatique [34].

Avant l'ère de l'antibiothérapie, des anomalies telles qu'une hypercellularité, une hyperprotéinorachie (avec augmentation des immunoglobulines [Ig] de classe IgG), une positivité des tests tréponémiques dans le LCR étaient fréquemment observées au cours de la syphilis récente : 10 à 20 % des patients atteints de syphilis primaire et 30 % à 70 % de ceux atteints de syphilis secondaire présentent une hypercellularité et une hyperprotéinorachie et *Treponema pallidum* pouvait être isolé du LCR chez 15 à 30 % de

patients n'ayant aucune anomalie du LCR [34]. Ces constatations ont été récemment confirmées par Lukehart et al qui ont isolé du LCR *Treponema pallidum* chez 12 (30 %) parmi 40 patients avec une syphilis précoce (2/7 syphilis primaires et 10/33 syphilis secondaires) et chez aucun de ceux avec une syphilis latente. Le LCR était normal dans un tiers des cas ; une pléiocytose ( $> 5$  leucocytes/mm<sup>3</sup>) était présente chez 16 (41 %) parmi 39 patients étudiés avec une syphilis primaire et secondaire ; huit (24 %) parmi 33 patients avec syphilis secondaire ont un VDRL positif dans le LCR contre aucun des sept patients ayant une syphilis primaire [56]. La présence de tréponèmes dans le LCR n'est pas prédictive de l'échec thérapeutique [75].

Au cours de la syphilis latente, les anomalies du LCR sont plus rares. Graman et al ont examiné le LCR de 47 patients asymptomatiques dont 20 ont une syphilis de plus de 1 an d'évolution et 27 une syphilis de durée d'évolution inconnue ; 32 % des patients ont une anomalie du LCR ; neuf (19 %) ont une hyperprotéinorachie, six (13 %) une pléiocytose et trois (6 %) un VDRL positif dans le LCR. Parmi les huit patients dont les titres du test RPR étaient supérieurs au 1/128<sup>e</sup>, trois (38 %) avaient un VDRL positif dans le LCR [27]. Ces résultats ont conduit les auteurs à recommander une ponction lombaire pour toute syphilis tardive ou de durée inconnue. L'indication de la ponction lombaire reste pourtant controversée à ce stade de l'infection (cf Syphilis latente). Les anomalies du LCR constatées au cours de la syphilis précoce ne remettent pas en cause les schémas thérapeutiques classiquement recommandés.

### ■ Neurosyphilis symptomatique

Historiquement, 9,4 % des hommes et 5 % des femmes avec une syphilis non traitée évoluent vers une neurosyphilis [11]. La neurosyphilis symptomatique peut être divisée en plusieurs syndromes qui peuvent survenir n'importe quand après une syphilis primaire et peuvent se superposer en partie [34]. Classiquement, on distingue la méningite, la syphilis vasculaire cérébrale, et la neurosyphilis parenchymateuse qui comprend la paralysie générale, le tabès et les gommages cérébrales.

La *méningite aiguë* est contemporaine de la phase secondaire ; rare, elle survient en moyenne pendant la première année d'évolution [84]. Elle associe signes méningés (céphalées, nausées, vomissements, raideur de nuque) et le plus souvent signes basilaires témoignant d'une atteinte du tronc cérébral. Les paires crâniennes les plus fréquemment atteintes sont le VII (23 %), le VIII (23 %), le II (15 %), le III (12 %) et le VI (12 %) [84]. Plus rarement sont observées méningoencéphalite, convulsions, hypertension intracrânienne [43]. La méningite chronique survient de 3 à 10 ans après l'infection ; elle est marquée par des signes d'atteinte des nerfs crâniens et d'hypertension intracrânienne.

La *syphilis vasculaire cérébrale* survient en moyenne entre 1 et 5 ans après la syphilis primaire [84]. C'est une endartérite oblitérante des vaisseaux cérébraux. Elle se manifeste par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques : hémiplegie, aphasie, convulsions, altération des réflexes pupillaires. On en rapproche l'atteinte médullaire : méningomyélite syphilitique (paraplégie spastique progressive), syphilis vasculaire spinale (paraplégie brutale).

La *paralysie générale* survient en moyenne entre 10 et 15 ans après la syphilis primaire [84]. Elle est dominée par des troubles des fonctions supérieures d'apparition progressive et de gravité croissante : défaut de concentration, troubles de mémoire, insomnie, irritabilité, altération des capacités intellectuelles. L'évolution se fait vers une démence. Le tableau s'enrichit de manifestations psychiatriques (agitation, hallucinations, dépression, délire mégalomane, accès paranoïaques) et neurologiques (abolition des réflexes ostéotendineux, signe d'Argyll Robertson avec anisocorie, myosis, abolition des photomoteurs, dysarthrie, troubles de la prononciation et de l'écriture, tremblements, convulsions). L'évolution spontanée se fait vers la mort dans les 5 ans chez 90 % des patients.

Le *tabès ou ataxie locomotrice* progressive survient en moyenne entre 15 à 20 ans après la syphilis primaire [84]. Elle est la conséquence

d'une sclérose des cordons postérieurs de la moelle. Elle se manifeste par les signes suivants : anomalies pupillaires, perte des réflexes achilléens et rotuliens, douleurs fulgurantes, signe de Romberg, signe d'Argyll Robertson, troubles de la sensibilité profonde (diapason, sens de position des orteils), ataxie, troubles vésicaux, paresthésies, atrophie optique, incontinence fécale, troubles de la sensibilité superficielle (douleur, toucher), troubles neurotrophiques avec arthropathies de Charcot et maux perforants plantaires.

Les *gommages du système nerveux central* sont rares et se manifestent par un syndrome tumoral.

Uvéite, rétinite et névrite optique peuvent apparaître isolément ou en association avec une méningite aiguë ou chronique alors que l'atrophie optique apparaît plus souvent chez les patients atteints de tabès. Sur une série de 20 cas d'uvéite postérieure syphilitique (choriorétinite, vascularite rétinienne, panuvéite, rétinite nécrosante, neurorétinite), 50 % des patients ont une méningite syphilitique [89].

Avant l'ère de l'antibiothérapie, paralysie générale et tabès étaient les formes le plus fréquemment observées. Certains auteurs ont noté, depuis l'apparition de l'antibiothérapie, une plus grande fréquence des formes frustes et de la syphilis vasculaire cérébrale et méningée alors que tabès et paralysie générale semblent aussi fréquents [35]. En 1972, Hooshmand et al ont publié 241 cas de neurosyphilis diagnostiqués en Virginie (États-Unis) entre 1965 et 1970 ; l'examen neurologique est anormal chez 75 % des patients mais ces anomalies sont le plus souvent non caractéristiques : aréflexie ostéotendineuse rotulienne (66 %), anomalies pupillaires (44 %), troubles sensitifs profonds (33 %), rétinopathie (12 %) [35]. Les auteurs concluaient que ces formes atypiques étaient le résultat d'une exposition antérieure à une antibiothérapie inadaptée.

Dans le LCR, on observe une hypercellularité variable, en règle modérée (souvent inférieure à 10 éléments/mm<sup>3</sup>), à prédominance lymphocytaire (60 % des cas) ou de polynucléaires neutrophiles (40 % des cas) ; la présence de nombreux plasmocytes est classique mais rare ; une éosinophilie est exceptionnelle [43]. L'hyperprotéinorachie, observée dans 40 à 45 % des cas, varie de 0,45 à 1 g/L ; une hypergammaglobulinémie de distribution oligoclonale est plus fréquente (environ deux tiers des cas). L'hypoglycorachie est très rare [43].

### SYPHILIS CONGÉNITALE

L'augmentation de la syphilis chez les femmes, toxicomanes notamment, rend compte d'une augmentation de la syphilis congénitale aux États-Unis. La syphilis congénitale est la conséquence du passage transplacentaire de *Treponema pallidum*, passage qui devient possible pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Le risque de contamination fœtale est d'autant plus important que la syphilis maternelle est récente et que l'on approche de l'accouchement. Le risque est considéré comme nul avant la neuvième semaine de gestation (11<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée) et en cas de syphilis tardive de plus de 8 ans d'évolution. En cas de syphilis symptomatique récente maternelle, la mortalité (in utero, néonatale) est de 50 %, et parmi les nouveau-nés, 50 % font une syphilis congénitale symptomatique et 25 % se séronegativent. En cas de syphilis latente récente maternelle, la mortalité est de 20 % et parmi les nouveau-nés, on observe 40 % de syphilis congénitale et 20 % de prématurité. En cas de syphilis tardive maternelle, la mortalité est nulle mais on observe quand même 10 % de prématurité et 10 % de syphilis congénitale, le risque diminuant progressivement pour devenir négligeable après la huitième année d'évolution. On distingue la syphilis congénitale précoce, la syphilis congénitale tardive, la syphilis fœtale et les stigmates, lésions séquellaires [62]. Dans une étude portant sur 694 cas de syphilis congénitale, 87 % des nouveau-nés étaient asymptomatiques à la naissance [74].

### ■ Syphilis congénitale précoce

La syphilis congénitale précoce se révèle de la naissance à 2 ans, 80 % des cas étant diagnostiqués avant l'âge de 1 an. C'est

l'équivalent congénital de la syphilis secondaire ; elle associe de la même manière, signes cutanéomuqueux, osseux, méningés et atteintes viscérales diverses. L'atteinte cutanéomuqueuse, la plus fréquente, ressemble à celle de la syphilis secondaire : roséole, syphilides papuleuses, plaques muqueuses, périonyxis. Plus particuliers sont le pemphigus palmoplantaire, les bulles sous-cornées palmoplantaires (riches en tréponèmes) et la rhinite croûteuse, intense, bilatérale, précédant l'apparition de l'éruption cutanée, riche en tréponèmes et très destructrice à l'origine de séquelles importantes.

L'atteinte osseuse associe ostéochondrite des os longs, le plus souvent latente, fréquente dès la naissance et de découverte radiologique, et périostite, plus rare et plus tardive. L'image radiologique de l'ostéochondrite épiphysaire est caractéristique : épaissement et densification de la ligne épiphysaire, hypodensité de la zone sous-jacente (aspect bande foncée/bande claire). L'image radiologique de la périostite montre un épaissement périosté parfois pluristratifié visible sur les tibias, clavicules, et os du crâne. Ces anomalies osseuses sont spontanément résolutes avant 1 an.

L'hépatosplénomégalie est fréquente et précoce comme les adénopathies ; elle peut s'associer à une hépatite plutôt cholestatique, et à une pancytopenie.

L'atteinte méningée est fréquente et rarement symptomatique, dépistée par la ponction lombaire systématique.

Plus rarement, on peut observer une atteinte rénale (glomérulopathie), pulmonaire, oculaire ou génitale.

### ■ Syphilis congénitale tardive

La syphilis congénitale tardive se révèle après l'âge de 2 ans. C'est l'équivalent congénital de la syphilis tertiaire ; 40 % des formes sont symptomatiques et 60 % asymptomatiques dépistées par un sériodiagnostic des tréponématoses. Les lésions oculaires sont fréquentes à type de kératite, iridocyclite, chorioretinite et pouvant évoluer en l'absence de traitement vers la cécité. Les manifestations neurologiques sont dominées par une méningite biologique, la méningite symptomatique étant plus rare ; paralysie générale, tabès, syphilis vasculaire cérébrale et myélite sont exceptionnels. L'atteinte de l'oreille interne, rare et tardive, se traduit par des vertiges et peut se compliquer de surdité. Plus rarement, on observe : gommescutanéomuqueuses, hydarthrose du genou, hépatosplénomégalie, néphrite subaiguë, aortite, pneumonie interstitielle, hémoglobinurie paroxystique a frigore.

### ■ Syphilis fœtale

La syphilis fœtale se révèle dès la naissance ; elle correspond à une forme septicémique. Elle associe hépatosplénomégalie, ostéochondrite, hydrocéphalie, pneumonie interstitielle, pancytopenie, hyperplasie médullaire et l'évolution est habituellement mortelle.

### ■ Stigmates

Les stigmates sont les séquelles des lésions observées au cours de la syphilis congénitale ; les plus caractéristiques sont les rhagades et les anomalies dentaires. La rhinite destructrice se complique de rhagades, nez en « lorgnette », maxillaire court, palais ogival. La périostite se complique de la bosse frontale de Parrot, de l'élargissement claviculaire parasternal d'Higoumenakis, de déformation du tibia en « lame de sabre ». Les gommescutanéomuqueuses peuvent entraîner une perforation palatine. Les anomalies dentaires observées sont les dents de Hutchinson (incisives courtes, à bord libre échanuré) et de Fournier (molaires en dôme). La triade de Hutchinson associe altérations dentaires, kératite interstitielle et surdité.

## SYPHILIS ET INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Du fait de la peur du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), on pouvait espérer une diminution de l'incidence de la syphilis mais il semble qu'il n'en soit rien, du moins aux États-Unis

où la syphilis ne décroît que chez les homosexuels et augmente chez les toxicomanes et les prostituées (cf Épidémiologie). De même, à Nairobi (Kenya), on observe une augmentation de la séropositivité VIH de 6,5 % à 13 %, et de la séroréactivité tréponémique de 2,9 à 5,3 % entre 1989 et 1991 chez des femmes enceintes [86].

La syphilis est un facteur de risque de l'infection par le VIH. Toute ulcération muqueuse génitale, syphilitique ou d'autre origine, favorise la pénétration du VIH. Ainsi, dans une cohorte de 124 prostituées africaines séronégatives suivies prospectivement, la survenue d'une séroconversion VIH chez 83 (67 %) d'entre elles est significativement associée au nombre annuel moyen d'épisodes d'ulcération génitale :  $1,32 \pm 0,55$  parmi les séroconversions versus  $0,48 \pm 0,21$  parmi les séronégatives ( $p < 0,02$ ). De même Cameron et al ont suivi prospectivement 293 Africains séronégatifs qui fréquentent des prostituées infectées, pour 85 % d'entre elles, par le VIH ; la séroconversion VIH survenue chez 24 (8,2 %) d'entre eux est plus fréquente (*risk ratio* : 4,7 ; intervalle de confiance 1,3-17) chez ceux ayant une ulcération génitale pendant l'étude.

Les ulcérations génitales en Afrique favorisent la séroconversion VIH quelle que soit leur cause : chancre mou (étiologie la plus fréquente en Afrique) mais aussi syphilis [28]. L'ulcération génitale facilite la pénétration du VIH par disparition de la barrière muqueuse et/ou par l'afflux local de cellules immunocompétentes qui sont autant de cellules cibles réceptrices pour le VIH.

La relation syphilis-infection par le VIH concerne aussi l'expression sémiologique de la syphilis acquise par un sujet préalablement séropositif pour le VIH. Des cas de neurosyphilis précoce ont d'abord été rapportés [51]. La symptomatologie évoquait celle d'un accident vasculaire cérébral avec hémiparésie, troubles de la conscience, paralysie des paires crâniennes. L'atteinte du système nerveux central était précoce. La neurosyphilis vasculaire cérébrale pourrait même survenir en même temps que le chancre et se compliquer précocement d'une encéphalite syphilitique mortelle. Ces observations sont anecdotiques mais l'infection par le VIH pourrait accélérer l'évolution de la syphilis précoce vers la neurosyphilis. On en rapproche les complications oculaires syphilitiques à type d'iridocyclite, d'uvéite ou de chorioretinite [59]. La neurosyphilis peut survenir après traitement classique de syphilis précoce par la pénicilline [25, 51].

Les mêmes atypies cliniques ont été signalées par les dermatologues : syphilis primaire avec chancre d'inoculation géant nodulaire, ou à type d'ulcération très profonde ; syphilis secondaire dite « maligne » ; kératodermie palmoplantaire isolée ; orchite syphilitique chronique ; syphilides ulcérées ; syphilis tertiaire bénigne gommeuse [7, 29]. La publication de cas épars ne permet pas de conclure que la syphilis cutanée est plus atypique au cours de l'infection par le VIH qu'en dehors. En fait, deux études comparatives prospectives faites à Baltimore et à New York sur respectivement 341 et 51 patients suggèrent que la symptomatologie clinique de la syphilis cutanée chez les patients infectés par le VIH est semblable à celle observée chez les patients séronégatifs pour le VIH [26]. Tout au plus, constate-t-on une tendance vers une plus grande fréquence chez les patients séropositifs des chancres multiples [78] et des chancres persistants lors de la phase secondaire [78] ainsi qu'une prédominance de syphilis secondaire [36]. Toutes les formes « atypiques » observées chez les patients VIH + avaient déjà été décrites par les anciens auteurs.

## Diagnostic biologique

### MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

#### ■ Examen direct

L'examen direct se fait au microscope à fond noir (cf Bactériologie). Il porte sur la sérosité obtenue par raclage du fond du chancre ou de syphilides papuleuses érosives comme celles que l'on trouve dans les plis et la région périnéogénitale, parfois sur la peau. En revanche,



Tableau I. – Causes de fausse positivité des tests tréponémiques et non tréponémiques (d’après [34]).

	Causes infectieuses	Causes non infectieuses
Test non tréponémiques ou réaginaires (VDRL, RPR)	<div>- pneumopathie à pneumocoque, scarlatine, lèpre, donovanose, fièvres récurrentes, endocardite lente, rickettsioses, psittacose, leptospirose, chancre mou, tuberculose, infections à mycoplasmes</div> <div>- trypanosomiase, paludisme</div> <div>- vaccine, varicelle, rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, hépatite virale, infection par le VIH</div>	<div>- grossesse</div> <div>- hépatopathie chronique</div> <div>- cancer en phase terminale</div> <div>- toxicomanie intraveineuse</div> <div>- myélome</div> <div>- âge avancé</div> <div>- connectivite</div> <div>- multitransfusions</div>
Tests tréponémiques (FTA, TPHA)	<div>- maladie de Lyme, leptospiroses, fièvres récurrentes, lèpre</div> <div>- paludisme</div> <div>- mononucléose infectieuse</div>	<div>- lupus érythémateux systémique</div>

TPHA : *Treponema pallidum* haemagglutination assay ; FTA : fluorescent treponemal antibody ; VDRL : venereal disease research laboratory ; RPR : rapid plasma reagin test ; VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

la présence de spirochètes saprophytes de la cavité buccale rend inutile un prélèvement buccal même si les spirochètes saprophytes sont théoriquement distinguables de *Treponema pallidum* car leurs spires sont plus irrégulières, ils sont parfois plus longs, et ont une mobilité moindre que *Treponema pallidum* [34]. Le tréponème peut également être observé en microscopie à contraste de phase. La ponction ganglionnaire n’a plus d’intérêt depuis les progrès de la sérologie. Le fait de répéter cet examen trois fois à 3 jours d’intervalle est inutile si le frottis est lu attentivement par un biologiste d’expérience. L’examen direct au microscope à fond noir est le seul argument du diagnostic dans les circonstances où la sérologie n’est pas contributive : chancre de la syphilis primaire, sécrétions nasales et lésions cutanées érosives de la syphilis congénitale précoce.

L’immunofluorescence à l’aide d’anticorps monoclonaux sur la sérosité du chancre est une alternative utile quand les microscopes à fond noir ne sont pas disponibles. Dans une étude comparative portant sur 128 patients, l’utilisation des anticorps monoclonaux permettait le diagnostic de syphilis primaire dans 73 % des cas contre 79 % pour l’examen au microscope à fond noir et 92 % pour le FTA-abs [76].

■ Sérodiagnostics

Le sérodiagnostic tréponémique est aujourd’hui bien standardisé, simple, peu coûteux et fiable ; il repose sur l’association d’un test non tréponémique (non spécifique) et d’un test tréponémique (spécifique). De nouvelles techniques sont en cours d’investigation.

Tests non tréponémiques

Les tests non tréponémiques ou non spécifiques ou anticardiolipidiques utilisent un antigène cardiolipidique ubiquitaire, présent dans de nombreuses cellules animales ou végétales. Les anticorps anticardiolipides sont dirigés contre un phospholipide libéré par l’endothélium vasculaire au cours de la vascularite syphilitique (et de vascularites d’autres causes) et non pas contre un antigène tréponémique. Les tests utilisés actuellement sont des réactions d’agglutination (ou microflocculation) : VDRL et RPR. Les anciens tests non standardisés (Kahn, Kline, Meinicke) et les tests de déviation du complément (Kolmer, Bordet-Wassermann) ne sont plus utilisés. Les avantages du VDRL et du RPR sont d’être simples, peu onéreux, rapides et de se positiver précocement (dès la quatrième semaine soit dans les 5 à 10 jours qui suivent le chancre) ; un autre avantage est d’obtenir un titre d’anticorps en diluant le sérum du malade ; le titre est l’inverse de la dernière dilution considérée comme positive ; il se chiffre de 1 à 1 024 unités avec raison 2. Il reflète assez fidèlement l’évolution de la maladie (en atteignant un titre maximal en phase secondaire ou latente précoce) et l’ancienneté de la contamination (en diminuant progressivement même en l’absence de traitement jusqu’en phase latente tardive). Surtout la décroissance du titre du VDRL (ou du RPR) quantitatif est le principal critère de surveillance sérologique après traitement. La négativation spontanée du VDRL étant très rare, c’est actuellement le meilleur critère sérologique de guérison d’une

syphilis. La positivité du VDRL peut être si élevée qu’aux dilutions standards, la sérologie apparaît négative, seules les dilutions successives du sérum finissant par faire apparaître cette positivité : c’est le phénomène de zone qui concerne 2 % des syphilis secondaires et serait plus fréquent en cas de grossesse et au cours de l’infection par le VIH. Si le clinicien suspecte une fausse négativité du VDRL (ou du RPR), il doit en informer le laboratoire. L’inconvénient de ces tests est leur manque de spécificité et les causes de faux positifs (titre du VDRL néanmoins rarement supérieur à 8 unités) sont nombreuses (tableau I). Du fait de leur sensibilité et de leur faible coût, les tests non tréponémiques sont utilisés pour le dépistage, leur positivité étant alors confirmée par des tests tréponémiques.

Tests tréponémiques

Les tests tréponémiques ou spécifiques utilisent un antigène tréponémique. Ils sont plus sensibles et plus spécifiques que les tests réaginaires. Le TPHA n’est pas coûteux et est utilisé en routine sauf dans les pays en développement ; en revanche le FTA est cher. Ils se positivent un peu avant les tests réaginaires.

• TPHA

C’est une réaction d’agglutination obtenue en mettant en présence le sérum du malade et un ultrasonat de tréponèmes pâles préalablement fixés sur les hématies de mouton. La présence d’anticorps sériques antitreponémiques forme un complexe qui agglutine les hématies. Les avantages de cette technique sont sa simplicité (kit), sa sensibilité et sa très bonne spécificité. Sauf dans les cinq premiers jours du chancre, un TPHA négatif élimine une syphilis (en dehors d’une erreur matérielle). Un TPHA positif affirme, en dehors de rares fausses positivités (tableau I), une tréponématose récente ou ancienne mais il n’existe pas de corrélation entre le titre des anticorps et l’évolutivité de la maladie. Il existe des variantes du TPHA : *microhaemagglutination assay* (MHA-TP) et *IgM solid phase hemabsorption* (IgM-SPHA) qui permet de détecter les IgM sériques ; il est moins sensible que le 19S-FTA-abs IgM mais il est moins coûteux, automatisable, et utilisable pour le LCR.

• FTA

C’est un test d’immunofluorescence indirecte. Il met en présence le sérum dilué du malade et une suspension de tréponèmes pâles tués, souche Nichols, la réaction étant révélée par l’adjonction d’un sérum animal anti-Ig humaine marqué à la fluorescéine. La lecture se fait au microscope à ultraviolet et nécessite donc un laboratoire bien équipé. La fluorescence des tréponèmes signe la présence dans le sérum du malade d’anticorps spécifiques, mais le FTA simple est considéré comme peu spécifique. Pour augmenter la spécificité de cette technique, il a été mis au point le FTA-abs ; dans un premier temps, le sérum du malade est absorbé sur un ultrasonat de tréponèmes saprophytes de Reiter, ce qui neutralise les anticorps non tréponémiques sources de faux positifs. Les avantages du FTA-abs sont sa précocité (dès la troisième semaine, c’est-à-dire presque

contemporain du chancre), sa grande sensibilité, sa spécificité et la possibilité de dépister des anticorps de classe IgM (intérêt chez le nourrisson né avec une sérologie positive). Les inconvénients sont une technique lourde et son manque d'intérêt pour suivre l'évolution après traitement et diagnostiquer une neurosyphilis, la spécificité et la sensibilité du FTA-abs-LCR étant moins bonnes que le FTA-LCR [40]. En effet, si un titre élevé témoigne certainement d'une infection récente et donc d'une maladie active, en revanche la décroissance du titre des anticorps ne permet pas de juger de la réussite ou de l'échec du traitement.

Le FTA-IgM est peut-être un marqueur de syphilis évolutive mais pas de syphilis récente [60] ; il est peu sensible et peu spécifique et peut être positif en cas de syphilis tertiaire et négatif en cas de syphilis récente. Le FTA-abs-IgM utilise un sérum fluorescent anti-IgM qui manque de sensibilité et de spécificité. La spécificité est améliorée en purifiant l'IgM sérique par séparation de la fraction 19 S par filtration sur gel ; c'est le 19 S-FTA-abs-IgM, coûteux mais utile dans le diagnostic de syphilis congénitale.

• *Test d'immobilisation du tréponème (TPI) ou test de Nelson*

Il est abandonné ; il nécessite la manipulation de tréponèmes vivants, ne se positive qu'à la fin de la phase primaire, et ne permet pas de juger de l'échec ou de l'efficacité du traitement.

Autres sérodiagnostics

• « *Enzyme-linked immunosorbent assay* » (Elisa)

Il utilise un ultrasonat de tréponème pâle (TP-Elisa) ou un antigène flagellaire de tréponème Reiter. Il met en présence l'antigène avec successivement le sérum à tester puis des anticorps antiglobulines liés à une enzyme, enfin le substrat de l'enzyme permettant d'obtenir un changement de couleur en cas de positivité. Il a de nombreux avantages : sensibilité et spécificité équivalentes à celles du FTA, possibilité de détecter les IgM, applicable sur le LCR, automatisable, peu coûteux et quantitatif (intensité de lecture photométrique). La sensibilité du test Elisa est de 93 % si l'on utilise un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de 47 kDa, de 79 % si l'anticorps est dirigé contre l'antigène 42 kDa, et de 97 % si l'on combine les deux techniques ; la spécificité est de 99,5 % si l'on utilise la première technique, de 98,8 % pour la deuxième technique et de 98,4 % si les deux techniques sont associées [37].

• *Tests rapides*

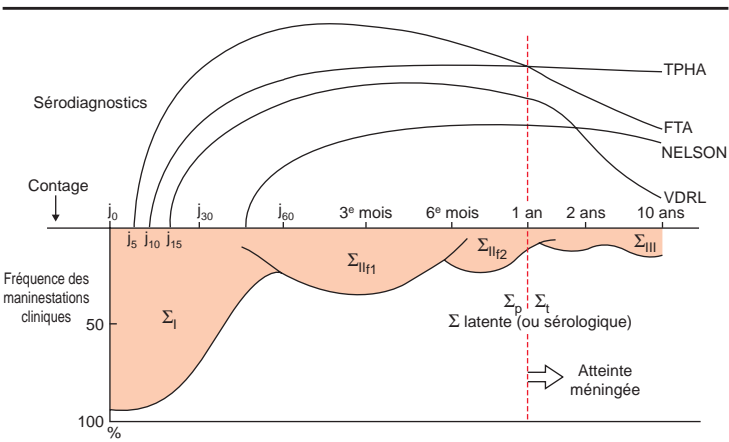
Ils utilisent des particules de polystyrène ou de latex recouvertes d'antigènes tréponémiques recombinants (*card test*, *syphilis fast*). Ils sont en développement.

• *Western blot*

La technique d'immunoblot, courante dans le diagnostic des rétroviroses, a été appliquée à celui de la syphilis. Dans une étude comparative, la sensibilité du western blot égale 93,8 % et la spécificité 100 % contre respectivement 91,7 % et 92 % avec le FTA-abs ; le test était considéré comme positif en présence d'une réaction vis-à-vis de trois parmi quatre antigènes majeurs de *Treponema pallidum* de 15, 17, 44 et 47 kDa. L'antigène TpN15 semble le plus sensible et spécifique [3]. Le fractionnement des anticorps IgM et IgG est possible. Cette technique a été appliquée au sang fœtal pour le diagnostic de la syphilis congénitale : la réactivité des IgM vis-à-vis de l'antigène de 47 kDa apparaît comme un nouveau marqueur biologique de syphilis congénitale [80].

■ *Réaction d'amplification génomique*

De nouveaux tests utilisant la réaction de polymérase en chaîne (PCR) sont prometteurs. Ils permettent de mettre en évidence des fragments d'ADN de *Treponema pallidum* dans des liquides biologiques, mais ne sont pas de pratique courante. La PCR s'est ainsi avérée d'une sensibilité égale à 100 % pour la détection d'une syphilis congénitale quand le prélèvement porte sur le liquide amniotique mais la sensibilité est moindre sur le sérum ou le LCR.



9 Évolution des syphilis non traitées. Σ : syphilis ; I : primaire ; II : secondaire ; II<sub>f1</sub> : secondaire de première floraison ; II<sub>f2</sub> : secondaire de deuxième floraison ; III : tertiaire ; p : précoce ; t : tardive ; j0 : premier jour du chancre ; TPHA : *Treponema pallidum* haemagglutination assay ; FTA : fluorescent treponemal antibody ; VDRL : venereal disease research laboratory.

Tableau II. – Interprétation schématique de la sérologie standard *Treponema pallidum* haemagglutination assay (TPHA)-venereal disease research laboratory (VDRL).

Réactions	Interprétation
TPHA - VDRL -	- absence de tréponématose - syphilis en incubation - syphilis primaire dans les 5 à 10 premiers jours du chancre - syphilis guérie traitée précocement
TPHA - VDRL ++ à +++	- faux positif (cf tableau I)
TPHA + VDRL -	- séquelle sérologique d'une tréponématose non vénérienne - syphilis a priori guérie - syphilis tertiaire (rare)
TPHA + VDRL + à +++ (ou titre élevé d'anticorps)	- tréponématose non vénérienne (zone d'endémie) ou vénérienne, traitée ou non, guérie ou non

VDRL- : < 1 unité ; VDRL+ : 1 unité ; VDRL++ : 1 unité ; VDRL+++ : > 1 unité.

Les PCR multiplex, permettant la détection à la fois de *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* et herpes simplex virus type 2 sur un seul prélèvement, sont de plus en plus utilisées. La sensibilité de la PCR est meilleure que celle du microscope à fond noir [68].

■ *Histologie*

L'histologie de la syphilis est peu spécifique. L'image la plus caractéristique de la syphilis secondaire associe un infiltrat inflammatoire plus ou moins dense du derme où prédominent les lymphocytes et les plasmocytes avec atteinte des vaisseaux ; l'atteinte épidermique la plus fréquente est l'exocytose [69]. La technique de Whartin-Starry peut permettre la mise en évidence de spirochètes dans la lésion cutanée (coloration argentique).

DIAGNOSTIC POSITIF

■ *Syphilis commune*

La conjonction d'un test tréponémique (TPHA ou FTA) et non tréponémique (VDRL) est suffisante dans la grande majorité des cas pour affirmer ou éliminer le diagnostic de syphilis. La chronologie de la séroconversion et la séropositivité aux différents stades sont dessinées (fig 9). L'interprétation schématique des sérologies standards figure au tableau II.

Le diagnostic de la syphilis primaire repose sur l'examen direct. Le FTA se positive en premier ; le FTA-IgM sérique est beaucoup moins

sensible que le FTA. Le VDRL se positive le plus souvent après le TPHA mais pas toujours. En l'absence de traitement, le titre des anticorps augmente rapidement et ces réactions sont positives durant toute la période secondaire. Dans la syphilis latente précoce, TPHA, FTA et VDRL restent positifs ; les deux premiers seront positifs dans la syphilis latente tardive et dans la syphilis tertiaire alors que le VDRL se négative spontanément dans un quart des cas, la positivité persistante du TPHA et du FTA contrastant avec la tendance spontanée à la négativation du VDRL.

La négativation du VDRL dépend de la précocité du traitement ; dans la syphilis précoce, la négativation peut être obtenue ; dans la syphilis tardive, la négativation est plus aléatoire ; la surveillance thérapeutique se fait sur la décroissance du titre du VDRL mais la persistance d'une sérologie positive ne doit pas être interprétée comme un échec. Le TPHA se négative rarement, même en cas de traitement très précoce.

### ■ Neurosyphilis

Le diagnostic de la neurosyphilis repose sur la clinique et les résultats de la ponction lombaire et des sérodiagnostics dans le sang et le LCR.

Avant l'ère des antibiotiques, une neurosyphilis asymptomatique, diagnostiquée par la positivité du VDRL dans le LCR, était présente chez 6 à 10 % des patients avec syphilis latente tardive [27].

Au cours de la neurosyphilis, TPHA et FTA sont presque toujours positifs dans le sang alors que le VDRL peut être exceptionnellement négatif dans les syphilis très anciennes. Dans le LCR, le VDRL est considéré comme très spécifique mais peu sensible, sa sensibilité variant de 27 % à 70 % selon les études [15, 56]. On admet que le VDRL-LCR est négatif chez 30 à 50 % des patients ayant une neurosyphilis active symptomatique. Il est toujours négatif quand le VDRL dans le sang est négatif [32]. Le manque de sensibilité du VDRL dans le LCR a conduit certains auteurs à remettre en cause l'intérêt de ce test pour éliminer une neurosyphilis. Même en cas de forte positivité du VDRL dans le sérum, le VDRL n'est faussement positif dans le LCR que si ce dernier a été contaminé par une quantité importante de sang lors de la ponction lombaire. Ainsi, un VDRL positif dans le LCR est suffisant pour porter le diagnostic de neurosyphilis mais un test négatif n'élimine pas ce diagnostic [34].

Le manque de sensibilité du VDRL dans le LCR en cas de neurosyphilis a conduit à étudier d'autres techniques sérologiques [52]. Le FTA apparaît très spécifique puisqu'il est positif chez un sur 177 patients non syphilitiques testés par Jaffe [40]. Surtout ce test est considéré comme plus sensible que le VDRL, positif chez 16 sur 18 patients avec neurosyphilis symptomatique contre quatre positivités sur 18 pour le VDRL. En revanche, en cas de positivité du FTA dans le sérum, le LCR peut apparaître faussement positif du fait d'une contamination du LCR par une quantité de sang si infime que celle-ci n'apparaît pas à la vue [16]. TPHA-LCR, MHA-LCR, et FTA-LCR sont considérés comme étant de sensibilité et de spécificité égales ; leur négativité permet donc d'éliminer une neurosyphilis. En revanche, la positivité de ces tests dans le LCR chez un patient syphilitique sans évidence clinique de neurosyphilis reste de nos jours ininterprétable. De même le calcul des index IgG et TPHA, censés refléter la production locale d'anticorps plutôt qu'une simple transsudation du sang vers le LCR, est complexe et sujet à caution.

La présence de *Treponema pallidum* dans le LCR (par inoculation au lapin) n'est pas forcément un meilleur critère car l'invasion du système nerveux central par *Treponema pallidum* ne signifie pas nécessairement neurosyphilis. Pour Lukehart, le diagnostic de neurosyphilis repose sur la présence de deux des trois anomalies suivantes dans le LCR : hyperprotéinorachie (> 0,4 g/L), pléiocytose (> 5 cellules/mm<sup>3</sup>), positivité du VDRL [56] ; mais chez quatre des 12 patients qui ont *Treponema pallidum* dans le LCR, le LCR est par ailleurs normal.

Pour Rolfs [75], 24 % des patients (32/131) ayant une syphilis précoce (primaire ou secondaire) ont *Treponema pallidum* dans le LCR détectable par PCR ou par inoculation au lapin, sans différence significative entre les patients VIH+ et VIH- et sans que cette

détection soit corrélée avec une plus grande fréquence d'échec thérapeutique. De plus, la persistance de *Treponema pallidum* après traitement n'est pas non plus indicatrice d'une mauvaise réponse thérapeutique.

L'activité de la neurosyphilis est habituellement évaluée sur la protéinorachie et la cellularité du LCR qui sont inconstantes. Quarante-neuf pour cent des 241 patients ayant une neurosyphilis, étudiés par Hooshmand, ont une hyperprotéinorachie et 31 % seulement une hypercellularité [35]. Six (46 %) des 13 patients ayant une neurosyphilis étudiée par Luger ont plus de 10 cellules/mm<sup>3</sup> dans le LCR, contre 22 % des patients ayant une syphilis sans aucun signe clinique ou biologique de neurosyphilis [54].

Sous traitement, une normalisation progressive et lente de la pléiocytose et de l'hyperalbuminorachie est observée ; la pléiocytose disparaissant plus rapidement que l'hyperalbuminorachie ; 80 % des patients à 6 mois et 90 % des patients à 12 mois voient une normalisation de la cellularité du LCR [14]. L'absence de normalisation à 2 ans est un critère d'échec thérapeutique. L'albuminorachie doit également se normaliser complètement à 2 ans [52]. Ces schémas reposent sur des études déjà anciennes [14]. Il semble également, d'après l'étude de Marra, que la protéinorachie et la cellularité du LCR se normalisent plus lentement chez les patients VIH positifs [58] bien que dans ce cas les anomalies du LCR puissent être dues aussi à l'infection VIH elle-même. La réaugmentation est un critère d'échec thérapeutique sauf au tout début du traitement où elle peut être considérée comme une réaction d'Herxheimer biologique, d'où l'intérêt de ne pas contrôler trop tôt le LCR (une ponction lombaire à 6 semaines semble raisonnable).

### ■ Syphilis congénitale

Le CDC classe la syphilis congénitale en trois catégories : confirmée, compatible, et incompatible [8].

La confirmation de la syphilis congénitale repose sur l'identification de *Treponema pallidum* par examen au microscope à fond noir ou à l'aide d'anticorps monoclonaux par immunofluorescence à partir de lésions cutanées, du cordon ombilical, du placenta ou de matériel autopsique.

La compatibilité avec le diagnostic de syphilis congénitale est certaine quand il existe une des anomalies suivantes :

- positivité de la sérologie syphilitique (tests tréponémiques et non tréponémiques) chez le nouveau-né ;
- positivité des tests tréponémiques et non tréponémiques chez un enfant dont la mère a eu une syphilis insuffisamment traitée pendant la grossesse ;
- positivité du VDRL dans le LCR ;
- positivité de la sérologie syphilitique chez un enfant ayant par ailleurs l'un quelconque des signes suivants : rhinite, condyloma lata, ostéite, périostite ou ostéochondrite, ascite, lésions cutanéomuqueuses, hépatite, hépatomégalie, splénomégalie, syndrome néphrotique, syndrome néphritique, anémie hémolytique ;

– ascension d'au moins 4 fois du titre du VDRL ou du RPR à 3 mois d'intervalle associée à la positivité du FTA-abs ou du MHA-TP ;

– absence de négativation des tests tréponémiques et non tréponémiques au sixième mois.

Le diagnostic de syphilis congénitale est considéré comme improbable dans les circonstances suivantes :

- négativité de la sérologie syphilitique ;
- négativation des tests tréponémiques en 6 mois ;
- absence de symptôme chez un enfant dont la mère, traitée pour une syphilis pendant la grossesse, a eu une diminution d'au moins 4 fois du titre de la sérologie non tréponémique et dont le titre de la sérologie est aussi inférieur à au moins 4 fois celui de la mère.

Le diagnostic de la syphilis congénitale peut aussi bénéficier de la recherche d'IgM sur le sang du cordon car celles-ci ne passent pas la



barrière placentaire et leur présence témoigne donc d'une contamination de l'enfant ; mais des faux négatifs sont possibles si la contamination est survenue tard dans la gestation de même que des faux positifs en cas de contamination par le sang maternel pendant l'accouchement ou de présence de facteur rhumatoïde [61]. Le diagnostic de la syphilis congénitale est facilité par de nouvelles techniques diagnostiques ; la technique de la PCR appliquée au sérum, au LCR et au liquide amniotique et l'étude en western blot des IgM du sérum et du LCR de nouveau-nés avec syphilis congénitale semblent prometteuses [62, 80].

### ■ Syphilis au cours de l'infection par le VIH

Au cours de l'infection par le VIH, certains patients avec syphilis secondaire ont une sérologie négative ou une ascension retardée des anticorps [29]. Au contraire parfois, la réponse anticorps apparaît plus importante ; dans les études de Baltimore et de New York, les patients infectés par le VIH ayant une syphilis secondaire ont des taux significativement plus élevés des tests non tréponémiques comparativement aux patients séronégatifs pour le VIH [26, 75]. En cas de VDRL négatif, la possibilité d'un phénomène de zone doit être considérée. Ailleurs, la réponse anticorps ne paraît pas modifiée ni dans le temps, ni dans son intensité, par l'infection par le VIH [34]. Ces différences, apparemment contradictoires, ne sont peut-être que le reflet de l'évolution de la réponse immunitaire au cours de l'infection par le VIH ; les patients ayant une réponse anticorps retardée ou absente semblent être à un stade avancé de l'infection par le VIH et ceux présentant une réponse anticorps anormalement élevée tendent à être asymptomatiques ou à un stade moins avancé de l'infection par le VIH [34].

Les patients infectés par le VIH ont plus fréquemment une fausse positivité des anticorps anticardiolipidiques probablement du fait de l'activation polyclonale des lymphocytes B propre à l'infection par le VIH [42]. Cette réaction peut positiver les tests non tréponémiques comme le VDRL [18]. Mais cette fausse positivité n'est pas assez fréquente pour remettre en cause l'intérêt de ces tests dans le diagnostic (en conjonction avec les tests tréponémiques) et le suivi thérapeutique. D'autres études ont montré qu'il existait une tendance accrue à la perte de la réactivité tréponémique (TPHA, MHA-TP, FTA-abs) chez les patients infectés par le VIH [31, 42, 49] ; cette perte ne semble pas corrélée au degré d'immunodépression [26, 42].

### ■ Sérologie tréponémique positive

Cette situation est courante dans les pays d'endémie de tréponématoses non vénériennes ; aucun test (pas même le test de Nelson) ne permet de différencier syphilis et pian, bejel ou pinta. En cas de découverte fortuite d'une sérologie tréponémique positive (positivité du TPHA et/ou du FTA) et en l'absence d'antécédents indiscutables, l'hypothèse la plus défavorable au patient doit être envisagée : syphilis plutôt que tréponématose non vénérienne, tardive plutôt que précoce. Seule la certitude d'un traitement efficace et d'un suivi sérologique régulier justifie l'abstention thérapeutique. La négativité du VDRL et du FTA-IgM plaide en faveur de l'absence d'évolutivité d'une syphilis sérologique mais n'est pas un argument formel.

## Diagnostic différentiel

Au stade de chancre génital, c'est discuter les autres causes d'ulcérations génitales : néoplasiques, caustiques, infectieuses et générales (maladie de Behçet, toxidermies). En France, les principales maladies sexuellement transmissibles à l'origine d'une ulcération génitale sont l'herpès génital et le chancre mou. Une étude microbiologique menée à Paris, entre novembre 1986 et juin 1987, chez 75 hommes consultant pour une ulcération génitale, a montré que celle-ci était due au chancre mou chez 18 patients (24 %), à l'herpès chez 19 (25 %) et à la syphilis chez 19 (25 %) ; aucun agent pathogène n'était isolé chez 19 (25 %) et aucun cas de maladie de Nicolas-Favre n'était diagnostiqué. La prépondérance de ces trois

étiologies principales reflète la situation mondiale avec une place plus importante pour le chancre mou dans les pays tropicaux, et pour l'herpès dans les pays occidentaux. L'absence de corrélation entre les signes cliniques et les trois étiologies principales des ulcérations génitales explique que le diagnostic précis de celles-ci ne peut se faire sans l'apport des examens complémentaires [44, 72]. Seule une adénopathie inguinale à type de bubon est très évocatrice de chancre mou, le bubon n'étant pas habituellement associé à une ulcération syphilitique ou herpétique [72].

Le chancre mou s'en distingue par la notion de contagion auprès d'une population exposée (prostitution, séjour en pays tropical), la durée d'incubation courte (< 7 jours), les caractères du chancre (non induré, sale, multiple, douloureux), et l'association à une adénopathie inguinale unilatérale très inflammatoire fistulisant à la peau en un seul pertuis. Chancre mou et syphilis peuvent être associés (chancre mixte).

L'herpès génital réalise une exulcération douloureuse postvésiculeuse regroupée en bouquet, la notion de poussée antérieure est un argument supplémentaire du diagnostic.

La donovanose (ou granulome inguinal) est surtout observée dans certains pays tropicaux et peut se rencontrer en France chez les voyageurs.

L'ulcération de la maladie de Nicolas-Favre passe le plus souvent inaperçue et le diagnostic est habituellement évoqué devant une adénopathie inguinale inflammatoire fistulisant à la peau en « pomme d'arrosoir ».

Au stade d'éruption cutanée, le grand polymorphisme clinique de la syphilis secondaire explique que ce diagnostic doit être évoqué systématiquement devant toute éruption cutanée, notamment si la lésion élémentaire est une papule. Les principaux diagnostics différentiels d'une éruption papuleuse diffuse sont les exanthèmes viraux, les toxidermies, certaines formes de psoriasis, le lichen plan et les hématoxidermies. La variabilité de l'image histologique explique que les diagnostics histologiques discutés soient l'eczéma, le psoriasis, le lichen plan, l'érythème polymorphe, une toxidermie, une hématoxidermie [69].

Le polymorphisme clinique de la syphilis neurologique peut faire discuter de très nombreux diagnostics dont toutes les causes de démences, d'accidents vasculaires cérébraux, de myélite. Le signe d'Argyll Robertson n'est pas spécifique ; il correspond à une atteinte du noyau d'Edinger-Westphal et peut être rencontré au cours d'autres maladies comme la sarcoïdose, la sclérose en plaques, le diabète ou la maladie de Lyme [13].

Sur le plan biologique, les anomalies du LCR peuvent faire discuter les méningites virales, la sclérose en plaques, la sarcoïdose, la maladie de Behçet en cas de plasmocytose, les méningonévrites virales, la panencéphalite sclérosante subaiguë, la trypanosomiase africaine et certaines tumeurs malignes en cas d'hypergammaglobulinorachie de distribution oligoclonale [43].

## Traitement

Le but du traitement est de prévenir la transmission et d'éviter l'apparition des complications tardives de la syphilis. Compte tenu du temps de division du tréponème (de 33 h en cas de syphilis précoce à plusieurs jours dans les syphilis tardives), les schémas thérapeutiques doivent assurer un taux tréponémicide pendant 10 jours (syphilis précoce) et jusqu'à 30 jours (syphilis tardive) pour offrir toutes les garanties [34]. Seules les formes retard de pénicilline en traitement-minute ou les traitements longs par cyclines ou macrolides permettent d'obtenir de tels taux pendant une durée suffisante. Le traitement des syphilis tardives est plus difficile. Les raisons en sont le petit nombre de germes, leur division lente, la modestie de la réaction inflammatoire, le caractère plus immunitaire qu'infectieux des lésions et la difficulté d'accès de la pénicilline aux organes cibles.

Un autre impératif propre aux maladies sexuellement transmissibles est de briser la chaîne de contamination. Ceci justifie le dépistage et

le traitement des partenaires sexuels, et la prescription d'un traitement rapidement et sûrement efficace. C'est l'avantage du traitement-minute, par la benzathine-pénicilline.

Le traitement d'une infection associée par *Chlamydia trachomatis* doit être d'indication large si la recherche de *Chlamydia trachomatis* par une méthode fiable est impossible.

### DIFFÉRENTS TRAITEMENTS POSSIBLES

Faute de pouvoir cultiver *Treponema pallidum*, l'efficacité des différents antibiotiques est évaluée chez le lapin (orchite expérimentale) et chez l'homme sur la clinique (absence de rechutes) et la sérologie (mise en évidence d'une séroréversion). Dans tous les cas, un suivi prolongé des patients est nécessaire et les résultats peuvent être faussés par la possibilité de réinfections. Seul un nombre limité d'études répond à ces critères et a permis de juger de l'efficacité des différents traitements. Les experts français et internationaux de l'OMS et des CDC s'en tiennent habituellement aux schémas classiques à base de pénicilline et accessoirement de cyclines [2, 9].

#### ■ Pénicilline

C'est le traitement de choix de la syphilis, car il est facile, possible en traitement-minute, peu onéreux et efficace. Aucun autre antibiotique n'a montré une efficacité similaire et n'a été évalué par l'étude d'un nombre aussi important de patients. Aucune résistance du tréponème à la pénicilline n'a été rapportée même si un plasmide a été identifié [67]. Une souche résistante à l'érythromycine a été isolée. Sur les modèles animaux, les concentrations sériques tréponémicides sont de 0,1 µg/mL mais des concentrations inférieures sont tout aussi efficaces à condition d'être maintenues pendant de longues périodes. Ainsi, le traitement de la syphilis précoce repose sur des doses faibles de pénicilline assurant une concentration sérique de pénicilline supérieure à 0,018 µg/mL pendant 7 à 10 jours, sans interruption de plus de 24 heures du traitement [34]. La même concentration serait nécessaire dans le LCR en cas de neurosyphilis. La pénicilline G aqueuse donne des taux sériques supérieurs à 0,018 µg/mL pendant quelques heures, la pénicilline G procainée ou la bénythamine-pénicilline (Biclinocilline®) pendant 24 heures, et la benzathine-pénicilline (Extencilline®) durant 3 semaines. De tels taux sont loin d'être atteints dans le LCR avec la benzathine-pénicilline, même en répétant les injections [19].

L'utilisation systématique de la pénicilline est cependant limitée par ses contre-indications d'ordre allergique. La plus fréquente d'entre elles est l'urticaire survenant chez 5/1 000 patients [5] ; 51 % des réactions d'intolérance surviennent dans les 24 premières heures. En fait, les accidents mortels sont exceptionnels (1/100 000) [79], et en cas d'allergie à la pénicilline, un nouvel accident allergique ne surviendrait que dans 10 % des cas de réintroduction [5]. L'allergie à la pénicilline, présente chez 6,6 % des patients [79], nécessite le recours à une autre antibiothérapie ou à une désensibilisation à la pénicilline selon des protocoles bien établis.

Dans la syphilis récente, l'OMS et le CDC recommandent une injection intramusculaire unique de 2,4 millions d'unités de benzathine-pénicilline (Extencilline®). Des rechutes ont été rapportées [65] ainsi qu'une mauvaise réponse sérologique. Pour Schroeter, le taux de retraitement, cumulant échecs thérapeutiques et réinfections est, avec ce régime, de 5,1 % à 1 an et de 12 % à 2 ans [83]. Les échecs cliniques et sérologiques rapportés avec une injection unique expliquent l'attitude de certains auteurs qui recommandent deux injections intramusculaires à 1 semaine d'intervalle plutôt qu'une seule [22]. En pratique, la possibilité d'échecs justifie non pas l'abandon de l'injection unique d'Extencilline® mais seulement la nécessité d'une surveillance. Aucun autre schéma thérapeutique ne paraît justifié. Les cures de 15 jours de pénicilline sous forme d'une association de bénythamine-pénicilline et de pénicilline G (Biclinocilline®) n'ont jamais démontré une efficacité supérieure. Les Britanniques utilisent encore la procaine-pénicilline G, 1,8 g IM/j pendant 20 jours [24] car ils ne disposent pas de benzathine-pénicilline.

En cas de syphilis latente tardive ou tertiaire (en dehors de la neurosyphilis), l'OMS et le CDC recommandent trois injections de 2,4 millions d'unités de benzathine-pénicilline G à 1 semaine d'intervalle (en dépit de l'absence d'études aussi larges que pour la syphilis récente) mais les modalités précises d'administration de la pénicilline pendant cette période restent controversées (cf Stratégie thérapeutique).

En cas de neurosyphilis, le traitement par la benzathine-pénicilline était recommandé par le CDC jusqu'en 1986 ; il a pour inconvénient majeur de ne pas donner de taux tréponémicides dans le LCR et des échecs cliniques, rares, sont rapportés [65]. Une neurosyphilis asymptomatique est rarement exclue par la pratique systématique d'une ponction lombaire devant toute syphilis tardive (cf Syphilis latente). Le traitement de la neurosyphilis est de 4 millions d'unités intraveineuses de pénicilline G aqueuse toutes les 4 heures durant 14 jours [84]. La réponse clinique est habituellement favorable, puisque la guérison est obtenue dans 50 à 98 % des cas selon la gravité de l'atteinte neurologique initiale. Le CDC recommande également l'association de 2 à 4 millions de pénicilline-procaïne intramusculaire avec 2 g de probénécide oral pendant 14 jours ; en dépit de résultats récents suggérant que ce traitement ne permet pas d'obtenir des taux tréponémicides dans le LCR, aucun échec n'a été encore rapporté. D'autres thérapeutiques, administrables par voie orale, sont évaluées. Ainsi l'amoxicilline, à la posologie de 6 g/j en trois prises quotidiennes en association avec le probénécide à la dose de 1 g/j en deux prises quotidiennes, obtient dans le LCR des concentrations supérieures à la concentration tréponémicide minimale chez les 17 patients testés [64]. Ce schéma thérapeutique pendant 14 jours a aussi été recommandé par Tramont en cas de syphilis au cours de l'infection par le VIH. Il a l'énorme inconvénient de prises multiples ne favorisant pas l'observance au traitement.

#### ■ Antibiotiques autres que la pénicilline

##### Cyclines

Elles représentent l'alternative de choix en cas d'allergie à la pénicilline. Le chlorhydrate de tétracycline (tétracycline base) est la forme de cycline dont l'efficacité a été la mieux étudiée dans le traitement de la syphilis précoce [41]. Les taux de retraitement à 1 et 2 ans sont respectivement de l'ordre de 9 et 12 %, comparables à ceux obtenus avec l'Extencilline®, après correction des réinfections [72]. La dose recommandée est de 2 g/j en quatre prises quotidiennes de 500 mg pendant 15 jours (dose cumulée : 30 g) dans la syphilis précoce, et pendant 30 jours (dose cumulée : 60 g) dans la syphilis tardive. Les cyclines de 2<sup>e</sup> génération, dont la doxycycline, sont probablement aussi efficaces que la tétracycline ; même si cette efficacité n'a jamais été validée par l'étude contrôlée de nombreux patients, les comités d'experts conseillent maintenant la doxycycline au même titre que la tétracycline. Un autre avantage de la doxycycline, à côté de ses propriétés pharmacocinétiques classiques, est de pénétrer, en très petite quantité, dans le LCR. Certains auteurs proposent donc d'utiliser la doxycycline à fortes doses (400 mg/j) et pendant une durée prolongée (21 jours) dans le traitement de la neurosyphilis chez les personnes certainement allergiques à la pénicilline. Cette alternative n'est pas recommandée par la majorité des auteurs. L'utilisation des cyclines au cours de la grossesse est contre-indiquée. Dans la syphilis de la femme enceinte, les cyclines ont l'avantage d'un bon passage transplacentaire (contrairement à l'érythromycine), mais pour inconvénient certain d'induire une dyschromie dentaire, surtout en cas de traitement après la 25<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Les comités d'experts préconisent donc la désensibilisation à la pénicilline.

##### Macrolides

Ils n'offrent pas les mêmes garanties que les cyclines ou la pénicilline [41]. Ils ne sont plus indiqués que pour l'OMS en cas d'allergie certaine à la pénicilline et d'impossibilité d'administration des cyclines, chez la femme enceinte ou l'enfant avant la sortie de la deuxième dentition. Le traitement alors recommandé dans la syphilis précoce est l'érythromycine base (ou un de ses sels) à la

posologie de 2 g/j en quatre prises quotidiennes pendant 15 jours (dose cumulée : 30 g). Ils ne sont jamais indiqués en cas d'atteinte neurologique. Avec une telle posologie, le taux de retraitement à 1 an est de 10,9 %<sup>[83]</sup> et des échecs ont été rapportés au cours de l'infection par le VIH et en prévention de la syphilis congénitale. Ces échecs expliquent la préférence accordée par la plupart des experts pour une désensibilisation à la pénicilline chez l'enfant et la femme enceinte allergique à la pénicilline. L'azithromycine (500 mg/j pendant 10 jours) dans une petite étude préliminaire semble efficace dans la syphilis précoce chez des patients VIH séronégatifs<sup>[88]</sup>. D'autres études sont nécessaires.

### ■ Autres antibiotiques

L'intérêt d'un traitement double syphilis-gonococcie explique que les antibiotiques couramment recommandés dans le traitement de la gonococcie, c'est-à-dire la spectinomycine et la ceftriaxone, ont fait l'objet du plus grand nombre d'études.

L'activité tréponémicide de la spectinomycine est probable mais faible. Clark et al ont étudié l'effet de la spectinomycine dans la syphilis expérimentale du lapin à un dosage comparable à celui employé chez l'homme dans la gonococcie ; à la dose unique de 20 mg/kg, il retarde l'apparition de la lésion primaire ou déguise les symptômes de la syphilis précoce. Même un traitement long cumulant des doses de 16 à 32 g se solde par un échec dans 30 % des cas<sup>[41]</sup>. La progression de la résistance du gonocoque à la spectinomycine et sa moindre efficacité conduisent de plus en plus à recommander la ceftriaxone. Celle-ci a fait l'objet d'un plus grand nombre d'études. Elle est citée comme une alternative à la benzathine-pénicilline et aux cyclines dans le traitement de la syphilis précoce des patients allergiques à la pénicilline ; le CDC la recommande alors à la posologie de 250 mg par voie intramusculaire pendant 10 jours sous réserve d'un suivi régulier. Ce schéma a l'inconvénient des injections multiples et du risque d'allergie croisée. À la dose de 3 g en une seule injection intramusculaire, elle est inefficace chez un patient sur cinq. De plus, aucune étude d'un grand nombre de patients n'est disponible. Ainsi, on considère qu'une dose de 250 à 500 mg de ceftriaxone, traitement recommandé de la gonococcie, n'est pas efficace sur une syphilis en incubation. Le chloramphénicol a été utilisé en Inde (Roy, 1963) mais sa toxicité et les échecs de ce traitement dans la syphilis expérimentale du lapin ne font pas des phénicolos un traitement potentiel de la syphilis<sup>[34]</sup>. Les fluoroquinolones sont inefficaces.

Aucune des alternatives à la pénicilline n'a été évaluée comparativement à la pénicilline ou même sur un aussi grand nombre de patients, ce qui conduit à ne pas recommander leur prescription en première intention.

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il existe de nombreux protocoles thérapeutiques, dont deux officiels, établis par des comités d'experts qui constituent une synthèse de l'information disponible et de l'expérience clinique. L'un a été établi par l'OMS en 1991 et l'autre par le CDC en 1993. Les deux se recoupent largement, mais c'est surtout celui du CDC qui est suivi. Le traitement de la syphilis dépend de l'ancienneté de la maladie (syphilis précoce, syphilis tardive), de l'existence d'une atteinte neurologique, voire d'une contre-indication à la pénicilline qui est toujours le traitement de première intention.

Le traitement de la syphilis est variable selon le stade évolutif. La classification recommandée à l'heure actuelle est la suivante :

- syphilis précoce : syphilis primaire et secondaire, syphilis latente de moins de 1 an d'évolution pour le CDC et 2 ans pour l'OMS ;
- syphilis tardive : syphilis tertiaire, neurosyphilis exclue, syphilis latente de plus de 1 an d'évolution pour le CDC et 2 ans pour l'OMS, ou indéterminée ;
- neurosyphilis.

### ■ Syphilis en incubation

Les personnes sexuellement exposées à un patient atteint de syphilis précoce doivent faire un sérodiagnostic. Si le contact a eu lieu dans

les 90 jours précédents, avant la séroconversion attendue, ils doivent être traités comme une syphilis précoce. Au-delà de 90 jours, ce traitement est indiqué chez les patients dont la sérologie est positive ou non disponible. Toute maladie sexuellement transmissible doit conduire à pratiquer un sérodiagnostic de tréponématose. Le traitement-minute d'une gonococcie par la ceftriaxone est considéré comme efficace contre une syphilis en incubation s'il est suivi d'un traitement long par la doxycycline ; le double traitement est de toute façon recommandé du fait de la fréquence des infections associées à *Chlamydia trachomatis*. L'azithromycine (1 g per os dose unique) semble être efficace dans la syphilis en incubation<sup>[33]</sup>.

### ■ Syphilis précoce

Le CDC et l'OMS, recommandent une seule injection de benzathine-pénicilline G de 2,4 millions d'unités intramusculaires (Extencilline®) ; étant donné le volume de la solution à injecter, la moitié de la dose peut être administrée dans chaque fesse mais il est préférable de faire une seule injection en association avec de la Xylocaïne® pour limiter les douleurs locales. Certains auteurs conseillent deux injections de la même dose de benzathine-pénicilline à 1 semaine d'intervalle en cas de syphilis secondaire ou de syphilis latente précoce, voire en cas de syphilis primaire<sup>[22]</sup>. L'OMS recommande aussi la procaine benzylpénicilline aqueuse 1,2 million d'UI par voie intramusculaire pendant 10 jours.

L'alternative recommandée en cas d'allergie à la pénicilline est la doxycycline (200 mg/j) ou la tétracycline (2 g/j) pendant 2 semaines. En cas d'allergie à la pénicilline et de contre-indication aux cyclines, une désensibilisation à la pénicilline est recommandée.

Une ponction lombaire n'est recommandée qu'en cas de manifestations neurologiques ou ophtalmologiques, même chez les patients infectés par le VIH.

### ■ Syphilis tardive (à l'exclusion de la neurosyphilis)

Les experts du CDC recommandent trois injections intramusculaires de 2,4 millions d'unités de benzathine-pénicilline G à 1 semaine d'intervalle. Une allergie à la pénicilline indique la ponction lombaire dont les résultats conditionneront le traitement. En présence d'un LCR normal, l'alternative recommandée est la doxycycline (200 mg/j) ou la tétracycline (2 g/j) pendant 4 semaines. S'il existe une méningite biologique, on traitera comme une neurosyphilis. Les indications de la ponction lombaire sont controversées et ont été discutées précédemment (cf Syphilis latente).

### ■ Neurosyphilis

Elle est clinique ou purement biologique (neurosyphilis latente).

En cas d'atteinte uniquement biologique, contemporaine de la syphilis précoce chez 30 % des patients, les traitements classiques ne doivent pas être remis en cause, même si cette constatation est un argument supplémentaire en faveur de deux injections<sup>[22]</sup> et d'un traitement renforcé en cas d'infection associée par le VIH<sup>[66]</sup>.

En cas de neurosyphilis clinique, le CDC recommande la pénicilline G à la dose de 12 à 24 millions d'unités/j intraveineuses pendant 10 à 14 jours. Simon recommande la pénicilline G à la dose de 24 millions d'unités/j pendant 15 jours<sup>[84]</sup>. Seule la pénicilline G intraveineuse assure avec certitude une concentration tréponémicide dans le LCR et a fait l'objet d'un nombre d'étude important (cf Neurosyphilis). Alternativement, le CDC recommande la pénicilline-procaïne intramusculaire (2-4 millions d'unités) associée au probénécide oral (2 g/j) et d'autres l'amoxicilline (6 g/j) toujours associée au probénécide (1 g/j) pendant 14 jours<sup>[64]</sup>. En cas d'allergie à la pénicilline, il n'existe aucun traitement de rechange idéal. La première chose est de s'assurer que l'allergie à la pénicilline est certaine. Une désensibilisation doit être proposée. La guérison se juge sur la diminution et la disparition de la pléiocytose au sixième mois et à 2 ans.

### ■ Syphilis chez la femme enceinte

Le dépistage de la syphilis doit être fait le plus précocement possible au cours de la grossesse et répété au cours de celle-ci dans les



populations à risque. Le traitement repose sur la pénicilline à une posologie adaptée au stade de la syphilis. Les cyclines sont contre-indiquées. L'érythromycine manque d'efficacité mais reste recommandée par l'OMS avec de nombreuses réserves. En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation doit être envisagée<sup>[10]</sup>. Au cours de la deuxième moitié de la grossesse, la survenue d'une réaction de Jarisch-Herxheimer peut précipiter l'apparition d'un accouchement prématuré ou d'une souffrance fœtale, ce dont les femmes devront avoir été prévenues. L'azithromycine pourrait être une alternative très intéressante chez la femme enceinte allergique à la pénicilline.

### ■ Syphilis congénitale

Un enfant est à risque de syphilis congénitale s'il est né d'une mère dont la sérologie de la syphilis (tests tréponémiques et non tréponémiques) est positive et si celle-ci a présenté une des situations suivantes :

- absence de traitement ;
- traitement moins de 1 mois avant l'accouchement ;
- traitement ne comprenant pas de pénicilline ;
- absence de décroissance significative du titre des tests non tréponémiques après traitement ;
- traitement dont les modalités exactes sont inconnues ;
- insuffisance du suivi sérologique après traitement.

L'examen d'un enfant né de mère à risque doit inclure :

- un examen clinique complet à la recherche de signe de syphilis congénitale ;
- un test non tréponémique ;
- une analyse du LCR ;
- un examen radiologique des os longs ;
- si possible un test FTA-abs-19 S-IgM.

Les enfants doivent être traités s'ils présentent une des anomalies suivantes :

- n'importe quel signe clinique ou radiologique de syphilis congénitale ;
- un VDRL positif dans le LCR ;
- une hypercellularité ( $> 5$  cellules/mm<sup>3</sup>) ou une hyperprotéinorachie (protéines  $> 0,5$ g/L) ;
- un titre des tests non tréponémiques supérieur ou égal à 4 fois le titre de leur mère ;
- un test FTA-abs-19 S-IgM positif.

Les enfants dont la mère n'a pas été traitée ou bien n'a pas été suivie régulièrement par des sérologies successives doivent être traités systématiquement même si l'examen est normal.

Pour le CDC, le traitement repose sur la benzylpénicilline cristallisée aqueuse (100 à 150 000 UI/kg/j, répartis en deux à trois perfusions quotidiennes de 50 000 UI) ou la procaine-pénicilline (50 000 UI/kg/j en une injection intramusculaire) pendant 10 à 14 jours. L'interruption d'un seul jour de traitement impose de recommencer la cure. Pour l'OMS, les modalités thérapeutiques dépendent des résultats de la ponction lombaire, les enfants avec LCR anormal bénéficient du régime recommandé par le CDC, et tous les autres sont traités par une injection intramusculaire unique de benzathine-benzylpénicilline à la dose de 50 000 UI/kg. Le CDC réserve ce dernier schéma thérapeutique aux seuls enfants à risque de syphilis congénitale mais n'ayant aucun critère clinique radiologique ou biologique imposant un traitement. En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation est nécessaire.

### ■ Syphilis de l'enfant

La découverte d'une syphilis chez un enfant après la période néonatale impose la pratique d'une ponction lombaire. Tout enfant

suspect de syphilis congénitale tardive ou d'atteinte neurologique doit être traité par la benzylpénicilline cristallisée aqueuse (200 à 300 000 UI/kg/j répartis en quatre à six perfusions de 50 000 UI/kg) pendant 10 à 14 jours. Les enfants plus âgés dont l'examen neurologique est normal peuvent être traités avec la benzathine-benzylpénicilline par voie intramusculaire à la dose de 50 000 UI/kg jusqu'à 2,4 millions d'UI. En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation est préférable.

### ■ Syphilis acquise au cours de l'infection par le VIH

La question d'une ponction lombaire systématique avant traitement est discutée. L'OMS ne la recommande pas. Le CDC la recommande seulement en cas de syphilis tardive ou de réponse sérologique inhabituelle à un traitement classique de syphilis précoce. Pour de rares auteurs, elle doit être systématique, les échecs des traitements classiques s'expliquant sur ce terrain par l'association conjuguée d'une invasion du système nerveux central et du déficit de l'immunité cellulaire<sup>[66]</sup>. En l'absence de critères cliniques et/ou biologiques de neurosyphilis, les traitements classiques restent indiqués dans la mesure où une surveillance clinique et biologique (VDRL quantitatif) est possible. Le renforcement du schéma classique (une injection intramusculaire de benzathine-pénicilline) par l'association amoxicilline-probénécide (10 jours) n'a pas montré de supériorité dans la syphilis précoce du VIH<sup>[75]</sup>. En revanche, le moindre doute de neurosyphilis, le refus de la ponction lombaire ou l'impossibilité d'un suivi régulier exigent un traitement renforcé de type neurosyphilis. Les perfusions intraveineuses de pénicilline G sont alors théoriquement indiquées. Mais d'autres schémas thérapeutiques, moins contraignants, ont été recommandés d'emblée par certains auteurs sans pour autant avoir été validés par de larges études : association procaine-pénicilline 2,4 millions d'unités/j intramusculaires et probénécide 1,5 g/j per os pendant 14 jours ; association amoxicilline 3 g  $\times$  2/j et probénécide 1,5 g/j per os pendant 14 jours ; doxycycline 200 mg  $\times$  2/j per os pendant 21 jours. D'autres auteurs recommandent plus simplement d'augmenter à deux, voire trois injections de 2,4 millions d'UI de benzathine-pénicilline pour le traitement de la syphilis primaire et secondaire chez les patients infectés par le VIH<sup>[34]</sup>. La ceftriaxone, 1 à 2 g/j pendant 10 à 14 jours, a été mise en échec chez 23 % de 53 patients avec syphilis latente ou neurosyphilis asymptomatique<sup>[17]</sup>. L'érythromycine est à déconseiller.

### ■ Réponse thérapeutique

En l'absence de critères formels de guérison, la réponse thérapeutique est appréciée cliniquement et sérologiquement.

#### Réponse clinique

Sous traitement, les lésions de syphilis primaire et secondaire disparaissent très rapidement (en règle, en moins de 8 jours) avec parfois des séquelles leucomélanodermiques ou anétodermiques, très rarement une cicatrice de chancre lorsque celui-ci était très profond ou surinfecté. Les lésions de la syphilis tertiaire régressent beaucoup plus lentement et incomplètement (tabès et paralysie générale constitués en particulier).

#### Réponse sérologique

La surveillance s'effectue sur les sérologies cardiolipidiques (VDRL, RPR...). Les titres du VDRL doivent diminuer d'un facteur 4 à 3 mois<sup>[83]</sup> ou à 6 mois<sup>[30]</sup> et se négativer à 1 an (syphilis primaire), 2 ans (syphilis secondaire) ou 4 ans (syphilis latente précoce)<sup>[22, 42]</sup>. En fait, la décroissance des titres est souvent beaucoup plus lente et la séroréversion (négativation du VDRL) plus rare, sans qu'il s'agisse pour autant d'échecs thérapeutiques évidents. Dans plusieurs études, la négativation du VDRL ne dépasse pas 60 % plusieurs années après le traitement<sup>[42, 77]</sup>.

L'évolution des titres du VDRL dans la syphilis tardive est mal précisée, la décroissance étant d'autant plus lente que les titres initiaux sont faibles et la séroréversion semble rare<sup>[42]</sup>. Un VDRL négatif est un excellent critère de guérison d'une syphilis.

Quant aux sérologies tréponémiques (TPHA et FTA), elles se négativent rarement après traitement d'une syphilis précoce [55], entre 10 % et 70 % des patients selon les études, la précocité du traitement, la longueur du suivi et le test utilisé (le FTA décroissant plus facilement que le TPHA) [42, 77, 83]. Aucune donnée fiable n'est disponible dans les syphilis tardives, les sérologies tréponémiques semblant rester indéfiniment positives [42].

Dans la syphilis précoce, le suivi sérologique recommandé par le CDC comprend un test à 3 et 6 mois. La non-décroissance du titre du VDRL, voire son ascension ou la persistance de la symptomatologie doivent conduire à une ponction lombaire et à un nouveau traitement. Dans la syphilis tertiaire, le CDC recommande de contrôler la sérologie aux sixième et 12<sup>e</sup> mois et de traiter comme une neurosyphilis en l'absence d'une réponse clinique ou sérologique adaptée [9].

Dans la syphilis congénitale, le suivi sérologique des enfants ayant des tests sérologiques positifs se fait à 1, 2, 3, 6 et 12 mois. En l'absence d'infection, tous les anticorps non tréponémiques transmis par la mère à son enfant doivent avoir diminué au troisième mois et disparu au sixième mois. Si les titres des tests non tréponémiques restent stables, l'enfant doit être évalué et traité comme ayant une syphilis congénitale. Quant aux tests tréponémiques, ils peuvent être positifs jusqu'à l'âge de 1 an sans infection ; seule leur positivité au-delà de 1 an doit conduire à traiter. En cas de traitement pour une syphilis congénitale, la réponse sérologique est jugée sur la décroissance du titre des tests non tréponémiques qui doivent être négatifs au sixième mois. Les tests tréponémiques peuvent rester positifs [73]. En cas d'atteinte neurologique, le LCR doit être examiné tous les 6 mois jusqu'à sa normalisation avant 2 ans.

Chez les patients séropositifs pour le VIH, le comportement des sérologies syphilitiques semble un peu différent après traitement. En particulier, la séroréversion des tests tréponémiques (TPHA, MHA-TP et FTA) est plus fréquente. Pour Haas [31], la séroréversion a été observée chez 13/90 patients VIH + contre 0/19 VIH -, plus fréquemment en cas de déficit immunitaire patent (étude rétrospective de syphilis d'ancienneté non précisée). Pour Johnson [49] seulement une tendance à une plus fréquente négativation des tests tréponémiques était notée. Pour Gourevitch [26], la négativation du FTA ou MHA-TP était seulement liée à un titre initial bas du VDRL mais ni au statut VIH, ni au stade de la syphilis, ni au taux de CD4. Dans cette même étude, l'évolution du VDRL était également indépendante du statut VIH. Pour Rolfs [75], la seule différence notée au cours de la syphilis précoce était un titre plus élevé du RPR et une décroissance plus faible de ce dernier après traitement (constatée dans la syphilis primaire mais non dans la syphilis secondaire) chez les patients VIH+. Enfin pour Janier [42], la séroréversion du TPHA était plus fréquente chez les patients VIH +

(sans corrélation au stade de la syphilis, ni au taux de CD4), de même que pour le FTA (corrélée à un taux bas de CD4). En revanche, la décroissance du VDRL était identique chez les patients VIH + et VIH -. Il ressort de ces études que le VDRL reste un excellent examen pour la surveillance d'une syphilis traitée y compris chez les patients séropositifs pour le VIH ; la négativité du VDRL est le meilleur critère de guérison [66].

### Évolution des sérologies syphilitiques dans le LCR

La surveillance porte ici aussi sur le VDRL. On propose une ponction lombaire de contrôle après 6 semaines puis tous les 6 mois jusqu'à normalisation du LCR. La négativation du VDRL est considérée comme critère de guérison. Elle doit se produire au plus tard à 2 ans et le titre doit avoir au moins diminué d'un facteur 4, à 6 mois [52].

### ■ Prévention de la réaction de Jarisch-Herxheimer

Cette réaction consiste en une aggravation des manifestations cliniques avec céphalées, myalgies, fièvre élevée, et est indépendante de la dose. Sa physiopathologie est encore inconnue mais semble faire intervenir le *tumor necrosis factor α* [20]. Elle est plus fréquente en cas de syphilis précoce. Elle est bénigne sauf chez la femme enceinte, le nourrisson et exceptionnellement dans la phase tertiaire (surdité, rupture d'anévrisme aortique). Elle est peut-être prévenue en partie par l'administration conjointe de prednisolone (0,5 mg/kg/j), la veille et les 3 premiers jours du traitement. Les traitements à doses progressives sont sans effet et retardent le traitement actif. Cette réaction consiste en une exacerbation fébrile de la symptomatologie de la syphilis, souvent associée à des céphalées, un malaise, des frissons, et des myalgies. Si l'aggravation des signes cutanéomuqueux est fréquente, une éruption cutanée vésiculeuse est plus rarement décrite. Une ascension transitoire des titres, voire une positivation des tests sérologiques sont possibles, de même une augmentation des anomalies cytologiques et biochimiques du LCR. La corticothérapie générale semble diminuer l'intensité de la réaction fébrile plutôt que la fréquence de cette réaction [1].

## Conclusion

*Même si le diagnostic de la syphilis et son traitement ont beaucoup gagné en simplicité et en fiabilité au cours des dernières décennies, en revanche de nombreuses interrogations demeurent quant au diagnostic et au traitement de la neurosyphilis asymptomatique et à l'immunité induite par la syphilis. Les années futures seront marquées par la coexistence de la syphilis et de l'infection par le VIH.*

## Références

- [1] Aronson IK, Soltani K. The enigma of the pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction. *Br J Vener Dis* 1976 ; 52 : 313-315
- [2] Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of syphilis 1998: non pregnant adults. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 (suppl 1) : 21-28
- [3] Backhouse JL, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot : comparison with the FTA-Abs test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 ; 39 : 9-14
- [4] Borisenko KK, Tichonova LI, Renton AM. Syphilis and other sexually transmitted infections in the Russian federation. *Int J STD & AIDS* 1999 ; 10 : 665-668
- [5] Brown WJ. An evaluation of the incidence of reactions to penicillin. *Br J Vener Dis* 1960 ; 36 : 30-33
- [6] Casin J, Bianchi A, Ramel F, Lajoie C, Chastang C, Scieux C et al. Étude microbiologique des ulcérations génitales masculines : à propos de soixante-quinze cas. *Path Biol* 1990 ; 38 : 710-715
- [7] Caumes E, Janier M, Janssen F, Feyeux C, Vignon-Pennamen D, Morel P. Syphilis acquise au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med* 1990 ; 19 : 369-371
- [8] Centers for Disease Control. Syphilis and congenital syphilis - United States, 1985-1988. *MMWR* 1988 ; 37 : 486-489
- [9] Centers for Disease Control And Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998 ; 47 : RR-1
- [10] Chisholm CA, Katz VL, Mc Donald TL, Bowes JRWA. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatal* 1997 ; 14 : 553-554
- [11] Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chron Dis* 1955 ; 2 : 311-344
- [12] Couturier E, Dupin N, Janier M, Halioua B, Yazdanpanah Y, Mertz JP et al. Résurgence de la syphilis en France 2000-2001. *Bull Épidémiol Hebdom* 2001 ; 35-36 : 168-175
- [13] Dasco CC, Bortz DL. Significance of the Argyll Robertson pupil in clinical medicine. *Am J Med* 1989 ; 86 : 199-202
- [14] Dattner B, Thomas EW, DeMello L. Criteria for the management of neurosyphilis. *Am J Med* 1951 ; 10 : 463-467
- [15] Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol* 1989 ; 25 : 50-55
- [16] Davis LE, Sperry S. The CSF-FTA test and the significance of blood contamination. *Ann Neurol* 1979 ; 6 : 68-69
- [17] Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992 ; 93 : 481-487
- [18] Drabick JJ, Tramont EC. Utility of the VDRL test in HIV-seropositive patients. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 271
- [19] Dunlop EMC. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. *JAMA* 1979 ; 241 : 2538-2540
- [20] Fekade D, Knox K, Hussein K, Melka A, Lalloo DG, Coxon RE et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 311-315
- [21] Felman YM. Lumbar puncture in asymptomatic neurosyphilis. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 422-423
- [22] Fiumara NJ. The treatment of primary and secondary syphilis: the serologic response. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 487-491
- [23] Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998 ; 281 : 375-388
- [24] Goh B. National guideline for the management of early syphilis. *Sex Transm Inf* 1999 ; 75 (suppl 1) : S29-S33
- [25] Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1469-1473

- [26] Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 350-355
- [27] Graman PS, Trupe MA, Reichman RC. Evaluation of cerebrospinal fluid in asymptomatic late syphilis. *Sex Transm Dis* 1987 ; 14 : 206-208
- [28] Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, Quinn CW, Critchlow RL, Ashley LJ et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1988 ; 2 : 47-50
- [29] Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 1061-1067
- [30] Guinan ME. Treatment of primary and secondary syphilis: defining failure at three and six-months follow-up (Editorial). *JAMA* 1987 ; 257 : 359-360
- [31] Haas JS, Bolan G, Larsen SA, Clement MJ, Bacchetti P, Moss AR. Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 862-866
- [32] Harper P. Criteria for undertaking lumbar puncture in the assessment of syphilis. *Genitourin Med* 1985 ; 61 : 66-67
- [33] Hook EW, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 434-437
- [34] Hook EW III, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1060-1069
- [35] Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis; a study of 241 patients. *JAMA* 1972 ; 219 : 726-729
- [36] Hutchinson CM, Hook EW, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 94-99
- [37] Ijsselmuiden OE, Top J, Stolz E, Van Eijk RVW. Development and evaluation of a monoclonal antibody inhibition enzyme linked immunosorbent assay to diagnose syphilis. *Genitourin Med* 1989 ; 65 : 308-315
- [38] Jackman JDJR, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med* 1989 ; 87 : 425-433
- [39] Jaffe HW, Kabins SA. Examination of cerebrospinal fluid in patients with syphilis. *Rev Infect Dis* 1982 ; 4 (suppl) : S842-S850
- [40] Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med* 1978 ; 138 : 252-255
- [41] Janier M. Traitement de la syphilis par des antibiotiques autres que les pénicillines. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 569-576
- [42] Janier M, Chastang C, Spindler E, Strazzi S, Rabian C, Marcelli A et al. A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatology* 1999 ; 198 : 362-369
- [43] Janier M, Pertuiset BF, Poisson M, Bleibel JM, Buge A. Manifestations précoces de la syphilis neuro-méningée; revue de la littérature à propos de 3 formes graves. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 133-140
- [44] Janier M, Ramel F, Lajoie C, Casin I, Bianchi A, Perol Y et al. Male genital ulcerations in Paris (France): absence of correlation between clinical aspects and microbiological data. *Genitourin Med* 1990 ; 66 : 43-46
- [45] Janier M, Ramel F, Lajoie C, Scieux C, Bianchi A, Perol Y et al. Asymptomatic urethral carriage of *Chlamydia trachomatis* in male patients with genital ulcerations in Paris, France. *Sex Transm Dis* 1990 ; 17 : 156
- [46] Janier M, Saada V. De la vénéréologie aux maladies sexuellement transmissibles. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 957-964
- [47] Jeanmougin M, Dive F, Civatte J. Recherche et fréquence de l'hépatite syphilitique secondaire; à propos de soixante-dix cas. *Sem Hôp Paris* 1982 ; 58 : 199-203
- [48] Jensen JR, From E. Alterations in T lymphocytes and T-lymphocytes sub-populations in patients with syphilis. *Br J Vener Dis* 1982 ; 58 : 18-22
- [49] Johnson PDR, Graves SR, Stewart L, Warren R, Dwyer B, Lucas CR. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991 ; 5 : 419-423
- [50] Kahn MF, Baillet F, Amouroux J, De Seze S. Le rhumatisme inflammatoire subaigu de la syphilis secondaire. *Rev Rhumatol* 1970 ; 37 : 431-436
- [51] Katz DA, Berger JR. Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 895-898
- [52] Keir G. Cerebrospinal fluid proteins in neurosyphilis and HIV infection. *Int J STD AIDS* 1994 ; 5 : 310-317
- [53] Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Inf* 2001 ; 77 : 311-313
- [54] Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebro-spinal fluid. *Br J Vener Dis* 1981 ; 57 : 232-237
- [55] Lukehart SA. Serologic testing after therapy for syphilis: is there a test for cure? (Editorial). *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 1057-1058
- [56] Lukehart SA, Hook III EW, Bakerzander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 855-862
- [57] Magnuson HJ, Thomas EW, Olansky S, Kaplan BI, De Mello L, Cutler JC. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine* 1956 ; 35 : 33-82
- [58] Marra CM, Longstrech JR WT, Maxwell CL, Lukehart SA. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis. Influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1996 ; 23 : 184-189
- [59] McLeish WM, Pulido JS, Holland S, Culbertson WW, Winward K. The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1-infected host. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 196-203
- [60] Merlin S, Andre J, Alacoque B, Paris-Hamelin A. Importance of specific IgM antibodies in 116 patients with various stages of syphilis. *Genitourin Med* 1985 ; 61 : 82-87
- [61] Meyer MP, Roditi D, Louw S. IgM rheumatoid factor removal and performance of the FTA-Abs (IgM) test in congenital syphilis. *Genitourin Med* 1992 ; 68 : 249-253
- [62] Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, Zeray F, Leos K, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1792-1798
- [63] Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years'experience. 2. Clinical features. *Genitourin Med* 1989 ; 65 : 1-3
- [64] Morrison RE, Harrison SN, Tramont EC. Oral amoxycillin, an alternative treatment for neurosyphilis. *Genitourin Med* 1985 ; 61 : 359-362
- [65] Moskovitz BL, Klimke JJ, Goldman RL, Fiumara NJ, Quintiliani R. Meningovascular syphilis after appropriate treatment of primary syphilis. *Arch Intern Med* 1982 ; 42 : 139-140
- [66] Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 872-881
- [67] Norgard MV, Miller JN. Plasmid DNA in *Treponema pallidum* (Nichols): potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 1981 ; 213 : 553-555
- [68] Orle KA, Gates CA, Martin DH, Body BA, Weiss JB. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol* 1996 ; 1 : 49-54
- [69] Paterou M, Stavrianeas N, Civatte J, Capetanakis J. Histologie de la syphilis secondaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 923-925
- [70] Pavia CS, Folds JD, Baseman JB. Cell mediated immunity during syphilis. *Br J Vener Dis* 1978 ; 54 : 144-150
- [71] Quétel C. Le mal de Naples. Histoire de la syphilis. Médecine et Histoire. Paris : Editions-Seghers, 1986
- [72] Ramel F, Lajoie C, Casin I, Bianchi A, Chastang C, Janier Met al. Ulcérations génitales masculines à Paris; épidémiologie, clinique, étiologie ; à propos de 75 cas. *Rev Eur Dermatol MST* 1989 ; 3 : 151-158
- [73] Rawstron SA, Mehta S, Marcellino L, Rempel J, Chery F, Bromberg K. Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody test reactivity after the age of one year. *Sex Transm Dis* 2001 ; 28 : 412-416
- [74] Risser WL, Hwang LY. Congenital syphilis in Harris county, Texas, USA, 1990-1992: incidence, causes and risk factors. *Int J STD AIDS* 1999 ; 8 : 95-101
- [75] Rolfs RT, Joeseof MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 307-314
- [76] Romanowski B, Forsey E, Prasad E, Lukehart S, Tam M, Hook EW III. Detection of *Treponema pallidum* by a fluorescent monoclonal antibody test. *Sex Transm Dis* 1987 ; 14 : 156-159
- [77] Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 1005-1009
- [78] Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001 ; 28 : 448-454
- [79] Rudolph AH, Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics. A national survey. *JAMA* 1973 ; 223 : 499-501
- [80] Sanchez PJ, Mc Cracken JRGH, Wendel GD, Olsen K, Threlkeld N, Norgard MV. Molecular analysis of the fetal IgM response to *Treponema pallidum* antigens: implications for improved serodiagnosis of congenital syphilis. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 508-511
- [81] Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin R. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis* 1983 ; 59 : 217-219
- [82] Schrijvers D, Josse R, Trebucq A, Dupont A, Cheringou H, Larouzé B. Transmission of syphilis between sexual partners in Gabon. *Genitourin Med* 1989 ; 65 : 84-85
- [83] Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, Falcone VH. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *JAMA* 1972 ; 221 : 471-476
- [84] Simon RP. Neurosyphilis. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 606-613
- [85] Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999 ; 12 : 187-209
- [86] Temmerman M, Ali FM, Ndinya-Achola J, Moses S, Plummer FA, Piot P. Rapid increase of both HIV-1 infection and syphilis among pregnant women in Nairobi, Kenya. *AIDS* 1992 ; 6 : 1181-1185
- [87] Thornburg RW, Baseman JB. Comparison of major protein antigens and protein profiles of *Treponema pallidum* and *Treponema pertenue*. *Infect Immun* 1983 ; 42 : 623-627
- [88] Verdon MS, Handsfield HH, Johnson RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis* 1994 ; 19 : 486-488
- [89] Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, Puklin JE, Reyes MP. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 479-485
- [90] Wiesel J, Rose DN, Silver AL, Sacks HS, Bernstein RH. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis ; an analysis of the benefits and risks. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 465-468





# Urétrites

B Chaîne  
M Janier

**Résumé.** – L'urétrite est une inflammation de l'urètre masculin d'origine infectieuse, sexuellement transmise, définie par des critères cytologiques. Les micro-organismes responsables sont le plus souvent *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et *Trichomonas vaginalis*. Le rôle des mycoplasmes est controversé et les autres micro-organismes sont beaucoup plus rares. Peu d'études épidémiologiques existent et donc la prévalence ainsi que l'incidence annuelle sont mal connues. Cependant, après une forte diminution ces dix dernières années, on assiste actuellement à une réémergence en rapport avec un relâchement de la protection individuelle contre les maladies sexuellement transmissibles. Les urétrites représentent un important problème de santé publique en termes de coût et de morbidité. Pour *Chlamydia trachomatis*, toute la difficulté réside dans l'existence de nombreux sujets asymptomatiques responsables de la dissémination silencieuse de l'infection avec des conséquences parfois graves chez les jeunes femmes : grossesse extra-utérine et stérilité tubaire. Un effort reste à faire pour dépister et traiter les sujets asymptomatiques afin de rompre les chaînes de contamination. Le diagnostic biologique des urétrites s'est considérablement amélioré ces dernières années avec l'application des techniques de polymérase chain reaction (PCR) à la recherche de *Chlamydia trachomatis*. Les traitements antibiotiques se sont également améliorés avec l'avènement de nouvelles molécules en prise unique et bien tolérées, favorisant l'observance thérapeutique. Il faut cependant encourager la prévention par l'utilisation large du préservatif.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** urétrite, maladie sexuellement transmissible, prévention des MST, dépistage des MST.

## Définition

L'urétrite est une inflammation de l'urètre et des glandes périurétrales, le plus souvent d'origine infectieuse, sexuellement transmise. Elle se manifeste dans 50 % des cas environ par un écoulement urétral qui peut être purulent, mucopurulent, séreux, voire hémorragique. Lorsque l'inflammation est moins importante, il n'y a pas d'écoulement et des symptômes moins spécifiques traduisent également une urétrite : prurit canalaire, brûlures mictionnelles, dysurie, pollakiurie [37].

L'urétrite est définie par des critères cytologiques [9, 18, 67] : présence d'au moins dix polynucléaires neutrophiles à l'examen du premier jet d'urines centrifugées (au grossissement 400), ou présence d'au moins cinq polynucléaires neutrophiles sur le frottis urétral (au grossissement 1 000). Il est important d'effectuer ces examens dans de bonnes conditions, le patient ne devant pas avoir uriné depuis au moins 3 heures. Le frottis urétral sur un urètre sec est un examen douloureux et peu informatif.

Cette définition cytologique est d'une très grande spécificité et permet d'éliminer les autres pathologies urétrales : anomalies urologiques, infections urinaires, pathologies mécaniques ou psychiatriques. Cependant, les infections urinaires avec pyurie sont

responsables de faux positifs et posent un problème de diagnostic différentiel. En cas d'infection urinaire, les polynucléaires sont également présents dans les urines de fin de miction, contrairement aux urétrites où ils ne sont retrouvés que dans le premier jet, ou sont au moins plus nombreux dans le premier jet que dans le second jet. Cette caractéristique des urétrites est à l'origine du classique test des deux verres d'urine, peu utilisé en pratique car trop subjectif [19].

Lorsqu'il existe un écoulement urétral, la sensibilité de la cytologie est de l'ordre de 60 à 80 %, mais seulement de 30 à 40 % en l'absence d'écoulement urétral [35].

En pratique, un écoulement urétral chez un adulte traduit toujours une urétrite, mis à part les exceptionnelles urétrorragies et spermatorrhées. En revanche, chez l'enfant, il faut être extrêmement vigilant puisqu'il existe des pathologies urétrales non infectieuses d'origine traumatique ou allergique qu'il faut distinguer d'une éventuelle urétrite infectieuse témoignant d'abus sexuel avec un adulte atteint [21].

## Physiopathologie

L'urètre masculin est un milieu en principe stérile, la colonisation ascendante par des micro-organismes de la flore cutanée, intestinale ou vaginale étant régulièrement éliminée par les mictions. Cependant, on peut trouver dans l'urètre normal de l'homme sans activité génitale quelques colonies de bactéries saprophytes aérobies et anaérobies du premier groupe (tableau I) [14]. Chez l'homme ayant une activité sexuelle, d'autres bactéries et des mycoplasmes du

Bénédicte Chaîne : Attachée des Hôpitaux.  
Michel Janier : Médecin des Hôpitaux.  
Centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, hôpital Saint-Louis, 2, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

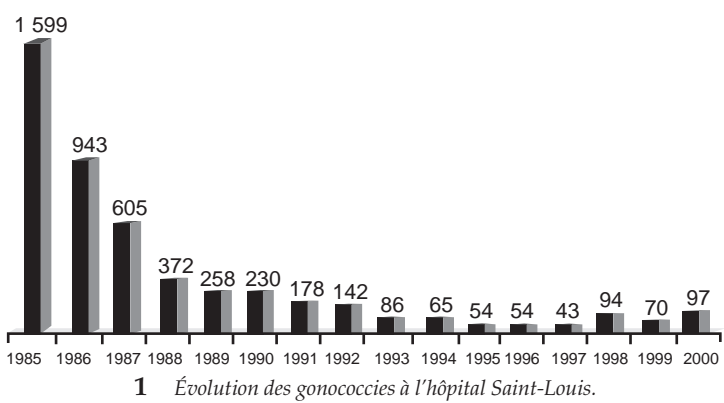
Tableau I. – Bactéries pouvant coloniser l'urètre masculin.

Premier groupe	Bactéries saprophytes aérobies : lactobacilles, diphtéroïdes, staphylocoques blancs et dorés, entérocoques, streptocoques alphahémolytiques et non hémolytiques, <i>Gardnerella vaginalis</i> Bactéries saprophytes anaérobies : <i>Propionibacterium species</i> , <i>Actinomyces species</i> , <i>peptostreptocoques</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>bactéroïdes</i>
Deuxième groupe	Bactéries : streptocoques B, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , bacilles à Gram négatif, <i>Fusobacterium species</i> Mycoplasmes : <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>
Troisième groupe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>

deuxième groupe sont régulièrement trouvés, potentiellement pathogènes en fonction du nombre de colonies, du caractère isolé ou nettement prédominant du micro-organisme retrouvé, de l'absence de bactérie pathogène vraie associée, de la transmission aux partenaires et de la guérison sous traitement spécifique [76]. Enfin, le troisième groupe regroupe des micro-organismes fortement pathogènes, clairement responsables d'urétrites masculines. Cependant, on peut les trouver chez des sujets asymptomatiques cliniquement mais aussi cytologiquement. En effet, la réaction inflammatoire à ces micro-organismes est très variable selon les bactéries et l'hôte, ce qui pose le problème du dépistage de l'infection mais également celui de la validité des critères de définition des urétrites.

Épidémiologie

L'incidence des maladies sexuellement transmissibles (MST) a fortement diminué dans les pays occidentaux ces dernières années du fait de modifications comportementales et, en particulier, de l'utilisation plus fréquente du préservatif en rapport avec le sida [15]. Du fait de l'imperfection des systèmes de données dans la plupart des pays du monde, à l'exception des États-Unis et de la Suède, nous n'avons qu'une idée très fragmentaire de la réalité du problème. C'est encore plus vrai en France où le système de prise en charge des MST est archaïque. Ainsi, la très grande majorité des patients consultent des médecins généralistes, des dermatologues ou des urologues le plus souvent dans le secteur privé et échappent ainsi au recueil de données. Les données des dispensaires antivénériens sont fiables mais biaisées par leur recrutement particulier. Force est donc de se contenter d'études de prévalence dans des populations ciblées, les chiffres obtenus étant souvent bien difficiles à généraliser à l'ensemble de la population [59, 60]. Globalement, l'incidence des gonococcies a diminué de manière exponentielle dans tous les pays d'Europe occidentale entre 1985 et 1995. Ainsi, le nombre de gonococcies diagnostiquées dans les dispensaires antivénériens de la ville de Paris est passé de 6 500 en 1985 à 230 en 1995. Les gonocoques présents en Europe de l'Ouest sont, actuellement, hautement résistants aux antibiotiques avec des prévalences de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) producteurs de pénicillinase (NGPP) variant de 5 à 29 % selon les villes et de NG hautement résistants aux tétracyclines qui atteignent 20 %. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, en 1995, il y a eu 60 millions de cas de gonococcies, témoignant plutôt à l'échelle planétaire d'une forte augmentation (25 millions en 1990). L'incidence des gonococcies est répartie de manière très disparate, environ 500 cas pour 100 000 habitants par an dans les pays développés contre plus de 6 000 en Afrique noire [36]. Il semble que l'on assiste actuellement à un relâchement de la protection et donc à une recrudescence des urétrites à gonocoques, comme cela est le cas à l'hôpital Saint-Louis depuis 1997 (fig 1). Ce relâchement semble en rapport avec un phénomène de lassitude du « sexe sans risque », en particulier chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et une moindre crainte du sida, peut-être avec l'avènement de thérapies antivirales efficaces contre le VIH, en particulier chez les homosexuels [23].



*Chlamydia trachomatis* (CT) a été encore peu touchée par la baisse d'incidence, sauf en Suède où une politique extrêmement efficace de dépistage et de traçage des sujets contacts a permis de faire diminuer de manière significative la fréquence des infections à CT. Cette politique un peu policière, propre aux pays scandinaves, n'est probablement pas applicable aux autres pays, et en France en particulier. Selon l'OMS, en 1995, il y a eu 90 millions de cas de CT contre 50 en 1990. L'incidence des infections à CT est voisine dans tous les pays (entre 2 000 et 4 000 cas pour 100 000 habitants par an) [36]. En France, les infections à CT sont le diagnostic le plus fréquent dans les dispensaires antivénériens. Il n'y a pas de chiffres disponibles concernant les autres micro-organismes responsables d'urétrite. Il faut signaler la fréquence particulière des urétrites chez les adolescents sexuellement actifs [57].

Causes des urétrites

PATHOGÈNES MAJEURS

■ « *Neisseria gonorrhoeae* »

NG est une bactérie à Gram négatif en forme de diplocoques surtout intracellulaires dans les polynucléaires. La transmission est uniquement sexuelle. L'incubation est courte, de 2 à 5 jours. Le gonocoque, qui est très contagieux, provoque chez l'homme des urétrites aiguës très bruyantes avec écoulement urétral purulent jaune verdâtre (fig 2), une méatite œdémateuse, une dysurie marquée (vulgairement appelée « chaude-pisse »). Il n'y a pas de fièvre, mais il peut y avoir des adénopathies inguinales. Quarante-vingt-dix à cent pour cent des urétrites à gonocoques s'accompagnent d'un écoulement urétral [49] plus souvent purulent (70 %) que clair (30 %). Dans moins de 10 % des cas, il n'existe que des signes fonctionnels sans écoulement et exceptionnellement (moins de 1 % des cas) les patients sont totalement asymptomatiques [64]. Le diagnostic repose sur l'examen direct du frottis de l'écoulement urétral prélevé avec un écouvillon de coton ou une anse de plastique, étalé sur lame et coloré au bleu de méthylène ou au Gram. Cet examen est très facile à réaliser. Sa sensibilité par rapport à la culture, qui reste l'examen de référence, est excellente, proche de 100 %. La découverte de diplocoques à Gram négatif extra- et surtout intracellulaires apporte une quasi-certitude d'infection à gonocoques [9, 37]. Cependant, elle peut traduire exceptionnellement la présence de méningocoques [24]. En revanche, la seule présence de diplocoques extracellulaires, qui peut traduire la présence de *Neisseria saprophytes*, n'apporte qu'un élément de présomption. La culture sur gélose chocolat (milieu de Thayer-Martin au sang cuit, en atmosphère riche en CO<sub>2</sub>, avec et sans addition d'antibiotiques), examen de référence, confirme le diagnostic en 24 à 48 heures et permet de réaliser un antibiogramme avec recherche de bêta-lactamase [33]. Elle s'effectue à partir de l'écoulement urétral ou,





**2** Écoulement urétral purulent chez un patient ayant une urétrite à « *Neisseria gonorrhoeae* » (collection du Pr Selim Aractingi, hôpital Tenon).

en l'absence d'écoulement, par écouvillonnage endo-urétral avec un écouvillon de coton. La culture sur le premier jet d'urine n'est pas recommandable car elle est moins sensible [61].

En l'absence de diagnostic et de traitement, les urétrites à gonocoques peuvent se compliquer de prostatite aiguë et d'orchépididymite aiguë, plus rarement de septicémie subaiguë [30], parfois de cowpérite, de tysonite et de balanite. La conjonctivite gonococcique n'est que le reflet du manuportage [36].

#### ■ « *Chlamydia trachomatis* »

*Chlamydia trachomatis* est une bactérie intracellulaire obligatoire dont les sérotypes D à K sont responsables d'urétrites infectieuses à transmission sexuelle. Les *Chlamydia* se distinguent des autres bactéries par leur développement intracellulaire obligatoire. Leur croissance dans le cytoplasme de la cellule hôte s'effectue selon un cycle complexe, qui fait intervenir des formes différentes de la bactérie, corps élémentaire et corps réticulé. Au sein du genre *Chlamydia*, quatre espèces sont individualisées. Seule CT intervient dans la pathologie infectieuse urogénitale. La transmission est uniquement sexuelle. L'incubation dure en moyenne 10 à 15 jours mais est en fait très variable, de quelques jours à quelques mois et peut être impossible à préciser. De 20 à 50 % des urétrites non gonococciques sont dues à CT [9, 37, 47].

Parmi les patients infectés, 50 % sont symptomatiques [3, 29]. Il existe alors le plus souvent un écoulement transparent modéré et intermittent (20 à 60 %) ou des symptômes urétraux sans écoulement (25 à 50 %). Il existe plus rarement un écoulement purulent (15 à 30 %) [38]. Le portage asymptomatique atteint 10 % dans certaines populations à risque (adolescents et adultes jeunes) [3, 53, 64]. Le diagnostic direct nécessite des prélèvements de bonne qualité, riches en cellules. L'écouvillon et le milieu de transport doivent être adaptés à la technique utilisée.

L'examen de référence est la culture de CT sur cellules HeLa 229 ou Mac Coy. Bien que sa spécificité soit de 100 %, cet examen long (3 à 7 jours), difficile, coûteux et douloureux (prélèvement endo-urétral de 3 à 4 cm par grattage de l'épithélium à l'aide d'un écouvillon en plastique) est réservé à des laboratoires spécialisés. De plus, la sensibilité de la culture ne dépasse pas 80 à 90 % [71].

En pratique, les seuls examens rapides disponibles sont l'immunofluorescence directe sur lame (30 à 40 minutes) ou les examens immunoenzymatiques (3 à 4 heures). Ils nécessitent cependant un prélèvement endo-urétral douloureux. Leur spécificité est de l'ordre de 90 % et leur sensibilité de 70 à 80 % [39, 80]. Les techniques d'amplification génomique (*polymerase chain reaction* et *ligase chain reaction* [PCR et LCR]) sont très intéressantes du fait de

leur sensibilité meilleure que celle de la culture [8, 75, 78] et de leur simple réalisation sur le premier jet d'urine. Cependant, leur coût est élevé et la technique, difficile, doit être rigoureuse [45]. En l'absence d'un laboratoire fiable, il est donc indispensable de traiter tous les patients atteints d'urétrite par une antibiothérapie efficace contre CT.

Les sérologies de CT n'ont aucun intérêt dans le diagnostic des urétrites aiguës non compliquées (mauvaise spécificité, mauvaise sensibilité et réactions croisées avec *Chlamydia pneumoniae*) [71].

De 50 à 75 % des orchépididymites du sujet jeune sont dues à CT, ce qui en fait la complication la plus fréquente, probablement en raison de la forte prévalence des infections à CT et de leur caractère souvent asymptomatique [1]. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est une complication classique [6], mais la prostatite est exceptionnelle [1]. Les conséquences des infections à CT sur la fertilité masculine sont hypothétiques [22]. Il faut noter la possibilité de proctite en cas de rapports anogénitaux. Le portage pharyngé est possible chez les femmes et les homosexuels. Dans certains cas, la recherche et le traitement de CT doivent être systématiques, même sans signe d'appel : présence d'une ulcération génitale ou de condylomes et partenaires de femmes ayant une infection à CT.

#### ■ « *Trichomonas vaginalis* »

C'est un protozoaire flagellé transmis quasi exclusivement par les rapports sexuels. Il est responsable d'urétrites plutôt subaiguës qu'aiguës, de balanoposthites et, très exceptionnellement, de prostatites [44]. De 1 à 20 % des urétrites non gonococciques sont dues à *Trichomonas vaginalis* (TV) [52, 74]. Le portage asymptomatique est inférieur à 30 % [44].

Le diagnostic repose sur l'examen à l'état frais entre lame et lamelle de l'écoulement prélevé avec un écouvillon de coton et surtout sur les cultures sur milieux spéciaux (Kupferberg, Diamond, Roiron) à partir de prélèvements urétraux et surtout du premier jet d'urine [63].

### AUTRES PATHOGÈNES

#### ■ *Mycoplasmes*

##### « *Ureaplasma urealyticum* »

Les mycoplasmes sont des micro-organismes procaryotes de la classe des mollicutes, proches des bactéries. Ils se caractérisent par leur absence de paroi. *Ureaplasma urealyticum* (UU) ne semble plus actuellement considéré comme un pathogène majeur des urétrites non gonococciques par la plupart des auteurs, bien que l'amélioration des symptômes et la guérison d'urétrites par un traitement sélectif, inactif contre CT [10], ainsi que la survenue d'une urétrite après auto-inoculation de cultures d'UU [68] plaident pour le caractère pathogène de ce micro-organisme. En effet, les données sont contradictoires et, alors que certaines études retrouvent une plus grande prévalence du portage d'UU chez les patients ayant une urétrite que chez les témoins [41], d'autres études plus récentes ne retrouvent non seulement pas d'association significative entre UU et les urétrites aiguës [31], mais même un portage plus important chez les sujets témoins que chez ceux atteints d'urétrite [73]. En revanche, il semble y avoir une association avec les urétrites chroniques. La colonisation urétrale par les mycoplasmes est fortement corrélée à l'activité sexuelle et UU est associé à d'autres pathogènes dans 60 à 70 % des cas. Il est possible qu'UU ne soit pathogène que dans certaines circonstances : sérotype particulier, premier contact, importance de la colonisation. En fait, seuls les mycoplasmes présents en grande quantité (supérieure à 10<sup>3</sup> ou 10<sup>4</sup> unités changeant la couleur/mL) dans les prélèvements génitaux sont habituellement pris en considération. La mise en culture sur des milieux acellulaires spéciaux prend quelques jours et se fait soit à partir du raclage de l'urètre, soit sur le premier jet d'urine [7].

UU n'est jamais responsable d'orchépididymite et rarement de prostatite [70].

« *Mycoplasma genitalium* »

*Mycoplasma genitalium* (MG) est un mycoplasme de découverte récente, de culture longue et difficile, identifiable en pratique uniquement par des techniques de PCR [40, 69].

MG est isolé chez 9 à 25 % des patients ayant une urétrite contre 6 à 9 % des témoins [37, 40]. On le retrouve plus souvent chez les homosexuels, les Noirs, dans les urétrites aiguës avec écoulement, les urétrites non chlamydiennes et dans les urétrites récidivantes. La présence de MG est fortement corrélée à la présence de polynucléaires dans l'urètre ou le premier jet d'urine [37]. Ces éléments sont suffisamment solides pour penser que MG est un pathogène majeur de l'urètre masculin. Comme pour les autres mycoplasmes, la frontière entre le portage saprophyte et la pathogénicité est cependant difficile à établir. L'association entre les infections à MG et des rapports anaux actifs suggère la possibilité d'un réservoir anorectal [73].

■ **Pathogènes rares**

Des bactéries habituellement non pathogènes peuvent exceptionnellement être responsables d'urétrites : ainsi *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus milleri* et *Bacteroides ureolyticus* [11, 20, 28, 32, 66].

Les streptocoques B, C, G, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium difficile*, les levures (*Candida*, *Trichosporon*), les virus herpès ou le cytomégalovirus ne semblent pas responsables d'urétrite [2, 29, 47, 62, 67]. En revanche, il semble que l'adénovirus puisse être responsable d'urétrite après rapports orogénitaux et dans un contexte d'infection de l'appareil respiratoire [4].

Il existe des urétrites aiguës à meningocoques après rapports orogénitaux, surtout chez l'homosexuel [24, 50], ainsi que des urétrites à *Escherichia coli* après rapports anaux [79].

*Mycoplasma hominis* n'est pas responsable d'urétrite masculine [70]. D'ailleurs, un portage asymptomatique est retrouvé chez 15 à 40 % des témoins, plus fréquemment qu'un cas d'urétrite [29, 37, 38, 70]. Certains auteurs suggèrent que des urétrites seraient dues à certains composants de la flore vaginale des vaginoses bactériennes par un mécanisme de stimulation immunitaire [65].

**Urétrites sans cause**

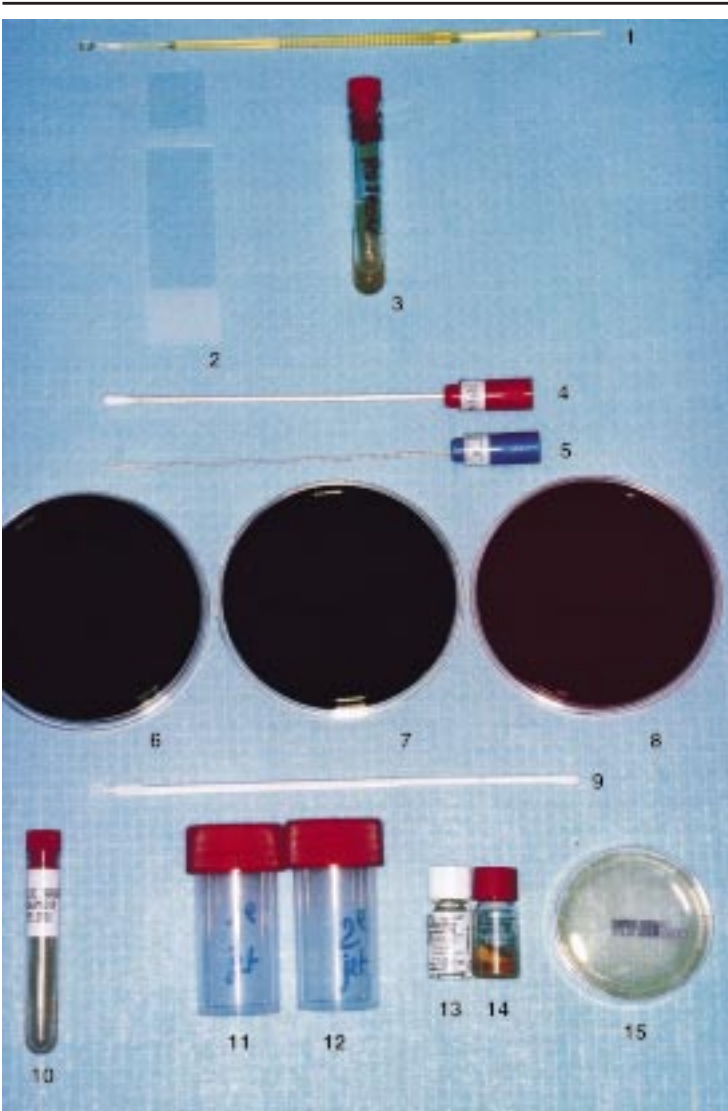
Même dans les meilleurs laboratoires, avec des recherches microbiologiques exhaustives, après exclusion des patients ayant uriné depuis moins de 3 heures et de ceux ayant reçu des antibiotiques, 25 à 35 % des urétrites masculines restent inexplicables [37, 47] et jusqu'à 50 % des urétrites sans écoulement [37, 46]. D'autres micro-organismes encore inconnus, voire des causes non infectieuses sont probables. Cependant, les classiques irritations urétrales d'origine allergique, toxique (caféine, alcool) ou comportementale (trop ou trop peu d'activité sexuelle) restent à démontrer.

**Conduite à tenir devant une urétrite**

La conduite à tenir devant une urétrite doit être systématique. Elle comprend trois volets : l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires.

**INTERROGATOIRE**

Il recherche tous les signes fonctionnels susceptibles d'orienter le diagnostic et les examens complémentaires. La nature de l'écoulement : spontané ou provoqué, clair ou purulent, douloureux ou indolore, intermittent ou permanent ; la présence de brûlures mictionnelles, de pollakiurie, de dysurie, d'un prurit canalair, de fièvre, de douleurs périnéales ou scrotales, d'arthralgies. L'ancienneté des symptômes permet de distinguer l'urétrite aiguë,



3 Matériel de prélèvement urétral avec de haut en bas et de gauche à droite : anse de plastique stérile plate (1), lame et lamelle (2), milieu de culture pour *Trichomonas vaginalis* (Roiron) (3), écouvillon stérile de coton (4), écouvillon stérile d'alginate de calcium (5), milieu de culture pour gonocoques (gélose chocolat + VCAT2) (6), milieu de culture pour germes banals (gélose chocolat isovital) (7), milieu de culture pour streptocoques (gélose Columbia au sang) (8), écouvillon stérile de plastique type bactopick avec d'un côté spirale de prélèvement et de l'autre anse (9), milieu de transport 2 SP Chlamydia (10), pots stériles de plastique pour recueil des urines (11 et 12), milieu de transport pour *M. genitalium* (13), milieu R1 pour *M. genitalium* (14), milieu de culture pour *M. genitalium* (15).

qui dure depuis moins de 3 semaines, de l'urétrite subaiguë chronique qui dure au-delà de cette durée ; la notion de rechutes ou de récidives est importante à connaître. La durée supposée de l'incubation permet de se faire une idée du micro-organisme en cause. L'heure de la dernière miction permet d'évaluer la rentabilité des examens complémentaires. Les antécédents généraux et de MST, les traitements en cours, antibiotiques en particulier, l'existence éventuelle d'une allergie médicamenteuse doivent être connus. Le type de sexualité (hétéro- ou homosexualité, nombre de partenaires, utilisation de préservatifs, rapports orogénitaux) renseigne sur la possibilité d'une infection pharyngée et/ou anale associée. La notion de symptômes chez le (la, les) partenaire(s) et la possibilité de les traiter permet de rompre la chaîne de contamination.

**EXAMEN CLINIQUE**

Il doit être le plus systématique possible, recherchant les caractéristiques de l'écoulement (spontané ou provoqué, clair ou purulent, abondant ou non) ou, en l'absence d'écoulement, l'aspect du méat (méatite, méat humide) ainsi que d'éventuels signes de

Tableau II. – Examens complémentaires.

Bilan exhaustif en cas d'écoulement urétral au moment de l'examen	1 : un prélèvement de l'écoulement avec un écouvillon de coton ou une anse de plastique pour : - le frottis sur lame colorée par le bleu de méthylène ou le Gram (compte des polynucléaires par grand champ, recherche de diplocoques à Gram négatif extra- et surtout intracellulaires, autres bactéries, TV mobiles) ; - l'examen à l'état frais entre lame et lamelle dans une goutte de sérum physiologique (levures, TV mobiles) 2 : un second prélèvement de l'écoulement avec un écouvillon de coton ou d'alginate pour mise en culture : - sur gélose chocolat avec et sans antibiotiques sélectifs (isolement de gonocoques et de germes banals) ; - sur gélose au sang (isolement de streptocoques) 3 : un prélèvement endo-urétral avec un écouvillon de plastique inséré à 3 cm dans l'urètre à mettre dans un milieu de transport pour : - inoculation rapide sur milieu de culture cellulaire par CT ; - recherche de MG ou de CT par PCR ; - détection d'antigènes de CT par des méthodes rapides. 4 : un examen du premier jet d'urines centrifugées pour numération des leucocytes, culture de TV (milieu de Roiron), culture d'UU, PCR de CT
Bilan exhaustif en l'absence d'écoulement urétral au moment de l'examen	1 : un prélèvement endo-urétral avec un écouvillon d'alginate inséré à 3 cm dans l'urètre pour frottis urétral, examen à l'état frais et cultures bactériennes 2 : un autre prélèvement endo-urétral avec un écouvillon de plastique inséré à 3 cm pour culture de CT, PCR CT et MG ou méthodes antigéniques de détection de CT 3 : un examen du premier jet d'urine comme précédemment 4 : un examen du second jet d'urine pour tests leucocytaires estérasiqes avec si la bandelette est positive, 5 : un examen cytot bactériologique des urines
Dans tous les cas	Sérodiagnostic VIH, TPHA-VDRL, Ag HBs, voire AgP24
Bilan minimal en l'absence de plateau technique performant	- Recherche de diplocoques à l'examen direct du frottis de l'écoulement - Examen à l'état frais à la recherche de TV - Traitement probabiliste d'une infection à CT

TV : *Trichomonas vaginalis* ; MG : *Mycoplasma genitalum* ; CT : *Chlamydia trachomatis* ; PCR : *polymerase chain reaction* ; UU : *Ureaplasma urealyticum* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; TPHA-VDRL : *Treponema pallidum* hemagglutination-Veneral disease research laboratory ; Ag HBs: antigène Australia

Tableau III. – Traitement des urétrites gonococciques.

Ceftriaxone (Rocéphine®) : 500 mg IM DU ou céfixime (Oroken®) : 400 mg per os DU ou ciprofloxacine (Ciflox®) : 500 mg per os DU ou spectinomycine (Trobicine®) : 2 g IM DU et traitement antichlamydien systématique
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

IM : intramusculaire ; DU : dose unique

prostatite (fièvre, toucher rectal), d'orchépididymite (fièvre, palpation des bourses), ou d'une autre MST associée (condylomes, ulcération, balanite, herpès).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'idéal est de faire des examens complémentaires exhaustifs lorsqu'on dispose d'un laboratoire performant et que l'on n'est pas limité par le coût (fig 3) (tableau II). Cela permet en particulier d'améliorer la prise en charge des partenaires. Dans les autres cas, un bilan minimal est tout de même souhaitable. Quoi qu'il en soit, cette recherche ne doit ni retarder le traitement, ni le faire interrompre en cas de négativité.

Traitement

URÉTRITES À « NEISSERIA GONORRHOEAE »

De nombreux antibiotiques peuvent être utilisés dans le traitement des infections génitales à NG. Cependant, la sensibilité du gonocoque aux antibiotiques se modifie constamment et varie selon le lieu. Les recommandations thérapeutiques varient donc dans le temps et selon les pays, voire selon les villes. Elles doivent être réactualisées régulièrement. En France, en 1996, 10 à 20 % des gonocoques étaient des NG producteurs de pénicillinase (NGPP), mais également résistants à d'autres antibiotiques. Le traitement idéal doit être efficace à plus de 95 %, administrable en une prise, si possible orale, être bien toléré et peu coûteux. Les antibiotiques actuellement recommandés en France sont les suivants (tableau III) [34] :

- la ceftriaxone : une injection unique intramusculaire de Rocéphine® 500 mg. En fait, 125 mg sont suffisants, mais ce conditionnement n'existe pas en France car ce médicament n'y a pas reçu d'AMM. Cette céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération est efficace dans 98 à 100 % des cas [26]. C'est aussi l'antibiotique de choix en cas de gonococcie pharyngée associée [42]. La tolérance est excellente, mais il existe d'exceptionnels accidents anaphylactiques [81]. Les autres céphalosporines injectables de 3<sup>e</sup> génération (cefotaxime, ceftizoxime) n'ont pas d'avantage par rapport à la ceftriaxone et ont été beaucoup moins largement étudiées sur les urétrites gonococciques. Les seules contre-indications sont la prise d'un traitement anticoagulant et l'allergie à la pénicilline ;
- le cefixime : une prise orale unique de 400 mg, soit deux comprimés d'Oroken® 200. Cette céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération est efficace dans 91 à 100 % des cas. Elle est bien tolérée (10 à 20 % de troubles digestifs mineurs) [25]. Elle présente l'énorme avantage d'être administrable par voie orale mais elle a été incomplètement étudiée sur les gonococcies pharyngées et sa biodisponibilité est moindre.
- la ciprofloxacine : une prise orale unique de 500 mg, soit un comprimé de Ciflox® 500. Cette fluoroquinolone est efficace dans 95 à 100 % des cas [25, 48] et semble prometteuse dans les gonococcies pharyngées [5]. Les effets secondaires sont exceptionnels en dose unique. Quelques cas de résistance ont récemment été rapportés. Certains proposent 250 mg seulement [17]. Les autres fluoroquinolones sont moins efficaces ;
- la spectinomycine : une injection intramusculaire unique de 2 g de Trobicine®. Cet aminoside dépourvu de toxicité a une efficacité un peu moindre, de l'ordre de 90 % [27]. Il est inactif sur les gonococcies pharyngées [42]. Son avantage est son coût peu élevé ;
- l'azithromycine : une prise unique de 2 g, soit huit comprimés de Zithromax®. Ce nouveau macrolide n'est actif sur les gonococcies qu'à dose élevée, responsable de troubles digestifs importants. Pourtant, étant également efficace contre CT, son administration pourrait permettre un traitement minute des deux micro-organismes qui sont souvent associés. De plus, il est également efficace sur les gonococcies pharyngées et rectales ;



Tableau IV. – Traitement des urétrites à *Chlamydia trachomatis*.

Doxycycline : 100 mg × 2/j per os pendant 7 jours
ou Tétracycline base : 500 mg × 4/j per os pendant 7 jours
ou Minocycline : 100 mg/j per os pendant 7 jours
ou Azithromycine (Zithromax®) : 1 g per os DU
ou Érythromycine : 1 g × 2/j per os pendant 7 jours
ou Ofloxacin (Ofloce®) : 300 mg × 2/j per os pendant 7 jours

DU : dose unique.

– les pénicillines, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> générations, l’association amoxicilline-acide clavulanique, les cyclines, les macrolides et le thiamphénicol doivent être évités en raison du taux élevé de résistances.

Outre le traitement spécifique du gonocoque, il faut systématiquement prescrire un traitement efficace contre CT, que l’on pratique ou non une recherche de CT. En effet, CT peut être associée à NG dans 15 à 20 % des cas [9].

URÉTRITES À « CHLAMYDIA TRACHOMATIS »

Les antibiotiques efficaces in vitro contre CT sont les tétracyclines, qui sont le traitement de référence, mais aussi les macrolides et certaines fluoroquinolones [16].

Les schémas thérapeutiques conseillés sont les suivants (tableau IV) [34].

– Les tétracyclines : 500 mg × 4/j pour la tétracycline base ou 100 mg × 2/j pour la doxycycline pendant 7 jours [12, 13]. Dans les urétrites à CT non compliquées, un traitement de 7 jours est aussi efficace qu’un traitement plus long [43]. La doxycycline présente de nombreux avantages : moins de prises quotidiennes, possibilité d’une administration prandiale, meilleure tolérance digestive garante d’une meilleure observance thérapeutique. La minocycline est aussi efficace que la doxycycline, mais ne nécessite qu’une seule prise. Il n’existe pas de souche résistante in vitro, mais certaines souches sont moins sensibles avec des concentrations minimales bactéricides de cyclines plus élevées [12].

Les 5 à 10 % d’échecs thérapeutiques sont dus à des recontaminations, à une mauvaise absorption digestive ou à une mauvaise diffusion des antibiotiques, mais surtout à une mauvaise observance thérapeutique.

Les effets secondaires des tétracyclines sont fréquents (10 à 20 %) et consistent principalement en des troubles digestifs, mais également des toxidermies et des photosensibilisations. Signalons les rares mais graves syndromes d’hypersensibilité particulièrement décrits avec la minocycline.

Un contrôle microbiologique de guérison n’est utile qu’en cas de persistance des symptômes [77].

– L’azithromycine : une dose orale unique de 1 g d’azithromycine, soit quatre comprimés de Zithromax®. Ce nouveau macrolide (azalide), à demi-vie très longue (62 heures) et à forte diffusion tissulaire et cellulaire est aussi efficace en dose unique que 7 jours de doxycycline [51, 54, 58]. De plus, à cette dose, la tolérance digestive est excellente puisqu’il n’y a que 10 % de troubles digestifs. Malgré un coût élevé, ce type de traitement est une véritable révolution dans la prise en charge des urétrites à CT puisqu’il évite les problèmes d’observance thérapeutique [72].

– Les anciens macrolides (érythromycine, roxithromycine), qui gardent une place chez la femme enceinte et l’enfant, n’ont pas d’intérêt chez l’homme, sauf en cas d’impossibilité d’administration de traitements plus actifs (cyclines, azithromycine).

– L’ofloxacin : 300 mg × 2/j pendant 7 jours est exceptionnellement prescrite car son activité est inférieure à celle des cyclines pour un coût plus élevé.

URÉTRITES À « TRICHOMONAS VAGINALIS »

Le traitement des urétrites à TV repose sur les nitro-imidazolés avec 2 g en une seule prise de métronidazole (Flagyl®), de nimorazole (Naxogyn 1000®) ou de tinidazole (Fazigyne®). Les résistances à ce traitement sont exceptionnelles [13, 44].

URÉTRITES À « UREAPLASMA UREALYTICUM »

Le traitement de référence des urétrites à UU reste les tétracyclines (cyclines bases), la doxycycline ou la minocycline. Il existe cependant environ 10 % de souches résistantes aux cyclines [7] et jusqu’à 20 % des patients gardent une culture positive pour UU après traitement [56]. De 5 à 7 jours de cyclines semblent suffire pour éradiquer UU de l’urètre, de façon durable en cas d’abstinence sexuelle [49]. La recolonisation est habituelle lors de la reprise des rapports sexuels. L’érythromycine, la josamycine, la spectinomycine et l’azithromycine, l’ofloxacin sont également efficaces et peuvent être utilisées en seconde intention.

URÉTRITES À « MYCOPLASMA GENITALIUM »

Le traitement des urétrites à MG est encore totalement inconnu. Les cyclines semblent efficaces mais la durée du traitement doit être évaluée. En l’absence de données précises, un traitement de 15 jours semble recommandable [55].

CONDUITE À TENIR THÉRAPEUTIQUE PRATIQUE

En pratique, il faut distinguer les urétrites avec écoulement (quel que soit l’aspect de celui-ci) des urétrites sans écoulement (fig 4).

Dans l’idéal, une recherche de CT est recommandée par une méthode fiable (culture, PCR). Cette recherche ne doit pas retarder la mise en route du traitement antichlamydien, qui est quasi systématique en première intention. La négativité de ces recherches ne doit pas faire arrêter le traitement antichlamydien.

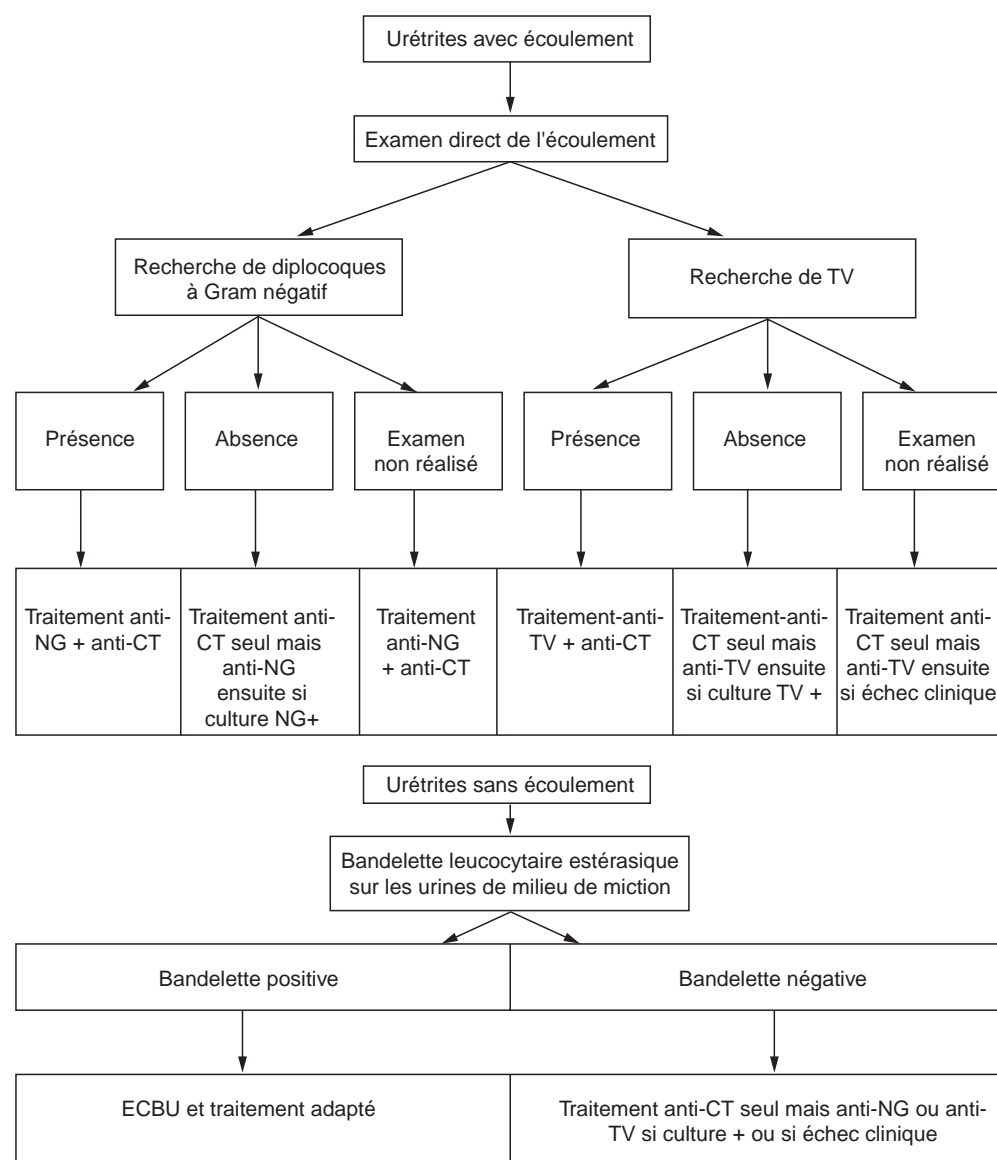
Il faut toujours revoir le patient au bout de 1 semaine pour vérifier la guérison. En cas d’échec clinique du premier traitement, un traitement antgonococcique ou antitrichomonas est prescrit si les cultures sont positives, mais également si les examens complémentaires n’ont pas été faits.

Prévention

La prescription du traitement doit s’accompagner de conseils de prévention personnalisés et d’éléments d’information sur les MST et le VIH. Une urétrite est clairement la preuve que les messages de prévention n’ont pas été intégrés. Il faut souligner que les MST sont souvent associées entre elles et au VIH et que la prévention commune repose sur le préservatif. Il faut insister sur les risques encourus par les MST en général (stérilité et CT, cancer du col et condylomes, herpès génital, hépatite B) et par le VIH. Il faut expliquer au patient la nécessité d’examiner et de traiter les partenaires. L’urétrite peut être l’occasion de proposer un premier dépistage du VIH. Il faut reconvoquer le patient après 1 semaine afin de vérifier la guérison de l’urétrite, lui remettre ses résultats et lui proposer systématiquement de refaire un sérodiagnostic du VIH 3 mois après le présent épisode. Une vaccination contre l’hépatite B doit être proposée si le patient n’est pas déjà vacciné et s’il n’est pas porteur de l’Ag HBs. Même chez les patients vaccinés, une recherche d’Ag HBs est souhaitable, particulièrement chez les patients originaires de pays endémiques, puisque en France, la vaccination se fait sans dépistage systématique préalable. Ces visites de contrôle permettent en outre de responsabiliser le patient et d’affiner la prévention en la personnalisant, ce qui ne peut s’inscrire que dans la durée. La nécessité d’utiliser des préservatifs en toutes circonstances, y compris pour les rapports orogénitaux, doit être rappelée.

Dépistage

Le coût humain et financier des infections à CT est préoccupant. Les complications chez les femmes jeunes sont graves (cervicites, salpingites, stérilités tubaires et grossesses extra-utérines, échec



**4** Conduite à tenir thérapeutique pratique.  
 TV : *Trichomonas vaginalis* ; NG : *Neisseria gonorrhoeae* ;  
 CT : *Chlamydia trachomatis* ; ECBU : examen cytbactériologique des urines.

fréquent des tentatives de fécondation in vitro). Le dépistage et le traitement des urétrites à CT chez des hommes asymptomatiques est donc essentiel afin d'éviter la stérilité tubaire des partenaires féminines. L'idéal serait de pouvoir cibler au mieux les populations à risque, de leur proposer un dépistage fiable évitant les faux négatifs, le facteur limitant essentiel étant de ne pas traiter si les examens sont faussement négatifs<sup>[12]</sup>.

En pratique, un dépistage peut être proposé aux sujets de moins de 25 ans, ayant des partenaires multiples, n'utilisant pas régulièrement de préservatifs, ainsi qu'à ceux ayant un antécédent d'infection chlamydienne personnel ou chez la partenaire.

Les frottis endo-urétraux avec culture sont trop désagréables pour être proposés en dépistage de masse. La PCR dans le premier jet d'urine est chère et réservée à quelques laboratoires. La recherche d'une pyurie dans le premier jet d'urine par une bandelette leucocytaire estérasiq est très peu coûteuse, mais sa sensibilité est extrêmement faible (< 30 %) et ce test ne peut valablement être proposé en dépistage de masse<sup>[37]</sup>. Les seuls tests utilisables en pratique sont les examens immunoenzymatiques effectués dans le premier jet d'urine, bien que leur sensibilité soit médiocre (60 à 70 %). En cas de positivité, un traitement par azithromycine peut être proposé. Un dépistage plus généralisé coûterait plus cher que les infections chlamydiennes elles-mêmes.

Pour les urétrites à NG, le portage asymptomatique étant rare, le dépistage des sujets porteurs ne s'impose pas. Quand aux autres micro-organismes, ils ne posent pas de problème de complications préoccupantes.

## Conclusion

Les urétrites représentent un réel problème de santé publique en termes de coût et de morbidité, particulièrement pour CT dont le portage asymptomatique explique l'incidence élevée. De plus, les urétrites sont parfois associées à l'infection par le VIH et les efforts de prévention et d'information doivent être nos principales préoccupations. D'ailleurs, on assiste actuellement à un relâchement de la protection individuelle par préservatif et donc à une recrudescence des urétrites, en particulier à gonocoques.

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans le diagnostic biologique des infections à CT. L'application des méthodes de biologie moléculaire à la détection dans les urines devrait permettre un dépistage beaucoup plus large et une prévention des complications liées à ces infections. L'arrivée des nouveaux macrolides permet, de plus, un traitement minute favorisant l'observance thérapeutique.

Pour ce qui est des mycoplasmes, la difficulté réside dans l'appréciation de leur pouvoir pathogène qui doit rester prudente et ne se faire qu'après des bilans étiologiques complets.

## Références ➤

## Références

- [1] Abdennader S. Les infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis*. *Sem Hôp Paris* 1987 ; 63 : 610-615
- [2] Abdennader S, Casin I, Brunat N, Janier M, Pérol Y, Morel P. Sexual transmission of *Gardnerella vaginalis*. *Genitourin Med* 1990 ; 66 : 45
- [3] Adger H, Shafer MA, Sweet R, Schachter J. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in adolescent males: value of first catch urine examination. *Lancet* 1984 ; 2 : 944-945
- [4] Azariah S, Reid M. Adenovirus and non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2000 ; 11 : 548-550
- [5] Balachandran T, Roberts AP, Evans BA, Azadian BS. Single-dose therapy of anogenital and pharyngeal gonorrhea with ciprofloxacin. *Int J STD AIDS* 1992 ; 3 : 49-51
- [6] Bas S, Griffais R, Kvien T, Glennas A, Melby K, Vischer TL. Amplification of plasmid and chromosome chlamydia DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1005-1013
- [7] Bebear C. Les infections à mycoplasmes génitaux. *Rev Eur Dermatol MST* 1991 ; 3 : 307-314
- [8] Bianchi A, Scieux C, Brunat N, Vexiau D, Kermanac'h M, Pezin P et al. An evaluation of the polymerase chain reaction Amplicor *Chlamydia trachomatis* in male urine and female urogenital specimens. *Sex Transm Dis* 1994 ; 21 : 196-200
- [9] Bowie WR. Comparison of Gram stain and first voided urine sediment in the diagnosis of urethritis. *Sex Transm Dis* 1978 ; 5 : 39-42
- [10] Bowie WR, Alexander ER, Floyd JF, Holmes J, Miller Y, Holmes KK. Differential response of chlamydial and ureaplasma-associated urethritis to sulphafurazole (sulfoxazole) and aminocyclitols. *Lancet* 1976 ; 2 : 1276-1278
- [11] Casin I, Sanson-LePors MJ, Felten A, Pérol Y. Biotypes, serotypes and susceptibility to antibiotics of 60 *Haemophilus influenzae* strains from genitourinary tracts. *Genitourin Med* 1988 ; 64 : 185-188
- [12] Centers for disease control, Atlanta. Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. *Morbidity Mortal Wkly Rep* 1993 ; 42 : 1-39
- [13] Centers for disease control, Atlanta. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity Mortal Wkly Rep* 1993 ; 42 : 1-102
- [14] Chambers CV, Shafer MA, Adger H, Ohm-Smith M, Millstein SG, Irwin CE et al. Microflora of the urethra in adolescent boys: relationships to sexual activity and non-gonococcal urethritis. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 314-321
- [15] Cribier B. Épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 173-174
- [16] Dailoux M, Villemain P. Activités bactériostatiques et bactéricides des cyclines, macrolides et fluoroquinolones sur *Chlamydia trachomatis*. *Pathol Biol* 1992 ; 40 : 455-460
- [17] David N, Wildman G, Rajamanoharan S. Ciprofloxacin 250 mg for treating gonococcal urethritis and cervicitis. *Sex Transm Infect* 2000 ; 76 : 495-496
- [18] Desai K, Robson HG. Comparison of the Gram-stained urethral smear and first-voided urine sediment in the diagnosis of non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 1982 ; 9 : 21-25
- [19] Dinsmore WW, McBride M, Alderdice DK. An audit of the "two-glass" test for urethritis. *Int J STD AIDS* 2000 ; 11 : 607-608
- [20] Facinelli B, Montanari MP, Valardo PE. *Haemophilus parainfluenzae* causing sexually transmitted urethritis. Report of a case and evidence for a  $\beta$ -lactamase plasmid mobilizable to *Escherichia coli* by an Inc-W plasmid. *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 166-169
- [21] Farhat W, McLorie G. Urethral syndromes in children. *Pediatr Rev* 2001 ; 22 : 17-20
- [22] Fourmaux S, Bebear C. Infections urogénitales liées aux chlamydia et aux mycoplasmes. *Prog Urol* 1997 ; 7 : 132-136
- [23] Fox KK, Del Rio C, Holmes KK, Hook EW, Judson FN, Knapp J et al. Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001 ; 91 : 959-964
- [24] Hagman M, Forslin L, Moi H, Danielsson D. *Neisseria meningitidis* in specimens from urogenital sites. Is increased awareness necessary? *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 228-232
- [25] Haizlip J, Isbey SF, Hamilton HA, Jerse AE, Leone PA, Davis RH et al. Time required for elimination of *Neisseria gonorrhoeae* from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. *Sex Transm Dis* 1995 ; 22 : 145-148
- [26] Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM, McCarty JM, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994 ; 21 : 107-111
- [27] Handsfield HH, Murphy VL. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of uncomplicated gonorrhea in men. *Lancet* 1983 ; 2 : 67-70
- [28] Hawkins DA, Fontaine EA, Thomas BJ, Boustouller YL, Taylor-Robinson D. The enigma of nongonococcal urethritis: role for *Bacteroides urealyticus*. *Genitourin Med* 1988 ; 64 : 10-13
- [29] Holmes KK, Handsfield HH, Wang SP, Wentworth BB, Turck M, Anderson JB et al. Etiology of nongonococcal urethritis. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 1199-1205
- [30] Hoosen AA, O'Farrell N, van den Ende J. Microbiology of acute epididymitis in a developing community. *Genitourin Med* 1993 ; 69 : 361-363
- [31] Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 995-1003
- [32] Hovelius B, Thelin I, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* in the aetiology of non-gonococcal urethritis. *Br J Vener Dis* 1979 ; 55 : 369-374
- [33] Ison CA. Methods of diagnosing gonorrhea. *Genitourin Med* 1990 ; 66 : 453-459
- [34] Janier M. Conduite à tenir devant une urérite masculine. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1973-1977
- [35] Janier M. Conduite à tenir devant une urérite masculine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 349-360
- [36] Janier M. Infections uro-génitales à gonocoques et chlamydia (en dehors de la maladie de Nicolas Favre). *Rev Prat* 1998 ; 48 : 905-908
- [37] Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavaro A et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. *Sex Transm Dis* 1995 ; 22 : 244-252
- [38] Janier M, Lassau F, Scieux C, Grillot P, Bianchi A, Abdennadre S et al. Fréquence de l'isolement de *Chlamydia trachomatis* dans l'urètre d'hommes avec ou sans écoulement urétral. *Rev Eur Dermatol MST* 1991 ; 3 : 233-238
- [39] Jensen IP. A comparison of urine sample to urethral swab for detection of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic young men, using two enzyme immunoassays. *Sex Transm Dis* 1992 ; 19 : 165-169
- [40] Jensens JS, Orsum R, Dohn B, Uldum S, Worm AM, Lind K. *Mycoplasma genitalium*: a cause of male urethritis. *Genitourin Med* 1993 ; 69 : 265-269
- [41] Joly-Guillou ML, Judlin P, Lefevre JC, Catalan F, Sednaoui P, Askienazy-Elbhar M et al. Bactéries isolées en 1994-1995 au cours des infections gynécologiques hautes et des uréthrites masculines. Distribution et sensibilité aux antibiotiques. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 342-348
- [42] Judson FN, Ehret JM, Handsfield HH. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of pharyngeal and anorectal gonorrhea. *JAMA* 1985 ; 253 : 1417-1419
- [43] Katz BP, Caine VA, Battenger BE, Jones RB. A randomized trial to compare 7 and 21 day tetracycline regimens in the prevention of recurrence of urethritis with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 36-40
- [44] Krieger JN, Jenny C, Verdon M, Siegel N, Springwater R, Critchlow et al. Clinical manifestations of trichomoniasis in men. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 844-849
- [45] Labau E, Henry S, Bennet P, Massip P, Chabanon G. Diagnostic direct des infections génitales à *Chlamydia trachomatis*: culture ou PCR? *Pathol Biol* 1998 ; 46 : 813-818
- [46] Lassau F, Janier M, Bianchi A et al. Uréthrites masculines avec ou sans écoulement : étude clinique et microbiologique de 219 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 365-366
- [47] Lefevre JC, Lepargneux JP, Bauriaud R, Bertrand MA, Blanc C. Clinical and microbiological features of urethritis in men in Toulouse, France. *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 76-79
- [48] Loo PS, Ridgway GL, Oriel JD. Single-dose ciprofloxacin for treating gonococcal infections in men. *Genitourin Med* 1985 ; 61 : 302-305
- [49] MacLeod AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Prolonged eradication of urogenital mycoplasmas after administration of tetracycline to men in the Antarctic. *Br J Vener Dis* 1976 ; 52 : 337-340
- [50] Maini M, French P, Prince M, Bingham JS. Urethritis due to *Neisseria meningitidis* in a London genitourinary medicine clinic population. *Int J STD AIDS* 1992 ; 3 : 423-425
- [51] Martin DH, Mrroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins S et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 921-925
- [52] Meria P, Janier M, Desgrandchamps F, Cortesse A, Cusnet O, Casin I et al. Les maladies sexuellement transmissibles chez l'homme. *Prog Urol* 1996 ; 6 : 447-454
- [53] Moncada J, Schachter J, Shafer MA, Williams E, Gourlay L, Lavin B et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in first catch urine samples from symptomatic and asymptomatic males. *Sex Trans Dis* 1994 ; 21 : 8-12
- [54] Nilsen A, Halsos A, Johansen A, Hansen E, Torud E, Moseng D et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med* 1992 ; 68:325-327
- [55] O'Mahony C. Treatment of non-specific urethritis should be 2 weeks, not 1. *Sex Transm Infect* 1999 ; 75 : 449
- [56] Oriel JD, Ridgway GL. Comparison of tetracycline and minocycline in the treatment of nongonococcal urethritis. *Br J Vener Dis* 1983 ; 59 : 245-248
- [57] Orr DP, Johnston K, Brizendine E, Katz B, Fortenberry D. Subsequent sexually transmitted infection in urban adolescents and young adults. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 ; 155 : 947-953
- [58] Pechère JC. New perspectives on macrolide antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; 18 : 935-975
- [59] Pierpoint T, Thomas B, Judd A, Brughra R, Taylor-Robinson D, Renton A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in young men in north west London. *Sex Trans Infect* 2000 ; 76:273-276
- [60] Rogstad KE, Bates SM, Partridge S, Kudesia G, Poll R, Osborne MA et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in male undergraduates: a postal survey. *Sex Transm Infect* 2001 ; 77 : 111-113
- [61] Rosey CE, Britt EM. Urine as a holding medium for *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1984 ; 11 : 301-303
- [62] Rowen D. Streptococci and the genital tract. *Int J STD AIDS* 1993 ; 4 : 63-66
- [63] Saxena SB, Jenkins RR. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in men at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 138-142
- [64] Shafer MA, Schachter J, Moscicki AB, Weiss A, Shalwitz J, Vaughan E et al. Urinary leukocyte esterase screening test for asymptomatic chlamydial and gonococcal infections in males. *JAMA* 1989 ; 262 : 2562-2566
- [65] Shahmanesh M. Why common things are common: the tale of non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2001 ; 77 : 139-140
- [66] Sturm AW. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in nongonococcal urethritis. *J Infect Dis* 1986 ; 153 : 165-167
- [67] Swartz SL, Kraus SJ, Herrmann KL, Stargel MD, Brown WJ, Allen SD. Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infect Dis* 1978 ; 138 : 445-454
- [68] Taylor-Robinson D, Csonka GW, Prentice MJ. Human intra-urethral inoculation of ureaplasmas. *Q J Med* 1977 ; 45 : 309-326
- [69] Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Hay PE. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in different populations and its clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 (suppl) : 66S-68S
- [70] Taylor-Robinson D, McCormack WM. The genital mycoplasmas. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1003-1010
- [71] Taylor-Robinson D, Thomas BJ. Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infections. *Genitourin Med* 1991 ; 67 : 256-266
- [72] Thompson C. Azithromycin v oxytetracycline for the treatment of non-specific urethritis. *Sex Transm Infect* 2000 ; 76 : 222
- [73] Totten PA, Schwartz MA, Sjöström KE, Kenny GE, Hunter-Handsfield H, Weiss JB et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 269-276
- [74] Watson-Jones D, Mugeye K, Mayaud P, Ndeki L, Todd J, Moshia F et al. High prevalence of trichomoniasis in rural men in Mwanza, Tanzania: results from a population based study. *Sex Trans Infect* 2000 ; 76 : 355-362
- [75] Wiesenfeld HC, Uhrin M, Dixon BW, Sweet RL. Diagnosis of male *Chlamydia trachomatis* urethritis by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 1994 ; 21 : 268-271
- [76] Wooley PD, Kinghorn GR, Talbot MD, Duerden BI. Microbiological flora in men with non-gonococcal urethritis with particular reference to anaerobic bacteria. *Int J STD AIDS* 1990 ; 1 : 122-125
- [77] Workowski KA, Lampe MF, Wong KG, Watts MB, Stamm WE. Long term eradication of *Chlamydia trachomatis* genital infection after antimicrobial therapy. Evidence against persistent infection. *JAMA* 1993 ; 270 : 2071-2075
- [78] Wu CH, Lee MF, Yin SC, Yang DM, Cheng SF. Comparison of polymerase chain reaction, monoclonal antibody based enzyme immunoassay and cell culture for detection of *Chlamydia trachomatis* in genital specimens. *Sex Transm Dis* 1992 ; 19 : 193-197
- [79] Yoganathan S. *Escherichia coli* urethritis in a heterosexual male. *Int J STD AIDS* 1991 ; 2 : 54-55
- [80] Zeeberg B, Thelin I, Schalen C. *Chlamydia trachomatis* antigen detection by chlamydiazyme combined with chlamydia blocking reagent verification. *Int J STD AIDS* 1992 ; 3 : 355-359
- [81] Zishka PA, Douglas JM. Immediate hypersensitivity reaction to single dose parenteral ceftriaxone therapy for gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1991 ; 18 : 26-27



# Granulomes à corps étrangers exogènes et endogènes

G Piérard  
T Hermanns-Lê  
C Piérard-Franchimont

**Résumé.** – Un granulome à corps étranger est une lésion chronique constituée de manière prépondérante par des cellules de la lignée monocyte-macrophage. La fonction de phagocytose y est habituellement bien développée. Cette réaction peut être induite par diverses macrostructures xénobiotiques, des microparticules exogènes cristallines ou amorphes, ainsi que par quelques structures d'origine endogène. La frontière entre une réaction purement xénique et un granulome à composante immunogène n'est pas toujours aisée à définir dans certains contextes cliniques.

© 1999, Elsevier, Paris.

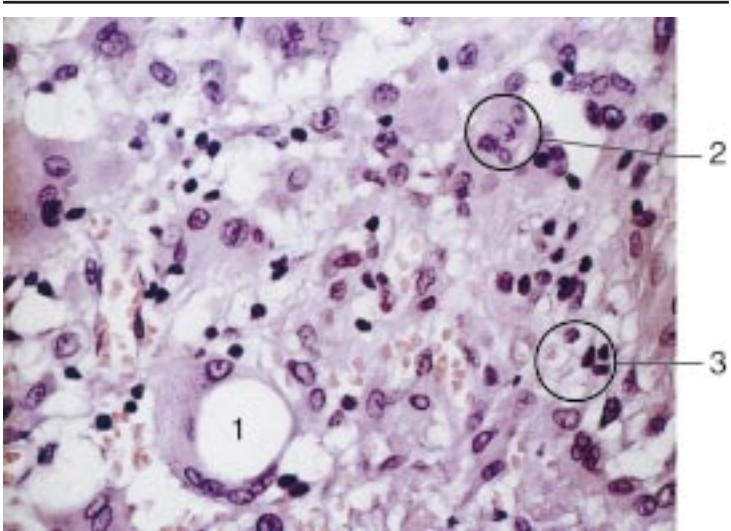
## Définition histologique

Un granulome est une lésion inflammatoire chronique faite de l'accumulation focale ou diffuse de cellules de la lignée monocyte-macrophage. Il s'y associe en nombre variable d'autres cellules inflammatoires parmi lesquelles des lymphocytes, des plasmocytes, des cellules présentatrices d'antigène, ainsi que des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (fig 1). Diverses particules relativement insolubles et peu ou pas immunogènes peuvent provoquer la formation de granulomes contre corps étranger [2]. Il peut s'agir de xénobiotiques inorganiques ou organiques, ou d'un matériel endogène (tableau I).

Sur un plan conceptuel, le granulome contre corps étranger ne fait pas appel à une réaction allergique. Cependant, l'axiome séparant les granulomes xéniques non immunologiques des granulomes allergiques n'est probablement pas entièrement valable sur un plan clinique, car les particules introduites dans la peau ont souvent une nature chimique hétérogène pouvant provoquer des réactions biologiques différentes. Il existe ainsi des circonstances où est impliqué un mécanisme complexe associant les deux pathogénies. Ceci est particulièrement le cas dans l'induction de réactions sarcoïdiques en des sites renfermant des corps étrangers en partie phagocytés [3, 9, 11, 13, 15].

### MONOCYTES ET MACROPHAGES

Les constituants majeurs des granulomes contre corps étrangers, c'est-à-dire les macrophages, les cellules épithélioïdes, et les cellules géantes plurinucléées, sont issus des monocytes circulants [2]. Ces cellules sont en partie caractérisées par la présence intracytoplasmique de protéine L1 révélée par l'anticorps Mac 387 (fig 2). Une fois arrivées sur le site du granulome en formation, une étape de développement les transforme en macrophages activés ou en cellules épithélioïdes. Les macrophages activés sont richement pourvus en lysosomes. Ils sont identifiés par divers anticorps

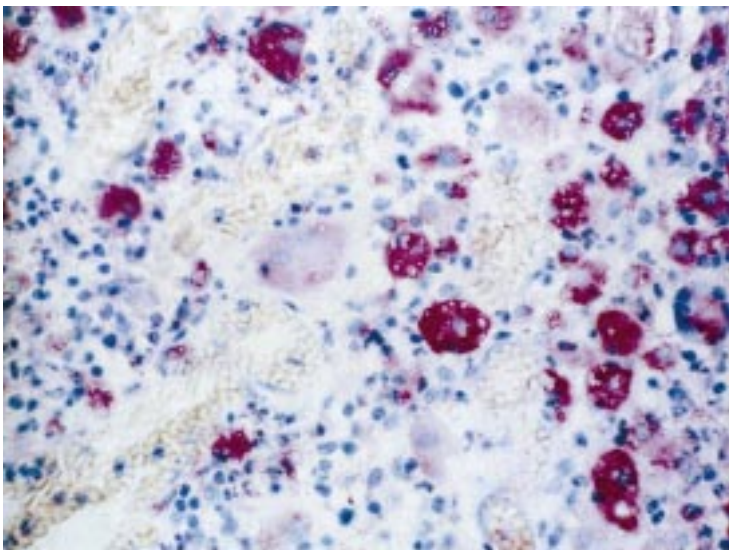


1 Granulome xénique de type oléome, caractérisé par la présence de lacunes ovalaires dans des macrophages (1) et des cellules géantes plurinucléées (2). Quelques cellules lymphoïdes sont également présentes (3).

Tableau I. – Granulomes contre corps étrangers.		
Xénobiotique inorganique	Xénobiotique organique	Endogène
Matériel de suture	Trichomes, épines végétales et fragments de bois	Cristaux de cholestérol, d'urate...
Talc	Coton	Calcinose
Silice	Épines animales	Cornéocytes
Métaux	Chitine (Demodex, tique...)	Poils inclus
Tatouages	Micro-organisme enkysté (helminthe...)	Pilomatricome
Silicone	Mycoses semi-profondes granulomateuses	Matériel élastotique
Huiles		
Paraffine		
Carbone		

(tableau II). Ces cellules exercent une fonction de phagocytose particulièrement développée. Les cellules épithélioïdes sont de

Gérald Piérard : Professeur.  
Trinh Hermanns-Lê : Expert clinique.  
Claudine Piérard-Franchimont : Maître de conférences, chef de laboratoire.  
Service de dermatopathologie, institut de pathologie, centre hospitalier universitaire du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.



2 Macrophages porteurs de la protéine L1 (immunomarquage par l'anticorps Mac 387).

Tableau II. – Marqueurs de monocytes-macrophages présents dans des granulomes contre corps étrangers [6].

Protéine L1
Lysozyme
CD13
CD14
CD33
CD68
α1-antitrypsine
AIM (activation inducer molecule)
PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule)

grandes cellules mononucléées atteignant près de 20 µm de diamètre. Elles ont un abondant réticulum endoplasmique et appareil de Golgi. Leur fonction majeure est sécrétoire, alors que la phagocytose est pratiquement absente.

La fusion de macrophages aboutit à la formation de deux types morphologiquement distincts de cellules géantes, qui sont appelées respectivement de type corps étranger (noyaux irrégulièrement groupés) ou de type Langhans (noyaux positionnés en « anneaux » ou en « croissants »). Ces cellules peuvent atteindre un diamètre de près de 300 µm et renfermer plusieurs dizaines de noyaux. Les variantes morphologiques des cellules géantes sont parfois associées à des maladies particulières, bien que ce critère ne soit en rien absolu. Certaines de ces cellules peuvent renfermer des structures inhabituelles, tels des corps astéroïdes, qui ne sont typiques d'aucune maladie.

DENDROCYTES

Les dendrocytes périvasculaires riches en facteur XIIIa sont parfois impliqués dans la phase initiale de phagocytose de microfragments de certains corps étrangers [1]. Ils participent alors au mécanisme de rétention de particules étrangères dans la peau sans formation granulomateuse. Les exemples foisonnent. Les plus typiques sont les inclusions d'argent (argyrie), de fer (sidérose), de sels de mercure (hydrargyrie), de graphite, d'encre de Chine, de morceaux de verre, ainsi que les sels métalliques utilisés pour les tatouages artistiques.

Ce n'est pas l'accumulation locale de dendrocytes qui forme les granulomes contre corps étrangers. Cependant, il n'est pas rare que ces cellules soient relativement nombreuses à la périphérie des granulomes, formant une sorte de capsule. Leur présence est probablement un élément clé de la pathogénie des granulomes fibrosants. Ces lésions donnent finalement naissance à un tissu fibrosé ressemblant à une cicatrice.



3 Granulome extensif de la tempe faisant suite à une chute sur un cactus.

Granulomes contre des macrostructures xénobiotiques

Le temps de latence est très variable entre l'inclusion d'un corps étranger dans la peau et l'apparition d'une induration, puis d'un nodule. Cela peut prendre parfois plusieurs années.

GRANULOMES CONTRE DES XÉNOBIOTIQUES INORGANIQUES

Divers matériaux d'usage médical sont volontairement implantés dans la peau ou le tissu sous-cutané. Il s'agit en particulier de certains fils de suture et de treillis destinés à protéger la peau de distensions anormales (prothèses contre les éventrations). Une réaction granulomateuse entoure ces structures xéniques qui, par leur taille et leur nature, ne sont ni phagocytées, ni dégradées. Les cellules sont, dans leur grande majorité, des macrophages mono- et plurinucléés. Le matériel d'inclusion est facilement repéré sur coupe histologique, particulièrement lors de l'examen en fond noir ou en lumière polarisée.

GRANULOMES CONTRE DES XÉNOBIOTIQUES ORGANIQUES

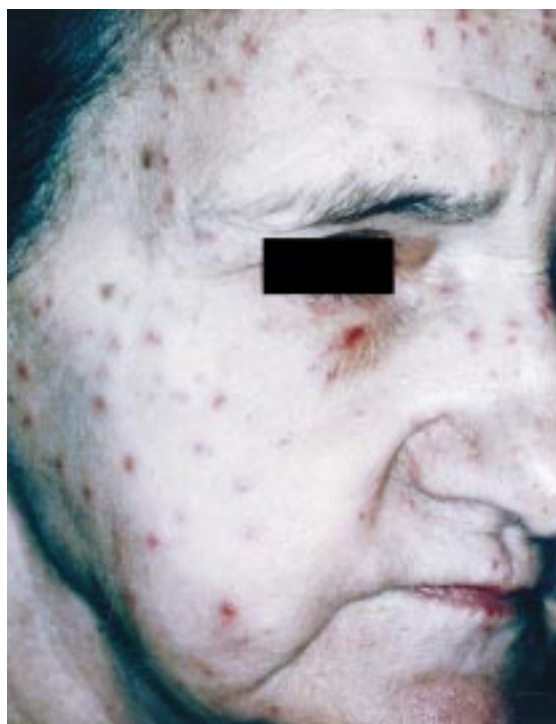
Une réaction similaire apparaît après inclusion de matériel xénique organique, tel que des fragments de végétaux (épine de cactus, écharde de bois, fibres de cellulose et de coton, poudre d'amidon...), des particules chitineuses d'arthropodes (démodécidose granulomateuse, granulome sur hypostome de tique), des parties d'animaux comme les piquants d'oursins et des parasites (filaires) en voie d'enkystement intradermique (fig 3, 4). L'examen en lumière polarisée, ainsi que les colorations au PAS et de Fite, sont utiles pour révéler certains de ces xénobiotiques organiques. Parfois, une composante allergique peut se développer. La réaction granulomateuse prend alors l'aspect d'un infiltrat tuberculoïde comportant des cellules épithélioïdes avec ou sans foyers de nécrose caséuse. Bien souvent, l'issue du processus inflammatoire est la formation d'une coque fibreuse et compacte, transformant la macrostructure xénobiotique impossible à phagocyter en un séquestre inerte.

Granulomes contre des microparticules exogènes cristallines ou amorphes

GRANULOMES ENVERS LES MÉTAUX

Divers microfragments de métaux peuvent accidentellement être enchâssés dans la peau. Certains entraînent la formation de granulomes de pathogénie et d'aspects histologiques variés, en partie dépendants de la nature du métal. Quelques affections de ce type ont une connotation historique et ne sont pratiquement plus observées de nos jours. Il s'agit des granulomes à médiation





4 Granulomes multiples développés autour de Demodex.



5 Granulome sarcoïdique avec inclusion de silicate développé dans une ancienne cicatrice.

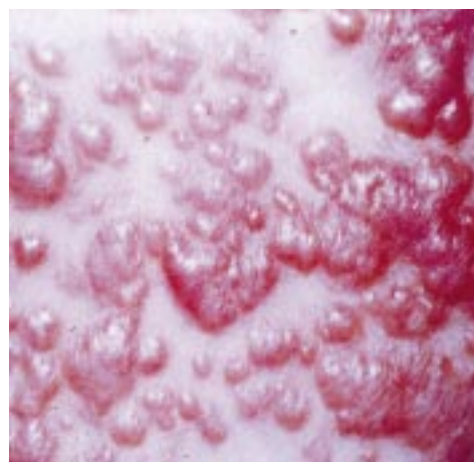
allergique prépondérante, d'allure sarcoïdosique avec ou sans nécrose caséuse, induits par le zirconium et le béryllium. Des particules de chrome, de mercure inorganique, de baryum et de fer sont capables d'induire des granulomes non allergiques dans lesquels elles sont partiellement phagocytées. Avec le temps, on assiste à la formation de coques fibreuses qui les emprisonnent.

#### GRANULOME SILICOTIQUE

Il se développe lorsque du talc (silicate de magnésium) est introduit dans une plaie en voie de cicatrisation. Les cristaux incolores sont biréfringents en lumière polarisée. Ils sont souvent phagocytés par les macrophages. C'est la libération lente de silicates colloïdaux à partir des cristaux qui serait responsable du développement des granulomes. Des microdébris de quartz, de laine de verre, et des fines particules en provenance du sol peuvent provoquer des lésions granulomateuses similaires<sup>[5]</sup>. Parfois, un granulome immunogénique d'allure sarcoïdosique se développe au site de ces inclusions. Un granulome silicotique développé dans une ancienne cicatrice qui est devenue récemment exophytique et inflammatoire doit être interprété comme une manifestation de la sarcoïdose (fig 5, 6).

#### GRANULOME DES TATOUAGES

En règle générale, les pigments des tatouages artistiques sont en partie phagocytés par les dendrocytes intradermiques<sup>[1]</sup>. Ils ne



6 Sarcoïdose cutanée profuse développée chez le même patient que sur la figure 5.

déclenchent aucune réaction inflammatoire. Parfois, cependant, une réaction xénique avec ou sans composante allergique se développe envers certains pigments<sup>[3]</sup>. Le sulfure de mercure de couleur vermillon, le vert de chrome, le bleu de cobalt et les sels jaunes de cadmium sont les plus fréquemment impliqués dans le mécanisme immunologique. L'aspect histologique est variable, allant du granulome à cellules épithélioïdes ressemblant à une sarcoïdose, à une réaction plus polymorphe, riche en macrophages, avec ou sans foyers de nécrose.

#### PARAFFINOMES, OLÉOMES ET SILICONOMES

Les paraffinomes et oléomes sont consécutifs à l'injection d'huiles minérales telles que la paraffine et divers lubrifiants, ainsi que d'huiles végétales (huile camphrée, huile de sésame...). Les silicones sous forme liquide, élastomère ou en gel, qui sont utilisés en chirurgie plastique, sont parfois responsables de siliconomes<sup>[4, 12]</sup>. Ces lésions consistent en des indurations irrégulières, érythémateuses, qui peuvent s'ulcérer.

L'aspect histologique est très évocateur par la présence de multiples cavités rondes ou ovalaires de taille hétérogène (fig 1). Il est décrit sous le terme de structure en « fromage de gruyère ». Les espaces clairs correspondent à l'emplacement du matériel liquide perdu ou extrait lors de la préparation histologique. Dans le stade précoce des lésions, les travées tissulaires bordant les cavités sont formées principalement d'un granulome riche en macrophages et en cellules géantes. Par la suite, une fibrose s'installe progressivement. Dans le cas des siliconomes, des granulations brun foncé et biréfringentes en lumière polarisée peuvent être présentes dans les cellules à potentialité phagocytaire.

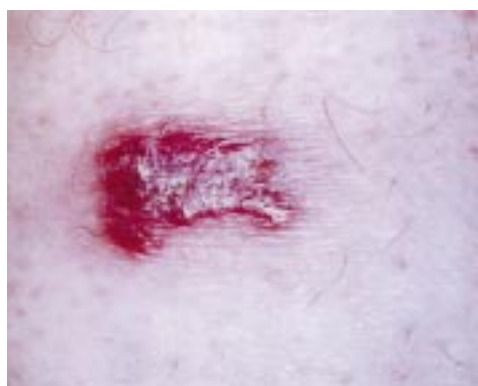
#### GRANULOMES CONTRE DES MACROMOLÉCULES ORGANIQUES

L'injection intradermique de collagène bovin peut entraîner la formation de granulomes chez des individus préalablement sensibilisés. Il s'agit alors d'une réaction immunitaire de type tuberculinique.

#### GRANULOMES INFECTIEUX

Diverses affections virales, bactériennes et fongiques, peuvent s'accompagner du développement de granulomes au cours de leur évolution. Le plus souvent, un mécanisme immunitaire est impliqué. Cependant, dans certaines infections, une composante de type réaction à corps étranger ne peut être exclue. Ceci concerne particulièrement les mycoses semi-profondes dans lesquelles abondent des cellules géantes du type corps étranger ayant phagocyté des spores (fig 7).





7 Granulome sur inclusion de fragments de bois porteurs de spores de *Phaeohyphomycetes*.



8 Granulomes développés autour de microkystes infundibulaires rompus.

## Granulomes contre des structures endogènes

### GRANULOMES CONTRE DES STRUCTURES CORNÉES

Au cours de la maturation des kératinocytes de l'épiderme et de ses annexes pilaires, les cellules subissent un processus de kératinisation intracytoplasmique complété par un remaniement des autres structures macromoléculaires de leur paroi externe. La résultante de l'ensemble de ces modifications est couverte par le terme cornification. Lorsque de telles cellules sont incluses dans le derme, elles provoquent une réaction granulomateuse à corps étranger (tableau III) (fig 8).

Tableau III. – Lésions cliniques dues à une réaction xénique contre des structures cornées.

- Kyste infundibulaire rompu
- Kyste trichilemmal rompu
- Pilomatricome
- Pseudofolliculite d'inclusion pilaire
- Kyste pilonidal sacrococcygien
- Folliculite fibrosante de la nuque
- Folliculite sous-naevique
- Rosacée granulomateuse
- Trichosinus des coiffeurs

### GRANULOMES CONTRE DES STRUCTURES CRISTALLINES

Quelques affections métaboliques de surcharge aboutissent à la formation de dépôts cristallins dans le derme. C'est ainsi que des dépôts de cholestérol, d'urates ou de sels calciques peuvent être identifiés. Une réaction granulomateuse, le plus souvent discrète, faite principalement de cellules géantes, peut former un fin film accolé aux cristaux. Une exception est la calcinose scrotale où le granulome peut être volumineux.

### GRANULOME ACTINIQUE

Il ressemble histologiquement au granulome annulaire. Certains considèrent qu'il s'agit d'une seule maladie. Cependant, dans la forme actinique, des fragments de matériel élastotique sont phagocytés par des cellules géantes plurinucléées [7, 8, 10, 14]. Au cours de la progression centrifuge du granulome actinique, l'élastose est éliminée de manière spécifique et pratiquement totale.

### GRANULOME LIPOPHAGIQUE

Dans le décours de certaines panniculites, ou à la suite de traumatismes et de phénomènes ischémiques, des macrophages peuvent infiltrer massivement des lobules adipeux. Ils phagocytent les lipides libérés par les adipocytes. Il peut en résulter un granulome lipophagique.

## Références

- [1] Arrese Estrada J, Piérard GE. Factor XIIIa-positive dendrocytes and the dermal microvascular unit. *Dermatologica* 1990; 180 : 51-53
- [2] Epstein WL. Granulomatous inflammation in skin. In : Ioachim H Led. Pathology of granulomas. New York: Raven Press, 1983 : 21-53
- [3] Kennedy C. Sarcoidosis presenting in tattoos. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1 : 395-399
- [4] Lapière CH, Piérard GE, Hermanns JF, Lefebvre P. Unusual extensive granulomatosis after long-term use of plastic syringes for insulin injections. *Dermatologica* 1982; 165 : 580-590
- [5] Mowry RG, Sams WM, Caulfield JB. Cutaneous silica granuloma. *Arch Dermatol* 1991; 127 : 692-694
- [6] Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. PECAM, AIM and FXIIIa immunophenotyping identifies two distinct macrophage / monocyte subsets in granulomatous reactions. *Am J Dermatopathol* 1996; 18 : 440
- [7] O'Brien JP. Actinic granuloma: the expanding significance. *Int J Dermatol* 1985; 24 : 473-490
- [8] Piérard GE, Henrijean A, Foidart JM, Lapière CH. Actinic granulomas and relapsing polychondritis. *Acta Derm Venereol* 1982; 62 : 531-533
- [9] Piérard GE, Piérard-Franchimont CL, Lorand T, Lapière CH. A comparative study between intradermal tests with phytohemagglutinin and delayed hypersensitivity reactions elicited by tuberculin. *Arch Dermatol Res* 1982; 274 : 313-320
- [10] Prendiville J, Griffiths WA, Jones RR. O'Brien's actinic granuloma. *Br J Dermatol* 1985; 113 : 353-358
- [11] Rowland-Payne CME, Meyrick-Thomas RH, Black MM. From silica granuloma to scar sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8 : 171-175
- [12] Spiers EM, Grotting JC, Omura EF. An epidermal proliferative reaction associated with a silicone gel breast implant. *Am J Dermatopathol* 1994; 16 : 315-319
- [13] Walsh NM, Hanly JG, Tremaine R, Murray S. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. *Am J Dermatopathol* 1993; 15 : 203-207
- [14] Yanagihara M, Kato F, Mori S. Extra- and intracellular digestion of elastic fibers by macrophages in annular elastolytic giant cell granuloma. *J Cutan Pathol* 1987; 14 : 303-308
- [15] Zuk JA, Sims TA. Unusual subcutaneous sarcoid-type foreign body granulomatous mass. *Histopathology* 1988; 12 : 322-324

# Granulomes cutanés palissadiques

P Moguelet  
MD Vignon-Pennamen

**Résumé.** – Les dermatoses regroupées sous le terme de granulome palissadique sont définies par la présence d’une réaction inflammatoire granulomateuse dont les histiocytes forment des palissades autour de foyers d’altération du tissu conjonctif. Elles sont de nature variée, les plus fréquentes étant : le granulome annulaire, la nécrobiose lipéidique, les nodules rhumatoïdes et la dermatite interstitielle granulomateuse. Évoqué par la clinique, le diagnostic est posé ou confirmé par la biopsie cutanée.

Quatre types histologiques sont individualisés, certains associés entre eux sur une même lésion ou sur des lésions différentes. La reconnaissance par le pathologiste de ces différents sous-groupes est essentielle pour orienter le diagnostic et poser l’indication d’investigations complémentaires.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** nécrobiose, granulome, granulome annulaire, nécrobiose lipéidique, nodule rhumatoïde, nodules rhumatismaux, toxidermie, dermatite interstitielle.

## Introduction

Les granulomes palissadiques (GP) sont un cadre anatomopathologique rassemblant des affections de nature variée. Leur point commun est une image histologique appelée « granulome palissadique ». Les plus fréquentes sont (*tableau I*) :

- le granulome annulaire (GA) (et le granulome actinique) ;
- la nécrobiose lipéidique (et la granulomatose disciforme de Miescher) ;
- les nodules rhumatoïdes (et nodules rhumatismaux et ceux de la maladie de Still) ;
- le xanthogranulome nécrobiotique ;
- la dermatite interstitielle granulomateuse ;
- les granulomes nécrosants extravasculaires.

Certaines maladies granulomateuses, habituellement non palissadiques, peuvent exceptionnellement former des palissades : réaction à corps étranger, dermatoses infectieuses.

Le diagnostic peut être aisé cliniquement, confirmé par l’examen histologique. Dans bon nombre de cas, cependant, seule une confrontation des aspects histologiques observés aux lésions cliniques et au contexte pathologique permet une approche diagnostique satisfaisante.

## Définition

Les dermatoses regroupées sous le terme de « granulome palissadique » sont caractérisées par la présence d’un infiltrat inflammatoire dermohypodermique majoritairement constitué d’histiocytes (« granulome histiocyttaire » appelé simplement « granulome » par les Anglo-Saxons). Ils se regroupent et s’alignent pour former des « palissades » plus ou moins bien définies autour ou au contact de plages d’altération du tissu conjonctif appelée « nécrobiose » dont la nature exacte n’est pas connue. Ces plages montrent une détérioration des faisceaux collagènes (fragmentation, épaississement avec hyalinisation) et parfois élastiques, mais également une régénération et une apparition de néofaisceaux.

La disposition palissadique des histiocytes doit être distinguée d’une simple disposition interstitielle, sans organisation particulière, fréquemment observée dans ces pathologies. Si celle-ci n’est pas associée à des altérations conjonctives, elle oriente alors vers d’autres affections.

Quatre types de GP peuvent être individualisés en fonction de l’architecture de la lésion :

- *GP classique* : les histiocytes s’alignent pour former une « palissade » entourant une plage de nécrobiose (le plus souvent éosinophile) (*fig 1A*) ;
- *granulome tuberculoïde avec nécrobiose* : les histiocytes forment de véritables granulomes tuberculoïdes (ou épithélioïdes et géantocellulaires) à proximité d’un tissu conjonctif le plus souvent peu altéré (*fig 1B*) ;
- *granulome interstitiel avec rosettes* : les histiocytes prennent une disposition interstitielle sans organisation particulière, entre les faisceaux collagènes dermiques, qui sont peu altérés et se regroupent

**Philippe Moguelet** : Ancien assistant hospitalier universitaire des hôpitaux de Paris, attaché en anatomie pathologique. Service d’anatomie pathologique (professeur A Janin).

**Marie-Dominique Vignon-Pennamen** : Ancien chef de clinique des hôpitaux de Paris, attachée en dermatologie et anatomie-pathologique. Service de dermatologie (professeur P Morel). Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Tableau I. – Critères histologiques des principales dermatoses granulomateuses palissadiques.

	Épiderme	Localisation	Dépôts	Type du granulome	Cellules géantes (nombre et type)	Autres éléments inflammatoires	Type de nécrose	Vascularite leucocytoclasique
Granulomes annulaires	Normal (sauf GA perforant)	DS, DM et DP HPD  Plus abondant en surface	Mucine	Palissadique Interstitiel (en foyer)  Tuberculoïde	Nombre variable	Lymphocytes périvasculaires	Éosinophile	-
Nécrobiose lipoidique	Normal Atrophique	DM DP	Rares (lipides)	Palissadique	Nombreuses (C. Langhans/ Muller)	Lymphocytes	Éosinophile	-
Nodule rhumatoïde	Normal	DP HPD	Non	Palissadique	C. Muller	Lymphocytes périvasculaires	Très éosinophile	-
Xanthogranulome nécrobiotique	Normal	DP HPD	Cristaux de cholestérol	Interstitiel ++ Palissadique +/-	C. Touton C. « Bizarre »	Lymphocytes Plasmocytes	Éosinophile pâle	-
DIG	Normal Altération de la couche basale (si médicament)	DM DP Plus abondant en profondeur	Rares (mucine)	Interstitiel avec rosette (infiltrat dense et diffus en « bandes »)	Non (possibles si médicament)	PNN et PNEo à proximité des foyers de dégénérescence collagénique Lymphocytes périvasculaires (peu nombreux) (parfois atypiques)	Basophile	-
Granulomes nécrosants extravasculaires	Dermite d'inter-face possible	DM DP	Non	Palissadique	Non	PNN et PNEo	Basophile	+/-

GA : granulome annulaire ; DIG : dermatite interstitielle granulomateuse ; DS : derme superficiel ; DM : derme moyen ; DP : derme profond ; HPD : hypoderme ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; PNEo : polynucléaires éosinophiles ; C : cellules ; + : présence ; - : absence.

parfois en petites palissades entourant un ou quelques faisceaux collagènes altérés (éosinophiles ou basophiles), appelés « rosettes » (fig 1C) ;

– *granulome nécrosant extravasculaire* : les histiocytes forment des palissades, souvent moins nettes que dans la forme classique, entourant une plage de nécrose basophile, formant parfois des images en « flammèches » (fig 1D).

Ces types histologiques sont caricaturaux et correspondent aux aspects typiques qui, lorsqu’ils existent, permettent un diagnostic aisé. Souvent l’aspect est moins caricatural et une disposition vaguement palissadique des histiocytes, l’existence de signes d’altérations du tissu conjonctif, doivent être recherchés avec soin au sein de tout infiltrat inflammatoire granulomateux interstitiel.

Granulome annulaire

Cette maladie inflammatoire cutanée bénigne, décrite depuis plus d’un siècle, reste d’étiologie inconnue. Son évolution est spontanément régressive. L’éruption est, de façon caractéristique, papuloérythémateuse, annulaire, peu ou pas prurigineuse, touchant habituellement les mains et les pieds.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Plus fréquente chez la femme (sex-ratio 3/1), cette dermatose peut toucher toutes les tranches d’âge, l’enfant comme le sujet âgé. Elle est cependant préférentiellement observée chez les moins de 30 ans. Une prédisposition familiale a été suggérée devant des cas touchant des jumeaux ou plusieurs générations d’une même famille.

Dans 75 % des cas, le GA disparaît spontanément en 2 mois à 2 ans après son apparition. Cependant, 40 % des enfants peuvent présenter des récides, souvent de même localisation. Des pics saisonniers ont été observés au printemps et à l’automne. Il n’existe pas d’altération biologique.

ÉTIOLOGIE

Son étiologie demeure obscure. Certains GA surviennent après diverses infections (virales : virus de l’immunodéficience humaine [VIH], virus de l’hépatite C [VHC], virus Epstein-Barr, herpes simplex et varicelle ; fongiques ; mycobactériennes ; borrélienne) après des réactions d’hypersensibilité ou des traumatismes [20].

Le rôle d’un traumatisme initial avec nécrobiose dermique secondaire est évoqué dans les GA survenant après piqûres d’insectes, test à la tuberculine, irritation vestimentaire.

Cette nécrobiose pourrait être également liée à la libération anormale d’enzymes lysosomiales par les histiocytes.

Une réaction d’hypersensibilité de type IV liée aux lymphocytes T-helper rencontrés en périphérie de la lésion a été évoquée. En effet, lorsqu’ils sont activés, ces lymphocytes T peuvent produire des cytokines intervenant dans la synthèse du collagène (transforming growth factor [TGF]-β, fibroblast stimulating interleukins [IL]1, immune modulating IL2) ou de sa destruction par des collagenases (immune modulating IL2). Ce type de mécanisme est envisagé pour expliquer la survenue de GA au cours du syndrome de l’immunodéficience acquise (sida), en particulier dans d’anciens sites d’infections herpétiques.

Chez l’enfant, il n’est pas associé à des pathologies systémiques.

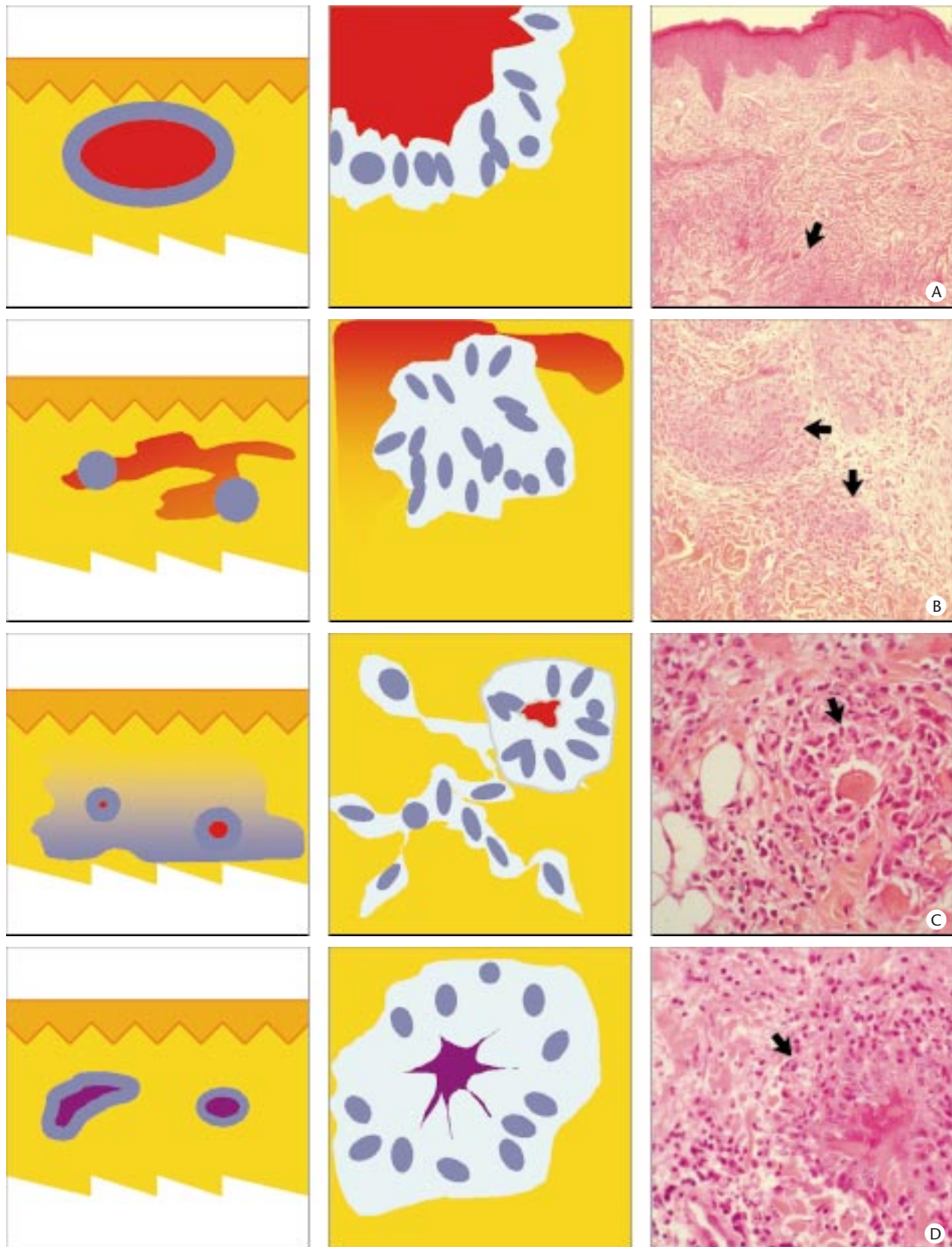
Chez l’adulte, une possible relation entre le GA disséminé et le diabète a été suggérée par certains auteurs. Cette association reste controversée : les dernières études épidémiologiques semblent écarter toute relation avec le diabète de type 2 alors que la fréquence du diabète insulino dépendant pourrait être augmentée, surtout dans les formes localisées de GA [15, 27].

La survenue de GA après une exposition solaire intense n’a pas pu être reproduite en lumière artificielle.

CLINIQUE

Quatre tableaux cliniques sont habituellement décrits : GA localisé, généralisé, perforant ou sous-cutané (tableau II).





**1** Aspect histologique des granulomes palissadiques.

A. Granulome palissadique classique : les histiocytes (bleu) s'alignent dans le derme pour former une « palissade » (flèche) au contact d'une plage de nécrobiose (rouge). Hématoxyline-éosine-safran  $\times 100$ .

Diagnosics possibles : granulome annulaire ; nodule rhumatoïde ; nécrobiose lipéidique ; xanthogranulome nécrobiotique ; nodules rhumatismaux et ceux de la maladie de Still.

B. Granulome tuberculoïde avec nécrobiose : les histiocytes forment de véritables granulomes tuberculoïdes (flèches) au contact d'un tissu collagène le plus souvent peu altéré. Hématoxyline-éosine-safran  $\times 200$ .

Diagnostic possible : granulome annulaire.

C. Granulome interstitiel avec rosettes : les histiocytes se disposent entre les faisceaux collagènes peu altérés et se regroupent parfois en petites palissades entourant un ou quelques faisceaux collagènes altérés : « rosettes » (flèche). Hématoxyline-éosine-safran  $\times 400$ .

Diagnosics possibles : dermatite interstitielle granulomateuse ; arthrite, médicament ; granulome annulaire.

D. Granulome nécrosant extravasculaire : les histiocytes forment des palissades (flèche), souvent moins nettes que dans la forme classique, entourant une plage de nécrose basophile (violet), formant parfois des images en « flammèches ». Hématoxyline-éosine-safran  $\times 400$ .

Diagnosics possibles : granulome nécrosant extravasculaire ; vascularites cutanées systémiques, « connectivites », colites inflammatoires, syndromes lymphoprolifératifs.

Tableau II. – Formes cliniques du granulome annulaire.

Type	Localisation	Type lésionnel	Évolution
Localisé	Extrémités distales (mains, pieds), face	Plaque arciforme ou annulaire	Résolution spontanée
Généralisé	Extrémités, mains, cou, tronc	Multiples petites papules érythémateuses, plaques	Chronique
Perforant	Extrémités	Papules érythémateuses ombiliquées, croûte ou cicatrice centrale	Résolution spontanée
Sous-cutané	À proximité de tissu périosté : Avant-bras, coudes, jambes, mains, doigts, pieds, front, cuir chevelu, région périorbitaire	Nodules fermes, croissance rapide	Résolution spontanée



2 Granulome annulaire typique (collection professeur P Morel).

■ **Forme localisée**

C’est la plus fréquente, avec la survenue d’un nombre limité de papules de 2 à 4 mm, de couleur peau normale, érythémateuse ou brune, de disposition arciforme ou annulaire, sans signe épidermique. Les papules solitaires existent mais les lésions sont habituellement multiples. Elles peuvent confluer pour former de larges plaques annulaires. Le centre des lésions annulaires peut être déprimé et pigmenté. Les lésions sont non douloureuses et non prurigineuses. Elles sont localisées aux extrémités (fig 2). Dans 60 % des cas, elles touchent les mains et les bras, les jambes et les pieds dans 20 %, les deux dans 7 % des cas. Épargnant habituellement les paumes, les plantes et les muqueuses, des atteintes buccales ont été cependant rapportées au cours du sida.

L’évolution spontanément résolutive survient chez environ 50 % des patients ; cependant, elles peuvent persister près de 2 ans.

De nombreuses dermatoses peuvent être confondues avec le GA. Dans les formes localisées, les principaux diagnostics différentiels sont : le lichen plan annulaire, l’erythema elevatum diutinum, la syphilis et certaines formes unilatérales de nécrobiose lipodique qui peuvent être indiscernables d’un GA.

■ **Forme généralisée**

Plusieurs centaines de petites papules de 1 à 2 mm, isolées ou coalescentes, forment plus rarement de petites plaques annulaires, érythématoviolines ou lilacées à bordure à peine papuleuse, disséminées, de taille variable, intéressant le tronc, le cou et la partie proximale des membres. Le cuir chevelu, les paumes et les plantes ne sont pas habituellement touchés. Concernant presque exclusivement les adultes, sa régression spontanée est moins fréquente, rare avant 3 à 4 ans. Cette forme semble être liée à un groupe *human leukocyte antigen* (HLA) Bw35 ou A29. Elle est également la forme la plus fréquemment rencontrée chez le patient VIH [25].

Les formes papuleuses multiples et diffuses font discuter un lichen plan, une sarcoïdose ou une syphilis. Une borréliose (érythème



3 Granulome annulaire profond chez un enfant (collection professeur P Morel).

chronique migrateur), un érythème annulaire centrifuge, des morphées débutantes au stade inflammatoire, un mycosis fongioïde doivent être éliminés devant la présence de plaques.

■ **Granulome annulaire perforant**

Il est rare, plus fréquent chez l’enfant que chez l’adulte. Il est caractérisé par de petites papules superficielles ombiliquées, comportant une croûte ou une cicatrice centrale, touchant surtout les doigts et les mains (penas). Les lésions s’aggravaient pendant l’été et s’amélioreraient en hiver. Un molluscum contagiosum et certaines dermatoses perforantes telles que l’élastose perforante serpiginieuse, font partie du diagnostic différentiel.

■ **Forme sous-cutanée**

Elle est surtout rencontrée chez l’enfant [26]. Elle comporte des lésions plus grandes, nodulaires, d’apparition rapide. Elles sont non douloureuses, fermes et non mobiles, mesurant de 1 à 5 cm. Touchant les extrémités, particulièrement les aires prétibiales, elles atteignent également les mains, le cuir chevelu, les régions périorbitaires et les fesses (fig 3). Certaines lésions apparaissent fixées au tissu périosté. Elles sont, de façon caractéristique, isolées ou parfois regroupées en petits amas. Un quart des patients ont aussi un aspect de GA localisé. La résolution spontanée est la règle comme dans la forme localisée, mais les lésions peuvent récidiver après plusieurs années. Le diagnostic est cliniquement difficile, souvent confondu avec un processus tumoral.

### HISTOLOGIE

Le GA est caractérisé par un infiltrat inflammatoire du derme superficiel et moyen, histiocytaire associé à quelques lymphocytes péri-capillaires. Ces histiocytes se regroupent plutôt en foyer. Ils prennent, soit une disposition interstitielle sans organisation visible, soit forment typiquement des palissades autour d'un foyer de dégénérescence éosinophile, généralement incomplète, du collagène dermique associé à des dépôts de substance mucineuse. Tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes sont possibles sur la même biopsie ou sur des lésions différentes. Occasionnellement, les histiocytes peuvent former des granulomes tuberculoïdes. Les dépôts mucineux sont granuleux, basophiles, plus ou moins bien visibles sur les colorations standards. Ils doivent être recherchés par une coloration spéciale (exemple : bleu alcian). Rarement, quelques polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles sont observés, parfois en leucocytoclasie. Les cellules géantes, lorsqu'elles sont présentes, sont peu nombreuses. Dans la forme perforante, la lésion est très superficielle, s'accompagnant d'une ulcération épidermique.

Dans la forme sous-cutanée, le granulome est typiquement palissadique, entourant une vaste plage de dégénérescence collagénique.

Des mitoses et atypies cytologiques des histiocytes ont été rapportées par certains auteurs.

Il est à noter qu'il semble exister une certaine corrélation entre les différentes formes cliniques de GA et les différents types histologiques : les GA localisés, perforants et sous-cutanés sont le plus souvent typiquement palissadiques (seule leur situation plus ou moins profonde dans le derme diffère). Les GA généralisés en petites papules sont volontiers interstitiels avec des rosettes alors que ceux en petites plaques sont tuberculoïdes.

Le diagnostic histologique des formes classiques ne pose pas de difficulté. Dans les formes interstitielles, une borréliose, une morphee ou même une variété récemment individualisée de mycosis fongoïde dite « interstitielle » peuvent se discuter [22]. La présence de plasmocytes est évocatrice d'une borréliose. Un infiltrat plus lymphocytaire qu'histiocytaire associé à une sclérose collagénique plus ou moins marquée sont des arguments en faveur d'une morphee. L'épidermotropisme lymphocytaire, même s'il se limite parfois à un simple alignement des lymphocytes le long de la basale épidermique, représente l'argument diagnostique clé en faveur du mycosis fongoïde.

Les formes tuberculoïdes font discuter une sarcoïdose (la disposition interstitielle du granulome, la présence de mucine permettent d'écarter ce diagnostic) ou plus rarement une forme dite « granulomateuse » de mycosis fongoïde, où les lymphocytes tumoraux sont mêlés à un infiltrat histiocytaire interstitiel et tuberculoïde [10].

### FORME PARTICULIÈRE

Certains auteurs distinguent les GA des granulomes actiniques alors que d'autres considèrent que les granulomes actiniques sont simplement des GA qui surviennent sur peau ensoleillée [9].

Le diagnostic de ces granulomes actiniques est anatomoclinique. Touchant l'homme et la femme de façon indifférente après 30 ou 40 ans, ils surviennent surtout sur le nez, la face, le thorax et les bras. Un phototype clair et l'âge avancé seraient des facteurs favorisants. Ils débutent par l'apparition d'une ou plusieurs petites papules érythémateuses qui évoluent pour former une plaque de plusieurs centimètres, parfois annulaire, dont le centre peut être atrophique et hypopigmenté.

En histologie, la biopsie des berges permet de distinguer trois zones :

- en dehors de la plaque : des signes d'héliodermie : une dégénérescence élastocénique du derme papillaire et une atrophie épidermique ;

- sur les berges : une réaction granulomateuse riche en cellules géantes avec élastophagie, sans nécrobiose, sans palissade histiocytaire, associée à des plasmocytes et des dépôts mucineux ou lipidiques ;

- au centre de la lésion : une absence de tissu élastique normal ou dégénéré.

Survenant dans des zones où il existe une dégénérescence élastocénique (derme superficiel), ils se caractérisent par une élastophagocytose avec, pour conséquence une disparition des fibres élastiques.

Certains critères permettraient une distinction entre les GA et les granulomes actiniques. Les granulomes actiniques surviennent volontiers dans le derme superficiel, au niveau de l'élastose solaire. Ils sont plus volontiers tuberculoïdes ou interstitiels que palissadiques. Ils ne s'accompagnent pas de dépôt de mucine et seraient plus riches en cellules géantes que le GA.

### TRAITEMENT

Aucun traitement n'est habituellement nécessaire. Le retentissement esthétique, la dissémination des lésions ont conduit à l'utilisation de diverses modalités thérapeutiques, aucune n'ayant prouvé son efficacité. Les traitements locaux : cryothérapie, laser, excision chirurgicale, injections intralésionnelles de corticoïdes ; les traitements généraux : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), thalidomide, vitamine E, antipaludéens...peuvent être utilisés en fonction de chaque cas particulier.

## Nécrobiose lipoïdique

### DÉFINITION

Décrite en 1929 par Oppenheim sous le nom de dermatitis atrophicans diabetica, c'est Urbach, en 1932, qui rapporta ces lésions sous leur appellation définitive de necrobiosis lipoidica diabetorum.

Cette dermatose d'étiologie inconnue est classiquement associée au diabète bien qu'elle reste rare dans la population diabétique puisque seuls 0,7 % des patients diabétiques sont également porteurs d'une nécrobiose lipoïdique.

En effet, il est communément admis qu'environ les trois quarts des patients porteurs d'une nécrobiose lipoïdique vont développer un diabète [14]. Cette association, selon une étude récente, ne serait pas aussi forte puisque O'Toole et al signalent, en 1999, que seulement 11 % de leur patients atteints d'une nécrobiose lipoïdique sont diabétiques [16].

Des cas de nécrobiose lipoïdique ont été également rapportés au cours de maladie de Crohn, de rectocolite ulcéro-hémorragique, après dérivation jéjunale chirurgicale (*bypass jejunal*) et au cours de pathologie thyroïdienne auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Basedow). Elle touche l'adulte jeune, surtout les femmes (*sex-ratio* : 3/1).

### CLINIQUE

Les lésions typiques se développent sur les régions pré-tibiales. Des localisations plus inhabituelles aux chevilles, mollets, cuisses, creux poplités et pieds sont possibles. Il s'agit d'une « dermite sclérodermoforme atrophique ». Les lésions débutent sous forme de petites papules érythémateuses, fermes, qui progressivement confluent et s'élargissent pour former des plaques. Les plaques s'étendent lentement devenant ovoïdes, parfois squameuses à bordure violacée, indurée, à centre atrophique jaunâtre et télangiectasique [11]. Ces plaques sont habituellement multiples et bilatérales mais peuvent être uniques et unilatérales (*fig 4*).





4 Nécrobiose lipéidique (collection professeur P Morel).

D'évolution chronique, elles peuvent adhérer au plan osseux profond ou s'ulcérer après un traumatisme minime. Ces ulcérations sont particulièrement réfractaires aux traitements médicaux et chirurgicaux. Elles s'accompagnent d'un risque de surinfection et de survenue de douleurs.

Une rémission survient dans 15 % des cas après 1 à 35 années d'évolution au prix de cicatrices atrophiques résiduelles.

Dans environ 15 % des cas, les lésions sont présentes dans d'autres localisations (dos des mains, doigts, avant-bras, tronc, visage, cuir chevelu), le plus souvent associées aux lésions pré-tibiales. Les lésions sont alors plus papuleuses et nodulaires sans atrophie, se rapprochant d'un GA. Des phénomènes de Koebner ont été rapportés.

La granulomatose disciforme de Miescher est considérée comme une variante clinique particulière par son atteinte isolée du visage ou du cuir chevelu, chez des sujets habituellement non diabétiques. Il s'agit d'une plaque érythémateuse ou brune à bordure annulaire ou serpigneuse, non infiltrée. Cette forme a été individualisée du fait de la relative absence de nécrobiose en histologie. Elle pourrait être également rapprochée du granulome de O'Brien.

Le GA représente le principal diagnostic différentiel. Une sarcoïdose, un xanthome, une morphée, un pyoderma gangrenosum, une syphilis tertiaire, une radiodermite, une mycobactériose atypique peuvent être également discutés.

### HISTOLOGIE

L'épiderme est normal, atrophique ou hyperkératosique. Toute l'épaisseur du derme ou ses deux tiers inférieurs sont occupés par un granulome palissadique typique ou dégradé, une nécrobiose et une sclérose à des degrés variables. S'y associent quelques lymphocytes péri-capillaires et parfois des plasmocytes en profondeur.

L'aspect histologique est cependant fonction du stade évolutif des lésions et du site de la biopsie. Il est souvent difficile à distinguer d'un GA.

En faveur d'une nécrobiose lipéidique, on retient : le caractère plus profond et diffus des lésions, pouvant atteindre l'hypoderme et respectant le derme superficiel, la tendance à l'étalement et à l'horizontalisation des foyers de nécrobiose, l'absence ou la rareté des dépôts de mucine, la présence d'altérations vasculaires (turgescence endothéliale, fibrose de la paroi avec hyalinisation et présence de dépôts à acide périodique de Schiff [PAS] +), de dépôts lipidiques (extracellulaires ou intracellulaires sous forme d'histiocytes spumeux), la richesse de l'infiltrat en cellules géantes.

### TRAITEMENT

L'évolution de la nécrobiose lipéidique n'est pas liée au contrôle glycémique. Différents traitements semblent améliorer l'évolution des lésions : la corticothérapie locale intralésionnelle ou occlusive, générale dont l'utilisation est limitée par les effets secondaires, la puvathérapie, ou la greffe dermique peuvent être envisagées.

Certains auteurs ont rapporté récemment des effets bénéfiques de la chloroquine.

### Nodules rhumatoïdes

Ils surviennent chez 20 à 30 % des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ; ils sont plus volontiers associés aux formes sévères, aux formes destructrices séropositives et aux vascularites rhumatoïdes.

Ils siègent surtout sur les faces d'extension des membres, en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales. L'atteinte histologique est dermique profonde et hypodermique recouvrant l'os, en particulier dans des zones de traumatismes mineurs répétés : olécrane, surface ulnaire de l'avant-bras, face d'extension des mains, épaules, tubérosités ischiatiques, sacrum, genoux, pieds, région postérieure du cuir chevelu (mais également arête nasale, pavillon de l'oreille, yeux, cœur, poumons, plèvre, paroi abdominale, péritoine, capsule splénique et larynx).

Il s'agit de petits nodules sous-cutanés en relief, fermes, indolores, sans coloration particulière, fixes ou mobiles, mesurant au maximum plusieurs centimètres de diamètre. Parfois, la lésion s'ulcère, se surinfecte ou se draine. Rarement, l'os sous-jacent est érodé ou un nerf comprimé. Ces nodules peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des lésions articulaires. Ces nodules se développent insidieusement, persistant de façon chronique, pouvant néanmoins régresser, surtout si le mécanisme irritatif disparaît.

Histologiquement, les nodules sont hypodermiques ou dermiques profonds, se caractérisant par trois zones distinctes : une zone centrale de nécrose fibrinoïde collagénique entourée par une palissade histocytaire (avec quelques cellules géantes de type Muller) et enfin plus en périphérie, un tissu inflammatoire de granulation à type de bourgeon charnu, des infiltrats lymphoïdes péri-capillaires et une fibrose [17].

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les formes profondes de GA (pseudonodules rhumatoïdes). L'absence de dépôts mucineux, la présence d'une fibrose d'enkystement et de nombreuses cellules géantes peuvent être des arguments histologiques orientant vers un nodule rhumatoïde. C'est surtout l'existence d'une polyarthrite rhumatoïde qui permet de retenir le diagnostic.

De multiples mécanismes pathogéniques, tels que des traumatismes, la libération d'enzymes protéolytiques, une vascularite liée aux complexes immuns, une réponse immunitaire spécifique liée aux cellules T ou une prédisposition génétique ont été suggérés comme possibles facteurs responsables de l'apparition des nodules rhumatoïdes. Rarement, ces nodules ont été associés à certaines maladies systémiques : le lupus érythémateux systémique (5 %-7 % des patients porteurs d'un lupus), spondylarthrite ankylosante séronégative et syndrome de Jaccoud.

### Nodules rhumatismaux et ceux de la maladie de Still

Les rhumatismes articulaires aigus touchent surtout les enfants des pays en voie de développement et sont exceptionnels dans nos régions. Liés à une infection à streptocoque bêta-hémolytique du

groupe A, les nodules rhumatismaux (ou nodules de Meynet) sont plutôt observés dans les formes sévères avec atteinte cardiaque. Ils se présentent comme des nodules sous-cutanés, fermes, indolores, siégeant plus particulièrement à proximité des articulations, au contact des proéminences osseuses (coude, genou) [13]. Ils sont de plus petite taille et ont une évolution plus courte que les nodules rhumatoïdes.

Histologiquement, ils se rapprochent également des nodules rhumatoïdes. Ils s'en distinguent par une délimitation moins nette, l'intensité des dépôts fibrinoïdes, l'existence de remaniements œdémateux, la discrétion de la réaction inflammatoire, une disposition palissadique moins évidente, l'absence ou la discrétion de la fibrose.

Des nodules semblables ont été rapportés dans la maladie de Still.

## **Xanthogranulome nécrobiotique**

Cette dermatose rare, décrite en 1980, se présente sous la forme de nodules et plaques infiltrés, de coloration jaune à brune, parfois ulcérés ou cicatriciels, atteignant de façon très évocatrice les régions périorbitaires et plus rarement le tronc, la face et les membres [5, 6]. Des cas exceptionnels d'atteinte cutanée généralisée ou d'atteinte systémique (poumon, myocarde, ovaire, rein, foie et rate) ont été rapportés [21].

Elle s'accompagne dans plus de 80 % des cas d'une paraprotéine de type immunoglobuline (Ig)G kappa de signification indéterminée ou dans le cadre d'un myélome, d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'une cryoglobulinémie. Une leucopénie, une hypocomplémentémie, une augmentation de la vitesse de sédimentation peuvent être retrouvées.

L'évolution est lentement progressive avec augmentation de la taille et du nombre des lésions ; leur régression spontanée est possible.

Histologiquement, le derme et l'hypoderme sont le siège d'une réaction inflammatoire granulomateuse plurifocale séparée par des zones de nécrobiose du tissu conjonctif. Généralement interstitiel, le granulome peut parfois adopter ici une disposition palissadique au contact de ces plages de nécrose. Le granulome est riche en macrophages spumeux, en cellules géantes de Touton (aux noyaux disposés en cercle dans un cytoplasme spumeux) ou de type Muller (à corps étranger : aux noyaux dispersés dans un cytoplasme éosinophile) de forme parfois anguleuse « bizarre ». Des empreintes de cristaux de cholestérol sont fréquemment observées au contact des plages de nécrose. Des plasmocytes, lymphocytes et follicules lymphoïdes sont moins fréquents.

Les modalités thérapeutiques ne sont pas définies : divers traitements ont été tentés, cytotoxiques (chlorambucil, melphalan), plasmaphérèse ou corticothérapie orale à forte dose.

## **Dermatite interstitielle granulomateuse**

La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) est un nouveau cadre anatomo-clinique récemment individualisé, caractérisé par la présence d'un granulome interstitiel pouvant localement adopter une disposition palissadique qui justifie ici sa description.

Cette entité semble regrouper :

- la dermatite interstitielle granulomateuse avec arthrite ;
- la dermatite interstitielle granulomateuse liée aux médicaments.

En 1993, Ackerman et al ont décrit une dermatose rare sous le terme de « dermatite interstitielle granulomateuse avec cordons cutanés et arthrite » [1, 8]. Des lésions identiques avaient déjà été rapportées sous

différentes appellations : « bande linéaire sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde », « GA linéaire », « nodules rhumatoïdes linéaires », « dermatose en rails ».

Touchant préférentiellement les femmes, elle se traduit par l'apparition progressive et asymptomatique de cordons verticaux, bilatéraux et parfois symétriques (signe de la corde), des plis axillaires mais aussi des parois thoraciques latérales et de l'abdomen et serait pathognomonique.

D'autres lésions moins évocatrices ont été décrites sous le terme de « dermatite interstitielle granulomateuse avec plaques » : multiples nodules ou plaques violacées à brunes (mesurant jusqu'à 18 cm) annulaires, à bords nets, plus ou moins infiltrés des parois thoraciques et des cuisses, bilatéraux et parfois symétriques [2, 24].

Cette éruption est associée à des polyarthralgies (atteinte symétrique des doigts, des poignets, des coudes ou des épaules) et survient dans un contexte auto-immun, le plus souvent mal étiqueté. Facteurs rhumatoïdes et anticorps antinucléaires peuvent être retrouvés. Certains cas sont associés à une véritable polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux systémique, un diabète ou une thyroïdite. Ces arthrites accompagnent, précèdent ou suivent les lésions cutanées.

La fréquence des différentes formes d'expression clinique et de leur association à des maladies auto-immunes n'est pas connue.

L'évolution est marquée par une alternance de poussées et de rémissions. Ces lésions disparaissent spontanément en 6 à 12 mois.

L'histologie est caractérisée par la présence d'un infiltrat histiocytaire interstitiel diffus et dense du derme réticulaire, adoptant une disposition en « bande ». Il s'y associe des lymphocytes péricapillaires, des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. Ces derniers sont surtout abondants à proximité de GP particuliers appelés « rosettes » : les histiocytes forment de petites palissades autour d'un ou de quelques faisceaux collagènes altérés basophiles. Ailleurs, les altérations du collagène sont discrètes. Des granulomes de type nécrosant extravasculaire ont été également rapportés [24]. Les cellules géantes sont généralement peu nombreuses. Il n'existe pas de mucine, pas de vascularite. Les histiocytes ont un noyau souvent volumineux et pléomorphe. Des mitoses sont parfois observées ainsi que des lymphocytes atypiques.

La dermatite interstitielle granulomateuse liée aux médicaments, décrite par Magro et al en 1998, semble être une forme particulière. Elle se distingue par son étiologie médicamenteuse prouvée par la disparition des signes cutanés après arrêt du médicament causal et par quelques particularités cliniques et histologiques [12, 19].

Les classes médicamenteuses incriminées ne diffèrent pas des classes habituellement en cause dans les toxidermies (inhibiteurs calciques, bêtabloquants, hypolipémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine...). Le délai d'apparition de l'éruption est très variable (de 4 semaines à plusieurs années).

Il s'agit de plaques asymptomatiques érythémateuses ou violacées des plis, des faces internes des avant-bras ou des régions intermamillaires, évoquant cliniquement un GA ou un mycosis fongoïde (fig 5).

En histologie, le granulome interstitiel comporte des images en rosettes et également des granulomes nécrosants extravasculaires. Il présente la particularité d'être associé, dans certains cas, à :

- une altération basale épidermique : dermatose vacuolaire d'interface, voire dermatose lichénoïde (avec présence d'altération kératinocytaire basale à type de vacuolisation ou de dyskératose et exocytose lymphocytaire) ;
- des images d'élastophagie, avec de nombreuses cellules géantes.

Le diagnostic différentiel se pose sur le plan clinique et histologique avec une forme interstitielle de mycosis fongoïde. Leur distinction



**5** Dermatoses interstitielles granulomateuses induites par l'interféron (collection professeur P Morel).

est d'autant plus difficile que des lymphocytes sézariformes sont présents dans environ 50 % des cas de dermatite interstitielle granulomateuse. La disparition des lésions après éviction du médicament responsable semble être le critère le plus fiable pour distinguer ces deux entités.

## Granulomes nécrosants extravasculaires

Ces granulomes, initialement décrits dans la granulomatose allergique sous le nom de « granulome de Churg et Strauss », ont été également appelés : granulome allergique, granulome de Winkelmann, papule rhumatoïde, nécrobiose superficielle ulcéranse, dermatite neutrophilique rhumatoïde, phénomène de Churg et Strauss [4].

« Granulome nécrosant extravasculaire » est un synonyme proposé par Finan en 1983 pour éviter toute confusion avec la granulomatose de Churg et Strauss [7]. Des lésions identiques sont en effet observées dans d'autres maladies systémiques (lupus érythémateux, maladie de Wegener, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, endocardite bactérienne, hépatite chronique active, vascularite, syndromes lymphoprolifératifs, colite inflammatoire et sida).

Il s'agit de façon caractéristique de papules ou de petits nodules ombiliqués, de couleur peau normale ou rouge violacé, prédominant sur les coudes et les doigts (fig 6). Les lésions sont en règle symétriques et multiples.

Le mécanisme d'apparition de ces lésions n'est pas connu. Leurs localisations électorales semblent suggérer une participation traumatique.

En histologie, il existe un infiltrat histiocytaire plurifocal, formant des palissades entourant une zone de nécrose basophile souvent riche en polynucléaires neutrophiles. Il s'y associe volontiers une leucocytoclasie avec ou sans vascularite des petits vaisseaux dermiques.

La corticothérapie générale est d'une efficacité variable.

Certains auteurs ont considéré que la dermatite interstitielle granulomateuse avec arthrite et les granulomes nécrosants extravasculaires devaient être intégrés dans un vaste groupe dénommé dermatose neutrophilique et granulomateuse palissadique liées aux complexes immuns se basant sur la présence dans ces pathologies d'une nécrose basophile [3]. Les différences cliniques et histologiques de ces pathologies, que les auteurs attribuent à



**6** Dermatoses papuleuses correspondant à un granulome nécrosant extravasculaire, accompagnant une polyarthrite rhumatoïde (collection professeur P Morel).

l'évolutivité des lésions, semblent néanmoins trop importantes pour pouvoir les regrouper.

## Autres causes

### CAUSES INFECTIEUSES

Causes rares de GP [23], les lésions infectieuses granulomateuses sont parfois très nécrosantes, s'accompagnant de plages de nécrobiose riches en polynucléaires et en lymphocytes, particulièrement chez les sujets immunodéprimés (et sidéens). Son diagnostic repose sur la mise en évidence de l'agent pathogène par des colorations spéciales (PAS, Ziehl, Gomori-Grocott) ou la culture de fragments biopsiques. Les étiologies sont bactériennes (mycobactérioses, tréponémotoses, maladie des griffes du chat), mycologiques (sporotrichose, cryptococcose, coccidioïdomycose), parasitaires (schistosomiase).

### RÉACTIONS À CORPS ÉTRANGERS

De tels GP, bien que rares, parfois rapportés sous le terme de réactions allergiques à corps étrangers, peuvent simuler un nodule rhumatoïde ou un GA. Leur diagnostic repose sur la notion d'intervention antérieure ou de traumatismes locaux, l'absence d'étiologie évidente, la mise en évidence inconstante d'un corps étranger (justifiant l'examen systématique en lumière polarisée de tout GP), tel que du fil de suture, du béryllium, du collagène bovin [28].

### CAUSES DIVERSES

#### ■ Sur cicatrice de zona

Ces lésions apparaissent à la phase de guérison de la maladie ou parfois de façon retardée et correspondent à de petites papules strictement localisées au site des anciennes vésicules, sans disposition annulaire mais dont l'histologie est celle d'un GP classique ou en rosette. Elles pourraient être la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité retardée secondaire à l'infestation virale.

#### ■ Association granulome annulaire-lymphome

Des éruptions de type GA, atypiques par leur dissémination et leur caractère douloureux, ont été rapportées au cours de lymphomes ganglionnaires (maladie de Hodgkin ou lymphome B). Si certaines



de ces associations apparaissent fortuites, d'autres semblent témoigner d'une réponse inflammatoire directement liée au lymphome, comparables aux réactions sarcoïdiques décrites dans les lymphomes T.

### ■ Association granulome annulaire-immunodépression

Les GP de l'immunodépression congénitale ou acquise sont aussi rapportés sous le terme de GA atypique. Ils en partagent le caractère annulaire et sont souvent disséminés, parfois prurigineux correspondant histologiquement, soit à un GP classique, soit interstitiel avec rosette. Ils sont le plus souvent observés au cours

des états d'immunodépression liés au VIH. Quelques cas ont régressé sous traitement antiviral.

## Conclusion

Les maladies et circonstances étiologiques caractérisées par un GP sont nombreuses. Si l'examen histologique est indispensable au diagnostic, celui-ci ne peut être, dans bon nombre de cas, confirmé que par une analyse clinique très précise aidée d'une enquête à la recherche de maladies associées dont l'impact est souvent déterminant dans ce groupe d'affections.

## Références

- [1] Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M et al. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997
- [2] Aloï F, Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 320-323
- [3] Chu P, Connolly MK, Leboit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1278-1283
- [4] Dicken CH, Winkelmann RK. The Churg-Strauss granuloma : cutaneous, necrotizing, palisading granuloma in vasculitis syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 1978 ; 102 : 576-580
- [5] Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *J Cutan Pathol* 1987 ; 14 : 92
- [6] Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia : a review of 22 cases. *Medicine* 1986 ; 65 : 376
- [7] Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease : a review of 27 cases. *Medicine* 1983 ; 62 : 142-158
- [8] Gottlieb GJ, Dove RS, Ackerman AB. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis. *Dermatopathol Practical Conceptual* 1995 ; 1 : 3-6
- [9] Hoqail IA, Al-Ghamdi AM, Martinka M, Crawford RI. Actinic granuloma is a unique and distinct entity : a comparative study with granuloma annulare. *Am J Dermatopathol* 2002 ; 24 : 209-212
- [10] Leboit PE, Zackheim HS, White CR. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. *Am J Surg Pathol* 1988 ; 12 : 83-95
- [11] Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipidica. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 735-748
- [12] Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 72-78
- [13] Moore CP, Wilkins RF. The subcutaneous nodule: its significance in the diagnosis of rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1977 ; 7 : 63-79
- [14] Muhlemann MF, Williams DRR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 325-329
- [15] Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 122-124
- [16] O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 283-286
- [17] Patterson JW. Rheumatoid nodule and subcutaneous granuloma annulare : a comparative histologic study. *Am J Dermatopathol* 1988 ; 10 : 1-8
- [18] Penas PF, Jones-Caballero M, Fraga J, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 340-348
- [19] Perrin C, Lacour JP, Castanet J, Michiels JF. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2001 ; 23 : 295-298
- [20] Smith MD, Downie JB, Di Costanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 326-333
- [21] Stork J, Kodetava D, Vosmik F, Krejca M. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol* 2000 ; 22 : 453-456
- [22] Su LD, Kim YH, Leboit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol* 2002 ; 29 : 135-141
- [23] Su WP, Kuechle MK, Peters MS, Muller SA. Palisading granulomas caused by infectious diseases. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 211-215
- [24] Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 892-899
- [25] Toro JR, Chu P, Yen TS, Leboit PE. Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1341-1346
- [26] Trujillo-Santos AJ, Aguiar-Garcia F, Gonzalez-Hermoso C. Subcutaneous nodules after a cat bite. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2043-2044
- [27] Veraldi S, Bencini PL, Drudi E, Caputo R. Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case-control study. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 652-653
- [28] Vignon-Pennamen MD, Clerici T. Palisading granuloma. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125 : 615



# Manifestations cutanées de la sarcoïdose

V Descamps  
F Bouscarat

**Résumé.** – La sarcoïdose est une affection systémique granulomateuse d'étiologie inconnue. Ses manifestations dermatologiques sont très polymorphes. Elles sont classiquement séparées en lésions spécifiques car formées de granulomes, d'évolution le plus souvent chronique, et en lésions non spécifiques, principalement l'érythème noueux d'évolution aiguë. Elles s'observent approximativement chez 25 % des patients atteints de sarcoïdose. L'atteinte cutanée peut être inaugurale. Le diagnostic de sarcoïdose cutanée confronte le clinicien à trois problèmes : la recherche d'une localisation viscérale de la maladie, l'évaluation du pronostic, la prise en charge au long cours associant une surveillance régulière et, en cas de gêne esthétique ou fonctionnelle, un traitement.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La sarcoïdose est une maladie systémique définie par sa lésion histologique : un granulome inflammatoire sans nécrose caséuseuse<sup>[34]</sup>. Son étiologie reste inconnue. Les manifestations cutanées sont présentes dans environ 25 % des cas. Elles ont historiquement permis l'identification de cette maladie, à partir des travaux de Hutchinson (1869), de Besnier (1889) et de Boeck (1897), puis de Schaumann (1914). Ce dernier a rattaché les atteintes cutanées aux autres atteintes viscérales : pulmonaires, ganglionnaires, hépatiques, spléniques, oculaires et parotidiennes de la maladie.

Les manifestations cutanées de la sarcoïdose sont très polymorphes et classiquement séparées en lésions cutanées spécifiques, histologiquement granulomateuses, et en lésions cutanées non spécifiques (érythème noueux principalement)<sup>[27]</sup>. Elles sont importantes à reconnaître. Elles peuvent permettre le diagnostic de sarcoïdose et inciter à faire réaliser un bilan initial à la recherche de localisations viscérales. Certaines apportent un élément de pronostic, favorable pour l'érythème noueux, péjoratif pour le lupus pernio. Enfin, elles nécessitent parfois un traitement en raison de leur gêne esthétique ou fonctionnelle.

## Physiopathologie et épidémiologie

L'étiologie de la sarcoïdose demeure inconnue. L'hétérogénéité des formes cliniques, l'absence de critères diagnostiques précis, l'absence de spécificité de certaines manifestations et le défaut de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques employés gênent une approche physiopathologique rigoureuse. Aussi certaines affections granulomateuses étiquetées à tort comme des sarcoïdoses s'avèrent en fait relever d'autres causes : béryllose, pneumopathies d'hypersensibilité, infections mycobactériennes ou fongiques,

maladie de Whipple ou maladie de Crohn. Il existe probablement des formes frontières avec certaines pathologies granulomateuses.

La responsabilité d'un agent infectieux à l'origine de la sarcoïdose est évoquée depuis de nombreuses années<sup>[34]</sup>. Des observations de sarcoïdose chez le personnel soignant, en particulier chez les infirmières, ont fait suspecter la responsabilité d'un agent transmissible. La possibilité d'induire l'affection chez l'animal à partir du réactif de Kveim ou des observations de transmission de la maladie après greffe de moelle ou transplantation d'organe ont conforté cette hypothèse<sup>[5]</sup>. Les similitudes avec la tuberculose et l'existence de quelques observations de tuberculose associée à une sarcoïdose ont fait évoquer le rôle possible d'une mycobactérie. Toutefois, les techniques récentes de biologie moléculaire ont apporté des résultats contradictoires qui ne permettent pas de conclure en faveur de cette hypothèse<sup>[14, 17, 18]</sup>. Récemment, des séquences génomiques de l'*Human herpes virus 8*, agent infectieux associé à la maladie de Kaposi, ou de variants de ce virus ont été détectées dans plusieurs tissus sarcoïdosiés (ganglions, peau, muqueuse)<sup>[11]</sup>. D'autres auteurs en réponse à ce travail ont cependant apporté des résultats contradictoires<sup>[3]</sup>.

Un facteur d'environnement tel que d'autres composés organiques (champignons, protéines animales...) responsables de pneumopathies d'hypersensibilité ou des poussières métalliques (béryllose) a été évoqué en raison de la similitude des tableaux cliniques et histologiques<sup>[36]</sup>.

Sur le plan épidémiologique, la sarcoïdose s'observe plus volontiers chez les sujets de moins de 40 ans, chez les femmes, et dans certains groupes ethniques. L'incidence chez les sujets américains noirs d'origine africaine est trois fois supérieure à celle des sujets blancs caucasiens<sup>[36]</sup>. Ainsi, l'incidence aux États-Unis est estimée à 10,9 pour 100 000 habitants chez les sujets blancs, et de 35,5 pour 100 000 chez les sujets noirs. Les femmes ont un risque deux fois supérieur aux hommes<sup>[36]</sup>.

De plus la gravité de la sarcoïdose est plus importante chez les sujets noirs, avec des formes cliniques à la fois plus aiguës et plus sévères. Les atteintes extrathoraciques semblent plus fréquentes chez les sujets noirs américains, d'origine portoricaine et chez les sujets scandinaves.

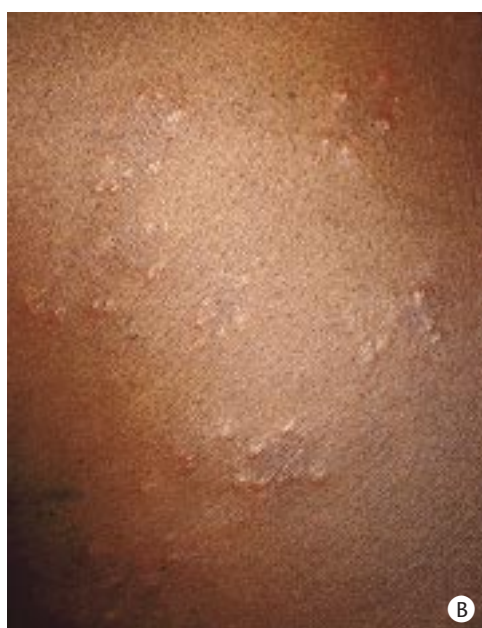
Vincent Descamps : Praticien hospitalier universitaire.  
Fabrice Bouscarat : Ancien chef de clinique-assistant.  
Service de dermatologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.





**1** Sarcoïdes à petits nodules.

A. Atteinte palpébrale.  
B. Atteinte disséminée.



Les facteurs génétiques sont probables, mettant en jeu plusieurs gènes vraisemblablement impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire. Aucun gène spécifique de prédisposition à la sarcoïdose n'est connu. Des études génétiques ont montré pour les groupes HLA une association aux HLA A1B8, HLA DR3 chez les sujets blancs avec un relatif bon pronostic et BW15 chez les Noirs américains.

Le rôle de facteurs socioéconomiques n'est pas connu.

## Atteintes cutanées au cours de la sarcoïdose

Elles sont très variées. Différentes présentations coexistent parfois chez le même patient. Elles sont classiquement séparées en lésions histologiquement spécifiques et non spécifiques [39].

### ATTEINTES CUTANÉES SPÉCIFIQUES

Ces lésions sont généralement infiltrées, indolores, avec rarement une participation épidermique [12]. Elles ont à la vitropression une coloration particulière jaunâtre « gelée de coing », dite lupoïde, avec la présence de grains « sucre d'orge ».

#### ■ Lésions maculopapuleuses

##### Sarcoïdes à petits nodules

Ce sont des petites papules fermes, indolores, hémisphériques, de coloration rose, orangée, érythémateuse ou violacée, en nombre variable, et d'une taille allant de celle d'une tête d'épingle à celle



**2** Sarcoïdose cutanée : lésion lupoïde du nez.

d'un pois (fig 1). Leur surface est lisse ou légèrement squameuse. Elles siègent le plus souvent sur le visage (paupières, sillon nasogénien, nuque), les épaules, les faces d'extension des membres. Leur apparition peut se faire par éruptions successives. Les lésions cutanées persistent ou s'affaissent, laissant place à des macules hypochromes ou télangiectasiques. Parfois, la régression débute par leur centre, donnant un aspect annulaire.

#### Sarcoïdes à gros nodules

À part leur taille plus importante et leur siège, plus volontiers sur le visage, elles partagent les mêmes caractéristiques que les précédentes (fig 2). La forme angiolupoïde réalise une plaque à contours nets, de coloration rouge, brun jaunâtre ou violacée, de consistance molle, souvent recouverte de télangiectasies. Elle est surtout observée chez la femme et est localisée le plus souvent à l'angle interne de l'œil ou sur les faces latérales du nez.

#### ■ Nodules dermohypodermiques

Ces nodules dermohypodermiques (sarcoïdes de Darier-Roussy) sont surmontés d'un épiderme de coloration normale. Ils sont indolores, non adhérents aux plans superficiel et profond. Ils sont localisés le plus souvent sur le tronc et les extrémités. Ils se différencient facilement de l'érythème noueux.

#### ■ Lésions survenant sur des cicatrices

La localisation des nodules de sarcoïdose sur une cicatrice ancienne est classique. Il est donc important d'examiner des cicatrices anciennes en cas de suspicion de sarcoïdose : leur modification avec l'apparition d'une infiltration et la prise d'une teinte violacée est caractéristique.

#### ■ Plaques

Ces plaques sont érythématoviolacées. Elles ont volontiers une bordure serpiginieuse. Elles siègent sur le visage, sur le dos des mains ou des doigts, et sur les hanches. Le lupus pernio est un placard violacé de consistance pâteuse ou dure, localisé sur le nez et les extrémités simulant des engelures (fig 3). Sur le visage, il peut s'étendre sur les deux joues en « ailes de papillon » ou sur les lobes des oreilles. Il s'associe fréquemment à une atteinte muqueuse sous-jacente infiltrant le nez, le pharynx, voire le larynx [40]. La localisation au niveau des doigts peut s'associer à une atteinte osseuse sous-jacente responsable d'une déformation des doigts qui deviennent renflés et boudinés. Ces modifications s'accompagnent d'anomalies osseuses (kystes). Les formes en plaques s'associent fréquemment à d'autres atteintes systémiques [40].

#### ■ Autres lésions spécifiques

La sarcoïdose est très polymorphe dans ses manifestations dermatologiques. Elle a remplacé pour le dermatologue la syphilis



**3** Sarcoïdose cutanée : lupus pernio.



**4** Sarcoïdose cutanée : érythème noueux.

jadis considérée comme la « grande simulatrice » par la grande variété de ses présentations cliniques. Ainsi de nombreuses autres formes cliniques ont été décrites : formes érythrodermique, ichtyosiforme, alopécique, psoriasiforme, micropapuleuse lichénoïde, pseudonécrobiose lipéidique, chalazodermique, dyschromique, hypo- ou hyperpigmentée, érosive ou ulcérée, papulonécrotique.

Les formes muqueuses sont rares réalisant des nodules ou des plaques jaunâtres sur les muqueuses buccales, nasales, le larynx. Une forme particulière à connaître est la macrocheilie.

L'atteinte unguéale de type de dystrophie unguéale est rare et le plus souvent associée à une atteinte osseuse sous-jacente.

D'autres formes cliniques peuvent indirectement intéresser la peau.

L'atteinte parotidienne peut s'associer à une atteinte des glandes lacrymales, une uvéite et une fièvre réalisant le syndrome d'Heerfordt. L'atteinte parotidienne, dont l'hypertrophie parotidienne est parfois facilement reconnaissable cliniquement, peut entraîner une sécheresse buccale.

L'atteinte lacrymale, associée à l'atteinte des glandes salivaires, réalise le syndrome de Mikulicz. Elle peut être cliniquement évoquée sur une tuméfaction en regard des glandes lacrymales.

#### ATTEINTES CUTANÉES NON SPÉCIFIQUES

##### ■ Érythème noueux

Associé aux adénopathies hilaires médiastinales bilatérales et aux polyarthralgies, il définit le syndrome de Löfgren [29]. C'est la forme la plus caractéristique de sarcoïdose aiguë. La sarcoïdose et l'infection streptococcique sont aujourd'hui les deux premières causes d'érythème noueux [9]. Au cours de la sarcoïdose, l'érythème noueux n'a aucune spécificité particulière (fig 4).

##### ■ Autres atteintes non spécifiques

Les manifestations cutanées secondaires à l'hypercalcémie sont exceptionnelles au cours de la sarcoïdose.

Les anomalies unguéales de type d'hippocratisme digital traduisent l'atteinte pulmonaire. Cette manifestation est toutefois rare en regard de la fréquence de l'atteinte pulmonaire.

### Évolution

L'évolution des lésions cutanées, à l'exception de l'érythème noueux, est volontiers chronique. Elles peuvent persister inchangées pendant des années. Elles s'affaissent souvent en leur centre, prenant un

aspect annulaire. L'évolution se fait rarement vers l'ulcération. Les lésions papuleuses sont en général associées à un bon pronostic avec une régression spontanée dans les 2 années suivantes : seulement 28 % des patients de la série de Mana gardaient des signes cliniques d'activité après 2 ans [11]. Les lésions en plaques sont volontiers chroniques. Le lupus pernio a une évolution généralement prolongée (2-25 ans) [40]. Les 22 observations rapportées par Veien gardaient des signes d'activité après 2 ans de suivi [43]. En cas de guérison, il laisse de toute façon place à une cicatrice.

L'érythème noueux du syndrome de Löfgren a une évolution comparable à celle de tout érythème noueux.

### Diagnostic différentiel

Les manifestations cutanées de la sarcoïdose, par leur polymorphisme, prêtent à discussion avec de nombreuses autres dermatoses. D'ailleurs, certaines descriptions de sarcoïdoses « historiques », en l'absence de critères diagnostiques formels de sarcoïdose et de recul suffisant dans les observations rapportées ont plus probablement leur place dans le diagnostic différentiel. De nombreux micro-organismes, des substances organiques et inorganiques sont capables d'induire la formation de granulomes chez l'animal ou chez l'homme. La formation de granulomes peut également s'observer au cours de néoplasies (lymphomes, tumeurs solides), d'affections auto-immunes (granulomatose de Wegener, cirrhose biliaire primitive, syndrome de Churg et Strauss).

Les lésions papuleuses ne doivent pas être confondues avec certaines acnés, le lichen plan (surtout dans les formes lichénoïdes), les syringomes, les trichoépithéliomes, la sclérose tubéreuse de Bourneville, les syphilides et la rosacée. La présentation annulaire peut évoquer un granulome annulaire.

Les formes nodulaires peuvent faire discuter une leishmaniose, un lupus érythémateux tumidus, un lymphome ou un pseudolymphome.

Le lupus pernio localisé aux extrémités doit être différencié de simples engelures. Un lupus érythémateux, un lymphome ou une lèpre lépromateuse peuvent être évoqués cliniquement.

### Histopathologie cutanée

L'image histologique est identique quel que soit l'aspect clinique des lésions spécifiques de la sarcoïdose. Au niveau du derme, surtout profond, sont présents des nodules bien limités, formés de cellules épithélioïdes parfois entourées de lymphocytes. Il n'existe pas de nécrose caséuse, en revanche une nécrose fibrinoïde est possible. Les cellules épithélioïdes peuvent contenir des inclusions.



Ces lésions histologiques ne sont toutefois pas spécifiques, mais certains éléments histologiques peuvent aider à les distinguer des autres causes d’infiltrat tuberculoïde. Au cours des atteintes cutanées de la tuberculose, l’infiltrat est souvent moins bien limité avec une nécrose caséuse centrale et parfois la mise en évidence du bacille de Koch. La mise en évidence de corps réfringents peut permettre le diagnostic de granulomes à corps étranger. Les infiltrats tuberculoïdes de la lèpre sont volontiers centrés par les annexes (follicule pileux, nerfs). Les lymphocytes sont présents en grand nombre dans les lésions lupiques.

Diagnostic et bilan d’une sarcoïdose cutanée

Le diagnostic de sarcoïdose repose sur trois éléments : un tableau clinique (± examens complémentaires) compatible, l’examen histologique mettant en évidence le granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse, l’élimination d’autres affections responsables de lésions histologiques granulomateuses (en particulier lors de l’examen histologique par la réalisation de colorations et d’une mise en culture des prélèvements biopsiques sur différents milieux) [35]. Certains examens complémentaires (enzyme de conversion, intradermoréaction à la tuberculine) peuvent apporter une aide sans être déterminants.

Le bilan initial à proposer comporte [34] :

- le recueil d’informations sur l’histoire de la maladie, les antécédents en insistant sur la recherche de facteurs d’exposition professionnelle ou d’environnement ;
- l’examen clinique (pulmonaire, cutané, oculaire, hépatique, cardiaque) ;
- l’intradermoréaction à la tuberculine ;
- la radiographie pulmonaire ;
- les épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et des gaz du sang artériel ;
- l’électrocardiogramme ;
- l’examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente ;
- une biologie hépatique, rénale, une calcémie.

Les autres explorations seront orientées par les données cliniques [10, 34].

Malgré l’intense recherche sur un test permettant de guider et prédire une éventuelle rechute de la maladie qui s’observe à l’arrêt du traitement chez jusqu’à 25 % des patients des stades II (adénopathies hilaires et infiltrat pulmonaire) et III (atteinte parenchymateuse sans adénopathies hilaires), aucun examen n’apporte une réelle aide. Le taux de l’enzyme de conversion de l’angiotensine reflète l’existence et l’activité des granulomes. Il présente une certaine spécificité pour le diagnostic de sarcoïdose, mais manque de sensibilité (50 %) et il n’est pas prédictif de l’évolution. Génétiquement, les malades ont des taux variables d’enzyme de conversion ; ainsi des variations sont-elles plus importantes qu’un taux isolé qui n’a de valeur que s’il est très élevé. Sa baisse sous corticothérapie peut permettre une surveillance de la réponse thérapeutique au niveau individuel. Seul son dosage dans le liquide de lavage bronchioloalvéolaire serait corrélé à la sévérité de l’atteinte pulmonaire. Une hypercalcémie peut constituer un marqueur d’activité de la sarcoïdose. Une hypergammaglobulinémie et une lymphopénie peuvent être observées, certes non spécifiques. C’est l’examen clinique régulier qui offre le meilleur résultat.

Pronostic et relation entre les manifestations spécifiques et l’atteinte systémique

Les atteintes cutanées sont observées en moyenne chez 25 % (9 à 37 %) des patients au cours de la sarcoïdose [6, 31] (tableau I). Elles peuvent être présentes à tous les stades évolutifs de la maladie, mais

Tableau I. – Prévalence des différentes atteintes viscérales au cours de la sarcoïdose (d’après Newman [34]).

Type d’atteinte	Prévalence
Respiratoire	Quasi constante au cours de l’évolution Atteinte rhinosinusienne : 2 à 18 %
Ganglionnaire	90 %
Cardiaque	5 à 10 % (symptomatique) 75 % sur série autopsique
Cutanée	20 à 35 %
Oculaire	25 %
Neurologique	5 %
Rénale et endocrinienne	Rares
Hépatique	Environ 30 % : hépatomégalie ou cholestase 40 à 70 % : granulome sur biopsie hépatique

elles sont souvent inaugurales ou présentes au moment du diagnostic [19, 20]. Ceci illustre l’importance de l’examen dermatologique et la bonne connaissance de ces lésions cutanées par le dermatologue. Toutefois ces données sont difficilement quantifiables : il existe des biais évidents par le recrutement différent des patients selon les spécialités médicales intéressées (pneumologie, dermatologie). Dans une étude espagnole récente, réalisée dans des services de médecine interne et de dermatologie [32], les lésions cutanées spécifiques étaient présentes chez 37 % des patients au début de la maladie avec pour 70 % d’entre eux la présence d’autres manifestations systémiques de sarcoïdose. Pour les autres patients, les manifestations cutanées ont précédé les manifestations systémiques de 6 mois à 3 ans. La recherche d’atteinte systémique doit donc être réalisée de façon régulière en cas d’atteinte cutanée isolée. À l’inverse, l’atteinte cutanée peut apparaître de façon retardée : dans cette série espagnole, chez 27 % des patients, les lésions cutanées sont apparues 6 mois à 9 ans après le diagnostic initial.

Le bon pronostic de l’érythème noueux a déjà été évoqué. Il est à signaler que dans les facteurs cliniques reconnus comme de mauvais pronostic au cours de la sarcoïdose figure l’absence d’érythème noueux ; les autres facteurs sont la race noire, le début de la maladie après 40 ans, la persistance des symptômes pendant plus de 6 mois, la splénomégalie, l’atteinte de plus de trois organes, le stade III.

Les atteintes dermohypodermiques sont le souvent observées tardivement au cours de l’évolution de la sarcoïdose et le plus souvent associées à des atteintes systémiques. Toutefois elles ne sont pas considérées comme un marqueur de mauvais pronostic.

Le lupus pernio est lui considéré comme un marqueur de mauvais pronostic témoignant souvent d’une atteinte plus profonde avec, outre l’atteinte des muqueuses nasales, des localisations aux voies respiratoires supérieures (54 %) avec atteinte pharyngée, laryngée et une évolution vers la fibrose. La présence de kystes osseux est elle aussi fréquente (43 %).

Traitements

TRAITEMENTS DISPONIBLES

L’absence d’étiologie connue ne permet aucune thérapeutique spécifique.

Plusieurs facteurs concourent à rendre la décision thérapeutique difficile au cours de la sarcoïdose : l’hétérogénéité des manifestations cliniques, le caractère imprévisible de son évolution, la possibilité de régressions ou d’améliorations spontanées, la toxicité potentielle de certaines thérapeutiques.

Il n’existe pas d’attitude consensuelle sur les indications précises du traitement et le moment idéal pour débiter celui-ci.



Tableau II. – Thérapeutiques utilisées dans la sarcoïdose [2, 7, 8, 16, 38].	
Traitements le plus largement cités	
Corticothérapie locale Corticothérapie générale Antipaludéens de synthèse Immunosuppresseurs - Méthotrexate - Ciclosporine - Chlorambucil - Cyclophosphamide	
Traitements anecdotiques	Nombre de cas rapportés
Thalidomide	10 cas
Allopurinol	4 cas
Isotrétinoïne	2 cas
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	2 cas
Tranilast	2 cas
PUVA-thérapie	1 cas
Laser	2 cas
Mélatonine	2 cas
Immunostimulants : lévamisole, T-activine, thymopentine	

Ainsi, la multiplicité des thérapeutiques employées au cours de la sarcoïdose (*tableau II*) égale la multiplicité de ses présentations cliniques. Elle illustre en partie la piètre efficacité de la plupart des thérapeutiques proposées. Le nombre de publications thérapeutiques dans la sarcoïdose est important, mais relativement ancien et l’immense majorité des données disponibles est issue d’études non contrôlées ou de cas cliniques ponctuels, mode de publications faisant par essence abstraction des échecs thérapeutiques ou des résultats décevants, dans lesquels les données évolutives (suivi insuffisant) ou certains facteurs pronostiques désormais connus (origine ethnique par exemple) ne sont pas toujours mentionnés [38]. Les critères de réponse au traitement ne concernent souvent qu’un symptôme ou une atteinte particulière, le plus souvent l’atteinte pulmonaire, et ne précisent pas l’effet du traitement sur d’autres atteintes viscérales éventuelles [38].

■ **Corticothérapie**

Corticothérapie générale

Si l’indication de la corticothérapie générale n’est pas discutable en première intention dans les formes oculaires sévères (risque de cécité), les atteintes neurologiques ou cardiaques, les hypercalcémies malignes, les atteintes pulmonaires de stade II symptomatiques ou évolutives et de stade III, des alternatives thérapeutiques moins lourdes sont possibles au cours de certaines atteintes comme les formes cutanées [23].

Les formes cutanées pures ne constituent pas des indications à une corticothérapie générale de première intention. L’échec des traitements locaux et des antipaludéens de synthèse (APS) peut cependant faire discuter l’opportunité d’instaurer une corticothérapie générale dans certaines atteintes cutanées particulières sur la base de critères décisionnels subjectifs ne faisant l’objet d’aucun consensus dans la littérature.

Bien que l’on ne dispose pas de résultats d’études contrôlées démontrant l’effet bénéfique à long terme de la corticothérapie générale [13, 23, 24], celle-ci reste la pierre angulaire du traitement de la sarcoïdose. Son effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire génère un bénéfice à court terme chez les patients ayant une atteinte pulmonaire évolutive ou une atteinte extrapulmonaire grave [12]. En l’absence d’évolutivité majeure ou de risque vital motivant une thérapeutique immédiate chez 20 % des patients, Gibson et al, dans une étude multicentrique récente, ont observé une amélioration spontanée des manifestations chez 40 % des patients, tandis que 40 % des patients non améliorés spontanément ont répondu ultérieurement au traitement institué [15]. En l’absence d’atteinte viscérale évolutive ou de signes de gravité, l’abstention thérapeutique sur une période de 6 à 12 mois, avec nouveau bilan à

l’issue de cette période d’observation, peut donc constituer un bon moyen d’évaluer les potentialités évolutives au cas par cas.

Il n’existe pas de consensus sur la dose employée qui varie selon les auteurs et diffère en fonction du type d’atteinte viscérale prédominante. L’intérêt de l’administration en doses alternées, prônée par certains, n’est pas établi. La posologie habituelle varie de 0,5 mg/kg/j à des doses bien supérieures pendant 8 à 12 semaines de traitement d’attaque, suivie d’une décroissance progressive sur une période de 6 à 12 mois jusqu’à établissement de la dose minimale efficace.

La durée moyenne de la corticothérapie générale est comprise entre 12 et 24 mois. Le pourcentage important d’effets secondaires du traitement, la proportion élevée d’arrêts de traitements dus à ces effets secondaires (plus de 20 % des patients traités pour certains auteurs) sont des arguments supplémentaires en faveur d’une évaluation précise des besoins thérapeutiques pour chaque patient.

La décision d’un traitement par corticothérapie générale est, dans la grande majorité des cas, motivée par les atteintes extracutanées (viscérales) de la sarcoïdose. Seules certaines atteintes cutanées sévères (lupus pernio floride...) peuvent justifier une corticothérapie générale. Dans ces cas, d’ailleurs, l’effet du traitement est volontiers décevant.

Corticothérapie locale

Les dermocorticoïdes sont fréquemment utilisés dans le traitement des lésions cutanées sarcoïdiques, du fait de leur simplicité d’emploi et de leur innocuité relative. Aucune étude conséquente n’est disponible.

Les injections intralésionnelles de triamcinolone (5 à 10 mg/mL, une fois par mois) sont rapportées comme efficaces dans des observations ponctuelles de sarcoïdoses cutanées localisées ou sarcoïdoses sur cicatrices. Aucune publication de la littérature concernant les dermocorticoïdes de classe I sous pansement occlusif ou les dermocorticoïdes de classe II, largement employés en pratique quotidienne, ne permet de formellement conclure à l’efficacité de ce traitement, bien que celle-ci soit ponctuellement rapportée [28].

Le plus souvent, ils constituent un traitement d’appoint au traitement systémique par APS. Cependant, des lésions très localisées peuvent constituer une bonne indication d’un traitement dermocorticoïde.

■ **Antipaludéens de synthèse**

Il faut souligner que, malgré un usage large des APS au cours de la sarcoïdose cutanée, ceux-ci sont assez peu prescrits dans les atteintes viscérales, en dehors de certaines formes hypercalcémiques où leur efficacité est ponctuellement rapportée. Le mécanisme d’action des APS dans la sarcoïdose est inconnu. Leur efficacité est limitée dans les formes viscérales, pulmonaires en particulier, où le traitement cortisonique est la règle. Seule une étude en double aveugle contre placebo mentionne un bénéfice transitoire et un effet purement suspensif sur des sarcoïdoses pulmonaires, sans bénéfice à long terme. Ces molécules n’ont fait l’objet d’aucune étude contrôlée en double aveugle contre placebo. Elles sont relativement anciennes. La plupart des études concernent l’utilisation de la chloroquine (Nivaquine®). Deux études concernent l’hydroxychloroquine (Plaquénil®) : les résultats de la première, rétrospective sur 15 patients, concluent à l’inefficacité du traitement, tandis que la seconde (17 patients) mentionne un effet bénéfique du traitement sur les lésions cutanées dans deux tiers des cas [25]. Cependant, plusieurs études ouvertes, séries rétrospectives et observations où la chloroquine est employée, suggèrent son efficacité dans la prévention et le traitement des lésions cutanées sarcoïdiques, à l’exclusion du lupus pernio classiquement plus sévère et résistant au traitement, pour lequel une association APS-corticothérapie générale est souvent prescrite d’emblée [45].

Les posologies employées dans les études sus-citées, tant pour la chloroquine (> 400 mg/j dans toutes les études) que pour l’hydroxychloroquine (500 à 1 000 mg dans l’étude de

Brodthagen<sup>[20]</sup>) sont souvent supérieures à celles couramment employées en dermatologie (Nivaquine® comprimés à 100 mg, 4 mg/kg/j ; Plaquénil® comprimés à 200 mg, 6,5 mg/kg/j), adaptées au poids du patient qui permettent, d'éviter les sous-dosages chez les sujets de fort poids et d'éviter le risque de rétinopathie irréversible moyennant un examen ophtalmologique semestriel<sup>[4, 37]</sup>.

Employés seuls ou en association à une corticothérapie locale au cours des sarcoïdoses cutanées évolutives ou en cas de contre-indication(s) à la corticothérapie générale, ils sont parfois associés à la corticothérapie générale dans un but d'épargne cortisonique. Rappelons que l'effet des APS est relativement lent et ne peut être jugé qu'après 6 semaines de traitement environ.

Le bilan initial avant traitement comprend une numération de formule sanguine (NFS), un dosage de la créatininémie, un électrocardiogramme et un examen ophtalmologique complet.

Aucun consensus n'est disponible concernant les modalités de surveillance oculaire des patients traités par APS, mais les publications disponibles permettent les commentaires suivants :

- la survenue de rétinopathies induites par les APS utilisés à doses modérées (< 4 mg/kg/j de chloroquine et < 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine) est exceptionnelle ; dans une étude prospective (1980-1988), 1 500 patients traités par hydroxychloroquine sur 5 ans, Easterbrook mentionne 3 % de rétinopathies ; dans deux tiers des observations, la dose rapportée au poids des patients, était supérieure à la dose préconisée de 4 mg/kg/j ;
- les complications rétinienues sont donc essentiellement décrites chez des sujets ayant reçu pendant plusieurs années une posologie égale ou supérieure à celle recommandée lors du traitement d'attaque, ou chez des sujets traités antérieurement par des posologies supérieures à celles actuellement recommandées ;
- les modalités des examens ophtalmologiques de surveillance ne font l'objet d'aucun consensus ; elles comprennent une mesure de l'acuité visuelle, un fond d'œil, un champ visuel ; l'électrorétinogramme est souvent utilisé ; il doit être interprété par un ophtalmologiste expérimenté, dans le même centre pour le même patient en cas d'examens répétés, et doit être corrélé à la clinique ;
- les rares accidents notés et confirmés par électrorétinogramme sont fréquemment précédés de troubles de la vision des couleurs ; certains auteurs soulignent l'intérêt de l'autosurveillance du malade par la grille d'Amsler et la nécessité de pratiquer un électrorétinogramme si le test d'Amsler est positif ;
- l'examen initial doit être pratiqué dans tous les cas ; la fréquence des examens ophtalmologiques de surveillance doit être adaptée à la durée du traitement antérieurement reçu ; si celle-ci est inférieure ou égale à 3 ans, une surveillance annuelle est envisagée ; si le traitement dure depuis plus de 5 ans, un examen bisannuel est raisonnable ; aucune attitude univoque n'est recommandée chez les sujets ayant reçu plus de 10 ans de traitement ;
- en pratique une posologie adaptée et une surveillance ophtalmologique semestrielle clinique, associée à une surveillance par électrorétinogramme dont la fréquence est adaptée, permettent d'éviter les complications.

### ■ Traitements immunosuppresseurs

L'évaluation des effets des traitements immunosuppresseurs non cortisoniques au cours de la sarcoïdose a fait l'objet de petites études ouvertes destinées à mesurer les effets thérapeutiques sur des atteintes le plus souvent sévères, donc extracutanées. Ainsi, il est difficile dans la plupart des cas de conclure sur les effets spécifiquement cutanés des thérapeutiques citées ci-dessous. En général, les immunosuppresseurs non cortisoniques sont réservés à des atteintes sévères ou évolutives pour lesquelles les régressions spontanées sont malheureusement plus rares que lors des atteintes pulmonaires modérées, moyennement sévères, ou la plupart des atteintes cutanées (lupus pernio exclu). Ceci facilite l'interprétation des résultats, non faussée par une histoire naturelle éventuellement spontanément favorable.

### Méthotrexate

Le méthotrexate semble être l'immunosuppresseur le plus intéressant au cours de la sarcoïdose, soit dans les formes de la maladie résistant à la corticothérapie générale, soit en cas d'effets secondaires majeurs de celle-ci. Les études disponibles semblent indiquer une bonne efficacité du méthotrexate sur les lésions cutanées sarcoïdiques, constatation déjà faite par Veien en 1977 dans une étude ouverte portant sur 15 patients ayant des lésions cutanées sévères, traités par méthotrexate à la posologie de 25 mg/semaine<sup>[43]</sup>. L'efficacité du traitement était notée chez les 13 patients traités plus de 3 mois, mais une rechute lors de l'arrêt ou de la diminution de posologie s'observait dans dix cas. Chez les 50 patients traités pendant 2 ans par Lower, une épargne cortisonique a été possible sous méthotrexate à la dose de 10 mg/semaine<sup>[30]</sup>. Une réponse complète des lésions cutanées (17 patients) a été observée dans la grande majorité des cas (94 %). L'atteinte pulmonaire a, dans tous les cas, répondu à la thérapeutique (46 % de réponses complètes, 56 % de réponses partielles ou de stabilisations). Quinze pour cent des patients ont présenté des perturbations du bilan hépatique. Les neutropénies observées ont été contrôlées par la diminution des doses. Les mêmes auteurs, dans une étude plus restreinte (14 patients), rapportent deux réponses complètes et deux réponses partielles chez les quatre patients de la série qui présentaient une atteinte cutanée sévère, s'intégrant dans une sarcoïdose pulmonaire chronique corticodépendante ou corticorésistante traitée par l'association de la corticothérapie générale à 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. Des réponses thérapeutiques au méthotrexate à des posologies de 7,5 à 15 mg/semaine ont également été décrites au cours de sarcoïdoses musculaires, souvent réfractaires au traitement corticoïde, et, sous la forme d'observations ponctuelles, de formes laryngées et cutanées<sup>[21, 26, 33, 41, 42, 44]</sup>.

Il faut souligner qu'à cette posologie le méthotrexate agit plus vraisemblablement par ses effets anti-inflammatoires (inhibition de l'action de certaines cytokines comme l'interleukine 1) que par ses effets antimétaboliques sur le métabolisme de l'acide folinique (inhibition de la tétrahydrofolate réductase). Ainsi, la coprescription d'acide folique n'interfère pas avec les effets thérapeutiques. En revanche, elle permet de limiter certains effets secondaires du traitement, les troubles digestifs en particulier.

### Autres traitements immunosuppresseurs

Le chloraminophène a été employé dans une étude ouverte chez 31 patients atteints de sarcoïdose pulmonaire corticorésistante ou corticodépendante<sup>[22]</sup>. Une amélioration importante des critères cliniques, radiologiques et des épreuves fonctionnelles respiratoires est mentionnée dans la moitié des cas, une absence de réponse chez 10 % des patients. L'effet du traitement sur des lésions cutanées éventuellement associées n'est pas mentionné.

Le cyclophosphamide, l'azathioprine et le chloraminophène ont également été utilisés, essentiellement dans des observations ponctuelles, mais également dans la littérature neurologique, dans des cas de neurosarcoïdose résistant à la corticothérapie générale sans qu'il soit possible de déterminer la ou les associations thérapeutiques les plus pertinentes.

Malgré de puissants effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes T, les résultats des traitements de la sarcoïdose par ciclosporine sont décevants ou contradictoires. Le rapport bénéfice/risque doit être clairement évalué.

Des observations ponctuelles de réponse thérapeutique au cours de formes cutanées réfractaires sont citées, mais des échecs de la ciclosporine à posologie élevée (6 mg/kg/j) sont également rapportés. Dans une petite série neurologique (six cas), Stern mentionne quelques réponses transitoires<sup>[27]</sup>. Des réponses sont également mentionnées ponctuellement au cours d'atteintes neuro-ophtalmologiques. Au cours de ces formes, la ciclosporine avait permis un effet d'épargne cortisonique. Une amélioration clinique et paraclinique franche a été observée chez des patients transplantés hépatiques pour leur sarcoïdose n'ayant pas présenté de récurrence

sous ciclosporine, tandis que des rechutes ou des cas de sarcoïdose apparues après transplantation cardiaque ou greffe de moelle sont signalés [1].

Les thérapeutiques utilisées de façon anecdotique au cours de la sarcoïdose sont multiples. Elles sont mentionnées dans le tableau II. Dans aucun cas, elles ne font l'objet d'études contrôlées. Elles ne permettent aucune conclusion concernant leur intérêt éventuel.

### MANIFESTATIONS CUTANÉES - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les interférences entre l'imprévisibilité de l'évolution de la sarcoïdose et les effets éventuellement liés à l'action des traitements rendent toute tentative de standardisation thérapeutique impossible. Il faut aussi souligner le caractère suspensif des thérapeutiques disponibles, grevées dans la plupart des cas de rechutes précoces ou tardives à l'arrêt du traitement. La décision thérapeutique repose sur la prise en charge globale et pluridisciplinaire de chaque patient. Le traitement étant prolongé, l'évaluation initiale du terrain et la prise en compte des effets secondaires potentiels de chacune des drogues utilisées sont fondamentales [22].

Malgré la multiplicité des traitements employés, seuls les APS, la corticothérapie générale et le méthotrexate ont démontré un réel intérêt au cours de la sarcoïdose.

Les APS paraissent constituer le traitement de première intention des formes cutanées isolées ou associées à des atteintes viscérales modérées peu ou pas évolutives. Leur association éventuelle à une corticothérapie locale, bien que non systématique, est envisageable du fait de la toxicité nulle ou minime de ce traitement adjuvant.

Les atteintes cutanées associées à des formes viscérales évolutives ou sévères, ou des localisations engageant le pronostic fonctionnel (atteintes oculaires segmentaires antérieures résistant au traitement local, atteintes segmentaires postérieures, atteintes neurologiques, atteintes cardiaques...) nécessitent de recourir à une corticothérapie générale.

Les atteintes cutanées associées à des formes viscérales, pulmonaires en particulier, sans évolutivité majeure peuvent justifier le recours à une surveillance pendant 6 à 12 mois, avec réévaluation semestrielle avant d'instaurer la corticothérapie générale.

L'attitude thérapeutique dans les formes cutanées sévères ou résistant aux APS n'est pas codifiée. En particulier la place du méthotrexate, qui semble donner de bons résultats sur les atteintes cutanées, mériterait d'être évaluée plus largement dans cette indication.

## Références

- [1] Bain VG, Kneteman N, Brown NE. Sarcoidosis, liver transplantation and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 1148
- [2] Barrière H. Sarcoïdes cutanées. Traitement par la thalidomide. *Presse Méd* 1983 ; 12 : 963
- [3] Belec L, Mohamed AS, Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Lange F, Gherardi RK. Lack of HHV-8 DNA sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest* 1998 ; 114 : 948-949
- [4] Bonnetblanc JM. Surveillance ophtalmologique d'un traitement par antipaludéens de synthèse : selon quelles modalités ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 440-442
- [5] Burke WM, Keogh A, Maloney PJ, Delprado W, Bryant DH, Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990 ; 336 : 1579
- [6] Callen JP. Relationship of cutaneous sarcoidosis to systemic disease. *Clin Dermatol* 1986 ; 4 : 46-53
- [7] Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonacorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with Thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 866-869
- [8] Courtois JM, Husson C, Dalac S, Chapelon M, Lambert D. Sarcoïdose cutanée et articulaire. Améliorations par la PUVAthérapie. *Presse Méd* 1987 ; 16 : 1334-1335
- [9] Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases: a study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 667-672
- [10] Crickx B. Bilan d'une sarcoïdose cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 581-582
- [11] DiAlberti L, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N et al. Human Herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997 ; 350 : 1655-1661
- [12] Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986 ; 4 : 35-45
- [13] Eule H, Weinecke A, Roth I, Wuthe H. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Late results of a continuing clinical study. *Ann NY Acad Sci* 1986 ; 465 : 695-701
- [14] Ghossein RA, Ross DG, Salomon RN, Rabson AR. A search for mycobacterial DNA in sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 101 : 733-737
- [15] Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF. British thoracic society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996 ; 51 : 238-247
- [16] Goodman MM, Alpern K. Treatment of lupus pernio with the flash lamp pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 1992 ; 12 : 549-551
- [17] Graham DY, Markesich DC, Kalter DC, Moss MT, Hermon-Taylor J, El-Zaatar FA. Mycobacterial aetiology of sarcoidosis. *Lancet* 1992 ; 340 : 52-53
- [18] Hance AJ. The role of mycobacteria in the pathogenesis of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998 ; 13 : 197-205
- [19] Hanno R, Callen JP. Sarcoidosis: a disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease. *Med Clin North Am* 1980 ; 64 : 847-866
- [20] Hanno R, Needelman A, Eiferman RA, Callen JP. Cutaneous sarcoid granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 203-207
- [21] Henderson CA, Ilchyshyn A, Curry AR. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *J R Soc Med* 1994 ; 87 : 632-633
- [22] Israel HL, McComb BL. Chlorambucil treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991 ; 8 : 35-41
- [23] Izumi T. Are corticosteroids harmful to sarcoidosis ? *Sarcoidosis* 1994 ; 11 (suppl 1) : 119-122
- [24] Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, McGregor ML. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann NY Acad Sci* 1986 ; 465 : 702-712
- [25] Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is an effective therapy for control of cutaneous sarcoid granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 487-489
- [26] Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 642-644
- [27] Kerdell FA, Moschella SL. Sarcoidosis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 1-19
- [28] Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 617-618
- [29] Löfgren S, Lunback V. The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation to age and sex in 213 cases. *Acta Med Scand* 1952 ; 142 : 259-264
- [30] Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 846-851
- [31] Mana J, Badrinas F, Morena J, Fité E, Manresa F, Frenandez-Nogués F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992 ; 9 : 118-122
- [32] Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol Vénéréol* 1997 ; 133 : 882-888
- [33] Morin G, De Wazières B, Humbert P, Dupond JL. Intérêt du méthotrexate dans un cas de sarcoïdose cutanée floride. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 143-146
- [34] Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1224-1234
- [35] Russo G, Millikan LE. Cutaneous sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Comp Ther* 1994 ; 20 : 418-421
- [36] Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovitch JJR, Iannuzzi MC. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998 ; 13 : 166-73.
- [37] Rynes RI. The ophthalmologic toxicity of antimalarials. *Lupus* 1993 ; 2 (suppl 1) : S13-S19
- [38] Sassolas B, Castanet J. Sarcoïdose. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 102-111
- [39] Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis of the skin. In : Scadding JG, Mitchell DN eds. Sarcoidosis. London : Chapman and Hall Medical, 1985 : 181-206
- [40] Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS, James DG. Lupus pernio: a clinicoradiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 315-322
- [41] Suda T, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Yoshitomi A, Tamura R et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for sarcoidosis. *Int Med* 1994 ; 33 : 437-440
- [42] Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 213-216
- [43] Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 534-540
- [44] Webster GF, Razzi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 451-454
- [45] Zic JA, Horowitz DH, Arzuviaga C, King LE Jr. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1034-1040



# Angio-œdèmes héréditaires et acquis par déficit en C1 inhibiteur

J. Laurent, M.-T. Guinnepain, M.-A. Dragon-Durey, V. Frémeaux-Bacchi

*Les déficits en C1 inhibiteur sont à l'origine de manifestations particulières par leur aspect clinique, associant œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux itératifs. La gravité tient à la localisation digestive responsable d'occlusion par obstacle et surtout glottique, mettant en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une maladie rare touchant moins de 500 patients en France. L'incidence est estimée à 1/50 000 et 240 cas sont inscrits sur le Registre français depuis sa création en 1988. Les déficits héréditaires (transmission autosomique dominante) sont liés à une anomalie sur le gène du C1 inhibiteur entraînant un déficit quantitatif ou qualitatif en C1 inhibiteur (hereditary angio-edema [HAE] de type I et II). Plus de 200 anomalies sur le gène du C1 inhibiteur ont été identifiées (mutations faux sens ou non-sens, délétions et insertions) et dans environ 25 % des cas ce sont des formes de novo (sans antécédents familiaux mais transmissibles). Les déficits acquis en C1 inhibiteur sont rares et sont associés le plus fréquemment à un syndrome lymphoprolifératif (type monoclonal gammopathy of undetermined significance, myélome ou lymphome). Ces formes ont pour point commun la perte de fonction du C1 inhibiteur. La moindre suspicion de ce déficit doit conduire au dosage des fractions du complément (CH50, C3, C4, dosage antigénique et fonctionnel du C1 inhibiteur) qui permet d'établir rapidement le diagnostic. Le traitement préventif et curatif repose sur des thérapeutiques spécifiques de mieux en mieux codifiées (danazol, stéroïde anabolisant, et acide tranexanique, antifibrinolytique). Un suivi clinique et biologique régulier est toujours nécessaire pour adapter la posologie du traitement préventif, ce dernier ayant fait considérablement réduire la fréquence des crises. Le C1 inhibiteur, purifié à partir de plasma humain, est disponible (Berinert®) et actuellement utilisée en France chez les patients dont la crise menace le pronostic vital.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Angio-œdème ; Œdème angioneurotique ; C1 inhibiteur ; Complément ; Danazol ; Syndrome lymphoprolifératif ; Urgences

## Plan

■ Introduction	1
Principales caractéristiques de l'inhibiteur de la C1 estérase	1
Mécanismes physiopathologiques	2
Classification des angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur	2
■ Aspects cliniques	2
Œdèmes périphériques	2
Atteintes sous-muqueuses	2
■ Diagnostic biologique	3
■ Diagnostic différentiel	3
■ Traitement	3
Traitement prophylactique à long terme	3
Traitement prophylactique à court terme	4
Traitement spécifique des formes acquises	4
Traitement curatif des crises	4
■ Nouvelles perspectives thérapeutiques	4
Détention de concentré de C1 inhibiteur par le patient	4
C1 inhibiteur recombinant	4
Nouvelles molécules	4
■ Conclusion	5

## ■ Introduction

Les angio-œdèmes (AO) héréditaires (OMIN 106100) ont été décrits par Osler en 1888, leur transmission autosomique dominante n'a pu être affirmée qu'en 1917 par Crowder, mais ce n'est qu'en 1963 que Donaldson montre sa relation avec une anomalie du complément sérique : l'inhibiteur de la fraction du C1 du complément (C1 inhibiteur [C1-Inh]) est diminué ou dépourvu de valeur fonctionnelle chez les sujets atteints de cette maladie héréditaire. Stoppa-Lyonnet en 1987 a montré que le déficit était lié à une anomalie du gène de cette glycoprotéine, gène situé sur le chromosome 11. Depuis, plus de 200 mutations ou délétions ont été décrites, touchant l'un des exons du gène, chaque famille étant caractérisée par une anomalie génétique propre. Les premiers cas de formes acquises associées à une hémopathie ont été rapportés en 1972. Les cas d'œdème angioneurotique acquis restent rares.

## Principales caractéristiques de l'inhibiteur de la C1 estérase

Le C1-Inh est une glycoprotéine de 105 kDa, formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés, qui a la particularité d'être riche en carbohydrates et hautement glycosylée. Le gène du C1-Inh est situé sur le chromosome 11

(11q11-q13.1) sur 17 kb et comporte huit exons. Le C1-Inh est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. La concentration circulante est de 170 à 240 mg/l. Comme l'alpha-1-antitrypsine, le C1-Inh est un inhibiteur de protéases appartenant à la famille des sérine protéases. Dans cette famille, la protéine inactive son substrat en formant un complexe stable avec lui. Le C1-Inh est la principale protéine de régulation de la voie classique du complément initiée par des complexes antigènes-anticorps [1, 2]. Le C1-Inh empêche l'autoactivation de C1, dissocie le C1 de l'activateur de la voie classique en se combinant à C1r et à C1s pour former un complexe C1r-C1s (C1-Inh) 2 [3]. L'activité de la protéine C1-Inh n'est cependant pas limitée à la régulation de la voie classique du complément. Cette protéine régule aussi l'activation des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse. Il est l'inhibiteur plasmatique principal de la kallikréine, du facteur XII et aussi du facteur XI. La kallikréine agit sur la libération de kinines en formant un peptide actif pharmacologiquement, la bradykinine, à partir du kininogène de haut poids moléculaire, participe à la fibrinolyse en activant le plasminogène et agit sur la phase contact de la coagulation en amplifiant l'activation du facteur XII [4].

## Mécanismes physiopathologiques

Le déficit en C1-Inh a pour conséquence une augmentation de la kallikréine, qui à son tour augmente la production de bradykinine, médiateur extrêmement labile. Ces phénomènes aboutiraient à une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de l'apparition de l'AO. Ces hypothèses physiopathologiques sont confortées par les études réalisées sur la souris invalidée pour le gène du C1-Inh. Celle-ci présente une augmentation de la perméabilité vasculaire mise en évidence par une perfusion de bleu Evans, et régressive par traitement par du C1-Inh ou par inhibiteur de la kallikréine, ou encore par un agoniste du récepteur de la bradykinine de type 2 (Bk2R). Les souris doublement invalidées C1-Inh/- et Bk2R/- ont une perméabilité capillaire normale [5].

## Classification des angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur

### Déficit héréditaire en C1 inhibiteur

Le déficit, lorsqu'il est héréditaire (*hereditary angioedema* [HAE], œdème angioneurotique héréditaire [OANH]), est transmis selon un mode autosomique dominant, mais des mutations de novo sont retrouvées dans presque 25 % des cas [6]. La prévalence de la maladie a été estimée à 1/50 000. En France, plus de 200 familles ont été répertoriées. Les manifestations cliniques surviennent le plus souvent avant l'âge de 15 ans et sont identifiées d'autant plus précocement que des antécédents familiaux existent. Le diagnostic biologique repose sur les dosages antigénique et fonctionnel du C1-Inh aidés du dosage du C4 dont le taux est effondré par consommation du fait de l'activation permanente de la voie classique. Le déficit est le plus fréquemment de type quantitatif (type I), mais il existe aussi des déficits fonctionnels (type II), où la protéine est synthétisée mais n'est pas active. Un diagnostic génétique peut être proposé ; plus de 200 mutations différentes ont été rapportées. Elles sont différentes d'une famille à l'autre. Les anomalies génétiques qui induisent un déficit quantitatif (type I) se rattachent à toutes les classes de mutations trouvées dans d'autres gènes : substitutions nucléotidiques, anomalies touchant l'épissage, délétions ou insertions de petite taille qui modifient le code de lecture de la protéine aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré [7-10]. La richesse en séquences Alu pourrait rendre compte, parmi les anomalies génétiques, de la présence de grandes délétions qui peuvent concerner un ou plusieurs exons du gène du C1-Inh. La caractérisation de ce mécanisme moléculaire est actuellement difficile, mais des données récentes indiquent que la fréquence de ce mécanisme est de moins de 20 % [11]. Les déficits fonctionnels (type II) sont le plus souvent associés à des mutations touchant des acides aminés du site actif de la protéine, qui altèrent les propriétés enzymatiques de la protéine (comme l'Arg en position 444 de la protéine) [8, 12, 13].

## Déficits acquis en C1-inhibiteur

Les formes acquises de déficit en C1-Inh, sans anomalie du gène (*acquired angioedema* [AAE]) sont caractérisées par un début tardif des signes cliniques qui surviennent généralement après 40 ans. Environ 100 cas sont rapportés dans la littérature, dont la plupart ont la particularité d'être associés à des syndromes lymphoprolifératifs [6, 14, 15]. Deux types s'individualisent. Le déficit acquis de type II est associé à la présence d'un autoanticorps dirigé contre le C1-Inh d'isotype G, A ou M. Une hémopathie lymphoïde maligne ou une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gamma-pathy of undetermined significance* [MGUS]) sont fréquemment retrouvées. Les anticorps anti-C1-Inh se lient à la forme active de la protéine, modifient sa conformation et entraînent une déstabilisation du complexe intermédiaire C1 inhibiteur/C1s. La protéase C1s induit le clivage du C1-Inh [16]. Le C1-Inh circulant est alors sous une forme clivée de 95 kDa (au lieu de 105 kDa), non fonctionnelle [17]. Les anticorps anti-C1-Inh ne sont pas mis en évidence dans les déficits acquis en C1-Inh de type I, qui sont exceptionnels, mal caractérisés, mais associés le plus souvent à des proliférations lymphoïdes malignes B [18].

## ■ Aspects cliniques

En dehors de l'âge de début, le plus souvent dans l'enfance dans les formes héréditaires et après 40 ans dans les formes acquises, le tableau clinique est similaire quel qu'en soit le type. Les œdèmes peuvent survenir à la face, aux membres supérieurs, dans le système digestif, mais aussi toucher les voies respiratoires hautes [14, 19]. De nombreuses circonstances sont incriminées à l'origine des crises comme les traumatismes (en particulier toute chirurgie, notamment dentaire ou pharyngée, les manœuvres endoscopiques ou contention par plâtre), les infections notamment dentaires, les médicaments (comme les œstrogènes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II). Le *stress* est un facteur précipitant souvent invoqué, mais difficile à affirmer. L'examen clinique entre les crises est normal [20].

## Œdèmes périphériques

Les œdèmes sont localisés, sous-cutanés, de fréquence et d'importance variables. Leur topographie est aléatoire, dépassant rarement un segment de membre, leur apparition rapide, atteignant un maximum en quelques heures. La déformation est parfois très importante (visage, organes génitaux), sans modification de l'épiderme. Les œdèmes ne sont accompagnés ni de douleur, ni de prurit : les signes fonctionnels se résument à une sensation de tension. Ces œdèmes ne sont pas associés ni n'alternent avec de l'urticaire, mais des prodromes cutanés sont parfois observés à type d'érythèmes réticulés transitoires. L'évolution se fait spontanément vers la résolution sans séquelles en 48 heures.

## Atteintes sous-muqueuses

Elles surviennent parfois isolément, rendant le diagnostic difficile. Le plus souvent, elles alternent avec les localisations sous-cutanées ou leur sont associées lors d'une même crise. Elles font toute la gravité de la maladie et justifient les mesures de prévention.

## Atteinte laryngée

Elle est toujours préoccupante, associée souvent à une atteinte faciale, voire endobuccale. Les signes d'alerte sont une dysphonie (modification du timbre de la voix, voix cassée ou éteinte), des sifflements inspiratoires, une accumulation salivaire difficile à déglutir et un œdème pharyngé extensif. L'asphyxie menaçante par obstruction des voies aériennes supérieures peut nécessiter le recours d'urgence à l'intubation, voire à la trachéotomie. L'utilisation immédiate du traitement substitutif par C1-Inh concentré en a transformé le pronostic : toute suspicion d'atteinte laryngée doit donc conduire à l'hospitalisation [21, 22].

## Atteinte digestive

Elle réalise typiquement un syndrome pseudo-occlusif. Le météorisme abdominal est souvent impressionnant, avec

**Tableau 1.**

Profil des anomalies du complément en fonction du type d'angio-œdème (AO).

Type AO	C1-inhibiteur antigénique (%)	C1-inhibiteur fonctionnel (%)	CH50	C3	C4	C1q	Complément d'exploration
Héréditaire type I	< 30	< 30	Normal ou diminué	Normal	Effondré	Normal	Étude génétique
Héréditaire type II	Augmenté (parfois normal)	< 30	Normal ou diminué	Normal	Effondré	Normal	Étude génétique
Acquis types I et II	< 30 (parfois normal)	< 30	Diminué	Normal	Effondré	Diminué (parfois normal)	Anticorps anti-C1-inhibiteur (isotypes G, A et M) Forme clivée du C1-inhibiteur (western-blot) Bilan de lympho-prolifération
Médicamenteux	Normal	40-70 %	Normal	Normal	Normal	Normal	-

douleurs aiguës, nausées, vomissements et altération rapide de l'état général. La radiographie d'abdomen sans préparation et l'échographie montrent de volumineuses images aériques et hydroaériques. La constatation d'une lame d'ascite disparaissant en quelques heures ou jours est un signe évocateur de cette maladie. Les complications intestinales sont exceptionnelles, mais toujours à redouter si l'occlusion se prolonge, ce qui impose une surveillance chirurgicale. Les attaques digestives mineures se résument à des douleurs à type de coliques, diarrhées ou signes d'atteinte gastrique (douleurs épigastriques, nausées, vomissements).

### Localisations plus rares

Peuvent être observés : rétention aiguë d'urine, obstruction biliaire transitoire, céphalées et vertiges qui seraient liés à une atteinte du système nerveux central, ou plus rarement des douleurs thoraciques aiguës [19].

## ■ Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur des dosages immunochimiques et fonctionnels des protéines du complément [23]. Des techniques immunochimiques par néphélométrie permettent de déterminer la concentration plasmatique de la plupart des protéines du complément (C3, C4, C1-Inh et C1q). Le dosage fonctionnel du C1-Inh repose sur un test chromogénique dont le principe est une compétition entre la liaison du C1-Inh du plasma avec du C1s activé et un substrat chromogénique. Le profil biologique du déficit en C1-Inh est marqué par des taux effondrés de C4 contrastant avec un C3 antigénique toujours normal (Tableau 1). Les dosages antigénique et fonctionnel du C1-Inh permettent le diagnostic. Le dosage de C1q est toujours normal. Dans l'OANH de type I, l'abaissement du taux plasmatique du C1-Inh (comme celui du C4) est en général très inférieur à 30 à 40 % des valeurs normales. Dans l'OANH de type II (caractérisé par la présence d'une protéine dysfonctionnelle), le C1-Inh est présent à des taux normaux ou élevés dans le sérum, mais l'activité de la protéine est effondrée. L'étude génétique permet de porter un diagnostic de certitude d'une forme héréditaire en absence d'antécédents familiaux ou en présence d'une forme clinique à révélation tardive. La mise en évidence du mécanisme moléculaire favorisera un dépistage précoce à partir de sang de cordon (les dosages sont souvent peu informatifs du fait de la grande variabilité de la maturité hépatique chez les nouveau-nés).

Le profil biologique du déficit acquis en C1-Inh est sensiblement identique, avec un effondrement du C1-Inh fonctionnel (à noter que le dosage antigénique peut parfois être normal) et du C4, mais le plus souvent le C1q est indosable. Le diagnostic de déficit acquis en C1-Inh de type II repose sur la mise en évidence d'un autoanticorps circulant dirigé contre le C1-Inh, associé à la présence dans le plasma de ces patients d'une forme de C1-Inh de 95 kDa. Le diagnostic de déficit en C1-Inh de type I est plus difficile en l'absence de marqueurs biologiques. L'absence d'antécédents familiaux et l'apparition tardive de la maladie après 40 ans sont en faveur d'une forme acquise.

## ■ Diagnostic différentiel

À côté de ces AO par déficit en C1-Inh, il existe des tableaux cliniques très voisins dans lesquels une anomalie permanente du complément n'a pu être authentifiée. Des médicaments tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les œstrogènes, sont fréquemment en cause. Il faut noter que, chez les patients qui présentent des AO œstrogène-sensibles, le dosage fonctionnel du C1-Inh est parfois diminué de manière isolée, sans diminution du C4 dans le plasma [24]. Beaucoup d'autres causes d'angio-œdèmes doivent aussi être discutées : allergie, trouble généralisé de la perméabilité capillaire (syndrome de Clarkson, œdèmes cycliques, syndrome de Gleich) et agents physiques. Des données récentes suggèrent l'existence d'une nouvelle forme d'AO héréditaire dont le gène responsable est inconnu (AO de type III). Aucune anomalie de l'exploration des protéines du complément n'est retrouvée dans cette forme. Il n'existe actuellement aucune donnée sur la fréquence ni sur les outils diagnostiques [25].

## ■ Traitement

Un document de consensus sur la prévention et le traitement des crises du déficit en C1-Inh a récemment été proposé par un groupe de travail multidisciplinaire à partir d'une étude critique des données de la littérature [26, 27].

### Traitement prophylactique à long terme

Il est important, dans la prise en charge des patients, de rechercher les facteurs déclenchant les crises afin de les prévenir et, le cas échéant, de les traiter rapidement. L'emploi des œstrogènes ainsi que celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II est formellement contre-indiqué. Le plus souvent, aucun facteur déclenchant n'est découvert.

Le traitement de chaque patient doit être guidé par la sévérité de la maladie (fréquence et intensité des crises, atteinte glottique).

### Stéroïdes anabolisants

Les androgènes à activité hormonale modérée augmentent la biosynthèse de nombreuses protéines et activent notamment la production hépatique de C1-Inh. L'efficacité du danazol (androgène alkylé en 17- $\alpha$ ) dans la prévention a été démontrée en 1976 par Gelfand et al. [28]. La posologie doit être établie sur les données cliniques. Elle est de 200 mg tous les 2 ou 3 jours dans notre expérience, ce qui permet en règle une bonne tolérance au long cours [29]. La prolongation du traitement peut cependant faire craindre des complications hépatiques comme l'ictère cholestatique, la périose (dépistées sur l'augmentation des gamma glutamyl transférases) ou des adénomes hépatocellulaires, des complications musculaires à type de myalgies ou rénales, beaucoup plus rares, révélées par une protéinurie. Chez la femme en période d'activité génitale, la tolérance du danazol



est médiocre, avec parfois des troubles menstruels, une hypertrichose et une raucité de la voix, obligeant à l'arrêt du traitement.

### Antifibrinolytiques

Le mode d'action des antifibrinolytiques est l'inhibition de l'activation du plasminogène. L'acide  $\epsilon$ -aminocaproïque a une efficacité indiscutable à la dose de 8 à 10 g/j, mais présente de nombreux effets secondaires de type hypotension orthostatique, nausées, diarrhée, céphalées, douleurs musculaires avec élévation du taux des créatine phosphokinases [30]. Les antifibrinolytiques par voie injectable exposent au risque de thromboses veineuses. L'acide tranexanique (Exacyl®) demeure largement utilisé. Leur prescription est déconseillée pendant la grossesse et un suivi ophtalmologique et hépatique est recommandé lors des traitements au long cours.

### Norgestriénone

L'effet favorable de la norgestriénone, progestatif utilisé pour la contraception, reste discuté. Une efficacité clinique et biologique a été rapportée chez quelques patientes traitées [31].

### Indications et règles de prescription

L'indication du traitement, le choix du dérivé, dépendent essentiellement de la gravité, de l'âge, du sexe et du seuil efficace. Le traitement prolongé n'est en effet pas indiqué chez tous les patients. Chez l'enfant, la question de la prophylaxie à long terme doit être adaptée au cas par cas avec utilisation des antifibrinolytiques ou des androgènes à doses minimales efficaces. Le risque d'effets hormonaux, notamment sur la croissance, est très grand, et les stéroïdes anabolisants ne sont utilisés au long cours qu'en cas d'accès fréquents et de localisations laryngées. Chez la femme avant la ménopause, la tolérance du danazol, même à des faibles doses, est souvent mauvaise ; il est alors possible de proposer la norgestriénone seule ou en association avec des doses réduites de danazol. Chez la femme ménopausée et chez l'homme, le danazol à faible dose est le plus souvent bien toléré.

### Traitement prophylactique à court terme

Avant toute intervention chirurgicale (en particulier soins dentaires et surtout intervention oto-rhino-laryngologique), geste traumatisant (fibroscopie, biopsie, etc.) ou lors d'une contention par plâtre, un traitement par androgènes, antifibrinolytiques ou même parfois par le concentré de C1-Inh doit être mis en place avant l'intervention dans tous les cas, même dans les formes minimales ou asymptomatiques, étant donné le risque de crise laryngée mortelle. De même, il faut proposer un traitement préventif aux patients qui voyagent dans des pays où les soins d'urgence risquent d'être aléatoires. La tolérance de ces traitements courts est excellente.

### Traitement spécifique des formes acquises

Les formes acquises sont améliorées par le traitement de l'affection responsable. Celle-ci détermine en règle le pronostic. Le traitement n'est pas codifié, mais les antifibrinolytiques sont souvent utilisés.

### Traitement curatif des crises

#### Traitement par du C1 inhibiteur concentré

L'efficacité du traitement par du C1-Inh concentré a été confirmée par plusieurs séries de cas et dans un essai contrôlé (étude contre placebo en double aveugle), tant en prévention des crises que lorsque celles-ci ont débuté : l'amélioration clinique est constatée en moins de 1 heure [32]. Ce traitement est disponible en France (Berinert® ZLB Behring), délivré uniquement par les pharmacies hospitalières (en autorisation temporaire d'utilisation de cohortes). Le mode d'administration est la voie intraveineuse. Son utilisation a transformé l'évolution des crises graves. Le malade doit être informé de l'origine humaine du médicament.

### Antifibrinolytiques

Les antifibrinolytiques ont un effet démontré sur les crises, mais cet effet est inconstant et nécessite des doses élevées qui

font courir le risque de complications thromboemboliques, en particulier avec les formes injectables. Les glucocorticoïdes peuvent être actifs à condition d'utiliser de fortes posologies (de 500 à 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse). Aucune étude contrôlée n'a cependant évalué cette efficacité.

### Indications et règles de prescription

#### Crises légères ou sous-cutanées

Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire ; les antifibrinolytiques per os peuvent être actifs, à condition d'être utilisés très précocement.

#### Crises graves, digestives ou surtout glottiques

La surveillance en milieu hospitalier (où peuvent être réalisées en urgence intubation, trachéotomie, voire intervention chirurgicale) est indispensable. Le traitement repose sur l'administration de concentré de C1-Inh par voie intraveineuse (Berinert® pour la France). Trois ampoules de 10 ml de C1-Inh, chaque ampoule contenant 500 U, sont injectées très lentement (5 minutes) dans la tubulure d'une perfusion, avec 2 minutes d'intervalle entre chaque ampoule. La quantité injectée correspond à celle contenue dans 1 500 ml de plasma normal (soit 1 500 unités, environ 450 mg de protéine active). Les corticoïdes par voie veineuse à dose élevée ont été souvent utilisés, avec un effet moins rapide et moins constant.

Le traitement des formes acquises n'est pas codifié. L'utilisation des antifibrinolytiques per os est souvent efficace en prévention.

## ■ Nouvelles perspectives thérapeutiques

### Détention de concentré de C1 inhibiteur par le patient

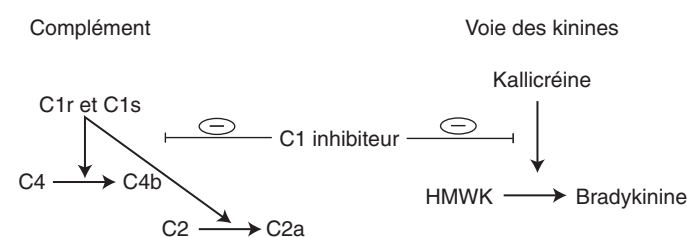
Le traitement à domicile implique de délivrer le concentré et d'assurer une formation à tous les patients concernés. Un audit britannique a montré que la détention à domicile de C1-Inh permettrait de réduire le nombre des effets indésirables évitables. Pour que cette mesure soit efficace, il est essentiel de disposer d'une bonne liaison avec un service d'urgences et d'un plan de soins. Cette possibilité thérapeutique permettrait en outre de proposer le concentré de C1-Inh comme traitement préventif lorsque l'acide tranexamique ou les stéroïdes sont inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués (Fig. 1).

### C1 inhibiteur recombinant

Un C1-Inh recombinant a été développé (Pharming Group, Leiden, Pays-Bas) et les premiers essais semblent prometteurs.

### Nouvelles molécules

Les nouvelles molécules comme le DX88, un inhibiteur de la kallikréine, et l'icatibant, un inhibiteur du récepteur B2 de la bradykinine pourraient être des alternatives thérapeutiques intéressantes. Leur efficacité et leur tolérance sont en cours d'évaluation.



**Figure 1.** Le C1 inhibiteur contrôle plusieurs sérines protéases cibles dont la kallikréine et le C1s. L'absence de C1 inhibiteur entraîne un clivage permanent de la protéine C4 et la génération incontrôlée de bradykinine génératrice d'œdèmes. HMWK : high molecular-weight kininogen.

## ■ Conclusion

L'œdème angioneurotique par déficit en C1-Inh exige un diagnostic précoce offrant la possibilité d'un traitement préventif et curatif efficace. La diversité des formes cliniques familiales ou acquises explique les difficultés diagnostiques et la règle d'un dosage des fractions du complément à la moindre suspicion. Une prise en charge clinique spécialisée est nécessaire pour guider les choix thérapeutiques, mais aussi pour la surveillance clinique au long cours.



## ■ Références

- [1] Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;**344**:1140-4.
- [2] Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;**344**:1058-66.
- [3] Arlaud GJ, Gaboriaud C, Thielens NM, Rossi V. Structural biology of C1. *Biochem Soc Trans* 2002;**30**:1001-6.
- [4] Joseph K, Kaplan AP. Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 2005;**86**:159-208.
- [5] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis 3<sup>rd</sup> AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;**109**:1057-63.
- [6] Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Pappalardo E, Cicardi B. C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 2005;**27**:286-98.
- [7] Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat* 2005;**25**:1-5.
- [8] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;**94**:498-503.
- [9] Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;**199**:358-65.
- [10] Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:308-19.
- [11] Duponchel C, Di Rocco C, Cicardi M, Tosi M. Rapid detection by fluorescent multiplex PCR of exon deletions and duplications in the C1 inhibitor gene of hereditary angioedema patients. *Hum Mutat* 2001;**17**:61-70.
- [12] Wetsel RA, Kulics J, Lokki ML, Kiepiela P, Akama H, Johnson CA, et al. Type II human complement C2 deficiency. Allele-specific amino acid substitutions (Ser189 --> Phe; Gly444 --> Arg) cause impaired C2 secretion. *J Biol Chem* 1996;**271**:5824-31.
- [13] Levy NJ, Ramesh N, Cicardi M, Harrison RA, Davis 3<sup>rd</sup> AE. Type II hereditary angioneurotic edema that may result from a single nucleotide change in the codon for alanine-436 in the C1 inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:265-8.
- [14] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;**71**:206-15.
- [15] Fremaux-Bacchi V, Guinnee MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002;**113**:194-9.
- [16] Mandle R, Baron C, Roux E, Sundel R, Gelfand J, Aulak K, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an autoantibody to the reactive center region of C1 inhibitor. *J Immunol* 1994;**152**:4680-5.
- [17] Pappalardo E, Zingale LC, Terlizzi A, Zanichelli A, Folcioni A, Cicardi M. Mechanisms of C1-inhibitor deficiency. *Immunobiology* 2002;**205**:542-51.
- [18] Geha RS, Quinzi I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med* 1985;**312**:534-40.
- [19] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;**119**:267-74.
- [20] Laurent J, Guinnee MT. Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol* 1997;**37**:585-94.
- [21] Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;**161**:714-8.
- [22] Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1229-35.
- [23] Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 2005;**30**:460-2.
- [24] Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003;**206**:106-9.
- [25] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;**356**:213-7.
- [26] Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: management. *Clin Exp Dermatol* 2005;**30**:737-40.
- [27] Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;**139**:379-94.
- [28] Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;**295**:1444-8.
- [29] Laurent J, Guinnee MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;**17**:513-23.
- [30] Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;**287**:452-4.
- [31] Amar L, Lidove O, Kahn JE, Cordoliani F, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Hereditary angio-oedema: effective treatment with the progestogen-only pill in a young woman. *Br J Dermatol* 2004;**151**:713-4.
- [32] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;**334**:1630-4.

## Pour en savoir plus

<http://www.pia.org.uk/hae/documents/FinalPublishedDocument.pdf>

J. Laurent, Médecin-adjoint de l'hôpital Saint-Joseph, Attaché-consultant.

M.-T. Guinnee, Chef de service.

Centre d'allergologie clinique, Institut Pasteur, 25-28, rue du Docteur Roux, Paris, France.

M.-A. Dragon-Durey, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.

V. Frémaux-Bacchi, Praticien hospitalier (veronique.fremaux-bacchi@egp.aphp.fr).

Service d'immunologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Laurent J., Guinnee M.-T., Dragon-Durey M.-A., Frémaux-Bacchi V. Angio-œdèmes héréditaires et acquis par déficit en C1 inhibiteur. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-485-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Dermatomyosite

L Machet  
C Lavigne  
C Rivollier

**Résumé.** – La dermatomyosite (DM) est une maladie inflammatoire rare qui comporte une atteinte cutanée constante, et une atteinte musculaire inconstante prédominant aux ceintures. La DM pose des problèmes diagnostiques, nosologiques, thérapeutiques. Si la symptomatologie musculaire avec une atteinte prédominant aux ceintures est similaire dans la dermatomyosite et la polymyosite (PM), il existe des différences cliniques, histologiques et physiopathologiques, entre DM et PM. De plus le risque de cancer, assez nettement majoré dans la DM, est peu ou pas augmenté dans la PM. Dans cet article, une revue systématique de la littérature des 10 dernières années a été effectuée. Les différentes formes cliniques de la DM (DM juvénile, DM amyopathique, DM associées à un cancer, DM associées aux connectivites, syndrome des antisynthétases), les complications, les possibilités thérapeutiques sont discutées.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** dermatomyosite, polymyosite, myosite, corticoïdes, immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses, hydroxychloroquine.

## Introduction

La dermatomyosite (DM) stricto sensu associe une atteinte cutanée assez caractéristique à une atteinte musculaire inflammatoire, prédominant aux ceintures [9, 34, 73]. C’est une maladie rare, 10 nouveaux cas par million d’habitants aux États-Unis chez l’adulte et trois chez l’enfant, qui comporte une prédominance féminine (sex-ratio femme/homme : 2/1) [34] et dont l’étiologie est inconnue. La DM est grave à la fois par son évolution spontanée, par son retentissement fonctionnel, et par les complications induites par le traitement. La polymyosite (PM), responsable d’une atteinte musculaire superposable à celle de la DM mais qui ne comporte pas par définition d’atteinte cutanée, est plus fréquente (10 à 60 nouveaux cas par million d’habitants) [73].

La DM pose des problèmes diagnostiques, nosologiques, et thérapeutiques. Des critères diagnostiques de la DM et de la PM ont été proposés [9] ainsi qu’une classification des différentes formes de myosites inflammatoires (tableaux I, II).

En utilisant ces critères, l’atteinte musculaire est obligatoire, et la polymyosite (PM) pourrait être considérée comme une dermatomyosite sans dermatose, qu’on pourrait appeler polymyosite sine dermatitis. Le terme de dermato/polymyosite (DM/PM) est d’ailleurs couramment utilisé pour englober dans des séries des patients atteints des deux maladies. Mais il existe des différences qui font qu’il est préférable de séparer la DM de la PM.

Tableau I. – Critères diagnostiques de Bohan et Peter [9].

Déficit musculaire proximal avec ou sans dysphagie, avec ou sans atteinte des muscles respiratoires	
Élévation des enzymes musculaires	
Biopsie musculaire compatible : nécrose des fibres musculaires, infiltrat mononucléé	
Électromyogramme : potentiels d’unités motrices courts, polyphasiques, fibrillations	
Atteinte cutanée typique	
<b>Diagnostic de DM</b>	<b>Diagnostic de PM</b>
- Certain : si atteinte cutanée et 3 autres critères	- Certain : 4 premiers critères
- Probable : si atteinte cutanée et 2 critères	- Probable : 3 des 4 premiers critères
- Possible : si atteinte cutanée et 1 critère	- Possible : 2 des 4 premiers critères

Tableau II. – Classification des myosites inflammatoires idiopathiques [9, 12].

<b>Dermatopolymyosite</b>
Groupe 1 Polymyosite (PM)
Groupe 2 Dermatomyosite (DM)
Groupe 3 PM ou DM associée à un cancer
Groupe 4 DM juvénile
Groupe 5 DM ou PM associée à une autre maladie inflammatoire (lupus, sclérodermie,...)
Groupe 6 DM amyopathique
<b>Myosite à inclusion</b>

À côté de la dermatomyosite et de la polymyosite, trois autres groupes de myosites ont été individualisés : les DM/PM associées à un cancer, les formes juvéniles, les formes survenant au cours d’autres maladies inflammatoires (lupus et sclérodermie systémique principalement) (tableau II). La place du syndrome des antisynthétases, inclus dans ce dernier sous-groupe ou à classer à part, reste à définir (tableau III) [77, 79]. Puis le terme de DM sine

Laurent Machet : Praticien hospitalier.  
Constance Rivollier : Chef de clinique-assistante.  
Service de dermatologie, hôpital Trousseau, centre hospitalier universitaire, 37044 Tours cedex 01, France.  
Christian Lavigne : Chef de clinique-assistant.  
Service de médecine interne, hôpital Bretonneau, centre hospitalier universitaire, 37044 Tours cedex 01, France.



Tableau III. – Syndrome des antisynthétases : association de signes cliniques non spécifiques et d’autoanticorps antisynthétases [77, 79].

Sex-ratio	2,7
Âge moyen	41
Survenue des signes	Brutale
Signes cliniques	Phénomène de Raynaud (62 à 93 %) Dyspnée (30 à 94 %), toux, pneumopathie interstitielle (75 à 89 %) Fièvre (87 %) Polyarthralgies (50 à 94 %) Atteinte des mains à type de dermite irritative mécanique (71 %) Myalgies (70 à 84 %), déficit musculaire (4 %)
Autoanticorps	anti Jo1 (PM > DM), anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ (DM > PM)
Pronostic	Réponse aux corticoïdes modérée Rechute lors de la décroissance Mortalité 21 %

DM : dermatomyosite ; PM : polymyosite.

myositis ou amyopathique a été introduit, pour intégrer un groupe de patients ayant une atteinte cutanée typique, mais une atteinte musculaire inexistante ou infraclinique se manifestant par une élévation discrète des enzymes musculaires, ou des anomalies à l’électromyogramme ou à l’imagerie par résonance magnétique sans déficit musculaire [13, 24, 35, 40, 66, 74, 104, 113]. Enfin, en 1992, le groupe des myosites à inclusions a été décrit. Cette maladie inflammatoire est la myopathie la plus fréquente après 60 ans. L’atteinte musculaire concerne les muscles proximaux et distaux, la corticothérapie est moins efficace. Cette entité est clairement différente de la dermatomyosite avec ou sans myosite, et de la polymyosite [52].

Atteinte cutanée

Elle n’est pas au départ toujours typique, le diagnostic peut être retardé tant qu’il n’y a pas de signes musculaires ou de signes cutanés spécifiques [65, 104].

CLINIQUE

Le caractère photodistribué des lésions est habituel, avec une atteinte du visage et des mains, le respect des zones couvertes (signe de la montre, respect de la zone sous-mentonnaire) ; le caractère photodéclenché ou photoaggravé des lésions est présent dans la moitié des cas [16]. Une atteinte plus profuse des zones non exposées à la lumière est possible. Les lésions peuvent être prurigineuses ou douloureuses.

Plusieurs aspects cliniques très caractéristiques de la maladie sont présents dans 70 % des cas, et permettent à eux seuls d’affirmer le diagnostic même sans atteinte musculaire [34, 52, 73, 113, 115] :

- l’érythème œdémateux, plus ou moins violacé des paupières (rash héliotrope) (fig 1) ;
- l’érythème maculeux en bande du dos des mains (fig 2), avec en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes des lésions plus papuleuses (papules de Gottron) (fig 3). Ces papules peuvent survenir en regard d’autres articulations (chevilles, genoux, coudes) ;
- l’atteinte de la sertissure de l’ongle, douloureuse (signe de la manucure), avec un épaississement de la cuticule et des mégacapillaires visibles à l’œil nu (fig 4) ou à l’aide du capillaroscope. Ce signe peut être observé dans le lupus cutané, mais le plus souvent de manière beaucoup moins marquée que dans la DM ;
- l’érythème flagellé, réalisant un aspect en bandes linéaires sur le tronc et la racine des membres, est très rarement observé, mais serait également spécifique de la DM [93].



1 Érythème œdémateux des paupières.



2 Érythème en bande des deux mains.

D’autres aspects sont observés, mais sont moins spécifiques de la maladie :

- un érythème étendu de l’ensemble du visage, sans atteinte œdémateuse des paupières pouvant faire discuter en l’absence de myosite une dermite de contact, une photodermatose, ou encore un lupus (qui peut comporter une atteinte musculaire) (fig 5) ;
- un érythème en forme de V du décolleté (fig 6) ;
- des lésions poikilodermiques associant un érythème télangiectasique, des macules hyper- et hypopigmentées, et une atrophie, en particulier sur le haut du dos, le décolleté antérieur, les avant-bras (fig 7) ;
- des lésions érythématosquameuses, avec des squames plus ou moins épaisses du visage, du scalp, ou des mains (fig 8). On peut ainsi observer des aspects ressemblant à un psoriasis, une dermite séborrhéique, un pityriasis rubrapilaire [82] ;
- un aspect de dermite irritative des mains avec une hyperkératose fissuraire des doigts, décrit dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de main mécanique ;



3 Papules érythémateuses (de Gottron) en regard des articulations.



4 Érythème et télangiectasies de la sertissure de l'ongle.



5 Érythème étendu du visage, comprenant un érythème non œdémateux des paupières.



6 Érythème en V du décolleté.



A



B

7 A. Poikiloderme avec érythème, télangiectasies, dépigmentation et atrophie. On observe une nécrose épidermique. B. Détails.

- une érythrodermie ;
- des lésions vésiculeuses, bulleuses, ulcérées ou nécrotiques (fig 7B), plus fréquentes quand la DM est associée à un cancer [6, 46] ;
- des lésions de panniculite [48, 109], qui peuvent se calcifier ;
- des lésions de lipoatrophie sans lésion clinique de panniculite préalable plus fréquentes chez l'enfant [23, 60] ;
- des lésions infiltrées et scléreuses rapportées sous le terme de mucinose en plaques [67] ou de scléromyxœdème [77].

## HISTOLOGIE

L'aspect histologique des lésions n'est pas spécifique (hyperkératose, atrophie épidermique, œdème dermique superficiel, dilatation des capillaires, vacuolisation de l'assise basale, boules colloïdes,





8 Hyperkératose en îlots des doigts chez une femme ayant une DM associée à un syndrome des antisynthétases, avec atteinte pulmonaire très sévère.

incontinence pigmentaire, dépôts de mucine) et peut se voir dans d'autres pathologies inflammatoires comme le lupus [34]. L'infiltrat inflammatoire périvasculaire est composé de lymphocytes CD4+, et de macrophages exprimant HLA-DR [55]. Parfois on peut observer des images de vascularite leucocytoclasique, le risque d'association à un cancer serait alors majoré : quatre cancers chez cinq patients ayant une vascularite versus trois chez 18 patients n'ayant pas de vascularite [61]. L'immunofluorescence directe peut avoir un intérêt quand le diagnostic de lupus est évoqué : il n'y a pas (ou rarement) de dépôts de C3 ou d'immunoglobuline G le long de la jonction dermoépidermique dans les lésions cutanées au cours de la DM, alors que l'immunofluorescence directe est positive en peau lésée dans 60 à 100 % des lupus subaigus ou aigus. En revanche, la présence du complexe membranaire d'attaque C5b-9 a été mise en évidence dans la DM le long de la jonction dermoépidermique ou de la paroi des vaisseaux [25, 85].

## Atteinte musculaire

Elle est par définition constante dans la PM, et est cliniquement parlante dans la moitié des DM au moment du diagnostic : dans la série de 153 patients de Bohan, la force musculaire était normale à l'examen initial dans 31 % des cas [9] ; elle apparaît dans 30 % des cas dans les mois qui suivent l'apparition des signes cutanés [104]. Le groupe des DM sans atteinte musculaire après un délai de 2 ans, appelées DM amyopathiques [35, 40], représentent les 10 % restants [65] ; mais l'atteinte musculaire peut se manifester encore plus tard [73].

### CLINIQUE

L'atteinte musculaire peut être inaugurale de la maladie, parfois d'emblée très sévère et brutale avec une impotence fonctionnelle majeure des muscles proximaux, empêchant la marche, mais le plus souvent d'installation beaucoup plus progressive [34, 73]. Il n'y a pas au départ d'atrophie musculaire, mais au contraire un œdème musculaire, puis secondairement l'amyotrophie peut apparaître. Le délai entre l'apparition des signes cutanés et musculaires peut varier de quelques mois jusqu'à 2 à 3 ans. Il existe souvent des signes fonctionnels (asthénie, fatigue à l'effort, myalgies spontanées ou à la pression des masses musculaires) même sans déficit musculaire franc. Lorsque l'atteinte cutanée est discrète ou absente, des diagnostics de syndrome de fatigue chronique peuvent être portés à tort [42]. Puis lorsque le déficit musculaire devient cliniquement parlant, il prédomine alors de façon symétrique aux ceintures scapulaires et pelviennes, entraînant une difficulté voire une impossibilité à l'élévation des épaules, à se peigner, à se lever d'un siège sans l'aide du bras (signe du tabouret), alors que la force distale est conservée [52]. Puis avec l'évolution, et en cas de résistance au traitement, on peut observer une atteinte musculaire plus profuse, axiale, empêchant même la position assise, et une atrophie musculaire parfois majeure.

Une atteinte des muscles striés pharyngés et œsophagiens se manifestant par une dysphonie et une dysphagie proximale, peut être observée, dès le début de la maladie ou en cours d'évolution [73, 83]. Cette atteinte est de mauvais pronostic, d'une part en raison des complications infectieuses (pneumopathie d'inhalation), d'autre part parce que l'évolution est souvent plus agressive avec une atteinte systémique (cf infra). Une atteinte plus distale de l'œsophage, touchant les muscles lisses, est possible, elle est plus fréquente dans le sous-groupe des DM associées à la sclérodermie (sclérodermatomyosite).

Une atteinte des muscles impliqués dans la mécanique ventilatoire (diaphragme, intercostaux) est possible, pouvant nécessiter une ventilation assistée [107].

### BIOLOGIE

Les enzymes musculaires peuvent être normales ou modérément augmentées dans la DM amyopathique [24], mais sont parfois très élevées. On doit doser les créatine phosphokinases (CPK) principalement : le sous-type MM des CPK est le plus spécifique de l'atteinte des muscles striés mais le sous-type MB, plus spécifique d'une atteinte cardiaque, peut lui aussi être augmenté sans pour autant signifier une atteinte cardiaque. Le dosage de la troponine cardiaque, enzyme musculaire plus spécifique du cœur, est alors utile. Récemment, le dosage de deux sous-types de troponine cardiaque a été évalué dans une série de 39 patients atteints de DM/PM sans atteinte cardiaque [38]. La troponine cardiaque I était indétectable chez 38 des 39 patients, tandis que les CPK MB et la troponine cardiaque T étaient augmentées chez la moitié et 40 % des patients respectivement. Il existait un parallélisme entre la sévérité de l'atteinte musculaire et l'augmentation de la troponine cardiaque T.

D'autres enzymes peuvent être augmentées : aldolase, lactodéshydrogénase (LDH), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), les trois dernières étant moins spécifiques. Elles peuvent néanmoins être utiles à la phase de chronicité de la maladie, et témoigner de la persistance d'une atteinte musculaire alors même que les CPK sont normales [14].

### ÉLECTROMYOGRAMME

Il doit être réalisé de préférence sur un muscle cliniquement atteint, et montre alors dans 90 % des cas une atteinte myogène caractérisée par des potentiels d'unités motrices courts et polyphasiques [73]. Cet aspect n'est pas spécifique, mais permet de différencier une atteinte neurogène d'une atteinte myogène.

### IMAGERIE

Quand l'atteinte musculaire est cliniquement inexistante, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer des anomalies à type d'œdème et d'hypersignaux en séquence T2 dans les masses musculaires [69], confirmant qu'il y a un spectre continu entre la DM sans myosite, la DM avec myosite infraclinique, et la DM avec myosite clinique. Certains auteurs ont proposé une IRM pour aider à localiser la zone où réaliser l'électromyogramme (EMG) et la biopsie musculaire dans les DM amyopathiques. Ceci n'a en pratique aucun intérêt quand le diagnostic est certain sur la clinique cutanée, mais peut être proposé quand l'atteinte cutanée n'est pas suffisamment typique. L'IRM est également utile pour différencier au cours du traitement, devant une réapparition d'une faiblesse musculaire, une poussée évolutive de myosite inflammatoire (œdème musculaire et hypersignaux) d'une myopathie cortisonique (infiltration graisseuse) [87].

### HISTOLOGIE

C'est un des critères diagnostiques de Bohan et Peter [9]. Elle est nécessaire lorsqu'il n'y a pas d'atteinte cutanée, pour différencier les différents types de myosite. Le site choisi est habituellement le



triceps ou le quadriceps. Des différences ont été observées entre DM et PM : les atteintes des capillaires musculaires sont plus fréquentes et plus intenses dans la DM [39]. Il existe un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphohistiocytaire, une nécrose des fibres musculaires, des zones de régénération.

Dans la DM, les anomalies histologiques sont, de façon attendue, plus souvent observées lorsqu'il existe une atteinte musculaire clinique (anomalies de la biopsie musculaire présentes dans 75 % des DM avec myosite, contre 50 % dans le groupe des DM amyopathiques ou hypomyopathiques) [24]. En revanche, lorsque la biopsie est anormale, il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes, sauf pour la présence de foyers ischémiques [24]. Quand l'atteinte cutanée est suffisamment évocatrice, la biopsie musculaire est inutile : la clinique, la biologie et l'EMG sont en effet suffisants pour affirmer la DM, et apprécier le degré d'atteinte musculaire (DM amyopathique ou DM « classique » avec myosite clinique).

## Atteinte systémique

### ATTEINTE ARTICULAIRE

Elle concerne 25 % des patients, et se manifeste par des arthralgies, ou plus rarement des arthrites, de topographie distale, avec un enraidissement et un dérouillage matinal [9, 12, 73]. On trouve un syndrome du canal carpien dans un quart des cas. La survenue d'arthrite érosive et de déformations articulaires est rare, mais est sans doute plus fréquente dans le groupe des patients ayant des anticorps anti-Jo1 [32].

### ATTEINTE CARDIAQUE

Elle peut être mortelle, en particulier en raison des troubles du rythme. Sa fréquence varie selon les séries de 10 à 70 %, et dépend de la sophistication des moyens mis en œuvre pour la dépister, et de la gravité de la maladie : l'autopsie des patients atteints de DM, quelle que soit la cause du décès, montre une atteinte cardiaque dans plus de 70 % des cas, avec des lésions d'insuffisance cardiaque congestive, de myocardite, de péricardite avec ou sans tamponnade, de fibrose myocardique, d'atteinte coronarienne [54]. Mais le décès est rarement secondaire à l'atteinte cardiaque.

L'électrocardiogramme, éventuellement complété d'un Holter, peut montrer des troubles conductifs variés, des troubles de l'excitabilité allant d'extrasystoles jusqu'à la fibrillation ventriculaire, des signes d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire [117]. L'échocardiographie peut quantifier le retentissement de l'atteinte cardiaque sur la fonction contractile du ventricule gauche. La scintigraphie au thallium, l'IRM peuvent montrer des anomalies chez des malades asymptomatiques. Le dosage de la troponine cardiaque est utile (cf supra).

### ATTEINTE PULMONAIRE

Elle est de mauvais pronostic. Elle peut résulter de l'atteinte musculaire : pneumopathies d'inhalation en cas d'atteinte pharyngée (potentiellement graves chez des patients souvent traités par corticoïdes et immunosuppresseurs), ou troubles ventilatoires en cas d'atteinte diaphragmatique et des muscles respiratoires accessoires, pouvant nécessiter une ventilation assistée. Il peut aussi s'agir de complications infectieuses favorisées par le traitement immunosuppresseur, ou d'une pneumopathie d'hypersensibilité induite par le méthotrexate [12].

L'atteinte inflammatoire du parenchyme pulmonaire survient dans 5 à 80 % des cas, selon les séries, et les moyens employés [52]. Elle peut être inaugurale de la maladie, et elle constitue par elle-même

un facteur de gravité : la mortalité à 1 an est comprise entre 31 % et 69 % [91]. L'atteinte pulmonaire dans une série 111 patients est corrélée négativement à la sévérité de l'atteinte musculaire [91]. De plus, lors du traitement par corticothérapie, l'amélioration de l'atteinte musculaire n'est pas corrélée nécessairement avec l'amélioration de l'atteinte pulmonaire [72] : il ne faut donc pas dans ce cas de figure diminuer le traitement en se guidant sur la seule amélioration de l'atteinte musculaire. Les pneumopathies interstitielles sont plus fréquentes dans le groupe des patients qui ont des autoanticorps antisynthétases (*tableau III*) dont l'anti-Jo1, et des anticorps anticellules endothéliales [29]. Elle est plus fréquente chez les Japonais. Elle se voit également dans les DM juvéniles (cinq patients d'une série de 12) [119], mais n'est pas habituellement observée dans le sous-groupe des DM associées au cancer. Cliniquement, la pneumopathie interstitielle peut être révélée par une toux sèche, une dyspnée d'effort, des râles secs à l'auscultation pulmonaire. La radiographie pulmonaire peut montrer un syndrome interstitiel ou être normale. Les explorations fonctionnelles respiratoires, et l'examen tomodensitométrique en coupes millimétriques sont plus sensibles pour détecter une atteinte interstitielle. Le dosage sérique d'une glycoprotéine sécrétée par le pneumocyte (KL-6/MUC1) est corrélé à la sévérité de l'atteinte pulmonaire [71], toutefois son élévation n'est pas spécifique à l'atteinte interstitielle de la DM. L'étude cytologique du lavage bronchoalvéolaire montre un infiltrat soit à prédominance de lymphocytes avec un abaissement du rapport CD4/CD8 (qui serait de meilleur pronostic) soit de polynucléaires neutrophiles. La biopsie chirurgicale peut être proposée.

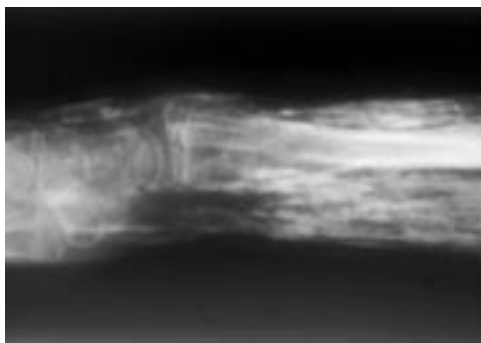
### ATTEINTE DES AUTRES ORGANES

L'atteinte du tube digestif est possible (atteinte de la musculature lisse) mais rarement problématique. Les autres organes peuvent être atteints, par un mécanisme de vascularite le plus souvent. On a ainsi décrit des atteintes hépatiques (cholestase et hépatites auto-immunes) [105], des glomérulopathies, des vascularites cérébrales confirmées par la biopsie [103]. Cela est probablement plus fréquent dans les DM/PM associées aux autres « connectivites » (sclérodermie, lupus, cirrhose biliaire primitive, Gougerot-Sjögren, etc).

## Formes cliniques

### DM AMYOPATHIQUE OU DM SINE MYOSITIS. DM HYPOMYOPATHIQUE

Cette forme représente environ 5 à 10 % des patients [13, 24, 35, 40, 66, 74, 105, 114]. L'atteinte musculaire est cliniquement absente ou se manifeste seulement par des signes subjectifs, et les enzymes musculaires sont normales ou modérément élevées, mais sans retentissement clinique. De même, l'électromyogramme, l'échographie musculaire ou l'IRM peuvent montrer une atteinte infraclinique. Cette forme clinique a été discutée car la DM est souvent révélée par la peau, puis les signes musculaires apparaissent, des mois à des années plus tard. Dans une série de 50 patients ayant une DM, le délai entre l'apparition des signes cutanés et musculaires était de 1,75 an pour six patients (soit 12 % des patients) [104]. Mais il existe bien un groupe de malades ayant une atteinte cutanée isolée, qui n'évolueront pas vers une myosite malgré un recul prolongé (DM amyopathique) [65, 66], un groupe ayant une atteinte musculaire infraclinique (DM hypomyopathique) [24, 73, 74] et des malades qui ont une DM « classique », mais qui ont pendant plusieurs mois une atteinte cutanée isolée [104]. Le risque de l'association à un cancer n'a pas été évalué par des grandes séries, mais il a été observé chez certains patients [50, 126], avec une fréquence de 13 % dans une série de 37 cas de DM amyopathique [35].



9 Calcifications musculaires au cours d'une dermatomyosite juvénile.

L'intérêt de distinguer ces différentes formes est essentiellement thérapeutique : les DM avec myosite infraclinique ne nécessitent pas un traitement agressif [13, 24, 65, 66, 73, 74].

### DERMATOMYOSITE JUVÉNILE

La DM est plus fréquente que la PM chez l'enfant et l'adolescent. L'atteinte cutanée est la même que celle observée chez l'adulte [98], avec une fréquence plus élevée de survenue de calcifications cutanées et musculaires (fig 9), 30 à 70 % des cas pédiatriques contre 10 % des adultes [5], incitant à un traitement plus agressif pour tenter de les prévenir [3]. Les formes amyopathiques existent également chez l'enfant, l'imagerie par résonance magnétique peut, comme chez l'adulte, mettre en évidence des atteintes cutanées ou sous-cutanées infracliniques [69].

L'atteinte articulaire est habituelle. La survenue de rétractions articulaires est un problème qui doit être prévenu par la kinésithérapie.

La fréquence de l'association d'un cancer à la DM juvénile est beaucoup plus faible que chez l'adulte, toutefois le risque relatif par rapport aux enfants du même âge est élevé (32, intervalle de confiance 3,9-117) dans une étude australienne [11].

### DERMATOMYOSITE ASSOCIÉE À UN CANCER

Cette association a fait l'objet de nombreuses publications principalement rétrospectives, avec des chiffres surestimés allant jusqu'à 60 % [12]. Elle est plus fréquente chez les sujets âgés [84] mais l'incidence du cancer dans la population générale également, et le cancer est habituellement découvert au moment du diagnostic de la DM. Elle est rarement réellement paranéoplasique (en ce sens que l'évolution de la dermatomyosite est généralement indépendante de celle du cancer associé), mais parfois la DM rechute quand le cancer récidive [50]. Quand le cancer survient quelques années après la DM, le rôle des immunosuppresseurs peut être discuté.

Une étude multicentrique rétrospective française de 118 DM avait estimé la fréquence de l'association à 28 % des cas, le diagnostic de cancer étant soit antérieur (moins de 1 an, sept cas), soit concomitant (22 cas), soit postérieur (moins de 1 an, cinq cas) [10]. Une étude plus récente provenant de la même équipe, rétrospective et monocentrique, rapportant une série de 40 patients ayant une DM/PM dont 33 DM, avec une moyenne d'âge de 57 ans, a montré une proportion élevée de cancers (40 %), non corrélée avec l'âge, mais corrélée avec l'absence de phénomène de Raynaud, et la rapidité et la sévérité de l'atteinte musculaire [11]. Une méta-analyse publiée en 1994 avait conclu à un risque multiplié par 4,4 (intervalle de confiance entre 3 et 6,6) dans la dermatomyosite, et 2,1 (intervalle de confiance entre 1,4 et 3,3) dans la PM [128]. Deux études récentes en Écosse [112] et en Australie [11], totalisant plus de 1 200 patients ayant une DM ou une PM, donne des résultats assez similaires : risque relatif entre 6 et 8 dans la DM et autour de 2 dans la PM. Une autre étude scandinave totalisant 618 DM et 916 PM trouve un risque plus faible (entre 2,5 et 3,6 pour la DM, et 1 et 1,6 pour la

PM), mais avec une augmentation nette du risque de survenue de certains cancers, en particulier cancer de l'ovaire (risque relatif : 10), du poumon (risque relatif : 7) alors que le risque est plus faible pour le pancréas et l'estomac (risques relatifs à 3,8 et 3,5) et les lymphomes (risque relatif de 3,6) [58]. Le risque de cancer colique est élevé dans la population âgée atteinte de DM [84].

Certains critères cliniques ou biologiques sont statistiquement liés à l'association à un cancer : les nécroses cutanées, l'existence d'une vascularite à l'histologie, et l'accélération de la vitesse de sédimentation [6, 46, 61]. L'âge élevé, le sexe masculin, et l'importance de l'atteinte musculaire, sont des critères associés au risque de cancer dans certaines études [15] mais pas dans d'autres [111].

L'utilité du dépistage du cancer et les moyens à mettre en œuvre chez les patients atteints de DM restent débattus, mais il existe un consensus pour orienter la recherche par un signe d'appel clinique, un facteur de risque personnel ou familial ou un sur-risque particulier [12, 34, 73]. On propose donc un examen clinique complet, une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne, le dosage de l'antigène CA-125 [125], une recherche de sang dans les selles et une mammographie chez les femmes. Le dosage systématique, initial puis répété des autres marqueurs tumoraux, est discutable [95]. La pratique systématique d'un scanner est proposée par certains [111] mais très discutable quand il n'y a pas de signes associés ou de facteurs de risques. Les autres examens ne sont pas systématiques, mais guidés par l'existence de symptômes ou par l'existence de facteurs de risques personnels (tabac, ou antécédent personnel de polypes dysplasiques par exemple), familiaux (cancer du côlon par exemple), géographiques (cancer du nasopharynx en Asie) [15], liés à l'âge (cancer du testicule plus fréquent chez les hommes jeunes, de la prostate plus fréquent chez les hommes âgés). Le deuxième problème non résolu est la fréquence à laquelle répéter ces examens. En effet, les études scandinaves et australiennes montrent que le risque est maximum la première année, mais qu'il persiste à 5 ans [11, 58]. Et nous connaissons tous des patients, auxquels un bilan « complet » a été initialement réalisé, et auxquels 6 mois ou 1 an plus tard, on découvre un cancer révélé par une métastase. Dans la PM, le risque de cancer étant faible voire inexistant, la surveillance clinique est suffisante, les examens seront à nouveau réalisés en cas de modification des signes cliniques [12].

### DERMATOMYOSITES ASSOCIÉES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES

Les maladies associées sont le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodémie, la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse. Ce groupe représente 10 à 40 % des séries, et il existe une nette prépondérance féminine (sex-ratio 9/1) [73]. Les signes cliniques fréquemment présents dans ce groupe de patients et qui habituellement précèdent la DM/PM sont : des arthralgies ou arthrites, un phénomène de Raynaud, un syndrome sec, une sclérodactylie. Les anticorps antinoyaux sont fréquemment élevés, avec des anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN), anti-SSa, anti-SSb, anti-Scl 70, anti-PM-Scl, anti-RNP, anti-Ku [43]. Ces myosites sont souvent moins intenses, répondent mieux au traitement, et sont de meilleur pronostic que les DM/PM « idiopathiques » [73].

### SYNDROME DES ANTISYNTHÉTASES

Il associe une atteinte musculaire souvent discrète ou absente, un phénomène de Raynaud, des arthralgies, de la fièvre, une atteinte pulmonaire interstitielle et des anticorps, dont les plus faciles à obtenir en routine sont les anti-Jo1 (tableau III). Son autonomisation peut être discutée, mais elle a un intérêt pronostique : la discrétion de l'atteinte musculaire ne doit pas conduire à sous-estimer la gravité, avec une mortalité de 21 % à 5 ans. L'atteinte pulmonaire nécessite un traitement agressif [44, 77].



10 Pseudoderatomyosite secondaire à l'Hydréa®, prise depuis 5 ans.

### DERMATOMYOSITES ET PSEUDODERMATOMYOSITES INDUITES PAR DES MÉDICAMENTS

Si de nombreux médicaments sont inducteurs de myosites (fibrates, statines, antirétroviraux), peu sont à l'origine d'une authentique DM. L'hydroxyurée est responsable d'un érythème en bande des mains assez caractéristique de la DM [108] (fig 10) mais il n'y a pas d'atteinte musculaire associée. D'où le terme de pseudoderatomyosite employé pour décrire cet effet secondaire, qui est présent chez environ 5 % des patients traités au long cours par hydroxyurée (Hydréa®) [120]. La D-pénicillamine (Trolovol®) a été rapportée comme pouvant être responsable de dermatomyosite ou de polymyosite dans quelques cas, mais la DM compliquait l'évolution d'une connectivite préexistante (polyarthrite rhumatoïde) [64, 80]. L'atorvastatine a été incriminée de façon assez convaincante dans l'apparition d'une DM avec atteinte cutanée typique, myosite clinique et biologique, car tout a régressé rapidement avec l'arrêt du médicament sans corticoïdes associés [92]. Deux autres cas ont été rapportés après la prise de statines, un cas avec la phénytoïne [33], un cas avec la phénylbutazone, un cas avec l'acide niflumique [51] et un cas avec l'alfuzosine [121] sans certitude sur la causalité du médicament.

## Immunopathologie

La destruction des fibres musculaires et l'atteinte cutanée sont liées à l'infiltrat inflammatoire. Le mécanisme initial n'est pas connu : modification préalable des fibres musculaires striées, modification du muscle lisse de la paroi vasculaire, ou activation première des cellules endothéliales [37] ? Il existe probablement un facteur déclenchant (infection, toxique, médicament, cancer ?) entraînant une activation des cellules endothéliales et l'expression par les fibres musculaires striées des antigènes d'histocompatibilité de classe I, associées à une susceptibilité génétique, conduisant à un emballement du système immunitaire avec la sécrétion de nombreuses cytokines (interleukine [IL] 1-alpha, IL 1-bêta, *tumor necrosis factor* [TNF]-alpha, IL 15), une cytotoxicité cellulaire et humorale, et à la pérennisation des destructions musculaires [73, 81, 114, 118].

### ATTEINTE VASCULAIRE

Dans la peau comme dans le muscle, on observe un infiltrat inflammatoire périvasculaire, le plus souvent lymphohistocytaire, sans image de vascularite leucocytoclasique. En revanche, on

observe souvent une turgescence de l'endothélium vasculaire, des dilatations vasculaires, des dépôts de fibrine dans la paroi vasculaire. Des dépôts de fractions du complément (complexe membranaire d'attaque C5b-9) sont fréquemment observés chez l'adulte [25, 70] et l'enfant [49], et constituent la base rationnelle de l'efficacité des immunoglobulines [7] dans la DM. Ceci étant, la survenue de lésions cutanées et musculaires est possible même en cas de déficit congénital en C9 [62].

L'activation des cellules endothéliales, peut-être déclenchée par le complexe membranaire d'attaque, est également authentifiée par la forte expression de la chémokine MCP-1 dans les capillaires et les artérioles musculaires, aussi bien en zone lésée qu'en zone histologiquement normale (sans infiltrat, sans lésion vasculaire ou musculaire). Le profil d'expression de la MCP-1 est d'ailleurs différent dans la PM : l'expression est directement visible sur les cellules inflammatoires au contact des fibres musculaires, alors que l'expression des vaisseaux dans les zones musculaires épargnées par l'infiltrat et la nécrose est normale [30]. La DM serait donc une maladie primitivement vasculaire, alors que la PM serait secondaire à une anomalie première de la fibre musculaire. Mais pour d'autres, il n'y a pas de différence entre PM et DM, d'une part avec des images identiques de l'expression anormale d'HLA de classe I par les fibres musculaires, d'autre part un même profil d'activation des cellules endothéliales [37].

Des anticorps anticellules endothéliales ont été mis en évidence [29] et sont plus fréquents en cas d'atteinte interstitielle pulmonaire. L'activation des cellules endothéliales, authentifiée par l'expression d'interleukine 1-alpha, a également été mise en évidence dans des zones dépourvues d'infiltrat cellulaire [37].

### AUTOANTICORPS

Des autoanticorps sont présents, mais ni leur caractère pathogène ni leur utilité pratique ne sont établis [12].

Des autoanticorps antinoyaux sont présents dans au moins la moitié des cas [65] sans qu'il s'agisse nécessairement d'une DM/PM associée à une autre connectivite. De même, on trouve dans 10 % des cas des anticorps anti-Ro, qui sont souvent associés chez ces malades à la présence d'un anticorps anti-Jo1. Un syndrome des anticorps antiphospholipides a été rapporté associé à trois cas de DM/PM [109]. Des anticorps anti-RNP, anti-PM/Scl, et anti-Ku sont en revanche associés aux syndromes de chevauchement, qui comportent souvent une myosite [43, 116].

Des anticorps spécifiques des myosites (*myositis specific autoantibodies*) sont présents dans un tiers des cas des DM/PM [56, 79, 116]. Il s'agit principalement des autoanticorps antisynthétases (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ), dont le pronostic est lié à l'atteinte pulmonaire (tableau III). D'autres autoanticorps sont plus rarement présents : les anticorps anti-Mi2 (5 % à 15 % des cas) sont de bon pronostic avec une survie à 5 ans de plus de 90 %, alors que les anti-SRP sont très rares (5 %) mais de mauvais pronostic (survie de 25 % à 10 ans) [79].

### FACTEURS PRÉDISPOSANTS OU DÉCLENCHANTS

La fréquence de certains haplotypes est anormalement élevée dans la DM et la PM par rapport à la population témoin, et encore plus en cas d'atteinte interstitielle pulmonaire associée [59]. Mais les groupages HLA comportant une sur-représentation au cours de la DM sont variables selon les populations étudiées (caucasoïdes versus asiatiques par exemple), et ils n'ont aucun intérêt en pratique.

Le rôle d'agents infectieux en particulier viraux a été soupçonné dans le déclenchement, puis éventuellement l'entretien de la maladie inflammatoire chronique. Les virus coxsackies B1 et B2 ont tout d'abord été suspectés, et un modèle animal murin décrit [129]. La



responsabilité du parvovirus B19 a été mise en avant plus récemment, en raison de la survenue d'un cas pédiatrique après l'infection virale [78] et en raison de la présence de particules virales de parvovirus B19 chez quelques malades ayant une DM, dans la biopsie musculaire et cutanée [21, 26]. Cette hypothèse n'a pour l'instant pas été vérifiée, même si des arguments ont récemment étayé l'hypothèse d'un facteur déclenchant viral, survenant chez un individu génétiquement prédisposé DQA1\*0501 [118]. Le polymorphisme génétique pour le TNF-alpha pourrait aussi expliquer l'autonomisation du processus de destruction musculaire, et il est associé à la survenue de la calcinose chez l'enfant [97].

Dans une série de 15 DM juvéniles, la recherche d'un microchimérisme était positive dans le sang chez 11 enfants contre cinq chez 17 témoins. Dans le muscle, la différence était plus marquée (12 sur 15 versus deux sur 10), ce qui suggère un possible rôle du microchimérisme dans cette maladie [40] comme dans d'autres maladies inflammatoires (sclérodémie, syndrome de Sjögren).

Enfin, exceptionnellement, un médicament pourrait déclencher une DM (cf supra).

## Traitement

Le choix du traitement dans la DM est lié à la sévérité de la maladie. Si l'atteinte musculaire est infraclinique, et en l'absence d'atteinte viscérale en particulier cardiaque ou pulmonaire, il n'y a pas d'urgence. Si l'atteinte musculaire est sévère, ou s'il existe une atteinte viscérale, il faut traiter rapidement et efficacement [8, 12, 52, 73]. L'évaluation de l'efficacité du traitement est d'abord centrée sur l'atteinte musculaire :

- clinique, avec la réalisation d'un *testing* musculaire, et si possible par le même opérateur à chaque évaluation ;

- biologique, avec le dosage des enzymes musculaires (CPK principalement).

L'amélioration biologique précède souvent de plusieurs semaines l'amélioration clinique, et à l'inverse, une élévation des CPK peut annoncer une aggravation clinique. D'autres moyens de surveillance (électromyogramme, IRM) ont été proposés mais ne sont pas employés en routine.

Le but du traitement est de permettre au malade de reprendre des activités normales, en retrouvant sa force musculaire habituelle, et en essayant d'être le moins iatrogène possible. Or, une étude prospective multicentrique de 257 malades atteints de DM ou de PM a montré que les complications étaient fréquentes, puisque 19 % d'entre eux ont souffert de tassements vertébraux ou de nécrose de la tête fémorale [22]. Ceci est rapporté principalement à la corticothérapie. La fréquence de ces complications en particulier chez les sujets âgés, incite à améliorer les modalités des traitements de la dermatomyosite pour en diminuer les inconvénients, en essayant de réduire la posologie des corticoïdes [94], ou en introduisant plus précocement un immunosuppresseur. Chez l'enfant, la corticothérapie peut en outre freiner la croissance.

### TRAITEMENT DES ATTEINTES MUSCULAIRES ET VISCÉRALES

Il existe actuellement un consensus pour la corticothérapie de première intention, mais différentes options coexistent lorsque les corticoïdes sont insuffisants ou mal tolérés.

#### ■ Corticoïdes

Ils ont révolutionné le pronostic, avec une mortalité réduite de 50 % à 14 % et une efficacité suffisante dans 70 à 75 % des cas [8]. La

posologie initiale habituelle est de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone par voie orale, augmentée à 1,5 ou 2 mg à j8 ou j15 en l'absence de réponse au minimum biologique. Cette dose est maintenue au moins 1 mois après la normalisation des enzymes musculaires. La décroissance est lente, de 10 % par mois sur 18 mois. Les rechutes surviennent dans au moins la moitié des cas pendant la décroissance ou après l'arrêt [99]. La fréquence des rechutes n'est pas corrélée avec la gravité de l'atteinte initiale. Le traitement préventif de l'ostéoporose cortisonique est impératif, comportant actuellement un traitement séquentiel par diphosphonates 14 jours tous les 3 mois, et calcium associé à la vitamine D les 2 mois et demi restants, même si la question du risque de survenue de calcifications cutanées ou musculaires reste posée [8].

La corticothérapie intraveineuse à forte dose (bolus de 10 à 20 mg/kg de méthylprednisolone, 3 jours consécutifs) a probablement une efficacité plus rapide (diminution des CPK en quelques jours) [3]. Elle est proposée si l'atteinte est d'emblée grave, souvent associée à un immunosuppresseur, mais cette attitude n'a pas été comparée à la corticothérapie orale à dose habituelle.

#### ■ Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Ils doivent être proposés en cas d'échec des corticoïdes après un délai de 2 à 4 mois [8, 73], ou en cas d'effets secondaires des corticoïdes, ou encore d'emblée dans les formes sévères. La réticence à les employer provient probablement du risque d'apparition d'un cancer ou d'un lymphome secondaire à l'immunosuppression. Cependant, l'iatrogenèse induite par les corticoïdes, dont l'atrophie musculaire, et la sévérité de la maladie, incitent de plus en plus à introduire tôt les immunosuppresseurs. Des essais ouverts sur des petites séries ont donné des résultats favorables sur le contrôle de la maladie et sur la réduction des effets indésirables [94], mais aucun essai randomisé n'a comparé la corticothérapie seule à la corticothérapie associée à un immunosuppresseur.

Le *méthotrexate* est l'immunosuppresseur le plus employé, à la dose de 25-30 mg/semaine, per os ou par voie intraveineuse (la voie intramusculaire peut augmenter le taux des CPK) [73]. Son action est assez lente à se manifester (10 semaines en moyenne) [8]. Il doit probablement être rapidement introduit dans les formes sévères notamment chez l'enfant [89], où le traitement précoce par corticoïdes associé au méthotrexate pourrait avoir un effet préventif sur la survenue de la calcinose [3]. La toxicité du méthotrexate est principalement hépatique, hématologique (neutropénie, agranulocytose), pulmonaire.

Le *cyclophosphamide* (Endoxan®) est employé en bolus intraveineux (500 mg/m<sup>2</sup>/mois, avec un relais oral) en particulier en cas d'atteinte pulmonaire [127]. Les effets secondaires principaux sont la cystite hémorragique par toxicité directe du produit lors de son élimination urinaire, la toxicité hématologique (lymphopénie, anémie macrocytaire, aplasie) et les néoplasies.

L'*azathioprine* (Imurel®) à la dose de 1,5 à 3 mg/kg/j par voie orale a une action très lente, et est employée pour diminuer la posologie de la corticothérapie [8].

La *ciclosporine* (Néoral®) est employée à la dose de 2,5 à 7,5 mg/kg/j. Une revue de 59 cas a été publiée : l'amélioration clinique et biologique était observée chez 81 % des patients [100]. Son efficacité à la dose moyenne de 3,4 mg/kg/j est globalement comparable à celle du méthotrexate employé à la dose moyenne de 10 mg dans une étude randomisée de 36 patients [122]. Elle est efficace sur les atteintes interstitielles pulmonaires corticorésistantes [91]. Les effets secondaires principaux sont la survenue d'une hypertension artérielle, la toxicité rénale, les lymphoproliférations.

Le *mycophénolate mofétil* (Cellcept®) a été employé avec succès dans quatre cas<sup>[47]</sup> chez des malades insuffisamment améliorés par des corticoïdes oraux associés à l'hydroxychloroquine ou au méthotrexate.

La *fludarabine* a été employée en troisième ligne chez 16 patients réfractaires aux corticoïdes et au moins un immunosuppresseur. Au bout de six cycles mensuels (20 mg/m<sup>2</sup>/j, 3 jours/mois par voie intraveineuse), quatre patients étaient améliorés, sept inchangés et cinq étaient en échec<sup>[1]</sup>. Les effets secondaires sont une lymphopénie prolongée, des paresthésies, des troubles visuels, une chute des cheveux, des nausées.

La place de l'étanercept, de l'infliximab et d'un anticorps monoclonal anti-C5 n'est pas encore établie<sup>[41]</sup>.

### ■ Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

L'efficacité des IgIV a été évoquée dans plusieurs études ouvertes chez l'enfant et l'adulte, et confirmée par une étude contrôlée chez l'adulte. Elle est parfois spectaculaire dans des formes sévères avec atteinte pharyngienne<sup>[83]</sup>. La série la plus importante comportait, en 1994, 35 adultes<sup>[18]</sup>. Les malades étaient insuffisamment améliorés par la corticothérapie seule ou associée à d'autres thérapeutiques (méthotrexate 0,5-0,8 mg/kg/semaine dans 17 cas, azathioprine 2-3 mg/kg/j dans 13 cas, cyclophosphamide 0,75 g/m<sup>2</sup> en bolus mensuels dans six cas, ciclosporine 5-7 mg/kg/j dans quatre cas, échanges plasmatiques dans 11 cas, leucophérèse dans un cas et irradiation corporelle dans un cas). Une amélioration significative mais modeste a été observée chez 24 des 35 malades. Un malade s'est aggravé, et les 10 autres n'ont pas été améliorés. L'amélioration clinique était observée au bout des deux premières cures et elle était maximale au bout de quatre cures. Ceci a été accompagné d'une réduction des CPK (1 540 ± 1 700 avant, 710 ± 1 270 après). Les corticoïdes ont été diminués chez 20 malades (38,7 ± 22,1 à 24,9 ± 19,5), les immunosuppresseurs ont été arrêtés chez trois malades et les échanges plasmatiques chez un autre. Chez l'enfant, les effets secondaires de la corticothérapie sur la croissance étant particulièrement gênants, plusieurs essais ouverts ont donné des résultats encourageants permettant une réduction de la posologie des corticoïdes<sup>[4, 106]</sup>.

Une étude contrôlée en double aveugle avec *cross-over* a été réalisée chez 15 malades adultes traités par prednisone (dose moyenne 25 mg), qui, après randomisation, ont reçu des IgIV (2 g/kg par cure mensuelle pendant 3 mois) ou un placebo, avec la possibilité d'un *cross-over* pour encore 3 mois<sup>[27]</sup>. L'amélioration a été jugée essentiellement sur l'augmentation de la force musculaire. Au total, 12 malades ont reçu au terme de l'étude des IgIV, et neuf d'entre eux ont été significativement améliorés par rapport au placebo (score moyen de force musculaire passant de 74,5 à 84,7). Onze malades ont reçu le placebo : trois ont été légèrement améliorés, trois n'ont pas eu de modification et cinq ont été aggravés. Les biopsies musculaires, réalisées à plusieurs reprises à cinq malades répondeurs, ont montré une augmentation du diamètre des fibres musculaires, une diminution de la fixation de la fraction membranaire d'attaque du complément dans les capillaires et une réduction de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales<sup>[7, 27]</sup>. L'atteinte cutanée a également été améliorée. Cette étude démontre donc l'efficacité des IgIV en traitement de deuxième intention dans la DM. Cependant, le nombre de malades traités est petit et l'amélioration observée est modérée (score augmenté de 10 points). Une étude ouverte utilisant les IgIV comme traitement de première intention n'a pas donné de bons résultats (trois malades cliniquement améliorés sur 11)<sup>[20]</sup>. Il s'agit d'un traitement de deuxième ou de troisième intention, dont certaines modalités restent à préciser : cure unique ou traitement

d'entretien, comparaison avec les immunosuppresseurs. Enfin l'amélioration est transitoire, puisque la moitié des malades répondeurs rechutent après l'arrêt des IgIV.

Le traitement est bien toléré : effets secondaires dans moins de 5 % des cas (fièvre, nausées, vomissements, myalgies, céphalées, réactions méningées, tachycardie). Exceptionnellement, un choc anaphylactique peut survenir chez les malades ayant un déficit congénital en IgA avec anticorps anti-IgA. Enfin, le traitement est cher, 6 000 euros environ par cure chez un adulte de 60 kg pour une posologie standard de 2 g/kg et par cure.

### ■ Échanges plasmatiques

L'efficacité des échanges plasmatiques a été évoquée dans plusieurs études ouvertes chez l'adulte<sup>[17, 28, 57]</sup>. Une étude prospective ouverte de 26 malades atteints de DM ou de PM avait conclu à un effet favorable des échanges plasmatiques (EP) hebdomadaires associés à un traitement immunosuppresseur quotidien (cyclophosphamide ou chlorambucil) chez 23 malades<sup>[28]</sup>. Une autre étude rétrospective multicentrique de 57 cas, en 1995, avait montré une amélioration chez 31 malades<sup>[17]</sup>. L'amélioration n'était obtenue qu'à la phase aiguë de la maladie, le traitement était inefficace aux phases subaiguë et chronique. Dans ces études, l'absence de groupe témoin permettait difficilement de savoir quel a été le traitement efficace (EP ou traitement associé par corticoïdes plus ou moins immunosuppresseurs). Pour répondre à cette question, une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle, a été conduite chez 39 malades comparant les EP et les leucophérèses au placebo. Aucune différence significative quant à l'efficacité n'a été notée dans les trois groupes<sup>[88]</sup> : ce traitement ne doit plus être proposé dans la DM<sup>[65]</sup>.

### ■ Autres

La radiothérapie a parfois été essayée dans des cas isolés quand tout avait échoué auparavant. Une malade traitée par corticoïdes a été admise en réanimation pour une détresse respiratoire nécessitant une ventilation assistée. Une irradiation corporelle totale (150 rd en 5 semaines) a été pratiquée peu après l'augmentation des corticoïdes et la prescription de cyclophosphamide (2 mg/kg/j). L'amélioration a été rapide et imputée par les auteurs à l'irradiation<sup>[36]</sup>. Un autre cas assez semblable est rapporté<sup>[101]</sup>. Mais des échecs ont également été rapportés<sup>[19]</sup>. Les effets secondaires de ce traitement sont potentiellement graves (pancytopénies, décès). Il s'agit d'un traitement de dernier recours<sup>[68]</sup>.

La photochimiothérapie extracorporelle a été essayée dans un cas en association avec le méthotrexate : l'atteinte cutanée n'a pas été modifiée, tandis que l'atteinte musculaire biologique a été améliorée<sup>[31]</sup>.

## TRAITEMENT DE L'ATTEINTE CUTANÉE

Elle peut être au premier plan sans atteinte musculaire ou viscérale préoccupante : les corticoïdes par voie générale ou les immunosuppresseurs ne sont alors pas nécessaires. Le traitement des signes cutanés est en première intention analogue au traitement du lupus cutané : photoprotection externe, dermocorticoïdes et antipaludéens de synthèse.

### ■ Antipaludéens de synthèse

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est la molécule la plus utilisée. À la dose de 200 à 400 mg/j, elle permet une amélioration des lésions cutanées (cinq rémissions complètes, quatre améliorations, trois échecs) lorsqu'elle est employée seule ou associée aux dermocorticoïdes<sup>[24]</sup>. L'hydroxychloroquine a probablement d'autres avantages : amélioration des symptômes articulaires, diminution de la corticothérapie générale par un effet d'épargne des corticoïdes<sup>[96]</sup>.

Elle peut être associée à la quinacrine [65]. La chloroquine (Nivaquine®) peut également être prescrite à la dose de 100 à 250 mg/j [34].

■ Photoprotection et dermocorticoïdes

La photoprotection vestimentaire et les photoprotecteurs externes sont prescrits pour améliorer les lésions cutanées de la dermatomyosite lorsqu'elles siègent dans les zones photoexposées. Les signes cutanés peuvent également être améliorés par les dermocorticoïdes [24, 34, 65].

■ Autres

La dapsons, le thalidomide, le mycophénolate mofétil [47], et le méthotrexate à faible dose sont des alternatives en cas d'échecs des précédents [65].

TRAITEMENT DE LA CALCINOSE

La calcinose est plus fréquente dans la DM juvénile, pouvant atteindre jusqu'à 70 % des patients [5]. Un traitement précoce et intensif de la DM par bolus de corticoïdes et méthotrexate pourrait prévenir partiellement la fréquence et la sévérité de la calcinose [3, 12], qui occasionne des douleurs et une gêne fonctionnelle parfois majeure. Lorsque la calcinose est constituée, le traitement est difficile [12]. Différents traitements ont été essayés sur des cas isolés. La colchicine (1 mg/j) a diminué dans un cas les signes inflammatoires locaux sans faire régresser les calcifications [45]. La

warfarine a été employée, avec succès dans quelques cas [86], mais n'a eu aucun effet dans d'autres cas [75]. L'hydroxyde d'alumine a semblé donner de bons résultats [124]. Le probénécide [53], le diltiazem [63, 123], l'alendronate [90] ont été jugés efficaces sur des cas isolés. Parfois, la chirurgie peut être proposée [8, 34].

NUTRITION

Un régime riche en protides est nécessaire pour favoriser la récupération musculaire et éviter la myopathie cortisonique. Une supplémentation en calcium et vitamine D (associée aux diphosphonates) est également recommandée du fait de la corticothérapie prolongée. En cas de dysphagie, secondaire à l'atteinte des muscles pharyngés ou à une atteinte œsophagienne, le risque de fausse route et de pneumopathies d'inhalation devient majeur, nécessitant un régime mixé semi-liquide, voire le recours à une nutrition entérale.

RÉÉDUCATION

À la phase aiguë de la maladie, les rétractions ostéotendineuses doivent être prévenues au maximum par une rééducation douce comprenant des gestes de mobilisation passive. Dès que l'atteinte musculaire est stabilisée, et a fortiori en cas de myosite peu sévère, des exercices de contractions isométriques et contre une résistance sont recommandés, ainsi qu'une activité physique douce (marche, bicyclette d'appartement) pour maintenir ou augmenter la force musculaire sans élever les CPK [2].

Références

[1] Adams EM, Pucino F, Yarboro C, Hicks JE, Thornton B, McGarvey C et al. A pilot study: use of fludarabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 352-360

[2] Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000 ; 29 : 295-301

[3] Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000 ; 19 : 138-141

[4] Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2498-2503

[5] Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1992 ; 19 (suppl 33) : 60-62

[6] Basset-Seguin N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 633-637

[7] Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1729-1735

[8] Beylot-Barry M, Machel L. Dermatomyosite. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 37-45

[9] Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977 ; 56 : 255-286

[10] Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 212-216

[11] Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1087-1095

[12] Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000 ; 355 : 53-57

[13] Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M et al. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 23-27

[14] Carter JD, Kanik KS, Vasey FB, Valeriano-Marcet J. Dermatomyositis with normal creatine kinase and elevated aldolase levels. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2366-2367

[15] Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 825-831

[16] Cheong WK, Hughes GR, Norris PG, Hawk JL. Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 205-208

[17] Chérin P, Aupérin I, Bussel A, Pourrat J, Herson S. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: a multicenter study of 57 cases. *Clin Exp Rheumatol* 1995 ; 13 : 270-271

[18] Chérin P, Herson S. Indications for intravenous gamma-globulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 50-54

[19] Chérin P, Herson S, Coutellier A, Bletry O, Piette JC. Failure of total body irradiation in polymyositis: report of three cases. *Br J Rheumatol* 1992 ; 31 : 282-283

[20] Chérin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Laraki R et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1092-1097

[21] Chevrel G, Calvet A, Belin V, Miossec P. Dermatomyositis associated with the presence of parvovirus B19 DNA in muscle. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1037-1039

[22] Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA Jr, Oddis CV. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1218-1224

[23] Commens C, O'Neill P, Walker G. Dermatomyositis associated with multifocal lipodystrophy. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 966-969

[24] Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, Verroust J, Wechsler J, Revuz J et al. Dermatomyositis without muscle weakness. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1381-1385

[25] Crowson AN, Magro CM. The role of microvasculature injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis. *Hum Pathol* 1996 ; 27 : 15-19

[26] Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *J Cutan Pathol* 2000 ; 27 : 505-515

[27] Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1993-2000

[28] Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy: experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981 ; 38 : 544-552



- [29] D'Cruz D, Keser G, Khamashta MA, Direskeneli H, Targoff IN, Miller F et al. Antiendothelial cell antibodies in inflammatory myopathies: distribution among clinical and serologic groups and association with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 161-164
- [30] De Bleecker JL, De Paep B, Vanwalleghelem IE, Schroder JM. Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies. *Neurology* 2002 ; 58 : 1779-1785
- [31] De Wilde A, Disalerno FX, Geller A, Szer IS, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy as adjunctive treatment in juvenile dermatomyositis: a case report. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1656-1657
- [32] Delbrel X, Schaefferbeke T, Lifermann F, Dehais J. Arthropathy associated with anti-Jo1 antibody. *Joint Bone Spine* 2001 ; 68 : 166-169
- [33] Dimachkie MM, Vriesendorp FJ, Heck KA. Phenytoin-induced dermatomyositis: case report and literature review. *J Child Neurol* 1998 ; 13 : 577-580
- [34] Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK et al. Guidelines of care for dermatomyositis. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 824-829
- [35] El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: Retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 560-565
- [36] Engel WK, Lichter AS, Galdi AP. Polymyositis: remarkable response to total body irradiation. *Lancet* 1981 ; 1 : 658
- [37] Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Interleukin-1alpha expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients: Important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle tissue. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1044-1055
- [38] Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nasonov EL, Samsonov MI, Shtutman VZ et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta* 2001 ; 306 : 27-33
- [39] Estruch R, Grau JM, Fernandez-Sola J, Casademont J, Monforte R, Urbano-Marquez A. Microvascular changes in skeletal muscle in idiopathic inflammatory myopathy. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 888-895
- [40] Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 959-966
- [41] Fam AG. Recent advances in the management of adult myositis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 ; 10 : 1265-1277
- [42] Fiore G, Giacomazzo F, Giacomazzo M. Three cases of dermatomyositis erroneously diagnosed as "chronic fatigue syndrome". *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997 ; 1 : 193-195
- [43] Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzani M, Viardi L, Ghirardello A et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1393-1397
- [44] Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996 ; 26 : 459-467
- [45] Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986 ; 5 : 527-530
- [46] Gallais V, Crickx B, Belaich S. Facteurs pronostiques et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 722-726
- [47] Gelber AC, Noursari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1542-1545
- [48] Ghali FE, Reed AM, Groben PA, McCauliffe DP. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 270-272
- [49] Goncalves FG, Chimelli L, Sallum AM, Marie SK, Kiss MH, Ferriani VP. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1301-1307
- [50] Goyal S, Noursari HC. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 874-875
- [51] Grob JJ, Collet AM, Bonerandi JJ. Dermatomyositis-like syndrome induced by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Dermatologica* 1989 ; 178 : 58-59
- [52] Hachulla E. Dermatomyosite et polymyosite : aspects cliniques et traitement. *Ann Méd Interne* 2001 ; 152 : 455-464
- [53] Harel L, Harel G, Korenreich L, Straussberg R, Amir J. Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenecid: the role of phosphorus metabolism in the development of calcifications. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1129-1132
- [54] Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol* 1982 ; 50 : 998-1006
- [55] Hausmann G, Herreo C, Cid MC, Casademont J, Lecha M, Mascaro JM. Immunopathologic study of skin lesions in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 225-230
- [56] Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT, Seelig HP, Jongen PJ, Van VW et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2002 ; 249 : 69-75
- [57] Herson S, Lock C, Roujeau JC, Couellier A, Etienne SD, Revuz J et al. Échanges plasmatiques au cours des dermatomyosites et polymyosites. *Ann Méd Interne* 1989 ; 140 : 453-455
- [58] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airo A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001 ; 357 : 96-100
- [59] Horiki T, Ichikawa Y, Moriuchi J, Hoshina Y, Yamada C, Wakabayashi T et al. HLA class II haplotypes associated with pulmonary interstitial lesions of polymyositis/dermatomyositis in Japanese patients. *Tissue Antigens* 2002 ; 59 : 25-30
- [60] Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis--evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 610-615
- [61] Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001 ; 202 : 123-126
- [62] Ichikawa E, Furuta J, Kawaci Y, Imakado S, Otsuka F. Hereditary complement (C9) deficiency associated with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 1080
- [63] Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 894-897
- [64] Jan V, Callens A, Machet L, Machet MC, Lorette G, Vaillant L. Pemphigus, polymyosite et myasthénie induits par la D-pénicillamine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 153-156
- [65] Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 114-116
- [66] Kagen LJ. Amyopathic dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1458-1459
- [67] Kaufman R, Greiner D, Schmidt P, Wolter M. Dermatomyositis presenting as plaque-like mucinosis. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 889-892
- [68] Kaye SA, Isenberg DA. Treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Br J Hosp Med* 1994 ; 52 : 463-468
- [69] Kimball AB, Summers RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Implications for diagnosis and therapy. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1866-1873
- [70] Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 329-334
- [71] Kobayashi K. KL-6 is a potential marker for interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 274-276
- [72] Komocsi A, Kumanovics G, Zibotics H, Czirjak L. Alveolitis may persist during treatment that sufficiently controls muscle inflammation in myositis. *Rheumatol Int* 2001 ; 20 : 113-118
- [73] Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 899-919
- [74] Krain LS. Dermatomyositis in six patients without initial muscle involvement. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 241-245
- [75] Lassoued K, Saïag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988 ; 84 : 795-796
- [76] Launay D, Hatron PY, Delaporte E, Hachulla E, Devulder B, Piette F. Scleromyxedema (lichen myxedematosus) associated with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 359-362
- [77] Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M et al. Le syndrome des anti-synthetases : un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 273-282
- [78] Lewkonia RM, Horne D, Dawood MR. Juvenile dermatomyositis in a child infected with human parvovirus B19. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 430-432
- [79] Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991 ; 70 : 360-374
- [80] Lund HI, Nielsen M. Penicillamine-induced dermatomyositis. A case history. *Scand J Rheumatol* 1983 ; 12 : 350-352
- [81] Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2000 ; 2 : 216-224
- [82] Lupton JR, Figueroa P, Berberian BJ, Sulica VI. An unusual presentation of dermatomyositis: the type Wong variant revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 908-912
- [83] Marie I, Hachulla E, Levesque H, Reumont G, Ducrotte P, Caillex N et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 2706-2709
- [84] Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999 ; 78 : 139-147
- [85] Mascaro JM Jr, Hausmann G, Herrero C, Grau JM, Cid MC, Palou J et al. Membrane attack complex deposits in cutaneous lesions of dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1386-1392
- [86] Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 716-720
- [87] May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster BJ. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2000 ; 20 : S295-S315
- [88] Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1380-1384
- [89] Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, De Nardo BA, Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1143-1149
- [90] Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 763-766
- [91] Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1527-1533
- [92] Noel B, Cerottini JP, Panizzon RG. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med* 2001 ; 110 : 670-671
- [93] Noursari HC, Noursari HC, Ha VT, Laman SD, Provost TT, Tausk FA. "Centripetal flagellate erythema": a cutaneous manifestation associated with dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 692-695
- [94] Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, Knoop P, Devogelaer JP, Houssiau FA. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 : 441-446
- [95] O'Gradaigh D, Merry P. Tumour markers in dermatomyositis: useful or useless? *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 914
- [96] Olson NY, Lindsey CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995 ; 16 : 1545-1547
- [97] Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2368-2377
- [98] Peloro TM, Miller OF 3rd, Hahn TF, Newman ED. Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 28-34
- [99] Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998 ; 21 : 1668-1672
- [100] Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2855-2859
- [101] Ramirez G, Asherson RA, Khamashta MA, Cervera R, D'Cruz D, Hughes GR. Adult-onset polymyositis-dermatomyositis: description of 25 patients with emphasis on treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1990 ; 20 : 114-120
- [102] Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000 ; 356 : 2156-2157
- [103] Regan M, Haque U, Pomper M, Pardo C, Stone J. Central nervous system vasculitis as a complication of refractory dermatomyositis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 207-211
- [104] Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 629-632
- [105] Russo RA, Katsicas MM, Davila M, Ciocca M, Zelazko M. Cholestasis in juvenile dermatomyositis: report of three cases. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1139-1142
- [106] Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis: four-year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995 ; 72 : 29-32
- [107] Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laque R, Angel Bosch-Gil J et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 914-916
- [108] Senet P, Aractingi S, Porneuf M, Perrin P, Duterque M. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 455-459

[109] Sherer Y, Livneh A, Levy Y, Shoenfeld Y, Langevitz P. Dermatomyositis and polymyositis associated with the antiphospholipid syndrome: a novel overlap syndrome. *Lupus* 2000 ; 9 : 42-46

[110] Solans R, Cortes J, Selva A, Garcia-Patos V, Jimenez FJ, Pascual C et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 (suppl 5) : S148-S150

[111] Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 885-890

[112] Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 41-45

[113] Stonecipher MR, Jorizzo JL, White WL, Walker FO, Prichard E. Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: dermatomyositis sine myositis? *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 951-956

[114] Sugiura T, Harigai M, Kawaguchi Y, Takagi K, Fukasawa C, Ohsako-Higami S et al. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol* 2002 ; 14 : 917-924

[115] Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 668-674

[116] Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12 : 475-481

[117] Taylor AJ, Wortham DC, Burge JR, Rogan KM. The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clin Cardiol* 1993 ; 16 : 802-808

[118] Tezak Z, Hoffman EP, Lutz JL, Fedczyna TO, Stephan D, Bremer EG et al. Gene expression profiling in DQA1\*0501+ children with untreated dermatomyositis: a novel model of pathogenesis. *J Immunol* 2002 ; 168 : 4154-4163

[119] Trapani S, Camiciottoli G, Vierucci A, Pistolesi M, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 216-220

[120] Vassallo C, Passamonti F, Merante S, Ardigo M, Nolli G, Mangiacavalli S et al. Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 141-148

[121] Vela-Casasempere P, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A. Alfuzosin-associated dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 1135-1136

[122] Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000 ; 29 : 95-102

[123] Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 333-334

[124] Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1721-1722

[125] Whitmore SE, Anhalt GJ, Provost TT, Zacur HA, Hamper UM, Helzlsouer KJ et al. Serum CA-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 241-244

[126] Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 101-105

[127] Yoshida T, Koga H, Saitoh F, Sakamoto M, Harada M, Yoshida H et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Intern Med* 1999 ; 38 : 733-738

[128] Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1855-1859

[129] Zoll J, Jongen P, Galama J, Van Kuppeveld F, Melchers W. Coxsackievirus B1-induced murine myositis: no evidence for viral persistence. *J Gen Virol* 1993 ; 74 : 2071-2076

# Hypodermites aiguës et chroniques

E Heid  
C Chartier

**Résumé.** – Les hypodermites se présentent comme des lésions nodulaires ou en plaques, sensibles à la palpation, pouvant être ou non inflammatoires, touchant avec prédilection les membres inférieurs. L'analyse clinique est souvent décevante. Seul l'érythème noueux a une séméiologie et une évolution caractéristiques. Des examens complémentaires sont indispensables, en particulier une biopsie cutanée intéressant la totalité de l'épaisseur de l'hypoderme. Les hypodermites septales sont caractérisées par une atteinte préférentielle des septums interlobulaires, sans vasculite ni panniculite. Elles comprennent deux affections : l'érythème noueux et l'hypodermite nodulaire subaiguë migratrice ou maladie de Vilanova-Piñol qui correspond à une capillarite des septums interlobulaires. Les hypodermites lobulaires comportent une atteinte primitive du lobule graisseux. Il s'agit d'un groupe hétérogène comptant une dizaine d'affections dont les plus fréquentes sont la cytostéatonecrose pancréatique et la maladie de Weber-Christian. Dans les hypodermites vasculaires, l'atteinte des vaisseaux est primitive. Il existe trois situations : les vasculites systémiques (périartérite noueuse, vasculites allergiques, vasculites granulomateuses), la vasculite nodulaire et les thrombophlébites nodulaires. Enfin, dans bon nombre de cas, les lésions anatomopathologiques sont globales, intéressant les lobules et les septums, sans que l'on puisse préciser les lésions initiales : on parle alors d'hypodermites mixtes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Généralités

### TERMINOLOGIE [11, 44, 60]

L'hypoderme ou pannicule adipeux constitue la troisième couche du revêtement cutané, pondéralement la plus importante. Le tissu graisseux dans son ensemble incluant la graisse mésentérique et rétropéritonéale représente 15 à 22 % du poids corporel. La graisse cutanée est en contact avec le derme en haut et l'aponévrose superficielle en profondeur. Elle comporte des lobules adipocytaires délimités par des cloisons conjonctives (septums interlobulaires) dans lesquelles cheminent les vaisseaux et les nerfs destinés à la vascularisation et à l'innervation de la graisse elle-même et du derme sus-jacent. La vascularisation du lobule adipeux est de type terminal avec une artériole centrolobulaire, sans réseau anastomotique entre deux lobules contigus. L'obstruction de cette artériole unique est donc capable d'entraîner une nécrose ischémique lobulaire.

Dans la terminologie médicale française, on distingue :

- les hypodermites septales avec atteinte primitive des septums interlobulaires ; le prototype en est l'érythème noueux (tableau I) ;
- les hypodermites ou panniculites lobulaires avec atteinte primitive du lobule graisseux ;
- les hypodermites septales avec atteinte primitive des vaisseaux qui y cheminent ;
- les hypodermites (panniculites) mixtes touchant les septums interlobulaires et les lobules.

Tableau I. – Classification des hypodermites.

Hypodermites septales	• érythème noueux
Hypodermites lobulaires (panniculites)	• cytostéatonecrose pancréatique • maladie de Weber-Christian • déficit en alpha-1-antitrypsine • panniculite de Rothmann-Makai • cytostéatonecrose du nouveau-né • panniculite a frigore • panniculite traumatique • panniculite poststéroïdienne • panniculite histiocytaire cytophagique
Vasculites septales	• thrombophlébite • périartérite noueuse • vasculite nodulaire • érythème induré
Hypodermites mixtes	• lupus érythémateux profond • panniculite des sclérodermies • hypodermite lipoatrophiantes • dermohypodermites sclérodermiforme • hypodermite diversés • dermohypodermite infectieuses et parasitaires

Dans la terminologie médicale anglo-saxonne, le terme de panniculite est utilisé en première intention quelle que soit la structure primitivement touchée.

### ASPECTS SÉMÉIOLOGIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES GÉNÉRAUX [10, 43]

L'analyse clinique des lésions d'hypodermite est généralement décevante. Seul l'érythème noueux a une séméiologie et une évolution très évocatrices. Le recours à des examens complémentaires est indispensable. Il s'agit d'une pathologie rare.

Ernest Heid : Praticien hospitalier, professeur des Universités.  
Christian Chartier : Praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.



Les hypodermites se présentent comme des lésions nodulaires ou en plaques, sensibles à la palpation, pouvant être ou non inflammatoires. La peau de recouvrement peut être rouge et inflammatoire ou d'apparence saine. La lésion nodulaire est ferme ou au contraire peut devenir fluctuante et avoir tendance à la fistulisation. En fonction de leur étiologie, l'évolution est aiguë ou torpide, leur résolution peut s'accompagner d'une fibrose ou d'une lipotrophie. Les membres inférieurs et surtout les jambes sont le site de prédilection. La difficulté de l'analyse clinique pour orienter le diagnostic étiologique nécessite des examens complémentaires dont le plus important est l'examen anatomopathologique. Celui-ci n'est en mesure d'apporter des informations que lors d'une biopsie au bistouri intéressant la totalité de l'épaisseur de l'hypoderme jusqu'à l'aponévrose en profondeur et mesurant 1,5 cm de grand axe et 1 cm de largeur. Dans ces conditions, la totalité des structures hypodermiques, à savoir le lobule et les septums, est représentée : on estime en effet que le diamètre de la sphère ou du cylindre que représente le lobule graisseux est de l'ordre de 1 cm.

L'autre exigence anatomopathologique est la biopsie d'une lésion récente où les lésions inaugurales restent analysables. En effet, très rapidement, les dégâts adipocytaires et l'atteinte vasculaire avec nécrose graisseuse secondaire vont entraîner l'apparition d'une réaction granulomateuse secondaire. Celle-ci, lipophagique, gigantomacrophagique, manque totalement de spécificité.

Le prélèvement mycobactériologique n'est pas systématiquement demandé en première intention.

## Hypodermites septales

Elles sont caractérisées par une atteinte préférentielle des septums interlobulaires, sans vasculite ni autre altération vasculaire, sans panniculite. Elles comprennent deux affections :

- l'érythème noueux ;
- l'hypodermite nodulaire subaiguë migratrice ou maladie de Vilanova-Piñol.

### ÉRYTHÈME NOUEUX

Il s'agit d'une hypodermite septale sans vasculite, de description ancienne (Willan, 1798), caractérisée par la présence de nouures touchant les faces d'extension des jambes, plus rarement les cuisses et les avant-bras, évoluant sur 3 à 6 semaines en ne laissant aucune séquelle dermatologique.

Sa survenue serait médiée par une réponse immune à divers antigènes comme en témoigne, à la phase précoce, une réaction inflammatoire limitée aux septums avec dépôts d'immunoglobulines et de complément en périvasculaire.

#### ■ Incidence, prévalence

Cette affection n'est pas très fréquente avec une prévalence de 2 à 3 pour 10 000 habitants par an. La prévalence est corrélée à celle des principales étiologies : par exemple, en Corée, l'érythème noueux est rare en raison de la rareté de la sarcoïdose. L'érythème noueux survient le plus souvent chez la femme ; toutes les séries publiées retrouvent un sex-ratio de 3/1 à 7/1<sup>[23]</sup>. L'âge de survenue est compris entre 20 et 45 ans avec un pic entre 20 et 30 ans. Il existe une incidence saisonnière avec une plus grande fréquence de l'érythème noueux au cours du premier semestre.

#### ■ Signes cliniques<sup>[44]</sup>

L'évolution est toujours stéréotypée et comporte trois phases successives.

##### Phase prodromique

L'érythème noueux est parfois précédé par une infection oto-rhino-laryngologique (ORL) ou respiratoire haute 1 à 2 semaines avant

l'éruption cutanée. Le plus souvent, on retrouve uniquement un tableau non spécifique de 3 à 6 jours, comportant de la fièvre, des arthralgies, parfois des douleurs abdominales, une légère altération de l'état général.

##### Phase d'état

Les nouures s'installent en 1 à 2 jours sur les faces d'extension des jambes et des genoux, plus rarement des cuisses et des avant-bras. Elles sont de taille variable (1 à 4 cm), peu nombreuses (3 à 12 lésions), bilatérales mais non symétriques, douloureuses spontanément. Elles sont chaudes, fermes, mobiles par rapport aux plans profonds, douloureuses à la palpation. Il existe souvent un œdème déclive des chevilles. La douleur est exacerbée par l'orthostatisme. De nouvelles lésions peuvent apparaître pendant une dizaine de jours. Le syndrome général de la phase prodromique persiste ou s'accroît à la phase d'état.

##### Phase régressive

Elle est accélérée par le repos et le traitement. Chaque nouure évolue en une dizaine de jours en prenant des aspects contusiformes bleus et jaunâtres. Les lésions disparaissent sans séquelle. Il n'y a jamais de nécrose, ni d'ulcération, ni de cicatrice. L'érythème noueux peut comporter plusieurs poussées sur 1 à 2 mois, favorisées par l'orthostatisme. L'éruption devient alors polymorphe avec des éléments d'âge différent. Les arthralgies persistent parfois plusieurs semaines après la fin de l'éruption.

#### ■ Anatomie pathologique

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie cutanée qui confirme le diagnostic d'érythème noueux mais n'apporte aucune information sur le plan étiologique.

Dans la phase précoce, il existe un œdème des septums avec un infiltrat lymphohistiocytaire pouvant comporter des neutrophiles et des éosinophiles. On note parfois des dépôts de fibrine et une extravasation d'hématies. L'infiltrat peut s'étendre à la périphérie des lobules adipeux. Adame rapporte des images de panniculite éosinophile au cours de l'érythème noueux<sup>[1]</sup>. Très souvent, l'infiltrat est à renforcement périvasculaire avec œdème et exocytose dans la paroi des veinules. La nécrose fibrinoïde des parois vasculaires est exceptionnelle.

Dans les lésions tardives, les septums s'élargissent et deviennent fibreux. Les neutrophiles sont absents. Il existe des granulomes macrophagiques comportant des cellules géantes. À la périphérie des lobules, on note des images de phagocytose lipidique.

#### ■ Étiologies (tableau II)<sup>[23]</sup>

##### Infection à streptocoque bêta-hémolytique

Il s'agit le plus souvent d'une angine 3 semaines auparavant, parfois d'une infection respiratoire haute, voire d'une infection dentaire. Classiquement, l'érythème noueux serait très inflammatoire, récidivant et comporterait une phase desquamative. L'évolution est raccourcie par une antibiothérapie adaptée.

##### Sarcoïdose<sup>[59]</sup>

C'est une étiologie très fréquente chez la femme jeune, dans le cadre d'un syndrome de Löfgren caractérisé par l'association adénopathies médiastinales, fièvre, arthralgies, érythème noueux et vitesse de sédimentation (VS) accélérée. Il existe parfois une splénomégalie et une atteinte amygdalienne (fig 1).

L'érythème noueux au cours d'une sarcoïdose est un marqueur de bon pronostic. Récemment, plusieurs équipes japonaises ont rapporté des cas de sarcoïdose systémique avec des lésions des membres inférieurs à type d'érythème noueux mais avec une histologie de sarcoïdose. Ces formes rares comporteraient souvent une atteinte oculaire.

##### Yersiniose

C'est une étiologie fréquente en Europe, en particulier en France. La phase prodromique comporte des douleurs digestives (douleurs abdominales, syndrome pseudoappendiculaire), la phase d'état des

Tableau II. – Étiologies de l'érythème noueux.		
Infections bactériennes	Infections mycosiques et parasitaires	Affections malignes
Brucellose Campylobactériose Chlamydiase Fièvre Q Leptospirose Maladies des griffes du chat Mononucléose infectieuse Mycobactériose Mycoplasmoses Pasteurellose Rickettsiose Salmonellose Shigellose Streptococcie Syphilis Tularémie Yersiniose	Blastomycose Coccidioidomycose Histoplasmoses Trichophytose Amibiase Ascaridiose et téniasis Toxoplasmose  Affections générales Maladie de Behçet Entéropathies Maladie cœliaque Diverticulose Cirrhose biliaire primitive Maladie de Horton Néphropathie à IgA Lupus érythémateux Sarcoïdose Syndrome de Sweet Maladie de Takayasu Mastite granulomateuse Maladie de Still Cryoglobulinémie	Maladie de Hodgkin Leucémies Lymphomes Cancers  Médicaments Antibiotiques Œstrogènes Oméprazole Sulfamides Vaccin hépatite B  Divers Acné fulminans
Infections virales		
CMV Hépatites B et C Nodule des trayeurs Virus d'Epstein-Barr VIH		

CMV : cytomégalovirus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; Ig : immunoglobuline.



1 Érythème noueux (dans le cadre d'un syndrome de Löfgren).

diarrhées. Les bacilles en cause sont *Yersinia enterocolitica* chez l'adulte et *Yersinia pseudotuberculosis* chez l'enfant et l'adolescent. Les coprocultures et les sérodiagnostics permettent de confirmer le diagnostic.

Autres agents infectieux [23, 29]

La tuberculose était une étiologie classique de l'érythème noueux ; elle est devenue rare en Europe et aux États-Unis. La liste des causes infectieuses est de plus en plus longue (tableau II). Certaines

étiologies sont des observations uniques. Les sérodiagnostics bactériens, viraux, parasitaires et fongiques doivent être ciblés en fonction du contexte. L'érythème noueux peut survenir au cours d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), soit isolément, soit révélant une tuberculose [32] ou une autre infection. Lors d'une hépatite C, on peut observer un érythème noueux au cours de la phase aiguë initiale et au stade de l'hépatite chronique active [83]. Il est cependant difficile d'établir un lien entre l'érythème noueux et ces deux affections virales caractérisées par une réplication virale permanente.

Médicaments et vaccins

L'origine médicamenteuse est difficile à prouver et de nombreux médicaments ont été incriminés à tort. Des observations sont rapportées lors de traitements par sulfamides, antibiotiques (minocycline, céfixime) [13], oméprazole, facteur de croissance (*macrophage colony stimulating factor* [MCSF]), au décours d'une vaccination contre l'hépatite B. Les œstrogènes peuvent également induire des érythèmes noueux ; la contraception œstroprogestative semble plutôt favoriser la survenue de syndrome de Löfgren. Des érythèmes noueux sont observés lors de la grossesse [61] et du traitement substitutif hormonal de la ménopause.

Entéropathies chroniques et affections digestives [75]

L'érythème noueux peut survenir lors d'une rectocolite hémorragique, plus rarement lors d'une maladie de Crohn. Il peut être révélateur ou survenir lors des poussées évolutives. D'autres étiologies, plus rares, sont rapportées dans la littérature : maladie cœliaque, diverticulite [78], cirrhose biliaire primitive.

Affections malignes

Les leucémies et les cancers viscéraux sont des causes rares d'érythème noueux [3, 94]. Les observations sont plus nombreuses et mieux documentées en ce qui concerne les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens [63].

Mastite granulomateuse [102]

C'est une affection bénigne, d'individualisation récente, qui simule un cancer du sein. Elle touche la femme jeune ayant déjà procréé et se présente comme une masse dure, adhérente, parfois douloureuse. Histologiquement, il s'agit d'une inflammation interlobulaire, granulomateuse. De nombreuses associations sont décrites, en particulier l'érythème noueux. La mastite granulomateuse pourrait être une forme particulière de sarcoïdose.

Syndrome de Sweet [40]

L'association syndrome de Sweet et érythème noueux est rare. Très souvent, une troisième affection est associée, pouvant être également à l'origine d'un érythème noueux (sarcoïdose, maladie de Crohn). Dans ces observations, l'érythème noueux est documenté sur le plan histologique et permet de confirmer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome de Sweet prenant un aspect d'érythème noueux aux membres inférieurs.

Autres étiologies [15, 23, 34]

De nombreuses étiologies sont rapportées dans la littérature. Elles figurent dans le tableau II.

■ Bilan d'un érythème noueux

Examens non spécifiques

Il existe toujours un syndrome inflammatoire non spécifique (accélération de la VS, élévation du fibrinogène, de la *C reactive protein* [CRP]) et parfois une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Une biopsie cutanée est réalisée en cas de doute quant à la nature de l'hypodermite.

Bilan étiologique

Il convient de réaliser un bilan minimal : transaminases, antistreptolysine O (ASLO) et antistreptodornases, tests tuberculiniques, dosage de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine, sérodiagnostic des yersinioes et coproculture pour la recherche de *Yersinia*, radiographie de thorax. Ce bilan est complété en fonction des premiers résultats et des données chroniques et anamnestiques.

### ■ Formes particulières

#### Érythème noueux lépreux<sup>[98]</sup>

Ce n'est pas un érythème noueux mais une vasculite allergique à complexes immuns. C'est une réaction lépreuse habituellement secondaire au traitement spécifique de la lèpre lépromateuse ou *borderline* lépromateuse et parfois en dehors de tout traitement.

#### Érythème noueux plantaire

Récemment, plusieurs auteurs ont rapporté des observations de « nodules plantaires douloureux de l'enfant ». Le tableau est souvent stéréotypé : il s'agit d'une éruption papulonodulaire érythémateuse, très douloureuse, rendant la marche impossible, pouvant s'accompagner de fièvre et évoluant souvent par poussées. Cette entité peut correspondre à différentes affections : érythème noueux, hidradénite plantaire, urticaire retardée à la pression, vasculite et panniculite au froid<sup>[42, 72]</sup>.

### ■ Traitement symptomatique

Le repos alité est la principale mesure thérapeutique. Différents médicaments peuvent être administrés pour atténuer les douleurs et le caractère inflammatoire des nouures :

- paracétamol ;
- indométhacine ;
- iodure de potassium (trois gélules à 300 mg/j pendant une dizaine de jours).

Les corticoïdes ne sont pas indiqués. Plusieurs auteurs ont signalé l'intérêt de l'hydroxychloroquine à la posologie de 200 mg deux fois par jour<sup>[2]</sup>.

#### HYPODERMITE NODULAIRE SUBAIGUË MIGRATRICE

C'est la maladie de Vilanova-Piñol<sup>[28]</sup>. On parle parfois d'érythème noueux persistant ou d'érythème noueux migrant. Cette affection touche surtout la femme adulte et atteint exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par un nodule unique jambier antérolatéral. Celui-ci s'étend de façon centrifuge et forme un placard infiltré jaune-rouge, parfois adhérent, mesurant plus de 10 cm de diamètre, parfois indolore. D'autres nodules peuvent apparaître, le plus souvent d'un seul côté. Les lésions régressent en quelques semaines à quelques mois. L'état général est conservé. Il existe parfois des arthralgies. Rarement, l'affection évolue sans arrêt pendant des années ; elle est souvent récidivante. L'étiologie est inconnue. L'examen histologique montre une capillarite des septums interlobulaires. L'infiltrat inflammatoire est modéré, mais comporte de nombreuses cellules géantes. Il existe une importante prolifération vasculaire. L'atteinte lobulaire de voisinage est rare. Cet aspect histologique est proche de celui de la forme tardive de l'érythème noueux. La guérison est accélérée par le repos et par l'administration de iodure de potassium.

## Hypodermites lobulaires

#### CYTOSTÉATONÉCROSE PANCRÉATIQUE (fig 2)<sup>[25, 38]</sup>

Il s'agit d'une nécrose adipocytaire brutale survenant en association avec une affection pancréatique et dans l'immense majorité des cas avec augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie. Beaucoup de ces cytotéatonecroses (CNS) ont été rapportées sous la dénomination de maladie de Weber-Christian due ou associée à une cause pancréatique. Cette dénomination ne doit plus être utilisée en



2 Cytostéatonecrose associée à un cancer du pancréas.

cas de panniculite lobulaire nécrosante associée à des anomalies enzymatiques et à une pathologie pancréatique. La seule appellation correcte est celle de « CSN pancréatique ».

La pathologie pancréatique associée à cette CSN est variable. Il s'agit de pancréatites aiguës (17 %), de pancréatites chroniques (38 %), de faux kystes du pancréas, en particulier lors de fissuration de ceux-ci, de cancers du pancréas (30 %), de malformations pancréatiques (pancréas divisum) génératrices de pancréatites.

La CSN pancréatique touche avec prédilection l'homme entre 40 et 70 ans. Les lésions cutanées sont des nodules ou des plaques inflammatoires, dermohypodermiques, pouvant évoluer vers la fistulisation. Cette éruption s'accompagne de fièvre, d'arthralgies, de douleurs osseuses avec lésions ostéolytiques, d'une éosinophilie sanguine, parfois d'épanchements séreux. Les signes abdominaux évocateurs de pancréatite peuvent être absents au début et apparaître ultérieurement ; ils peuvent manquer en cas de cancer du pancréas<sup>[8]</sup>.

### ■ Bilan

Les éléments du bilan permettent de suspecter une CSN d'origine pancréatique. Il existe une augmentation souvent nette de l'amylasémie et de la lipasémie avec excrétion urinaire accrue (lipasurie et amylasurie). Le dosage de l' $\alpha$ -1-antitrypsine est normal. Une éosinophilie sanguine aurait également une valeur d'orientation. La biopsie d'une lésion nodulaire récente montre une image très particulière de nécrose des cellules graisseuses dont on voit persister des fragments de membrane avec parfois des microcalcifications extrêmement précoces (cellules « fantômes »). Cette image est très évocatrice, l'infiltrat inflammatoire est souvent localisé en bordure de foyers de nécrose graisseuse et il comporte initialement des polynucléaires et devient secondairement granulomateux. La phase granulomateuse montre surtout d'intenses images lipophagiques. Le mécanisme de la nécrose adipocytaire est mal compris, les enzymes pancréatiques pourraient pénétrer le cytoplasme des adipocytes qui ont des connexions intimes avec la lumière des capillaires sanguins. La graisse intra-adipocytaire serait ainsi très vite dégradée et digérée, alors que les membranes adipocytaires sont plus résistantes à la digestion enzymatique. Les dépôts de calcium sont favorisés par la présence d'acides gras libres<sup>[43]</sup>.

Le pronostic de la CSN d'origine pancréatique est fonction de l'atteinte pancréatique initiale. En cas de cancers du pancréas, ceux-ci sont souvent métastatiques d'emblée et de très mauvais pronostic. Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance des modifications enzymatiques et la sévérité des manifestations cutanées. Cependant, la régression de l'atteinte pancréatique s'accompagne de la disparition des lésions cutanées. Le traitement est celui de la cause pancréatique déclenchante.



## ■ Nosologie

Dans la littérature médicale française ou francophone, on retrouve de nombreuses références faisant allusion à des maladies de Weber-Christian d'origine pancréatique. Cette dénomination abusive peut résulter de similitudes cliniques entre la maladie de Weber-Christian et la CSN pancréatique qui ont en commun l'éruption nodulaire prédominant sur les membres inférieurs, la fièvre, les arthralgies.

Cependant, l'aspect anatomopathologique est bien différent, avec la nécrose particulière des adipocytes dans la CSN pancréatique, la présence de membranes adipocytaires, les dépôts calciques précoces et la lipophagie intense secondaire. Il existe en outre d'exceptionnelles observations de CSN avec anomalies enzymatiques sanguines (lipasémie) ou cutanées (amylase et lipase dans les lésions cutanées) sans pathologie pancréatique associée.

### PANNICULITE NODULAIRE RÉCIDIVANTE FÉBRILE (MALADIE DE WEBER-CHRISTIAN)

Elle touche surtout les femmes entre 30 et 60 ans. Des cas pédiatriques sont rapportés [85].

Il n'y a pas de prodrome. Les lésions sont des nodules de 1 à 2 cm de diamètre, formant parfois des placards de plus grande taille. Ces nodules sont chauds, inflammatoires, douloureux à la palpation. La peau en regard est érythémateuse. Ils siègent sur les membres inférieurs, les fesses, la face postérieure des bras. La face est respectée. Ces nodules évoluent vers un ramollissement, voire une liquéfaction, avec évacuation par un orifice cutané d'un liquide huileux, jaunâtre. Puis les lésions disparaissent, laissent une atrophie cupuliforme séquellaire, parfois une hyperpigmentation postinflammatoire. La maladie de Weber-Christian comporte des signes généraux : fièvre, malaise, arthralgies, myalgies, voire douleurs abdominales, thoraciques, osseuses en cas d'extension viscérale ou médullaire. Elle évolue par poussées ; les récurrences attirent l'attention dans les formes discrètes. Le pronostic est fonction du degré d'extension, bon en cas d'atteinte purement cutanée, plus sombre dans les formes viscérales [103]. La panniculite nodulaire liquéfiante est à rapprocher de la maladie de Weber-Christian. Cependant, dans cette affection, l'état général est conservé, les lésions peu nombreuses, l'évolution bénigne [9].

Le bilan biologique note une accélération de la VS, une hyperleucocytose. D'autres anomalies s'observent en cas d'atteinte systémique : leucopénie, anémie (atteinte médullaire), perturbations des tests hépatiques, élévation des enzymes musculaires.

Les autres examens à mettre en œuvre visent surtout à éliminer des affections dont l'allure clinique est voisine. Ce sont :

- le dosage des enzymes pancréatiques dans le sang et l'urine qui est normal ;
- le dosage de l' $\alpha$ -1-antitrypsine, également normal ;
- le dosage des marqueurs de la panniculite histiocytaire cytophagique.

L'examen histopathologique permet de décrire trois stades évolutifs [37] :

- phase aiguë : panniculite lobulaire, avec infiltration centrolobulaire de polynucléaires neutrophiles, absence de CSN ;
- puis constitution d'un granulome lipophagique histiocytaire, comportant quelques cellules géantes ; ce granulome peut présenter une évolution liquéfiante ;
- en fin d'évolution, on note une fibrose qui remplace le tissu adipeux.

Le pronostic de cette panniculite nodulaire récidivante est bon avec des poussées qui peuvent s'échelonner sur 4 à 5, voire 10 années [55].

Il n'y a pas de traitement bien codifié, ni régulièrement efficace. La colchicine, la dapsone (Disulone®) méritent d'être essayées. Les antipaludéens de synthèse ont également été préconisés. Dans les formes très sévères ou avec atteinte viscérale, le recours à la corticothérapie générale est recommandé (1 à 1,5 mg/kg/j de prednisone en traitement d'attaque), avec des cures de l'ordre de 6 semaines [11].

### PANNICULITE PAR DÉFICIT EN $\alpha$ -1-ANTITRYPSINE [47, 88, 89]

Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une maladie de Weber-Christian. Le début se fait à n'importe quel âge de la vie par des lésions nodulaires ou des plaques inflammatoires, profondes, à évolution fluctuante et fistulisante.

Certaines lésions peuvent être déclenchées par des traumatismes ou aggravées par le débridement chirurgical pour évacuer la graisse nécrosée [57].

Le tableau anatomopathologique est celui d'une panniculite lobulaire neutrophilique. Cependant, certains signes sont particuliers et ont une valeur d'orientation : il existe souvent une nécrose associée des septums interlobulaires et du derme profond, les hémorragies sont importantes et l'on note parfois des images de thrombose vasculaire. La présence de polynucléaires neutrophiles entre les fibres de collagène dermique serait un signe précoce et évocateur [39]. De façon très particulière, on note la proximité de lobules détruits par la nécrose hémorragique avec des lobules sains au voisinage immédiat.

Les panniculites par déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine représentent 15 à 20 % de l'ensemble des panniculites nodulaires neutrophiliques.

Le syndrome de Marshall se caractérise par l'association d'un syndrome de Sweet laissant des séquelles à type de cutis laxa associé à un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine [51].

L' $\alpha$ -1-antitrypsine est une glycoprotéine à activité antiprotéasique, synthétisée par les hépatocytes et les macrophages. La concentration sérique augmente au cours des réactions inflammatoires, de la grossesse, lors de l'administration d'œstrogènes. Pour un individu donné, on peut définir un phénotype PI (*protease inhibitor*) déterminant le taux sérique. La transmission génétique du déficit est autosomique dominante. Plusieurs maladies y sont associées : emphysème, hépatite, cirrhoses infantiles, urticaires, angio-œdème [50].

Les lésions cutanées se voient avec prédilection lorsque le taux sérique est le plus faible (10 à 20 %) (phénotype PZZ). Les autres phénotypes sont rarement en cause [37].

Le traitement repose sur les inhibiteurs des polynucléaires neutrophiles : anti-inflammatoires non stéroïdiens, dapsone, colchicine, tétracycline [48].

En cas de manifestations viscérales sévères, l'administration d' $\alpha$ -1-antitrypsine peut être réalisée. La transplantation hépatique, quand elle est nécessaire, entraîne la rémission des lésions cutanées [71].

### ADIPONÉCROSE MULTINODULAIRE DISSÉMINÉE AIGUË DE L'ENFANT [78]

Il s'agit d'une entité exceptionnelle, survenant chez l'enfant avec éruption de lésions nodulaires sous-cutanées, sans atteinte de l'état général ni arthralgies.

La biopsie montre une image de panniculite granulomateuse sans image de cristallisation des graisses. Cette affection non récidivante doit être distinguée des panniculites type Weber-Christian de l'enfant, qui ont volontiers une évolution récidivante et comportent des signes généraux et de la lipogranulomatose de Rothmann-Makai.

### LIPOGRANULOMATOSE DE ROTHMANN-MAKAI [43, 64]

Il s'agit d'une entité controversée : simple stade évolutif d'une panniculite lobulaire ou authentique affection autonome caractérisée par l'absence de signes systémiques, la localisation préférentielle des lésions sur les jambes et le petit nombre de lésions nodulaires souvent solitaires mais susceptibles d'évoluer par poussées.

L'aspect anatomopathologique est celui d'une panniculite lobulaire granulomateuse avec images de pseudokystes résultant de la nécrose contiguë de plusieurs adipocytes.

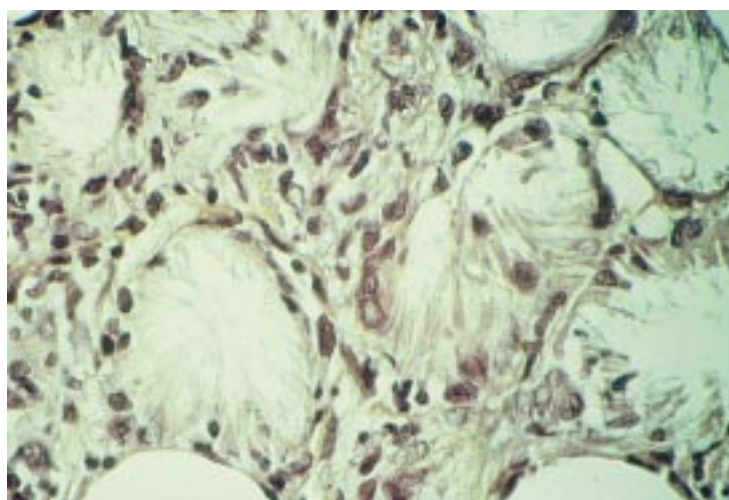
Le bilan étiologique est négatif ; on ne connaît pas de traitement efficace. Certains rapprochent cette affection des panniculites lipoatrophiantes [11].



3 Cytostéatonecrose du nouveau-né.



5 Panniculite a frigore : localisation à la face interne de la cuisse, survenue après exposition au froid en montagne.



4 Cytostéatonecrose du nouveau-né : images de cristallisation intra-adipocytaire des graisses.

#### CYTOSTÉATONÉCROSE DU NOUVEAU-NÉ (fig 3, 4) [5, 96]

*Synonyme* : nécrose de la graisse hypodermique du nouveau-né.

Elle est rare et a surtout un bon pronostic. Elle survient chez des nouveau-nés à terme ou postmatures avec des facteurs déclenchants divers tels que traumatisme obstétrical, hypothermie, anoxie périnatale et plus rarement diabète maternel ou prééclampsie.

La lésion élémentaire est un nodule ou une plaque, mobilisable par rapport aux plans profonds, surmontée par une peau rouge ou violacée. Le nombre de lésions et leur taille sont variables. Elles siègent souvent sur des régions soumises à des traumatismes ou à une pression : dos, régions deltoïdiennes, fesses, faces externes des cuisses.

Ces lésions ne gênent pas les mouvements et leur régression spontanée en l'espace de quelques semaines est de règle. Plus rarement, les nodules deviennent fluctuants et menacent de fistuliser, les aspirations évacuatrices sont alors indiquées.

La biopsie montre l'image caractéristique d'une cristallisation des graisses à l'intérieur des adipocytes ou au sein de cellules géantes avec une image de fentes lancéolées à disposition radiaire dans le cytoplasme des cellules. Des foyers de microcalcifications peuvent être observés dans les adipocytes nécrosés. Cette cristallisation intra-adipocytaire des graisses est due à une anomalie de répartition des lipides avec teneur élevée en acides gras saturés (acide palmitique) et teneur normale ou basse en acides gras insaturés (acide oléique).

Ceci entraîne une élévation du point de solidification pouvant être à l'origine de la cristallisation, en particulier sous l'influence du froid [95].

L'étendue des lésions peut être favorisée par la sévérité des causes déclenchantes. Outre la fistulisation spontanée, on a pu observer des complications résultant d'hémorragies intralésionnelles, de surinfections. La complication la plus originale semble être l'hypercalcémie secondaire pouvant survenir de façon retardée. Elle se manifeste par des troubles digestifs (anorexie, vomissements, constipation), de l'adynamie et l'absence de prise pondérale [53].

De façon plus récente, on a signalé des CSN du nourrisson survenant après chirurgie cardiaque sous hypothermie [87]. Ces observations, où l'hypothermie semble jouer un rôle essentiel, sont des intermédiaires entre les CSN multifactorielles et les panniculites a frigore. La régression spontanée sans séquelles ou avec une discrète fibrose est de règle.

Il ne semble pas exister de traitement efficace ; on évite la prescription de vitamine D en raison de la survenue secondaire d'hypercalcémies [70]. Celles-ci pourraient être dues à la sécrétion de vitamine D par les cellules du granulome.

Elle doit être distinguée du sclérème néonatal exceptionnel, touchant les prématurés et associé à une maladie grave au pronostic réservé (état de choc, cardiopathie...). Il existe une infiltration cireuse de la peau débutant aux membres inférieurs, se généralisant en quelques jours en respectant les paumes, les plantes et les organes génitaux. La biopsie cutanée montre un épaississement des septums interlobulaires sans panniculite associée et sans nécrose graisseuse [35].

Les dégâts dus au froid de la période néonatale sont parfois difficiles à distinguer du sclérème. Ils sont devenus exceptionnels [5] et surviennent chez des nouveau-nés hypotrophiques.

#### PANNICULITES LIÉES AU FROID [4, 46] (fig 5)

Elles ont été décrites par Haxthausen et touchent l'enfant et le nourrisson après une exposition au froid. Les lésions siègent souvent sur les régions malaires ou les extrémités, apparaissent dans un délai court après l'exposition (1 à 2 jours, au maximum 1 semaine). Il s'agit de lésions nodulaires ou de plaques, infiltrées, rouges, inflammatoires, non fluctuantes. L'ingestion de crèmes glacées est un autre facteur déclenchant classique avec localisation des lésions sur les joues. Les lésions peuvent être reproduites par application d'un cube de glace sur la peau. Elles disparaissent spontanément sans laisser d'atrophie cicatricielle en l'espace de 3 à 6 semaines.



Des panniculites a frigore ont été décrites dans la période néonatale chez des enfants exposés au froid avec des lésions œdémateuses, infiltrées, qu'il convient de différencier de la CSN néonatale [5].

Chez l'adulte, des panniculites au froid surviennent chez des personnes exposées au froid avec une protection vestimentaire insuffisante (livreurs de lait en Grande-Bretagne, cavaliers...) [7]. La graisse des régions supéroexternes des cuisses est le site le plus classique, mais on a décrit des atteintes des fesses, des genoux, des chevilles. La biopsie montre un œdème des cloisons interlobulaires et un infiltrat mononucléé des lobules graisseux, sans image de cristallisation des graisses, avec quelques nécroses adipocytaires. L'infiltrat mononucléé se trouve également autour des vaisseaux et peut affecter le derme réticulaire, associé à un œdème, une souffrance vasculaire avec turgescence endothéliale pouvant aller jusqu'à la thrombose. Le bilan biologique est toujours normal. Leur traitement est surtout prophylactique.

### HYPODERMITES PHYSIQUES TRAUMATIQUES

Elles constituent un ensemble hétérogène avec des images anatomopathologiques diverses en fonction des étiologies que l'on peut déterminer.

#### ■ *Hypodermes pathomimiques post-traumatiques* [104]

Elles surviennent plus souvent chez la femme sans effraction cutanée, après traumatismes répétés d'une zone cutanée par des objets mous. Les lésions siègent sur des régions du corps facilement accessibles et se manifestent par des plaques ou des nodules violacés à évolution contusiforme, pouvant être sensibles à la palpation. Le bilan étiologique à la recherche d'une cause pancréatique, infectieuse ou d'un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine est négatif. Il n'y a en règle pas de syndrome inflammatoire ni d'anomalies biologiques.

La biopsie montre des lésions de nécrose adipocytaire avec un infiltrat à polynucléaires dans les formes récentes associées à des suffusions hémorragiques lobulaires et septales laissant secondairement des dépôts d'hemosidérine dans les macrophages.

De telles lésions guérissent le plus souvent sans séquelle ou avec une fibrose discrète résiduelle sous occlusion plâtrée. Le caractère autoprovoqué de ces panniculites traumatiques est souvent difficile à prouver, même après un examen psychiatrique.

#### ■ *Hypodermes post-traumatiques accidentelles*

Elles surviennent après un traumatisme connu ou encore après des traumatismes légers, oubliés ou non reconnus. La femme est préférentiellement atteinte et les lésions siègent dans des zones de pannicule adipeux important et exposées à des traumatismes (cuisses, fesses, seins, régions postérieures des bras).

L'allure clinique est celle d'une lésion nodulaire de taille variable, de consistance ferme, enchâssée dans la peau, non adhérente aux plans profonds, avec un phénomène de peau d'orange en surface. Cette lésion solitaire est le plus souvent asymptomatique et découverte par la malade lors de la toilette. Au niveau du sein, le diagnostic différentiel essentiel est celui du cancer. La survenue chez l'homme est exceptionnelle [41].

À la phase aiguë, la biopsie montrerait des images de nécrose graisseuse, des foyers hémorragiques et un infiltrat inflammatoire polymorphe. À la phase tardive, on note la présence d'un granulome lipophagique, de pseudokystes et une fibrose des zones atteintes, sans cristallisation des graisses et sans matériel étranger.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, l'absence des étiologies classiques et l'aspect anatomopathologique.

#### ■ *Nécroses graisseuses nodulokystiques*

Il s'agit de lésions indolores, uniques ou multiples, siégeant sur les jambes des adolescents ou de jeunes femmes avec une notion de traumatisme préalable dans un tiers des cas.

L'exérèse chirurgicale montre des formations kystiques bien encapsulées avec, à l'examen anatomopathologique, une formation kystique contenant des restes de membranes adipocytaire, parfois des foyers de microcalcifications et une paroi fibreuse [49].

#### ■ *Nécrose graisseuse membranokystique (ou lipomembraneuse)*

Elle n'a pas de lésion clinique évocatrice et se manifeste par des nodules ou des plaques infiltrées des jambes ou des chevilles de femmes avec une surcharge pondérale. C'est à la biopsie que l'on découvre des cavités anfractueuses bordées par des membranes hyalinisées PAS-positives.

L'association à des troubles vasculaires des membres inférieurs est fréquente, mais la survenue de cette nécrose n'est pas spécifique d'une pathologie donnée. Elle a été signalée en association avec l'érythème noueux, avec une sclérodermie localisée... [91]

#### ■ *Hypodermes provoquées par des injections*

L'aspect est fonction des substances injectées. Il peut s'agir d'hypodermes aiguës suppuratives après injection de matières organiques (selles, lait...) ou de substances médicamenteuses (pentazocine [Fortal®], buprénorphine [Subutex®, Temgésic®], apomorphine [Apokiron®], mépéridine, interleukine 2, gahexate mesilate. En revanche, les injections de silicone ou de paraffine donnent naissance à des réactions granulomateuses chroniques avec présence de vacuoles entourées de fibrose [11].

La présence de dépôts amorphes, de cristaux biréfringents en lumière polarisée ou de vacuoles optiquement vides permettent de suspecter la présence d'une substance injectée. Son identification plus précise nécessite le recours à des moyens plus sophistiqués (spectroscopie...).

### PANNICULITE POST-STÉROÏDIENNE [54, 86]

Elle survient exclusivement chez le nourrisson et l'enfant au cours de la décroissance rapide d'une corticothérapie générale instituée pour des pathologies variées (syndrome néphrotique, leucémie, rhumatisme inflammatoire...). Il s'agit de l'éruption de nodules ou de plaques dermohypodermiques, infiltrés, rouges, parfois sensibles à la palpation, siégeant sur les joues, les membres. Les lésions surviennent volontiers dans le pannicule adipeux développé sous l'influence de la corticothérapie. Leur évolution est spontanément résolutive en l'espace de quelques semaines ou mois, même en l'absence de reprise de la corticothérapie aux doses antérieures. Elle n'est pas décrite chez l'adulte.

L'examen anatomopathologique montre une panniculite granulomateuse avec cellules géantes, réaction lipophagique et images de cristallisation des graisses comme dans la CSN néonatale. Le diagnostic différentiel se fait avec les panniculites a frigore.

### PANNICULITE HISTIOCYTAIRE CYTOPHAGIQUE (fig 6) [16]

Il s'agit d'une entité très rare dont les aspects ont fait l'objet d'une mise au point récente [58]. Le tableau clinique est celui d'une éruption de nodules hypodermiques, parfois ecchymotiques. Cette éruption est la localisation cutanée d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) Celui-ci se caractérise par de la fièvre, une altération de l'état général, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie (75 % des cas), une cytolyse hépatique (100 %). Les signes cutanés sont présents dans 20 % des cas. L'aspect anatomopathologique est caractéristique avec présence d'un infiltrat histiocytaire avec hém- et lymphocytophagocytose au niveau de l'hypoderme. Les facteurs déclenchants et favorisants sont les infections bactériennes (tuberculose...) et virales (virus de l'herpès, parvovirus B19, VIH...) et l'existence d'un déficit immunitaire associé [90].

La recherche d'un lymphome doit être systématique, mais la population cellulaire lymphomateuse peut être masquée par la prolifération réactionnelle histiocytaire [66, 99].





**6** Panniculite histiocytaire cytophagique : lésions nodulaires ulcérées.



**7** Vasculite nodulaire ulcérée (érythème induré de Bazin).

L'histiocytose maligne a une situation nosologique controversée : pour certains, il pourrait s'agir d'une forme fulminante d'un SAM.

#### LYMPHOMES À LOCALISATION HYPODERMIQUE

Ils peuvent être associés à une panniculite histiocytaire cytophagique. Il existe également une variété hypodermique de lymphome T périphérique caractérisée par la survenue de nodules inflammatoires se multipliant rapidement et pouvant s'accompagner d'une atteinte leucémique [99]. Ce lymphome est homologué dans la classification de Kiel (*subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma*) [100].

Dans de nombreux autres lymphomes cutanés B ou T, l'atteinte de l'hypoderme n'est pas isolée et s'accompagne d'une atteinte dermique [21].

### Hypodermites vasculaires

Elles comportent trois situations :

- les vasculites systémiques ;
- la vasculite nodulaire et l'érythème induré de Bazin ;
- les thrombophlébites nodulaires.

#### VASCULITES SYSTÉMIQUES

Elles comprennent les affections suivantes :

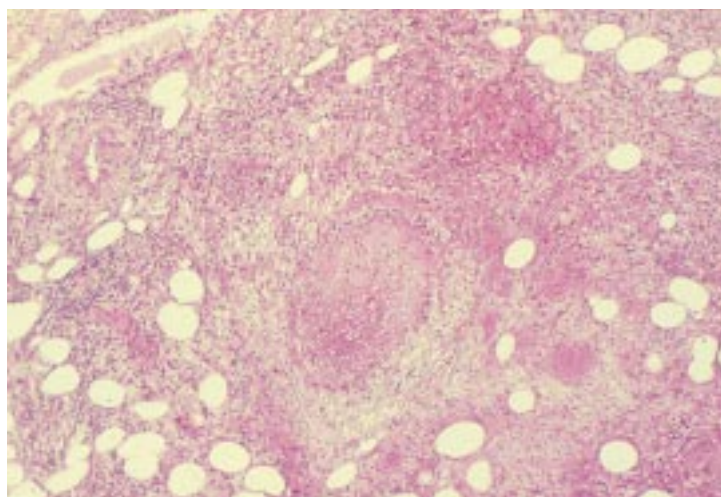
- la périartérite noueuse ;
- les vasculites allergiques ;
- les vasculites granulomateuses : maladie de Churg et Strauss, granulomatose de Wegener, vasculite lymphomatoïde de Liebov.

Outre les lésions nodulaires hypodermiques, ces maladies sont caractérisées par la présence d'autres manifestations cutanées : livedo inflammatoire, purpura, plaques de gangrène, ulcérations. Elles sont décrites dans d'autres chapitres de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

#### VASCULITE NODULAIRE ET ÉRYTHÈME INDURÉ DE BAZIN (fig 7, 8)

##### ■ Nosologie

La nosologie de ces affections a été récemment développée par Cribier et al [24].



**8** Vasculite nodulaire, thrombose vasculaire avec inflammation granulomateuse périvasculaire.

L'érythème induré a été décrit par Bazin en 1855 : ce sont des lésions nodulaires, parfois en placards, profondes, fermes à la palpation. Dans la description initiale, ces lésions ne sont pas rattachées à la tuberculose ; cependant des lésions identiques ont été observées chez des patients présentant une tuberculose. De ce fait, progressivement, la notion d'érythème induré de Bazin d'origine tuberculeuse apparaît dans la littérature.

En 1945, Montgomery et al décrivent des lésions similaires sous le terme de vasculite nodulaire, sans rapport avec la tuberculose, peut-être dues à une hypersensibilité à un ou à des antigènes le plus souvent inconnus. La vasculite nodulaire et l'érythème induré de Bazin sont deux affections identiques sur les plans clinique, histologique et évolutif.

Dans un souci de clarification, Cribier propose de retenir le terme de vasculite nodulaire, l'étiologie tuberculeuse étant possible mais exceptionnelle.

L'origine tuberculeuse de cette affection est cependant régulièrement discutée [18].

– Il existe des associations tuberculose et érythème induré de Bazin [33].

– Dans certaines observations, l'érythème induré de Bazin régresse sous trithérapie antituberculeuse [33, 73].

– Enfin, pour « relancer le débat », de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de *Mycobacterium tuberculosis* a été mis en évidence par *polymerase chain reaction* (PCR) dans de telles lésions [6, 105].

Cependant, à ce jour, aucun bacille tuberculeux n'a pu être isolé en culture dans ces lésions.

### ■ Aspects cliniques

La vasculite nodulaire est une affection peu fréquente, atteignant presque exclusivement les femmes d'âge moyen (30 à 40 ans). Il existe rarement des anomalies vasculaires cliniquement décelables. Cependant, on note souvent une surcharge pondérale, avec des jambes ayant un aspect en « poteau ». Il y a une perte du relief des chevilles et parfois une kératose folliculaire. Il n'y a pas de facteur déclenchant, parfois des prodromes : sensations inhabituelles de lourdeur des jambes, asthénie modérée. Les lésions siègent sur les jambes, de manière bilatérale, mais rarement symétrique. Il s'agit de nodules plus ou moins inflammatoires, cyanotiques, fermes, indurés. Le nombre d'éléments est variable (en moyenne une dizaine). Les lésions mesurent 0,5 à 3 cm. Ces nodules sont soit bien délimités, soit entourés d'une gangue inflammatoire ; ils sont rarement confluents. La coloration est homogène, du rouge au violet. L'ulcération des nodules est possible, surtout au centre des lésions. Ils sont sensibles spontanément et douloureux à la palpation. Après quelques jours ou quelques semaines, les signes inflammatoires régressent, la douleur diminue, les nodules se résorbent lentement. Il n'y a pas de liquéfaction, ni de ramollissement. En cas d'ulcération, les lésions laissent des cicatrices hyperpigmentées le plus souvent.

Le repos accélère la disparition des lésions. Les récives sont extrêmement fréquentes. L'état général est toujours parfaitement conservé, sans fièvre, avec parfois une discrète asthénie.

### ■ Histologie <sup>[82]</sup>

L'aspect clinique étant parfois peu spécifique, le diagnostic est histologique, nécessitant des biopsies profondes avec de nombreuses recoupes. L'atteinte est hypodermique avec parfois une extension au derme réticulaire. Les lésions vasculaires sont multifocales, touchant surtout les veines, plus rarement des artères, des septums interlobulaires, parfois de la jonction dermo-hypodermique. Il s'agit d'une endothélite, avec épaississement pariétal, thrombose vasculaire et présence de granulomes tuberculoides intra- ou périvasculaires. Ces granulomes sont souvent riches en histiocytes langerhansiens. Dans les stades précoces, on peut observer une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux. Il existe également une atteinte lobulaire avec infiltrat granulomateux, nécrose adipocytaire et lipophagie.

Les immunomarquages montrent un contingent (environ 10 %) de cellules dendritiques exprimant la protéine S100 au sein des granulomes <sup>[22]</sup>. Il pourrait s'agir de cellules interdigitées ayant une fonction de présentation antigénique aux lymphocytes T.

### ■ Traitement

Le repos améliore les lésions. La dapsone (Disulone® 100) est souvent efficace. Les sels d'or ont parfois été proposés <sup>[84]</sup>.

## THROMBOPHLÉBITES NODULAIRES

### ■ Thrombophlébite récidivante migratrice de Barker <sup>[67]</sup>

Elle touche surtout les adultes de sexe masculin et se manifeste sous forme de nodules douloureux, oblongs, d'apparition rapide, sur les membres inférieurs, le long d'un trajet veineux. L'évolution se fait en 2 ou 3 semaines vers une résorption sans nécrose. La récive est fréquente. Sur le plan histologique, il s'agit d'une endothélite avec oblitération complète de la veine. On note une infiltration des parois par des cellules inflammatoires mononucléées, puis une fibrose. L'étiologie est inconnue ; il n'y a aucune pathologie générale associée.

### ■ Phlébites superficielles

Elles surviennent sur des lésions variqueuses et ne posent aucun problème diagnostique ou thérapeutique.

### ■ Thromboses superficielles récidivantes <sup>[79, 80]</sup>

Elles affectent un trajet veineux superficiel assez court sur les membres inférieurs, mais aussi dans d'autres localisations (thorax, membres supérieurs, cou). Elles évoluent par poussées, laissant en quelques semaines un cordon induré en « fil de fer ».

Elles imposent la recherche :

- d'une maladie de Behçet ;
- d'une périartérite noueuse à début veineux ;
- d'une néoplasie (gastrique, pulmonaire, pancréatique, colique, mammaire) ;
- d'une hémopathie (maladie de Vaquez, leucémie myéloïde, thrombocytemie) ;
- d'un déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, d'une activité fibrinolytique anormale, d'une dysfibrinogénémie, d'un anticoagulant circulant, d'un anticorps anticardiolipides.

## Hypodermes mixtes ou globales

Dans bon nombre de situations, les lésions anatomopathologiques sont globales, intéressant les lobules et les septums sans que l'on puisse se prononcer sur la lésion initiale.

### LUPUS ÉRYTHÉMATEUX PROFOND

*Synonyme* : panniculite lupique, lupus érythémateux (LE) type Irgang-Kaposi <sup>[31, 56]</sup>.

Il représente l'extension à l'hypoderme de la maladie lupique. Il s'agit d'une éventualité rare survenant chez environ 1 à 3 % des malades atteints de LE de type discoïde ou systémique <sup>[17, 101]</sup>. Il touche surtout la femme d'âge moyen et reste exceptionnel chez l'enfant <sup>[54]</sup>. La panniculite lupique peut être inaugurale de la maladie (30 %) et parfois précéder de quelques mois ou années les signes de la maladie lupique. L'aspect clinique est celui d'une plaque indurée, de taille variable, souvent mieux palpable que visible à l'examen clinique. La peau en surface peut être entièrement normale, ou érythémateuse, ou encore montrer les signes de lupus discoïde. Les lésions nodulaires infiltrées peuvent siéger au niveau de la tête (joues, cuir chevelu) accompagnant un LE discoïde, ou sur une région du corps avec une prédilection pour le tissu graisseux des bras ou des cuisses. Elles sont le plus souvent indolentes. L'évolution d'une lésion est chronique ; elle peut en revanche devenir atrophique en laissant comme séquelle une cupule déprimée. L'apparition d'une ulcération est exceptionnelle <sup>[93]</sup>. Des traumatismes peuvent être incriminés en tant que facteurs de localisation. Le diagnostic est facile lorsque la panniculite survient dans le contexte d'une maladie lupique discoïde ou disséminée. En cas de panniculite inaugurale, solitaire, le recours aux examens complémentaires est indispensable. La panniculite peut s'accompagner d'une fasciite.

La biologie lupique, avec présence d'anticorps antinucléaires (Ac An) est positive dans deux tiers des cas environ. Les Ac An retrouvés sont divers selon le type de maladie qui se révèle (Ac anti-ADN, antiRo...)

L'examen en immunofluorescence directe peut être d'un apport décisif en montrant la présence d'une bande lupique au niveau de la jonction dermo-épidermique, même en l'absence de toute modification inflammatoire du derme en regard du nodule hypodermique.

La biopsie peut montrer des aspects évocateurs associant la présence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire du derme réticulaire et une panniculite globale ; celle-ci est caractérisée par un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et surtout lobulaire, dissociant les adipocytes et formant parfois de petits foyers lymphadénoïdes. Les lobules graisseux peuvent également comporter des zones de nécrose hyaline. L'atteinte vasculaire est d'importance variable :

turgescence endothéliale, hyalinisation et épaississement pariétaux, plus rarement thrombose. L'absence de réaction granulomateuse et lipophagique est remarquable<sup>[81]</sup>. Le traitement de la panniculite lupique est celui de la maladie lupique associée ; en cas de panniculite inaugurale ou solitaire, les antipaludéens de synthèse sont le traitement de choix. Cette très bonne sensibilité thérapeutique en fait un critère de diagnostic supplémentaire.

### HYPODERMITE DES SCLÉRODERMIES ET DES DERMATOMYOSITES

Une atteinte de l'hypoderme peut survenir dans toutes les variétés de sclérodermies et en particulier dans les morphées dites profondes<sup>[92]</sup>.

Au cours des dermatomyosites, on peut voir à titre exceptionnel des lésions en plaques infiltrées correspondant à une hypodermite lymphocytaire. La survenue de lésions lipoatrophiques est également possible<sup>[19, 69]</sup>.

### HYPODERMITES LIPOATROPHIANTES<sup>[74]</sup>

Elles se traduisent par une atrophie plus ou moins complète du tissu graisseux, s'accompagnant ou résultant d'un processus inflammatoire d'importance variable. Seules les formes localisées sont envisagées.

#### ■ *Lipoatrophies secondaires à des injections médicamenteuses*

La réaction inflammatoire clinique ou anatomopathologique est absente ou discrète. Les lipoatrophies (LA) à l'insuline sont devenues exceptionnelles depuis l'utilisation d'insulines purifiées ou humaines. Les LA postcortisoniques surviennent quelques semaines après administration parentérale d'un corticoïde retard, surtout lorsque l'injection n'est pas strictement intramusculaire. Elles sont partiellement et spontanément réversibles en quelques années.

Des cas plus isolés ont été rapportés après injections de sérums, vaccins, pénicilline...

#### ■ *Lipoatrophie annulaire des chevilles*<sup>[76]</sup>

Cette affection rare touche surtout les enfants de sexe féminin. L'atteinte est uni- ou bilatérale ; elle débute par des nodules chauds, tendus, érythémateux. L'évolution se fait vers une atrophie annulaire, avec hyperpigmentation de type inflammatoire. Cette maladie peut également toucher les bras et les avant-bras.

L'examen histologique à la phase initiale montre une hypodermite lymphohistiocytaire avec des foyers de lipophagie, sans atteinte vasculaire.

L'étiologie est inconnue : on évoque le rôle de traumatismes chroniques. Il pourrait s'agir d'une atrophie secondaire à une panniculite auto-immune. Il n'y a pas de traitement efficace connu. Cependant, de bons résultats ont été rapportés avec les corticoïdes, les sulfones.

#### ■ *Lipoatrophie semi-circulaire des cuisses*<sup>[68]</sup>

Cette maladie rare touche la femme jeune et affecte la face antéroexterne des cuisses. L'étiologie est inconnue ; quelques cas sont secondaires à des microtraumatismes répétés. L'évolution est favorable dans la plupart des cas. Il n'y a pas d'anomalies biologiques.

#### ■ *Lipodystrophie centrifuge abdominale*<sup>[52]</sup>

Elle a été décrite au Japon. Quelques rares cas européens sont rapportés. Elle débute dans l'enfance, entre 1 mois et 9 ans. La lésion initiale est inguinale ou axillaire. L'extension est centrifuge, avec un halo inflammatoire. L'affection se stabilise à la puberté ; on note une guérison dans 75 % des cas. L'image histologique est la même que dans la LA annulaire des chevilles. On n'en connaît pas l'étiologie,

mais on rapporte là aussi le rôle de facteurs traumatiques : contusion, hernie inguinale, injection intramusculaire... Certains auteurs discutent une origine familiale ethnique. La corticothérapie générale est probablement le meilleur choix thérapeutique.

### HYPODERMITE LIPOATROPHIANTE DISSÉMINÉE<sup>[45, 97]</sup>

Elle se manifeste par un tableau clinique de sévérité variable caractérisé par la présence de zones déprimées correspondant à une atrophie de la graisse. Ces zones sont précédées par des lésions infiltrées nodulaires. L'aspect anatomopathologique montre un infiltrat inflammatoire lymphocytaire septal et périlobulaire avec atrophie secondaire de la graisse, sans présence des dépôts éosinophiles caractéristiques du lupus profond. Cette LA est souvent associée à des maladies auto-immunes (thyroïdite, polyarthrite, polychondrite<sup>[30]</sup> ou à des anomalies biologiques isolées (Ac An). Les antipaludéens de synthèse sont le premier échelon thérapeutique mais dans les formes sévères la corticothérapie générale est parfois nécessaire.

### FASCIITE-PANNICULITE

Le syndrome fasciite-panniculite regroupe des maladies assez diverses caractérisées par une atteinte de l'aponévrose superficielle avec des lésions inflammatoires de la partie profonde de l'hypoderme, touchant les septums et les lobules. La maladie la plus souvent en cause est la fasciite à éosinophiles, mais on a également mentionné des sclérodermies localisées profondes, le syndrome des huiles toxiques... et des formes associées à des cancers<sup>[20, 65]</sup>.

### DERMOHYPODERMITE SCLÉRODERMIFORME

*Synonyme* : hypodermite sclérodermiforme, lipodermosclérose.

Cette pathologie extrêmement fréquente survient sur les jambes de personnes présentant une insuffisance veineuse. La sclérose est primitivement septale avec remplacement progressif du tissu graisseux par une fibrose de la jonction dermohypodermique et des septums interlobulaires. Des foyers de nécrose graisseuse peuvent se surajouter. On retrouve les signes dermiques de l'insuffisance veineuse : œdème, purpura, dépôts d'hemosidérine et prolifération capillaire en « bouquets ».

### HYPODERMITES DIVERSES

#### ■ *Hypodermite neutrophilique*

Elle peut être associée aux syndromes neutrophiliques comme le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum et la polychondrite atrophique<sup>[30, 62]</sup>. Elle représente l'extension à l'hypoderme de l'infiltrat inflammatoire. De façon exceptionnelle, des hypodermes mixtes lobulaires et septales ont été rapportées en association avec le syndrome intestinal de l'anse borgne.

#### ■ *Hypodermite avec infiltrat à polynucléaires éosinophiles*<sup>[1]</sup>

Il s'agit presque toujours d'une atteinte hypodermique mixte touchant les septums et les lobules. L'allure clinique est peu évocatrice avec présence de lésions nodulaires d'installation et de régression rapides.

Il peut s'agir de l'extension vers l'hypoderme d'un infiltrat éosinophilique du derme ou d'une localisation hypodermique d'une éosinophilie accompagnant une maladie parasitaire ou une maladie systémique.

#### ■ *Autres*

Des lésions de panniculite hémorragique et nécrosante ont été décrites secondairement à des occlusions vasculaires et plus particulièrement à des embolies de cholestérol<sup>[27]</sup>.



Au cours de l'insuffisance rénale chronique avec hyperparathyroïdie secondaire, on peut observer des calcinose métastatiques diffuses avec atteinte majeure de la microcirculation cutanée et dépôts de calcium dans les parois vasculaires et au pourtour des adipocytes. L'obstruction vasculaire peut entraîner des gangrènes cutanées ou des panniculites nécrotiques et hémorragiques [14, 106].

D'exceptionnelles panniculites goutteuses ont été rapportées avec présence de nodules érythémateux hypodermiques, caractérisés par une nécrose adipocytaire, un infiltrat à polynucléaires neutrophiles et la présence de cristaux d'acide urique, mieux visibles en lumière polarisée. Ces cristaux d'acide urique sont faciles à distinguer des images de cristallisation graisseuse de la CSN ; ils sont plus difficiles à différencier des cristaux secondaires à des injections médicamenteuses (pentazocine, mépéridine).

Dans la fièvre familiale méditerranéenne, les lésions cutanées sont des plaques inflammatoires pseudoérysipélateuses, des nodosités hypodermiques correspondant à des thromboses vasculaires et, de façon exceptionnelle, à l'association panniculite lobulaire vraie et vascularite thrombosante [26].

## Hypodermites infectieuses

Elles seront largement envisagées dans une autre mise au point. Elles résultent de la propagation à la graisse d'une maladie infectieuse à inoculation cutanée ou d'une atteinte de contiguïté à partir d'un organe sous-jacent ou encore d'une dissémination septicémique. Le terme d'hypodermite ou de dermohypodermite infectieuse est à préférer à celui de cellulite. Celui-ci entraîne la confusion avec la cellulite physiologique féminine, il dérive d'un terme obsolète qui est celui de tissu cellulaire sous-cutané [60].

Le diagnostic des hypodermites infectieuses repose sur des examens bactériologiques ou mycologiques appropriés comprenant les hémocultures, la culture après aspiration à l'aiguille du foyer infectieux ou mise en culture d'un fragment de biopsie cutanée. Seules quelques entités seront envisagées.

Des lésions nodulaires étagées sur un membre doivent faire évoquer la possibilité d'une sporotrichose, d'une leishmaniose, avec dissémination sporotrichoïde ou encore, plus rarement, d'une mycobactériose atypique. Dans ces éventualités, on retrouve souvent la présence d'un chancre d'inoculation et les lésions disséminées se retrouvent sur des trajets lymphatiques. L'image anatomopathologique est celle d'une hypodermite suppurative dans laquelle les colorations spéciales (PAS, Gomori-Grocott, Giemsa et Ziehl) et les cultures permettent l'identification des agents responsables.

Des mycobactéries d'inoculation (*Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*) peuvent survenir sur des sites d'injections sous-cutanées ou intramusculaires ou après mésothérapie [36].

L'aspect anatomopathologique est habituellement celui d'une hypodermite suppurative ; plus rarement on note la présence de structures tuberculoïdes avec ou sans nécrose caséuse.

Les gommages tuberculeuses ou les abcès froids dus à *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium bovis* ou à d'autres mycobactéries (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*) ne se voient guère que dans des contextes d'immunodépression [12]. Les gommages syphilitiques ont disparu. Des localisations hypodermiques de borrelioses à *Borrelia burgdorferi* ont été rapportées.

## Références

- [1] Adame J, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: diagnostic considerations and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 229-234
- [2] Alloway JA, Franks LK. Hydroxychloroquine in the treatment of chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 661-662
- [3] Altomare GF, Capella GL. Paraneoplastic erythema nodosum in a patient with carcinoma of the uterine cervix. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 667-668
- [4] Amblard P, Evant O, Berthod F. Les dermatoses dues au froid. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 873-880
- [5] Atherton DJ. The neo-nate. In : Textbook of dermatology. London : Blackwell Science, 1998 ; chap 14 : 481-486
- [6] Baselga E, Margall N, Barnadas MA, Coll P, De Moragas JM. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum-nodular vasculitis). *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 457-462
- [7] Beacham BE, Cooper PH, Buchanan CS, Weary PE. Equestrian cold panniculitis in women. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1025-1027
- [8] Berman B, Contreas C, Smith B, Leong S, Hornbeck L. Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 359-364
- [9] Bieber T, Vieluf D, Gerstmeier J, Landthaler M. Panniculite nodulaire liquéfiante. *Nouv Dermatol* 1998 ; 7 : 76-77
- [10] Black MM. Panniculitis. *J Cutan Pathol* 1985 ; 12 : 366-380
- [11] Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. In : Textbook of dermatology. London : Blackwell science, 1998 ; Chap 57 : 2403-2429
- [12] Bonnichai W, Suthipinittharm P, Ma Hai Sa Va Riya P. Panniculitis in tuberculosis: a clinico-pathologic study of nodular panniculitis associated with tuberculosis. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 361-363
- [13] Bridges AJ, Graziano FM, Calhoun W, Reizner GT. Hyperpigmentation, neutrophilic alveolitis and erythema nodosum resulting from minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 959-962
- [14] Buchet S, Blanc D, Humbert P, Derancourt C, Arbey-Gindre F, Atallah L et al. La panniculite calcifiante. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 659-666
- [15] Buchsbaum M, Werth V. Erythema nodosum-like nodules associated with vasculitis resulting from mixed cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 493-495
- [16] Capesius-Dupin C, Hornstein OP. Aspects cliniques, histologiques et immunohistochimiques des « hypodermes graves ». *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 88-99
- [17] Carsuzaa F, De Jaureguiberry JP, Marlier S, Morand JJ, Marrot F. Syndrome panniculite-fasciite révélant un lupus érythémateux systémique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 259-261
- [18] Cho KH, Lee DY, Chun HS, Eun HC, Han SK. Erythema induratum with pulmonary tuberculosis: report of three cases. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 143-148
- [19] Commens C, O'Neil P, Walker G. Dermatomyositis associated with multifocal lipodystrophy. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 966-969
- [20] Cox NH, Ramsay B, Dobson C. Woody hands in a patient with pancreatic carcinoma: a variant of cancer associated fasciitis panniculitis syndrome. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 995-998
- [21] Craig AJ, Cualing H, Thomas G, Lamerson C, Smith R. Cytophagic histiocytic panniculitis: a syndrome associated with benign and malignant panniculitis case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 721-736
- [22] Cribier B. Étude immunohistochimique de la vasculite nodulaire. Rôle possible d'une hypersensibilité retardée cellulaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 958-963
- [23] Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 667-672
- [24] Cribier B, Grosshans E. Érythème induré de Bazin : concept et terminologie obsolètes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 937-943
- [25] Dahl PR, Sun P, Cullimore KC. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 413-417
- [26] Danar DA, Kwan TH, Stern RS, Kasdon EJ, Birnbaum PS, Brown RS. Panniculitis in a familial mediterranean fever. *Am J Med* 1987 ; 82 : 829-832
- [27] Day LL, Alterman K. Hemorrhagic panniculitis caused by atheromatous embolization. *Am J Dermatopathol* 1984 ; 6 : 471-478
- [28] De Almeida Prestes C, Winkelmann RK, Su WP. Septal granulomatous panniculitis: comparison of the pathology of erythema nodosum migrans (migratory panniculitis) and chronic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 477-483
- [29] De Las Heras C, Borbujo J, Pizarro A, Casado M. Erythema nodosum caused by kerion of the scalp. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 317-318
- [30] Disdier P, Andrac L, Swiader L, Veit V, Fuzibet JG, Weiller-Merli C et al. Cutaneous panniculitis with relapsing poly-chondritis: two cases. *Dermatology* 1996 ; 193 : 266-268
- [31] Fahrner L, Duvic M. Lupus panniculitis. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 625-626
- [32] Fegueux S, Maslo C, De Truchis P, Matheron S, Coulaud JP. Erythema nodosum in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 113
- [33] Fernandez Del Moral R, Ereno C, Arrinda JM, Alvarez De Mon M. Erythema induratum of Bazin and active renal tuberculosis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 288-290
- [34] Frances C, Boisnic S, Blety O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 266-272
- [35] Fretzin DF, Arias AM. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Dermatol* 1987 ; 4 : 112-122
- [36] Friedel J, Piemont Y, Truchetet F, Cattan E. Mésothérapie et mycobactériose cutanée à *Mycobacterium fortuitum*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 845-849

- [37] Gaillard MC, Bothwell J, Dreyer L. A case of systemic nodular panniculitis associated with M1 (val. 213) Z phenotype of  $\alpha$ 1-protease inhibitor. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 278-280
- [38] Gall Y, Dreno B, Krempf F, Barriere H. Signes cutanés des pancréatites. *Sem Hôp Paris* 1986 ; 62 : 2653-2656
- [39] Geller JD, Su WP. A subtle clue to the histopathologic diagnosis of early  $\alpha$ 1- antitrypsine deficiency panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 241-245
- [40] Gillot TJ, Whallett AJ, Struthers GR, Ilchyshyn A. Concurrent Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis), erythema nodosum and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1997 ; 22 : 54-56
- [41] Gosselin P, Delaporte E, Catteau B, Cotten H, Lecomte-Houcke M, Piette F et al. Lipogranulome sclérosant chez un homme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 682-685
- [42] Grange F, Couilliet D, Krzisch S, Grosshans E, Guillaume JC. Hidradénite plantaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 109-113
- [43] Grosshans E. Panniculite de l'adulte. *Ann Pathol* 1992 ; 12 : 250-254
- [44] Grosshans E. Les hypodermes nodulaires. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. Paris : Masson, 1999 : 307-312
- [45] Hanfield-Jones SE. The clinical spectrum of lipotrophic panniculitis en compas connective tissue panniculitis. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 619-624
- [46] Haxthausen H. Adiponecrosis a frigore. *Br J Dermatol* 1941 ; 53 : 83-89
- [47] Hendrick SJ, Silverman AK, Solomon AR, Headington JD.  $\alpha$ 1-antitrypsine deficiency associated with panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 684-692
- [48] Humbert P, Faivre B, Gibey R, Agache P. Use of anticollagenase properties of doxycycline in treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsine deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 189-194
- [49] Hurt MA, Santa-Cruz DJ. Nodular-cystic fat necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 493-498
- [50] Hutchinson DC. Epidemiology of  $\alpha$ 1-protease inhibitor deficiency. *Eur Respir J* 1990 ; 9 : 245-343
- [51] Hwang ST, Williams ML, McCalmont TH, Frieden IJ. Sweet's syndrome leading to acquired cutis laxa (Marshall's syndrome) in an infant with  $\alpha$ 1-antitrypsine deficiency. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1175-1177
- [52] Imamura S, Yamada M, Yamamoto K. Lipodystrophy centrifugal abdominal infantilis. A follow up study. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 203-209
- [53] Kruse K, Irle U, Uhlig R. Elevated 1, 25 dehydroxy-vitamine D concentrations in infants with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 460-463
- [54] Labeille B. Panniculites de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1992 ; 39 : 419-425
- [55] Labeille B, Fraïtag S, Mardyla E, Denoeux JP, Teillac D, De Prost Y. Adiponécrose multinodulaire disséminée aiguë non récidivante de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 1134-1135
- [56] Leclech C, Truchetet F, Jeandel C, Richard M. Panniculite lupique. *Nouv Dermatol* 1987 ; 6 : 92-93
- [57] Linare S, Barrios M, Conejo-Mir JS, Artola JL. Panniculitis due to  $\alpha$ 1- antitrypsine deficiency induced by cryosurgery. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 552-553
- [58] Lipsker D, Grosshans E. Panniculite histiocyttaire cytophagique. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 1987-1991
- [59] Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 882-888
- [60] Marquart-Elbaz C. Le tissu cellulaire sous-cutané : mythe ou réalité. [thèse], Strasbourg, 1998 : n° 110
- [61] Mathieu E, Fain O, Bon-Marty M, Feton N, Sitbon M, Thomas M. Érythème nouveau et grossesse. *Rev Méd Interne* 1997 ; 18 : 172
- [62] Matsumura Y, Tanabe H, Wada, Ohta K, Oka Moto H, Imamura S. Neutrophilic panniculitis associated with myelodysplastic syndromes. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 142-144
- [63] Matsuo LY. Neoplastic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 361-363
- [64] Matukas T, Reisner RM. Panniculitis possibly Rothmann-Makai type. *Arch Dermatol* 1972 ; 108 : 105-287
- [65] Misselouch I. The fasciitis panniculitis syndrome. Clinical and pathologic features. *Medicine* 1996 ; 75 : 6-16
- [66] Monteroso V, Bujan W, Jaramillo O. Subcutaneous tissue involvement by T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1345-1350
- [67] Montgomery H, O'Leary PA, Barker NW. Nodular vascular diseases of the legs. *JAMA* 1945 ; 128 : 335-341
- [68] Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Rodriguez-Serna M. Lipotrophic semi-circularis: a traumatic panniculitis. Report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 879-881
- [69] Neidenbach PJ, Sahn EE, Helton J. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 305-307
- [70] Norwood-Galloway A, Lebwohl M, Phelps RG, Raucher H. Subcutaneous fat necrosis of the newborn with hypercalcemia. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 435-439
- [71] O'Riordan K, Blei A, Rao MS.  $\alpha$ 1-antitrypsine deficiency associated with panniculitis. *Transplantation* 1996 ; 63 : 480-482
- [72] Ohtake N, Kawamura T, Akiyama C, Furue M, Tamaki K. Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 654-655
- [73] Park YM, Hong JK, Cho SH, Cho BK. Concomitant lichen scrofulosorum and erythema induratum. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 841-843
- [74] Perrot H. Les lipotrophies localisées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 523-527
- [75] Piette F, Colombel JF, Delaporte E. Manifestations dermatologiques des maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 297-306
- [76] Roth DE, Schikler KN, Catten JP. Annular atrophic tissue panniculitis of the ankles. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1152-1156
- [77] Royer P, Schweisguth O, Habib R. L'adiponécrose multinodulaire disséminée aiguë, non récidivante de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1958 ; 24 : 269-273
- [78] Ruiz-Rodriguez R, Winkelmann RK. Erythema nodosum and diverticulitis. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1242-1243
- [79] Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis I. Primary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 975-989
- [80] Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis II. Secondary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1-18
- [81] Sanchez NP, Peters MS, Winkelmann AK. The histopathology of lupus erythematosus profundus. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 673-680
- [82] Schneider JW, Jordaan HF. The histopathologic spectrum of erythema of Bazin. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 323-333
- [83] Schwaber MJ, Zlotogorski A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 251-254
- [84] Shaffer N, Kerdel FA. Nodular vasculitis (erythema induratum): treatment with auranofin. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 426-429
- [85] Sharma BK, Talukdar B, Mathur RP. Weber-Christian disease: an unusual occurrence in a 12 year old child. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 358-359
- [86] Silverman AK, Michels EH, Levine MJ. Post-steroid panniculitis a case report. *Pediatr Dermatol* 1988 ; 5 : 92-93
- [87] Silverman AK, Michels EH, Rasmussen JE. Subcutaneous fat necrosis in an infant occurring after hypothermic cardiac surgery. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 331-336
- [88] Smith KC, Pittelkow MR, Su WP. Panniculitis associated with severe  $\alpha$ 1- antitrypsine deficiency. Treatment and review of the literature. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1655-1656
- [89] Smith KC, Su WP, Pittelkow MR. Clinical and pathological correlations in 96 patients with panniculitis including 15 patients with deficiency  $\alpha$ 1-antitrypsin levels. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1192-1196
- [90] Smith KJ, Skelton HG, Yager J, Angritt P, Wagner K, James WD et al. Cutaneous histopathologic immunohistochemical and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 193-200
- [91] Snow JL, Su WP. Lipomembranous (membranocystic) fat necrosis. Clinico pathologic correlation of 38 cases. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 151-155
- [92] Su WP, Person JR. Morphea profunda. A new concept and a histopathologic study of 23 cases. *Am J Dermatopathol* 1981 ; 3 : 252
- [93] Suss R, Meurer M, Schirren CG, Lubke S, Ruzicka T. Lupus erythematosus profundus Kaposi-Irgang. Lupus erythematosus panniculitis. *Hautarzt* 1994 ; 45 : 38-41
- [94] Suzuki Y, Kuroda K, Kojima T, Fujita M, Iseki T, Shinkai H. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 483-486
- [95] Taieb A, Ball M. Cytostéatonecrose néonatale. Quel est votre diagnostic ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 47-49
- [96] Ter Poorten JC, Hebert AA, Ilkiw R. Cold panniculitis in a neonate. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 383-385
- [97] Umbert IJ, Winkelmann RK. Adult lipophagic atrophic panniculitis. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 291-295
- [98] Van Ut N. Contribution à l'étude de l'érythème nouveau lépreux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 194-196
- [99] Wang CY, Su WP, Kurtin PJ. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 1-8
- [100] Wasik F, Kolodziej T, Jelen M et al. Subcutaneous T-cell lymphoma: report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 ; 10 : 62-66
- [101] Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 123-125
- [102] Weber JC, Gros D, Blaison G, Martin T, Storck D, Pasquali JL. Mastite granulomateuse, érythème nouveau et oligoarthritis. À propos d'une observation. *Rev Méd Interne* 1994 ; 15 : 190-192
- [103] White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 56-62
- [104] Winkelmann RK, Barker SM. Factical traumatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 988-994
- [105] Yen A, Fearneyhough P, Rady P, Tying S, Diven D. Erythema induratum of Bazin as a tuberculid: confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* DNA polymerase chain reaction analysis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 99-101
- [106] Young PC, Cuzzo DW, Seidman AJ, Benson RM, Sav P, James WD et al. Widespread livedo reticularis with painful ulcerations. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 786-788

# Lichen plan et dermatoses lichénoïdes

H Dega  
L Le Cleach

**Résumé.** – Le lichen plan est une dermatose chronique fréquente qui survient préférentiellement chez l'adulte d'âge moyen.

Il se présente dans sa forme typique comme des papules squameuses polygonales violines prurigineuses sur les faces d'extension des membres. L'atteinte de la muqueuse buccale et génitale est fréquemment associée. Histologiquement, on trouve un infiltrat lymphocytaire en bande du derme superficiel associé à une nécrose kératinocytaire des couches basales. Les formes atypiques sont fréquentes.

L'évolution est en général favorable en 6 mois à 1 an. Il existe un faible risque de cancérisation, principalement pour les formes chroniques et érosives buccales.

L'étiologie demeure inconnue, faisant intervenir notamment des mécanismes immunologiques.

Le traitement repose sur les dermocorticoïdes, les rétinoïdes, la PUVAthérapie. La corticothérapie per os, bien que souvent prescrite, reste à évaluer.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Données épidémiologiques

Le lichen plan est une pathologie ubiquitaire sans prédominance ethnique dont la prévalence varie, selon les études, entre 0,9 et 1,2 % de la population générale [6, 84]. Il survient dans deux tiers des cas entre 30 et 60 ans et est rare aux âges extrêmes de la vie [83]. Le *sex ratio* est de 1 ; toutefois, certaines études trouvent une prédominance féminine du lichen plan [6, 12, 15, 16, 87].

On estime que la fréquence des lichens plans familiaux varie de 1 à 10 % des cas [56]. La survenue de lichen plan chez des jumeaux homozygotes suggère une prédisposition génétique de la maladie [36]. Le lichen plan familial se distingue par une survenue précoce, une évolution chronique volontiers émaillée de rechutes et une plus grande sévérité [20, 67].

## Manifestations cliniques

### ATTEINTE CUTANÉE (fig 1) [6, 12, 15, 69]

La lésion élémentaire est une papule ferme, polygonale, brillante, de coloration rouge rosé, devenant violine à mesure que les lésions évoluent. Elle est parcourue en surface par des lignes blanc grisâtre caractéristiques appelées stries de Wickham [80]. La taille des papules est habituellement uniforme chez un même patient, variant de quelques millimètres à un ou plusieurs centimètres. Les lésions peuvent être confluentes, réalisant parfois des placards linéaires ou annulaires, ou dispersées, voire disséminées à l'ensemble du tégument. Des lésions linéaires peuvent apparaître le long de marques de grattage ou sur des cicatrices, réalisant le phénomène de Koebner.



1 Lichen plan cutané : papules polygonales violines (collection professeur Patrice Morel).

Le lichen plan touche toutes les parties du corps ; certaines régions sont préférentiellement atteintes : les faces antérieures des poignets, les lombes et les chevilles. Les chevilles et les crêtes tibiales sont volontiers le siège de lésions hypertrophiques.

Le prurit est quasi constant. Son intensité est variable d'un sujet à l'autre. Les lésions hypertrophiques sont habituellement très prurigineuses.

En cours d'évolution, la papule s'affaisse, puis disparaît habituellement en quelques mois laissant place à une pigmentation résiduelle dont la couleur varie du rose au bleu, voire au noir, et qui peut persister des mois ou des années. Les séquelles dyschromiques surviennent plus volontiers sur les lésions hyperkératosiques et sont plus sévères sur peau pigmentée. De nouvelles papules peuvent apparaître alors que d'autres disparaissent.

Hervé Dega : ancien interne, attaché.

Laurence Le Cleach : Chef de clinique.

Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du maréchal de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.





2 Lichen plan buccal : réseau lichénien blanchâtre (collection professeur Jean Revuz).



3 Lichen plan buccal érosif (collection professeur Patrice Morel).

Les formes vésiculeuses ou bulleuses sont rares, de même que les formes à dispositions linéaires ou zostérisiformes, qui sont l'apanage des cas pédiatriques [12, 70].

#### ATTEINTE MUQUEUSE [6, 12, 15, 65, 69]

On estime que 30 à 77 % des malades ayant un lichen plan cutané ont une atteinte muqueuse associée. Le lichen plan muqueux isolé représente 25 % des cas de lichen plan. Les atteintes muqueuses sont plus rares dans la population noire [6]. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Dans une étude portant sur 570 patients, la proportion de femmes était de 67 % [94]. La muqueuse buccale est le plus souvent touchée, mais toutes les muqueuses peuvent être atteintes : la région génitale, l'anus, le larynx et, de façon exceptionnelle, le conduit auditif externe, la membrane tympanique ou l'œsophage [12, 31, 68, 75, 91].

#### ■ Lichen plan buccal (fig 2, 3) [6, 12, 15, 65]

Le lichen plan buccal regroupe les formes cliniques suivantes : réticulée, la plus fréquente, érosive et atrophique.

##### Lichen plan réticulé

Il se traduit par un réseau blanchâtre siégeant préférentiellement sur la face postéro-inférieure des joues, et, par ordre décroissant de fréquence, sur les gencives, la langue, le palais, les lèvres [46] et le



4 Lichen plan génital annulaire (collection professeur Patrice Morel).



5 Lichen plan génital : réseau lichénien (collection professeur Patrice Morel).

plancher buccal. Les lésions sont typiquement asymptomatiques, bilatérales, mais peuvent être unilatérales. Les lésions récentes forment des pointillés qui confluent en plaques ou en nappes au cours de l'évolution. Sur la langue, les lésions réalisent des plaques fixes blanchâtres souvent légèrement déprimées entourées d'une muqueuse saine. Elles siègent préférentiellement sur les bords libres et la face antérieure de la langue.

##### Lichen plan érosif

Il est douloureux et se caractérise par des zones érosives à limites nettes recouvertes de pseudomembranes, sur un fond érythémateux associé ou non à un réseau lichénien. Il peut siéger n'importe où dans la cavité buccale, mais ses localisations préférentielles sont la face postérieure des joues, la face dorsale et les bords latéraux de la langue, la gencive. Ces formes sont particulièrement rebelles au traitement.

##### Formes atrophiques

Elles s'observent plus volontiers sur la gencive, le dos de la langue où elles s'accompagnent d'une décapitation irréversible. Les patients se plaignent d'une sensibilité accrue aux aliments épicés, d'une irritation liée au brossage des dents.

#### ■ Lichen plan génital (fig 4, 5, 6) [6, 12, 15, 62, 75, 102]

L'atteinte muqueuse génitale est beaucoup plus rare que l'atteinte muqueuse buccale. Elle est évaluée à 20-25 % des hommes ayant un lichen plan cutané.

Sur les versants cutanés (grandes lèvres, prépuce), les lésions sont similaires aux autres localisations cutanées de l'affection avec toutefois une disposition annulaire plus fréquente. Sur les demi-muqueuses et muqueuses (face interne des grandes lèvres, petites lèvres, vestibule, gland), les lésions sont comparables à celles du lichen plan buccal. Les ulcérations sont rares [88].

Chez les femmes, les lésions génitales sont moins fréquentes et quand elles sont présentes, elles sont volontiers associées à une éruption étendue. Elles peuvent aussi survenir isolément ou en association avec une atteinte buccale.



**6** Lichen plan génital érosif (collection professeur Patrice Morel).

Les lésions vulvaires réalisent un spectre clinique allant d'un fin réseau papuleux à une atteinte érosive de sévérité variable. On distingue une forme érosive bénigne et une forme sévère réalisant le syndrome vulvo-vaginal-gingival.

La forme bénigne se manifeste par des érosions de petite taille au sein de lésions leucoplasiques atteignant les petites lèvres, les faces internes des grandes lèvres sans atteinte vestibulaire, vaginale ou gingivale, et est associée à d'autres lésions cutanéophanériennes.

Le syndrome vulvo-vaginal-gingival décrit par Hewitt et Pelisse se caractérise par une triade associant <sup>[42]</sup> :

- une vulvite érythroplasique desquamative associée à des érosions superficielles en nappe sur le vestibule, et parfois un réseau lichénien en périphérie des lésions ;
- une vaginite inflammatoire, desquamative et érosive, associée ou non à une atteinte de l'exocol ;
- une gingivite érythémateuse érosive en nappes, associée ou non à d'autres lésions buccales.

Les lésions occasionnent des douleurs intenses, des brûlures, des leucorrhées hémorragiques, en particulier pendant les rapports sexuels, une dyspareunie. La triade survient de façon synchrone ou différée dans le temps. Les lésions peuvent se compliquer de synéchies des petites lèvres, refermant ainsi l'orifice vestibulaire, de synéchies vaginales, d'atrophie anatomique vulvaire, comparable aux atteintes vulvaires du lichen scléreux <sup>[102]</sup>.

Ce tableau clinique est exceptionnel chez l'homme ; seul un cas d'atteinte génitale érosive balanopréputiale associée à une gingivite desquamative a été rapporté dans la littérature sous le nom de syndrome pénogingival <sup>[24]</sup>.

## Formes cliniques <sup>[6, 12, 15, 69]</sup>

### LICHEN PLAN HYPERTROPHIQUE (fig 7)

Les lésions se développent progressivement au cours d'une poussée subaiguë. Les lésions siègent sur les membres inférieurs, en particulier sur les crêtes tibiales et les chevilles. L'apparition de lésions hypertrophiques prolonge l'évolution de la maladie, parfois pendant plusieurs années. Quand les lésions disparaissent, elles laissent place à une pigmentation cicatricielle résiduelle parfois atrophique. Ces formes doivent être distinguées du lichen simplex chronique et du lichen amyloïde.

### LICHEN PLAN FOLLICULAIRE (fig 8)

Des lésions folliculaires peuvent apparaître au décours d'une poussée typique de lichen plan, sous forme de papules acuminées spinulosiques périlaires. Elles coexistent avec des lésions plus typiques mais sont parfois prédominantes.



**7** Lichen plan hypertrophique (collection professeur Patrice Morel).



**8** Lichen plan folliculaire : papules acuminées (collection professeur Patrice Morel).

Des lésions folliculaires isolées rendent le diagnostic plus difficile. Les lésions folliculaires du cuir chevelu s'accompagnent de squames et entraînent une alopécie cicatricielle. Le cuir chevelu est rarement atteint isolément.

L'histologie cutanée permet de le différencier de la kératose pilaire, la maladie de Darier, une mucinose folliculaire, un lichen scrofulosorum, un lupus érythémateux.

### LICHEN PLAN LINÉAIRE (fig 9)

Des lésions linéaires, secondaires à un phénomène de Koebner sont fréquemment retrouvées. Des lésions isolées sur toute la longueur d'un membre sont rares, bien que plus fréquentes chez l'enfant <sup>[49, 70]</sup>. Des dispositions zostérioriformes sur le tronc ont été décrites. L'histologie est typique de lichen plan et permet de le différencier d'autres dermatoses linéaires telles qu'un lichen striatus, un hamartome linéaire, un psoriasis linéaire.

### LICHEN PLAN ACTINIQUE <sup>[1, 2, 14, 27]</sup>

Les cas rapportés sont originaires du Moyen-Orient, d'Afrique de l'est, du Maghreb ou d'Inde. Une prédominance féminine des lésions est notée pour certains auteurs <sup>[14, 27]</sup>.

Les lésions évoluent par poussées, surtout estivales, apparaissent exclusivement sur les zones photoexposées, en particulier le visage. Trois aspects cliniques ont été décrits : des plaques nummulaires bien limitées avec un centre hyperpigmenté entouré en périphérie d'une zone hypopigmentée, des nappes pigmentées évocatrices de mélasma, et une forme dyschromique plus rare atteignant le cou et la face dorsale des mains <sup>[2]</sup>. Le traitement est basé sur la photoprotection.





9 Lichen plan linéaire (collection professeur Patrice Morel).

### LICHEN PLAN ATROPHIQUE

Les lésions sont en général peu nombreuses. L'atrophie peut être le résultat de l'effacement des lésions annulaires ou de la résolution des lésions hypertrophiques. Les membres inférieurs sont le siège préférentiel de ce type de lésions ; le diagnostic est posé sur l'évolution des lésions, l'existence de lésions actives cutanées ou muqueuses. L'histologie est non spécifique mais permet d'éliminer un lichen scléreux ou une morphee en goutte.

### LICHEN PLAN AIGU

C'est une forme peu fréquente qui se caractérise par des signes généraux (fièvre), une éruption d'emblée diffuse, confluyente et prurigineuse. Les lésions sont polymorphes : papules pseudovésiculeuses, placards urticariens, psoriasiformes, voire bulles. En quelques jours, les signes généraux s'amendent et les papules prennent un aspect typique. Les vésiculobulles correspondent à l'exagération des phénomènes de vacuolisation des cellules basales et des fentes dermoépidermiques. On peut retrouver ce type d'éruption dans les lichens médicamenteux.

### LICHEN PLAN DES PAUMES ET PLANTES

Les lésions palmoplantaires sont papuleuses ou nodulaires, fermes, rugueuses, de couleur jaunâtre, situées préférentiellement en périphérie des paumes ou des plantes. Elles sont disposées en nappe ou sous forme de kératoses ponctuées. Le prurit peut manquer. Les formes ulcérées sont rares, mais d'évolution chronique, volontiers douloureuses et rebelles aux traitements [21]. Les ongles peuvent être progressivement atteints, préférentiellement le gros orteil ; en cas d'atteinte matricielle, la perte de l'ongle est définitive.

Le diagnostic est difficile en cas d'atteinte palmoplantaire isolée. Les diagnostics différentiels comportent la syphilis secondaire, la kératodermie palmoplantaire psoriasique, les verrues, les callosités.

### LICHEN PLAN PIGMENTAIRE [11, 50] (LICHEN PLAN PIGMENTOSA)

C'est un trouble pigmentaire qui survient en Inde ou au Moyen-Orient associé ou non à des papules typiques. L'hyperpigmentation maculeuse intéresse préférentiellement le visage, les membres supérieurs. Les muqueuses et les extrémités palmoplantaires sont épargnées.

### LICHEN PLAN PEMPHIGOÏDE

Il s'agit de l'association d'un lichen plan et d'une pemphigoïde bulleuse.

Les bulles apparaissent sur des lésions lichéniennes mais aussi en peau normale. L'aspect clinique est proche de la pemphigoïde bulleuse.

L'éruption bulleuse survient dans la majorité des cas après celle du lichen, parfois en même temps, et la précède exceptionnellement [19]. Il s'agit le plus souvent de lichen plan aigu et généralisé [95]. Les bulles prédominent aux extrémités et l'état général peut être altéré [26]. L'aspect histologique est celui d'un lichen plan avec décollement dermoépidermique et bulle sous-épidermique comme dans une pemphigoïde bulleuse. L'immunofluorescence directe met en évidence des dépôts linéaires de C3 et/ou d'immunoglobuline G (IgG) à la jonction dermoépidermique en peau saine et en peau lichénienne [26]. Dans plus de 50 % des cas, on trouve des anticorps circulants antimembrane basale qui se fixent sur le versant épidermique sur peau clivée.

D'un point de vue physiopathologique, on suppose que les lésions des cellules basales générées par l'infiltrat lichénien démasquent des déterminants antigéniques ou créent de nouveaux antigènes, induisant la formation d'autoanticorps et l'apparition d'une dermatose pemphigoïde-like [98].

S'agit-il d'une association d'un lichen plan et d'une authentique pemphigoïde bulleuse ou d'une entité autonome ? En



10 Lichen plan annulaire (collection professeur Patrice Morel).

### LICHEN PLAN ANNULAIRE [63] (fig 4, 10)

Une disposition exclusivement annulaire des lésions du lichen plan est rare. Les lésions annulaires résultent soit d'une confluence de papules disposées en anneau, soit de l'évolution centrifuge d'une grande papule avec une bordure active et un centre en voie de guérison. Typiquement, la bordure périphérique est fine, le centre est déprimé et atrophique. Parfois, la bordure est large et le centre de petite taille.

Chez l'homme, les lésions annulaires siègent préférentiellement sur le gland ; elles peuvent être isolées, ou associées à des lésions buccales. Le tableau clinique peut parfois en imposer pour un granulome annulaire.





11 Toxidermie lichénoïde aux sels d’or (collection professeur Patrice Morel).

immunomicroscopie électronique, les produits de la réaction immune siègent au niveau de la lamina lucida, comme l’antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse. En revanche, l’immunoblot trouve des résultats divergents avec dans deux cas la détection de l’antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (230 kDa) [55, 72] et, dans deux autres cas, la détection de l’antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse (180 kDa) et un antigène de 200 kDa [26].

Deux cas de lichen plan pemphigoïde induits par la prise d’inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine ont été rapportés [34, 71].

Le traitement repose sur la corticothérapie, comme pour la pemphigoïde bulleuse.

PARTICULARITÉS DU LICHEN PLAN  
CHEZ L’ENFANT [20, 49, 67, 70]

Le lichen plan de l’enfant est rare. Moins de 2 % des cas de lichen sont diagnostiqués avant 20 ans. Le *sex ratio* est de 1, comme chez l’adulte. Les cas familiaux surviennent chez le grand enfant et l’adolescent. Quelques particularités sémiologiques sont à noter : une prédominance chez les enfants à peau pigmentée, une disposition linéaire suivant les lignes de Blaschko et des formes vésiculobulleuses plus fréquentes, une atteinte muqueuse plus rare estimée entre 6 et 25 % des cas contre 75 % chez l’adulte. L’évolution est identique à celle de l’adulte. Des cas ont été rapportés après vaccination contre l’hépatite B, faisant discuter le rôle de la stimulation antigénique dans l’induction de la réaction lymphocytaire cytotoxique.

LICHEN MÉDICAMENTEUX (fig 11)

De nombreux médicaments sont responsables de lichen médicamenteux ; les principaux sont figurés dans le tableau I [41, 53, 100]. D’authentiques dermites de contact lichénoïdes ont aussi été rapportées après utilisation de topiques (tableau II). Les tests épicutanés reproduisent une réaction lichénoïde ou eczématiforme [41].

Le délai d’apparition de l’éruption par rapport à l’introduction du médicament incriminé varie de 1 semaine à quelques mois, et dépend du médicament [41]. Pour la D-pénicillamine, le temps de latence varie de 2 mois à 3 ans ; pour les bêtabloquants, il est de 1 an ; pour les inhibiteurs de l’enzyme de conversion, il varie de 3 à 6 mois. Une prise antérieure du médicament responsable de l’éruption raccourcit la période de latence.

Cliniquement, l’éruption ressemble au lichen plan idiopathique. On peut toutefois individualiser quelques particularités propres au

Tableau I. – Médicaments responsables de lichen médicamenteux [41, 53, 100].	
Antihypertenseurs :	β-bloquants labétalol practolol propranolol Inhibiteurs de l’enzyme de conversion captopril énalapril Inhibiteurs calciques cinnarizine flunarizine nifédipine Diurétiques chlorothiazide hydrochlorothiazide furosémide spironolactone Autres méthylropa
Anti-infectieux	Antituberculeux éthambutol isoniazide acide para-amino-salicylique streptomycine Autres dapsons déméclocycline griséofulvine kétoconazole lévamisole tétracycline
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	acide acétylsalicylique flurbiprofène ibuprofène indométacine naproxène chloroquine pyriméthamine quinacrine quinidine quinine
Antimalariques	carbamazépine lévomépromazine lorazépam méthopromazine chlorpropamide metformine tolazamide tolbutamide hydroxyurée 5 fluoro-uracil
Psychotropes/neuroleptiques	arsenic bismuth mercure
Hypoglycémiants	
Antimitotiques	
Métaux lourds	
Sels d’or	
Autres	allopurinol D-pénicillamine mercaptopyrionylglycine probenécide produit de contraste iodé trihexyphénidyle

lichen médicamenteux : des lésions psoriasiformes ou eczématiformes peuvent coexister, les stries de Wickham peuvent manquer, les lésions sont volontiers photodistribuées symétriquement sur les avant-bras et les extrémités. L’atteinte muqueuse serait moins fréquente que dans le lichen plan. Au plan histologique, toutes les caractéristiques du lichen plan idiopathique peuvent être retrouvées dans les lichens médicamenteux.

La régression des lésions survient dans un délai variable après l’arrêt du médicament imputable. Elle dépend du médicament et de l’étendue des lésions initiales. Pour certains bêtabloquants, les lésions peuvent régresser en 1 mois alors que pour les sels d’or, le délai peut être supérieur à 1 an. Des régressions peuvent aussi survenir en cas de poursuite du médicament responsable, ou bien

Tableau II. – Médicaments inducteurs de lichen médicamenteux de contact <sup>[41]</sup>.

Amalgames dentaires contenant du mercure
Aminosides topiques
Réactifs de films de développement
4-amino-N-diéthyl-analine sulfate (TTS)
CD-2, CD-3
p-isopropylamino-diphénylamine (IPPD)
p-phénylènediamine (PPDA)

évoluer par poussées intermittentes <sup>[41]</sup>. Enfin, un cas d'autonomisation d'un lichen médicamenteux induit par les sels d'or a été rapporté <sup>[4]</sup>.

Diagnostic différentiel <sup>[6, 12, 15]</sup>

En cas de lésions typiques, le diagnostic ne se discute qu'avec les éruptions lichénoïdes médicamenteuses.

En cas de lésions moins typiques, le lichen plan cutané peut être confondu avec des verrues planes, une éruption eczématiforme lichénifiée, un pityriasis rosé de Gibert, une lichénification et d'autres dermatoses lichénoïdes telles que le lichen amyloïde papuleux. Les lichens plans sans prurit, en particulier avec atteinte génitale, doivent être différenciés de la syphilis secondaire. L'érythema dyschromicum perstans est désormais considéré comme une variante maculeuse du lichen plan pigmentaire.

Les formes linéaires peuvent faire discuter d'autres dermatoses linéaires comme le lichen striatus, l'hamartome épidermique inflammatoire, le psoriasis linéaire, la porokératose de Mibelli.

Devant un lichen plan érosif génital, on peut évoquer comme autres diagnostics, une dermatose bulleuse auto-immune (pemphigoïde cicatricielle, pemphigus profond), un lichen scléreux, une néoplasie intraépithéliale, une balanite ou vulvite plasmocytaire de Zoon, un lupus érythémateux. La biopsie cutanée et l'immunofluorescence directe sont alors indispensables au diagnostic.

En cas d'atteinte muqueuse isolée, peuvent se discuter une leucoplasie, une gingivite tartrique, une candidose chronique, un *white sponge naevus*.

Complications <sup>[6, 12, 15]</sup>

ALOPÉCIE

L'alopécie est rare au cours du lichen plan. Lorsqu'elle survient, elle est irréversible. Elle résulte de la destruction du follicule pileux par l'infiltrat inflammatoire, laissant place à une alopécie cicatricielle en petites plaques. Les papules typiques sont rarement visibles sur le cuir chevelu, leur présence sur la peau associée à une alopécie cicatricielle oriente le diagnostic. L'alopécie cicatricielle peut continuer d'évoluer pour son propre compte après que les lésions cutanées ont cicatrisé. L'évolution ultime est la pseudopelade de Brocq.

Le syndrome de Lassueur-Graham-Little associe une atteinte du cuir chevelu, un lichen spinulosique, une chute des poils axillaires et pubiens.

Une forme particulière de lichen plan pileux a été récemment individualisée chez des femmes postménopausiques d'âge moyen 70 ans : l'alopécie frontale fibrosante postménopausique <sup>[68]</sup>. Elle se caractérise par une alopécie cicatricielle frontotemporale en couronne, une hyperkératose folliculaire et un érythème périfolliculaire à la lisière du cuir chevelu en période évolutive, une dépilation des sourcils quasi constante, en l'absence de signe clinique de lichen plan dans d'autres localisations. L'aspect histologique est celui d'un lichen plan pileux avec évolution cicatricielle fibrosante. L'évolution est lente et progressive sur des années. Cette forme clinique est rebelle aux traitements habituels.



12 Lichen plan unguéal érosif avec pterygion (collection professeur Patrice Morel).

ATTEINTE UNGUÉALE (fig 12) <sup>[8, 85]</sup>

Les ongles sont touchés dans 1 à 10 % des cas. L'atteinte unguéale survient en règle en association avec un lichen plan sévère et diffus. Elle est rarement isolée.

Les atteintes sont habituellement mineures et comportent un amincissement de la tablette unguéale s'étendant progressivement avec la croissance de l'ongle, et entraînant une exagération des lignes longitudinales et des dépressions linéaires de la tablette. D'autres modifications peuvent s'observer : hyperpigmentation, mélanonychie, hyperkératose sous-unguéale, onycholyse. La repousse peut être partielle ou absente avec formation d'un pterygion unguis en cas d'atteinte matricielle. Les gros orteils sont préférentiellement touchés. En cas de lichen plan érosif plantaire, il existe aussi une atteinte unguéale sévère et définitive.

Le syndrome de dystrophie des 20 ongles n'est plus considéré comme lié au lichen plan.

LICHEN PLAN ET CANCER <sup>[18, 30, 47, 51, 79, 93, 94, 105, 107]</sup>

C'est une éventualité rare. Le risque de transformation maligne d'un lichen plan dépend du site anatomique considéré.

En cas de lichen plan buccal, le risque est évalué entre 0,4 et 5,6 %. Les carcinomes épidermoïdes surviennent dans 40 à 60 % des cas sur des formes érosives d'évolution chronique et atrophiante.

Le développement d'un carcinome sur des lésions génitales préexistantes est exceptionnel. Les cas rapportés peuvent faire discuter des carcinomes vulvaires survenant sur un lichen scléreux. En effet, les signes caractéristiques de lichen scléreux (sclérohyalinose en bande du derme superficiel) peuvent être modifiés par l'installation secondaire du carcinome invasif et en imposer pour un lichen plan <sup>[101]</sup>.

Moins de 30 cas de carcinomes cutanés sur lichen plan préexistant ont été rapportés. Ils surviennent, dans la majorité des cas, sur des lésions hypertrophiques et, dans une moindre proportion, sur des lésions érosives chroniques. Dans trois cas, il s'agissait de carcinome verruqueux. Dans 50 % des cas, on trouve une exposition à des facteurs carcinogènes (arsenic, radiation ionisante).

Pronostic <sup>[3, 45, 83, 84, 87, 94]</sup>

Dans la plupart des cas, le début est insidieux et le malade ne vient consulter qu'après quelques mois d'évolution. De rares cas guérissent en quelques semaines. En l'absence de traitement, les lésions régressent en 9 mois dans 50 % des cas et, dans 85 % des cas, les lésions disparaissent en 18 mois. L'évolution est volontiers chronique en cas de lichen hypertrophique, de lichen annulaire, et en cas d'atteinte muqueuse associée.

Sous traitement le prurit disparaît d'abord, puis la papule s'affaisse et laisse place à une pigmentation résiduelle. Les lésions hypertrophiques ont une évolution prolongée qui peut s'étendre sur des mois ou des années

Les lésions muqueuses ont une évolution plus chronique que les lésions cutanées. Elles peuvent persister des années après que les lésions cutanées ont disparu. Les rémissions spontanées sont peu fréquentes et surviennent dans 3 à 17 % des cas. Les formes atrophiques et érosives de lichen régressent moins que les formes réticulées. L'évolution est émaillée de poussées, se traduisant cliniquement par un érythème entre les mailles du réseau, et de périodes de quiescence, où l'érythème disparaît.

Des rechutes surviennent dans 20 % des cas.

### **Histologie** (fig 13) [6, 12, 15, 69, 73, 96]

La papule typique de lichen plan correspond à une atteinte dermoépidermique, associant une hyperkératose orthokératosique, une hypergranulose (correspondant cliniquement à la strie de Wickham), une hyperacanthose, surmontant de larges papilles en coupes ou en dôme. La dégénérescence vacuolaire de la couche basale de l'épithélium, traduite par la présence de corps cytoïdes associés à une incontinence pigmentaire, est caractéristique. Les corps cytoïdes ou corps hyalins de Civatte sont des inclusions éosinophiles, composées d'agrégats de filaments de kératine, provenant de kératinocytes apoptotiques. Leur présence en grand nombre ou regroupés en amas est évocatrice de lichen plan.

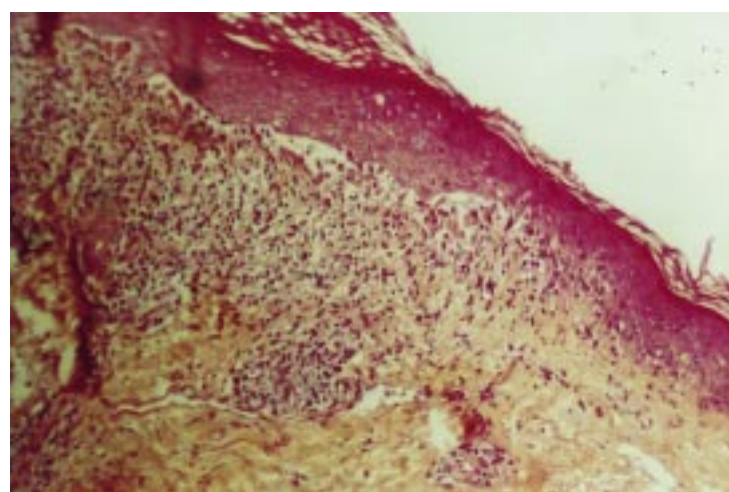
Un infiltrat lymphohistiocytaire en bande du derme superficiel vient au contact de la basale qu'il pénètre par places, avec un certain degré de spongieuse. L'infiltrat est parfois séparé de l'épiderme par une déhiscence dermoépidermique, ébauche de bulle.

Dans les lésions en voie de guérison, l'hyperkératose persiste alors que l'acanthose régresse laissant un épiderme horizontalisé avec des zones d'atrophie ; l'infiltrat dermique est moins marqué.

Dans le lichen plan pilaire au stade de début, l'infiltrat engaine le follicule pileux, le follicule est dilaté et obstrué par la kératine. L'épithélium interfolliculaire adjacent peut être le siège d'un infiltrat lichénoïde typique. De même, il existe une dégénérescence des cellules basales, des corps cytoïdes et une incontinence pigmentaire. Dans les lésions évoluées, le follicule est détruit et remplacé par une cicatrice fibreuse orientée verticalement, rappelant les lésions de la pseudopelade de Brocq.

Dans le lichen plan actinique, la bordure annulaire a les caractéristiques typiques de lichen. Au centre de la lésion, l'épithélium est atrophique, aminci et horizontalisé, l'infiltrat lymphohistiocytaire est présent.

Dans le lichen plan hypertrophique, l'hyperkératose et l'acanthose sont plus marquées et peuvent réaliser un aspect d'hyperplasie pseudoépithéliomateuse. L'infiltrat peut partiellement épargner le derme papillaire.



**13** Histologie : infiltrat lymphocytaire du derme superficiel avec émiettement de la membrane basale (collection professeur Jean Revuz).

Les lésions vésiculobulleuses sont de siège sous-épidermique ; elles sont dues à l'œdème dermique et une atteinte de la membrane basale compliquant la dégénérescence des cellules basales.

Les atteintes orales montrent en général les mêmes caractéristiques, avec parfois cependant un certain degré de parakératose. Contrairement aux lésions cutanées, l'épithélium peut être aminci. La membrane basale peut être épaissie par le dépôt d'un matériel amorphe éosinophile riche en fibrine. L'infiltrat contient, en plus du contingent lymphohistiocytaire, des plasmocytes.

L'examen en immunofluorescence directe est un outil diagnostique intéressant. Les corps cytoïdes prennent une fluorescence non spécifique, d'aspect globuleux, au sommet des papilles dermiques avec des antisérums dirigés principalement contre les IgM, mais aussi contre les IgG, IgA et le C3. Un dépôt linéaire de fibrine à la jonction dermoépidermique est habituel.

On a pu mettre en évidence un antigène spécifique du lichen plan au sein des cellules du stratum granulosum et du stratum spinosum par technique d'immunofluorescence indirecte sur le sérum de patients en utilisant comme substrat de la peau lésée [96]. La signification pathogénique de cet antigène est pour l'instant inconnue.

La recherche d'anticorps circulants dirigés contre la membrane basale par immunofluorescence indirecte est négative.

### **Physiopathologie**

Le ou les mécanismes exacts conduisant à l'apparition du lichen plan ne sont toujours pas élucidés. Toutefois, de nombreuses études plaident en faveur d'un mécanisme immunologique.

#### **ASSOCIATION À DES ALLÈLES HLA**

Les nombreuses études recherchant un lien entre des allèles HLA (*human leukocyte antigen*) et le lichen plan cutané et/ou muqueux ont donné lieu à des résultats contradictoires.

Une association significative a été retrouvée avec HLA-A 3, 5, 28, HLA-B 16, w35, 27, 51, w57, HLA-DR1, 2, 3, w9, 9, et HLA-DQw1 et le lichen plan [77]. Ces études ont été menées sur des populations différentes par leur origine et les manifestations cliniques. Aucune de ces associations n'a été confirmée par plusieurs études. Une étude plus récente montre une association avec DRB1\*0101 chez des patients d'origine sardenaïse [17].

#### **RÔLE DES LYMPHOCYTES T**

Les différentes études d'immunomarquage de l'infiltrat dermoépidermique ont montré qu'il était constitué majoritairement de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, les lymphocytes B et les cellules NK (*natural killer*) étant peu nombreux [104]. Le pourcentage de lymphocytes TCD8<sup>+</sup> est plus important dans l'épiderme et la partie superficielle de la lamina propria [54]. Les marqueurs d'activations lymphocytaires tels que HLA-DR (complexe majeur d'histocompatibilité [CMH] classe II) sont plus fréquemment retrouvés sur les lymphocytes adjacents aux cellules épithéliales basales lésées [54]. Ces lymphocytes TCD8<sup>+</sup> sont de phénotype mémoire et expriment majoritairement un TCR de type αβ [104]. Les lymphocytes issus de l'infiltrat du lichen plan produisent des quantités plus importantes d'interleukine 6 (IL6) et de *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) comparés aux lymphocytes périphériques [106]. Des défauts de prolifération et de production de cytokines après stimulation par des mitogènes des lymphocytes sanguins (PBL) ont été trouvés chez certains sujets atteints de lichen plan [52].

L'apparition de lésions de lichen dans un modèle murin après injection intradermique de cellules autoréactives d'une part, et la présence de lésions lichénoïdes au cours de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique d'autre part, sont des arguments supplémentaires qui plaident en faveur du rôle de cet infiltrat lymphocytaire T dans la genèse des lésions de lichen [5, 82].



L'augmentation précoce du nombre de cellules de Langerhans dans les lésions débutantes de lichen suggère que ces cellules jouent un rôle dans la présentation initiale du ou des antigènes cibles au lymphocyte T.

L'expression des antigènes CMH de classe II et la molécule d'adhésion ICAM-1 sont augmentées sur les kératinocytes [95]. L'expression de LFA-1, le ligand d'ICAM-1 est parallèlement augmentée sur les lymphocytes au sein des lésions. Ces résultats suggèrent un rôle actif des kératinocytes. L'augmentation d'expression de ces molécules est probablement responsable de l'accumulation (ICAM-1) et de l'activation (CMH classe II) des lymphocytes T.

Un rôle de l'immunité humorale n'a jamais été clairement établi. En effet, aucune étude n'a pu mettre en évidence une modification significative et reproductible du taux des sous-classes d'immunoglobulines chez les malades atteints de lichen plan. De même, le site des dépôts et le type d'immunoglobuline révélés par les immunofluorescences directes sont variables selon les études.

En conclusion, s'il est probable qu'une réaction immunitaire prenne une part importante dans la genèse du lichen plan, la cible de cette réaction reste à déterminer.

## Lichen plan et maladies associées

De nombreuses associations ont été rapportées entre le lichen plan et des maladies auto-immunes ou inflammatoires telles que la dermatomyosite, la dermatite herpétiforme, la thyroïdite d'Hashimoto, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie en plaques, la sclérodermie systémique, la myasthénie, le pemphigus superficiel et profond, le thymome, le vitiligo, le lupus érythémateux, les colites ulcérées [15]. Il est probable que ces associations soient fortuites. L'augmentation supposée de la prévalence du diabète chez les malades atteints de lichen plan n'a pas été confirmée [65, 101].

La prévalence accrue des hépatopathies chez les malades atteints de lichen plan est, elle aussi, sujette à controverse. Des associations avec la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite chronique active, la cholangite sclérosante primitive, la maladie de Wilson, l'hémochromatose, le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine ont été rapportées [78]. Les formes érosives de lichen plan seraient plus fréquemment associées aux hépatopathies [15]. L'association la plus pertinente est avec l'hépatite chronique active, dont la prévalence varie de 3,1 à 11,3 %. La frontière entre l'hépatite chronique active auto-immune et l'hépatite active postvirale est difficile à tracer et rend problématique l'identification de la nature des hépatopathies associées au lichen [78].

La prévalence du portage chronique de l'antigène HBs chez 577 malades italiens atteints de lichen plan est deux fois supérieure à celle des 1 008 sujets contrôles [39]. Une quinzaine d'observations de lichen plan après vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées [70]. Ces données suggèrent un lien entre VHB et lichen sans pour autant le prouver.

Les données sont contradictoires en ce qui concerne le lien entre virus de l'hépatite C (VHC) et lichen. La prévalence de l'infection à VHC chez les malades atteints de lichen plan varie de 3,8 à 37 % selon les études [9, 23, 29, 35, 78, 86, 99]. Deux études cas-témoins françaises ne trouvent pas d'augmentation significative de la prévalence de l'infection à VHC chez les malades atteints de lichen par rapport à des groupes témoins de malades suivis en dermatologie (4,9 vs 4,5 % ; 3,8 vs 2,6 %) [23, 29]. La prévalence globale de l'infection à VHC dans ces différents groupes est toutefois supérieure à celle de la population générale, qui est estimée à 1 %. L'augmentation de la prévalence de l'infection à VHC chez les malades atteints de lichen est observée préférentiellement dans les pays de plus forte prévalence de l'infection à VHC, tels que les pays d'Europe du Sud [29]. Certains auteurs rapportent une association significative entre lichen plan érosif et infection à VHC [86], association non confirmée par d'autres auteurs [29]. Il n'a pas été trouvé de corrélation entre le génotype du VHC et l'apparition du lichen plan [44, 74].

## Traitement

Peu d'études randomisées sont disponibles concernant le traitement du lichen, que ce soit dans la forme cutanée ou muqueuse. L'évolution naturelle de la maladie étant marquée par des rémissions spontanées, l'efficacité de ces différents traitements est difficile à évaluer.

### LICHEN MUQUEUX

La corticothérapie locale a été évaluée sous forme d'aérosols, d'injection intralésionnelle ou de topiques sous occlusion [22]. Tous ces traitements permettent l'obtention d'une rémission dans 50 à 70 % des cas [64]. Toutefois, le pourcentage de récurrences est élevé à l'arrêt du traitement. Aucune étude n'a démontré l'efficacité de la corticothérapie par voie générale.

Deux études comparant l'activité de l'acitrétine 0,1 % topique contre placebo montrent une amélioration significative des lésions buccales dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. L'isotrétinoïne gel à 0,1 % s'est avéré efficace dans deux études contre placebo dans les lésions buccales et génitales [40]. La PUVAthérapie endobuccale a montré des résultats encourageants et durables dans le lichen buccal au cours d'une étude randomisée [38]. Toutefois, ce traitement reste peu disponible en France. La ciclosporine topique est plus efficace qu'un placebo à la dose de 1 500 mg/j en trois rinçages quotidiens. Une autre étude randomisée a en revanche montré que ce traitement n'était pas supérieur à la corticothérapie locale [92].

### LICHEN CUTANÉ

L'efficacité de la corticothérapie, que ce soit sous forme locale ou générale, n'a jamais été démontrée. Une étude randomisée comparant l'acitrétine (Soriatane®) à la dose de 30 mg/j à un placebo pendant 8 semaines a montré une amélioration significative dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (64 vs 13 %) [60]. Aucune étude randomisée concernant la ciclosporine par voie générale n'est disponible. Toutefois, la rapidité de rémission sous ciclosporine à des doses allant de 1 à 6 mg/kg/j dans les cas rapportés chez des malades présentant des lichens plans cutanés résistants à différentes thérapeutiques, plaide pour une probable efficacité de ce traitement [22]. Enfin, une étude contrôlée concernant la PUVAthérapie et une étude sur un grand nombre de malades concernant la balnéoPUVAthérapie montrent une efficacité de ces deux formes d'UVAthérapie [66]. Toutefois, le taux de récurrences après balnéothérapie est important.

D'autres traitements, tels que la griséofulvine [89, 90], la dapsone [58], l'hydroxychloroquine [32], le métronidazole [103], la phénytoïne [13], l'azathioprine [61], le cyclophosphamide [22], le thalidomide [28], l'enoxaparine [43], ont été proposés dans le cadre d'études ouvertes ou de cas anecdotiques. Les résultats sont trop fragmentaires pour avoir une preuve certaine de leur efficacité.

En tenant compte des seules études contrôlées et en intégrant le rapport bénéfice, coût-risque, Cribier et al proposent les indications thérapeutiques suivantes [22].

Pour le lichen plan buccal :

- première intention : corticothérapie locale (fluocinonide ou acétonide de fluocinolone) ;
- deuxième intention : rétinoïdes locaux (acide rétinoïque 0,1 %, isotrétinoïne 0,1 %) ;
- troisième intention : PUVAthérapie buccale (avec matériel adapté), acitrétine, ciclosporine locale (à réserver aux cas érosifs résistants en raison du coût élevé).

Pour le lichen plan cutané :

- première intention : PUVAthérapie ;
- deuxième intention : acitrétine (deuxième intention en raison des contraintes d'administration).

La corticothérapie n'a pas en sa faveur d'études contrôlées établissant l'efficacité et, par conséquent, la validité de ce choix thérapeutique.

## Dermatoses lichénoïdes

Ces maladies, bien que partageant certains aspects cliniques et/ou histologiques avec le lichen plan, sont des entités autonomes.

### LICHEN NITIDUS [7, 10, 59]

Le lichen nitidus est une dermatose chronique rare décrite initialement par Pinkus en 1907 [76]. L'affection touche préférentiellement les enfants et les adultes jeunes. Toutes les races et les deux sexes peuvent être atteints. L'éruption est constituée de multiples micropapules couleur chair, brillantes, étendues, localisées sur l'abdomen, les membres et la région génitale. L'éruption est en général asymptomatique, parfois discrètement prurigineuse. Les atteintes muqueuses, unguéales et palmoplantaires sont rares. L'histologie montre un épiderme parakératosique, un amincissement de la couche granuleuse, une atrophie épidermique, une dégénérescence des cellules basales, un infiltrat lymphohistiocytaire et épithélioïde localisé dans le derme papillaire, entouré bilatéralement par des papilles allongées, un œdème dermique, une prolifération endothéliale. L'infiltrat épithélioïde, la parakératose et l'aspect des papilles permettent de différencier le lichen nitidus du lichen plan.

L'évolution est imprévisible, des rémissions spontanées sont possibles. L'évaluation des traitements est rendue impossible en raison de la discrétion des symptômes, de la faible incidence de la maladie et de son évolution imprévisible. Divers traitements tels que les dermocorticoïdes, la corticothérapie générale, la PUVAthérapie, les rétinoïdes et l'astémizole, ont été essayés avec des résultats encourageants.

### MANIFESTATIONS CUTANÉES DE LA RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

La GVH regroupe l'ensemble des manifestations inflammatoires et/ou fibrosantes qui surviennent dans les suites d'une transplantation d'un organe contenant des cellules lymphoïdes. Elle est liée à l'activation des cellules T contenues dans le greffon contre les antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité du receveur. Les cibles principales sont les kératinocytes de la basale épidermique, les cellules glandulaires de l'intestin, les cellules des canalicules biliaires du foie [37].

Chez l'homme, la GVH évolue en deux phases : une phase aiguë précoce, qui survient dans les 3 premiers mois qui suivent la greffe, marquée essentiellement par des phénomènes cytotoxiques au niveau des tissus cibles, et une phase chronique, qui comprend toutes les manifestations qui surviennent après les 3 premiers mois, où des phénomènes d'activation fibroblastique, avec apparition de fibrose, sclérose, et des phénomènes d'auto-immunité se surajoutent aux réactions cytotoxiques.

À la phase aiguë, les manifestations cutanées surviennent habituellement entre le 7<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour. La précocité de l'atteinte serait un signe de mauvais pronostic. La fréquence de survenue chez des adultes recevant une greffe de moelle osseuse génotypiquement HLA identique est de 35 %. Elle débute par un exanthème maculopapuleux. La topographie initiale de l'éruption, touchant les joues, la face latérale du cou et les extrémités palmoplantaires, a valeur d'orientation. L'atteinte muqueuse associée est peu spécifique et peut correspondre à une mucite induite par la chimiothérapie [5].

La sévérité de l'atteinte est classée en quatre degrés de gravité

croissante allant de l'exanthème maculopapuleux localisé à la nécrolyse épidermique toxique.

Histologiquement, il coexiste un infiltrat lymphocytaire du derme superficiel à prédominance périvasculaire, une vacuolisation des cellules épidermiques basales avec nécrose de certaines d'entre elles au contact de lymphocytes infiltrant la couche basale, réalisant l'image de satellite *cell necrosis*, caractéristique de la GVH. On peut aussi trouver un certain degré de spongiose. Le follicule pileux est une cible privilégiée de la GVH aiguë. L'infiltrat lymphocytaire est composé de lymphocytes T, soit de type CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> en nombre égal, soit composé majoritairement d'un de ces deux sous-types. Les lésions histologiques sont classées en quatre grades de gravité croissante, le grade I correspondant à une vacuolisation des cellules basales, le grade IV à une nécrose de l'épiderme avec un clivage complet du derme.

Le pronostic est corrélé aux critères de gravité clinique, au degré d'atteinte de l'organe cible, et au nombre d'organes atteints. La mortalité est de l'ordre de 20 % [37].

La phase chronique de la GVH débute après un délai de 4 mois en moyenne. Elle apparaît soit dans la continuité d'une forme aiguë dans un tiers des cas, soit après un intervalle libre sans symptômes chez un malade ayant eu antérieurement une GVH aiguë dans un autre tiers des cas, et soit de novo dans un dernier tiers des cas. L'incidence de la GVH chronique après transplantation médullaire allogénique est de 44 % [37].

La peau et les muqueuses sont atteintes dans 90 à 100 % des GVH chroniques [48]. Les manifestations cutanées sont de type lichéniennes ou sclérodermiformes. Elles peuvent débuter spontanément ou être déclenchées par une irradiation aux rayons ultraviolets (UV), un traumatisme physique, un zona ou une infection à *Borrelia* [5].

L'éruption de la GVH chronique dans la forme lichénienne ressemble au lichen plan. La région périorbitaire, les oreilles, les paumes et les plantes sont les sites préférentiellement atteints. L'atteinte muqueuse ne présente pas de particularité par rapport à celle du lichen plan. La sévérité de l'atteinte muqueuse reflète la sévérité de l'atteinte systémique. L'association d'un syndrome sec de Gougerot-Sjögren oral et oculaire est constamment présente. L'importance de l'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires est aussi un indicateur de sévérité de la GVH chronique [5].

Dans les formes plus tardives apparaissent des lésions sclérodermiformes, localisées ou diffuses. De rares cas de fasciites ont aussi été rapportés [5].

L'aspect histologique de la forme lichénoïde de la GVH chronique ressemble à celui du lichen plan idiopathique. Dans les phases tardives sclérodermiformes, on note une atrophie épidermique, une destruction des annexes, une horizontalisation de la membrane basale et une fibrose collagène superficielle.

Les atteintes extracutanées comprennent des kératoconjonctivites sèches, des atteintes hépatiques ressemblant à la cirrhose biliaire primitive, des diarrhées avec ou sans malabsorption, des bronchiolites oblitérantes, des polymyosites ou des neuropathies périphériques [5].

Une fois les lésions de GVH chronique installées, la survie à 5 ans varie de 20 à 70 %. La survie actuarielle à 10 ans est de 42 % [33].

Le traitement préventif repose principalement sur l'association ciclosporine A et méthotrexate. Cette association réduit l'incidence de la GVH aiguë de 15 à 40 %, mais ne modifie pas l'incidence de la GVH chronique. D'autres traitements ont été proposés tels que l'irradiation lymphoïde totale, l'administration de bolus de méthylprednisolone, la triple association ciclosporine A, méthotrexate, glucocorticoïdes.

Les traitements curatifs de première ligne sont les suivants :

- en cas de GVH aiguë, corticothérapie à forte dose (1 à 3 mg/kg/j) ;
- en cas de GVH chronique, association corticoïdes (1 mg/kg/j) et ciclosporine A.

Les traitements curatifs de deuxième ligne font appel à différents protocoles d'associations d'immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine A, cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine, anticorps monoclonaux anti-T, anticorps antirécepteur à l'IL2, anti-

TNF $\alpha$  [*tumour necrosis factor*], ou des antagonistes au récepteur de l'IL1).

### KÉRATOSE LICHÉNOÏDE STRIÉE [12, 25, 81]

C'est une dermatose rare formée de papules cornées kératosiques, non prurigineuses, à disposition linéaire, touchant principalement les mains et les pieds. Aux lésions lichénoïdes des membres s'associe une dermatose faciale d'allure séborrhéique. L'éruption peut débuter dans l'enfance. L'évolution est chronique, rebelle aux traitements. Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec la photothérapie et les rétinoïdes.

## Références

- [1] Albers SE, Glass LF, Fenske NA. Lichen planus subtropicus: direct immunofluorescence findings and therapeutic response to hydroxychloroquine. *Int J Dermatol* 1994; 33: 645-647
- [2] Aloï F, Solaroli C, Giovannini E. Actinic lichen planus simulating melasma. *Dermatology* 1997; 195: 69-70
- [3] Altman J, Perry HO. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol* 1961; 84: 179-191
- [4] Alzieu PH, Amorì JC, Bureau B, Remond L, Milpied B, Stalder JF et al. Toxidermie lichénoïde induite par les sels d'or; autonomisation d'une éruption. *Ann Dermatol Venerol* 1994; 121: 798-801
- [5] Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134: 602-612
- [6] Arndt KA. Lichen planus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 1134-1144
- [7] Arndt KA. Lichen nitidus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 1144-1148
- [8] Baran R, Jancovici E, Sayag J. Longitudinal melanonychia in lichen planus. *Br J Dermatol* 1985; 113: 369-370
- [9] Bellman B, Reddy R, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C. *Lancet* 1995; 346: 1234
- [10] Bettoli V, DePadova MP, Corazzo M, Virgili A. Generalized lichen nitidus with oral and nail involvement in a child. *Dermatology* 1997; 194: 367-369
- [11] Bhutani LK, Bedi TR, Pandi RK. Lichen planus pigmentosus. *Dermatologica* 1974; 149: 43-50
- [12] Black MM. Lichen planus and lichenoid eruptions. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ, Champion RH, Burton JL eds. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 1986: 1665-1685
- [13] Bogaert H, Sanchez E. Lichen planus: treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. *Int J Dermatol* 1990; 29: 157-158
- [14] Bouassida S, Boudaya S, Turki H, Gueriani H, Zahaf A. Lichen plan actinique: 32 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125: 408-413
- [15] Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619
- [16] Calnan CD, Meara RH. Saint John's Hospital diagnostic index. *Trans Rep St John's Dermatol Soc London* 1957; 39: 56-68
- [17] Carcassi C, Cottoni F, Floris L. The HLA-DRB1\*0101 allele is responsible for HLA susceptibility to lichen ruber planus. *Eur J Immunogenet* 1994; 21: 425-429
- [18] Castano E, Lopez-Rios F, Alvarez-Fernandez JG, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Verrucous carcinoma in association with hypertrophic lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 23-25
- [19] Cognat T, Gayrard L, Adam C, Balmex B, Machado P, Nicolas JF et al. Lichen plan pemphigoïde. *Ann Dermatol Venerol* 1991; 118: 387-390
- [20] Copeman PW, Tan RS, Timlin D, Samman PD. Familial lichen planus. *Br J Dermatol* 1978; 98: 573-577
- [21] Cram DL, Kierland PR, Winkelmann RK. Ulcerative lichen planus of the feet. *Arch Dermatol* 1966; 93: 692-701
- [22] Cribier B, Chosidow O. Lichen. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 61-68
- [23] Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1070-1071
- [24] Cribier B, Ndiaye I, Grosshans E. Syndrome péno-vaginal: un équivalent masculin du syndrome vulvo-vagino-gingival? *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94: 148-151
- [25] David M, Filhaber A, Rotem A. Keratosis lichenoides chronica with prominent telangiectasia: response to tretinone. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1112-1114
- [26] Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, Frith P, Murdoch ME, Leigh M et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1991; 125: 263-271
- [27] Denguezli M, Nouria R, Jomaa B. Le lichen plan actinique: étude anatomo-clinique de dix observations tunisiennes. *Ann Dermatol Venerol* 1994; 121: 543-546
- [28] Dereure O, Basset-Seguín N, Guilhaou JJ. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1392-1393
- [29] Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Fretz F, Szpirglas H, Francès C. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? *Arch Dermatol* 1997; 133: 1052-1053
- [30] Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 171-172
- [31] Edwards L. Vulvar lichen planus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1677-1680
- [32] Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 609-612
- [33] Farmer EA, Hood AF. Graft-versus-host disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 1510-1519
- [34] Flageul B, Foldes C, Wallach D et al. Captopril-induced lichen-planus pemphigoides with pemphigus-like features. *Dermatologica* 1986; 173: 248-255
- [35] Gandolfo S, Carbone M, Carozzo M, Gallo V. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: is there a relationship? *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 119-122
- [36] Gibstine CF, Esterly NB. Lichen planus in monozygotic twins. *Arch Dermatol* 1984; 120: 580
- [37] Gluckman E, Janin-Mercier A. La réaction du greffon contre l'hôte. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC ed. *Les maladies systémiques*. Paris: Flammarion, 1993: 805-816
- [38] Gonzales E, Khosrow MT, Freedmen S. Bilateral comparison of generalized lichen planus treated with psoralens and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 958-961
- [39] Gruppo Italiano studi epidemiologici (GISED). Lichen planus and liver disease: a multicenter case-control study. *Br Med J* 1990; 300: 227-230
- [40] Guistina TA, Stewart JCB, Ellis CN, Regezi JA, Annesley T, Woo TY et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1986; 122: 534-536
- [41] Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 249-255
- [42] Hewitt J, Pelisse M, Lessana-Leibowitch M, Sedel D, Fischeser D, Moyal-Barraco M et al. Le syndrome vulvo-vaginal-gingival. Nouveau regroupement caractéristique du lichen plan érosif plurimuequeux. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1985; 86: 57-65
- [43] Hodak E, Yosipovitch G, David M, Ingber A, Chorev L, Lider O et al. Low-dose-molecular heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 564-568
- [44] Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997; 195: 1-5
- [45] Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venerol* 1991; 71: 242-244
- [46] Itin PH, Schiller P, Gilli L, Buechner SA. Isolated lichen planus of the lip. *Br J Dermatol* 1995; 132: 1000-1002
- [47] Jansen LH, Groothuis FB. Lichen ruber atrophicus et exulcerans avec dégénération maligne. *Ann Dermatol Syphilol* 1960; 87: 371-181
- [48] Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 369-392
- [49] Kanwar AJ, Handa S, Ghosh S, Kaur S. Lichen planus in childhood: a report of 17 patients. *Pediatr Dermatol* 1993; 8: 288-291
- [50] Kanwar AJ, Kaur S. Lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 815
- [51] Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma: case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 543-547
- [52] Karagouni EE, Dotsika EN, Skiavounou A. Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 28-35
- [53] Keough GC, Richardson TT, Grabski WJ. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Cutis* 1998; 61: 98-100
- [54] Kilpi AM. Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 174-180
- [55] Kirtschig G, Wojnarowska F. Autoimmune blistering diseases: an up-date of diagnostic methods and investigations. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 97-112
- [56] Kofoed ML, LangeWantz G. Familial lichen planus - more frequent than previously suggested? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 50-54
- [57] Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 59-66
- [58] Kumar B, Kaur I, Bhattacharya M. Dapsone in lichen planus. *Acta Derm Venerol* 1994; 74: 334
- [59] Lapins NA, Willoughby C, Helwig EB. Lichen nitidus, a study of forty three cases. *Cutis* 1978; 21: 634-637
- [60] Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 434-437
- [61] Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 56-57
- [62] Lewis FM. Vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 1998; 138: 569-575
- [63] Lipsker D, Piette JC, Laporte JL, Maunoury L, Francès C. Annular atrophic lichen planus and Sneddon's syndrome. *Dermatology* 1997; 195: 402-403
- [64] Lozada F, Silverman S. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculo-erosive diseases. *Arch Dermatol* 1980; 116: 898-901
- [65] Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 273-277
- [66] Lundquist G, Forsgren H, Gajek M, Emtestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 554-558
- [67] Mahood JM. Familial lichen planus - a report of nine cases from four families with a brief review of the literature. *Arch Dermatol* 1983; 119: 292-294
- [68] Martin L, Moriniere S, Machet MC, Robier A, Vaillant L. Bilateral conductive deafness related to erosive lichen planus. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 365-366
- [69] McKee PH. Lichenoid dermatoses. In: McKee PH, Marsden RH, Santa Cruz DJ eds. *Pathology of the skin*. London: Mosby-Wolfe, 1996: 1-9
- [70] Mèrigou D, Léauté-Labrèze C, Louvet S, Bioulac-Sage P, Taïeb A. Lichen plan de l'enfant: rôle des campagnes de vaccination anti hépatite B? *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125: 399-403
- [71] Ogg GS, Bhogal BS, Hashimoto T, Coleman R, Barker JN. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 1997; 136: 412-414
- [72] Okada N, Kitano Y, Miyagawa S. Expression of pemphigoid antigen by SV40-transformed human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 399-401
- [73] Olsen RG, DuPlessis DP, Schultz EJ, Camisa C. Indirect immunofluorescence microscopy of lichen planus. *Br J Dermatol* 1984; 110: 9-15
- [74] Pawlotsky JM, Benchiki H, Pellet C, Duval J, Dhumeaux D, Revuz J et al. Lichen planus and hepatitis C virus related chronic hepatitis: evaluation of HCV genotypes. *Br J Dermatol* 1995; 133: 666-667
- [75] Pelisse M. Erosive vulvar lichen planus and desquamative vaginitis. *Semin Dermatol* 1996; 15: 47-50
- [76] Pinkus F. Über eine neue knötchenförmige Hauteruption: Lichen nitidus. *Arch Dermatol Syphilol* 1907; 85: 11-36



- [77] Porter SR, Kirby A, Oslen I, Baret W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 ; 83 : 358-366
- [78] Rebora A, Rongioletti F. Lichen et foie. *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; 121 : 533-535
- [79] Reisman RJ, Schwartz AE, Friedman EW et al. The malignant potential of oral lichen planus: diagnostic pitfalls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974 ; 38 : 227-232
- [80] Rivers JK, Jackson R, Orizaga M. Who was Wickham and what are his striae? *Int J Dermatol* 1986 ; 25 : 611-613
- [81] Ryatt KS, Greenwood R, Cotterill JA. Keratosis lichenoides chronica. *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 223-225
- [82] Saito K, Tamura A, Narimatsu H, Tadakuma T, Nagashima M. Cloned auto-la-reactive T cells elicit lichen palus-like lesion in the skin of syngenic mice. *J Immunol* 1986 ; 137 : 2485-2619
- [83] Samman PD. Lichen planus: an analysis of 200 cases. *Trans Rep St John's Dermatol Soc London* 1961 ; 46 : 36-38
- [84] Samman PD. A note on the natural history of lichen planus. *Br J Dermatol* 1956 ; 68 : 175-181
- [85] Samman PD. The nails in lichen planus. *Br J Dermatol* 1961 ; 73 : 288-292
- [86] Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 715-719
- [87] Schmidt H. Frequency, duration and localization of lichen planus: a study based on 181 patients. *Acta Derm Venereol* 1961 ; 41 : 164-167
- [88] Schmitt EC, Pigatto PD, Boneschi V, Bigardi AS, Finzi AF. Erosiver lichen planus der glans penis-behandlung mit cyclosporin A. *Hautarzt* 1993 ; 44 : 43-45
- [89] Sehgal VN, Abraham GJ, Malik GB. Griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 1972 ; 87 : 383-385
- [90] Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM. Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. *Dermatologica* 1980 ; 161 : 22-27
- [91] SheehanDare RA, Cotterill JA, Simmons AV. Oesophageal lichen planus. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 729-730
- [92] Sieg P, Von Domarus H, VonZitzewitz V, Iven H, Färber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 790-794
- [93] Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1684-1688
- [94] Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995 ; 60 : 30-34
- [95] Simon MJ, Hunyadi J. Etretinate suppresses ICAM-1 expression by lesional keratinocytes in healing cutaneous lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1990 ; 282 : 412-414
- [96] Smoller BR, Glusac EJ. Immunofluorescent analysis of the basement membrane zone in lichen planus suggests destruction of the lamina lucida in bullous lesions. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 123-128
- [97] Sobel S, Miller R, Shatin H. Lichen planus pemphigoides: immunofluorescence findings. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 1280-1283
- [98] Stingl G, Holubar K. Coexistence of lichen planus and bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 313-320
- [99] Tanei R, Watanabe K, Nishiyama S. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 316-323
- [100] Thompson DE, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994 ; 14 : 562-572
- [101] VanDis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995 ; 79 : 696-700
- [102] Vilmer C, Cavelier-Balloy B. Lichen plan érosif génital. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 405-413
- [103] Wahba-Yahav AV. Idiopathic lichen planus: treatment with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 301-302
- [104] Walsh LJ, Savage W, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990 ; 19 : 389-396
- [105] Warin RP. Epithelioma following lichen planus of the mouth. *Br J Med* 1958 ; 1 : 983-984
- [106] Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, Ueta E. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994 ; 23 : 309-315
- [107] Yesudian P, Rao R. Malignant transformation of hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 177-178
-

# Lichen scléreux

M Pelisse

**Résumé.** – Rare sur la peau, rare chez l'homme, le lichen scléreux est la dermatose vulvaire la plus fréquente. Il s'observe surtout à la ménopause, mais peut aussi toucher l'enfant. La symptomatologie fonctionnelle est dominée par le prurit et les dyspareunies orificielles, mais, dans plus de 15 % des cas, il reste asymptomatique. Les lésions peuvent s'étendre à toute la vulve, lui donnant une coloration nacréée caractéristique, ou rester localisées, se présentant comme une « leucoplasie » et imposant alors une biopsie pour confirmer le diagnostic.

Ce sont surtout les lichens scléreux vulvaires hyperplasiques qui risquent de dégénérer. En cas de non-réponse à un traitement corticoïde local puissant, les zones leucoplasiques rebelles doivent être biopsiées de même que les zones ulcérées fixes ou infiltrées à la palpation.

L'examen histologique confirme l'hyperplasie épithéliale qui peut comporter ou non des atypies basales, premiers signes d'une transformation maligne. Ces zones suspectes cliniquement et histologiquement doivent faire l'objet d'une exérèse avec contrôle histologique, à la recherche d'une micro-, voire d'une franche invasion. En cas de micro-invasion égale ou inférieure à 1 mm, une exérèse large suffit.

Le traitement repose sur la corticothérapie locale. En traitement d'attaque, on utilise des dermocorticoïdes puissants type clobétasol une fois par jour pendant 2 à 3 mois, puis en entretien deux fois par semaine.

En cas de bride vestibulaire postérieure ou de sténose orificielle, cause de dyspareunies, une périnéotomie médiane postérieure ou une vulvopérinéoplastie est nécessaire.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** lichen scléreux, leucoplasie, VIN différencié, cancer épidermoïde de la vulve.

## Introduction

Décrit par Hallopeau en 1887 comme forme atrophique du lichen plan, le lichen scléreux (LS) a été « redécouvert » plusieurs fois et désigné par des vocables divers selon les époques ou les localisations de cette dermatose. Ainsi, on parlait de leucoplasie, de lichen albus, de kraurosis vulvaire ou penis, de lichen scléroatrophique ou encore de dystrophies atrophiques ou mixtes. C'est en 1986<sup>[24]</sup> que l'ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Diseases) a préféré retenir le terme de lichen scléreux. Le LS est une dermatose du Caucasiens, de rares cas sont observés chez les sujets de couleur.

Le LS a un tropisme particulier pour les muqueuses génitales externes, en particulier chez la femme où il a été longtemps connu sous le terme de kraurosis vulvae. Dans l'ensemble, qu'il soit cutané ou muqueux, le LS touche dix fois plus souvent la femme que l'homme. Chez la femme, la localisation vulvopérinéale est de loin la plus fréquente, en revanche le vagin n'est jamais touché.

Dans une série de Wallace<sup>[28]</sup> portant sur 200 cas de LS féminins, 6 % des femmes seulement avaient un LS strictement cutané sans atteinte génitale et, à l'inverse, le LS cutané n'était observé que dans une proportion très faible de cas de LS anogénitaux. L'étude de

Ridley<sup>[23]</sup> portant sur 180 cas de LS relève une atteinte cutanéopérinéale dans 34 % des cas ; une atteinte périnéale isolée dans 60 % des cas et un LS strictement cutané dans 6 % des cas, enfin celle de Meyrick de 1996<sup>[17]</sup> retrouve une atteinte cutanée dans 11 % des cas de lichen scléreux vulvaires (LSV).

Le LSV peut survenir à tout âge et les cas infantiles ne sont pas exceptionnels, cependant le pic de fréquence chez la femme se situe aux alentours de 55 ans.<sup>[19]</sup>

## Étiologie et étiopathogénie

La physiopathogénie du LS est mal connue. Ont été évoqués des causes hormonales, des désordres immunitaires en raison d'associations souvent rencontrées, des liens avec certains antigènes du système HLA, des facteurs héréditaires du fait de cas familiaux, des interactions avec des cytokines ou des facteurs de croissance ou encore des étiologies infectieuses.

Le rôle de la réceptivité hormonale vulvaire aux androgènes et l'activité de la 5-alpha-réductase locale avancé par Friedrich<sup>[9]</sup> en 1981 et Helm en 1991<sup>[10]</sup> sont très discutés, et le traitement des LS génitaux par les androgènes en topique est actuellement abandonné. La prédisposition familiale du LSV est reconnue par certains<sup>[9, 26]</sup> ; elle peut concerner les deux sexes, par exemple frère et sœur, et a été constatée tant chez de vrais jumeaux<sup>[15]</sup> que chez de faux jumeaux<sup>[4]</sup>.

Afin de renforcer cette hypothèse génétique, des études ont analysé le groupage tissulaire de patientes atteintes de LSV pour mettre en

Monique Pelisse : Dermato-vénérologue, attaché-consultant des hôpitaux de Paris, 53, rue de l'Ouest, 75014 Paris, France.

évidence un marqueur. Ainsi, Marren et al<sup>[14]</sup> ont montré une association significative (78 %) avec les antigènes de classe II DQ du système HLA, en particulier DQ7, DQ8 ou DQ9 et aucune association significative avec les antigènes de classe I.

L'association à certaines maladies auto-immunes, en particulier thyroïdiennes, est significative sur le plan quantitatif, mais ne permet pas de dire que le LS est une maladie auto-immune. Une étude de Meyrick Thomas<sup>[16]</sup> portant sur 350 femmes montre que dans 21 % des cas, on retrouve une histoire personnelle de maladie auto-immune. Au sein de ces maladies auto-immunes, on retrouve dans 12 % des cas une affection thyroïdienne auto-immune (6 % de cas d'hypothyroïdie et 6 % d'hyperthyroïdie), dans 2 % des cas une anémie pernicieuse et dans moins de 1 % des cas un diabète. Cette étude montre aussi une incidence plus faible que dans des études antérieures, à la fois des taux d'autoanticorps et des antécédents de maladies auto-immunes familiales.

Certains facteurs locaux sont aussi invoqués. On constate au cours de cette affection un phénomène de Koebner ; les lésions cutanées surviennent souvent sur des zones de frottements et l'on observe aussi des récives autour des cicatrices de vulvectomies ou de circoncision. Whimster a montré que sur une greffe cutanée transplantée à la vulve, le LS apparaît et qu'à l'inverse une greffe totale de muqueuse vulvaire atteinte par le LS redevenait normale après transplantation sur la cuisse<sup>[29]</sup>.

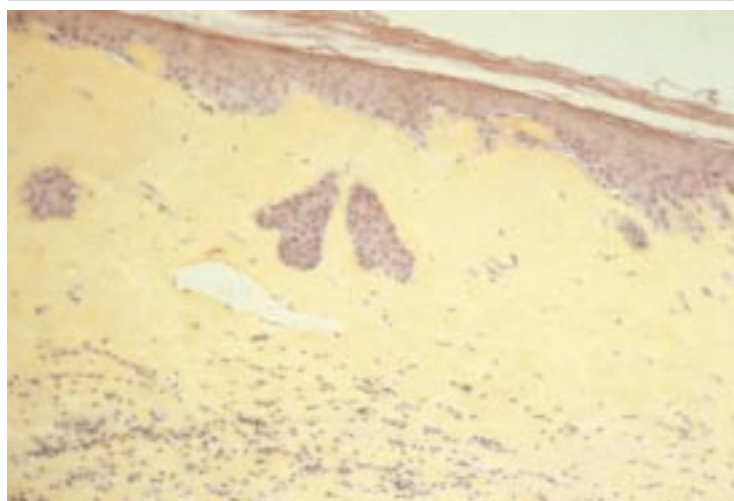
## Histologie

L'image du LS est identique dans toutes ses localisations ; elle est généralement caractéristique, mais le diagnostic peut être difficile dans certaines formes débutantes ou anciennes et dans les zones hyperplasiques où les stigmates caractéristiques du lichen peuvent ponctuellement faire défaut.

L'image classique a été décrite par Darier en 1892. L'épiderme ou l'épithélium est aminci mais recouvert d'une hyperkératose, tout à fait anormale en région muqueuse. Les orifices pilosébacés ou glandulaires sont souvent le siège d'une hyperkératose ostiale. La basale est horizontale avec disparition des bourgeons interpapillaires.

L'altération caractéristique du LS se situe dans le derme où le chorion superficiel qui est occupé par un œdème intense parcouru par de rares fibres collagènes hyalinisées. La hyalinisation est maximale au contact de l'épithélium et autour des vaisseaux. Le tissu élastique est raréfié ou absent dans la partie haute du chorion. Enfin, cette bande hyaline œdémateuse est soulignée par un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes, plus ou moins intense (fig 1).

À côté de ces images typiques, on voit parfois des aspects moins caractéristiques mais qui ont la même valeur diagnostique. En effet,



1 Histologie : aspect typique.



2 Lichen scléreux cutané.

la hyalinisation du chorion peut rester très superficielle, oblitérant seulement les papilles, mais cette hyalinisation, si superficielle soit-elle, est avec la disparition des fibres élastiques qui l'accompagne la lésion spécifique du LS<sup>[12]</sup>. Seules les radiations ionisantes produisent une hyalinisation semblable, mais celle-ci est plus étendue en profondeur et s'accompagne d'une sclérose vraie qui ne se voit pas dans le LS.

Dans certains cas, sans que l'on en sache la cause, le LS devient hyperplasique. L'épiderme est alors épaissi, orthokératosique et plus ou moins hyperkératosique. On parle alors de LS hyperplasique qui se présente cliniquement avec des aires de leucoplasies. Il est capital dans ces formes de rechercher dans les couches basales des atypies cellulaires car elles ont un potentiel oncogène important sur lequel nous reviendrons.

## Lichen scléreux cutané (fig 2)

Contrairement au LSV, le LS cutané est inconstamment prurigineux. L'éruption apparaît insensiblement sous forme de maculopapules nacrées et de plaques blanches, plus ou moins nombreuses, dispersées sur le tronc et les membres, épargnant généralement le visage, les paumes et les plantes. Elles siègent souvent sur des zones de frottements : épaules, rachis, ischions ou poignets. L'atteinte des paumes et des plantes, du cuir chevelu ou de la face est tout à fait exceptionnelle.

Le LS cutané se présente sous deux aspects cliniques. L'un correspond au « white-spot-disease » : petites macules d'un blanc nacré, rondes ou ovalaires, de 1 à 10 mm, à limites précises, mais à bords irréguliers sans halo périphérique, à surface parfois un peu déprimée ou marquée d'un ou plusieurs orifices pilaires hyperkératosiques. L'autre aspect réalise des plaques résultant de la coalescence de ces lésions élémentaires ; elles forment alors des nappes blanches et brillantes, plus ou moins étendues, à bords curvilignes, festonnés ou émiettés.

Certains aspects sont parfois observés :

- LS bulleux : ces bulles surviennent sur un placard typique et elles sont fermes, solides et parfois hémorragiques ;
- LS hémorragiques avec suffusions sanguines sous-épithéliales se présentant comme des hématomes ;
- LS vitiligoïdes ou pigmentogènes pouvant poser des problèmes diagnostiques avec des morphées ou un vitiligo.

## Lichen scléreux vulvaire

La localisation la plus fréquente du LS est de loin la muqueuse vulvaire.



Les signes d'appel sont dominés par le prurit qui est présent dans 75 % des cas ; il peut être intermittent ou chronique à recrudescence nocturne. Les dyspareunies orificielles sont inconstantes, elles sont dues soit à une sténose globale de l'orifice vulvovaginal, soit à une bride vestibulaire postérieure qui se déchire lors des rapports. Des brûlures sont aussi signalées lorsqu'il existe des érosions ou des ulcérations ou des fissurations spontanées des sillons interlabiaux, de la fourchette ou des zones sous- ou sus-clitoridiennes. La sécheresse vulvaire est quasi constante et elle peut persister après guérison. En revanche, les hémorragies vulvaires sont rares, elles s'observent parfois chez la petite fille, ou chez la femme âgée chez qui elles doivent faire craindre la greffe d'un cancer épidermoïde invasif. Cependant dans plus de 15 % des cas, le LSV reste asymptomatique, d'où l'intérêt d'un examen systématique de la vulve lors de tout examen gynécologique ; enfin il n'existe aucun parallélisme entre l'intensité des signes fonctionnels et l'étendue ou l'aspect clinique des lésions.

### ASPECTS CLINIQUES

Le LSV revêt des aspects cliniques très variés. Le diagnostic clinique est souvent facile, mais il peut être plus difficile et n'être confirmé qu'après une biopsie, surtout dans les formes localisées.

Le LSV entraîne deux types de modifications de la muqueuse vulvaire : d'une part des modifications de couleur de la muqueuse et d'autre part des modifications des reliefs anatomiques de la vulve [19].

La muqueuse prend tantôt un aspect blanc nacré presque translucide, très caractéristique de cette affection, traduisant la hyalinisation du chorion superficiel, tantôt un aspect plus ivoirien ou mat et leucoplasique, traduisant une hyperplasie épithéliale sous-jacente. Ces lésions leucoplasiques sont souvent multifocales et l'on parle ici de LS hyperplasiques (anciennes dystrophies mixtes).

Des modifications des reliefs sont observées dans près d'un tiers des cas, elles se manifestent par :

- une atrophie ou un encapuchonnement du clitoris ou à l'inverse un aspect gonflé, voire pseudotumoral, du clitoris qui n'est que la conséquence d'une accumulation de smegma dans la loge préputiale et qui peut même entraîner des abcès périlclitoridiens en cas de surinfection. Un aspect soufflé des petites lèvres est parfois constaté lorsque celles-ci sont injectées par la sclérose, mais plus fréquemment les petites lèvres sont atrophiques, voire absentes, synéchiées aux grandes lèvres.

- les sténoses orificielles : fréquentes, elles sont dues soit à des brides vestibulaires généralement postérieures, beaucoup plus rarement antérieures ; soit à une rétraction globale de l'orifice vulvovaginal.

Ces modifications des reliefs peuvent être partielles et localisées ou toucher tous les reliefs de la vulve et alors entraîner une atrophie vulvaire complète.

Dans sa forme typique, le LS atteint la vulve, la région périanale et même les sillons génitocruraux ; le diagnostic clinique est alors aisé (fig 3). En revanche, lorsque l'atteinte reste localisée et se présente comme une plaque blanche à type de leucoplasie une biopsie s'impose pour éliminer une forme leucoplasique de maladie de Bowen.

Dans près d'un quart des cas, le LSV devient hyperplasique, la muqueuse perd sa coloration nacré et sa finesse ; elle est épaissie et rugueuse du fait de l'hyperplasie épithéliale (fig 4). L'épaississement épithélial peut être lié soit à une lichénification surajoutée donnant un aspect quadrillé et pachydermique à la muqueuse ; soit, plus souvent, à une ou des zones leucoplasiques formant des îlots saillants et rugueux, bordant parfois une zone érosive ou ulcérée parfois infiltrée. Ces zones leucoplasiques et/ou ulcéroleucoplasiques doivent être biopsiées, si elles ne disparaissent pas après un traitement local à base de corticoïdes de classe 1 de 5 à 6 semaines. En effet, elles peuvent déjà être le point de départ d'un carcinome épidermoïde micro-invasif.



3 Lichen scléreux vulvaire diffus typique.



4 Lichen scléreux vulvaire hyperplasique.

Lorsque le grattage est intense, on note aussi des érosions et des ulcérations en coup d'ongle qui disparaissent dès l'instauration d'un traitement correct.

Quelques aspects cliniques plus rares du LSV méritent d'être mentionnés car ils peuvent être source d'erreurs diagnostiques.

Les formes érythroplasiques et pseudoérythroplasiques du LSV ne sont pas rares. Aux aspects blancs et scléreux du LSV se surimpriment des zones érythémateuses, voire érythroplasiques, en particulier au niveau du vestibule. Ces formes érythroplasiques de LSV, qu'elles entraînent ou non une atrophie vulvaire, posent parfois des problèmes diagnostiques délicats avec certains lichens plans érosifs vulvaires. En effet, le lichen plan réalise parfois des tableaux proches : aspect blanchâtre diffus de la muqueuse entourant une vestibulite plus érosive qu'érythroplasique avec parfois une atrophie des petites lèvres et du clitoris ou des synéchies des brides vestibulaires et des sténoses orificielles. Mais, à ce lichen plan érosif vulvaire s'associent parfois des déterminations cutanées et surtout d'autres localisations muqueuses : vaginite desquamative parfois synéchiante, gingivite desquamative, lichen plan jugal ou lingual [20]. Le diagnostic peut aussi se poser avec une pemphigoïde mucosynéchiante ou une pemphigoïde bénigne des muqueuses.

Au cours de certains LSV, on peut constater l'existence d'hémorragies sous-épithéliales qui réalisent des plaques



5 Lichen scléreux vulvaire de la fillette.

hémorragiques et purpuriques très impressionnantes cliniquement, elles peuvent être cause d'hémorragies vulvaires, en particulier chez la fillette.

Au cours du LSV bulleux, on constate la présence d'une ou deux formations bulleuses de grande taille, très fermes et solides, contrairement à celles des vraies maladies bulleuses. La bulle est ici sous-épithéliale et elle traduit l'intensité de la hyalinisation du collagène qui entraîne un décollement de l'épithélium.

Les formes vitiligoïdes sont parfois trompeuses car il existe des remaniements pigmentaires postinflammatoires qui font poser le diagnostic de mélanose vulvaire, voire de mélanome malin.

#### LICHEN SCLÉREUX VULVAIRE DE FILLETTE (fig 5)

Depuis les cas princeps décrits par Kindler <sup>[12]</sup> en 1953, environ 200 cas ont été rapportés dans la littérature jusqu'en 1990. Depuis une décennie, les publications chez l'enfant se multiplient <sup>[21, 22]</sup>. En fait, le LSV de l'enfant est souvent méconnu ou diagnostiqué avec retard. Une étude récente présentée aux journées dermatologiques de Paris en décembre 1999 <sup>[1]</sup> rapporte 95 cas de LSV de la fillette observés dans deux services dermatologiques parisiens entre 1964 et 1998.

La symptomatologie fonctionnelle est la même que chez l'adulte, dominée par le prurit et les brûlures vulvaires ; mais, chez l'enfant, les hémorragies vulvaires sont fréquentes et parfois révélatrices de l'affection. La constipation peut être aussi un motif de consultation, cependant dans plus de 10 % des cas, la découverte du LSV est fortuite. La moyenne d'âge du début des symptômes est de 6 ans, mais certains cas ont pu être observés avant l'âge de 1 an. Cependant, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est en moyenne de 3,5 ans.

Comme chez l'adulte, le LSV entraîne des modifications de la couleur de la muqueuse qui devient d'une blancheur nacré très évocatrice, mais les fissures spontanées, les érosions de grattage et les suffusions hémorragiques sous-épithéliales sont plus fréquentes. En période prépubertaire, des modifications des reliefs anatomiques sont parfois constatées : atrophie du clitoris, disparition des petites lèvres, brides vestibulaires postérieures ou sténose globale de l'orifice vulvovaginal.

Les formes hyperplasiques, comportant un épaississement épithélial, ne s'observent que dans 5 % des cas infantiles, en revanche, des aspects vitiligoïdes sont notés dans environ 20 % des cas.

Les atteintes cutanées associées varient beaucoup d'une étude à l'autre, allant de 8 à 40 %.

Les diagnostics différentiels sont les causes d'irritations vulvaires banales, la candidose, la lichénification, la coalescence des petites lèvres, le vitiligo, voire le psoriasis qui chez l'enfant est souvent fissuraire. Le LSV de l'enfant pose souvent de délicats problèmes de diagnostic avec des sévices sexuels du fait de la présence d'hémorragies sous-épithéliales, voire d'hématomes spontanés.

Bien que classiquement le LSV infantile guérisse spontanément à la puberté, les dernières données de la littérature ne plaident pas en ce sens. Il est donc indispensable de traiter ces jeunes patientes pour d'une part les soulager dans l'immédiat car la symptomatologie est parfois très douloureuse et pour d'autre part éventuellement éviter la survenue d'un carcinome invasif avant la trentaine car, comme Wallace, nous avons observé un cas à 18 ans et deux cas avant l'âge de 30 ans sur LSV de l'enfant.

Le vécu psychologique de cette affection est souvent pénible, non seulement pour la fillette, mais aussi parfois pour la mère, surtout si certains signes de la maladie (hémorragies, hématomes, fissures et érosions) ont été pris pour les conséquences de sévices sexuels.

Il faut aussi rassurer la mère qui bien souvent pose des questions sur la qualité de la vie sexuelle ultérieure de son enfant ainsi que sur sa fécondité ou encore les modalités d'un éventuel accouchement.

Le LSV infantile est généralement facile à diagnostiquer cliniquement, sans l'aide d'une biopsie toujours mal vécue par l'enfant.

Dans la majorité des cas, le LSV de l'enfant répond bien à la corticothérapie locale, cependant celle-ci ne le met pas à l'abri de récurrences possibles à l'arrêt du traitement ou à l'âge adulte.

#### ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS DU LICHEN SCLÉREUX VULVAIRE

Le LSV se complique souvent d'érosions, de fissures ou de surinfection à *Candida* ou à germes banals. L'intensité du grattage favorise l'installation d'une lichénification. Ces LSV lichénifiés n'ont pas de potentiel malin, contrairement aux lichens hyperplasiques, c'est-à-dire comportant des zones leucoplasiques épaisses ; leur fixité et leur caractère rebelle à une corticothérapie locale puissante doit inciter à la biopsie, de même que les lésions ulcérées traînantes. En effet, ces îlots ulcéroleucoplasiques font le lit du carcinome épidermoïde invasif de la vulve.

Histologiquement, on constate différents aspects. L'hyperplasie épithéliale est généralement progressive, à partir du LS typique, l'épithélium s'épaissit et forme des bourgeons papillaires de plus en plus longs. Apparaît alors l'image classique de leucoplasie qui devient à risque lorsqu'il existe des atypies des cellules basales car elles correspondent à une néoplasie intraépithéliale différenciée, soit au VIN3 différencié des Anglo-Saxons. Quant aux critères histologiques du LS, ils sont souvent absents sous la zone hyperplasique, alors qu'à quelques millimètres, la hyalinisation caractéristique du LS est patente.

Dans une étude anatomoclinique faite à l'hôpital Tarnier en 1990, portant sur 48 cas de LS associés à un cancer épidermoïde invasif, Leibowitch et al <sup>[13]</sup> montrent que, dans 83 % des cas, le carcinome se développe sur une hyperplasie épithéliale et que dans 70 % des cas, on constate dans ces zones des atypies basales (fig 6). Depuis, de nombreuses études confirment ces données, en particulier celles de Derrick et celles de Rouzier <sup>[7, 25]</sup>. Ces carcinomes épidermoïdes invasifs de la vulve survenant sur un LS ne sont pas associés à une infection à *Papillomavirus*, contrairement aux cancers invasifs apparaissant sur des VIN3 indifférenciés (maladie de Bowen).

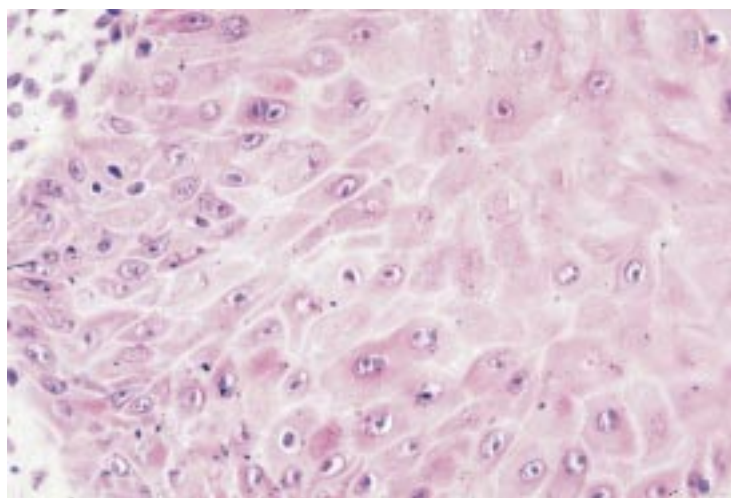
Aussi ces zones hyperplasiques avec ou sans atypies doivent-elles être traitées ; si elles ne disparaissent pas après 4 à 6 semaines d'applications de dermocorticoïdes puissants, elles doivent être enlevées chirurgicalement pour permettre un examen histologique. En effet, bien que le carcinome épidermoïde invasif soit une complication rare du LS, 4 à 5 % des cas, c'est généralement dans une zone de ce type qu'il a le plus de risque de se développer (fig 7).

Le devenir du LSV est imprévisible ; schématiquement, il peut régresser spontanément, passer à la chronicité ou se cancériser.

#### Lichen scléreux génital masculin (fig 8)

Beaucoup moins fréquent que LSV, le LS génital masculin touche généralement l'homme jeune entre 30 et 40 ans. Il semble aussi que sur ce terrain l'affection soit « sous-diagnostiquée ». Le LS est une





6 Atypies basales sur lichen scléreux.



7 Cancer invasif sur lichen scléreux.



8 Lichen scléreux génital de l'homme.

43 hommes d'un âge moyen de 35 ans, ayant subi une circoncision pour phimosis ou paraphimosis. Un LS a été retrouvé dans 32 % des cas alors que le diagnostic n'avait été posé avant l'intervention que dans 12 % des cas ; ces chiffres sont nettement supérieurs à ceux de l'enfant chez qui le LS n'est retrouvé que dans 12 %.

Les signes d'appel sont variés : prurit du gland ou du prépuce, fissures spontanées ou aux rapports, difficultés à décalotter, voire hémorragies postcoïtales ou ralentissement du jet urinaire en cas d'atteinte du méat.

Dans la majorité des cas, le LS du pénis reste isolé, sans atteinte périanale, ni cutanée.

Il se manifeste par :

- des lésions blanches et scléreuses à topographie capricieuse touchant le gland, le sillon balanopréputial ou le fourreau ;
- des zones leucoplasiques planes ou épaisses ou encore atrophiques ;
- des fissures, en particulier au niveau du sillon balanopréputial où elles sont causes de synéchies et phimosis ;
- des anneaux scléreux de striction du prépuce se fissurant en érection ;
- des lésions parfois purpuriques ou hémorragiques ;
- aussi, des lésions bulleuses.

Lorsque le LS touche la région méatique, il peut entraîner une sténose du méat avec des troubles mictionnels. Des épreuves urodynamiques doivent alors être faites.

Chez le garçonnet, les aspects cliniques sont identiques.

Les relations entre le LS génital de l'homme et le cancer épidermoïde invasif sont moins bien connues que chez la femme. Chez l'homme, seuls des cas sporadiques sont rapportés. Dans une série de 86 cas de LS génitaux<sup>[2]</sup> chez des hommes non circoncis, dont l'âge moyen était de 53 ans, des lésions cancéreuses ont été constatées dans 5 cas (5,8 %). Il s'agissait dans trois cas de carcinomes épidermoïdes invasifs, dans un cas d'un carcinome in situ et dans un cas d'un carcinome verruqueux. Le cancer était apparu dans un délai allant de 10 à 23 ans. Histologiquement, les auteurs ont constaté une transition évidente entre le LS et le cancer, mais chez ces hommes les recherches de *Papillomavirus* par *polymerase chain reaction* (PCR) ont été positives dans 4 cas sur 5. Le potentiel carcinogène du LS chez l'homme semble donc élevé, mais le rôle de *Papillomavirus* oncogènes reste aussi à préciser. Comme chez la femme, une surveillance stricte avec des biopsies des zones rebelles et suspectes s'impose.

## Lichen scléreux : traitement

### TRAITEMENTS LOCAUX

Quelle que soit la localisation du LS, le traitement du lichen repose sur la corticothérapie locale.

Dans le LS cutané, l'efficacité des dermocorticoïdes est nette sur le prurit, mais plus relative sur les lésions qui souvent persistent ou laissent des cicatrices pigmentées ou atrophiques.

Depuis près de 10 ans, l'efficacité de l'androgénothérapie locale qui était utilisée dans le traitement des lésions génitales de l'adulte est remise en question par de nombreux auteurs. Sideri<sup>[27]</sup>, dans une étude versus placebo, a montré que la testostérone à 2 % n'était pas plus efficace que le placebo, et qu'en outre elle n'était pas dénuée d'effets secondaires androgéniques indésirables (acné, hyperpilosité, hypertrophie du clitoris, etc). Dans une étude comparant les applications de propionate de testostérone à 2 %, de progestérone à 2 % et de propionate de clobétasol, Bracco<sup>[3]</sup> a montré que ce dernier était le traitement de choix.

Les dermocorticoïdes de grade 1 sont généralement utilisés en traitement d'attaque au rythme d'une application par jour pendant

cause importante de phimosis acquis de l'adulte. Afin de mieux préciser sa responsabilité dans les phimosis de l'adulte jeune, une équipe française<sup>[18]</sup> a réalisé une étude histologique prospective chez



2 à 3 mois. En cas de LS anogénital, ce traitement d'attaque par le propionate de clobétasol à 2 % entraîne une disparition rapide des signes fonctionnels et une régression des signes cliniques et histologiques. Les doses préconisées sont de l'ordre d'un tube de 10 grammes par mois pendant 2 à 3 mois [3].

S'il existe une surinfection à *Candida*, il faut associer des antimycosiques en ovules et/ou per os ainsi qu'en crème pendant quelques jours ; les surinfections bactériennes sont très rares et nécessitent un traitement anti-infectieux adapté au préalable. Lorsque le LS génital est associé à un herpès génital particulièrement récidivant et aggravé par les dermocorticoïdes, on peut être amené à associer un traitement antiherpétique per os préventif.

Dans l'immense majorité des cas, une corticothérapie locale puissante entraîne rapidement une disparition du prurit, des sensations de brûlures, des fissures et des dyspareunies, en revanche l'amélioration clinique est plus lente, mais les applications de dermocorticoïdes peuvent être généralement espacées au bout de 2 à 4 mois. Dans les LSV hyperplasiques, comportant une ou des zone(s) d'hyperplasie épithéliale ou des zones ulcérées rebelles à un traitement bien conduit, il faut faire une exérèse avec examen histologique de ces lésions persistantes car on sait actuellement qu'elles peuvent faire le lit d'un carcinome épidermoïde de la vulve. En revanche, cette évolution maligne ne survient que dans 4 à 6 % des cas de LSV (il s'agit généralement de LSV non ou mal traités), mais elle entraîne une sanction thérapeutique lourde : vulvectomie radicale avec curage ganglionnaire bilatéral.

La durée du traitement est difficile à préciser. Si, dans de nombreux cas, le LS semble être une maladie passagère répondant bien au traitement dans un certain nombre de cas, impossible à préciser, l'affection passe à la chronicité et un traitement « à vie » est nécessaire. Les dermocorticoïdes de grade 1 sont alors utilisés deux fois par semaine, au long cours. À cette posologie [6] il est rare d'observer une dermatite aux corticoïdes qui se traduit par une sensation de cuisson ou de brûlures et un aspect érythémateux et télangiectasique de la muqueuse, ces dermatites aux corticoïdes se développent plus fréquemment en zone périanale et régressent à l'arrêt temporaire du corticostéroïde. En aucun cas, ce traitement local n'entraîne d'effets systémiques.

Les auteurs ne sont actuellement pas unanimes sur la nécessité de traiter ou non les formes asymptomatiques, nous pensons qu'un traitement et un suivi correct biannuel sont recommandés afin de prévenir une progression vers un processus malin.

### TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Si dans la majorité des cas, les dyspareunies orificielles disparaissent avec le traitement médical et l'adjonction de lubrifiants aux rapports, certaines vont persister car elles sont d'origine mécanique, telle la constitution d'une bride vestibulaire postérieure ou une sténose globale de l'orifice vulvovaginal.

En cas de bride qui se fissure régulièrement lors des rapports, une périnéotomie médiane postérieure sous anesthésie locale est

indiquée. Elle consiste à faire une incision verticale de la bride et à recoudre horizontalement, ainsi la bride disparaît et l'orifice est un peu élargi.

Lorsque les dyspareunies sont secondaires à une sténose globale de l'orifice vulvovaginal, il faut envisager une vulvopérinéoplastie sous anesthésie générale. Cette intervention consiste à faire un abaissement de la paroi vaginale postérieure de façon à agrandir le diamètre de l'orifice et à remplacer la muqueuse vestibulaire postérieure fragile par de la muqueuse vaginale « solide » qui ne sera jamais touchée par le LS.

Un geste chirurgical d'urgence s'impose aussi en cas d'abcès du clitoris qui peut survenir du fait de l'accumulation de smegma liée à l'encapuchonnement du clitoris.

Quant à la chirurgie « plastique » du clitoris dans le but de « désencapuchonner », elle est peu pratiquée, sauf en cas de demande de certaines patientes qui sont gênées dans leur libido ou encore pour éviter les récurrences d'abcès. Elle consiste à faire une circoncision du capuchon clitoridien enfin d'éviter un nouvel accolement.

Chez l'homme, le LS est une cause non négligeable de phimosis acquis, bien souvent le traitement médical par dermocorticoïdes puissant ne règle pas ou pas assez les problèmes de décalottage et une circoncision est alors nécessaire.

### TRAITEMENT DU LICHEN SCLÉREUX GÉNITAL DE L'ENFANT

Chez la fillette, on a longtemps pensé qu'il était préférable de n'utiliser que des corticoïdes locaux de grade 2 ou 3 avec espacement progressif des applications, là encore, en fonction de l'amélioration clinique. En fait, les dernières études montrent que les dermocorticoïdes de classe 1, en première intention, apportent un réel bénéfice de façon rapide et relativement durable.

Le LS génital de l'enfant répond bien à la corticothérapie locale, mais il peut comme chez l'adulte récidiver à l'arrêt ou à l'espacement du traitement. Dans tous les cas, il faut informer la mère et/ou l'enfant du risque non négligeable (et difficile là aussi à apprécier) de récurrence à l'âge adulte.

Enfin, comme chez l'adulte, la chirurgie est nécessaire en cas de bride vestibulaire postérieure ou de sténose, elle doit être proposée à la toute jeune fille à titre préventif pour permettre ultérieurement une vie sexuelle normale.

Chez le garçonnet, le LS est aussi souvent méconnu ou découvert à l'occasion d'un phimosis acquis, d'emblée traité chirurgicalement et qui aurait pu régresser sous dermocorticoïdes.

### TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

Il n'y a actuellement aucun traitement systémique du LS. La corticothérapie systémique est paradoxalement totalement inefficace tant sur le LS cutané que sur le LS génital.

Au cours de certains LS rebelles, les rétinoïdes systémiques ont été proposés, mais les effets secondaires indésirables et leur prescription au long cours les rendent difficiles à utiliser.

## Références

- [1] Auzerie V, Pelisse M, Hamel-Teillac D et al. Le lichen scléreux infantile : 95 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 (suppl) : S58
- [2] Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosis in adults : histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 923-926
- [3] Bracco GL, Carli P, Sonni L. Clinical and histological effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis: a critical evaluation. *J Reprod Med* 1993 ; 38 : 37-40
- [4] Cox NH, Mitchell JN, Morley WN. Lichen sclerosis et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 743
- [5] Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosis after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med* 1993 ; 38 : 25-27
- [6] Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%). *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 461-464
- [7] Derrick EK, Ridley CM, Neill S. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1217-1223
- [8] Friedrich EG. Topical testosterone for benign vulvar dystrophy. *Obstet Gynecol* 1971 ; 37 : 677-686
- [9] Friedrich EG, McLaren NK. Genetic aspects of lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 150 : 161-166
- [10] Helm KF, Gibson LE, Muller SA. Lichen sclerosis et atrophicus in children and young adults. *Pediatr Dermatol* 1991 ; 8 : 97-101
- [11] Hewitt J. Histologic criteria for lichen sclerosis of the vulva. *J Reprod Med* 1986 ; 31 : 781-787
- [12] Kindler T. Lichen sclerosis and atrophicus in young subjects? *Br J Dermatol* 1953 ; 64 : 269-279
- [13] Leibowitch M, Neil S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva; a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynecol* 1990 ; 97 : 1135-1139
- [14] Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 197-203
- [15] Meyrick Thomas RH. The development of lichen sclerosis et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 377-379
- [16] Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH. Lichen sclerosis and autoimmunity: a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 41-46
- [17] Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH. Anogenital lichen sclerosis in women. *J R Soc Med* 1996 ; 89 : 694-698
- [18] Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 911-914
- [19] Pelisse M. Lichen scléreux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 411-419
- [20] Pelisse M. The Vulvo-vagina-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 381-384
- [21] Pelisse M, Fischesser D, Moyal D, Lessana-Leibowitch M, Hewitt J, Enjolras O. Lichen scléreux vulvaire infantile (22 cas). *Ann Dermatol Vénéréol* 1984 ; 111 : 741-742
- [22] Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosis: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 803-806
- [23] Ridley CM. Auto-immune diseases and lichen sclerosis et atrophicus. *J Reprod Med* 1984 ; 29 : 473-474
- [24] Ridley CM, Frankman O, Jones IS, Pincus SH, Wilkinson EJ, Fox H et al. New nomenclature for vulvar disease: International society for the study of vulvar disease. *Hum Pathol* 1989 ; 20 : 495-496
- [25] Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P et al. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 414-419
- [26] Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosis et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 160-163
- [27] Sideri M, Origono M, Spinaci L. Topical testosterone in treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Gynecol Obstet* 1994 ; 46 : 53-56
- [28] Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971 ; 57 : 9-30
- [29] Whimster IW. The natural history of skin malignancy. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 534-535





# Maladie de Kawasaki

M Rybojad  
L Brudy

**Résumé.** – La maladie de Kawasaki est la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant, survenant dans 80 % des cas entre 2 et 5 ans. Décrite pour la première fois en 1967 au Japon, elle touche essentiellement les artères de moyen et de gros calibres avec un tropisme électif pour les artères coronaires, dont l'atteinte détermine la gravité de la maladie. C'est actuellement la première cause de cardiopathie acquise de l'enfant. La sémiologie est riche et variée. Le diagnostic est clinique devant un tableau aigu prenant le masque d'une maladie infectieuse de l'enfant. La physiopathologie ferait intervenir une activation du système immunitaire et de l'endothélium par un superantigène bactérien. L'étiologie de cette vascularite aiguë demeure cependant inconnue. Le pronostic est dominé par l'atteinte cardiaque, avec le risque d'anévrismes coronariens dans 20 % des cas en l'absence de traitement. Les formes de l'adulte sont rares mais probablement sous-estimées. L'administration précoce de gammaglobulines intraveineuses a transformé le pronostic en diminuant par cinq le risque d'anévrismes coronariens. Dans les formes graves, à évolution prolongée et compliquée malgré la répétition de ce traitement, il semble que les échanges plasmatiques et la corticothérapie générale soient des thérapeutiques à envisager.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Kawasaki, vascularite, coronarite, gammaglobulines intraveineuses.

## Introduction

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë multisystémique atteignant avec prédilection l'enfant jeune. Elle est décrite pour la première fois en 1967, au Japon, par Kawasaki qui rapporte une série de 50 enfants atteints d'un nouveau syndrome : le syndrome « adéno-cutanéomuqueux aigu fébrile »<sup>[26]</sup>. Initialement considéré comme bénin, ce syndrome est vite rendu responsable de cas létaux, si bien qu'en 1970, un groupe d'étude spécifique est constitué au Japon.

Décrite ensuite à Hawaï, aux États-Unis, au Canada et en Europe, la maladie de Kawasaki atteint chaque année 10 000 enfants au Japon et plus de 3 000 aux États-Unis<sup>[2]</sup>. C'est actuellement la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant, survenant dans 80 % des cas entre 2 et 5 ans. Elle est aussi, dans les pays développés, la première cause de cardiopathie acquise de l'enfant. Le pronostic est dominé par l'atteinte cardiaque avec le risque d'anévrismes coronariens dans 20 % des cas en l'absence de traitement<sup>[2, 33, 37]</sup>. Les formes de l'adulte ont été rapportées pour la première fois en 1977 par T Kawasaki. Depuis, une soixantaine d'observations ont été décrites dans la littérature, dont cinq chez des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)<sup>[5, 23, 61]</sup>.

## Épidémiologie

La maladie de Kawasaki est essentiellement une maladie du nourrisson et du jeune enfant ; au Japon, 80 % des cas concernent des enfants de moins de 5 ans, avec un pic de fréquence maximal entre 12 et 18 mois. Aux États-Unis, 85 % des enfants atteints ont moins de 5 ans, avec un pic à 3 ans. Quelques cas ont été rapportés chez l'adulte. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5/1 au Japon, 1,8/1 aux États-Unis. Il existe au Japon un observatoire de la maladie de Kawasaki depuis 1970 : le Japan MCLS Research Committee. Il a permis de recenser 116 848 cas de maladie de Kawasaki entre 1970 et 1990. L'incidence annuelle est dans ce pays de l'ordre de 90 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. Il est notable qu'aux États-Unis, où l'incidence est particulièrement forte, la maladie de Kawasaki est plus fréquente chez les enfants d'origine asiatique et les enfants noirs que chez les enfants blancs. De véritables épidémies, caractérisées par une importante et brutale augmentation d'incidence sur une période de quelques mois, ont été observées aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Corée et en Europe. La prédominance masculine est nettement atténuée pendant l'épidémie. Au cours des trois épidémies observées au Japon, le début s'est fait au moment de la période habituelle d'incidence maximale de la maladie de Kawasaki (hiver-printemps). En France, l'épidémiologie de la maladie de Kawasaki n'est pas suivie de façon systématique. On estime à plus de 200 cas par an l'incidence de la maladie de Kawasaki en France<sup>[2, 12, 19, 21, 30, 37, 57, 59, 61, 65]</sup>.

Michel Rybojad : Praticien hospitalier, clinique dermatologique, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Laurence Brudy : chef de clinique-assistante, service de dermatologie et vénéréologie, hôpital Tarnier, 89, rue d'Assas, 75006 Paris.

## Symptomatologie. Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Kawasaki est essentiellement clinique. Il n'existe pas de signe clinique ou biologique pathognomonique de la maladie.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques et un bilan étiologique négatif [12, 16, 19, 26, 30, 38, 59, 65].

### DÉFINITION

La définition proposée par le Mucocutaneous Lymph Node Syndrome Research Committee et approuvée ensuite par le Center for Disease Control (CDC) repose sur l'association de *critères majeurs* tirés du rapport original du Dr Kawasaki dans sa description princeps en 1967.

- Fièvre évoluant depuis au moins 5 jours, résistant aux antibiotiques et aux antipyrétiques.
  - Au moins quatre des cinq critères suivants :
    - modifications des extrémités des membres avec, en phase aiguë, un érythème et un œdème des mains et des pieds et, à la phase de convalescence, une desquamation en « doigts de gants » ;
    - exanthème, polymorphe dans son aspect clinique ;
    - hyperhémie conjonctivale bilatérale indolore et non purulente ;
    - modifications des lèvres et de la cavité buccale : chéilite (érythème et sécheresse des lèvres), langue framboisée, érythème diffus de la muqueuse orale et pharyngée ;
    - adénopathies cervicales, non purulentes, de taille  $\geq 1,5$  cm de diamètre, en général unilatérales, d'apparition aiguë.
- L'association de la fièvre à quatre des cinq autres critères, en l'absence d'étiologie décelable, permet de porter le diagnostic.

D'autres signes ou symptômes peuvent être observés : les *critères mineurs*. Ils peuvent constituer un élément d'orientation.

### CRITÈRES MAJEURS (TELS QU'ILS ONT ÉTÉ DÉFINIS PAR L'AMERICAN HEART ASSOCIATION COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS, AND KAWASAKI DISEASE [2])

#### ■ Fièvre

Il s'agit d'une température oscillant entre 38,5 et 40 °C. Habituellement inaugurale, elle est constante et dure en moyenne une dizaine de jours (durée minimale de 5 jours) mais peut se prolonger jusqu'à la cinquième semaine. Elle résiste aux antibiotiques et aux antipyrétiques. Elle s'accompagne d'une asthénie et d'une irritabilité constantes.

#### ■ Conjonctivite

L'injection conjonctivale bilatérale apparaît en général dans la première semaine après le début de la fièvre. L'hyperhémie conjonctivale prédomine habituellement au niveau de la conjonctive bulbaire par rapport à la conjonctive tarsale ou palpébrale. Il n'existe pas d'exsudat ni d'œdème de la conjonctive associé, ni d'ulcération cornéenne. Elle est rapportée chez 90 à 100 % des patients. Elle dure en général 1 à 2 semaines sans traitement et disparaît dans les jours suivant la perfusion de gammaglobulines.

#### ■ Atteinte muqueuse

Elle apparaît précocement. La chronologie des signes muqueux est la suivante [19] :

- la pharyngite apparaît au troisième jour, avec parfois un aspect érythématopultacé, et est présente dans 57 % des cas ;



1 Chéilite fissuraire.



2 Desquamation des extrémités.

- la chéilite (avec lèvres rouges, carminées, sèches et squameuses) est présente dans 93 % des cas et survient en moyenne au cinquième jour (fig 1) ;

- la langue décapillée est présente chez 50 % des patients et apparaît vers le sixième jour, précédée dans de rares cas d'un enduit blanchâtre ;

- la stomatite, plus rare, n'est retrouvée que dans un contexte clinique sévère.

Le délai d'apparition de ces différents signes est variable [30].

#### ■ Atteinte des extrémités

Elle apparaît en général aux environs du cinquième jour et se présente alors comme un érythème des paumes et/ou des plantes, ou une éruption des faces dorsales des extrémités (érythème, urticaire). L'œdème palmoplantaire, plus rare, apparaît en moyenne le septième jour. Il peut être localisé sur les faces dorsales des extrémités. La desquamation des doigts et des orteils, qui survient au cours de la troisième semaine, peut s'associer à une desquamation palmoplantaire [19] (fig 2). Elle doit être considérée comme un signe tardif. En revanche, la survenue d'une telle desquamation en dehors d'une scarlatine doit faire évoquer a posteriori le diagnostic de maladie de Kawasaki lorsque celui-ci n'a pas été porté, et faire réaliser une échographie cardiaque à la recherche d'anévrismes.

#### ■ Exanthème polymorphe du tronc

Il apparaît entre le troisième et le cinquième jour. Il se présente comme des macules érythémateuses de 5 à 30 mm de diamètre. Il



3 Éruption périnéale.

débute par un érythème des paumes et des plantes et gagne le tronc les 2 jours suivants. Les lésions augmentent rapidement de taille et deviennent coalescentes. D'autres études ont bien montré le caractère polymorphe de cette atteinte [12, 19, 30]. L'exanthème peut être plus précoce et survenir au deuxième jour. Il est le plus souvent urticarien en général non prurigineux, parfois à type de cocardes. L'éruption est moins souvent morbilliforme ou formée de macules érythémateuses, et plus rarement encore scarlatiniforme. Des vésicules et des pustules ont été décrites chez certains patients. Des lésions purpuriques ont même été notées chez deux enfants, ainsi qu'une vaste nécrose du front chez un autre sujet. Au stade de desquamation, on observe parfois un sillon unguéal transversal, ou ligne de Beau [19].

L'atteinte du siège est évocatrice du diagnostic. Il s'agit d'une éruption bien limitée, maculeuse ou en plaques, confluyente, parfois douloureuse, atteignant toute ou partie de la région périnéale (pouvant aboutir à un érythème en « culotte ») et rapidement suivie d'une desquamation (fig 3). Friter et al proposent d'inclure ce critère comme un critère majeur [16, 19]. L'érythème et la desquamation surviennent dans la majorité des cas (88 %) entre le premier et le sixième jour de la maladie (la desquamation suit l'érythème de 2 jours). La desquamation périnéale est donc beaucoup plus précoce que celle des doigts et du pourtour unguéal.

L'inflammation sur cicatrice de vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est une manifestation non exceptionnelle et considérée au Japon comme un signe précoce et très spécifique de la maladie. La lésion peut être nodulaire et nécrotique ; la guérison se fait en règle en 2 semaines [19, 29].

**Dans sa forme typique, la symptomatologie est bien connue et comporte l'association chez un enfant irritable et difficile à examiner :**

- d'une fièvre prolongée ;
- d'une conjonctivite ;
- d'une éruption très polymorphe qui survient entre le premier et le cinquième jour, localisée principalement au tronc ;
- d'une atteinte des extrémités à type d'érythème palmoplantaire associé à un œdème douloureux ;
- de signes buccopharyngés ;
- d'une atteinte ganglionnaire cervicale.

Cependant, il existe des formes incomplètes (nourrisson) graves, diagnostiquées tardivement, à haut risque d'anévrysmes coronariens [38, 58].

## AUTRES CRITÈRES DE LA PHASE AIGUË OU CRITÈRES MINEURS

Certains étaient signalés par Kawasaki dans sa description princeps [26]. Leur présence n'autorise pas à porter le diagnostic mais ils constituent un bon élément d'orientation, associés aux critères majeurs.

### ■ Manifestations digestives

Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales représentent des signes fréquents [65].

La découverte d'un hydrocholécyste, d'un iléus paralytique, d'un ictère modéré et d'une augmentation modérée des transaminases n'est pas non plus exceptionnelle [19].

La fréquence de l'hydrocholécyste, de 5 % dans les anciennes séries, est sûrement sous-estimée. Il survient en général dans la deuxième semaine de la maladie. La pathogénie est une vascularite des muscles de la paroi de la vésicule biliaire.

### ■ Atteintes hématologiques

Les symptômes incluent une élévation de la vitesse de sédimentation (VS), une hyperleucocytose, une élévation de la *C reactive protein* (CRP), une hypoalbuminémie et une anémie modérée pendant la phase aiguë, une thrombocytose pendant la phase subaiguë.

La chronologie des signes biologiques a été bien décrite [30]. La VS atteint son pic dès le premier jour, et se normalise dans la deuxième ou troisième semaine d'évolution. Une anémie, rarement sévère, s'observe également précocement et se corrige à compter de la deuxième semaine. La leucocytose est marquée et atteint son maximum au dixième jour d'évolution pour disparaître ensuite vers le 21<sup>e</sup> jour. Une hyperéosinophilie a parfois été notée. Le décompte des plaquettes semble fléchir discrètement le quatrième jour d'évolution, avant d'augmenter pour atteindre son pic vers le 20<sup>e</sup> jour. Cette anomalie hématologique est la plus constante, tardive et durable (parfois plusieurs mois).

### ■ Atteinte rénale

La fréquence de l'atteinte rénale est difficile à préciser puisque l'on retrouve essentiellement des observations isolées dans la littérature. On peut retrouver un dysfonctionnement rénal allant de l'insuffisance rénale aiguë à de simples anomalies à l'examen des urines [45]. Cet examen peut montrer une pyurie, une protéinurie, une hématurie. L'échographie rénale montre des signes en général corrélés avec l'atteinte rénale. On peut retrouver de gros reins hyperéchogènes avec une augmentation de la différenciation corticomédullaire. L'atteinte peut être unilatérale. Dans l'étude de Nardi [45] sur les quatre patients avec une atteinte rénale, trois ont eu des contrôles échographiques ultérieurs normaux et tous des contrôles urinaires ultérieurs normaux.

### ■ Signes respiratoires

Une toux et une rhinorrhée sont fréquemment observées. Les infiltrats pulmonaires et les pneumonies sont des complications plus rares (5 %) [30, 65].

### ■ Atteinte neurologique

Les signes neurologiques habituellement reconnus sont l'irritabilité, la méningite lymphocytaire aseptique, ou la paralysie faciale. Cette dernière débute habituellement entre le septième et le 22<sup>e</sup> jour de la maladie. Le liquide céphalo-rachidien est en général normal [19, 22, 33].

### ■ Autres atteintes

Les manifestations articulaires, essentiellement à type d'arthralgies des grosses articulations, sont fréquentes. Elles évoluent spontanément vers la guérison. Des manifestations oto-rhino-laryngologiques à type d'obstruction des voies aériennes supérieures, en relation avec une uvulite, une épiglottite ou des adénopathies compressives ont été décrites [19].



FORMES INCOMPLÈTES

Des formes incomplètes ont pu être décrites, ne réunissant pas au moins cinq critères. La définition des maladies de Kawasaki atypiques inclut les patients présentant des anomalies coronariennes visualisées à l'échographie bidimensionnelle ou à l'angiographie, mais ne réunissant pas au moins quatre critères [19, 22, 57, 58].

Certains auteurs suggèrent de considérer comme porteurs d'une maladie de Kawasaki les nourrissons et jeunes enfants avec une fièvre prolongée inexpliquée, en particulier si on note une desquamation périphérique.

D'autres conseillent, devant toute présentation clinique inhabituelle accompagnée d'une inflammation systémique, de pratiquer une échographie qui peut aider à identifier le syndrome (maladies de Kawasaki « rattrapées » par l'échographie), et donc aboutir à un traitement précoce par immunoglobulines (Ig) intraveineuses. En fait, l'attitude devant un érythème fébrile inexpliqué chez un nourrisson ne présentant que quatre critères ou moins est extrêmement difficile ; la plupart des auteurs proposent de considérer toutes les suspicions de Kawasaki comme des maladies de Kawasaki et de traiter au plus vite par des gammaglobulines sans attendre la formation d'anévrismes pour confirmer le diagnostic à un stade déjà compliqué. L'expérience clinique de la maladie de Kawasaki dans ses formes atypiques est donc irremplaçable.

Manifestations cardiovasculaires

La maladie de Kawasaki évolue ainsi en trois phases :

- la phase aiguë que l'on vient de décrire dure 1 à 2 semaines. C'est à ce stade que le diagnostic doit être évoqué ;
  - la deuxième phase dite subaiguë : fièvre, éruption et adénopathies disparaissent, alors qu'apparaît une desquamation périunguëale. Cette phase est marquée par un risque élevé de mort subite par complication coronarienne ;
  - la phase de convalescence (70 jours après le début de la maladie) est marquée par une disparition totale des signes cliniques et une normalisation progressive du syndrome inflammatoire biologique.
- L'incidence de l'atteinte cardiovasculaire est de l'ordre de un patient sur deux. Les complications cardiaques, notamment coronariennes, font toute la gravité de la maladie [2, 19, 21, 25, 44, 57, 65]. En effet, les causes de mortalité se répartissent en infarctus (82 %), myocardite (7 %), rupture d'anévrisme (8 %), autres (3 %). La myocardite peut être responsable d'insuffisance ventriculaire gauche d'évolution fatale. La péricardite, plus ou moins abondante, annonce l'atteinte coronarienne. L'endocardite est exceptionnelle.

Les anévrismes coronariens conditionnent le pronostic de la maladie et surviennent entre le dixième et le 25<sup>e</sup> jour d'évolution. Leur fréquence se situe entre 15 et 20 %. Souvent multiples, ils siègent habituellement dans la partie proximale ou aux bifurcations. Le pronostic cardiaque dépend essentiellement de leur taille. Un diamètre ≥ 8 mm définit les anévrismes géants ; ils ne régressent pas, au contraire des anévrismes de taille petite et moyenne. Les anévrismes géants comportent un risque majeur de complications graves : ils peuvent être latents et dépistés par une échographie systématique ou se révéler par un tableau d'insuffisance cardiaque, voire une mort subite par infarctus massif du myocarde. D'autres anomalies peuvent se voir : arythmie, insuffisance cardiaque congestive, embolie cérébrale. Les modifications d'électrocardiogramme (ECG) sont variables et traduisent la souffrance myocardique. L'échographie bidimensionnelle est la technique de choix, tant pour le diagnostic que pour la surveillance. Examen non invasif et performant, c'est aussi un élément essentiel de la surveillance.

La place de la coronarographie est mal précisée. Elle se discute essentiellement pour les lésions coronaires pour lesquelles un geste chirurgical est envisagé.

Les facteurs prédisposants à leur développement sont en partie identifiés : âge inférieur à 1 an, sexe masculin, fièvre et éruption prolongées, intensité et persistance du syndrome inflammatoire et de la thrombocytose.

Sur le plan anatomopathologique, l'atteinte coronarienne évolue en quatre stades :

- stade 1 : précoce avec inflammation aiguë de l'intima et de l'adventice ;
- stade 2 (2 à 4 semaines) : panvascularite, anévrismes et formations de thrombus ;
- stade 3 (4 à 6 semaines) : régression de l'inflammation, constitution du granulome et épaississement intimal ;
- stade 4 de guérison (après 6 semaines) : réparation cicatricielle, remaniements avec fibrose, sténose, calcification, reperméation :
  - stade 4a (6 semaines-6 mois) : inflammation persistante ;
  - stade 4b (après 6 mois) : aspects cicatriciels.

Tableau I. – Niveau de risque pour la surveillance cardiaque à long terme.

Niveau de risque	Description
0	Aucune anomalie coronaire
1	Dilatation coronaire transitoire et régressive
2	Anévrisme coronaire unique de petite taille à moyenne
3	Anévrisme(s) géant(s) ou multiple(s) sans obstruction
4	Obstruction coronaire (thrombose ou sténose)

L'évolution des anévrismes est importante à considérer : la latence est possible pendant de longues années. On rapporte ainsi des morts subites, avec à l'autopsie des anévrismes coronaires calcifiés des années après la maladie. Ils peuvent régresser. Classiquement, 50 % environ des anévrismes disparaissent dans les 2 ans, probablement d'autant plus vite qu'ils sont de taille modérée et fusiformes. La régression se fait par épaississement cicatriciel de l'intima. Ceci entraîne une moindre capacité de vasodilatation et expose à un risque ultérieur de coronarite oblitérante.

Les complications des anévrismes volumineux et circulaires sont dominées par le risque de thrombose survenant dans 20 % des cas et responsable d'un infarctus survenant en règle dans la première année. L'infarctus peut s'observer plus tardivement dans plus de 25 % des cas [2, 19, 21, 25, 44, 57, 65].

La surveillance cardiaque à long terme repose sur la classification du risque en fonction des résultats de l'échographie initiale et à 2 mois. Une stratégie de surveillance a ainsi pu être établie (tableau I).

Cette panvascularite n'épargne pas les autres vaisseaux et des anévrismes peuvent se développer au niveau d'autres artères. Dans environ 2 % des cas, cette vascularite atteint les artères de gros et moyen calibres. On décrit ainsi des gangrènes distales, des anévrismes des artères rénales, spléniques, hépatiques, pancréatiques, génitales [19].

Diagnostic biologique

Le laboratoire n'est d'aucune aide au diagnostic car il ne dispose d'aucun test spécifique [2, 19]. Il existe un syndrome inflammatoire le plus souvent majeur avec augmentation de la VS, de la CRP et du fibrinogène. On observe des modifications de la numération-formule sanguine (NFS) : hyperleucocytose avec polynucléose, anémie normochrome, normocytaire. L'hyperplaquettose est plus tardive.

On observe souvent des perturbations du bilan hépatique : élévation modérée des transaminases glutamo-oxaloacétique (SGOT) et des transaminases glutamopyruviques (SGPT). La bilirubine est rarement élevée.

Des modifications urinaires à type de pyurie amicrobienne sont fréquentes au stade initial. La protéinurie est fréquente et banale. L'hématurie est rare.

Tableau II. – Diagnostic différentiel.

	Syndrome de Kawasaki	Scarlatine streptococcique	Scarlatine staphylococcique	Syndrome de choc toxique	Leptospirose
Âge	< 5 ans	2-8 ans	2-8 ans	adolescence	> 2 ans
Fièvre	prolongée	variable	variable	< 10 jours	variable
Yeux	conjonctivite bilatérale, non purulente	inchangés	conjonctivite bilatérale, purulente (fréquent)	conjonctivite bilatérale, non purulente	conjonctivite bilatérale, non purulente ; uvéite
Lèvres	rouges, sèches, fissurées (chéilite)	inchangées	inchangées	rouges (chéilite possible)	inchangées
Muqueuse buccale	érythème diffus ; « langue framboisée »	pharyngite ; pétéchies palatines ; « langue framboisée »	pharyngite	érythème pharyngite	pharyngite
Extrémités	érythème des paumes et des plantes Œdèmes-desquamation	desquamation en « doigts de gant ». Pas d'érythème	desquamation possible	œdème des mains et des pieds	gangrène des mains et des pieds (rare)
Exanthème	Rashs polymorphes	exanthème scarlatiniforme ; pâleur péri-orale	exanthème scarlatiniforme	exanthème scarlatiniforme	exanthème, maculopapuleux purpurique
Adénopathies cervicales	volumineuses non ulcérées unilatérales (fréquent)	présentes (constantes) non purulentes ou purulentes	présentes (inconstantes) purulentes, ou non	habituellement absentes	présentes non purulentes (peu fréquent)
Autres	Méatite, diarrhée, arthralgies et arthrites ; méningite ; rhinorrhée (peu commune) ; troubles de la repolarisation à l'ECG	Malaises et vomissements		céphalées ; confusion ; hypotension ; hépatite ictérique ; diarrhée ; coagulopathie ; atteinte rénale	céphalées ; myalgies ; douleurs abdominales ; hépatite ictérique ; méningite

ECG : électrocardiogramme.

Le dosage des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et anti-endothélium n’a pas d’intérêt diagnostique. L’intérêt du dosage de certaines cytokines circulantes ou de leurs récepteurs est en cours d’évaluation [18, 39]. Rappelons enfin la négativité du bilan bactériologique et virologique.

Diagnostic différentiel (tableau II)

- Il se pose avec :
- la scarlatine : présence de streptocoque A bêtahémolytique au prélèvement de gorge, streptolysine-test positif, réponse favorable sous antibiotiques ;
  - le choc toxique staphylococcique : adolescent surtout, signes hémodynamiques, défaillance polyviscérale, isolement du germe responsable producteur de toxine ;
  - l’érythème polymorphe : atteinte muqueuse orale érosive, fibrinoleucocytaire et polycyclique, lésions cutanées en cocardes typiques ;
  - la rougeole, d’autres exanthèmes viraux, l’infection à *Yersinia*, la leptospirose, certaines toxidermies (*Kawasaki-like disease*) notamment à la carbamazépine, peuvent mimer en tous points une maladie de Kawasaki et poser de difficiles choix thérapeutiques.

La frontière entre diagnostic différentiel et étiologique est quelque peu ambiguë [12, 19]. Un bilan infectieux complet est indispensable chez tous les enfants suspects de maladie de Kawasaki : hémocultures, examen cytobactériologique des urines, prélèvements bactériologiques (gorge, porte d’entrée éventuelle avec recherche de toxine en cas de positivité pour un streptocoque ou un staphylocoque doré), coproculture avec recherche de *Yersinia*, examen virologique des selles, sérologies (antistreptolysine O [ASLO], anticorps anti-TSS T1, rougeole, rubéole, adénovirus, virus d’Epstein-Barr [EBV], rotavirus, mycoplasme, leptospirose, rickettsiose, yersiniose) [68].

À la limite de la frontière nosologique, la périartérite noueuse (PAN) du nourrisson ou PAN infantile. Elle correspond, pour certains auteurs, à la même affection que le syndrome de Kawasaki. En effet, la forme grave de PAN infantile avec atteinte sévère des artères coronaires et la maladie de Kawasaki sont indistinguables, tant cliniquement qu’histologiquement.

Pathogénie

La phase aiguë de la maladie est caractérisée par une activation du système immunitaire et de l’endothélium comme en témoignent :

- l’activation des monocytes/macrophages avec production d’interleukine (IL)1β, de *tumor necrosis factor* (TNF)α et d’IL6 ;
- l’activation des lymphocytes T (augmentation des lymphocytes sanguins CD4<sup>+</sup>, (HLA-DR<sup>+</sup>), CD25<sup>+</sup> et du taux sérique des récepteurs à l’IL2) et des lymphocytes B (augmentation polyclonale des IgM, IgG, IgA et parfois IgE, présence d’anticorps dirigés contre des antigènes de l’endothélium activé et d’ANCA) ;
- l’aspect histologique des vaisseaux avec signes d’activation des cellules endothéliales et adhésion leucocytaire (images de nécrose, dépôts de fibrine).

L’endothélium activé devient procoagulant. La paroi vasculaire est infiltrée par des lymphocytes et des macrophages sécrétant respectivement l’interféron IFNγ pour les lymphocytes T, l’IL1 et le TNFα pour les macrophages. Ces médiateurs sont de puissants inducteurs de molécules de surface endothéliale appartenant au groupe HLA de classes I et II, et de molécules d’adhésion (ICAM I et ELAM I). Ces néoantigènes exprimés à la surface endothéliale induisent l’adhésion leucocytaire et l’apparition d’autoanticorps cytotoxiques. Les polynucléaires neutrophiles (PN) adhérents libèrent des enzymes protéolytiques et des radicaux libres capables de détruire la tunique des vaisseaux, permettant la formation des anévrismes [18, 31, 35, 37, 39, 64].

Étiologie

L’hypothèse d’une étiologie toxique (produit d’entretien des moquettes, mercure) a été rapidement abandonnée [10]. Une susceptibilité individuelle semble nécessaire pour que la maladie se développe, comme le suggère la différence d’incidence selon les races et le sexe et la prédominance possible de certains groupes HLA, comme HLA-BW22 pour la maladie de Kawasaki et HLA-BW15 pour l’atteinte cardiaque [19]. L’aspect clinique et des arguments épidémiologiques suggèrent une étiologie infectieuse. Le profil de l’affection est en effet celui d’une maladie éruptive avec fièvre, énanthème et exanthème, tuméfaction ganglionnaire,

évolution habituelle vers la guérison spontanée. Les données épidémiologiques décrites au Japon, aux États-Unis et en Europe apportent des arguments en faveur d'une affection transmissible : existence d'épidémies avec modification du sex-ratio et augmentation du nombre de cas familiaux, caractère cyclique des épidémies. La relative rareté des cas secondaires au cours de ces épidémies suggère la responsabilité d'un agent peu transmissible ou d'un agent largement répandu dans la population contre lequel les adultes et les grands enfants sont immunisés. De nombreux germes ont été suspectés : rickettsies, acariens, *Propionibacterium acnes*, rétrovirus, EBV, parvovirus B19, mais aucun agent infectieux n'a été clairement identifié à ce jour [3, 4, 7, 8, 14, 32, 37, 41, 43, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 60, 66, 69].

Certains travaux récents s'orientent vers l'hypothèse d'une maladie à superantigènes toxiques. Il semble exister à la phase aiguë - et non à la phase chronique - de la maladie une expansion polyclonale des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> exprimant les segments variables de la chaîne  $\beta$  du récepteur T V $\beta$ 2 et V $\beta$ 8. Ce profil particulier de restriction du sous-répertoire V $\beta$  des lymphocytes T suggère l'intervention d'un superantigène et non d'un antigène conventionnel. On discute actuellement le rôle du staphylocoque ou du streptocoque, producteurs de toxines superantigéniques [1, 9, 11, 15, 31, 34, 36].

Des études plus récentes ne vont pas dans ce sens. Pietra et al, les premiers, remettent en cause les études de Abe et de Leung tant sur les méthodes employées que sur les conclusions tirées : les résultats de Abe sont essentiellement obtenus sur des lymphocytes activés par de l'IL2 et des anti-CD3. Puisque les lymphocytes T préalablement activés in vivo par des superantigènes peuvent être beaucoup moins réactifs à une stimulation ultérieure, l'analyse des cellules stimulées peut ne pas être représentative de la situation in vivo [53]. Ces données suggèrent, pour les auteurs, que la réponse cellulaire T de la maladie se fait en réponse à un antigène conventionnel. Dans une étude récente, Choi et al retrouvent des résultats similaires [6].

## Pronostic

Il est lié à la précocité du traitement. Le diagnostic doit être porté avant le septième jour, de façon à débiter précocement les Ig intraveineuses à fortes doses. Dans les premières séries japonaises, le taux de mortalité était de 1 à 2 %. Ce taux de mortalité est tombé à 0,04 % en 1992. Le taux de mortalité est élevé à la phase aiguë, surtout chez les garçons et les nourrissons. Le taux de mortalité rejoint celui de la population générale après la phase aiguë [19, 21, 25, 38, 44, 57]. L'absence de recul suffisant ne permet pas de savoir si les malades ayant survécu à la phase aiguë ont une espérance de vie diminuée. Le syndrome de Kawasaki représente cependant une étiologie reconnue de coronaropathie du sujet jeune [19, 21]. En effet, en contraste avec le faible taux de mortalité observé, plus de 15 % des malades vont garder des séquelles cardiaques. Par ailleurs, des décès sont possibles très à distance, en particulier chez les sujets dont l'atteinte cardiaque initiale est restée asymptomatique. Notons que des rechutes sont observées au Japon avec un taux de 4 %. Elles surviennent habituellement dans les 2 ans suivant l'épisode initial [19, 37].

## Maladie de Kawasaki de l'adulte

La prévalence de la maladie de Kawasaki de l'adulte est probablement sous-estimée, ce diagnostic étant rarement évoqué et parfois considéré avec « scepticisme ». Les formes de l'adulte ont été rapportées pour la première fois en 1977 par T Kawasaki. Depuis, une soixantaine d'observations ont été décrites dans la littérature [5, 23, 61]. La moyenne d'âge était de 27,6 ans, variant de 15 à 68 ans. Parmi ces adultes, 50 étaient de race blanche, huit de race noire et six étaient asiatiques. Ce syndrome a été rapporté chez cinq adultes infectés par le VIH. L'évolution et l'aspect clinique ne différaient en

rien des autres observations de l'adulte. D'après l'analyse de ces observations, les symptômes majeurs décrits sont identiques chez l'adulte et chez l'enfant, mais des troubles digestifs, une atteinte hépatique et des signes articulaires sont plus fréquemment associés chez l'adulte. Comme chez l'enfant, des complications graves peuvent survenir : quatre adultes ont développé des anévrismes coronariens, trois ont développé des anévrismes des artères viscérales et un est décédé d'encéphalite. Le traitement par Ig intraveineuses, administré précocement, a démontré son efficacité dans la prévention de ces complications [61]. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec :

- le syndrome du choc toxique staphylococcique : la brièveté du syndrome fébrile, une hypotension artérielle, une insuffisance rénale, une thrombopénie et la présence d'un foyer staphylococcique plaident en faveur de cette étiologie ;
- certaines réactions médicamenteuses (barbituriques, carbamazépine...) peuvent simuler en tous points un syndrome de Kawasaki ;
- les infections virales (rougeole, rubéole, parvovirus B 19, primo-infection VIH, cytomégalovirus, EBV, *human herpes virus*) et bactériennes (rickettsiose, leptospirose, yersiniose) doivent être éliminées ;
- l'érythème récidivant des fesses et des paumes, associé à la présence d'un streptocoque bêta-hémolytique du groupe C dans la gorge, récemment rapporté [40] ;
- certaines connectivites (PAN, lupus érythémateux systémique, maladie de Still). C'est l'association de critères cliniques et biologiques, séparément non spécifiques, et d'un bilan étiologique exhaustif négatif qui peut faire évoquer le syndrome de Kawasaki et instituer un traitement par Ig intraveineuses en urgence [61].

## Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie de Kawasaki. Seules les Ig intraveineuses, prescrites précocement, ont une efficacité démontrée dans la prévention des complications vasculaires coronariennes (deux études contrôlées multicentriques). Elles posent cependant le problème d'un coût élevé et souvent inutile, car 80 % des enfants n'ont pas de complications coronariennes. Il n'existe actuellement pas de critère biologique ou clinique permettant de définir nettement les sujets à risque. Les travaux actuels s'intéressent à la recherche de marqueurs prédictifs d'atteinte coronarienne : dosage d'ICAM1 (reflet du degré d'activation de la cellule endothéliale), des cytokines circulantes pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ), voire de leurs récepteurs (p60s TNFR).

Une étude récente rétrospective sur 6 ans, portant sur 82 patients dont 46 garçons dont la maladie avait débuté à un âge moyen de 2,4 ans, a tenté de définir les malades les plus exposés au risque coronarien ; les critères biologiques laissant prévoir une « non-réponse » aux gammaglobulines étaient une CRP supérieure à 10 mg/dL, un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL et des lactico-déshydrogénases (LDH) supérieures à 590 UI/L. Sur ces 82 patients, il y a eu 13 non-répondeurs, avec une atteinte coronaire dans 38,5 % des cas contre 1,4 % chez les sujets répondeurs. Les auteurs discutent, chez ces malades à risque de non-réponse, l'intérêt d'associer d'emblée des bolus de méthylprednisolone [17].

### GAMMAGLOBULINES

L'utilisation des gammaglobulines a été suggérée dès les années 1980. Par la suite, Newburger et al ont mené une étude prospective multicentrique randomisée aux États-Unis, entre février 1984 et septembre 1985, comparant le traitement par aspirine seule et par aspirine plus gammaglobulines (à la dose de 400 mg/kg/j pendant 4 jours) [49]. Parmi les patients traités par aspirine plus gammaglobulines, la prévalence des anomalies coronariennes était



significativement plus faible que dans le groupe contrôle, tant à 2 semaines (23 % versus 8 %) qu'à 7 semaines (18 % versus 4 %). Les résultats de cette étude ont hâté la généralisation du traitement par gammaglobulines aux États-Unis.

Dans une autre étude, Newburger et al démontrent qu'une seule injection de gammaglobulines à la dose de 2 g/kg administrée en continu sur 10 heures était plus efficace que le protocole classique d'administration des gammaglobulines sur 4 jours [48]. Comme le souligne Newburger dans son étude, la fièvre peut persister plus de 3 jours après l'arrêt du traitement chez 20 à 30 % des enfants traités par gammaglobulines. Différentes thérapeutiques ont été essayées en cas d'échec du traitement : Sundel et al ont montré l'efficacité d'un deuxième traitement par gammaglobulines chez la plupart des patients avec recrudescence fébrile ou fièvre persistante [46, 62]. En cas d'échec, les échanges plasmatiques ont été proposés [63].

### ASPIRINE

L'aspirine représente le second volet du traitement, systématiquement indiquée dès que le diagnostic est suspecté. L'aspirine a été proposée pour ses propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques. De fortes doses ont permis de réduire la durée de la fièvre et les autres signes inflammatoires [13, 19]. L'aspirine seule n'avait en revanche aucun effet sur le développement d'anomalies coronariennes.

L'aspirine associée aux gammaglobulines a été utilisée à différentes doses :

– à la *phase aiguë*, les auteurs japonais ont tendance à employer des posologies faibles. Ils justifient cette attitude par l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire lors de la prescription de fortes doses d'aspirine à la phase aiguë de maladie de Kawasaki. Les Occidentaux sont, eux, beaucoup plus en faveur de prescription de fortes doses d'aspirine. Ils attirent l'attention sur la réduction de l'absorption et l'augmentation de la clairance de l'aspirine chez l'enfant atteint de maladie de Kawasaki [42]. La plupart des centres américains proposent la prescription de 100 mg/kg/j en quatre prises. Durongpisitkul et al ont montré que les fortes doses et les faibles doses d'aspirine (associées à de fortes doses de gammaglobulines) ne modifiaient pas l'incidence des anomalies coronariennes [13]. Il n'existait donc pour eux aucun argument statistique à l'utilisation de fortes doses d'aspirine pour la prévention de l'atteinte coronarienne à 30 jours ;

– à la *phase de convalescence*, tout le monde s'accorde à utiliser de faibles doses d'aspirine à visée antiagrégante s'il existe des anévrismes coronariens. En l'absence de telles complications, l'aspirine est donnée tant que persistent le syndrome inflammatoire et les signes cliniques.

### CORTICOÏDES

Kijima et al ont rapporté une diminution de la fréquence des atteintes coronaires lors du traitement par bolus de méthylprednisolone à la phase aiguë de la maladie de Kawasaki [27]. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits et au contraire d'autres ont noté une augmentation des séquelles coronariennes avec l'utilisation de corticoïdes à la phase aiguë. Ces résultats divergents sur l'effet de la corticothérapie sur la formation d'anévrismes coronariens ne doivent pas faire oublier l'intérêt de la corticothérapie dans la prise en charge à court terme des patients présentant des signes de choc associés à la myocardite ischémique [27]. Dans ce cas, les corticoïdes par voie parentérale peuvent stabiliser la réaction inflammatoire myocardique.

Il est maintenant admis en France que les corticoïdes ne sont pas indiqués en phase aiguë (15 premiers jours) sauf complication

particulière. Au-delà de cette phase, des complications viscérales persistantes peuvent être une indication aux corticoïdes.

De nouvelles études prospectives permettront de mieux définir la place des corticoïdes dans le traitement de cette vascularite [47].

### AUTRES TRAITEMENTS

La pentoxifylline a été testée en association aux gammaglobulines et l'aspirine. Les résultats semblent intéressants mais restent préliminaires [20].

### ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

*Au total, les Ig intraveineuses sont la pierre angulaire incontournable du traitement du syndrome de Kawasaki.*

L'amélioration clinique est très rapide. La fièvre disparaît et l'état général s'améliore dans les heures qui suivent la perfusion. Le syndrome inflammatoire et l'hyperleucocytose se corrigent dans les jours qui suivent le début du traitement.

*L'absence de normalisation rapide des signes cliniques, biologiques et immunologiques doit faire envisager une révision du diagnostic et/ou une nouvelle perfusion d'Ig intraveineuses.*

En cas de résistance (10 %), les bolus de corticoïdes, voire les échanges plasmatiques, pourraient représenter une alternative efficace. La surveillance doit être étroite et prolongée, surtout chez les malades qui gardent des anomalies coronariennes. Les obstructions coronariennes sont particulièrement fréquentes en cas d'anévrismes géants. Le traitement chirurgical (pontage aortocoronarien) se discute en milieu cardiologique.

### ÉVOLUTION DES ANÉVRISMES CORONARIENS

Leur prise en charge s'envisage en milieu cardiopédiatrique. Les anévrismes à haut risque de thrombose font discuter l'indication de la warfarine associée à l'aspirine, de la coronarographie, de la scintigraphie cardiaque et du test à la dobutamine. En cas de thrombose patente ou latente, sont discutés les thrombolytiques en association avec l'héparine. L'angioplastie coronaire percutanée et le pontage coronarien sont discutés au cas par cas. La stratégie de surveillance est définie en fonction du niveau de risque : consignes d'hygiène de vie, épreuves d'effort et bilan cardiaque, restriction de l'activité physique le cas échéant [19, 21].

## Conclusion

*La maladie de Kawasaki a une sémiologie riche et variée. Le diagnostic est clinique devant un tableau aigu prenant le masque d'une maladie infectieuse du petit enfant. Le pronostic est dominé par l'atteinte cardiaque, avec le risque d'anévrismes coronariens dans 20 % des cas en l'absence de traitement. Sur le plan physiopathologique, il existe une activation du système immunitaire, mais l'ensemble des mécanismes n'est pas parfaitement élucidé. L'hypothèse d'un superantigène reste controversée. Aucun marqueur immunologique prédictif de l'atteinte cardiaque n'a, pour l'instant, été mis en évidence. L'étiologie de cette affection est toujours inconnue. La responsabilité d'une infection est très probable, mais l'agent en cause n'est vraisemblablement pas unique : il pourrait s'agir d'un syndrome lié à différents agents infectieux. Sur le plan thérapeutique, on sait que l'association classique gammaglobulines et aspirine administrée précocement prévient, dans la majorité des cas, l'apparition des anomalies coronariennes. Dans les formes graves, à évolution prolongée et compliquée malgré la répétition de ce traitement, il semble que les échanges plasmatiques et la corticothérapie générale (à distance de la phase aiguë pour cette dernière) soient des thérapeutiques à envisager.*

## Références ➤

## Références

- [1] Abe J, Kotsin BL, Meissner HC, Melish ME, Takahashi M, Fulton DR et al. Characterisation of T cell repertoire changes in acute Kawasaki's disease. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 791-796
- [2] American heart association committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki's disease. *Am J Dis Child* 1990 ; 144 : 1218
- [3] Burns JC, Newburger JW, Sundell R, Wyatt LS, Frenkel N. Seroprevalence of human herpesvirus 7 in patients with Kawasaki's disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 168-169
- [4] Burns JC, Raif G, Schneeberger E, Newburger JW, Rosen FS, Glezen LS et al. Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki's disease. *Nature* 1986 ; 323 : 814-816
- [5] Butler DF, Hough DR, Friedman SJ, Davis HE. Adult Kawasaki's syndrome. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1356-1361
- [6] Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, Kim DS, Kwon DH, Kim JD et al. Clonal expansion of CD8<sup>+</sup> cells in Kawasaki's disease. *J Immunol* 1997 ; 159 : 481-486
- [7] Cohen BJ. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki's disease. *Lancet* 1994 ; 344 : 59
- [8] Culora GA, Moore IE. Kawasaki's disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol* 1997 ; 50 : 161-163
- [9] Curtis N, Chan B, Levin M. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994 ; 343 : 299-300
- [10] Daniels SR, Specker B. Association of rug shampooing and Kawasaki's disease. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 485-488
- [11] Deresiewicz RL, Flaxenburg J, Leng K, Kasper DL. Sequence of the toxic shock syndrome toxin gene (tst H) borne by strains of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with Kawasaki syndrome. *Infect Immun* 1996 ; 64 : 3394-3396
- [12] Ducos MH, Taieb A, Sarlangue J, Perel Y, Pedespan JM, Huhnstrun JP et al. Manifestations cutanées de la maladie de Kawasaki. À propos de 30 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 589-597
- [13] Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki's disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 1057-1061
- [14] Falcini F, Trapani S, Turchini S, Farsi A, Ermini M, Keser G3 et al. Immunological findings in Kawasaki's disease: an evaluation in a cohort of Italian children. *Clin Exp Rheumatol* 1997 ; 15 : 685-689
- [15] Fischer P, Uttenreuther-Fischer MM, Gaedicke G. Superantigens in the aetiology of Kawasaki's disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 202
- [16] Fritter BS, Lucky AW. The perineal eruption of Kawasaki's syndrome. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1805-1810
- [17] Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki's disease at onset. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 172-176
- [18] Fukurawa S, Imai K, Matsubata T, Yone K, Yachi A, Okumura K et al. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in Kawasaki's disease. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 672-677
- [19] Furukawa F. Kawasaki's disease. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 549-557
- [20] Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki's disease. *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 : 663-667
- [21] Gersony WM. Diagnostic and management of Kawasaki's disease. *JAMA* 1991 ; 265 : 2699-2703
- [22] Hattori T, Tokugawa K, Fukushige J, Tasaki H, Nanri T, Ueda K. Facial palsy in Kawasaki's disease. Report of two cases and a review. *Eur J Pediatr* 1987 ; 146 : 601-602
- [23] Jackson JL, Kunkel MR, Libow L, Gates RH. Adult Kawasaki's disease. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 1398-1405
- [24] Kato H, Inoue O, Koga Y, Shingu M, Fujimoto T, Kondo M et al. Variant strain of *Propionibacterium acnes*: a clue to the aetiology of Kawasaki's disease. *Lancet* 1983 ; 2 : 1383-1388
- [25] Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki's disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979 ; 63 : 175-179
- [26] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967 ; 16 : 178
- [27] Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroids pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* 1982 ; 46 : 1239-1242
- [28] Kikuta H, Matsumoto S, Yanase Y, Mizuno F, Osato T. Recurrence of Kawasaki's disease and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 1215
- [29] Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 303-304
- [30] Lacroix J, Lapointe N, Weber M, Rousseau E, Van Doesburg N, Jacob JL et al. Étude prospective de 64 cas de maladie de Kawasaki. *Arch Fr Pediatr* 1985 ; 42 : 771-776
- [31] Lebranchu Y. La maladie de Kawasaki. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 587-588
- [32] Leen C, Ling S. Mycoplasma infection and Kawasaki. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 266-267
- [33] Leung DY. Kawasaki's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1993 ; 5 : 41-50
- [34] Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki's syndrome. *J Immunol* 1995 ; 155 : 5018-5021
- [35] Leung DY, Kurt-Jones E, Newburger JW, Cotran RS, Burns JC, Pober JS. Endothelial cell activation and high Interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki's disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 1298-1302
- [36] Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki's syndrome. *Lancet* 1993 ; 342 : 1385-1388
- [37] Leung DY, Meissner HC, Schlievert PM. The etiology and pathogenesis of Kawasaki's disease-how close are we to answer? *Curr Opin Infect Dis* 1997 ; 10 : 226-232
- [38] Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki's disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990 ; 9 : 122-126
- [39] Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki's disease. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 924-926
- [40] Manders SM, Heymann WR, Atillasoy E. Recurrent toxin-mediated perineal erythema. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 57-60
- [41] Marchette NJ, Melish ME, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D. Epstein-Barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki's syndrome. *J Infect Dis* 1990 ; 161 : 680-684
- [42] Matsubara T, Mason W, Kligeman M. Gastrointestinal hemorrhage aspirin therapy in acute Kawasaki's disease. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 701-703
- [43] Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A. Association of rotavirus infection with Kawasaki's syndrome. *J Infect Dis* 1993 ; 148 : 177
- [44] Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H. Mortality rates for patients with a history of Kawasaki's disease in Japan. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 75-81
- [45] Nardi PM, Haller JO, Friedman AP, Slovis TL, Schaffer RM. Renal manifestations of Kawasaki's disease. *Pediatr Radiol* 1985 ; 15 : 116-118
- [46] Newburger JW. Treatment of Kawasaki's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 1128
- [47] Newburger JW. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki's disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 146-149
- [48] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Bastian J, Chung KJ et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki's syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1633-1639
- [49] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE et al. The treatment of Kawasaki's syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 341-347
- [50] Nigro G, Pisano P, Krzysztofik A. Recurrent Kawasaki's disease associated with co-infection with parvovirus B19 and HIV-1. *AIDS* 1993 ; 7 : 288-290
- [51] Nigro G, Zerbini M, Krzysztofik A, Gentilomi G, Porcaro MA, Mango T et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki's disease. *Lancet* 1994 ; 343 : 1260-1261
- [52] Okano M, Luka J, Thielle GM, Sakiyama Y, Matsumoto S, Purtilo DT. Human herpesvirus 6 infection and Kawasaki's disease. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 2379-2380
- [53] Pietra BA, Delnecento J, Giannini EH, Hirsch R. TCR V $\beta$  family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki's disease. *J Immunol* 1994 ; 153 : 1881-1888
- [54] Rathore MH, Barton LL, Dawson JE, Regnery RL, Ayoub EM. *Ehrlichia chaffeensis* and *Rochalimaea* antibodies in Kawasaki's disease. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 3058-3059
- [55] Rauch AM, Fultz PN, Kalyanaraman VS. Retrovirus serology and Kawasaki's syndrome. *Lancet* 1987 ; 1 : 1431
- [56] Rider LG, Mendelman PM, French J, Sherry DD. Group A streptococcal infection and Kawasaki's syndrome. *Lancet* 1991 ; 337 : 1100-1101
- [57] Rosenfeld EA, Cotydon KE, Shulman ST. Kawasaki's disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1996 ; 126 : 52-59
- [58] Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki's disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 409-413
- [59] Schakelford PG, Strauss AW. Kawasaki's syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1664-1666
- [60] Shulman ST, Rowley A. Does Kawasaki's disease have a retroviral etiology? *Lancet* 1986 ; 2 : 545-546
- [61] Struillou L, Barrier JH. Le syndrome de Kawasaki chez l'adulte. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 273
- [62] Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki's disease. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 657-659
- [63] Takagi N, Kihara M, Yamaguchi S, Tamura K, Ybana M, Tokita Y et al. Plasma exchange in Kawasaki's disease. *Lancet* 1995 ; 346 : 1307
- [64] Tizard EJ, Baguley E, Hughes GR, Dillon MJ. Antiendothelial cell antibodies detected by a cellular based ELISA in Kawasaki's disease. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 189-192
- [65] Tizard EJ, Suzuki A, Levin M, Dillon MJ. Clinical aspects of 100 patients with Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 185-188
- [66] Viraben R, Dupre A. Kawasaki associated with HIV infection. *Lancet* 1987 ; 1 : 1430-1431
- [67] Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T. Selective increase of V $\beta$ 2<sup>+</sup> T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki's disease. *Pediatr Res* 1996 ; 39 : 264-266
- [68] Yanagihara R, Todd JK. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1980 ; 134 : 603-614
- [69] Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S, Matsunaga Y. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki's disease. *Lancet* 1994 ; 344 : 58-59

# Manifestations cutanées des lupus érythémateux

C. Francès

Plusieurs types de manifestations cutanées sont observées au cours des lupus : les lésions lupiques définies par leur aspect clinique, histologique et évolutifs et les manifestations non lupiques, vasculaires ou non vasculaires, surtout présentes dans les formes systémiques. Les lupus érythémateux aigus, subaigus et chroniques sont parfois difficiles à différencier en l'absence de critère évolutif d'où la possibilité de les classer momentanément dans le cadre des lésions lupiques indéterminées. La fréquence de l'association avec un lupus systémique est variable selon le type de lésions lupiques qui peuvent être associées chez un même malade. Le lupus érythémateux aigu est soit localisé au visage en « loup », soit plus diffus. Le lupus subaigu est annulaire ou psoriasiforme. Quant au lupus érythémateux chronique, il regroupe le lupus discoïde, localisé ou diffus, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelure et la panniculite lupique. Le traitement des lupus cutanés repose sur la protection solaire et les antipaludéens de synthèse. Dans les lupus résistants aux antipaludéens de synthèse, le traitement n'est pas codifié et varie en fonction des pays. En France, le traitement de deuxième intention est le thalidomide. En dehors des acrosyndromes et des œdèmes angioneurotiques, les lésions vasculaires sont secondaires à une atteinte vasculitique ou thrombotique des vaisseaux cutanés. Un diagnostic précis est indispensable étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées. Les lésions non lupiques et non vasculaires sont variées, certaines pouvant nécessiter un traitement particulier tel que le lupus bulleux, sensible à la dapsonsone.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Lupus cutané ; Lupus bulleux ; Hydroxychloroquine ; Thalidomide ; Syndrome des antiphospholipides ; Pustulose amicrobienne des plis

## Plan

■ Introduction	1
■ Lésions lupiques	2
■ Nosologie-épidémiologie-facteurs de risque	2
■ Physiopathologie	3
■ Aspects cliniques	4
Lupus érythémateux aigu	4
Lupus érythémateux subaigu	4
Lupus érythémateux chronique	5
Association des différents types de lupus cutanés	7
■ Lésions vasculaires	11
Acrosyndromes	11
Livedo	12
Ulcères de jambes	12
Urticaire et œdème de Quincke	12
Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales	12
Nécroses cutanées extensives	12
Autres lésions vasculaires	12
■ Manifestations non lupiques non vasculaires	12
Lucite idiopathique	13
Alopécie	13
Lupus bulleux	13

Mucinose papuleuse	13
Anétoïdisme	13
Calcifications	14
Pustulose amicrobienne des plis	14
■ Conclusion	14

## ■ Introduction

Le terme de lupus a été initialement utilisé à la fin du Moyen-Âge pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage de causes variées. Actuellement, le terme de lupus érythémateux désigne un ensemble d'affections formant un spectre continu allant d'une lésion cutanée isolée à une maladie multiviscérale grave dans le cadre d'un lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) aussi appelé lupus systémique. Les nombreuses manifestations cutanéomuqueuses observées dans ces affections ont une grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Aussi est-il fondamental d'en faire un diagnostic précis. Schématiquement, ces manifestations peuvent être classées en trois groupes : les lésions lupiques, théoriquement caractérisées par une atteinte de l'interface dermoépidermique (en fait inconstante), les lésions vasculaires, les manifestations non lupiques et non vasculaires (Tableau 1).



**Tableau 1.**  
Principales manifestations dermatologiques observées au cours des lupus.

<b>Lupus cutanés</b>	
Lupus érythémateux aigu	Érythème en vespertilio Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse : <ul style="list-style-type: none"><li>• prédominante dans les zones photoexposées</li><li>• atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains</li></ul> Lésions érosives buccales
Lupus érythémateux subaigu	Forme annulaire Forme psoriasiforme Forme à type d'érythème polymorphe (Syndrome de Rowell) Lupus néonatal
Lupus érythémateux chronique	Lupus discoïde : <ul style="list-style-type: none"><li>• localisé (céphalique)</li><li>• disséminé</li><li>• buccal lichénoïde</li></ul> Lupus tumidus Lupus à type d'engelures Panniculite lupique
<b>Lésions vasculaires</b>	
Syndrome de Raynaud	
Érythralgie	
Livedo	
Ulcères de jambes	
Urticaire et œdème de Quincke	
Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales	
Nécroses cutanées extensives	
Érythème palmaire, télangiectasies périunguéales	
Purpura	
Atrophie blanche ou pseudomaladie de Degos	
<b>Manifestations non lupiques non vasculaires</b>	
Photosensibilité	
Alopécie	
Lupus bulleux	
Mucinoïse papuleuse	
Anétodermie	
Calcifications	
Pustulose amicrobienne des plis	

■ **Lésions lupiques**

Il n'existe pas de définition précise des lésions lupiques. Théoriquement, les lésions lupiques sont caractérisées par une atteinte de l'interface de la jonction dermoépidermique, en fait atteinte non spécifique car observée dans d'autres maladies telles que la dermatomyosite, et atteinte inconstante car absente dans certains lupus tumidus ou profonds. Le diagnostic de lésion lupique repose en réalité sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, une histologie compatible, le contexte clinique et immunologique. Lors d'un examen initial, le type des lésions cutanées lupiques est parfois difficile à préciser en l'absence de données évolutives ; ces lésions peuvent alors être classées dans le cadre flou de lésions lupiques de type indéterminé en attendant d'avoir un diagnostic plus précis [1].

■ **Nosologie-épidémiologie-facteurs de risque**

Le lupus érythémateux aigu (LEA) est observé essentiellement chez la femme avec un sex-ratio F/H de 9/1. Il serait plus

souvent observé en cas de début précoce du lupus [2]. Mieux visible sur des malades à carnation claire, il est probablement sous-évalué chez les malades à carnation très foncée mais aussi peut-être moins fréquent en raison de leur protection naturelle aux ultraviolets.

Autrefois dénommé sous des appellations diverses, le lupus érythémateux subaigu (LESA) a été individualisé en 1977 par Gilliam [3]. Il atteint préférentiellement les femmes (70 %) d'origine caucasienne (85 %), surtout de la cinquième décennie [4].

Le lupus érythémateux chronique (LEC) regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite ou lupus profond.

Le terme de LEC est souvent confondu avec celui de lupus discoïde, le lupus tumidus et le lupus à type d'engelures étant alors considérés comme des formes cliniques de lupus discoïde. La panniculite est à part. Il n'existe aucune étude épidémiologique concernant la prévalence du LEC. Il débute souvent entre 20 et 40 ans mais peut également atteindre les âges extrêmes de la vie. La prédominance féminine est moins nette que dans les autres formes, le sex-ratio F/H variant de 3/2 à 3/1. Toutes les ethnies sont touchées. Certains auteurs le considèrent 2 à 3 fois plus fréquent que le LEAD [5] alors que d'autres le considèrent sept fois moins fréquent. La prévalence du LEAD en Europe varie de 25 à 39 cas pour 100 000 sujets suivant les études et les régions [6].

La multitude des études génétiques chez les malades avec un LEAD contraste avec la relative rareté de celles concernant les lupus cutanés.

En effet, il n'y a aucune étude dans la littérature recherchant une relation entre certains haplotypes HLA et le LEA. Le LESA était antérieurement considéré comme préférentiellement associé aux haplotypes HLA-A1, B8, Dr3. Plus récemment a été décrite l'association LESA et polymorphisme nucléotidique du gène promoteur (-308A) du *tumor necrosis factor* (TNF) alpha [7]. Les kératinocytes, provenant de sujets avec cette anomalie génétique, auraient une production anormalement élevée de TNF induite par les UVB. Aujourd'hui ces haplotypes sont regroupés sous le terme d'haplotype ancestral 8.1 (HLA-A1, Cw7, B8, TNFAB\* a2b3, TNFN\*S, C2\*C, Bf\*s, C4\*A Q0, C4B\*1, DRB1\*0301, DQA1\*0501, DQB1\*0201). Les sujets porteurs de cet haplotype ancestral ont une susceptibilité de développer de nombreuses maladies auto-immunes dont le diabète, la dermatite herpétiforme ou la myasthénie. Les malades ayant également une symptomatologie de Gougerot-Sjögren auraient plus souvent cet haplotype qui favorise une forte production d'anticorps anti-Ro (SS-A) [4]. Les malades avec LEC et anticorps anti-Ro (SS-A) partageraient également cet haplotype avec une association moins fréquente de DRB\*04.

Les déficits génétiques en fractions du complément ainsi que le déficit congénital en inhibiteur de la C1 estérase ont été surtout rapportés en association avec des LESA et des LEA mais aussi avec des LEC. Dans une étude de 32 malades avec LESA ou LEC, un déficit génétique partiel en C2 et/ou en C4 a été mis en évidence dans 75 % des cas [8] sans variation significative suivant les types de lupus. L'explication physiopathologique pour ce type d'association est encore incertaine : défaut de clairance des complexes immuns et des cellules apoptotiques, notamment des kératinocytes en apoptose induits par les UV, ou simple localisation génétique proche du gène responsable.

Les malades atteints de granulomatose septique ou leurs mères peuvent avoir des lésions proches de celles du lupus discoïde. L'immunofluorescence directe y est cependant généralement négative [9]. Il s'y associe fréquemment une stomatite érosive. L'association avec un LEAD est possible [10].

Les autres associations génétiques en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité sont reportées sur le [Tableau 2](#) [11].

La fréquence du déclenchement par l'exposition solaire des lésions lupiques est très difficile à évaluer. En effet, les données de l'interrogatoire des malades ne sont pas toujours fiables du fait notamment du caractère retardé de l'apparition des lésions lupiques par rapport à l'exposition solaire et de la prise de

**Tableau 2.**

Gènes en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité possiblement impliqués à l'origine d'une susceptibilité aux lupus cutanés ou de la production d'anticorps anti-Ro (SS-A) [11].

Gènes	Site	Associations
<b>Gènes des cytokines</b>		
Interleukine 1 (IL1A, B, RA)	2q13	Allèle d'IL1 RA, lupus discoïde et photosensitivité
Interleukine 10	1q31	Liaison 1q31 et LEAD, polymorphisme nucléotide (3) et anticorps anti-Ro
<b>Molécules d'adhésion</b>		
ICAM1	19p13.3-p13.2	Expression augmentée de l'ICAM1 par les kératinocytes dans les LEC
Sélectine-E	1q23-25	Expression augmentée de l'expression de sélectine endothéliale en peau lupique
Récepteur 2 du Fc gamma (FCGR2A)	1q23	LEAD, défaut de cytotoxicité anticorps dépendante
Récepteur des cellules T TCR Cβ1, Cβ2	7q35	Polymorphisme de restriction et anticorps anti-Ro
<b>Enzymes antioxydants</b>		
Glutathion S transférase	1p13	GSTM1 nul et anticorps anti-Ro
<b>Gènes de l'apoptose</b>		
Fas (TNFRSF6)	10q24.1	Polymorphisme d'un nucléotide et photosensibilité

LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé ; LEC : lupus érythémateux chronique.

conscience individuelle très variable des différentes expositions solaires possibles. Les résultats des tests de provocation varient en fonction des techniques utilisées et de la population étudiée en raison de facteurs génétiques [12]. Grossièrement, le déclenchement des lésions cutanées par l'exposition solaire est noté chez 25-30 % des malades ayant un LEA, 65-80 % des malades ayant un LESA et 30-40 % des malades avec un LEC ; les rayonnements nocifs étant surtout les UVB et à un moindre degré les UVA [12]. Sa corrélation avec la présence sérique d'anticorps anti-Ro n'a pas été mise en évidence dans toutes les études [13, 14]. La radiothérapie par rayons X peut être également un facteur déclenchant de lésions de lupus cutané, notamment de LESA [15]. Un phénomène de Koebner explique certaines localisations des lésions de LEC sur des zones traumatisées ou sur des cicatrices préexistantes. L'intoxication tabagique a été initialement incriminée comme facteur de risque de résistance à l'hydroxychloroquine des lésions cutanées lupiques ; en fait, elle semblerait également prédisposer au LEAD, à ses manifestations cutanées [16] et surtout au LEC (risque relatif 14,4, intervalle de confiance 6,2-33,8), particulièrement chez l'homme [8, 17].

S'il n'est pas habituel de rechercher une cause médicamenteuse dans les LEA et les LEC, il n'en est pas de même au cours des LESA [4]. En effet, un certain nombre de médicaments ont été associés à la survenue ou à l'aggravation de lésions de LESA (Tableau 3). Le problème des contraceptifs estroprogestatifs est différent. Ils ne sont pas réellement inducteurs mais peuvent déclencher des poussées systémiques de lupus. Leur responsabilité dans l'aggravation de LESA et LEC n'a pas été clairement établie. Il paraît cependant logique de les éviter en cas de lupus cutanés résistants à l'hydroxychloroquine et/ou accompagnés d'anomalies immunologiques sériques. Quant au traitement substitutif de la ménopause, aucune donnée actuelle ne permet de le contre-indiquer dans les lupus uniquement cutanés.

Enfin, dans quelques observations, un LESA d'apparition tardive, après 50 ans, peut accompagner un cancer de localisation variée : cancer du poumon, cancer du sein, adénocarcinome utérin, cancer gastrique, mélanome malin, maladie de Hodgkin, carcinome hépatique [18]. Il n'y a pas de particularité clinique ou immunologique à ces formes associées à un cancer. Leur rareté ne justifie pas la recherche systématique d'une néoplasie devant une LESA du sujet âgé.

## ■ Physiopathologie

La physiopathologie des lupus cutanés reste un puzzle dont il manque encore de nombreuses pièces [19, 20]. Les lupus cutanés résultent vraisemblablement, comme le lupus systémique, d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, ayant pour conséquence une réponse

**Tableau 3.**

Médicaments inducteurs de lupus érythémateux subaigu [4].

<b>Diurétiques</b>	Thiazides Spironolactone
<b>Inhibiteurs calciques</b>	Diltiazem Nifédipine Nitrendipine Vérapamil
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</b>	Captopril Cilazapril
<b>Antiacides</b>	Ranitidine Oméprazole
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	Naproxène Piroxicam
<b>Bêtabloquants</b>	Oxprénolol Acébutolol
<b>Hypolipémiants</b>	Pravastatine Simvastatine
<b>Antimycosiques</b>	Griséofulvine Terbinafine
<b>Antihistaminiques</b>	Cinnarazine/triéthylpérazine
<b>Antiépileptiques</b>	Phénytoïne
<b>Antimalariques</b>	Hydroxychloroquine
<b>Sulfamides</b>	Glyburide
<b>Chimiothérapie</b>	Docétaxel (Taxotere®)
<b>Autres</b>	Interféron-alpha Procaïnamide D-Pénicillamine Étanercept/infliximab Tiotropium en inhalation Insecticides

immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation. Cette réponse immunitaire est essentiellement localisée au niveau de l'interface dermoépidermique, ce qui suggère l'existence de cibles antigéniques situées à la surface des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée cutanée de la maladie sont pour la plupart inconnus, à l'exception des UVB et à un moindre degré des UVA. Ces radiations déclenchent une cascade d'événements entretenant l'inflammation dont il est très difficile de préciser la chronologie. Les kératinocytes entrent en apoptose par l'intermédiaire de

médiateurs apoptotiques (Fas, TNF, monoxyde d'azote...) ; ils se mettent à exprimer à leur surface des vésicules contenant des autoantigènes intracellulaires qui étaient jusqu'à présent masqués au système immunitaire. La mauvaise élimination de ces autoantigènes (diminution du C1q, du C2, C3, C4) favoriserait leur présentation aux lymphocytes T autoréactifs et la rupture de la tolérance sur un terrain génétique prédisposé.

Les UVB et les UVA augmentent les taux d'interleukine 10 (IL10) et d'IL12. L'IL10 induit la tolérance en favorisant la réponse Th2 alors que l'IL12 semble promouvoir la réponse Th1. De plus, les UV induisent la libération d'IL1-alpha et de TNF-alpha qui augmentent l'expression des molécules d'adhésion sur les kératinocytes et les cellules endothéliales, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires. Ainsi ont été mis en évidence une augmentation d'expression des molécules d'adhésion comme l'ICAM-1 à la surface des kératinocytes, de la sélectine E et le VCAM-1 à la surface des cellules endothéliales ainsi qu'une expression anormale des molécules d'histocompatibilité de classe II (HLADR) en peau atteinte de malades avec un LEC ou un LESA. La cytokine HMGB1, pro-inflammatoire, est produite dans les lésions actives [21]. Le nombre de cellules régulatrices CD4<sup>+</sup>, FOXP3<sup>+</sup> est en revanche diminué au sein de l'infiltrat sans relation avec le type de lupus cutané ou le taux de ces cellules circulantes [22]. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes, capables de produire de grande quantité d'interféron sont en nombre important à la jonction dermoépidermique, autour des vaisseaux et des follicules pileux en peau atteinte lupique. En revanche, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques inflammatoires épidermiques sont diminuées dans l'épiderme lupique.

## ■ Aspects cliniques

### Lupus érythémateux aigu

Il est caractérisé cliniquement par un érythème, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux. Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en « loup », respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou dans la zone du décolleté (Fig. 1). L'œdème, parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux.

Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite (Fig. 2). Dans les formes bulleuses du lupus suraigu existent de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques (Fig. 3).

Les lésions buccales de lupus aigu sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres, tantôt bien supportées, tantôt très douloureuses, gênant l'alimentation (Fig. 4). L'atteinte génitale est exceptionnelle, toujours associée à une atteinte buccale. Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice en dehors d'une possible hyperpigmentation séquellaire chez le sujet au phototype foncé.

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec la rosacée qui comporte des télangiectasies et des pustules, avec une dermatite séborrhéique localisée principalement dans les plis nasogéniens, avec une dermatomyosite prédominant au visage sur les paupières supérieures de couleur lilacée et aux mains sur les zones articulaires. Les formes disséminées évoquent parfois un eczéma, une éruption virale ou toxidermique. Les formes suraiguës peuvent faire discuter une nécrolyse épidermique toxique. Les érosions buccales du lupus aigu sont généralement moins étendues que celles du syndrome de Stevens-Johnson avec atteinte prédominante de la moitié postérieure du palais. L'atteinte génitale lupique est plus rare et généralement plus limitée.



**Figure 1.** Lupus aigu en vespertilio avec extension sur les zones exposées.



**Figure 2.** Lupus aigu sur le dos des mains touchant surtout les zones interarticulaires.

### Lupus érythémateux subaigu

Cliniquement, le LESA se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers une forme annulaire soit vers une forme psoriasiforme. Dans la forme annulaire, les lésions ont des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse ou vésiculocroûteuse avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies (Fig. 5). Rarement, elles peuvent prendre un aspect d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell). Dans la forme psoriasiforme, les lésions sont papulosquameuses, psoriasiformes ou pityriasiformes, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative (Fig. 6). Les deux formes peuvent être associées chez un même malade. Quelle





**Figure 3.** Lupus suraigu avec décollement bulleux uniquement en zone érythémateuse.



**Figure 4.** Lupus aigu avec érosions buccales.

que soit la forme, l'atteinte est superficielle sans kératose folliculaire visible ni squame adhérente. Les lésions ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante sur les zones photoexposées avec une atteinte grossièrement symétrique du visage, du cou, du décolleté, des épaules, de la face d'extension des bras, du dos des mains. L'extension sur le tronc est possible avec respect fréquent de la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. L'atteinte des membres inférieurs est rare. La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle mais avec des troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation) et des télangiectasies séquellaires (Fig. 7).

Le diagnostic peut hésiter avec une dermatophytie, un eczéma annulaire, un érythème polymorphe, un psoriasis, un pityriasis rosé de Gibert, une toxidermie. L'examen anatomopathologique avec immunofluorescence directe en zone lésionnelle permet d'éliminer la majorité de ces diagnostics excepté l'érythème polymorphe en cas de syndrome de Rowell ou une toxidermie en cas de lésions diffuses. Dans ces derniers cas, c'est le contexte clinique qui oriente vers le diagnostic de LESA car les aspects anatomopathologiques de ces affections sont souvent très proches et l'immunofluorescence directe généralement négative dans ces formes de LESA.

## Lupus érythémateux chronique

Il regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou lupus pernio, le lupus profond ou panniculite lupique.

Dans sa forme classique, le lupus discoïde réalise des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires :

- érythème de type congestif surtout net en bordure parcouru de fines télangiectasies ;



**Figure 5.** Lupus subaigu avec des lésions annulaires.



**Figure 6.** Lupus subaigu avec des lésions psoriasiformes.

- squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ;
- atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions, souvent dépigmentée, parfois tatouée de télangiectasies et de taches pigmentées (Fig. 8).

Les lésions, souvent multiples et symétriques, sont surtout localisées sur les zones photoexposées, notamment au visage sur l'arête du nez, les pommettes avec parfois une disposition en « aile de papillon », les régions temporales et l'ourlet des oreilles. Les zones non exposées sont en fait souvent atteintes, en particulier les sourcils, les paupières ou le cuir chevelu. Ainsi des plaques du cuir chevelu existent-elles dans 60 % des cas, isolées dans 10 %, laissant après guérison une alopécie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudopelade (Fig. 9).

Dans le lupus discoïde disséminé, les lésions sont plus diffuses atteignant le tronc et les membres. Sur les membres, les lésions sont observées préférentiellement sur les zones traumatisées comme les coudes ou sur les extrémités. L'atteinte palmoplantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires.



**Figure 7.** Lésions dépigmentées séquellaires de lupus aigu.



**Figure 8.** Lupus discoïde.  
**A.** Lésions surtout érythémateuses.  
**B.** Lésions squameuses.  
**C.** Lésions atrophiques.

Un effilement des doigts est possible en cas de formes diffuses des doigts (Fig. 10). Une atteinte unguéale est fréquemment observée dans les formes digitales profuses, à l'origine de dystrophies pseudolichénienues (Fig. 11).

Des lésions muqueuses, essentiellement buccales, seraient présentes dans 25 % des cas [23]. Initialement, il s'agit de lésions érythémateuses évoluant vers un aspect lichénien avec des zones blanches isolées ou entourant des zones érythémateuses



**Figure 9.** Alopecie.  
**A.** Diffuse au cours d'une poussée de lupus systémique.  
**B.** Alopecie cicatricielle de lupus discoïde.

ou érosives en rayons de miel. Les demi-muqueuses des lèvres (Fig. 12), la face interne des joues et le palais sont le plus souvent atteints alors que l'atteinte linguale est plus rare. L'évolution vers un carcinome épidermoïde est possible. L'atteinte des autres muqueuses notamment conjonctivale, nasale ou génitale est exceptionnelle.

Différentes formes cliniques existent selon la prédominance ou la répartition des lésions élémentaires : lupus crétacé très hyperkératosique ; lupus comédonien avec de nombreux comédons ouverts ou fermés à limites nettes le différenciant de l'acné (Fig. 13) ; lupus folliculaire notamment des coudes, fréquent chez les asiatiques ; lupus télangiectasique ; formes érythémateuses, très difficiles à distinguer du lupus aigu ; formes infiltrées nodulaires avec un centre déprimé kératosique sur les mains (Fig. 14) ; lupus atrophique avec des lésions cicatricielles vermoulues de la zone péri-buccale.

Le lupus tumidus réalise un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme tracés au compas (Fig. 15), de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu. Certaines lésions sont déprimées en leur centre et peuvent prendre un aspect annulaire [24]. Les lésions sont principalement localisées au visage, et sur la partie supérieure du tronc avec une distribution prédominante sur les zones photoexposées, témoignant d'une grande photosensibilité. Elles disparaissent habituellement sans cicatrice. Les Caucasiens sont préférentiellement atteints. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le LEA, les lésions annulaires observées chez les Asiatiques présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren [25] et les infiltrats lymphocytaires bénins cutanés en particulier de Jessner et Kanoff. Pour certains auteurs, ces deux derniers diagnostics ne seraient que des formes cliniques de lupus tumidus [26].

Le terme de lupus engelure est souvent utilisé dans la littérature pour décrire toute lésion distale lupique des doigts ou





**Figure 10.** Lupus discoïde des doigts.  
**A.** Forme érythémato-squameuse.  
**B.** Forme atrophique avec effilement des doigts.



**Figure 11.** Lupus discoïde des doigts avec atteinte unguéale pseudolichénienne.

des orteils, d'évolution subaiguë ou chronique aggravée par le froid (Fig. 16). Or, toutes les lésions digitales de lupus sont généralement aggravées par le froid quelle que soit leur nature [27]. Il faut réserver le terme de lupus engelure aux lésions ressemblant cliniquement à des engelures avec une histologie de type lupus. Contrairement aux lésions de lupus discoïde des extrémités, le lupus engelure ne s'accompagne pas de déformations des doigts ni d'atteinte unguéale. Cliniquement, il peut être confondu avec des engelures ou une vasculite. L'évolution n'est généralement pas spontanément résolutive avec le réchauffement [27, 28].



**Figure 12.** Lupus discoïde de la demi-muqueuse se prolongeant par un réseau lichénien à l'intérieur de la bouche.



**Figure 13.** Lupus discoïde de type comédorien.

La panniculite lupique ou lupus érythémateux profond ou maladie de Kaposi-Irgang se manifeste par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable, parfois douloureuses. La peau en regard est normale ou érythémateuse, parfois siège de lésions de lupus discoïde. Les lésions s'ulcèrent dans 30 % des cas [29]. Les dépôts calciques sont inconstants. L'évolution se fait vers une lipotrophie cicatricielle permettant un diagnostic rétrospectif (Fig. 17). Il n'y a pas de fièvre. Les lésions siègent préférentiellement sur le tiers supérieurs des bras (face postéro-interne), les joues ou les cuisses. Plus rarement, elles sont localisées sur les seins avec un aspect pouvant simuler à la mammographie un carcinome inflammatoire, ou dans les régions abdominale, périoculaire ou parotidienne. Le diagnostic différentiel se pose cliniquement avec les vasculites nodulaires ou les autres panniculites : panniculite factice, panniculite histiocytaire cytophagique, panniculites idiopathiques ou pancréatiques habituellement fébriles. L'examen histologique permet généralement de faire le diagnostic.

## Association des différents types de lupus cutanés

Les différents types de lupus cutané peuvent être associés chez un même malade. Ainsi sur 191 malades avec un lupus cutané, 68 % n'avaient qu'un seul type de lésion, 29 % en avaient deux et 3 % en avaient trois [30]. Les lésions de LEA sont associées aussi bien au LESA qu'au LEC. Environ 20 % des malades avec des lésions de LESA ont (ou auront) également au cours de leur évolution des lésions de lupus discoïde [31]. Dans 70 % des cas, la panniculite est associée à des lésions de lupus discoïde en regard des lésions ou à distance [32].





**Figure 14.** Lupus discoïde nodulaire des doigts.



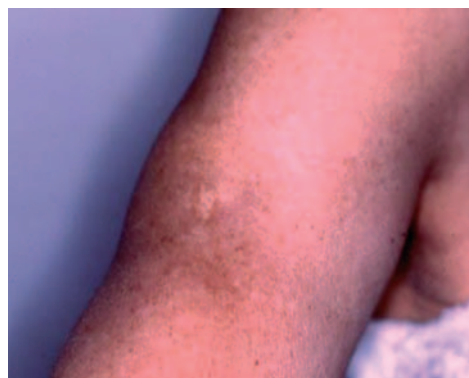
**Figure 15.** Lupus tumidus.



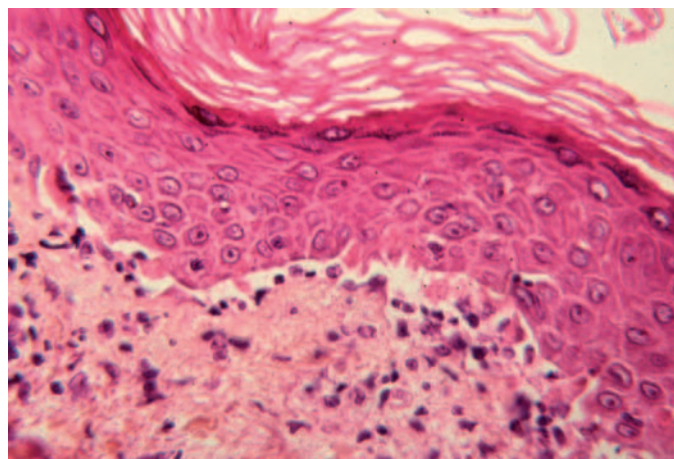
**Figure 16.** Lupus engelure.

## Aspects histologiques

L'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée lupique révèle dans les trois formes de lupus cutané des lésions épidermiques et dermiques avec hyperkératose, atrophie du corps



**Figure 17.** Panniculite lupique du bras avec lipoatrophie séquellaire.



**Figure 18.** Dermite de la jonction avec nécrose des kératinocytes basaux, décollement épidermique au cours d'un lupus suraigu.

muqueux, lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, épaissement de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire dermique composé essentiellement de lymphocytes CD4 [33]. Des variations importantes existent suivant chaque forme de lupus.

Ainsi dans le LEA, l'hyperkératose est peu importante ; l'infiltrat mononucléé est discret, surtout périvasculaire ; il existe un œdème du derme superficiel ; la dégénérescence des kératinocytes est souvent intense, plus étendue dans les formes sévères pouvant aboutir à un décollement bulleux (Fig. 18).

Dans le LESA, les lésions de dégénérescence des kératinocytes sont également parfois très intenses et non limitées à la couche basale. Le caractère haut situé des nécroses kératinocytaires explique le diagnostic de toxidermie, parfois porté par l'anatomopathologiste en dehors du contexte clinique. L'hyperkératose est discrète. L'infiltrat est peu abondant, périvasculaire et périannexiel.

Dans le lupus discoïde, l'hyperkératose est marquée, de type orthokératosique, formant des bouchons cornés dans les orifices folliculaires ; l'infiltrat dermique est plus important, périannexiel pouvant s'étendre dans le derme profond d'où l'évolution cicatricielle. Dans le lupus tumidus, l'épiderme est souvent normal sans dermite d'interface. L'infiltrat dermique lymphocytaire est superficiel et profond, de disposition périvasculaire et périannexiel avec des dépôts interstitiels de mucine [34]. L'aspect histologique du lupus à type d'engelures est proche de celui du lupus discoïde avec une hyperkératose moins importante. Il diffère de celui des engelures du fait de l'absence de spongiose, d'œdème dermique important et de localisation périecrine de l'infiltrat [35]. Au cours de la panniculite existe inconstamment un aspect de lupus discoïde dans le derme et l'épiderme. Plus en profondeur, dans l'hypoderme, est noté un infiltrat lobulaire composé de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes, de

débris nucléaires, de dépôts fibrinoïdes, d'une nécrose hyaline des adipocytes, d'une hyalinisation des septa. Des foyers de calcification sont parfois présents.

L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermoépidermique dans 80 à 90 % des cas de LEA et lupus discoïde, 70 % des cas de panniculite lupique et 60 % des cas de LESA [36]. Ces dépôts ne sont pas spécifiques de la maladie lupique ; ils peuvent être observés dans certaines rosacées, les dermatomyosites et chez 20 % des sujets normaux en peau saine exposée [37-39]. Dans le LESA a été décrite une fluorescence en poussières épidermiques, en fait non spécifique, dont la fréquence de positivité semble varier beaucoup en fonction de problèmes techniques [39]. L'immunofluorescence cutanée directe en peau saine n'a aucun intérêt pour le diagnostic d'une atteinte systémique lorsque existe une atteinte dermatologique.

Histologiquement, le diagnostic est très difficile, voire impossible entre une lésion de LEA et de dermatomyosite qui peut comporter également une bande lupique en immunofluorescence directe. En cas de nécrose extensive des kératinocytes d'une lésion de LEA ou de LESA, l'aspect histologique peut être proche de celui d'une toxidermie, surtout en cas de négativité de l'immunofluorescence directe.

## Association au LEAD

Le LEAD est généralement défini par la présence d'au moins quatre critères sur les 11 établis par l'ARA (Association des rhumatologues américains) en 1982 [40], deux de ces critères ayant été modifiés en 1997 [41]. Or, ces critères ont été élaborés initialement dans un but de classification des maladies rhumatologiques ; ils ont été secondairement déviés de leur vocation initiale et utilisés en pratique comme critères diagnostiques de LEAD dans toutes les spécialités. Ils ne prennent pas en compte la consommation du complément, essentielle au diagnostic [42]. La présence de quatre critères dermatologiques conduit à classer abusivement des malades avec une atteinte cutanée isolée associée à quelques anomalies biologiques dans le groupe des LEAD alors qu'ils n'ont en fait aucune manifestation systémique.

L'important n'est pas le classement du malade en lupus cutané ou systémique mais l'appréciation de l'extension de la maladie et de la gravité des atteintes viscérales éventuelles pouvant justifier un traitement particulier, notamment corticoïde ou immunosuppresseur. Le nombre de critères de l'ARA comptabilisés depuis le début de la maladie permet seulement de classer le malade pour une publication. Il ne doit pas intervenir dans la décision thérapeutique.

Tous les types de lupus cutané peuvent être associés à un LEAD. Toutefois, la fréquence de cette association est très variable selon le type de lupus. Ainsi, plus de 90 % des malades avec un LEA ont ou auront un LEAD, les lésions dermatologiques étant révélatrices dans 50-60 % des cas ; à l'inverse, 60 à 80 % des LEAD ont des lésions de LEA [43]. Celles-ci accompagnent très souvent les poussées de lupus systémique qu'elles doivent faire rechercher systématiquement. Dans notre expérience, les ulcérations muqueuses sont fréquemment associées à une atteinte rénale évolutive.

Plus de 50 % des malades avec des lésions de LESA ont un LEAD selon les critères de l'ARA [31]. En fait, la large majorité des malades avec LESA n'ont pas d'atteinte systémique justifiant une corticothérapie générale [44]. Les atteintes viscérales graves, en particulier rénales ou neurologiques, seraient présentes dans près de 10 % des cas [31]. Ces dernières seraient surtout observées chez l'homme avec un aspect papulosquameux psoriasiforme du LESA [45]. À l'opposé, suivant les séries, 7 % à 21 % des malades avec un LEAD ont des lésions de LESA.

De 15 % à 30 % des malades avec LEAD ont des lésions cutanées de lupus discoïde, révélatrices dans 5 % des cas [43]. À l'inverse, de 10 % à 20 % des malades avec lupus discoïde ont ou auront un LEAD. Environ 8 % des malades avec lupus discoïde initialement isolé évoluent vers un LEAD, le plus

souvent après plusieurs années [46]. Il n'existe pas de critère prédictif formel de cette évolution ; dans certaines séries cependant, le caractère disséminé des lésions cutanées, leur aggravation en période prémenstruelle ou pendant la grossesse étaient plus souvent associés à une évolution vers un LEAD [46]. Environ 40 % des malades avec une panniculite lupique ont un LEAD [32]. À l'inverse, un aspect de panniculite n'est noté que chez 2 à 3 % des LEAD [47].

Ces données justifient, devant tout lupus cutané, la recherche systématique par l'interrogatoire et l'examen clinique de manifestations suggestives de LEAD, ainsi que certains examens paracliniques : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, recherche d'anticorps antinucléaires et, en cas de positivité d'anticorps anti-ADN natif, d'anticorps anti-Ro/SS-A, d'anticorps anti-ECT, dosage du complément hémolytique total et de ses fractions C3, C4, examen cytotactériologique urinaire, protéinurie des 24 heures, électrocardiogramme. Des anticorps antinucléaires sont présents dans environ 20 % des lupus discoïdes. Près de 70 % des sujets atteints de LESA ont des anticorps antinucléaires ; près de 90 % ont des anticorps anti-Ro/SS-A, dépistés par les *enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) spécifiques (52 kDa, 60 kDa), tests beaucoup plus sensibles et moins spécifiques que les tests pratiqués antérieurement puisque positifs chez 10 % des sujets normaux [4]. Dans le LEAD, des anticorps antinucléaires sont présents dans 98 % des cas et des anticorps anti-SSA dans 25 à 50 % des cas.

Au terme de ce bilan, le malade est situé dans le vaste spectre de la maladie lupique. La possibilité d'évolution systémique justifie une surveillance clinique et biologique prolongée, la répétition du bilan biologique étant généralement inutile en l'absence itérative de modification du contexte clinique.

## Autres associations

Tous les types de lupus cutané peuvent être associés à diverses connectivites, la fréquence de ces associations étant généralement inconnue.

De 3 % à 20 % des malades avec un LESA développent un syndrome de Gougerot-Sjögren, ces pourcentages étant plus élevés chez les sujets âgés de plus de 55 ans. Au LESA et au syndrome sec s'ajoutent alors fréquemment une vascularite cutanée, une atteinte neurologique centrale et périphérique et un syndrome interstitiel pulmonaire [48]. Les éruptions annulaires décrites chez les japonais avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire et anticorps anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B) sont très proches du lupus tumidus [49].

## Lupus néonatal

La prévalence du lupus néonatal est inconnue, probablement inférieure à 1/20 000 naissances. Une atteinte cutanée est présente dans approximativement la moitié des cas [50, 51]. Elle surviendrait préférentiellement en présence d'haplotype TNF-alpha-308A, DRB1\*03 [52]. Le sex-ratio F/H est de 3/1 en cas d'atteinte cutanée. Les lésions, rarement présentes dès la naissance, apparaissent habituellement dans les premières semaines de vie. Il s'agit de plaques érythématosquameuses, arrondies et polycycliques très proches cliniquement et histologiquement du LESA (Fig. 19), fréquemment hypopigmentées notamment sur peau noire. Les lésions sont principalement localisées sur la tête et les zones photoexposées, tout le tégument pouvant être atteint. Elles disparaissent après une ou plusieurs poussées successives évoluant sur des semaines ou mois avec possibilité de télangiectasies ou de troubles pigmentaires séquellaires. D'autres manifestations ont été décrites : lupus discoïde sans hyperkératose folliculaire marquée ni atrophie, érosions buccales, alopecie, éruptions érythématosquameuses, purpuriques, bulleuses, éruption papuleuse angiomateuse ou non, lésions télangiectasiques, panniculite... [50, 51]. Le risque de développer ultérieurement un lupus n'est pas encore précisé, probablement plus élevé qu'en l'absence de lupus néonatal [53].





Figure 19. Lésion annulaire d'un lupus néonatal.

Traitement des lupus cutanés

Quel que soit le type de lupus cutané, une protection solaire est indispensable. Aussi l'utilisation de la photoprotection externe doit-elle être large et systématique. La meilleure protection est vestimentaire ; cependant, du fait de la nécessité psychologique de mener une vie la plus normale possible chez les sujets atteints de lupus cutané, le recours aux écrans solaires est pratiquement systématique. Les écrans avec indices les plus élevés contre les spectres les plus larges (UVB, les UVA et visible) sont à utiliser de préférence en cas de lupus cutané. Ces indices ne prennent pas en compte le maintien de la protection après immersion ou sudation d'où la nécessité de répéter régulièrement les applications au cours de la journée. Ces photoprotecteurs doivent être systématiquement appliqués tous les jours, même en l'absence d'exposition solaire prévisible dans la journée. Ils doivent être renouvelés toutes les 2 heures en cas d'exposition solaire.

En l'absence d'atteinte viscérale de LEAD justifiant un traitement « lourd » (corticothérapie et parfois immunosuppresseurs), le traitement des lupus cutanés fait appel en première intention aux antipaludéens de synthèse, essentiellement à l'hydroxychloroquine (HCQ) et à la chloroquine (CQ) aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ. L'efficacité n'est pas jugée avant 3 mois de traitement, date à laquelle une amélioration clinique nette est notée dans plus de 80 % des cas (Tableau 4) [54]. Leur mode d'action dans les lupus cutanés est mal connu faisant probablement intervenir un effet photoprotecteur, anti-inflammatoire et immunologique [54]. Les effets secondaires sont dominés par l'atteinte oculaire justifiant une surveillance ophtalmologique régulière. Celle-ci serait plus fréquente en cas de prise de CQ que d'HCQ d'où l'utilisation habituelle d'HCQ en première intention. Les modalités de cette surveillance ophtalmologique varient d'un pays à l'autre. Des recommandations nationales ont été données en France [55] et en Grande-Bretagne [56], recommandations qui sont en fait très

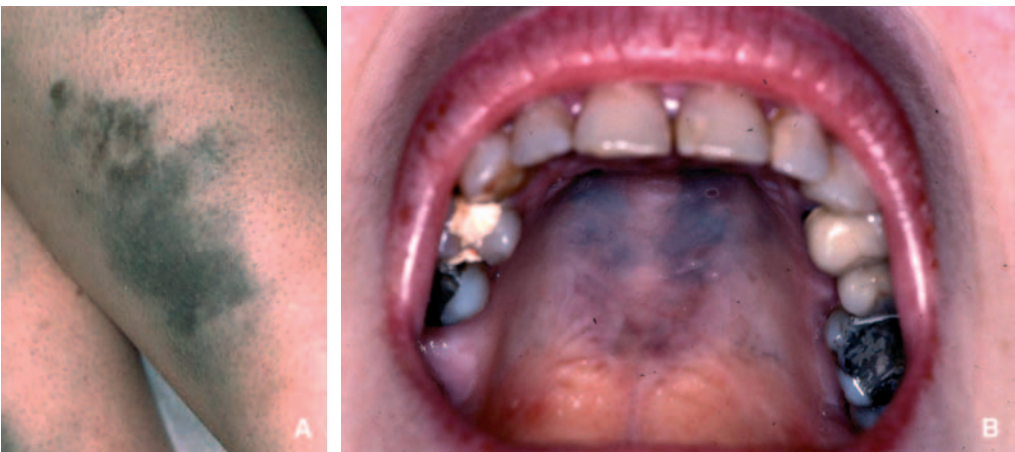


Figure 20. Pigmentation bleutée aux antipaludéens de synthèse.  
A. Sur la jambe.  
B. Sur le palais.

<b>Tableau 4.</b> Surveillance d'un traitement au long cours par antimalariques (selon [52]).
<b>Préciser</b> Âge, taille, poids/poids idéal Anomalies rénales et/ou hépatiques associées Durée de la prise/antécédents de la prise : <ul style="list-style-type: none"><li>• dose journalière prescrite/dose à faibles risques visuels égale ou inférieure à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/j de chloroquine</li><li>• traitements associés</li><li>• antécédents ou pathologies ophtalmologiques associés</li></ul>
<b>Examens de surveillance</b> Examen clinique : <ul style="list-style-type: none"><li>• acuité visuelle</li><li>• fond d'œil</li></ul> Examen complémentaires : deux parmi les 3 suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• vision des couleurs : test Panel D15 désaturé</li><li>• champ visuel automatisé environ 10 degrés centraux</li><li>• électrorétinographie maculaire (pattern ERG ou multifocal ERG)</li></ul>
<b>Fréquence</b> Sujets à faible risque : tous les 18 mois : <ul style="list-style-type: none"><li>• âge inférieur à 65 ans</li><li>• absence de maladie hépatique, rénale ou rétinienne</li><li>• traitement de moins de 5 ans, à des doses quotidiennes égales ou inférieures à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/j de chloroquine</li></ul> Sujet à risque sans anomalie rétinienne : tous les 12 mois : <ul style="list-style-type: none"><li>• âge supérieur à 65 ans au début du traitement</li><li>• traitement de plus de 5 ans</li><li>• doses quotidiennes supérieures à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/j de chloroquine</li><li>• présence d'une maladie hépatique ou rénale</li></ul> Sujet avec anomalie rétinienne : à déterminer par l'ophtalmologiste en fonction de l'anomalie

inconstamment suivies [57]. Le risque de troubles de la conduction cardiaque impose de faire un électrocardiogramme annuel. L'HCQ peut être donné en toute sécurité pendant la grossesse d'autant plus qu'il a une action préventive sur les poussées lupiques [58]. Cet effet préventif des poussées systémiques est dépendant des dosages plasmatiques, très hétérogènes d'un malade à l'autre [59]. La pigmentation cutanée prédominant sur les zones exposées est relativement fréquente après de nombreuses années de prise d'antipaludéens (Fig. 20); elle peut être également muqueuse, notamment palatine, et unguéale, n'imposant pas l'arrêt du médicament. Le blanchiment des cheveux est beaucoup plus rare, probablement en rapport avec un effet toxique sur le mélanocyte [60]. Un prurit, une urticaire, une vascularite ou un exanthème maculopapuleux ont été signalés dans des cas isolés.



En cas d'échec apparent d'un traitement par antipaludéens de synthèse, il faut s'assurer de la prise correcte du médicament, de l'absence de facteurs inducteurs tels que des expositions solaires et combattre le tabagisme, considéré comme un facteur de résistance aux antipaludéens [61]. Cette interférence avec l'efficacité de l'HCQ ne passe pas par une modulation des taux plasmatiques retrouvés identiques chez les fumeurs et non fumeurs [62]. De plus fortes doses d'antipaludéens augmentent l'efficacité mais aussi le risque de toxicité ; des doses élevées ne doivent pas être prescrites sur de longues durées. L'intérêt du dosage sérique d'hydroxychloroquine et de ses métabolites n'est pas démontré. Le changement de l'HCQ par la CQ ou l'inverse peut permettre de contrôler les lésions dans un pourcentage de cas qui reste à déterminer, à notre avis de l'ordre de 10 %. L'association de l'HCQ ou de la CQ avec la quinacrine est largement utilisée aux États-Unis en cas de lupus cutanés réfractaires avec de nombreux succès au prix d'une coloration jaune des téguments parfois considérée comme inesthétique. L'apparition d'une réaction lichénoïde doit faire arrêter le traitement car elle peut précéder une toxicité médullaire [63]. L'absence de commercialisation de la quinacrine limite son utilisation en France.

Les traitements topiques sont parfois utilisés de première intention avant les antimalariques dans des formes limitées ou en association en cas d'échec partiel des antipaludéens ou en attendant leur efficacité. Les dermocorticoïdes de niveau I ou II peuvent être utiles ; ils sont cependant à éviter au long cours sur le visage du fait du risque d'atrophie. Le tacrolimus et le pimécrolimus ont donné des résultats encourageants dans des études préliminaires [64, 65]. Dans une étude contrôlée en double aveugle, le tacrolimus n'apparaît pas supérieur au clobétasol [66]. La corticothérapie générale n'est pas indiquée ; son activité est en effet médiocre sur les lésions cutanées avec une corticodépendance très fréquente à dose inacceptable pour une administration prolongée.

En France, le médicament utilisé en deuxième intention est le thalidomide à la dose initiale de 100 mg/j. Son efficacité n'a été évaluée que dans des études ouvertes avec une rémission des lésions dans plus de 70 % des cas obtenue en moins de 3 mois [67]. Cette rémission est transitoire avec des rechutes dans presque tous les cas à l'arrêt du thalidomide. Aussi est-il nécessaire de prescrire une dose d'entretien la plus faible possible. Les règles de prescription du thalidomide sont très strictes (médecin dûment autorisé, distribution hospitalière exclusive, pratique systématique d'un test de grossesse tous les mois et contraception efficace obligatoire chez la femme en période d'activité ovarienne, procréation interdite chez l'homme, lecture et signature d'un document informant sur les risques tératogènes encourus, normalité de l'électromyogramme avec étude des vitesses de conduction nerveuse). Le thalidomide peut induire une somnolence mieux acceptée en cas de prise le soir, une prise de poids, une aménorrhée ou une impuissance chez l'homme. Les risques de neuropathie axonale sensitive et distale sont non négligeables, contre-indiquant ce traitement chez certains sujets prédisposés (alcooliques, diabétiques, etc.). Une surveillance neurologique clinique mensuelle et électromyographique bisannuelle est préconisée.

En cas de lupus cutané résistant aux antipaludéens, après échec ou contre-indication ou intolérance du thalidomide, le traitement est empirique.

La dapsonne à la dose de 100 à 150 mg/j a permis de blanchir certains malades atteints de lupus discoïde ou de LESA [68]. De faibles doses (< 100 mg/j) sont souvent suffisantes dans les LES ce qui permet de diminuer la toxicité en particulier l'hémolyse et la méthémoglobinémie dose-dépendantes. La prescription concomitante de foldine en améliore la tolérance.

Les rétinoïdes en particulier l'acitrétine (Soriatane®) ou l'isotrétinoïne (Roaccutane®) à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j sont une alternative thérapeutique pour les lupus cutanés résistants [69]. Leur efficacité n'est pas limitée au lupus verruqueux. La longue durée (2 ans) de la contraception imposée par la prise

d'acitrétine conduit à choisir plutôt chez une jeune femme l'isotrétinoïne. Les effets secondaires des rétinoïdes en limitent l'utilisation.

La salazopyrine à la dose de 1,5 g ou 2 g/j a donné des résultats très satisfaisants dans près de la moitié des cas de séries ouvertes de malades atteints de lupus discoïde [70, 71]. Les effets secondaires sont cependant nombreux, parfois graves à type de syndrome d'hypersensibilité ou d'exacerbation du lupus. L'efficacité thérapeutique serait associée au phénotype d'acétylation rapide qui devrait être systématiquement recherché avant de débiter le traitement [71].

Les immunosuppresseurs ont été prescrits dans des cas anecdotiques avec des effets variables, notamment l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil. Les immunoglobulines intraveineuses ont eu un effet spectaculaire dans des observations isolées comme l'éfalizumab [72]. Leur prix en limite l'utilisation.

Des études contrôlées appréciant les effets bénéfiques et délétères de ces produits sont indispensables pour guider le choix thérapeutique des lupus cutanés résistants aux antipaludéens de synthèse.

## “ Points importants

Les termes de lupus aigu, subaigu ou chronique désignent uniquement des lésions cutanées.

Un malade peut avoir plusieurs types différents de lésions cutanées lupiques.

Tous les types de lupus peuvent être associés à un lupus érythémateux aigu disséminé avec cependant une fréquence variable.

Le diagnostic précis des lésions lupiques peut être difficile en l'absence de données évolutives d'où le terme de lésions lupiques indéterminées, utilisable en l'attente d'un diagnostic précis.

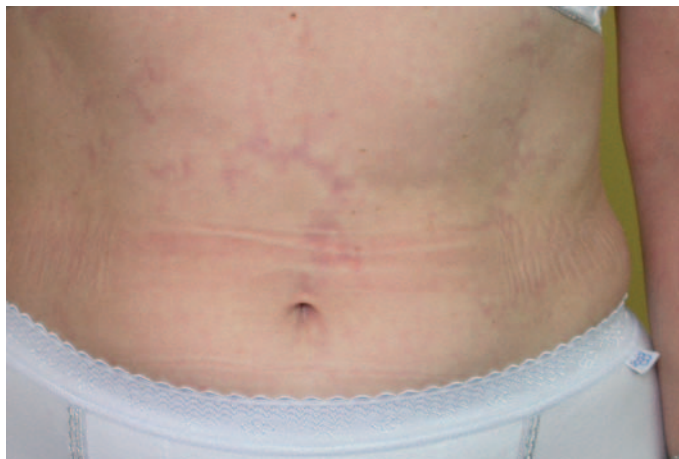
Les lupus cutanés ne doivent pas être traités par corticothérapie générale.

## ■ Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires sont principalement observées dans les LEAD. En dehors des acrosyndromes et des œdèmes angioneurotiques, elles sont secondaires à une atteinte inflammatoire (vasculite) ou thrombotique des vaisseaux cutanés. Un diagnostic précis est indispensable, étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées. La mise en évidence d'une thrombose impose la recherche d'anticorps antiphospholipides [73]. Ceux le plus couramment recherchés sont l'anticogulant circulant de type lupique par des techniques d'hémostase et les anticorps anticardiolipine par une technique Elisa standardisée. La détection d'anticorps antiphospholipides par une technique Elisa utilisant comme cible antigénique un mélange de phospholipides a une valeur comparable à celle des anticorps anticardiolipine. Au cours d'un LEAD, la fréquence élevée d'anticorps anticardiolipine, souvent non pathogènes, conduit également à rechercher systématiquement les anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine 1, leur présence étant en faveur de la pathogénicité de ces derniers.

## Acrosyndromes

Un phénomène de Raynaud est présent chez 10 à 45 % des malades atteints de LEAD, pouvant précéder de longue date l'apparition des autres symptômes. Il ne justifie que rarement un traitement spécifique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vascularite associée.



**Figure 21.** Livedo ramifié chez une femme ayant un syndrome des antiphospholipides artériel associé à un lupus.

D'exceptionnels cas d'érythermalgies ont été rapportés au cours de LEAD, avec une bonne efficacité du clonazépam [74].

## Livedo

Autrefois considéré comme une manifestation de vasculite lupique, le livedo est en fait statistiquement associé au cours du lupus à la présence d'anticorps antiphospholipides, aux accidents artériels neurologiques ou d'autres localisations, à l'épilepsie, à l'hypertension artérielle et aux anomalies valvulaires cardiaques. Il est rare en présence d'un syndrome des antiphospholipides veineux [75]. Ce livedo est habituellement diffus, non infiltré, à mailles fines non fermées formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou livedo ramifié), localisé sur les membres et surtout le tronc (Fig. 21). Les biopsies cutanées sur les mailles ou entre les mailles sont le plus souvent normales ; ailleurs elles mettent en évidence une artériolopathie oblitérante non spécifique, exceptionnellement une thrombose [76].

## Ulcères de jambes

Des ulcères de jambes sont observés chez 3 % environ des malades ayant un LEAD [77]. Ils imposent de pratiquer un Doppler artériel et veineux des membres inférieurs ainsi qu'une biopsie des bords pour en comprendre le mécanisme, vasculite ou plus souvent thrombose profonde ou superficielle. Leur fréquence est en effet incontestablement plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides allant de 5 à 39 % [77].

## Urticaire et œdème de Quincke

Des lésions d'urticaire ont été notées dans 4 à 13 % des grandes séries de LEAD, correspondant histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques. Ces lésions urticariennes sont souvent associées à un complément abaissé et à des anticorps anti-C1q, par ailleurs très fréquemment observés au cours du LEAD. Elles peuvent s'accompagner de lésions d'œdème de Quincke, à différencier alors de l'œdème angioneurotique, en rapport avec un déficit acquis ou plus rarement congénital de l'inhibiteur de la C1 estérase dont la prévalence est augmentée dans le LEAD.

## Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales

La survenue brutale d'hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales sur plusieurs doigts au cours d'un LEAD témoigne le plus souvent d'un événement important systémique tel



**Figure 22.** Nécrose cutanée extensive au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

qu'une thrombose profonde ou une poussée lupique [78, 79]. Leur mécanisme reste encore hypothétique : embolie, vascularite ou thrombose ?

## Nécroses cutanées extensives

Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique laissant rapidement place à une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique témoignant de leur évolutivité (Fig. 22). Elles sont localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses. La biopsie de la bordure purpurique objective aisément des thromboses multiples. Le traitement fait appel à l'anticoagulation, aux vasodilatateurs dérivés de la prostacycline et éventuellement aux échanges plasmatiques [80].

## Autres lésions vasculaires

D'autres lésions vasculaires peuvent survenir au cours d'un LEAD. Certaines sont de mécanisme incertain car non biopsiées. Il en est ainsi de l'érythème palmaire et des télangiectasies périunguéales ressemblant à celles observées au cours des dermatomyosites souvent accompagnées de mégacapillaires à la capillaroscopie, observés chez 10 à 15 % des malades avec LEAD [81].

Les lésions purpuriques infiltrées plus ou moins nécrotiques (Fig. 23) peuvent correspondre à une vasculite ou à des thromboses [75]. Quant aux lésions atrophiques ivoirines dites d'atrophie blanche ou de pseudomaladie de Degos, elles semblent plus souvent d'origine thrombotique que vasculitique, observées essentiellement en présence d'anticorps antiphospholipides [73].

## ■ Manifestations non lupiques non vasculaires

Les manifestations non lupiques non vasculaires forment un groupe hétéroclite de manifestations dermatologiques préférentiellement observées au cours des lupus. Certaines sont fréquentes, telle l'alopecie alors que d'autres sont rares comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose amicrobienne.



**Figure 23.** Lésions purpuriques d'origine thrombotique au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé avec syndrome antiphospholipide artériel.



**Figure 24.** Lupus bulleux avec bulles en peau saine.

## “ Points importants

Les lésions vasculaires sont principalement observées dans les lupus érythémateux aigus disséminés.

En dehors des acrosyndromes et des œdèmes angioneurotiques, elles sont secondaires à une atteinte inflammatoire (vasculite) ou thrombotique des vaisseaux cutanés.

Un diagnostic précis est indispensable, étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées.

La suspicion ou a fortiori la mise en évidence d'une thrombose impose la recherche d'anticorps antiphospholipides.

## Lucite idiopathique

Les lucites idiopathiques telles que la lucite estivale bénigne ou la lucite polymorphe sont très fréquentes dans la population générale, atteignant près de 20 % de la population scandinave [82]. La plupart des études épidémiologiques ont démontré que la présence d'une telle lucite n'augmentait pas le risque de développer ultérieurement un lupus. Cependant deux études de la même équipe finlandaise ont mis en évidence une histoire de lucite idiopathique ou des phototests compatibles avec ce type de réaction chez la moitié des malades avec diverses formes de lupus cutané [82, 83]. La lucite idiopathique précédait dans la moitié des cas les lésions lupiques. Inversement, la prévalence des lupus chez les malades avec lucite idiopathique paraît faible, estimée à 2 % [83]. Dans notre expérience, les lucites idiopathiques ne semblent pas plus fréquentes chez les lupiques que dans la population générale. En revanche, il est parfois difficile de différencier une lucite polymorphe de lésions lupiques.

## Alopécie

Dans le LEAD, il ne s'agit pas d'une alopécie cicatricielle secondaire à des lésions lupiques mais d'une chute diffuse des cheveux (effluvium télogène) contemporaine des poussées ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé, disparaissant progressivement après traitement (Fig. 9). Ailleurs, les cheveux sont fins et fragiles, facilement cassés. Il peut exister alors une bande de cheveux d'un demi-centimètre de longueur (cheveux lupiques) en bordure du cuir chevelu (front, tempes).

## Lupus bulleux

Le lupus bulleux se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculobulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées (Fig. 24), disparaissant sans cicatrice, ni grain de milium [84]. Histologiquement, il s'agit de bulles sous-épidermiques avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et souvent une vascularite leucocytoclasique dermique. L'immunofluorescence directe est généralement positive avec des dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermoépidermique. Le clivage de la bulle est dermique superficiel en microscopie électronique. Biologiquement existent des anticorps anticollagène de type VII (protéine majeure de 290 kDa et mineure de 145 kDa en western blot). Les lésions bulleuses disparaissent habituellement avec la dapsons. Le lupus bulleux est à différencier des bulles par nécrose épidermique au cours du LEAD ou du LEAS et des rares associations de LEAD avec d'autres maladies bulleuses auto-immunes : pemphigoïde bulleuse, pemphigus, dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse à IgA linéaire, etc.

## Mucinoïse papuleuse

Alors que des dépôts de glycosaminoglycanes sont fréquemment mis en évidence par l'histologie au sein des lésions cutanées lupiques comme dans les dermatomyosites, la présence isolée de tels dépôts dans le derme sans lésion lupique est plus rare. Elle se manifeste par des lésions papuleuses, plus rarement nodulaires, localisées préférentiellement sur le cou, la racine des membres supérieurs et le tronc (Fig. 25). Cette mucinoïse papuleuse serait présente dans certaines séries chez 1,5 % des malades lupiques [85]. Elle est observée plus fréquemment dans le LEAD (65 %) que dans les lupus cutanés chroniques sans manifestation systémique (35 %) [86]. Les dépôts de glycosaminoglycanes sont localisés dans le derme superficiel et moyen, entourés d'un discret infiltrat lymphocytaire. Les antimalariques ne seraient efficaces que dans 20 % des cas. L'abstention thérapeutique ou l'emploi de corticostéroïdes peuvent être discutés.

## Anétodermie

Les lésions d'anétodermie sont définies histologiquement par la disparition localisée du tissu élastique, non centrée par un follicule pileux, sur toute la hauteur du derme et cliniquement par l'existence d'un phénomène de herniation à la palpation (Fig. 26). Le nombre et la taille des lésions sont excessivement variables. Elles sont surtout localisées sur le cou et la moitié supérieure du tronc et des bras. Au cours du lupus, elles sont généralement nombreuses, associées à la présence d'anticorps antiphospholipides [87]. L'histologie ne met pas en évidence de





**Figure 25.** Mucino-papuleuse chez un homme avec lupus tumidus.



**Figure 26.** Multiples lésions d'anéodermie au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé avec syndrome antiphospholipide artériel.

thrombose. Étant donné la possibilité de retrouver d'autres facteurs prothrombotiques, l'hypothèse du rôle de l'hypoxie-réoxygénation a été évoquée car elle augmente l'activité des métalloprotéinases.

## Calcifications

Les calcifications cutanées sont beaucoup plus rares dans le lupus que dans la sclérodermie. Leur présence doit faire rechercher une connectivite mixte et la présence d'anticorps anti-U1RNP. Elles peuvent être observées en regard des lésions lupiques ou à distance.

## Pustulose amicrobienne des plis

Une pustulose amicrobienne des grands et petits plis associée à des pustules isolées du cuir chevelu a été décrite au cours du lupus et d'autres maladies auto-immunes (Fig. 27). L'aspect histologique est celui d'une pustule spongiforme. Les surinfections sont fréquentes avec un aspect suintant, notamment de la région génitale. Un déficit en zinc a été rapporté dans quelques cas. Les lésions sont sensibles à la corticothérapie générale ou locale [88, 89].

## Conclusion

L'analyse sémiologique rigoureuse des lésions dermatologiques observées au cours des lupus, au besoin complétée par un



**Figure 27.** Pustulose amicrobienne des plis de flexion avec intertrigo suintant de la région pubienne bordé de pustules.

examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique, permet un diagnostic précis indispensable avant de proposer un traitement adapté.



## Références

- [1] Lipsker D. Classification of specific cutaneous manifestations in patients with lupus erythematosus: a time for change? The concept of dermal lupus erythematosus. *Dermatology* 2006;**212**:324-6.
- [2] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Medicine* 1993;**72**: 113-24.
- [3] Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Contin Educ Fam Phys* 1977;**6**:34-70.
- [4] Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25 years of evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005;**4**:253-63.
- [5] Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;**6**:96-104.
- [6] Jiménez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. The epidemiology of lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 33-44.
- [7] Werth VP, Zhang W, Dortzbach K, Sullivan K. Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:726-30.
- [8] Boeckler P, Milea M, Meyer A, Uring-Lambert B, Heid E, Hauptmann G, et al. The combination of complement deficiency and cigarette smoking as a risk factor for cutaneous lupus erythematosus in men; a focus on combined C2/C4 deficiency. *Br J Dermatol* 2005;**152**: 265-70.
- [9] Cuny JF, Chauvel F, Schmutz JL, Bordignon P, Weber M, Beurey J. Eruption « pseudo-lupique » chez une mère transmettrice de la granulomateuse septique chronique liée à l'X. *Ann Dermatol Venerol* 1990;**117**:713-8.
- [10] Manzi S, Urbach AH, McCune AB, Altman HA, Kaplan SS, Medsger Jr. TA, et al. Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:101-5.
- [11] Millard TP. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 205-20.
- [12] Kuhn A, Sountag M, Richter-Hintz D, Oslisko C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:46-95.
- [13] Kind P, Lehmann P. Photobiologie des Lupus Erythematoses. *Hautarzt* 1990;**41**:66-71.
- [14] O'Brien E, Chen S, Waton R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995;**74**:109-30.
- [15] Balabanova MB, Botev IN, Michailova JI. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by radiation therapy. *Br J Dermatol* 1997;**137**: 137-8.

- [16] Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:849-57.
- [17] Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005;**211**: 118-22.
- [18] Ho C, Shumack SP, Morris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hepatocellular carcinoma. *Australas J Dermatol* 2001; **42**:110-3.
- [19] Rosenbaum ML, Werth VP. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: the role of ultraviolet light. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 251-66.
- [20] Wollenberg A, Wetzel S. The role of dendritic cells in cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 283-95.
- [21] Barkauskaite V, Ek M, Popovic K, Harris HE, Wahren-Herlenius M, Nyberg F. Translocation of the novel cytokine HMGB1 to the cytoplasm and extracellular space coincides with the peak of clinical activity in experimentally UV-induced lesions of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2007;**16**:794-802.
- [22] Franz B, Fritzsche B, Riehl A, Oberle N, Klemke CD, Sykora J, et al. Low number of regulatory cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:1910-20.
- [23] Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989;**121**:727-41.
- [24] Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol* 2004;**43**:815-8.
- [25] Kuhn A, Richter-Hintz D, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P. Annular erythema in Sjögren syndrome. A variant of cutaneous lupus erythematosus? *Hautarzt* 2000;**51**:270-5.
- [26] Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. *Dermatology* 2006;**213**: 15-22.
- [27] Bouaziz JD, Barete S, Le Pelletier F, Amoura Z, Piette JC, Francès C. Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus* 2007;**16**:163-7.
- [28] Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, de la Salmonière P, Cordoliani F, Flageul B, et al. Clinical and histopathological features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine* 2001;**80**:180-8.
- [29] Martes PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol* 1999;**26**:68-72.
- [30] Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings of 191 patients. *Dermatology* 1995;**190**:277-83.
- [31] Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade perspective. *Med Clin North Am* 1989;**73**:1073-90.
- [32] Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;**6**:122-31.
- [33] Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:1-23.
- [34] Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:901-8.
- [35] Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**:924-9.
- [36] David-Bajar KM, Davis BM. Pathology, immunopathology and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**:145-57.
- [37] Fabre VC, Lear S, Reichlin M, Hodge SJ, Callen JP. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrates positive immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1991;**127**: 1006-11.
- [38] George R, Kurian S, Jacob M, Thomas K. Diagnostic evaluation of the lupus band test in discoid and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1995;**34**:170-3.
- [39] Lipsker D, Di Cesare MP, Cribier B, Grosshans E, Heid E. The significance of the « dust-like particles » pattern of immunofluorescence. A study of 66 cases. *Br J Dermatol* 1998;**138**: 1039-42.
- [40] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revisited criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;**11**:1271-7.
- [41] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1725-34.
- [42] Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;**31**:245-54.
- [43] Specker C, Schneider M. Relationship between cutaneous and systemic lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 177-86.
- [44] Cheblus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998;**38**: 405-12.
- [45] Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;**21**:1665-9.
- [46] Le Bozec P, Le Guyader T, Crickx B, Grossin M, Belaich S. Place du lupus érythémateux chronique au sein de la maladie lupique. *Presse Med* 1994;**23**:1598-602.
- [47] Kündig TM, Trüeb RM, Krasovec M. Lupus profundus/panniculitis. *Dermatology* 1997;**195**:99-101.
- [48] Provost TT, Watson R, O'Brien ES. Anti-Ro(SS-A) antibody-positive Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1997;**6**:105-11.
- [49] Watanabe T, Tsuchida T, Ito Y, Kanda N, Ueda Y, Tamaki K. Annular erythema associated with lupus erythematosus/Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:214-8.
- [50] Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;**22**:125-8.
- [51] Diociaiuti A, Paone C, Giraldo L, Paradisi M, El Hachem M. Congenital lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2005;**22**:240-2.
- [52] Clancy RM, Backer CB, Yin X, Chang MW, Cohen SR, Lee LA, et al. Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor alpha: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2598-603.
- [53] Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev* 2005;**4**:207-13.
- [54] Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin* 2001;**19**: 147-60.
- [55] Rigaudière F, Ingster-Moati I, Hache JC, Leid J, Verdet R, Haymann P, et al. Surveillance ophtalmologique de la prise des antipaludéens de synthèse au long cours : mise au point et conduite à tenir à partir de 2003. *J Fr Ophtalmol* 2004;**27**:191-9.
- [56] Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999;**140**:3-7.
- [57] Samanta A, Goh L, Bawendi A. Are evidence-based guidelines being followed for the monitoring of ocular toxicity of hydroxychloroquine? A nationwide survey of practice amongst consultant rheumatologists and implications for clinical governance. *Rheumatol* 2004;**43**:346-8.
- [58] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong Du LT, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005;**4**:111-5.
- [59] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3284-90.
- [60] Asch PH, Caussade P, Marquart-Elbaz C, Boehm N, Grosshans E. Achromotrichie induite par la chloroquine. Étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Venerol* 1997;**124**:552-6.
- [61] Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998; **25**:1716-9.
- [62] Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Hulot JS, Aymard G, et al. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**: 1547-8.
- [63] Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2004;**151**:731-6.
- [64] Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatol* 2004;**43**:1383-5.

- [65] Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stücker M, Bader A, et al. Pimecrolimus for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:407-10.
- [66] Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. Clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007;**156**:191-2.
- [67] Laffitte E, Revuz J. Thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 2000;**127**:603-13.
- [68] Neri R, Mosca M, Bernachi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with dapsone. *Lupus* 1999;**8**:240-3.
- [69] Dieng MT, Revuz J. Rétinoïdes et lupus érythémateux cutané. *Ann Dermatol Venereol* 1994;**121**:271-2.
- [70] Delaporte E, Catteau B, Sabbagh N, Gosselin P, Breuillard F, Dautre MS, et al. Traitement du lupus érythémateux chronique par la sulfasalazine: 11 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1997;**124**:151-6.
- [71] Sabbagh N, Delaporte E, Mareez D, Lo-Giudice JM, Piette F, Broly F. NAT2 genotyping and efficacy of sulfasalazine in patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Pharmacogenetics* 1997;**7**:131-5.
- [72] Usmani N, Goodfield M. Efalizumab in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2007;**143**:873-7.
- [73] Francès C, Piette JC. Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring in the context of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;**6**:139-44.
- [74] Kraus A. Erythromyalgia in a patient with systemic lupus erythematosus treated with clonazepam. *J Rheumatol* 1990;**17**:120-2.
- [75] Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier FL, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1785-93.
- [76] Francès C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000;**15**:139-43.
- [77] Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;**68**:353-65.
- [78] Francès C, Piette JC, Saada V, Papo T, Wechsler B, Chosidow O, et al. Multiple subungual splinter hemorrhages in the antiphospholipid syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Lupus* 1994;**3**:123-8.
- [79] Mujic F, Lloyd M, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Prevalence and clinical significance of subungual splinter haemorrhages in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1995;**13**:327-31.
- [80] Francès C, Tribout B, Boissac S, Drouet L, Piette AM, Piette JC, et al. Cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Dermatologica* 1989;**178**:194-201.
- [81] Weinstein C, Miller MH, Axtens R, Littlejohn GO, Dorevitch AP, Buchanan R. Lupus and non lupus cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 1987;**17**:501-6.
- [82] Nyberg F, Hasan T, Puska P, Stephansson E, Hakkinen M, Ranki A, et al. Occurrence of polymorphous light eruption in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997;**136**:217-21.
- [83] Hasan T, Ranki A, Jansen CT, Karvonen J. Diseases associations in polymorphous light eruption. A long term follow-up study of 94 patients. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1081-5.
- [84] Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;**6**:112-21.
- [85] Rongioletti F, Rebora A. The new cutaneous mucinosis: a review with an up-to-date classification of cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:265-70.
- [86] Storck R, Schirren CG, Meurer M, Kind P. Die papulöse Muzinose. Eine seltene kutane manifestation des lupus erythematosus. *Hautarzt* 1994;**45**:642-6.
- [87] Sparsa A, Piette JC, Wechsler B, Amoura Z, Francès C. Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:1008-12.
- [88] Lagrange S, Chosidow O, Piette JC, Wechsler B, Godeau P, Francès C. A peculiar form of amicrobial pustulosis of the folds associated with systemic lupus erythematosus and other auto-immune diseases. *Lupus* 1997;**6**:514-20.
- [89] Boms S, Gambichler T. Review of the literature on amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. *Am J Clin Dermatol* 2006;**7**:369-74.

C. Francès (camille.frances@tnn.aphp.fr).

Service de médecine interne, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Francès C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-495-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Sclérodermies

E Puzenat  
F Aubin

**Résumé.** – La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune faisant partie du groupe des connectivites. Elle se caractérise par une fibrose du tissu conjonctif généralisée ou localisée associée à des altérations vasculaires et à des anomalies immunologiques. Les manifestations cliniques les plus fréquentes et les plus précoces sont cutanées et principalement représentées par le syndrome de Raynaud et l'acrosclérose. Cependant, ce sont les atteintes viscérales qui font toute la gravité de cette maladie. Il n'existe toujours pas actuellement de véritable traitement étiologique de la sclérodémie. Néanmoins, les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques de cette maladie ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques actuellement à l'étude.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** sclérodémie, morphee, CREST syndrome, acrosclérose, syndrome de Raynaud.

## Introduction

La sclérodémie est une affection du tissu conjonctif qui peut atteindre, soit la peau dans sa forme localisée, soit les organes profonds dans sa forme systémique. Elle fait partie des connectivites.

## Physiopathogénie

La physiopathogénie de la sclérodémie, bien que toujours inexpiquée, est probablement plurifactorielle. En effet, les patients atteints de cette maladie présentent tous des anomalies vasculaires, immunitaires et un dysfonctionnement des fibroblastes. Ces anomalies sont toutes liées les unes aux autres et conduisent finalement à l'activation des fibroblastes, responsable de la formation de la fibrose caractérisant la maladie. Ces mécanismes physiopathogéniques sont identiques, que la sclérodémie soit localisée ou systémique.

### ALTÉRATIONS VASCULAIRES

Les modifications vasculaires de la sclérodémie touchent à la fois les capillaires, les artères de petit calibre et les artéioles. L'état actuel des connaissances ne permet pas de dire si ces altérations vasculaires sont primitives ou secondaires aux phénomènes auto-immuns. Les altérations des cellules endothéliales semblent provoquées par des médiateurs, en particulier par des cytokines. Parmi celles-ci, le *transforming growth factor* (TGF)  $\beta$  est la plus connue et la plus étudiée. Il induit, in vitro, une stimulation de la synthèse de collagène et, in vivo, il stimule l'angiogenèse en provoquant une

prolifération intinale et une obstruction de la paroi des vaisseaux favorisant ainsi la formation de la fibrose [45, 58, 65]. D'autres cytokines comme l'interleukine (IL)1, l'IL4 et l'IL6 ou certains facteurs de croissance comme le *platelet derived growth factor* (PDGF), le *fibroblast growth factor* (FGF)  $\beta$ , l'*epidermal growth factor* (EGF), l'endothéline 1 et l'*insulin-like growth factor* (IGF)1 interviennent également dans les anomalies vasculaires et dans l'activation de la synthèse de collagène mais leurs mécanismes d'action sont encore mal connus. Une des hypothèses expliquant la formation du néotissu conjonctif responsable de la fibrose est un déséquilibre entre les cytokines activatrices et inhibitrices de la production de collagène.

Enfin, la conséquence de la souffrance des cellules endothéliales est le développement d'une microangiopathie. Cette microangiopathie se manifeste par des vasospasmes qui, lorsqu'ils sont prolongés, entraînent une anoxie aggravant celle induite par la fibrose.

Ces anomalies microcirculatoires sont visibles à l'examen histologique et à l'examen capillaroscopique dès les stades initiaux de la maladie.

### ANOMALIES IMMUNITAIRES ET RÉPONSE LYMPHOMONOCYTAIRE

Dans la sclérodémie, il se produit une réaction lymphomonocytaire, impliquant les lymphocytes T et B et les monocytes-macrophages qui vont constituer un infiltrat de cellules mononucléées localisé, soit au niveau périvasculaire, soit au niveau du derme profond et du tissu sous-cutané. De plus, on observe un déséquilibre de la balance lymphocytaire en faveur des lymphocytes *T helper* avec une élévation du rapport CD4/CD8. L'augmentation de la fonction *T helper* entraînerait une stimulation des lymphocytes B qui synthétiseraient des autoanticorps et des lymphokines stimulant la production de collagène [8, 28]. Enfin, les différentes cellules composant l'infiltrat inflammatoire (plaquettes, monocytes-macrophages et lymphocytes) interviennent également dans ce processus par la production de cytokines, en particulier de TGF $\beta$ .

Eve Puzenat : Chef de clinique.

François Aubin : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.

Service de dermatologie 1, centre hospitalier universitaire Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France.

ANOMALIES DES FIBROBLASTES ET ALTÉRATION DU TISSU CONJONCTIF

Les fibroblastes des sujets atteints de sclérodermie systémique présentent eux aussi certaines anomalies de fonctionnement et de structure. Des études ont montré une augmentation de l’expression des molécules d’adhérence intercellulaire de type 1 (ICAM 1) à la surface des fibroblastes et des cellules inflammatoires mononucléées. Cette augmentation d’expression des ICAM 1 est liée à la stimulation des cellules par les cytokines (IL1, *tumor necrosis factor* [TNF]  $\alpha$  et interféron [IFN]  $\gamma$ ) et favorise les interactions lymphocytes-fibroblastes [9]. Il en résulte une stimulation des fibroblastes avec augmentation de la synthèse des collagènes de types I, III, V, VI, de la fibronectine et des protéoglycanes responsable de la formation d’un néotissu conjonctif et donc de la fibrose. À ces anomalies de synthèse s’ajoute une diminution de l’activité collagénase permettant l’accumulation du collagène dans le derme [82].

AUTRES FACTEURS

- *Facteurs génétiques.* Des cas familiaux de sclérodermie systémique ou survenant chez des jumeaux homozygotes ont été rapportés. L’association à des groupages *human leukocyte antigen* (HLA) particuliers comme le type HLA DR1, DR3 et DR5 ne serait pas fortuite.
- *Facteurs environnementaux.* L’exposition à des résines époxy, des solvants et à la silice (syndrome d’Erasmus) est reconnue comme facteur favorisant le développement de la sclérodermie systémique.

MICROCHIMÉRISME

Cette hypothèse est basée sur l’existence d’une analogie clinique entre la sclérodermie systémique et la maladie du greffon contre l’hôte (MGCH) dans sa forme sclérodermiforme et sur le fait que la sclérodermie systémique atteint préférentiellement les femmes de 45 à 55 ans, suggérant ainsi un lien possible avec la grossesse. La persistance de cellules fœtales résiduelles de grossesses antérieures dans l’organisme maternel serait le facteur déclenchant la sclérodermie systémique en initiant une réaction allo-immune fœtale antimaternelle. Lee et al ont ainsi montré que les femmes atteintes de sclérodermie systémique avaient, dans leurs cellules sanguines mononucléées, un taux d’acide désoxyribonucléique (ADN) du chromosome Y provenant de fœtus masculin quantitativement plus élevé que les femmes exemptes de la maladie [43]. De plus, ces femmes sclérodermiques présentaient le plus souvent un phénotype HLA de type II permettant une meilleure tolérance des cellules fœtales et un microchimérisme plus important [43]. Parallèlement, ces mêmes cellules fœtales avaient un haplotype HLA qui permettait un rejet des cellules maternelles, favorisant ainsi l’hypothèse d’une MGCH. L’équipe d’Arlett et al a confirmé ces résultats et a également retrouvé cette augmentation significative au niveau cutané par rapport au groupe contrôle [2, 3].

Cependant, cette théorie, bien que séduisante, n’explique pas la survenue de cas de sclérodermie systémique chez les enfants, les hommes ou chez les femmes nullipares sauf, éventuellement, en cas d’antécédents de transfusion sanguine, de transplantation d’organe, de fausse couche ou de passage materno-fœtal de cellules maternelles (réaction maternelle antifœtale), situations pouvant conduire à un microchimérisme cellulaire.

Sclérodermie localisée

Il s’agit de la forme la plus fréquente de la maladie avec atteinte quasi exclusive de la peau et absence de syndrome de Raynaud, d’acrosclérose et d’atteinte viscérale profonde. Sa physiopathogénie est toujours mal connue. La sclérodermie « localisée » peut prendre différents aspects cliniques ; elle évolue généralement en trois phases successives, œdémateuse puis indurée et scléreuse, puis atrophique. Son évolution est imprévisible et des améliorations spontanées sont fréquentes.

Tableau I. – Classification des sclérodermies localisées.

Morphées en plaques	Morphée en plaques Morphée en goutte Atrophodermie de Pasini-Pierini Morphée chéloïdienne
Morphées généralisées	
Morphées bulleuses	
Morphées en bandes	Morphée en bande Morphée en « coup de sabre » Atrophie hémifaciale progressive
Morphées profondes	Morphée sous-cutanée Fasciite de Shulman Morphée panscléreuse



1 Morphée en plaque.

FORMES CLINIQUES

Les différentes formes cliniques de la sclérodermie localisée sont répertoriées dans le tableau I [61].

■ Sclérodermies localisées en plaques

Morphée en plaques (fig 1)

Elle se caractérise par l’apparition de plaques uniques ou multiples, initialement érythémateuses puis d’aspect scléreux, blanc, induré, entourées d’un halo érythémateux souple caractéristique appelé *lilac ring* traduisant son activité inflammatoire et son évolutivité. Dans les suites de son évolution apparaît une hyper- ou hypopigmentation plus ou moins atrophique. Elle se localise principalement sur le corps, à la racine des membres. La localisation au cuir chevelu peut provoquer une alopecie cicatricielle.

Morphée en goutte (« white spot disease »)

Elle forme de petites taches blanches nacrées multiples pouvant évoluer vers la pigmentation, et de distinction clinique et nosologique difficile avec le lichen scléroatrophique. Elle se localise principalement à la partie supérieure du tronc.

Atrophodermie idiopathique de Pasini-Pierini

Elle touche principalement les adolescents et se traduit par l’apparition de petites plaques d’emblée atrophiques et de couleur brun violacé sans inflammation ni sclérose associée. Elle se localise principalement sur le tronc et épargne généralement la face, les mains et les pieds. Son évolution est le plus souvent bénigne avec des régressions spontanées fréquentes. L’étiopathogénie de l’atrophodermie de Pasini-Pierini reste discutée. Pour certains auteurs, il s’agirait d’une entité distincte de la sclérodermie du fait de caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives différentes [22] ; pour d’autres, ce serait une forme clinique de morphée d’involution spontanée et d’emblée atrophique [39].



2 Sclérodémie en plaque généralisée.

### Morphée chéloïdienne ou morphée nodulaire

Elle se traduit par l'apparition de nodules chéloïdiens associés à des morphées typiques.

### ■ Sclérodémie en plaque généralisée ou en plaques multiples (fig 2)

La sclérodémie en plaque généralisée se caractérise par l'apparition de morphées multiples confluentes ou non, sur tout le corps, le visage et parfois les muqueuses. Elle peut s'accompagner de signes cliniques et biologiques de sclérodémie systémique et de difficultés respiratoires en cas d'engainement thoracique.

### ■ Sclérodémie localisée bulleuse

Décrite en 1896, la morphée bulleuse est une forme clinique de sclérodémie localisée rare qui se manifeste par des lésions bulleuses de clivage sous-épidermique associées à des morphées typiques. Une dilatation lymphatique secondaire à une obstruction serait à l'origine de la formation des bulles [17].

### ■ Sclérodermies en bande

#### Morphée en bande

Au niveau des membres, elle réalise un tableau de sclérodémie dite « monomélisque » débutant souvent dans l'enfance. Des bandes scléroatrophiques apparaissent progressivement sur les membres suivant les lignes de Blaschko, puis la scléroatrophie s'étend aux muscles et aux tendons, réalisant l'aspect de morphée pansclérotique traduisant une atteinte profonde (fig 3). Des anomalies osseuses de type hyperostose linéaire ou mélorhéostose peuvent également compléter le tableau. Les séquelles de ce type de sclérodémie sont principalement fonctionnelles (déformations articulaires et osseuses, arrêt ou retard de la croissance du membre), esthétiques et psychologiques. Il n'y a pas, en principe, d'évolution vers une sclérodémie systémique mais les anticorps antinucléaires peuvent être positifs.

#### Morphée en « coup de sabre » (fig 4)

Sur le front ou le visage, la sclérodémie en bande donne un aspect dit en « coup de sabre » avec ou sans hémiatrophie associée. La bande se localise sur le front, peut remonter jusqu'au cuir chevelu, entraînant alors une alopecie cicatricielle, et s'étendre jusqu'au nez,



3 Sclérodémie monomélisque.



4 Sclérodémie en « coup de sabre ».

voire à la lèvre supérieure. Dans cette localisation, des lésions oculaires (énophtalmie, atteinte des muscles oculomoteurs, anomalie de l'iris), des anomalies des gencives, des malpositions dentaires et l'atteinte de la langue sont possibles. La peau est scléreuse, atrophique et adhère à l'os sous-jacent. Elle peut être hypo- ou hyperpigmentée. La sclérodémie en « coup de sabre » peut parfois s'associer à une hémiatrophie homolatérale du visage et est alors difficilement individualisable du syndrome de Parry-Romberg.

Le *syndrome de Parry-Romberg* est une atrophie hémifaciale progressive d'évolution chronique. Dans un premier temps, les anomalies sont profondes et localisées au niveau du tissu conjonctif, des muscles et des os. Puis, secondairement, le derme est atteint avec apparition progressive d'une hémiatrophie de la face. La distinction nosologique entre sclérodémie en « coup de sabre » et syndrome de Parry-Romberg prête encore à discussion.

### ■ Sclérodermies profondes

#### Morphée sous-cutanée

Elle atteint préférentiellement les tissus sous-cutanés et l'hypoderme.

#### Fasciite de Shulman

Considérée par certains auteurs comme une forme de sclérodémie localisée, elle apparaît brutalement, dans les suites d'un effort. Elle



Tableau II. – Manifestations systémiques pouvant être associées à la sclérodermie localisée.

- Arthralgies
- Syndrome de Raynaud
- Migraines
- Anomalies osseuses : anomalies vertébrales, spina bifida...
- Anomalies cutanées : nævus, taches café au lait, vitiligo, dystrophies unguéales, ichtyose, hypertrichose...
- Anomalies viscérales : troubles de la motilité œsophagienne, syndrome restrictif pulmonaire...
- Maladies auto-immunes : lupus érythémateux chronique, connectivite mixte, dermatomyosite, cirrhose biliaire primitive, pemphigoïde bulleuse, hypothyroïdie de Hashimoto, maladie de Basedow

se caractérise par un aspect de peau d’orange lié à la localisation profonde de la sclérose au niveau de l’hypoderme et du fascia. Sa localisation la plus fréquente est la racine des membres.

Le diagnostic, suspecté cliniquement, est confirmé par la biopsie profonde permettant l’analyse de la peau, du fascia et du muscle. Biologiquement, l’hyperéosinophilie, inconstante, est un élément d’orientation.

Morphée panscléreuse

Il s’agit de la localisation profonde de la sclérodermie monomélisque.

AUTRES SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS À LA SCLÉRODERMIE LOCALISÉE

Les différentes formes cliniques de sclérodermie localisée sont, habituellement, de bon pronostic mais peuvent parfois s’associer à des manifestations systémiques (tableau II).

BILAN D’UNE SCLÉRODERMIE LOCALISÉE

Le diagnostic de sclérodermie localisée est principalement clinique mais il peut être confirmé par une histologie cutanée.

Un bilan biologique minimal comprenant une numération-formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS) et la recherche d’anticorps antinucléaires est souhaitable, les autres examens complémentaires comme la capillaroscopie étant à prescrire en fonction de la clinique. Le rôle d’une possible infection borrélienne dans la genèse des sclérodermies en plaques est toujours un sujet débattu [87]. La sérologie borréliose reste recommandée en cas de sclérodermie localisée, surtout lorsqu’il existe des arguments épidémiologiques ou sémiologiques en faveur d’une infection. Des cas de morphées associées à une positivité de la sérologie borréliose ont été rapportés, de même que l’efficacité du traitement antibiotique par pénicilline sur les lésions cutanées [55].

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La sclérodermie localisée évolue exceptionnellement en sclérodermie systémique et l’espérance de vie des sujets atteints est considérée comme normale. Les morphées se stabilisent en général après 3 à 5 ans d’évolution et l’amélioration spontanée est fréquente. Les formes en « coup de sabre » peuvent cependant évoluer sur plusieurs années, jusqu’à 20 ans, avant de se stabiliser. Il n’existe pas de protocole bien défini sur la prise en charge thérapeutique des sclérodermies localisées ; leur pronostic est difficile à établir et leur évolution imprévisible.

■ Corticothérapie

Pour les morphées isolées, on peut proposer l’application quotidienne ou biquotidienne de dermocorticoïdes de classe I ou II sur les plaques avec ou sans occlusion. Les injections intralésionnelles de triamcinolone (Kénacort®) sont efficaces sur la phase œdémateuse de la morphée mais majorent le risque d’atrophie séquellaire ultérieure. La plupart des auteurs s’accorde pour débiter précocement une corticothérapie générale à raison de 1 mg/kg/j sur

plusieurs mois en cas de sclérodermie en « coup de sabre » débutante ou dans les sclérodermies monoméliques, afin d’en limiter les séquelles. Ce traitement est inefficace dans les morphées évoluées car il agit principalement sur la composante inflammatoire et œdémateuse.

■ Calcitriol

Le calcitriol (Rocaltrol®) inhibe la croissance des fibroblastes et supprime la production de certaines cytokines. Il a été proposé en 1995 dans le traitement des morphées [31]. Cependant, une étude récente réalisée versus placebo n’a pas confirmé l’efficacité de ce produit dans cette indication [30].

■ Photothérapie

L’UVAthérapie, la PUVAthérapie, ainsi que la balnéoPUVAthérapie semblent également être des alternatives thérapeutiques intéressantes. Les ultraviolets (UV)A 1 (340 à 400 nm) sont efficaces à fortes et faibles doses dans le traitement des manifestations cutanées de la sclérodermie mais sont non disponibles en France [52, 79, 86].

■ Autres traitements

Le méthotrexate à faibles doses (15 mg par semaine) a été rapporté comme efficace dans le traitement des morphées sous réserve d’une confirmation de cette efficacité par des études contrôlées. Actuellement, il est difficile de conclure sur l’efficacité réelle de ce produit non dénué d’effets secondaires [70].

L’intérêt d’une pénicillinothérapie au long cours dans les sclérodermies localisées n’est toujours pas démontré, sauf en cas de sérologie borréliose positive [55].

D’autres traitements comme la D-pénicillamine, les antipaludéens de synthèse, la salazopyrine, la photochimiothérapie extracorporelle, les rétinoïdes et la ciclosporine ont été préconisés dans le traitement des morphées sans que leur efficacité n’ait été prouvée dans des études contre placebo [15, 16, 23, 50, 57, 60].

Chez l’enfant, l’association de méthotrexate (0,3 à 0,6 mg/kg/semaine) et de bolus de corticoïdes (30 mg/kg sur 3 jours par mois durant 3 mois) semble donner des résultats encourageants dans le traitement de la sclérodermie localisée, sous réserve d’une confirmation de ces effets sur une plus grande cohorte de patients et versus placebo [83]. De même, certains auteurs rapportent l’efficacité de l’application de calcipotriol topique en association avec la photothérapie UVA 1 dans le traitement des morphées multiples de l’enfant [41].

Le traitement de référence de la fasciite de Shulman au stade débutant est la corticothérapie générale ; la balnéoPUVAthérapie pourrait être également efficace dans cette indication [68].

Enfin, la chirurgie est une possibilité thérapeutique en cas de sclérodermie en « coup de sabre » ou d’atteinte monomélisque stable cliniquement.

Sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est une affection rare dont l’incidence variable est évaluée entre 2 et 20 cas par an et par million d’habitants en fonction des régions. Elle associe une atteinte cutanée caractérisée par une induration localisée ou diffuse et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie.

Elle touche majoritairement le sexe féminin, principalement entre 30 et 50 ans (ratio 3/1), sans distinction de race. L’évolution de la maladie dépend de son extension, en particulier des atteintes viscérales. Barnett et Coventry ont proposé une classification se basant sur l’étendue des lésions cutanées et viscérales permettant d’établir un pronostic de l’affection (tableau III). Pour des raisons inconnues, les cancers pulmonaires, mammaires, cutanés et les lymphomes malins non hodgkiniens sont plus fréquents chez les sujets atteints de sclérodermie systémique que dans la population générale [1].

Tableau III. – Classification des sclérodermies systémiques selon Barnett et Coventry.

Type	Atteinte cutanée initiale	Atteinte viscérale	Pronostic
I	Doigts	Modérée	Favorable
II	Doigts, membres, face avec prédominance distale	Lentement progressive	Intermédiaire
III	Diffuse	Rapide et sévère	Mauvais



5 Syndrome de Raynaud plantaire.



6 Syndrome de Raynaud de la main.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

■ Syndrome de Raynaud (fig 5, 6)

Souvent inaugural, il est présent dans 95 % des cas de sclérodémie systémique et peut précéder l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs années. Il s'agit d'un acrosyndrome paroxystique se manifestant au froid et atteignant principalement les mains, parfois les pieds, le nez et les oreilles dans les formes sévères. Le syndrome de Raynaud se reconnaît cliniquement par ses trois phases, la dernière étant inconstante. La première phase est la phase



7 Acrosclérose.

dite « syncopale », caractérisée par un vasospasme rendant les doigts blancs, insensibles et froids. C'est cette phase qui permet de faire le diagnostic clinique de syndrome de Raynaud. À cette phase succède la phase dite « asphyxique », avec des doigts cyanosés et bleus. La troisième phase est la phase « érythémalgique », inconstante, correspondant à une hyperhémie des doigts. La manœuvre de Allen est un geste clinique utile dans l'exploration d'un syndrome de Raynaud afin d'en rechercher le caractère pathologique. Elle consiste à comprimer simultanément les artères radiale et cubitale au niveau du poignet, puis à relâcher l'une ou l'autre des artères après avoir fait effectuer au malade des mouvements de flexion-extension de la paume afin de vidanger la vascularisation. On observe alors la revascularisation de la paume et des doigts qui, lorsqu'elle est retardée ou inhomogène, apporte un argument en faveur du caractère pathologique du syndrome de Raynaud. Un interrogatoire orienté, l'âge de survenue tardif, des manifestations cliniques sévères et atypiques, une aggravation de la symptomatologie au cours du temps et une manœuvre de Allen anormale sont des arguments en faveur d'un syndrome de Raynaud lié à une maladie systémique en opposition avec la maladie de Raynaud idiopathique.

■ Sclérose cutanée

Elle débute initialement aux mains et réalise un tableau de sclérodactylie. Les doigts sont d'abord œdématisés et boudinés, puis la peau devient scléreuse, adhérente au plan profond et impossible à plisser. Progressivement, on assiste à une déformation des doigts qui perdent leur souplesse, restent bloqués en semi-flexion, entraînant ainsi une gêne fonctionnelle majeure (fig 7). Des ulcérations ou des crevasses douloureuses apparaissent, de cicatrisation difficile (fig 8). Les dystrophies unguéales, voire une disparition de l'ongle et de la dernière phalange par ostéolyse sont classiques dans les formes sévères (résorption de la phalange en « sucre d'orge sucé »). Au niveau du visage, la sclérose entraîne une disparition des rides, avec un faciès figé et un rétrécissement de l'orifice buccal qui s'entoure de rides radiaires dites en « gousset de bourse » (fig 9). La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires à type d'hyper- ou d'hypopigmentation. ■ Télangiectasies Signes cutanés extrêmement fréquents de la sclérodémie, elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses (fig 10).





8 *Plaie pulpaire chronique.*



9 *Faciès sclérodermique.*



10 *Télangiectasies.*

### ■ **Autres signes cutanéomuqueux**

La *calcinose dermique* est une manifestation cutanée secondaire à l'ischémie locale qui peut se voir dans toutes les formes de sclérodémie systémique mais qui caractérise principalement le syndrome de Thibierge et Weissenbach ou CREST syndrome (calcinose, syndrome de Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies). La calcinose est responsable de la formation de nodules calcifiés localisés surtout au niveau des phalanges qui s'ulcèrent en laissant échapper un produit crayeux.

La sclérodémie peut également s'accompagner d'un *syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire* se manifestant par une xérostomie et une xérophtalmie.

Le déchaussement dentaire est fréquent chez les sujets atteints de sclérodémie systémique. Il est favorisé par la sclérose du ligament alvéolodentaire et par la xérostomie secondaire au syndrome de Gougerot-Sjögren.

## MANIFESTATIONS VISCÉRALES

### ■ **Atteinte digestive**

L'œsophage est l'organe du tractus digestif le plus fréquemment atteint (70-80 %) dans les sclérodémies systémiques. Cette atteinte

œsophagienne se manifeste par une dysphagie et par un reflux gastro-œsophagien. Les examens complémentaires, en particulier le transit œsogastroduodénal et la manométrie œsophagienne, peuvent montrer une dilatation de l'œsophage, des anomalies de la motilité œsophagienne, un rétrécissement ou une incontinence du sphincter inférieur de l'œsophage. L'endoscopie haute permet de dépister les œsophagites secondaires au reflux, voire les carcinomes de l'œsophage possibles dans ce contexte [73]. Il est inutile de recontrôler annuellement la manométrie si celle-ci est déjà anormale. En revanche, il convient alors d'effectuer périodiquement une endoscopie haute pour dépister les complications du reflux gastro-œsophagien. Les troubles du péristaltisme de l'estomac sont possibles et peuvent être responsables d'une dilatation gastrique. L'association maladie de Biermer avec gastrite atrophique auto-immune et sclérodémie systémique est fréquente et non fortuite dans le cadre du syndrome auto-immun multiple. L'atteinte de l'intestin grêle est responsable de deux complications majeures de la maladie que sont la malabsorption et le syndrome pseudo-occlusif. Les causes de la malabsorption sont plurifactorielles : elle résulte à la fois de la pullulation microbienne liée à l'hypomotricité intestinale, de troubles de l'absorption et de la perméabilité intestinale, de l'entéropathie exsudative secondaire à l'obstacle au drainage lymphatique intestinal, et de l'ischémie intestinale chronique. L'association à une maladie cœliaque est possible et peut participer à la malabsorption [48]. Le syndrome pseudo-occlusif est responsable de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et d'alternances de diarrhée et de constipation. La malabsorption peut être responsable du décès du patient par dénutrition sévère et état cachectique (fig 11). L'atteinte du pancréas est rare mais peut également participer à la malabsorption en cas de pancréatite chronique. L'atteinte hépatique est exceptionnelle. Les associations cirrhose biliaire primitive ou hépatite auto-immune et sclérodémie systémique sont possibles et doivent être recherchées en cas de signe d'appel biologique [49].

La physiopathologie de l'atteinte intestinale de la sclérodémie systémique reste obscure mais serait également liée à la microangiopathie primitive entraînant une atrophie musculaire et une fibrose digestive.

### ■ **Atteinte respiratoire**

L'atteinte pulmonaire touche environ 75 % des sujets ayant une sclérodémie systémique. Les deux manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont la pneumopathie interstitielle fibrosante





**11** État cachectique chez une patiente atteinte de sclérodémie systémique sévère.

**Les examens complémentaires utiles au dépistage précoce de l'atteinte digestive de la maladie sont :**

- la radiographie de l'abdomen sans préparation ;
- la manométrie qui dépiste les troubles de la motilité de l'œsophage ;
- le transit du grêle qui peut montrer des dilatations et des troubles du péristaltisme.

chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire. D'autres manifestations comme les néoplasies pulmonaires, l'insuffisance respiratoire par altération de la musculature respiratoire et les vascularites pulmonaires sont décrites mais plus rares. L'association silicose et sclérodémie systémique a été rapportée pour la première fois en 1957 sous le terme de syndrome d'Erasmus.

#### Pneumopathie interstitielle fibrosante chronique

Elle est présente dans 50 à 80 % des sclérodémies systémiques et serait une des causes les plus fréquentes du décès des patients<sup>[76]</sup>. Elle se manifeste d'abord par une dyspnée et par une désaturation, initialement à l'effort puis au repos, associées à une toux sèche persistante. L'évolution du test de désaturation à l'effort, facilement réalisable, permet le suivi de l'atteinte pulmonaire. *Les explorations fonctionnelles respiratoires sont l'examen le plus sensible en cas de fibrose débutante.* Du fait de leur caractère non invasif et de leur reproductibilité, elles permettent également le suivi de l'atteinte respiratoire. Elles montrent initialement une diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) puis un syndrome restrictif. Une réduction de la DLCO de plus de 40 % serait un facteur péjoratif de l'évolution.

La *tomodensitométrie (TDM) haute résolution* est considérée par certains auteurs comme l'examen complémentaire de choix pour le dépistage précoce de la fibrose pulmonaire.

Les images réticulaires intralobulaires ou les images en « rayons de miel » sont évocatrices de fibrose pulmonaire évoluée, tandis que les images en « verre dépoli » traduisent plutôt une alvéolite ou une fibrose débutante. La visualisation de micronodules pulmonaires est également possible. Ces anomalies sont principalement localisées au niveau des lobes inférieurs ou dans les régions périphériques ou postérieures. Certains auteurs ont proposé des scores scanographiques permettant de coter et de suivre l'évolution de l'atteinte pulmonaire<sup>[63]</sup>.

À un stade plus avancé, les anomalies sont visibles à la *radiographie pulmonaire* : syndrome interstitiel de type réticulonodulaire bilatéral initialement localisé aux bases puis s'étendant aux apex, puis images en « rayons de miel » dans les formes évoluées.

#### Hypertension artérielle pulmonaire

Elle est définie par une tension artérielle pulmonaire supérieure à 25 mmHg au repos et à 30 mmHg à l'effort. Il s'agit d'une complication grave et potentiellement mortelle de la maladie. Le décès est, en général, consécutif à l'insuffisance respiratoire chronique, à l'insuffisance cardiaque droite ou à des troubles du rythme. Elle peut être primitive, liée à une altération des artéioles pulmonaires, ou secondaire à la pneumopathie interstitielle fibrosante chronique ou à une cardiopathie<sup>[47]</sup>. La forme primitive est due à la répétition de vasospasmes au niveau des artéioles et des capillaires pulmonaires provoquant une oblitération puis une destruction du réseau vasculaire pulmonaire (syndrome de Raynaud pulmonaire). Les signes cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire sont non spécifiques (dyspnée d'effort puis de repos), expliquant ainsi son diagnostic souvent tardif. Au stade évolué, il existe toujours des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite associés. Les examens complémentaires utiles au diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire sont l'échographie-doppler cardiaque, le cathétérisme des cavités droites, les explorations fonctionnelles respiratoires, la radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme.

L'*échodoppler cardiaque* est l'examen de choix pour le diagnostic précoce d'une hypertension artérielle pulmonaire, à condition que le patient ne soit pas porteur d'une insuffisance tricuspide physiologique. Il permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire de façon simple et reproductible et précise le retentissement sur les cavités cardiaques droites. Sa sensibilité permet également d'éviter la réalisation systématique d'un cathétérisme des cavités cardiaques droites.

Les *explorations fonctionnelles respiratoires* sont évocatrices d'une hypertension artérielle pulmonaire lorsque les valeurs de la DLCO sont inférieures à 40 % sans modification des volumes pulmonaires.

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire évoluée, la *radiographie pulmonaire* peut montrer une augmentation du diamètre des artères pulmonaires et/ou une cardiomégalie et l'*électrocardiogramme* retrouve un bloc de branche droit ou une hypertrophie de l'oreillette droite ou du ventricule droit correspondant au retentissement cardiaque.

#### ■ Atteinte cardiaque

À un stade évolué de sclérodémie systémique, le patient peut présenter une insuffisance cardiaque secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire, à la fibrose pulmonaire ou à l'hypertension artérielle d'origine rénale. Cependant, l'atteinte cardiaque spécifique de la sclérodémie est possible. Il s'agit principalement d'une atteinte du myocarde responsable de troubles du rythme, en particulier ventriculaires, pouvant être fatals au patient<sup>[40]</sup>. Le péricarde peut également être atteint, mais cette atteinte est souvent de découverte fortuite car asymptomatique. Enfin, l'endocarde est exceptionnellement touché et quelques cas d'insuffisances mitrale et aortique ont été décrits.

Ces différentes atteintes cardiaques sont principalement dépistées par l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque bidimensionnelle et l'enregistrement électrocardiographique des 24 heures<sup>[91]</sup>.

#### ■ Atteinte rénale

Rarement symptomatique, elle se manifeste initialement par une protéinurie isolée. Environ 8 % des patients porteurs d'une atteinte rénale développent une hypertension artérielle maligne avec détérioration rapide de la fonction rénale, anémie hémolytique de type microangiopathique, troubles de la vue, nausées et céphalées menaçant rapidement le pronostic vital. Dans la majeure partie des

Tableau IV. – Sclérodermie systémique. Critères de l’American Rheumatology Association.

Critère majeur	Infiltration cutanée proximale
Critères mineurs	Sclérodactylies : - ulcération ou cicatrice pulpaire - fibrose pulmonaire des deux bases

cas, l’atteinte rénale est seulement modérée et se traduit par une protéinurie, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale débutante.

L’introduction précoce d’un traitement par inhibiteur de l’enzyme de conversion permet d’améliorer significativement le pronostic des patients ayant une atteinte rénale débutante [75].

■ **Atteinte musculaire**

Les patients atteints de sclérodermie systémique peuvent présenter une atteinte musculaire inflammatoire identique à celle de la dermatopolymyosite avec myolyse biologique et anomalie de l’électromyogramme [64].

■ **Atteinte articulaire**

Des arthralgies inflammatoires atteignant les petites et grosses articulations sont des symptômes fréquents de la sclérodermie systémique. L’association sclérodermie systémique et polyarthrite rhumatoïde est non fortuite et doit être recherchée en cas de tableau clinique évocateur.

■ **Atteinte du système nerveux**

Elle toucherait environ 10 % des sujets atteints de sclérodermie systémique. Elle se manifeste tantôt par un tableau de neuropathie périphérique (polynévrite), tantôt par une atteinte des paires crâniennes, en particulier du nerf trijumeau (névralgie faciale), plus rarement du nerf glossopharyngien ou de l’hypoglosse.

Un syndrome du canal carpien ou des érythromélagies sont également possibles.

■ **Atteinte oculaire**

Des anomalies ophtalmologiques sont possibles dans la sclérodermie systémique et peuvent toucher tous les segments de l’œil : atteinte conjonctivale, cornéenne, troubles oculomoteurs, anomalies vasculaires rétinienues, uvéite, anomalies de la pigmentation des paupières, glaucome et anisocorie. Ces manifestations ophtalmologiques sont souvent aggravées par l’association à un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.

DIAGNOSTIC POSITIF ET ÉVOLUTION

Le diagnostic de sclérodermie systémique est essentiellement clinique, le médecin pouvant s’appuyer sur les critères majeurs et mineurs de sclérodermie systémique établis par l’American Rheumatology Association (tableau IV).

■ **Signes biologiques**

Anomalies immunologiques

Les anticorps antinucléaires sont positifs, selon les séries, dans 70 à 90 % des sclérodermies systémiques, de fluorescence mouchetée, homogène ou nucléolaire.

Les anticorps anticentromères, dirigés contre les antigènes protéiques liés à l’ADN du centromère sont retrouvés dans 90 % des CREST syndromes et dans 3 à 20 % des sclérodermies systémiques (25 % des acroscléroses). Les sclérodermies systémiques avec anticorps anticentromères positifs seraient d’évolution plus lente et moins sévère. Les anticorps anti-Scl 70, dirigés contre une topo-isomérase I, sont positifs dans 70 à 90 % des sclérodermies

systémiques diffuses et dans 40 % des acroscléroses. Ils seraient de mauvais pronostic car associés à des formes cliniques souvent diffuses et à une atteinte pulmonaire fréquente. Leur positivité est considérée comme un marqueur spécifique des sclérodermies systémiques [34].

Il est également possible de retrouver des anticorps anti-RNP (évocateurs de syndrome de Sharp) ou des anticorps anti-SSA ou SSB à des titres significatifs.

Enfin, la positivité des facteurs rhumatoïdes et des anticorps antimitochondries est possible en cas de polyarthrite rhumatoïde ou de cirrhose biliaire primitive associées à la sclérodermie systémique. La recherche d’agglutinine froide est positive dans 25 % des cas. Des autoanticorps anticoagulants circulants doivent être recherchés car ils représentent un facteur de risque de thrombose chez les sujets atteints de sclérodermie systémique. Les anticardiolipines sont positifs dans 25 à 35 % des cas, principalement dans les sclérodermies systémiques sévères [38]. Les anticorps antiphospholipides sont plus fréquemment positifs chez les sujets atteints d’une hypertension artérielle pulmonaire et leur positivité doit faire rechercher cette complication [37].

Syndrome inflammatoire

La présence d’un syndrome inflammatoire dans un contexte de sclérodermie systémique est fréquente et non spécifique.

Examens spécialisés

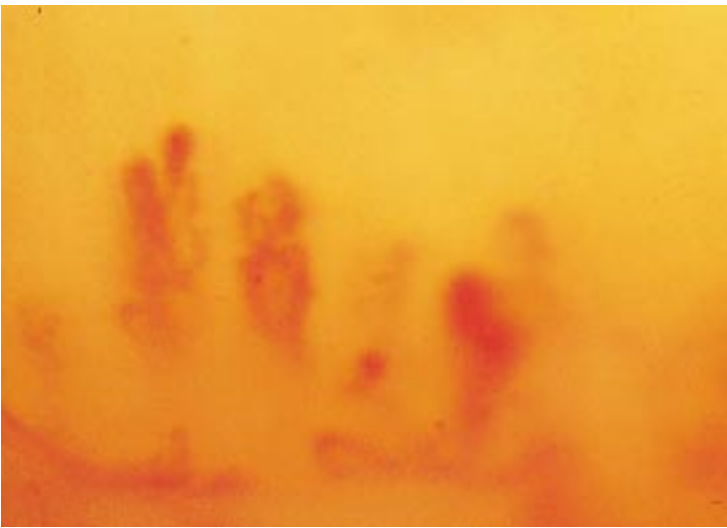
Il existe une corrélation positive entre l’élévation du taux sanguin d’acide hyaluronique et la sévérité de la maladie [46]. Son dosage, s’il était réalisable en technique de routine, pourrait ainsi être utile dans le suivi de la maladie et de l’efficacité thérapeutique. Les taux sériques d’anticorps anticellule endothéliale de type immunoglobuline (Ig) G (AECA) et de propeptide aminoterminal du collagène de type III (aminopeptide libéré lors du métabolisme du collagène) donnent un reflet du processus fibrosant et sont également corrélés à la sévérité de la sclérodermie systémique, en particulier à la présence de nécrose pulpaire et d’une hypertension artérielle pulmonaire [20, 44, 56]. Plusieurs marqueurs biologiques spécialisés et qui restent toujours du domaine de la recherche sont en cours d’évaluation afin de dépister précocement l’atteinte pulmonaire liée à la sclérodermie. Ainsi, certains auteurs proposent le dosage sanguin de surfactants A et D, de KL 6 (glycoprotéine synthétisée par les pneumocytes de type II) comme marqueurs biologiques de la sévérité de l’atteinte pulmonaire [54, 81]. Un taux sanguin élevé de *connective tissue growth factor* (CTGF) ou de TNFα serait corrélé à la présence et à la sévérité de la pneumopathie interstitielle fibrosante chronique [26, 67]. Enfin, le dosage de l’endothéline 1 (peptide ayant des propriétés vasoactives et intervenant dans le *turnover* des cellules et des composants de la matrice extracellulaire) pourrait être utile pour dépister précocement une hypertension artérielle pulmonaire [85]. La diminution du taux du monoxyde d’azote expiratoire est également un reflet de la sévérité de l’hypertension artérielle pulmonaire [59].

■ **Capillaroscopie unguéale**

Cet examen non invasif et reproductible permet de suspecter le diagnostic de sclérodermie systémique au stade de syndrome de Raynaud en révélant des anomalies spécifiques de la pathologie. Le paysage capillaroscopique caractéristique de la sclérodermie systémique est composé de capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50 µm) avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l’arrangement des boucles de capillaires aboutissant au stade tardif à un désert capillaroscopique. L’aspect n’est cependant pas toujours aussi spécifique et peut uniquement montrer la présence de capillaires dysmorphiques avec exsudats et microhémorragies (fig 12).

■ **Biopsie cutanée**

L’analyse histologique d’un prélèvement cutané est un examen non indispensable au diagnostic d’une sclérodermie. Elle apporte



12 Mégacapillaires à la capillaroscopie.

Tableau V. – Examens complémentaires recommandés en cas de sclérodermie systémique.

Numération-formule sanguine
Vitesse de sédimentation, électrophorèse des protides et fibrinémie
Anticorps antinucléaires, anticentromère, anti-Scl 70, antiphospholipides
Protéinurie, créatininémie, compte d’Addis-Hamburger
Capillaroscopie
Radiographie des mains
Radiographie pulmonaire, EFR avec DLCO, TDM haute définition
Manométrie œsophagienne, endoscopie haute
Électrocardiogramme, échodoppler cardiaque

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; DLCO : diffusion du monoxyde de carbone ; TDM : tomodensitométrie.

cependant des arguments positifs à ce diagnostic. Au stade initial de la maladie, les anomalies histologiques sont localisées au niveau du derme profond et de l’hypoderme. Il s’agit d’un infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées de localisation périvasculaire et périnerveuse, associé à une augmentation du nombre et de l’épaisseur des fibres de collagène. Au stade de fibrose, les anomalies histologiques s’étendent au derme superficiel et à l’épiderme qui s’atrophie. Les faisceaux de collagène épaissis envahissent l’ensemble du derme et l’infiltrat inflammatoire disparaît. Les annexes pilosébacées se raréfient puis disparaissent et il existe des altérations vasculaires : diminution du nombre de vaisseaux, épaississement de leur paroi et rétrécissement de leur lumière.

Ces anomalies histologiques sont identiques pour tous les types de sclérodermies systémiques ou localisées.

■ **Autres examens complémentaires**

La recherche d’anomalies rénales, digestives, cardiaques ou pulmonaires doit être systématique en cas de sclérodermie systémique (tableau V).

■ **Techniques d’évaluation de la peau sclérodermiforme**

L’étude des techniques d’évaluation de l’atteinte cutanée dans la sclérodermie systémique est importante car la peau constitue l’atteinte principale de la maladie et qu’il n’existe pas actuellement de bon critère d’évaluation clinique dans cette maladie [24].

Étude clinique de la peau

Plusieurs méthodes sont utilisées dans l’évaluation clinique de la peau dans la sclérodermie systémique :

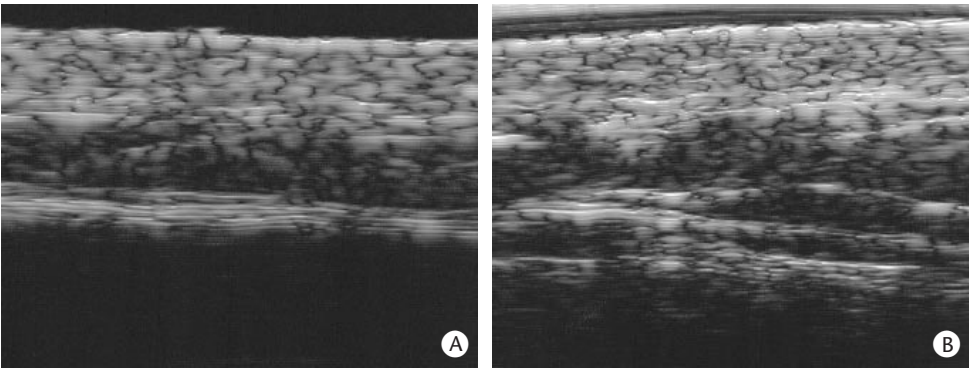
- méthode des photographies comparatives, de moins en moins utilisée car peu précise ;
- mesure de l’ouverture buccale (distance interlabiale maximale), de l’angle de flexion maximale des doigts (distance médium-face palmaire de la main), de l’angle de flexion et d’extension maximales du poignet et du coude. Ces mesures sont reproductibles et donnent un reflet de l’évolution locale de la sclérose ;
- méthode du score cutané : différents auteurs ont proposé de coter l’induration cutanée de 0 à 3 sur différentes régions du corps. La somme des différentes cotations mesurées permet ensuite d’établir un score cutané pouvant être utilisé dans le suivi des patients et pour l’évaluation thérapeutique.

Étude des propriétés mécaniques de la peau sclérodermiforme

- Le *twistomètre* et le *test de succion* permettent d’étudier l’extensibilité mécanique de la peau. Le *twistomètre* est un appareil qui étudie la capacité de la peau à se déformer par torsion et à revenir à sa position initiale. Le test de succion étudie les mêmes paramètres suite à une déformation verticale. L’extensibilité cutanée mesurée par ces deux appareils est diminuée en peau sclérodermiforme.
- Le *slip-test* est une méthode de mesure du glissement de la peau sur un plan osseux sous-jacent. Le clinicien mesure ainsi le glissement cutané maximal par rapport à un point fixe, grâce à un pied à coulisse, sur 33 régions anatomiques différentes. Cette technique est non invasive et peu coûteuse. Cependant, elle nécessite un opérateur entraîné afin d’être reproductible [5].

Évaluation par technique échographique

- L’échographie cutanée en mode A donne des renseignements sur l’amplitude des échos et sur leur profondeur. Plus les faisceaux de collagène sont denses, plus ils sont échogènes.
  - L’échographie cutanée en mode B permet d’obtenir une image en intensité de brillance et renseigne sur la structure du derme et du tissu conjonctif.
- Dans la sclérodermie, l’épaisseur cutanée mesurée par l’échographie cutanée en mode A est augmentée en zone scléreuse et l’échographie en mode B met en évidence une augmentation des échos au niveau du derme profond reflétant la présence de faisceaux denses de collagène (fig 13A, B).
- Ces deux techniques échographiques sont non invasives et leur reproductibilité, si l’opérateur est formé et entraîné, en fait un instrument utile dans le suivi des patients [33].



13 A. Aspect normal de la peau en échographie cutanée mode B.  
B. Aspect de la peau sclérodermique en échographie cutanée mode B : augmentation de l’épaisseur du derme en zone scléreuse.



Tableau VI. – Prise en charge thérapeutique de la sclérodermie systémique.

Prise en charge du syndrome de Raynaud
- Protection et éviction du froid (extrémités et air inspiré) - Arrêt du tabac - Si sévère : vasodilatateurs : nifédipine, buflomédil, prazosine, trinitrine, iloméline
Traitements spécifiques
- Corticothérapie - Photothérapie (acrosclérose) - Immunosuppresseurs (atteinte viscérale) : cyclophosphamide, méthotrexate, ciclosporine - Autres : D-pénicillamine, calcitriol, octréotide
Règles hygiénodététiques
- Kinésithérapies douces ± orthèses - Régime hypercalorique, hyperprotidique - Traitements antireflux (oméprazole) et activateurs de la motilité intestinale (cisapride) - Lutte contre la pullulation microbienne : cycline, octréotide - Oxygénothérapie - Surveillance tensionnelle - Soutien psychologique (association de malades)

Évaluation par technique histologique

La réalisation de biopsies cutanées permet d’évaluer la sclérose cutanée grâce à l’aspect histologique du fragment. Cependant, cette analyse histologique, pour être complète, doit être associée à des immunomarquages (qui permettent de quantifier les différents types de collagène) et à des techniques d’hybridation moléculaire, non réalisables en routine. De plus, ces biopsies doivent être effectuées sur des zones scléreuses pour être informatives et exposent donc à des troubles de la cicatrisation préjudiciables au patient.

TRAITEMENT (tableau VI)

Aucun traitement ne peut actuellement guérir la sclérodermie systémique. De plus, il n’existe pas de consensus bien établi et plusieurs thérapeutiques restent à l’étude. Le choix d’un traitement dans un contexte de sclérodermie systémique est donc toujours difficile. Plusieurs thérapeutiques sont à la disposition du clinicien, des traitements dits classiques tels la D-pénicillamine, aux corticostéroïdes, et aux immunosuppresseurs ; cependant, aucun traitement n’a démontré une supériorité sur les autres ou une réelle efficacité sur l’évolution de la pathologie. Des voies de recherche sont à l’étude avec quelques succès rapportés de façon anecdotique et dans des cas de sclérodermies particulièrement sévères avec des transplantations pulmonaires, des transplantations de moelle hématopoïétique, des perfusions de Relaxine®. Des études, en particulier versus placebo et en double aveugle, sont encore nécessaires afin de préciser les modalités d’utilisation de ces produits et d’en déterminer l’efficacité. Les résultats parfois discordants des études sont également liés à la difficulté de former des cohortes de patients homogènes, de taille suffisante, et à l’absence de technique d’évaluation clinique ou biologique fiable.

■ Traitements disponibles

Corticothérapie générale

Traditionnellement utilisée dans la sclérodermie systémique pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, sous forme orale ou par bolus, la corticothérapie générale est utile pour limiter l’extension cutanée de la maladie et efficace sur les manifestations articulaires ou musculaires. L’étude de Sharada, randomisée versus placebo, rapporte l’efficacité de bolus mensuels de 100 mg de dexaméthasone sur 6 mois avec amélioration du score cutané [72]. Certains auteurs rapportent également une amélioration de la fonction pulmonaire après corticothérapie [35]. Le rôle inducteur de la corticothérapie générale, en particulier lors de l’utilisation de

fortes doses, dans l’induction de la crise rénale aiguë, reste toujours discuté mais n’est pas formellement prouvé [78].

Médicaments immunosuppresseurs

Les médicaments immunosuppresseurs sont employés dans le traitement de la sclérodermie systémique en cas d’atteinte viscérale majeure. Dans cette indication, l’azathioprine, le cyclophosphamide, le méthotrexate et la ciclosporine semblent les plus efficaces. Cependant, les modalités d’utilisation de ces molécules sont toujours à l’étude. Le cyclophosphamide serait particulièrement indiqué en cas d’atteinte pulmonaire et permettrait d’améliorer la fonction pulmonaire et l’espérance de vie des sujets atteints [77, 88]. Il semble efficace en traitement par bolus mensuels (750 mg/m<sup>2</sup>/mois) ou par voie orale (2 à 2,5 mg/kg/j) [18]. Son association à de la prednisolone renforcerait son efficacité. Une étude publiée en 1996 évaluant l’efficacité d’un traitement par méthotrexate 15 mg par semaine en injections intramusculaires versus placebo, en double aveugle, retrouvait une amélioration des paramètres étudiés chez les sujets traités (score cutané, DLCO et qualité de vie) [84]. Cependant, cette efficacité n’a pas été confirmée par une seconde étude publiée en 2001 réalisée sur 12 mois et qui comparait le méthotrexate au placebo, en double aveugle, dans la même indication [62]. La ciclosporine est un agent immunosuppresseur dont l’action immunomodulatrice sur les fonctions lymphocytaires T et sur la production de cytokines semblait intéressante dans le traitement de la sclérodermie systémique. Son utilisation dans cette maladie est néanmoins limitée par sa néphrotoxicité et nécessite une sélection stricte des patients qui doivent être atteints d’une sclérodermie systémique sévère et qui doivent pouvoir bénéficier d’un suivi rénal rapproché. La ciclosporine à des doses d’environ 3 à 5 mg/kg/j semble efficace sur les lésions cutanées avec amélioration du score cutané chez les sujets traités [11]. Cependant, d’autres études sont nécessaires, en particulier afin d’étudier son efficacité sur les lésions viscérales.

Médicaments vasodilatateurs

Le buflomédil (Fonzylane®) a l’autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les manifestations cliniques du syndrome de Raynaud à raison de deux comprimés par jour. Les antagonistes calciques sont également efficaces dans le syndrome de Raynaud. La nifédipine (Adalate®) est le seul inhibiteur calcique à avoir une AMM dans cette indication, à faibles doses : 10 mg matin, midi et soir. Elle permet de diminuer la fréquence et la sévérité des vasospasmes au prix parfois d’effets secondaires tels que des céphalées, des œdèmes des extrémités, etc. La nifédipine est également efficace sur l’hypertension artérielle pulmonaire à des posologies variant entre 20 et 40 mg/j. Elle diminue les signes fonctionnels respiratoires et améliore certains paramètres hémodynamiques [71]. La prazosine (Minipress®) a également une AMM dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud primitifs ou secondaires. Il s’agit d’un vasodilatateur périphérique alphabloquant qui s’utilise dans cette indication à la posologie de 1 à 4 mg/j. La trinitrine percutanée (pommade à 2 %) a également été utilisée dans le traitement des manifestations liées au syndrome de Raynaud et s’utilise en application sur les pulpes digitales deux à trois fois par jour.

Ces classes médicamenteuses sont utilisées dans les syndromes de Raynaud sévères en association avec les mesures de protection au froid.

Analogues des prostacyclines

L’époprosténol ou prostacycline est une substance synthétisée par l’endothélium vasculaire, vasodilatatrice, et qui possède un effet inhibiteur sur l’agrégation plaquettaire et sur l’adhésion leucocytaire à l’endothélium. L’iloméline (Iloprost®) est un analogue de synthèse de la prostacycline ayant les mêmes propriétés. Ces produits sont prescrits dans la sclérodermie systémique afin d’améliorer les symptômes en rapport avec le vasospasme. Ainsi, l’iloméline est utilisée dans les phénomènes de Raynaud sévères avec troubles

trophiques en évolution [92]. Sa prescription, qui bénéficie d'une AMM dans cette indication, s'effectue par voie parentérale, à la posologie de 1,5 à 2 ng/kg/min avec une durée de perfusion de 6 heures, 5 jours consécutifs. Une adaptation des posologies sur 3 jours est recommandée pour limiter les effets secondaires et améliorer la tolérance du traitement. Ces cures doivent être répétées à intervalle de 6 à 12 semaines en fonction de la réponse clinique. Ses effets secondaires à type d'hypertension artérielle, de céphalées, de douleurs abdominales, diarrhées ou vomissements, rendent son utilisation délicate et nécessitent une surveillance médicale hospitalière. L'iloméline absorbée par voie orale est, en revanche, non efficace car inactivée par le pH acide gastrique. La prescription de prostacyclines en perfusions intraveineuses continues pourrait également avoir un intérêt dans l'hypertension artérielle pulmonaire liée à la sclérodermie en limitant les vasospasmes pulmonaires [4, 80].

#### D-pénicillamine : Trolovol®

La D-pénicillamine est un dérivé thiol qui inhibe la néoformation des fibres de collagène, a une action immunomodulatrice et des propriétés anti-inflammatoires. Son utilisation permettrait d'améliorer le pronostic de la maladie, en particulier en cas d'atteinte pulmonaire. Néanmoins, ce traitement nécessite une surveillance médicale rapprochée en raison des effets secondaires potentiels à type de manifestations cutanéomuqueuses, hématologiques, rénales et dysimmunitaires. Des études récentes ont montré une efficacité identique de la D-pénicillamine employée à faibles doses (125 mg/j) versus fortes doses (750-1 000 mg/j) sur 2 ans, mais aucune étude n'a précisé son efficacité versus placebo [10]. Ce traitement doit être proposé, pour être efficace, dès le début de la maladie et prolongé d'au moins 1 an.

#### Calcitriol : Rocaltrol®

Ce dérivé oral de la vitamine D (Rocaltrol®) est proposé dans le traitement de la sclérodermie systémique en raison de ses propriétés antifibrosantes par inhibition de la prolifération fibroblastique, de la synthèse de collagène et par ses propriétés immunomodulatrices. Certaines études ont retrouvé une efficacité du calcitriol utilisé à fortes doses, avec notamment une amélioration du score cutané dans le cas de la sclérodermie systémique [31]. Cependant, une étude menée récemment et contre placebo n'a pas permis de conclure formellement sur l'efficacité de cette molécule dans cette indication [30].

#### Photothérapie

L'UVAthérapie (UVA1), la PUVAthérapie et la balnéoPUVAthérapie sont surtout efficaces sur les atteintes cutanées de la sclérodermie systémique, en particulier dans les acrosccléroses. Elles n'ont en revanche aucune efficacité sur les atteintes viscérales de la maladie. Ces traitements permettent d'améliorer le préjudice fonctionnel en augmentant les amplitudes articulaires au niveau des doigts [36, 86]. La photothérapie agit par un phénomène d'apoptose cellulaire, en particulier au niveau des lymphocytes T impliqués dans la pathogénie de la sclérodermie systémique (effet immunomodulateur) et permet également de stimuler l'activité collagénase grâce à un effet oxydatif avec production d'oxygène singulet [89].

La photochimiothérapie extracorporelle peut être également utilisée dans le traitement de la sclérodermie systémique. Son activité dans cette pathologie serait également due à ses effets immunomodulateurs, en particulier sur les lymphocytes T. Cependant, elle ne constitue pas un traitement de première ligne de la sclérodermie, principalement en raison de son coût élevé et de l'infrastructure nécessaire. Elle peut permettre une amélioration du score cutané mais reste surtout un traitement adjuvant aux autres traitements lorsque la maladie est évolutive et mal contrôlée [21, 90]. La durée optimale de traitement serait au minimum de 18 mois, à raison de deux séances consécutives mensuelles.

#### Octréotide

L'octréotide (Sandostatine®) est un analogue de la somatostatine. Elle stimule la motilité intestinale, réduit la pullulation microbienne et améliore les signes fonctionnels intestinaux chez les patients atteints

de sclérodermie systémique. Son efficacité est prouvée pour une utilisation à court et long terme. Son action sur les signes extradiigestifs de la maladie n'a pas encore été étudiée mais elle pourrait également améliorer la symptomatologie extradiigestive [19, 74]. Ce produit est utilisé en injection sous-cutanée à des doses variant de 50 à 100 µg/j.

#### Traitements en cours d'évaluation

Divers traitements comme le tacrolimus, la minocycline (50 mg/j durant 1 mois puis 100 mg/j) ont ponctuellement montré un effet sur les manifestations cutanées de la maladie mais leur efficacité reste à démontrer sur de plus grandes cohortes et contre placebo [42, 53]. L'intérêt de l'utilisation de l'interféron dans la sclérodermie systémique est un sujet controversé. L'interféron gamma a, in vitro, un effet inhibiteur direct sur la synthèse de collagène. Des patients atteints de sclérodermie systémique ont obtenu une stabilisation, voire une amélioration, du score cutané avec stabilisation des lésions viscérales après traitement par interféron gamma [25, 32]. L'interféron alpha semble lui être inefficace dans cette pathologie [7]. L'utilisation de relaxine humaine recombinante de synthèse est également une perspective thérapeutique future de la sclérodermie systémique. La relaxine est une hormone polypeptidique produite lors de la grossesse, ayant des propriétés antifibrosantes par inhibition de la synthèse de collagène. Une étude réalisée en double aveugle versus placebo retrouve une amélioration de la souplesse cutanée et articulaire ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez les sujets traités par de la relaxine en injections sous-cutanées de 25 µg/kg/j durant 24 semaines avec peu d'effets secondaires (anémie, ménorragies) [69]. Une équipe a effectué une transplantation pulmonaire chez neuf patients atteints de fibrose interstitielle pulmonaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire sévère liées à la sclérodermie systémique. Leurs patients transplantés, qui n'avaient pas d'autre atteinte viscérale de la sclérodermie, en particulier rénale, ont la même survie à 4 ans que les sujets transplantés pulmonaires pour fibrose idiopathique [66]. La transplantation pulmonaire pourrait ainsi être indiquée chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive, sévère, sans retentissement cardiaque, et non améliorée par les traitements médicamenteux. Des tentatives de traitement par transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ont été effectuées pour des sclérodermies systémiques avec atteinte pluriviscérale d'évolution récente et en impasse thérapeutique. L'étude rapporte une amélioration des symptômes cutanés et une stabilisation de l'atteinte pulmonaire au prix cependant d'une mortalité non négligeable liée à la technique (17 % de la cohorte) [6]. Des études réalisées sur un modèle animal de sclérodermie systémique ont montré l'intérêt de l'utilisation d'anticorps anti-TGFβ pour la prévention du développement de la fibrose cutanée et pulmonaire [51]. Ce traitement n'est cependant pas encore à l'étude chez l'homme, mais il représente probablement une perspective thérapeutique dans les années futures. Enfin, l'hypothèse du microchimérisme comme facteur déclenchant de la sclérodermie systémique, si elle se confirme, devrait ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

#### ■ Règles hygiénodietétiques

Les règles hygiénodietétiques occupent une place à part entière dans le traitement de la sclérodermie systémique, en association avec le traitement médicamenteux.

Ainsi, la prise en charge d'un syndrome de Raynaud doit toujours comprendre :

- l'éviction du froid, y compris dans le milieu professionnel ;
- l'arrêt total d'une éventuelle intoxication tabagique ;
- la protection vestimentaire ;
- la prévention des microtraumatismes.

En cas d'acroscclérose, il est conseillé de prescrire au patient des séances de kinésithérapie non agressive afin de préserver les

amplitudes articulaires. Le port d’orthèses la nuit est également parfois nécessaire. Il est important d’expliquer au patient l’intérêt d’éviter l’inhalation d’air froid par le port d’une écharpe en période hivernale afin de lutter contre le syndrome de Raynaud pulmonaire susceptible d’aggraver la fibrose interstitielle. L’oxygénothérapie de déambulation peut également être intéressante en cas d’atteinte pulmonaire car elle permet d’améliorer les signes fonctionnels respiratoires, en particulier la tolérance à l’effort, et limite l’hypoxie. La prise en charge des manifestations digestives de la maladie peut nécessiter l’introduction de traitements antireflux comme les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole : Mopral®) ou des traitements activateurs de la motilité intestinale (cisapride : Prépulsid®). Les antibiotiques de la classe des cyclines sont utiles en cure mensuelle (10 jours par mois) dans le traitement des pullulations microbiennes intestinales fréquentes dans ce contexte. En cas de malabsorption, le régime alimentaire doit être adapté. Certains auteurs conseillent un apport calorique minimal de 30 kcal/kg/j avec un apport protidique de 1 g/kg/j<sup>[12]</sup>. Une supplémentation en vitamines et fer peut également être proposée. Dans les cas de dénutrition extrême, une alimentation parentérale peut se révéler nécessaire et bénéfique. La prévention de l’atteinte rénale repose sur un contrôle tensionnel strict avec, si besoin, introduction précoce d’un traitement antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l’enzyme de conversion. Enfin, comme dans toutes les maladies chroniques, un soutien psychologique peut être proposé aux patients.

FORMES PARTICULIÈRES DE SCLÉRODERMIE

■ Sclérodermie et grossesse

Il n’existe pas, a priori, d’augmentation du risque de complications obstétricales chez les patientes ayant une sclérodermie stable. Cependant, la grossesse au cours d’une sclérodermie systémique doit être considérée comme étant à risque compte tenu des cas de fausse couche spontanée, de prématurité, d’hypotrophie fœtale et de mortalité périnatale plus fréquents en cas de sclérodermie diffuse évolutive ou d’atteinte pluriviscérale. De plus, la grossesse doit être contre-indiquée chez la femme atteinte d’une sclérodermie systémique avec atteinte rénale sévère compte tenu du risque d’hypertension artérielle maligne potentiellement mortelle. Dans les autres cas, la grossesse n’est pas contre-indiquée mais doit se dérouler sous surveillance médicale étroite afin de dépister les éventuelles complications, en particulier rénales.

■ Sclérodermie de l’enfant

Trois pour cent des cas de sclérodermie sont des cas pédiatriques et 1,5 % atteignent des enfants de moins de 10 ans. La majorité des enfants atteints ont une sclérodermie localisée et principalement de type monomélique. La sclérodermie localisée de l’enfant est fréquemment responsable d’impotence fonctionnelle importante. La sclérodermie systémique est possible mais exceptionnelle avant l’âge de 5 ans. Son tableau clinique est identique à celui de l’adulte. Le syndrome de Raynaud est moins fréquent que chez l’adulte mais les atteintes viscérales, en particulier articulaires, digestives, rénales et pulmonaires, peuvent se rencontrer. L’atteinte cardiaque est de mauvais pronostic. Le traitement de la sclérodermie de l’enfant repose sur les mêmes classes médicamenteuses que chez l’adulte.

■ Sclérodermie et professions

Plusieurs cas de sclérodermie ont été rapportés suite à l’exposition professionnelle à certaines substances.

Silice

Erasmus rapporte pour la première fois en 1957 la survenue de cas de sclérodermie systémique chez des ouvriers exposés à la silice (mines d’or). Le risque de développer une sclérodermie systémique chez un sujet exposé à la silice serait multiplié par 50 par rapport à

Tableau VII. – Syndromes sclérodermiformes.

- Syndrome des huiles toxiques
- Syndrome éosinophilie-myalgie (L-tryptophane)
- Syndrome de Sharp
- Scléromyxœdème d’Arndt-Gottron
- Sclérème de Buschke
- Sclérème des diabétiques
- Acrodermatite chronique atrophiante : maladie de Pick-Herxheimer
- Maladie du greffon contre l’hôte
- Amylose systémique
- Syndrome carcinoïde
- POEMS syndrome
- Connectivites : polyarthrite rhumatoïde
- Maladies génétiques : syndrome de Werner, syndrome de Cockayne, syndrome de Rothmund-Thomson
- Maladies infectieuses : lèpre
Anomalies vasculaires : hypodermite scléreuse

un sujet non exposé. Le temps moyen d’exposition nécessaire à l’apparition de la maladie varie de 14 à 28 ans. Les signes cliniques et biologiques sont superposables à ceux de la sclérodermie systémique idiopathique<sup>[27]</sup>.

Produits industriels

L’exposition prolongée à des solvants chlorés (dérivés de l’éthylène), à des hydrocarbures aromatiques, à du chlorure de vinyle (utilisé dans l’industrie des matières plastiques), aux pesticides et à des résines époxy (industries des colles, vernis et peintures) est un facteur favorisant le développement de sclérodermie systémique.

■ Sclérodermies iatrogènes

Plasties mammaires

Plusieurs observations rapportent la survenue de cas de sclérodermies systémiques après plasties mammaires d’augmentation par paraffine ou silicone apparaissant en moyenne dans les 12 ans après la chirurgie. L’hypothèse pathogénique est la transformation du silicone inerte utilisé dans la prothèse en silice, après phagocytose par les macrophages. La silice, composé hautement antigénique, serait le facteur déclenchant de la réaction auto-immune. Cependant, les études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas de lien significatif entre la survenue de cas de sclérodermie et les plasties mammaires d’augmentation<sup>[29]</sup>. Néanmoins, en France, depuis 1992, il est recommandé de ne plus utiliser de prothèses mammaires en silicone et de les remplacer par des prothèses en sérum physiologique.

Syndromes sclérodermiformes (tableau VII)

SYNDROME DES HUILES TOXIQUES

Il s’agit d’un syndrome multisystémique décrit pour la première fois en 1981 en Espagne, lié à la consommation d’huile frelatée (huile dénaturée par de l’aniline à 2 % puis retraitée). Le tableau clinique se déroule en deux phases. La première phase associe un œdème pulmonaire, des myalgies, de la fièvre, des lésions cutanées à type d’exanthème polymorphe non spécifique à une hyperéosinophilie sanguine. La deuxième phase est une phase chronique apparaissant vers le troisième mois, caractérisée par l’association inconstante d’une neuropathie périphérique à une hépatopathie, à des lésions sclérodermiformes à type de morphée ou de sclérodermie diffuse et à une hypertension artérielle pulmonaire. La recherche d’autoanticorps est classiquement négative<sup>[13]</sup>.

SYNDROME ÉOSINOPHILIE-MYALGIE ET L-TRYPTOPHANE

Ce syndrome décrit à la fin des années 1980 est dû à l’absorption de composés contenant du L-tryptophane. Cet acide aminé essentiel était utilisé dans la fabrication de produits préconisés comme



somnifères, antidépresseurs, anorexigènes ou utilisés comme complément alimentaire par les adeptes de culture physique. Les manifestations cliniques sont brutales. Les myalgies sont responsables d'une impotence fonctionnelle majeure et peuvent être généralisées ou localisées à la racine des membres. Des arthralgies sont présentes dans 70 % des cas. L'atteinte cutanée se caractérise par une induration profonde avec un aspect de « peau d'orange » proche du tableau cutané de la fasciite de Shulman. Le tableau clinique peut ensuite se compléter par une atteinte pulmonaire, cardiaque ou digestive [14]. L'hyperéosinophilie sanguine est permanente, mais les anomalies immunologiques sont instables et non spécifiques.

#### SYNDROME DE SHARP

Cette connectivite mixte est une maladie associant des signes cliniques de la sclérodermie systémique, du lupus érythémateux systémique, de la polyarthrite rhumatoïde et de la dermatomyosite avec, biologiquement, des taux élevés d'anticorps anti-RNP.

#### SCLÉROMYXŒDÈME D'ARNDT-GOTTRON

Encore appelé mucinose papuleuse, il se caractérise par des plaques formées de papules blanchâtres, érythémateuses ou couleur chair, associées à une infiltration cutanée sclérodermiforme initialement localisée aux mains et aux avant-bras, puis se généralisant ensuite. Des atteintes viscérales, en particulier musculaires, articulaires, digestives ou neurologiques, sont possibles. Dans la majorité des cas, il existe une immunoglobulinémie monoclonale IgG lambda associée à ce syndrome. Le diagnostic est confirmé par l'histologie qui met en évidence des dépôts mucineux dans le derme papillaire.

#### SCLÉRÈME DE BUSCHKE

Il se présente cliniquement comme une infiltration sclérodermiforme de la peau, débutant au cou puis s'étendant au cuir chevelu, épaules, tronc et visage. Il peut également parfois s'associer à une gammapathie monoclonale IgG.

#### SCLÉRÈME DES DIABÉTIQUES

D'aspect clinique identique au sclérème de Buschke, il atteint 2,5 % des diabétiques, principalement les sujets diabétiques obèses et insulino dépendants.

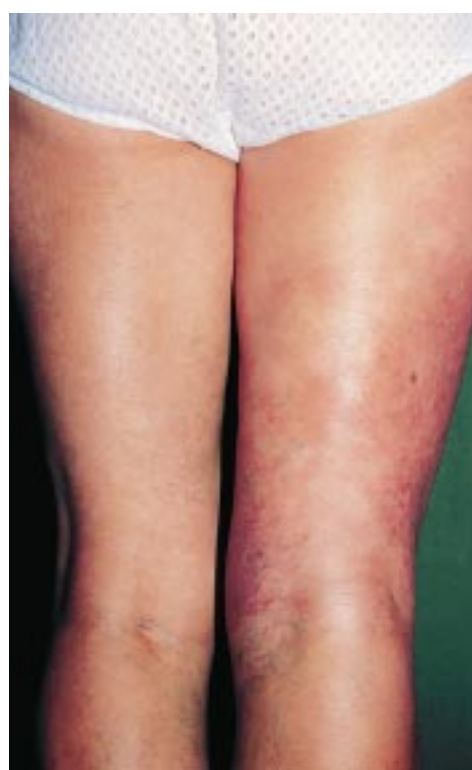
#### ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE OU MALADIE DE PICK-HERXHEIMER (fig 14)

Elle fait partie des manifestations cutanées tardives de la borréliose et s'observe principalement en zone d'endémie (Europe centrale et Est de la France). Cliniquement, elle se traduit initialement comme une érythrocyanose avec apparition secondaire d'une atrophie dermoépidermique avec bandes scléreuses. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, sur une sérologie borrélienne très positive, et sur la mise en évidence de *Borrelia* par technique *polymerase chain reaction* (PCR) ou par culture à partir d'un fragment cutané. Le traitement est l'antibiothérapie prolongée de la classe des pénicillines ou des cyclines.

#### AUTRES SYNDROMES SCLÉRODERMIFORMES

D'autres maladies peuvent comporter des manifestations cutanées à type de sclérose dans leur description clinique :

- la MGCH, dans sa forme chronique sclérodermiforme, associe des plaques cutanées scléreuses à un aspect poïkilodermique de la peau (fig 15) ;
- l'amylose systémique peut comporter une atteinte sclérodermiforme des mains, du visage ou des extrémités ;
- le syndrome carcinoïde peut parfois s'associer à une sclérose cutanée ;
- la sclérose de la peau fait partie des modifications cutanées décrites dans le cadre d'un POEMS syndrome (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale et modifications cutanées : *skin changes*) ;



14 Acrodermatite chronique atrophiante.



15 Maladie du greffon contre l'hôte dans sa forme sclérodermiforme.

- certaines maladies métaboliques : phénylcétonurie, porphyrie cutanée tardive, hypothyroïdie ;
- certaines connectivites : sclérodactylie de la polyarthrite rhumatoïde ;
- les maladies génétiques : syndrome de Werner, syndrome de Cockayne, syndrome de Rothmund-Thomson ;
- certaines maladies infectieuses comme la lèpre ;
- les anomalies vasculaires comme l'hypodermite scléreuse des sujets atteints d'insuffisance veineuse sévère.

## Références

- [1] Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 460-464
- [2] Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1062-1067
- [3] Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skins lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1186-1191
- [4] Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 425-434
- [5] Bennis R, Cabane J, Giral P, Bletry O, Chaibi P, Wattiaux MJ et al. Evaluation objective de la peau sclérodermique par le *slip-test*. *Ann Méd Interne* 1992 ; 8 : 510-514
- [6] Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 577-584
- [7] Black CM, Silman AJ, Herrick A, Denton C, Wilson H, Newman J et al. Interferon-alpha does not improve patients outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 299-305
- [8] Bruns M, Herrmann K, Hausteин UF. Immunologic parameters in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 25-32
- [9] Cho MM, Jimenez SA, Johnson BA, Harlow LA, Burrows JC, Koch AE. In vitro cytokine modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression on systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Pathobiology* 1994 ; 62 : 73-81
- [10] Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-years, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1194-1203
- [11] Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, Hawkins R, Ippoliti A et al. Cyclosporine in systemic sclerosis: results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 75-83
- [12] Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shiau YF, Levine GM, Jimenez S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 155-166
- [13] Conde Zurita JM, Vanaclocha Sebastian F, Vidaurrazaga MC, Iglesias Diez L. Manifestaciones cutáneas: clínicas e histológicas en el síndrome por Aceite Tóxico. *Gac Dermatol* 1981 ; 11 : 183-195
- [14] Connolly SM, Quimby SR, Griffing WL, Winkelmann RK. Scleroderma and L-tryptophan: a possible explanation of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 451-457
- [15] Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995 ; 191 : 25-31
- [16] Czarnecki DB, Taft EH. Generalized morphea successfully treated with salazopyrine. *Acta Derm Venereol* 1982 ; 62 : 81-82
- [17] Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Perniciaro C. Bullous morphea: clinical, pathologic, and immunopathologic evaluation of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 937-943
- [18] Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999 ; 18 : 455-461
- [19] Descamps V, Duval X, Crickx B, Bouscarat R, Coffin B, Belach S. Global improvement of systemic scleroderma under long-term administration of octreotide. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 446-448
- [20] Diot E, Diot P, Valat C, Boissinot E, Asquier E, Lemarie E. Predictive value of serum III procollagen for diagnosis of pulmonary involvement in patients with scleroderma. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 1559-1565
- [21] Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R et al. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 915-922
- [22] Eshelman OM. Idiopathic atrophoderma of Pasini-Pierini. *Arch Dermatol* 1965 ; 92 : 737-738
- [23] Falanga V, Medsger TA Jr. D-Penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 609-612
- [24] Francès C. Comment évaluer de manière prospective la sclérose cutanée de la sclérodémie systémique. *Ann Méd Interne* 1992 ; 8 : 503-504
- [25] Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, Macheiner W et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 639-648
- [26] Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 663-665
- [27] Hausteин U, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 444-448
- [28] Hausteин UF, Anderegg U. Pathophysiology of scleroderma: an update. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998 ; 11 : 1-8
- [29] Hochberg MC, Perlmutter DL, Medsger TA Jr, Nguyen K, Steen V, Weisman MH et al. Lack of association between augmentation mammoplasty and systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1125-1131
- [30] Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 1017-1023
- [31] Humbert P, Aubin F, Dupond JL, Delaporte E. Oral calcitriol as a new therapeutic agent in localized and systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 850-851
- [32] Hunzelmann N, Anders S, Fielbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M et al. Systemic scleroderma. Multicenter trial of 1 year of treatment with recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 609-613
- [33] Ihn H, Shimozuma M, Fujimoto M, Sato S, Kikuchi K, Igashii A et al. Ultrasound measurement of skin thickness in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 535-538
- [34] Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody-a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 393-401
- [35] Kallenberg CG, Jansenn HM, Elema JD, The TH. Steroid-responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis. Monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1984 ; 86 : 489-492
- [36] Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kansaki T. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 455-459
- [37] Karmochkine M, Cacoub P, Dorent R, Laroche P, Nataf P, Piette JC et al. High-prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 286-290
- [38] Katayama I, Otoyama K, Kondo S, Nishioka K, Nishiyama S. Clinical manifestations in anticardiolipin antibody-positive patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 198-201
- [39] Kencka D, Blaszczyk M, Jablonska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995 ; 190 : 203-206
- [40] Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 1988 ; 84 : 1007-1015
- [41] Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 241-245
- [42] Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet* 1998 ; 352 : 1755-1756
- [43] Lee N, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1997 ; 351 : 559-562
- [44] Lee YJ, Shin KC, Kang SW, Lee EB, Kim HA, Song YW. Type III procollagen N-terminal propeptide, soluble interleukin-2 receptor, and Von Willebrand factor in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 : 69-74
- [45] Leroy EC, Trojanowska MI, Smith EA. Cytokines and human fibrosis. *Eur Cytokine Netw* 1990 ; 1 : 215-219
- [46] Levesque H, Baudot N, Delpech B, Vayssairat M, Gancel A, Lauret P et al. Clinical correlations and prognosis based on hyaluron acid serum levels in patients with progressive systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 423-428
- [47] Manganelli P, Salaffi F, Carotti M, Delsante G, Mozzani F. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases. *Minerva Med* 1999 ; 90 : 59-72
- [48] Marguerie C, Kaye S, Vyse T, Mackworth-Young C, Walport MJ, Black C. Malabsorption caused by coeliac disease in patients who have scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 858-861
- [49] Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, Francois A, Riachi G, Cailleux N et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatology* 2001 ; 40 : 102-106
- [50] Maurice PD, Bunker CB, Dowd PM. Isotretinoin in the treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 367-374
- [51] McCormick LL, Zhang Y, Tootell E, Gilliam AC. Anti TGF-beta treatment prevents skin and lung fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease: a model for human scleroderma. *J Immunol* 1999 ; 163 : 5693-5699
- [52] Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 670-674
- [53] Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 865-869
- [54] Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1164-1170
- [55] Nakashima T, Maeda M, Hayashi T, Kitamura K. A case of generalized morphea with a high titer of anti-Borrelia burgdorferi antibodies. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 821-824
- [56] Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 462-466
- [57] Neuhofer J, Fritsch P. Treatment of localized scleroderma and lichen sclerosus with etretinate. *Acta Derm Venereol* 1984 ; 64 : 171-174
- [58] Noble NA, Harper JR, Border WA. In vivo interactions of TGF-beta and extracellular matrix. *Prog Growth Factor Res* 1992 ; 4 : 369-382
- [59] Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, Pantelidis P, DuBois RM, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 1999 ; 115 : 1352-1356
- [60] Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. Low dose cyclosporine A in the treatment of disablating morphea. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1420-1421
- [61] Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 1068-1076
- [62] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1351-1358
- [63] Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993 ; 188 : 499-506
- [64] Ringel RA, Brick JE, Brick JF, Gutmann L, Riggs JE. Muscle involvement in the scleroderma syndrome. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 2550-2552
- [65] Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 4167-4171
- [66] Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000 ; 5 : 38-43
- [67] Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Tamatani T, Nakanishi T, Takigawa M et al. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 149-154
- [68] Schiener R, Behrens-Williams SC, Gottlob P, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 804-807
- [69] Seibold JR, Korn JH, Simms R, Clements PJ, Moreland LW, Mayes MD et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 871-879

- [70] Seyger MM, Van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 220-225
- [71] Sfikakis PP, Kyriakidis M, Vergos C, Papazoglou S, Georgiakodis F, Toutouzas P. Diffusing capacity of the lung and nifedipine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1634-1639
- [72] Sharada B, Kumar A, Kakker R, Adya CM, Pande I, Uppal SS et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994 ; 14 : 91-94
- [73] Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1265-1282
- [74] Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1461-1467
- [75] Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996 ; 22 : 861-878
- [76] Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1283-1289
- [77] Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1290-1296
- [78] Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1613-1619
- [79] Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S. High-dose UVA 1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 938-944
- [80] Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000 ; 118 : 1077-1082
- [81] Takahashi H, Kuroli Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 258-263
- [82] Takeda K, Hatamochi A, Ueki H, Nakata M, Oishi Y. Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 359-363
- [83] Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 91-95
- [84] Van der Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, Van Lier HJ, Van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double blind trial: followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 364-372
- [85] Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets: a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1838-1844
- [86] Von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 275-276
- [87] Weide B, Schitteck B, Klyszcz T, Schuz K, Stark M, Rassner G et al. Morphea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesion skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 780-785
- [88] White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 947-954
- [89] Wlaschek M, Briviba K, Stricklin P, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 194-198
- [90] Wollina U, Liebold K, Kaatz M. Extracorporeal photopheresis for scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 146-148
- [91] Wranicz JK, Strzondala M, Zielinska M, Cygankiewicz I, Ruta J, Dziankowska-Bartkowiak B et al. Evaluation of early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Przegl Lek* 2000 ; 57 : 389-392
- [92] Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 236-238



# Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent

A. Barbaud

**Résumé.** – Les toxidermies sont les complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments. Ce sont des accidents iatrogènes fréquents qui doivent bénéficier d'une prise en charge systématique avec principalement, lors de la survenue de l'accident, la description des lésions, la prise d'une photographie et le dessin du tableau chronologique retraçant toute l'histoire médicamenteuse récente du patient. Chaque type sémiologique de toxidermie a son propre mécanisme et son propre délai d'apparition après le début de la prise du médicament responsable. L'urticaire peut relever d'un mécanisme immunologique ou pharmacologique. L'exanthème maculopapuleux est la toxidermie la plus fréquente qui pose chez l'enfant le problème du diagnostic différentiel avec une éruption virale ou une intolérance médicamenteuse transitoire au décours d'une infection virale. Le syndrome d'hypersensibilité ou drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) peut être associé à une atteinte hépatique létale. Des rechutes à distance de l'épisode initial pourraient être en rapport avec une réactivation du virus herpès humain 6. Les toxidermies épidermolytiques mettent en jeu le pronostic vital ; elles sont dues à une apoptose kératinocytaire dont les mécanismes commencent à être élucidés. Dans les 6 mois qui suivent une toxidermie sans nécrolyse épidermique, des équipes spécialisées en dermatoallergologie et accidents médicamenteux pourront pratiquer des tests cutanés puisqu'il n'y a malheureusement pas, pour le moment, de test in vitro disponible validé pour faire les investigations chez de tels patients.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Toxidermie ; Urticaire ; Exanthème maculopapuleux ; Pustulose exanthématique aiguë généralisée ; Syndrome d'hypersensibilité ; Syndrome de Lyell ; Érythème polymorphe ; Allergie médicamenteuse ; Tests cutanés médicamenteux

## Introduction

Les toxidermies sont les complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments. Nous n'abordons que la prise en charge des toxidermies avec composante immunoallergique chez l'immunocompétent.

## Principales toxidermies immunoallergiques

### URTICAIRE ET ŒDÈME DE QUINCKE

Ils sont parfois dus à une hypersensibilité immédiate médiée par des immunoglobulines (Ig) E spécifiques antimédicaments. En l'absence d'investigations complémentaires, la réintroduction des médicaments suspects est formellement contre-indiquée puisqu'ils peuvent induire une libération d'histamine plus importante et déclencher une urticaire plus sévère, voire un choc anaphylactique. La recherche d'IgE circulantes spécifiques est possible pour un

nombre très limité de médicaments comme certaines bêtalactamines, les insulines et les curares. Les tests réalisés sous surveillance hospitalière dans des centres spécialisés, comprenant des *prick tests* et des intradermoréactions (IDR), peuvent donner des réactions positives immédiates.

Certaines urticaires médicamenteuses ne sont pas liées à la présence d'IgE spécifiques mais à un mécanisme pharmacologique comme dans les intolérances aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les angio-œdèmes (urticaires profondes) récidivants dus aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou aux antagonistes de l'angiotensine 2.<sup>[1]</sup> Dans de tels cas, les tests cutanés sont inutiles. Chez certains patients, l'inhibition par les AINS des cyclo-oxygénases (Cox) 1 et 2 favorise la voie de transformation de l'acide arachidonique par la voie métabolique de la 5-lipo-oxygénase, ce qui aboutit à une synthèse importante de leucotriènes, ces médiateurs entraînant les manifestations d'intolérance aux AINS que sont l'asthme et/ou l'urticaire.<sup>[2]</sup> L'intolérance aux AINS récidive quelle que soit la classe d'AINS utilisée, y compris l'aspirine, mais les anti-Cox 2 spécifiques (célécoxib, rofécoxib) pourraient être tolérés. Certains patients développent des urticaires profondes récidivantes (angio-œdème, œdème de Quincke) dans les 16 mois suivant la mise en route d'un traitement par IEC ou par un antagoniste de l'angiotensine 2. Chez un patient ayant des angio-œdèmes dus à une de ces deux classes d'antihypertenseurs, les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine 2 sont contre-indiqués de façon définitive.<sup>[3, 4]</sup>

A. Barbaud (Professeur)  
Adresse e-mail: a.barbaud@chu-nancy.fr  
Service de dermatologie, Hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54000 Nancy, France.



**Figure 1** Érythème pigmenté fixe.

#### VASCULITES LEUCOCYTOCLASIQUES, VASCULITES D'HYPERSENSIBILITÉ

Les vasculites médicamenteuses<sup>[5]</sup> sont dues à des dépôts vasculaires de complexes immuns circulants. Le purpura vasculaire prédominant aux membres inférieurs, souvent infiltré, peut s'associer à des bulles hémorragiques et/ou à des lésions pseudo-urticariennes. Il existe souvent des polyarthralgies, des atteintes rénales avec protéinurie ou hématurie associée, digestives ou d'autres organes. Sur l'histologie, il existe un infiltrat périvasculaire riche en polynucléaires neutrophiles, au noyau picnotique, une hyalinisation des cellules endothéliales et en immunofluorescence directe, des dépôts vasculaires d'Ig et/ou de complément. Biologiquement, des complexes immuns circulants et une consommation du complément peuvent être observés. La réadministration du médicament responsable est formellement contre-indiquée. Les médicaments en cause sont très variés ; citons les antibiotiques, les AINS et la vaccination antigrippale. Il n'existe aucun test in vivo ou in vitro capable de reproduire ces mécanismes.

#### ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE (EPF)

Il s'agit d'une toxidermie composée de lésions papuleuses en plaques ovalaires bien limitées, érythémateuses ou rouge violacé parfois bulleuses en leur centre (Fig. 1). Elles sont souvent symétriques sur le tronc ou les membres. À l'arrêt du médicament inducteur, elles guérissent en laissant une pigmentation sur le site préalablement atteint. Lorsque le médicament est réintroduit, les lésions ovalaires érythémateuses réapparaissent en 1 à 4 jours sur les sites pigmentés préalablement atteints. Parfois, de nouvelles localisations se surajoutent aux localisations initiales. Les tests épicutanés peuvent être intéressants pour explorer les EPF s'ils sont réalisés sur les sites pigmentés séquellaires.<sup>[6]</sup> L'EPF est dû à une réaction localisée de cytotoxicité de cellules T CD8 positives, entraînant une activation et une souffrance des kératinocytes qui expriment *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 (CD54). Cette activation des cellules T est prolongée mais demeure localisée, contrairement aux phénomènes de cytotoxicité généralisée observés dans les syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) ou le syndrome de Lyell. Selon les travaux récents de Teraki et al.,<sup>[7]</sup> l'absence de généralisation des lésions pourrait être due à une régulation immunitaire assurée par des cellules T exprimant le CD4.



**Figure 2** Exanthème maculopapuleux dû à l'amoxicilline.

#### RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ CELLULAIRE RETARDÉE AUX SITES D'INJECTION DES HÉPARINES

Elles surviennent dans les heures ou les jours suivant l'administration de l'anticoagulant injectable. Ce sont des placards eczémateux, prurigineux aux sites d'injection, parfois accompagnés d'un exanthème maculopapuleux à distance. Les tests cutanés (tests épicutanés et tests intradermiques [IDR]) avec lectures tardives à 24 heures ou plus, permettent de déterminer les héparines ou héparinoïdes qui pourront être utilisés ultérieurement chez le patient.<sup>[8]</sup> Ces réactions n'ont pas de rapport avec les nécroses aux sites d'injection des héparines. Ces dernières sont dues à une vasculite ; les tests cutanés, dans ce cas, sont négatifs et il y a en général une intolérance à toutes les héparines.

#### PHOTOALLERGIES

Ce sont des dermatoses eczématiformes, parfois bulleuses, localisées sur les territoires photoexposés, en particulier le visage, le cou et le décolleté, le dos des mains et les avant-bras. Le diagnostic peut être aidé par la réalisation de *photopatch tests* aux médicaments.

#### EXANTHÈME MACULOPAPULEUX (EMP)

C'est la toxidermie la plus fréquente. Il survient 24 heures à 10 jours après le début du traitement responsable. Il est composé de macules et/ou de papules érythémateuses, peu ou non prurigineuses, parfois purpuriques (Fig. 2). Il peut être accentué dans les grands plis ou être associé à une atteinte viscérale sous-jacente, surtout hépatique. Il disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause.

Dijen et al.<sup>[9]</sup> ont étudié les critères de gravité des EMP. Il existe un risque relatif augmenté d'existence d'une atteinte viscérale sous-jacente s'il existe une fièvre, des adénopathies ou une atteinte cutanée de plus de 60 % de la surface cutanée. La durée d'hospitalisation est augmentée de façon significative s'il existe une éosinophilie supérieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup> ou si la surface cutanée atteinte est de plus de 60 %.<sup>[9]</sup>

Chez l'enfant, l'EMP médicamenteux pose un gros problème de diagnostic différentiel avec une éruption virale ou une intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection virale.<sup>[10]</sup> Ce dernier mécanisme, assez mal connu, est pourtant probablement en cause dans la plupart des éruptions observées chez l'enfant après prise d'antibiotiques ou d'AINS au cours d'une infection otorhinolaryngologique (ORL). Il s'agit d'une éruption qui aurait un mécanisme tout à fait voisin de celui que l'on observe dans le *rash* dû à la mononucléose infectieuse avec l'ampicilline. Il est probable qu'un grand nombre de primo-infections à parvovirus B19, entérovirus et adénovirus chez l'enfant s'accompagnent d'une intolérance passagère au médicament administré de façon concomitante, ce médicament pouvant être par la suite repris sans effet secondaire.

Les EMP d'origine virale (rougeole, rubéole, parvovirus B19) s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique d'interféron





**Figure 3** Pustulose exanthématique aiguë généralisée.

gamma, non observée dans les EMP médicamenteux. Il ne s'agit pas d'un examen pouvant être proposé en routine pour le diagnostic différentiel.

L'EMP induit par les médicaments est dû à une hypersensibilité cellulaire retardée à un médicament avec une réponse cellulaire T polyclonale. Cette polyclonalité de la réponse cellulaire T a été démontrée par l'étude des réarrangements VJ du locus gamma des récepteurs pour l'antigène (TCR) des cellules T provenant des tests d'activation lymphocytaire de huit patients ayant développé un EMP médicamenteux.<sup>[11]</sup> Mauri-Helweg et al. ont pu également montrer que l'on peut isoler différents clones cellulaires T spécifiques du médicament après stimulation médicamenteuse des cellules T circulantes d'un patient ayant développé un EMP dû aux bêta-lactamines.<sup>[12]</sup>

Les tests épicutanés et intradermiques (IDR) peuvent aider au diagnostic étiologique chez les patients ayant présenté un EMP.<sup>[13, 14, 15, 16]</sup> Parmi 61 patients ayant un EMP avec une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable d'un médicament dans la survenue de cet accident, 33 (54 %) des patients avaient un test épicutané positif avec le médicament responsable tandis que seuls 2/32 (6 %) des patients ayant une urticaire avaient des tests positifs.<sup>[13, 14, 15]</sup>

### PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGÜE GÉNÉRALISÉE (PEAG)<sup>[17, 18, 19, 20, 21]</sup>

La PEAG a été individualisée par Beylot et al.<sup>[17]</sup> en 1980. Elle apparaît dans les 10 jours qui suivent la mise en route du traitement responsable. Dans sa forme typique chez un patient ayant dans un tiers des cas des antécédents psoriasiques, parfois au décours d'un épisode infectieux viral, il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles, développées sur des placards érythémateux étendus, œdémateux, prédominant sur le visage et/ou les plis. La coalescence de pustules peut entraîner des décollements épidermiques superficiels qui sont parfois pris à tort pour les décollements des toxidermies épidermolitiques (Fig. 3). Une fièvre et une hyperleucocytose y sont associées. La biopsie cutanée objective des pustules intraépidermiques et/ou sous-cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles. Elle régresse en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament responsable. Les médicaments en cause sont nombreux mais il s'agit surtout d'antibiotiques.<sup>[18]</sup>

Britschgi et al.<sup>[20]</sup> ont étudié, par immunophénotypage sur biopsies cutanées de PEAG et de tests médicamenteux épicutanés positifs ou sur le profil de production cytokinique, des cellules circulantes, stimulées in vitro par le médicament suspect, chez quatre patients ayant développé une PEAG. En immunophénotypage, les cellules T infiltrantes dermiques expriment surtout de l'interleukine (IL) 8 et de façon plus modérée de l'IL5. Les cellules T circulantes stimulées in vitro par le médicament responsable produisent, détectée par



**Figure 4** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) dû à la carbamazépine. Noter l'aspect œdématisé du visage.

technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), de l'IL8 et ce de façon significativement supérieure aux taux d'IL8 produits par les cellules circulantes de patients ayant une toxidermie différente d'une PEAG. L'IL8 est une cytokine qui a un très puissant pouvoir chémoattractant vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles. Sa production par les cellules T CD4<sup>+</sup> spécifiques du médicament et par les kératinocytes est probablement en cause dans l'afflux secondaire des polynucléaires neutrophiles dans la peau des patients atteints de PEAG.

Wolkenstein et al.<sup>[21]</sup> ont montré l'intérêt de la réalisation de tests épicutanés médicamenteux chez les patients atteints de PEAG.

### SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE OU « DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS » (DRESS)

C'est un ensemble d'arguments cliniques et biologiques qui permet d'évoquer cette toxidermie sévère.<sup>[22]</sup> Connu de longue date, le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants est en fait un DRESS dû à certaines molécules de cette classe thérapeutique.

L'exanthème maculopapuleux ou l'érythrodermie infiltrée présents dans 87 % des cas surviennent brutalement dans les 6 semaines suivant le début du traitement responsable (anticonvulsivants comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, AINS dont les pyrazolés, sulfamides, cotrimoxazole, minocycline...). Il s'y associe un énanthème inconstant mais surtout un œdème ferme, persistant du visage, une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie (Fig. 4). Le patient a une altération de l'état général et une fièvre élevée. Une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, mononucléose et surtout une éosinophilie (600 à > 4 000 cellules/mm<sup>3</sup>) sont retrouvées, très souvent associées à une cytolysse hépatique. Histologiquement, il existe un infiltrat lymphocytaire périvasculaire atteignant parfois le derme superficiel



avec un épidermotropisme. L'atteinte hépatique met en jeu le pronostic vital. L'atteinte polyviscérale peut survenir avec néphrite interstitielle, pneumopathie, péricardite ou myocardite. La mortalité est d'environ 10 %.

En étudiant l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules T circulantes chez des patients ayant un DRESS, par technique de *polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis* (PCR-DGGE), Cordel et al.<sup>[23]</sup> ont montré qu'il existait une prolifération cellulaire T oligoclonale au décours du DRESS.

Certains DRESS sont sévères et prolongés. Ils évoluent parfois par poussées avec des rechutes cutanées et/ou viscérales plusieurs semaines après l'arrêt du médicament inducteur. Descamps et al.<sup>[24]</sup> ont mis en évidence une sérologie positive en IgG anti-human herpes virus 6 (HHV6) chez sept patients hospitalisés pour DRESS dus à la carbamazépine (cinq cas), à l'ibuprofène (un cas) ou à la sulfasalazine (un cas). Par PCR, l'HHV6 était retrouvé dans la peau lésée de toxidermie et non dans la peau saine. Cette étude laissait supposer que la primo-infection ou la réactivation d'HHV 6 pourrait être un facteur de risque d'évolution sévère du DRESS.

La réactivation de l'infection par HHV6 est-elle un facteur prédisposant à la sensibilisation ou au contraire les perturbations immunitaires induites par l'accident médicamenteux lors du DRESS sont-elles un facteur prédisposant à la réactivation d'une infection par HHV6 ? Hashimoto et al.<sup>[25]</sup> penchent pour cette deuxième hypothèse. Les rechutes cutanéoviscérales observées plusieurs semaines après l'arrêt du médicament inducteur pourraient être liées à une infection par HHV6. La prescription de corticoïdes est proposée en cas d'atteinte viscérale mais leurs effets secondaires sont méconnus. Sont-ils bénéfiques ou au contraire exposent-ils à un retard de guérison, voire à l'émergence d'une infection par HHV6 ou par d'autres virus ?

#### SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON ET SYNDROME DE LYELL <sup>[26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]</sup>

Ce sont des toxidermies graves entraînant une nécrose des kératinocytes par apoptose. Elles surviennent plus fréquemment chez les sujets immunodéprimés, quelques jours à 20 jours après le début du traitement inducteur. Des éléments maculopapuleux généralisés parfois associés à des lésions en pseudococcardes, prédominant sur le tronc et la racine des membres, vont rapidement être le siège de bulles ou de décollements épidermiques avec un signe de Nikolsky<sup>[26, 27]</sup> (Fig. 5, 6). L'atteinte conjonctivale et muqueuse associée est très fréquente. Le patient présente une altération de l'état général, une fièvre, parfois des arthralgies et/ou très rapidement une défaillance polyviscérale. Certains SSJ sont associés à une pneumopathie due au mycoplasme. Malgré les mesures de réanimation qui ont amélioré le pronostic, le décès peut survenir encore dans 30 % des cas, le plus souvent par surinfection. La guérison est lente, en 4 semaines environ. Elles peuvent laisser des séquelles muqueuses, en particulier cornéennes.



**Figure 5** Syndrome de Stevens-Johnson dû à un antimycosique per os avec lésions en pseudococcardes.

En 1968, sur une large série de patients exposés à un sulfamide, Bergoend et al.<sup>[28]</sup> décrivaient la parenté physiopathologique entre les trois types de toxidermie avec nécrolyse épidermique : « érythème polymorphe atypique », SSJ et syndrome de Lyell. Il y eut ensuite une confusion dans la littérature entre érythème polymorphe typique dû le plus souvent à une infection en particulier herpétique et « l'érythème polymorphe atypique » parfois d'origine médicamenteuse.<sup>[29]</sup> Bastuji-Garin et al.,<sup>[30]</sup> en 1993, par une étude sémiologique multicentrique, ont énoncé les critères distinctifs entre érythème polymorphe typique et l'entité « érythème polymorphe atypique ». Une étude plus récente aboutit à des conclusions voisines.<sup>[31]</sup> Actuellement, le terme d'érythème polymorphe est abandonné lorsqu'il s'agit d'une éruption atypique, le nom de SSJ devant être utilisé dans ce cas. Le nom d'érythème polymorphe doit être strictement réservé à la dermatose acrale composée de lésions en cocardes ou en cibles. Cette dernière n'est pas d'origine médicamenteuse.

Devant des lésions en cocardes, une étude sémiologique précise doit être faite. L'érythème polymorphe ne doit pas orienter vers une étiologie médicamenteuse. Il est fait de cocardes typiques d'évolution concentrique. De moins de 3 cm de diamètre, de contours bien limités, elles sont composées d'au moins trois zones concentriques, donc de deux anneaux autour d'un disque central, un de ces anneaux étant un œdème palpable plus pâle que le centre de la lésion. Ces cocardes typiques sont symétriques et acrales, prédominant à la face dorsale des mains et sur les faces d'extension des extrémités.

À l'inverse, le SSJ est composé de pseudococcardes avec une bordure externe mal limitée et/ou seulement deux zones concentriques. La zone centrale grisâtre, nécrotique ou bulleuse peut être entourée d'un halo pâle, lui-même parfois entouré par un halo pâle ou purpurique non œdémateux. Ces cocardes atypiques prédominent



**Figure 6** Syndrome de Lyell.

sur le tronc mais peuvent être généralisées. Elles sont souvent associées à d'autres lésions élémentaires comme des macules érythémateuses ou purpuriques (Fig. 5).

Devant des cocardes typiques acrales, l'étiologie médicamenteuse n'est pas à rechercher ; devant des cocardes atypiques prédominant sur le tronc, associées ou non à des macules, le diagnostic de SSJ doit être évoqué [31, 33]. Ces critères distinctifs sémiologiques permettaient de classer 33 des 38 patients ayant une toxidermie comportant des cocardes dans l'étude de Côté et al. [33]

Dans le SSJ, le décollement épidermique atteint moins de 10 % de la surface cutanée ; dans le syndrome de Lyell, il touche plus de 30 % de cette surface, des formes intermédiaires existant dans ce spectre des toxidermies graves avec nécrolyse épidermique. [26]

La physiopathologie du SSJ et du syndrome de Lyell est mal connue, associant des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale. Ces toxidermies avec une nécrolyse épidermique sont dues à une cytolysse des kératinocytes probablement d'origine multifactorielle. Une prédisposition génétique portant sur les capacités de métabolisme enzymatique médicamenteux, la capacité de présentation antigénique, des infections virales (en particulier par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), une toxicité directe de certaines drogues associées à des mécanismes immunologiques peuvent favoriser le développement d'une destruction kératinocytaire particulière : la mort kératinocytaire programmée par apoptose. L'apoptose est caractérisée par une fragmentation de l'ADN entraînant la mort cellulaire. [34, 35]

La lyse kératinocytaire pourrait être consécutive à différents mécanismes : une cytotoxicité des cellules T CD8 positives infiltrant l'épiderme, [36] la libération par ces cellules T de perforines qui entraînent un élargissement des pores membranaires des kératinocytes, [34, 35] une activation des récepteurs (*death receptors*) transmembranaires pouvant transmettre rapidement un signal de mort cellulaire par apoptose. Parmi ces *death receptors*, le système Fas et Fas ligand est un des plus puissants inducteurs d'apoptose. Dans le SSJ et le syndrome de Lyell, le système Fas-Fas ligand est impliqué et conduit à l'apoptose kératinocytaire. Les cellules dendritiques et la production de *tumor necrosis factor*-alpha pourraient aussi être inducteurs d'apoptose. [37]

Différents traitements immunomodulateurs ou pouvant jouer sur les processus d'apoptose in vitro, comme les immunosuppresseurs administrés précocement ou le thalidomide, ont été proposés. Ils se sont malheureusement soldés par des échecs.

Les Ig intraveineuses (Ig i.v.) peuvent avoir une activité anti-Fas ligand et ainsi bloquer l'apoptose kératinocytaire. Dans cette hypothèse, Viard et al. [38] ont rapporté les dix premiers cas de syndromes de Lyell traités par des Ig i.v., avec évolution rapidement favorable après mise en route du traitement dans les dix cas. Avec un protocole thérapeutique différent, Bachot et al. [39] n'ont malheureusement pas confirmé cette efficacité des Ig i.v. dans le traitement des toxidermies épidermolyses. Quatre études plus récentes [40, 41, 42, 43] ne permettent pas définitivement de préciser si les Ig i.v. ont un avenir thérapeutique ou non dans le traitement des SSJ et des syndromes de Lyell.

Le nombre de patients répondeurs et/ou ayant survécu étaient respectivement, dans ces quatre récentes études, de 94 %, [40] 90 %, [41] 100 % [42] et de 68 %. [43]

Dans trois études, [40, 41, 42] le bénéfice des Ig i.v. paraît net en termes de survie et de délai d'obtention de la cicatrisation. Au contraire, l'étude de Bachot et al. [43] ne montre aucun bénéfice de ce type de traitement. Dans les études retrouvant une efficacité des Ig i.v., une seule est jugée par rapport à la gravité des cas évaluée par le SCORTEN. Le SCORTEN, score validé [44] à partir de sept facteurs de risque clinicobiologiques colligés dans les 24 premières heures d'hospitalisation du patient, est un bon outil de prédiction du risque de mortalité des patients atteints de syndrome de Lyell en fonction de la gravité initiale de la toxidermie.

Comme le soulignent Bachot et al., [43] il est important de rapporter les pourcentages de survie obtenus chez les patients traités par Ig i.v. à celui qui est calculé en fonction de la gravité initiale de la toxidermie.

Or, dans l'étude de Bachot et al., [43] les auteurs observent 32 % de décès chez leurs patients traités par Ig i.v. tandis que le SCORTEN laissait prévoir que seulement 21 % des patients décèderaient. À l'inverse, parmi les 16 patients de Trent et al., [40] 36,3 % de décès étaient attendus au vu du SCORTEN et il n'y eut qu'un pourcentage de 6,25 % de décès.

Ces études sont difficilement comparables car elles diffèrent en termes de nombre de patients allant de huit [42] à 48, [41] de méthode avec des études rétrospectives [41, 42] ou prospectives, [40, 43] multicentrique [41] ou unicentrique. [40, 42, 43]

La dose de 2 g/kg serait la dose cumulée minimale nécessaire pour obtenir une efficacité de ce traitement.

Mais les mauvais résultats rapportés par Bachot et al., [43] si on les compare aux autres études, ne sont pas liés à des différences de gravité évaluées par le SCORTEN, [40, 43] le délai de mise en route du traitement, l'âge moyen des patients, les médicaments inducteurs de la toxidermie, des pathologies associées comme une infection par le VIH. Seules deux études [41, 42, 43] font état du type d'Ig i.v. utilisé. C'est peut-être le type d'Ig i.v. (provenance et lot) utilisé qui explique les différences de résultats observées par ces différentes équipes. Certaines Ig i.v. contiennent du sucrose et sont plus néphrotoxiques que celles qui n'en contiennent pas. La principale explication est probablement dans le fait que les Ig i.v. ont une activité anti-Fas très variable d'un lot à l'autre. Certains lots n'ont aucune activité anti-Fas [45] ! Il n'est pas possible en routine de déterminer l'activité anti-Fas d'un lot d'Ig i.v. Dans ces conditions, un patient atteint de syndrome de Lyell peut recevoir des Ig i.v. sans activité anti-Fas et donc sans aucune efficacité. Rappelons enfin que les Ig i.v. n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du SSJ ou du syndrome de Lyell.

## Conduite à tenir immédiate lors de la survenue d'une toxidermie [46]

– Il est nécessaire de décrire la toxidermie et si possible d'en faire une photographie.

– Il faut immédiatement faire un examen clinique à la recherche des signes de gravité de cet accident d'iatrogénie. Devant une urticaire, un antihistaminique est administré. En cas d'œdème de Quincke, d'asthme ou d'une chute tensionnelle associés, une hospitalisation est indispensable avec si nécessaire mise en route du traitement de choc anaphylactique.

– Devant une éruption érythémateuse, maculeuse, les signes de gravité à rechercher sont une extension à plus de 60 % de la surface cutanée, une fièvre au-delà de 38,5 °C, des adénopathies. [9] Si un seul de ces signes est présent, une surveillance clinique est préconisée ; si plusieurs signes sont associés, une hospitalisation est souhaitable. En revanche, une hospitalisation est envisagée si l'examen clinique met en évidence une hépatosplénomégalie, un œdème ferme du visage, fixe, prédominant aux paupières, des érosions muqueuses ou génitales, des bulles et/ou des décollements cutanés spontanés, un signe de Nikolsky ou un purpura. En l'absence de signe de gravité, devant un EMP, il est conseillé de réaliser une numération-formule sanguine-plaquettes, un dosage des transaminases et une recherche d'albumine par bandelette urinaire.

– Il est indispensable, lors de la toxidermie, de réaliser un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses. Sur ce schéma, tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent l'éruption sont strictement reportés avec leur date de début et d'arrêt de prescription en recherchant systématiquement les prises oubliées d'antalgiques, traitements antigrippaux, hypnotiques ...

– Il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être imputables dans le déclenchement de la toxidermie ; un retard d'interruption du médicament responsable s'accompagnant d'une gravité accrue de la toxidermie. [47]



- Toute toxidermie sévère doit faire l'objet d'une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance.
- Il faut donner immédiatement des consignes écrites au patient vis-à-vis des classes médicamenteuses suspectes qui sont contre-indiquées jusqu'à la poursuite du bilan.
- Il faut rappeler au patient de conserver le (s) médicament (s) responsable (s) car ils pourront être utiles si des investigations complémentaires sont réalisées ultérieurement.
- Il faut, si possible, programmer dans les 6 mois qui suivent un bilan dermatoallergologique afin d'aboutir à des conseils précis pour le patient vis-à-vis des molécules contre-indiquées de façon définitive et celles qui peuvent être prises en remplacement.

### Tests cutanés – Conduite du bilan dermatoallergologique dans l'exploration des toxidermies [13, 14, 15, 48, 49, 50, 51]

Il n'existe aucun test in vitro validé dans l'exploration des toxidermies.

Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermatoallergologie spécialisés dans ces bilans.

Le bilan est réalisé 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Ils peuvent être faits avec le médicament testé sous sa forme commercialisée et/ou le principe actif du médicament et ses excipients.

On débute souvent par des tests *épicutanés* qui sont lus à 20 minutes, 48 heures, 96 heures et si négatifs, à 1 semaine. Dans les urticaires, ces tests sont peu utiles et ne sont pas obligatoires. S'ils sont réalisés dans les urticaires, ils doivent l'être en diluant les molécules, en surveillant bien le patient dans les 20 premières minutes car des réactions urticariennes étendues et chocs anaphylactiques ont parfois été décrits au décours de tests épicutanés faits chez des sujets qui avaient eu des chocs anaphylactiques aux bêta-lactamines.

On réalise ensuite des *prick tests*, dilués en cas d'urticaire, lus à 20 minutes et 24 heures. En cas de négativité, des *prick tests* en lecture à 20 minutes, des IDR sont réalisés sous surveillance hospitalière avec les médicaments existant sous forme stérile et/ou injectable, préparés avec des dilutions progressives  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$  et pures par rapport aux concentrations utilisées en thérapeutique, injectés progressivement sur la face externe du bras toutes les 30 minutes. Les IDR ne sont pas effectuées en cas de SSJ, de syndrome de Lyell, de vasculite ou de DRESS. Les lectures sont effectuées à 30 minutes, 24 heures, 1 semaine en cas de négativité. Les *prick tests* et les IDR doivent être réalisés dans des centres expérimentés dans les investigations des accidents médicamenteux car ils peuvent réinduire la toxidermie initiale, surtout en ce qui concerne les IDR.

La sensibilité de ces tests est en cours d'évaluation. Chez 165 patients qui avaient tous une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable d'un seul médicament dans leur survenue, la réalisation de tests épicutanés puis de *prick tests* et d'IDR a permis d'observer des tests positifs médicamenteux chez 119 patients (72 %). [1, 13, 14] Un test cutané médicamenteux négatif n'exclut pas la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une toxidermie. La sensibilité de ces tests dépend du type sémiologique de toxidermie observé. Les tests épicutanés, les IDR lues de façon retardée et même les *prick tests* lus de façon retardée sont intéressants dans l'exploration des toxidermies suivantes : EMP, érythrodermie, eczéma localisé aux sites d'injection, PEAG, DRESS (avec de faibles concentrations du médicament), EPF, photoallergie (en réalisant des *photopatch tests*).

Les *prick tests* sont utilisés pour l'exploration des urticaires mais ils peuvent aussi être positifs de façon retardée dans certains cas d'EMP. [48] Les IDR sont intéressantes pour l'exploration des

urticaires, angioedème et choc anaphylactique. Elles ont aussi un grand intérêt à condition d'en faire des lectures tardives à 24 heures, voire plus dans les EMP ou les eczémas au site d'injection des héparines. [8] La sensibilité des tests cutanés dépend également du médicament en cause. [13, 14, 15] La spécificité de ces tests est en cours de détermination. [49] En effet, ces tests médicamenteux cutanés peuvent être faussement positifs. [49] Ceci est fréquent si les IDR sont réalisées avec de trop fortes concentrations de médicament. Mais des tests faussement positifs peuvent être vus avec des tests épicutanés réalisés avec des médicaments contenant du laurylsulfate de sodium dans leur formulation commercialisée, avec la colchicine [49] ou le célécoxib testé pur. [50]

Lorsqu'un test réalisé avec un des médicaments suspectés est positif, le médicament et les molécules de la même classe pouvant donner des allergies croisées sont contre-indiqués chez le patient. Les autres médicaments pris lors de l'éruption sont alors réintroduits sous surveillance.

Lorsque les tests cutanés sont négatifs, l'attitude doit être adaptée au type de toxidermie, au médicament en cause et à l'âge du patient.

Pour les réactions au site d'injection des héparines, [8] lors des suspicions d'intolérance aux anesthésiques locaux et dans certains EPF, la réintroduction à doses progressivement croissantes, sous surveillance du médicament, peut être proposée.

Dans tous les autres cas, la place du test de provocation oral (TPO) doit être discutée soigneusement. Il est formellement interdit dans le SSJ, le syndrome de Lyell, le DRESS et les vasculites.

Dans les autres cas, l'attitude est différente selon que le médicament a une faible ou une forte imputabilité dans le déclenchement de la toxidermie.

- Lorsqu'un médicament a une faible imputabilité, si les tests sont négatifs, une réadministration du médicament progressive sous surveillance peut être faite.
- Lorsqu'un médicament a une imputabilité vraisemblable, que les tests sont positifs, le TPO est éthiquement indéfendable.
- Lorsque le médicament a une imputabilité vraisemblable, que les tests sont négatifs, en l'absence de signes viscéraux associés à la toxidermie initiale, deux attitudes peuvent être discutées avec le patient, soit de réaliser un TPO, soit de contre-indiquer définitivement le médicament mais en associant cet interdit à la recherche et à l'administration sous surveillance d'une molécule de remplacement.

Nous mettons à part le problème des EMP et urticaires survenant au décours d'un traitement par bêta-lactamines chez l'enfant. Ponvert et al. [51] ont montré, chez 325 enfants ayant présenté une éruption après prise de bêta-lactamines, 25 % d'entre eux ayant malheureusement un *rash* sans sémiologie précise décrite, que les *prick tests* et les IDR étaient positifs dans 7,4 % des cas et que les TPO chez des enfants qui avaient des tests cutanés négatifs étaient positifs dans 15/325 cas (4,6 %). Au total, seulement 12 % des enfants étaient réellement allergiques aux bêta-lactamines. Chez un enfant, il est préférable de faire une réintroduction d'un médicament suspect avec une surveillance hospitalière d'au minimum 6 heures avant d'autoriser le retour au domicile.

Dans les toxidermies sans signe de gravité, il peut donc être proposé de faire des introductions de médicaments de remplacement. Il s'agit de molécules appartenant à la même classe que celle qui a déclenché l'accident, qui a une structure chimique différente, ce qui pourrait éviter d'avoir des réactions allergiques croisées. Des tests cutanés sont réalisés avec cette molécule de remplacement puis, si ces tests sont négatifs, une introduction à doses progressivement croissantes, sous surveillance hospitalière, de la molécule est faite dans un centre spécialisé dans la prise en charge des accidents immunoallergiques médicamenteux. Il est ainsi possible de contre-indiquer un certain nombre de molécules d'une classe suspecte mais de trouver une solution de remplacement au sein de la même classe thérapeutique.



## Conseils aux patients ayant eu une toxidermie <sup>[46]</sup>

Une lettre détaillée doit être adressée à tous les soignants susceptibles de suivre le patient avec un double de ce courrier remis au patient. Une carte d'allergie médicamenteuse peut également être rédigée. Sur ce document final doivent figurer la nature de l'accident observé, le ou les noms des molécules suspectes contre-indiquées chez ce patient. S'ils ont été réalisés, les résultats des tests médicamenteux doivent y figurer. Si nécessaire, les molécules qui peuvent donner des allergies croisées au sein de la même classe thérapeutique doivent être listées avec leurs dénominations communes internationales (noms chimiques) et jamais sous leurs noms commerciaux. En effet, la remise d'une liste d'éviction comportant les noms commerciaux des médicaments interdits sera dès le lendemain rendue caduque par la sortie d'un nouveau générique. Il faut éduquer le patient à ne jamais faire d'automédication, toujours montrer son courrier ou sa carte d'allergie et lui expliquer la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect.

En revanche, pour éviter toute prise intempestive d'un médicament dangereux pour le patient, il est fondamental de lui fournir une liste positive. La liste positive comporte des molécules qui pourront être prises en remplacement de celles qui ont été interdites. Par exemple, pour un patient qui a une contre-indication à une classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, on peut interdire cette classe mais autoriser en cas de douleur la prise de paracétamol ou d'AINS d'une autre classe ; en cas d'inflammation, la prise d'une autre classe d'AINS ou d'un corticoïde.

## Conclusion

*Les toxidermies sont des effets néfastes médicamenteux qui peuvent être graves. La prise en charge des patients qui les subissent part de la description de la dermatose, passe par la détermination et le traitement des signes de gravité et doit être poursuivie jusqu'au conseil précis apporté au patient vis-à-vis des prises médicamenteuses ultérieures.*

## Références

- [1] Barbaud A. Quoi de neuf en vingt ans dans les toxidermies chez l'immunocompétent ? *Nouv Dermatol* 2001; 20: 456-459
- [2] Silverman E, In KH, Yandava C, Drazen M. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 suppl: 164-170
- [3] Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 526-528
- [4] Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Fenstra J. Angio-neurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2063-2065
- [5] Balint G, Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs. *Inflamm Res* 1996; 45 suppl2: S91-5
- [6] Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption: a study of 30 patients. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 25-27
- [7] Teraki Y, Shiohara T. Fixed drug eruption as a localized and mild form of toxic epidermal necrolysis. *Ann Dermatol Vénérol* 2002; 129: 1535
- [8] Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes. *Ann Dermatol Vénérol* 2001; 128: 25-30
- [9] Dijen V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Symptomatology and marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann Dermatol Vénérol* 1999; 126: 247-250
- [10] Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis* 2000; 65: 163-166
- [11] Martin S, Barbaud A, Schmutz JL, Gobert B, Faure G, Béné MC. Polyclonalité de la réponse lymphocytaire T dans les tests d'activation lymphocytaire médicamenteux. *Ann Dermatol Vénérol* 2000; 127: 268-272
- [12] Mauri-Helweg D, Zanni M, Frei E, Bettens F, Brander C, Mauri D et al. Cross-reactivity of T cell clones to beta-lactam antibiotics. *J Immunol* 1996; 157: 1071-1079
- [13] Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58
- [14] Barbaud A, Bene MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull Acad Natle Méd* 2000; 184: 47-63
- [15] Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328
- [16] Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1186-1190
- [17] Beylot C, Bioulac P, Dautre MS. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (quatre cas). *Ann Dermatol Vénérol* 1980; 107: 37-48
- [18] Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113-119
- [19] Roujeau JC, Bioulac Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-1338
- [20] Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1433-1441
- [21] Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234-236
- [22] Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, de Vençay P, Le Brun V, Liozon E et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste: pièges diagnostique et thérapeutique. Huit observations. *Rev Méd Interne* 2000; 21: 1052-1059
- [23] Cordel N, Lenormand B, Courville P, Lauret P, Joly P. Détection du réarrangement clonal du gène gamma du récepteur des cellules T par PCR-DGGE pour le diagnostic des érythrodermies. *Ann Dermatol Vénérol* 2001; 128: 220-223
- [24] Descamps V, Valance A, Eldinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137: 301-304
- [25] Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. *Curr Opin Allergy Clin. Immunol* 2003; 3: 255-260
- [26] Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 285-305
- [27] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Razny P, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607
- [28] Bergeend H, Löffler A, Amar R, Maleville J. Réactions cutanées apparues durant une prophylaxie de masse de la méningite cérébrospinale avec un sulfamide d'action retardée. À propos de 997 cas. *Ann Dermatol Vénérol* 1968; 95: 481-490
- [29] Barbaud A. Physiopathologie de l'érythème polymorphe. *Ann Dermatol Vénérol* 1998; 125: 799-805
- [30] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96
- [31] Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. SCAR Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-1024
- [32] Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131: 539-543
- [33] Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1268-1272
- [34] Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997; 133: 845-849
- [35] Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710-714
- [36] Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knap R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 794-799
- [37] Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 605-608
- [38] Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493
- [39] Bachot N, Roujeau JC. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 293-298
- [40] Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43
- [41] Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32
- [42] Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulins in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 548-552
- [43] Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33-36
- [44] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-153
- [45] Wolff K, Tappeiner G. Treatment of toxic epidermal necrolysis. The uncertainty persists but the fog is dispersing. *Arch Dermatol* 2003; 139: 85-86
- [46] Barbaud A. Démarche diagnostique devant une toxidermie. *Concours Méd* 2003; 125: 1259-1266
- [47] Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5
- [48] Barbaud A, Bene MC, Schmutz JL, Ehlinger A, Weber M, Faure GC. Role of delayed cellular hypersensitivity with adhesion molecules in maculopapular rashes induced by amoxicillin. *Arch Dermatol* 1997; 133: 481-486
- [49] Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 265-268
- [50] Kleinham M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 100-102
- [51] Ponvert C, Le Clairche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Pape J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45



# Urticaires

JJ Morand  
E Lightburn

**Résumé.** – L'urticaire est une affection fréquente, érythémato-œdémateuse, résultant d'une vasodilatation dans le derme ou l'hypoderme et le tissu sous-muqueux lors d'angio-œdème ; il s'agit d'un syndrome hétérogène regroupant un grand nombre d'entités, classées arbitrairement selon le mécanisme causal principal (physique, immunologique, contact, médicament, maladie de système ou/et auto-immune...) et/ou selon le profil évolutif (aigu, récidivant, chronique). L'urticaire aiguë régresse souvent spontanément ; la cause est parfois évidente à l'anamnèse, sinon l'étiologie n'est pas systématiquement recherchée lorsque le tableau est bénin. Lorsque l'urticaire devient chronique, les lésions urticariennes survenant quotidiennement durant plus de 6 semaines, l'enquête étiologique devient alors un véritable enjeu pour le dermatologue, d'autant plus que l'impact sur la qualité de la vie est grand. La cause en demeure parfois inconnue (urticaire chronique idiopathique), bien que récemment l'existence d'autoanticorps de type immunoglobuline G contre les récepteurs de haute affinité des immunoglobulines E des mastocytes (anti-FcεRIα) ait été objectivée.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

L'urticaire (du latin *urtica* : ortie) correspond à un syndrome dermatologique fréquent, le plus souvent aigu et transitoire, cliniquement polymorphe, associant selon des degrés variables des maculopapules érythémateuses volontiers figurées, souvent prurigineuses ou/et une induration plutôt douloureuse, conséquences d'un œdème dermique (urticaire superficielle commune) ou/et hypodermique (angio-œdème) résultant d'une vasodilatation périphérique avec hyperperméabilité capillaire et veineuse et d'une inflammation périvasculaire également polymorphe avec parfois composante de vasculite. Les étiologies en sont multiples, ce qui motive l'utilisation du pluriel pour ce cadre syndromique hétérogène regroupant des entités parfois bien caractéristiques sur un plan clinique, histologique ou étiopathogénique. L'actualité repose surtout sur la meilleure compréhension de sa physiopathologie et la mise en évidence d'autoanticorps de type immunoglobuline (Ig) G contre les IgE ou les récepteurs de haute affinité des IgE des mastocytes (anti-FcεRIα) lors d'urticaire chronique (qualifiée auparavant d'idiopathique), ainsi que sur la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques moins sédatives, mieux ciblées sur les médiateurs de l'histaminolibération et sans effet sur le rythme cardiaque. La grande fréquence des urticaires, le risque létal potentiel des chocs anaphylactiques ou anaphylactoides, la prévalence des nouveaux allergènes dès le plus jeune âge (latex...) et l'important impact sur la qualité de la vie<sup>[96]</sup> de l'urticaire chronique font de cette maladie une des principales dermatoses et un véritable problème de santé publique.

Jean-Jacques Morand : Spécialiste des Hôpitaux.  
Edward Lightburn : Assistant.

Service de dermatologie (Docteur Corinne Chouc), hôpital d'instruction des Armées Laveran, boîte postale 50, 13013 Marseille, France.

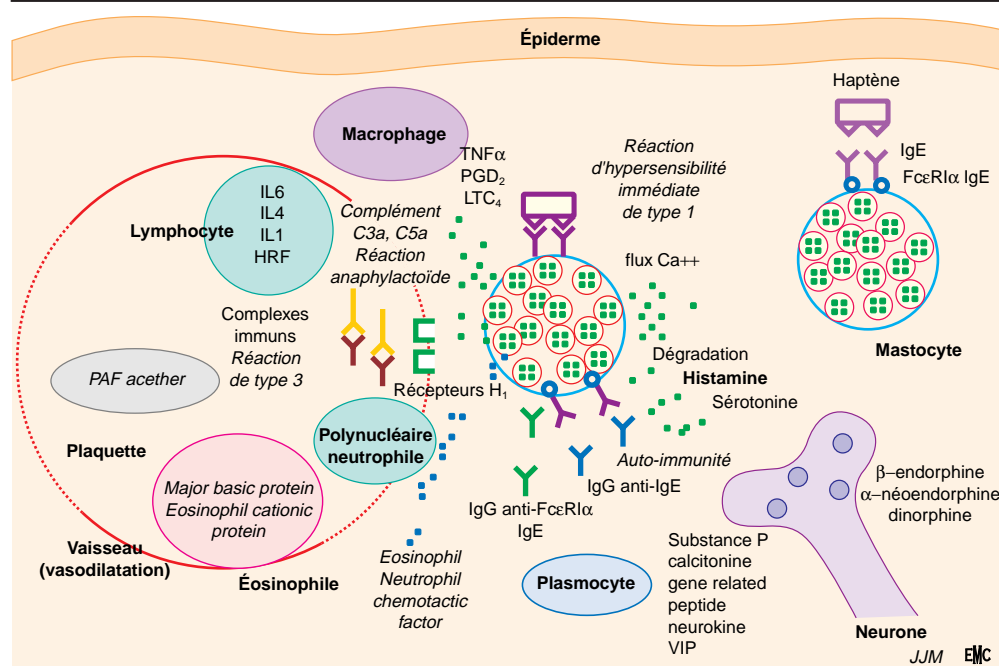
## Physiopathologie (fig 1) [23, 31, 40, 45, 46, 93, 97, 110, 114, 115, 117, 123,

131, 141]

Les stimuli à l'origine de la réaction urticarienne ainsi que les mécanismes physiopathogéniques sont multiples ; ils font intervenir les mastocytes et les basophiles qui libèrent par dégranulation l'histamine, médiateur princeps, mais aussi l'ensemble des acteurs cellulaires de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, lymphocytes, macrophages, plaquettes) ainsi qu'une cascade de médiateurs (prostaglandines [PG], leucotriènes [LCT], kinines, neuropeptides, sérotonine, anaphylatoxines C3a et C5a, *platelet activating factor acéther*, *tumour necrosis factor α*, interleukines 4, 1, 6).

Il peut s'agir d'une réaction d'hypersensibilité de type I médiée par les IgE : l'activation des mastocytes (ou des basophiles) survient après fixation d'un antigène (ou par le biais d'anticorps anti-IgE, anti-idiotype, antirécepteur Fc, ou enfin grâce à des dimères divalents d'IgE obtenus expérimentalement avec des agents chimiques polymérisants ou des lectines) sur des IgE fixées sur les récepteurs de haute affinité FcεRI, entraînant le pontage des IgE, provoquant l'agrégation des récepteurs. Une méthylation des phospholipides membranaires, une phosphorylation des protéines, une activation de la protéine kinase et de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique s'ensuivent ; il y a alors production d'un flux calcique, l'entrée de calcium dans la cellule favorise l'assemblage des microtubules, la migration des granules au contact de la membrane cytoplasmique, la fusion des membranes et la libération dans le milieu extracellulaire des médiateurs préformés que sont l'histamine, responsable des effets inflammatoires immédiats, la sérotonine, la bradykinine, des enzymes protéolytiques comme la tryptase et des facteurs chimiotactiques (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* et *neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis*). Des médiateurs néoformés comme les dérivés de l'acide arachidonique (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>) sont produits grâce à l'activation de la phospholipase A<sub>2</sub>. Les lymphocytes interviennent





# 1 Physiopathologie de l'urticaire.

Ca : calcium ; HRF : histamine releasing factor ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; LTC : leucotriène ; PAF : platelet activating factor ; PG : prostaglandine ; TNF : tumor necrosis factor ; VIP : vasoactive intestinal peptide.

par la sécrétion d'interleukine 4, stimulant l'afflux des cellules de l'inflammation et d'histamine releasing factor (HRF) favorisant la dégranulation. Les neuropeptides ont aussi une action histaminolibératrice, vasodilatatrice ou chimiotactique par le biais de la substance P, du calcitonine gene-related peptide, de la neurokinine et du vaso-intestinal peptide. De même, les peptides opiacés endogènes à faible concentration (β-endorphine, α-néoeendorphine, dinorphine) ou médicamenteux (codéine, morphine) favorisent la dégranulation par des mécanismes non immunologiques.

Ces processus peuvent résulter également d'une activation du complément sérique (anaphylatoxines C3a, C4a et C5a) par des complexes immuns (réaction de type III) ou encore de mécanismes non immunologiques (entrée calcique par les ionophores, induction médicamenteuse ou alimentaire par le biais du métabolisme de l'acide arachidonique ou d'une libération directe d'histamine, stimulation par l'acétylcholine lors d'urticaire cholinergique).

La bradykinine, puissant vasodilatateur, résulte de la dégradation des kininogènes lors du processus inflammatoire ; la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine qui permet sa dégradation peut, dans certains cas, favoriser, aggraver ou pérenniser une urticaire le plus souvent à type d'angio-œdème.

La stimulation par l'histamine des récepteurs H<sub>1</sub> entraîne une vasodilatation périphérique avec hyperperméabilité veineuse, œdème tissulaire et extravasation leucocytaire, une hypotension, une bronchoconstriction, une production de mucus nasal et une activation des éosinophiles.

Celle des récepteurs H<sub>2</sub> favorise la vasodilatation des capillaires, stimule la sécrétion gastrique, entraîne une bronchodilatation... La stimulation des récepteurs H<sub>3</sub>, présents sur les cellules contenant de l'histamine, freinerait la libération de ce médiateur et constituerait donc un rétrocontrôle négatif.

Les autres facteurs inhibant in vivo la réaction urticarienne sont mal connus ; certains médiateurs sont inactivés par complexation à l'héparine, d'autres sont détruits par les macrophages et les neutrophiles, enfin les inhibiteurs des protéases (α1-antitrypsine, α1-antichymotrypsine, inhibiteur de la C1 estérase [C1INH], α2-macroglobuline, antithrombine III) contrôlent l'activité enzymatique de la cascade du complément et du système des kinines.

Sur un plan histopathologique, l'urticaire classique comporte une augmentation des mastocytes dermiques aussi bien lorsque la biopsie est réalisée au sein d'une papule urticarienne qu'en peau saine et de façon proportionnelle à la durée d'évolution de la

maladie. L'infiltrat inflammatoire dermique souvent périvasculaire contient une prédominance de lymphocytes de type T-helper et de monocytes, et est d'autant plus dense que l'urticaire est chronique ou qu'il s'agit d'une urticaire au froid. La proportion de polynucléaires neutrophiles et d'éosinophiles est variable. On parle d'urticaire neutrophilique lorsqu'il existe un grand nombre de polynucléaires neutrophiles (> 25 pour cinq champs, G × 400) dans l'infiltrat, en l'absence de vasculite. Il semble qu'elle s'observe plus volontiers à la phase aiguë des urticaires et particulièrement lors d'urticaire retardée à la pression ; elle résulterait d'une production excessive d'interleukine 3 et de tumor necrosis factor α. Les modifications vasculaires à type de dilatation des lymphatiques et des capillaires ainsi que l'œdème dermohypodermique seraient plus marqués lors d'urticaire au froid. La présence de polynucléaires éosinophiles serait plus grande lors d'urticaire retardée à la pression. La vasculite urticarienne comporte par définition une atteinte vasculaire inflammatoire à prédominance veineuse avec leucocytoclasie, nécrose fibrinoïde et extravasation d'hématies de degré variable.

En réalité, il existe un continuum entre les divers aspects anatomocliniques d'urticaire qui peuvent être des modes différents d'expression d'une même étiologie, fonction du degré d'inflammation et de libération des médiateurs cytokiniques, une infection pouvant ainsi se révéler par une authentique vasculite parfois nécrasante, par une dermatose neutrophilique de type maladie de Sweet ou bien par une vasculite urticarienne ou encore une urticaire neutrophilique...

## Épidémiologie [16, 43, 50]

La plupart des individus sont concernés au moins une fois dans leur existence par une poussée fugace d'urticaire ; cependant, on sous-estime l'incidence autour de 15 % probablement en raison de l'oubli de l'épisode aigu et sans conséquence d'urticaire dans les enquêtes rétrospectives anamnestiques. Globalement, toutes causes confondues, le sex-ratio est proche de 1 avec une légère prédominance féminine. Enfin, la fréquence de l'urticaire chronique et la répartition des étiologies sont très variables, fonction de la géographie, du type de recrutement des services de dermatologie et de l'importance des explorations faisant varier le taux d'urticaire dite idiopathique de 10 à 50 %, ce qui rend impossible l'exposé de statistiques fiables.

## Diagnostics positif et différentiel

La forme d'urticaire la plus fréquente se caractérise par une éruption aiguë et fugace de papules ou de placards bien circonscrits, volontiers figurés (fig 2), érythémateux ou rose orangé, en « peau d'orange », de taille, de nombre et de topographie très variables, plus ou moins prurigineux. Les éléments apparaissent et disparaissent rapidement sans laisser de trace, la poussée durant quelques heures à quelques jours. Elle est généralement sans lendemain sauf en cas de nouveau contact avec l'allergène [144].

Il existe par ailleurs des formes circonscrites (érythème marginé de Marfan), micropapuleuses (urticaire cholinergique), à tendance purpurique ou ecchymotique, notamment chez le nourrisson ou lors de maladie systémique sous-jacente (fig 3) [69, 88], localisées (zones photoexposées lors d'urticaire solaire, aspect linéaire lors d'urticaire de contact ou de dermatographe), diffuses (fig 4) ou généralisées (urticaire géante).

L'angio-œdème (ou œdème de Quincke) se manifeste par un œdème blanc rosé souvent plus douloureux que prurigineux, siégeant préférentiellement à la face (lèvres, paupières, langue, pharynx, larynx), aux régions génitales et aux régions palmoplantaires (fig 5). Il peut être isolé ou associé à une urticaire superficielle (dans près de la moitié des cas d'urticaire, essentiellement dans les topographies palpébrales et labiales), la précéder ou lui succéder et par conséquent résulter des mêmes causes [34, 124].

L'urticaire chronique se définit arbitrairement par la persistance de poussées quasi quotidiennes au-delà de 6 semaines, ce qui la distingue de l'urticaire récidivante ou récurrente se traduisant par des poussées aiguës espacées de plusieurs semaines à plusieurs



**2** Urticaire aiguë en placards d'aspect circiné ; l'œdème « ortié », le caractère prurigineux et la fugacité de l'éruption font évoquer rapidement le diagnostic.



**3** Urticaire aiguë de type marginé survenant dans un contexte fébrile ; chez le jeune enfant, le tableau comporte parfois une note ecchymotique pouvant simuler un œdème aigu hémorragique du nourrisson.



**4** Urticaire aiguë, en vastes placards maculeux sur le torse, œdémateux sur la face, d'origine alimentaire.



**5** Angio-œdème palpébral aigu après prise de pénicilline.

mois [33]. La démarche étiologique est néanmoins souvent la même, a fortiori en cas de récurrences fréquentes. En revanche, la prévalence des étiologies est différente selon que l'urticaire est aiguë ou chronique, avec logiquement des causes plus complexes, plus souvent « endogènes », plus graves et plus difficiles à traiter lors de chronicité [124].

Le diagnostic différentiel ne se pose généralement pas en pratique, mais en théorie, on peut discuter de nombreuses affections.

Les piqûres d'arthropodes comportent souvent une papule urticarienne initiale très prurigineuse. L'anamnèse, le caractère fixe, la topographie prédominant aux membres et l'évolution vers un prurigo volontiers vésiculobulleux (prurigo mitis ou strophulus), rapidement excorié puis lichénifié en cas de prurit persistant sont évocateurs. L'éruption urticariforme aux poils urticants des chenilles processionnaires doit être évoquée après une promenade dans l'arrière-pays provençal (fig 6).

Un érysipèle, une dermohypodermite ou une myosite, un erythema chronicum migrans de Lipschutz après morsure de tique, sont rapidement diagnostiqués devant les signes infectieux, la fixité et le caractère inflammatoire du placard érythémateux.

D'autres infections (varicelle, exanthèmes maculopapuleux de la rubéole, de la rougeole, de la roséole, du mégalythème...) peuvent initialement simuler une urticaire généralisée mais la transformation





6 Éruption urticariforme aux poils urticants des chenilles processionnaires de l'arrière-pays provençal.



7 Érythème annulaire centrifuge : de nombreuses « étiologies » sont communes avec les urticaires.

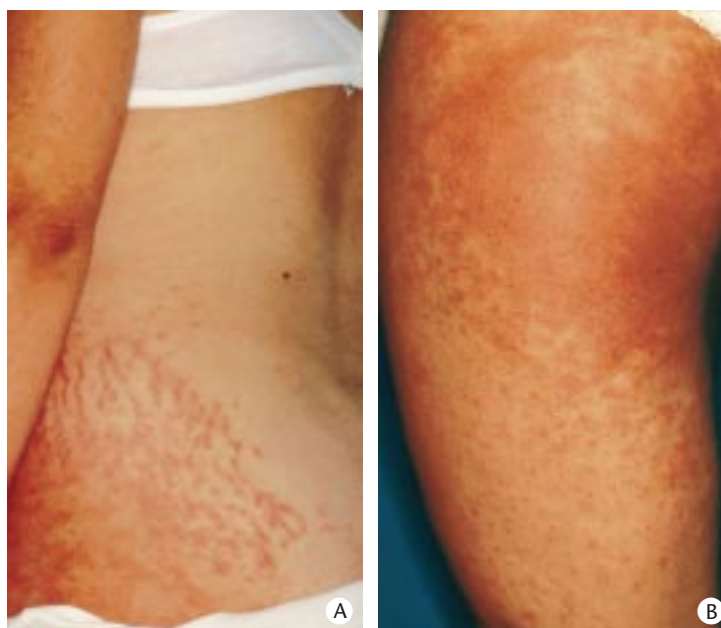
des lésions élémentaires, leur coalescence ou la présence d'érythème, font rapidement corriger le diagnostic.

Cependant, il faut savoir éliminer un érythème polymorphe sur l'aspect en « cocardes » des lésions (avec deux anneaux successifs et un centre violine d'évolution parfois bulleuse dans les formes typiques), un érythème annulaire centrifuge plutôt maculeux (fig 7). Les lésions urticariformes précessives de la pemphigoïde gestationis et de la pemphigoïde bulleuse sont assez polymorphes, volontiers en ébauche de cocardes ou parfois d'évolution ecchymotique ; c'est la survenue respectivement chez une femme enceinte et chez un malade âgé et bien entendu l'apparition de vésiculobulles tendues qui font évoquer la maladie et font pratiquer une histologie avec immunofluorescence directe. On décrit également des papules érythémateuses urticariformes photodistribuées lors de protoporphyrurie érythropoïétique.

Certaines affections comportant des lésions urticariformes sont, selon les auteurs, distinguées de l'urticaire car soit elles sont suffisamment caractéristiques comme la dermatite polymorphe gravidique (fig 8A, B) (*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*)<sup>[2]</sup>, soit elles sont considérées comme des étiologies sous l'intitulé d'urticaire systémique, de vasculite urticarienne ou bien d'urticaire neutrophilique...

L'évolution œdémateuse des macules pigmentées de mastocytose après frottement constitue le classique signe de Darier (fig 9) qui s'associe fréquemment à la présence d'un dermatographisme. Mais l'urtication peut survenir spontanément, après changement de température, après ingestion d'aliments ou prise de médicaments histaminolibérateurs, que la mastocytose soit cutanée pure ou systémique.

Les *flushes*, qu'ils s'intègrent ou non à une pathologie systémique (mastocytose, carcinoïde, phéochromocytome...) ou l'érythème



8 Dermatite polymorphe de la grossesse (*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*). Noter : l'atteinte caractéristique des vergetures (A) ; le caractère à la fois papuleux et vésiculeux et les larges placards d'évolution un peu ecchymotique (B).



9 Mastocytose cutanée avec signe de Darier.

pudique (fig 10) se distinguent facilement par leur caractère maculeux, leur topographie cervicofaciale et leur fugacité.

Lors d'angio-œdème palpébral, il faut évoquer l'œdème associé à l'eczéma ou à la dermite d'irritation, l'œdème lilacé des paupières de la dermatomyosite, l'œdème volontiers matinal du syndrome néphrotique ainsi que le syndrome d'obstruction de la veine cave supérieure (fig 11) ou encore l'insuffisance de drainage lymphatique des paupières, notamment lors de prise de neuroleptiques ou après chirurgie sinusienne, l'œdème facial de la trichinose. En cas d'œdème labial récurrent ou persistant, volontiers asymétrique et induré, il faut penser à la rare macrochéilite granulomateuse de Miescher qui, si elle s'associe à une langue plicaturée et à une paralysie faciale périphérique, fait porter le diagnostic de syndrome de Melkersson-Rosenthal.

En cas d'angio-œdème diffus (œdème de Quincke), le caractère aigu (associé ou non à un collapsus) permet la rapide distinction avec





**10** Érythème pudique idiopathique ; le caractère étendu du flush doit faire rechercher une tumeur carcinomateuse, un phéochromocytome.



**11** Œdème cervicofacial récurrent dû à un syndrome de la veine cave supérieure dont le diagnostic avait erré en raison de l'amélioration relativement rapide et complète sous corticothérapie générale.

des infiltrations d'installation progressive et d'évolution chronique comme le scléromyxœdème de Buschke localisé plutôt au tronc, la sclérodermie œdémateuse qui prédomine aux extrémités, le syndrome de fuite capillaire des dysglobulinémies ou des lymphomes cutanés, les œdèmes d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque droite) ou rénale (syndrome néphrotique)...

## Grands cadres étiologiques ou anatomocliniques <sup>[57, 119]</sup>

### URTICAIRES DITES PHYSIQUES

Les urticaires physiques (*physical urticaria*), qui constituent jusqu'à 20 % des urticaires « chroniques », sont évoquées dès l'anamnèse devant des circonstances de survenue stéréotypées et leur caractère récidivant ; l'aspect clinique est souvent caractéristique, avec notamment apparition de l'urticaire ou/et de l'angio-œdème au site d'application du stimulus physique <sup>[58, 59, 100]</sup>. Le diagnostic est confirmé par des tests de provocation relativement simples à réaliser, bien qu'ils ne soient pas toujours bien standardisés.

#### ■ Dermographisme <sup>[78, 83, 143]</sup>

Le dermatisme (*factitious urticaria*) se définit étymologiquement par l'apparition (habituellement rapide : de 2 à 5 minutes) d'un



**12** Dermographisme pathologique, apparaissant au moindre attouchement, prurigineux, chez un homme développant par ailleurs une urticaire cholinergique.



**13** Dermographisme blanc : observé sur peau atopique, il succède rapidement à l'érythème induit par le frottement et est rarement papuleux.

érythème secondairement papuleux « urticariforme », transitoire, dessinant sur la peau le tracé réalisé par la pression modérée d'une pointe mousse ou d'un ongle...

On différencie le dermatisme simple, peu papuleux, non prurigineux et rapidement régressif, observé chez 2 à 5 % de la population, du dermatisme pathologique (fig 12), caractérisé par l'existence d'un prurit et par une grande facilité de survenue au simple frottement des vêtements, après massage. L'éruption est reproduite par l'application d'une pression inférieure à 36 g/mm<sup>2</sup> grâce au dermatomètre de James et Warin ou stylo à pointe mousse, muni d'un ressort à pression graduée.

Le dermatisme peut être limité à la zone de friction ou déborder plus largement, être à prédominance folliculaire, être « rouge » (micropapules fugaces survenant sur un érythème plus durable), être associé aux autres types d'urticaire physique ou rester isolé en se comportant de la même façon sans que, pour autant, les tests classiques d'urticaire physique soient pertinents : ainsi, le dermatisme retardé apparaît 3 à 6 heures après le frottement, persiste jusqu'à 24 à 48 heures, s'accompagne d'une sensation de brûlure ; le dermatisme au froid n'apparaît que si la friction s'accompagne d'une exposition au froid ; le dermatisme cholinergique survient après l'effort.

Un dermatisme pourrait survenir après infestation parasitaire (scabiose, helminthiase...) ou après prise d'aspirine, de pénicilline. Le dermatisme peut être la seule manifestation cutanée d'une mastocytose ; il faut rechercher l'association à des épisodes de *flush* avec malaise, syncope, céphalées, à des épigastalgies, à des douleurs osseuses.

Le dermatisme « blanc » s'observe chez le sujet atopique avec xérose diffuse et se traduit par l'apparition de macules blanchâtres à la pression correspondant probablement à la libération de facteurs vasoconstricteurs (fig 13).

#### ■ Urticaire retardée à la pression <sup>[6, 65]</sup>

L'urticaire retardée à la pression (*delayed pressure urticaria*) est plus

**Exploration des urticaires physiques**

Le malade doit être sevré d'antihistaminiques depuis 3 jours pour les anti-H<sub>1</sub> classiques, depuis 3 à 8 jours pour les anti-H<sub>1</sub> de dernière génération, mais depuis 14 jours pour le kétotifène (Zaditen®), 3 à 6 semaines pour l'astémizole (Hismanal®), depuis 1 à 4 semaines pour les corticoïdes systémiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), depuis 3 jours pour les antidépresseurs tricycliques.

**Dermographisme\*** (à l'aide d'un stylet banal ou d'un dermatographomètre de Bentley modifié par James et Warin)

- Raie urticarienne : lecture immédiate à 15 minutes et retardée à 6 heures :
  - érythème et œdème avec ou sans pseudopodes ;
  - prurigineuse ou non.

**Test à la pression\***

- Poids de 7 kg appliqué grâce à une sangle avec une surface d'appui sur l'épaule de 20 à 30 cm<sup>2</sup> pendant 20 minutes (variante : région abdominale, face antérieure de la cuisse).
- Lecture immédiate 15 à 20 minutes après l'ablation du poids et 6 heures, 9 heures, 24 heures, parfois 36 heures après.
- Si le test est positif (apparition d'une plaque d'urticaire profonde douloureuse plus que prurigineuse) : biopsie cutanée (microscopie optique et immunofluorescence directe).
- Faux négatifs dus à la période réfractaire justifiant de ne pas tester à l'emplacement d'une zone préalablement atteinte durant 72 heures.

**Tests au chaud**

Tests explorant une urticaire cholinergique

- **Surchauffe active\*** :
  - de préférence sur bicyclette ergométrique à température ambiante, pendant 15 à 20 minutes ;
  - sous forme de course à pied, de montée rapide d'escaliers, de flexions rapides sur les genoux avec port de vêtements chauds et ce sous contrôle médical.
- **Surchauffe passive** (peu pratiquée) :
  - bain chaud à 40 °C (moitié du corps ou corps entier) pendant 10 à 15 minutes ;
  - bain des deux membres supérieurs dans de l'eau à 45 °C pendant 15 à 20 minutes ;
  - douche à 41 °C pendant 5 à 15 minutes ;
  - sujet en chambre climatique au repos, peu vêtu, avec augmentation progressive de la température de 1,5 °C par minute, de 27 °C à 45 °C-50 °C.
- **Surchauffe combinée passive et active** : sujet habillé en cabine de puvathérapie pendant 10 minutes à 8 joules (33 °C), climatisation supprimée, réalisant quelques exercices de gymnastique.

Test d'immersion ou test de contact à l'eau chaude (urticaire de contact au chaud)

- Immersion de la main et de l'avant-bras dans un bac d'eau chaude à 40 °C ou mieux (afin d'éliminer une urticaire aquagénique) application d'un récipient contenant de l'eau maintenue à température élevée constante.
- Faux négatifs : période réfractaire variant de quelques minutes à quelques heures, point critique de déclenchement de l'urticaire variant de 38 °C à 56 °C selon le patient.

**Tests au froid**

Test aux glaçons ou test de contact au froid\* (urticaire de contact au froid)

- Application de trois glaçons enveloppés dans un sac en plastique au niveau de la face antérieure de l'avant-bras pendant respectivement 5, 10 et 15 minutes (voire de 1 à 20 minutes afin de déterminer le temps minimal de provocation).
- Lecture immédiate (on retire les trois glaçons dès la positivité d'un des trois) et lecture jusqu'à 15 minutes après l'ablation des glaçons (urticaire au froid retardée) ; on note s'il existe un œdème, des pseudopodes, un prurit, une réaction systémique.

Test d'immersion ou test de contact à l'eau froide

- Réalisation uniquement si le test au glaçon est négatif et en l'absence de cryoglobulines ou de phénomène de Raynaud sévère.
- Immersion durant 5 minutes de la main et de l'avant-bras dans un bac contenant de l'eau froide à 4°C.

Test de la chambre froide ou test de contact à l'air froid (urticaire systémique ou réflexe au froid) : réalisation par des équipes spécialisées disposant d'un matériel de réanimation car risque de réaction systémique.

- Sans exercice : sujet dans la chambre climatique légèrement vêtu, température abaissée de 0,75 °C par minute jusqu'à 4 °C.
- Avec exercice : sujet en chambre froide (0 à 4 °C) et sur bicyclette ergométrique pendant 10 à 15 minutes pour augmenter la température interne.

**Test à l'eau\*** (urticaire aquagénique)

- Application sur l'avant-bras ou le thorax pendant 10 à 30 minutes de compresses imbibées d'eau à température ambiante : lecture immédiate et à 15 minutes.
- Faux négatifs dus à la période réfractaire, à l'application d'émollients sur la zone de test.

**Phototest\*** (urticaire solaire)

- À distance d'une poussée, pour éviter la période réfractaire, mesure de la dose urticariante minimale idéalement à l'aide d'un simulateur solaire à arc de xénon avec monochromateur (filtres) ou d'un laser ; lecture immédiate et 15 à 30 minutes après l'exposition.
- Ou test avec cabine d'UVA- et d'UVB-thérapie, test au verre à vitre (qui bloque les UVB) avec exposition solaire de 10 minutes sur des zones cutanées limitées ; dose érythémateuse minimale normale ; photo-épidermo-tests négatifs.
- Exposition à la lumière d'un simple projecteur de diapositives pour l'étude du visible.

\* Protocoles systématiques lors d'urticaire chronique.

souvent une urticaire profonde, ferme, peu érythémateuse, peu prurigineuse, plutôt douloureuse, localisée au site d'application d'une pression forte et prolongée. Le délai existant entre le stimulus physique et l'apparition des lésions varie de 3 à 10 heures ; elles persistent généralement plusieurs heures. Plus le délai de survenue

et la durée de rémanence des lésions sont grands, plus le diagnostic est difficile car le malade ne fait plus le lien entre le facteur déclenchant et l'angio-œdème, d'autant plus qu'il est généralement suivi d'une période réfractaire de 1 à 2 jours, pendant laquelle la répétition du stimulus ne déclenche aucune réaction.

Sa fréquence est très variable selon les auteurs : on peut l'estimer à près d'un tiers des urticaires physiques. Il existe une prédominance masculine avec un âge de survenue autour de la troisième décennie. Les zones le plus souvent atteintes chez un même patient sont souvent stéréotypées : plantes des pieds après la marche, épaules (ports de charge en bandoulière), fesses et face postérieure des cuisses (succédant à la position assise prolongée). Parfois l'œdème est périartculaire, simulant un rhumatisme.

Des signes systémiques sont retrouvés dans plus de la moitié des cas à type d'arthralgies, de fébricule avec frissons, de nausées, de céphalées, de sensation de malaise et d'asthénie... L'association à une urticaire vulgaire superficielle, à un dermatographisme immédiat ou retardé, est fréquente ; la forme familiale est exceptionnelle. On retrouve classiquement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire, quelquefois une éosinophilie, plus rarement une hypocomplémentémie et des complexes immuns circulants qui doivent faire rechercher la présence d'anticorps antinucléaires car l'urticaire retardée à la pression peut s'associer à un lupus systémique ou le précéder.

L'histologie cutanée objective un œdème dermohypodermique avec initialement présence d'un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de mastocytes laissant place ensuite à des lymphocytes à disposition périvasculaire. Les études en immunofluorescence ont permis dans de rares cas de détecter des dépôts granulaires de C3 le long de la jonction dermohypodermique et autour des vaisseaux.

#### ■ **Angio-œdème vibratoire** [66, 104]

L'angio-œdème vibratoire (*vibratory angioedema*) est une affection génétique rare, transmise en dominance autosomique. Le contact avec des appareils produisant des vibrations (rasoirs électriques, perceuses électriques...) produit un érythème immédiat, un prurit, puis plus tardivement un œdème pouvant persister plusieurs heures. Les formes sporadiques sont de connaissance plus récente. Il semble exister des formes mineures prédominant aux membres, survenant lors de course à pieds, de cyclisme (vélo tout-terrain), de sports mécaniques...

#### ■ **Urticaire cholinergique** [48, 55, 71, 90, 136]

L'urticaire cholinergique (*exercise-induced or cholinergic urticaria*) est provoquée par une élévation thermique soit exogène (surchauffe passive : sauna, bains chauds), soit endogène (effort) sur un terrain neurodystonique ; elle se traduit par l'apparition immédiate de papules punctiformes (fig 14) entourées d'un halo érythémateux, prurigineuses, prédominant à la partie supérieure du tronc mais pouvant se généraliser, disparaissant en 1 à 2 heures (avec existence d'une période réfractaire variable). Sa fréquence se situe autour de 6 % des urticaires chroniques et 20 % des urticaires physiques. Les formes cliniques en sont variées : disparition de l'aspect micropapuleux et éruption confluente fugace ou à type d'érythème cholinergique persistant ; lésions à type d'urticaire vulgaire ; dermatographisme cholinergique ; formes généralisées ; formes associées à d'autres types d'urticaires physiques notamment à l'urticaire au froid, rares formes retardées.

Il faut distinguer l'urticaire cholinergique, qui n'est pas rare chez les adolescents et les jeunes adultes, qui est liée à la chaleur, peut être aggravée par le stress et comporte rarement des signes systémiques (bronchospasme, hypotension, douleurs abdominales, diarrhée, salivation, larmolement...), de l'urticaire anaphylactique d'effort (surtout lorsqu'elle comporte des petites plaques) qui suit un exercice physique intense et la consommation d'aliments auxquels le malade est sensibilisé (le plus souvent céréales) et qui comporte des placards urticariens plus étendus avec souvent un œdème laryngé et parfois un collapsus. Le diagnostic différentiel comporte en outre l'urticaire chronique résultant d'autres causes, réactivée par l'effort et la chaleur, les autres urticaires physiques telles l'urticaire solaire et l'urticaire aquagénique car les facteurs déclenchants peuvent facilement être confondus (par exemple une baignade en mer), l'urticaire adrénérergique, provoquée par le stress.



**14** Urticaire aiguë cholinergique d'aspect micropapuleux chez un jeune homme qui présentait en outre un syndrome obstructif bronchique modéré à l'effort.

#### ■ **Urticaire de contact à la chaleur** [47, 126]

L'urticaire de contact à la chaleur (*localized heat urticaria*) est rare (20 cas rapportés, le plus souvent femmes entre 30 et 40 ans). Immédiatement après le contact direct de la peau avec une source de chaleur (eau, objet, aliment), surviennent un prurit, un érythème puis un œdème strictement localisés à cette zone de contact, qui disparaissent en 1 heure environ et peuvent s'associer à une fébricule, à des signes digestifs ou pulmonaires. Il existe une période réfractaire, inconstante, de quelques minutes au cours de laquelle les lésions ne peuvent être reproduites. La forme familiale a pour particularité d'être retardée ; l'association aux autres types d'urticaire physique est possible.

#### ■ **Urticaire de contact au froid** [22, 54, 60, 67, 70, 75, 82, 92, 101]

L'urticaire de contact au froid (*localized cold urticaria*) atteint plutôt les sujets jeunes (âge moyen de début 18 ans), avec une prédominance féminine. Cette éruption urticarienne relativement fréquente (3 % des urticaires chroniques) apparaît quelques minutes (mais il existe de rares formes retardées) après l'exposition au stimulus déclenchant : contact avec un objet froid (fig 15), exposition à l'air froid, ingestion de boissons froides, immersion complète ou partielle dans l'eau froide.

Elle disparaît environ 1 heure après et est suivie d'une période réfractaire de plusieurs heures. Un purpura et un angio-œdème (surtout lors d'ingestion de substances froides) peuvent s'y associer ainsi que des signes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des arthralgies ou des signes généraux (frissons, *flush*, tachycardie, syncope). L'évolution est aiguë (1 semaine) ou chronique (plusieurs années). L'urticaire au froid peut s'associer à d'autres types d'urticaires physiques. On décrit de rares formes familiales précoces (apparaissant dès les premières années de vie, sous forme de plaques érythématopapuleuses des parties découvertes avec de fréquents signes associés) ou plus tardives. L'urticaire au froid est souvent idiopathique ; on observe parfois une baisse des taux d' $\alpha$ 1-antitrypsine, d'antichymotrypsine ou même de C1INH ou encore la présence d'IgG et d'IgM anti-IgE.

Mais il faut systématiquement évoquer les cryopathies primitives ou secondaires à une hémopathie (lymphome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, dysglobulinémie monoclonale), une néoplasie, une infection (mononucléose infectieuse, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de l'immunodéficience humaine [VIH], rubéole, varicelle, syphilis, hépatites virales, oreillons, grippe, parasitoses...), une maladie de système (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren...), imposant de ce fait, en cas de





**15** Urticaire au froid confirmée par le test au glaçon.

suspicion clinique (présence de purpura volontiers nécrotique, d'un phénomène de Raynaud, d'un syndrome « systémique »...), la recherche d'agglutinines froides (à évoquer en cas de macrocytose résultant de l'agglutination des hématies), de cryoglobulines, de cryofibrinogène, d'hémolysines, d'anticorps antinucléaires et selon le contexte la réalisation de sérologies virales, bactériennes ou parasitaires...

#### ■ **Urticaire systémique au froid** [53, 54, 137]

L'urticaire systémique au froid (*systemic cold urticaria*) est plus rare et l'on distingue l'urticaire généralisée avec angio-œdème et souvent signes de collapsus survenant après exposition au froid du corps entier et libération d'histamine, de l'urticaire cholinergique au froid qui survient après un effort en ambiance froide et dont l'aspect clinique éruptif micropapuleux est semblable à l'urticaire cholinergique à la chaleur mais dont la topographie est différente (face, cou, extrémités).

#### ■ **Urticaire aquagénique** [12, 28, 79, 82, 121]

L'urticaire aquagénique (*aquagenic urticaria*) est une forme rare d'urticaire, précédée d'un prurit intense, localisée aux zones en contact avec l'eau (fig 16), quelle que soit sa température et sa salinité. On décrit des formes familiales.

Le diagnostic différentiel se pose avec l'urticaire au froid et l'urticaire cholinergique, non seulement car celles-ci peuvent survenir après immersion dans l'eau respectivement froide ou chaude, mais aussi parce que l'association de ces urticaires physiques est possible, enfin également du fait du caractère micropapuleux, volontiers périfolliculaire et prurigineux des lésions. L'évolution peut être dramatique avec choc suivi de noyade.

L'urticaire de contact aux animaux et végétaux aquatiques (méduses, physalies, coraux, anémones, algues...) est évoquée devant le caractère très localisé des lésions malgré une immersion généralement complète du corps, l'évolution volontiers vésiculobulleuse, parfois même purpurique ou nécrotique, et bien entendu la négativité des tests de provocation. La dermite des nageurs, due à la pénétration des furcocercaires ou forme larvaire des schistosomes (*Trichobilharzia ocellata* dans les lacs d'Europe ou bilharziose des canards ; *Schistosoma mansoni*, *japonicum*, *intercalatum* et *haematobium* sous les tropiques), entraîne un prurit suivi d'une éruption urticariforme durant plusieurs jours ; elle est suivie pour les bilharzioses tropicales humaines d'une fièvre dite de « safari », puis de manifestations spécifiques hépatodigestives ou génito-urinaires. Le prurit aquagénique ne comporte pas de lésions visibles, il impose la recherche d'un syndrome myéloprolifératif (polyglobulie, thrombocytemie...).



**16** Urticaire aquagénique avec test à l'eau sans vaseline positif, avec vaseline faiblement positif.



**17** Urticaire solaire photodistribuée.

L'urticaire aquagénique pourrait résulter de la solubilisation dans l'eau d'un agent histaminolibérateur déjà présent sur le tissu cutané et qui pourrait alors traverser la couche cornée.

#### ■ **Urticaire solaire** [1, 113]

Maladie rare (moins de 2 % des photodermatoses), débutant brutalement à un âge variable (en moyenne entre 20 et 40 ans), touchant cinq fois plus le sexe féminin, volontiers sur un terrain atopique, l'urticaire solaire apparaît dès les premières minutes de l'exposition aux ultraviolets (UV). Le très court temps de latence est un élément clé du diagnostic. Toutefois, on connaît d'exceptionnelles formes retardées de 12 à 24 heures. Elle se traduit par une sensation de brûlures, de prurit ou de paresthésies avec apparition en 5 à 15 minutes d'une éruption érythématopapuleuse (fig 17), très prurigineuse, des zones nouvellement photoexposées et jusque-là couvertes, tandis que les zones constamment photoexposées comme le visage, la face dorsale des mains, sont généralement respectées. Les lésions peuvent être parfois purpuriques, être entourées d'un halo érythémateux ou de pseudopodes plus ou moins étendus. La topographie est parfois trompeuse avec atteinte des parties couvertes (certaines radiations traversant les vêtements légers), atteinte de zones peu exposées (comme la paume des mains), atteinte très localisée épargnant d'autres zones photoexposées ou au contraire, extension, généralisation des lésions, y compris aux muqueuses notamment buccale. L'urticaire peut s'accompagner de signes systémiques (malaise, hypotension, syncope ou même choc,

céphalées, vertiges, bronchospasme, vomissement). L'évolution des papules se fait vers la résolution rapide en 1/2 heure à 1 heure après mise à l'ombre. L'intensité et la durée des lésions sont proportionnelles à l'intensité et à la durée de l'exposition. Un état réfractaire s'installe pour une durée variable de 12 à 24 heures. La répétition des expositions solaires pendant l'été entraîne un état de tolérance temporaire. L'évolution de la maladie peut être longue, se perpétuant d'année en année chaque été pour les formes induites par les UV, toute l'année pour celles induites par le rayonnement visible.

Le rayonnement solaire et/ou des radiations électromagnétiques (de longueur d'onde allant de 280 à 700 nm) activeraient un chromophore (présent dans la peau, éventuellement dans le sérum), qui déclencherait une réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.

On recherche (à distance d'une poussée, pour éviter la période réfractaire) la dose urticariante minimale dont la surface et la durée sont dose dépendantes (fig 18). L'utilisation d'un simulateur solaire à arc de xénon avec monochromateur (filtres) ou plus récemment d'un laser permet de déterminer de façon la plus précise les longueurs d'ondes incriminées, des UVC au visible. Plus simplement, on peut avoir recours au test au verre à vitre (qui bloque les UVB) avec une exposition de 10 minutes pour identifier les urticaires solaires dues aux UVA et au spectre visible et/ou à un simple projecteur de diapositives pour l'étude du visible. La dose érythémateuse minimale est toujours normale et les photo-épidermo-tests sont négatifs.

Le diagnostic différentiel se fait avec l'urticaire de contact à la chaleur, la lucite polymorphe, la lucite estivale bénigne, certains eczémas photoallergiques œdémateux, la protoporphyririe érythroproïétique, le lupus, la dermatomyosite.

#### URTICAIRES MÉDICAMENTEUSES

L'étiologie médicamenteuse intervient dans 10 à 30 % des cas selon les séries, car il est parfois difficile d'affirmer l'origine iatrogène de l'urticaire, a fortiori lorsque le traitement est prescrit pour une infection qui peut elle-même être imputable (fig 19A, B). Le tableau réalisé est le plus souvent aigu à type soit d'urticaire commune, soit d'urticaire et d'angio-œdème avec ou sans choc anaphylactique. L'évolution peut être subaiguë comme la maladie sérique. Enfin, l'urticaire peut évoluer sur le mode chronique, soit d'emblée, soit après une phase aiguë ou subaiguë.



18 Phototests d'une urticaire solaire.

Toutes les familles de médicaments peuvent être responsables d'une urticaire et celles le plus fréquemment impliquées sont généralement celles le plus fréquemment prescrites : antibiotiques (pénicillines, sulfamides), analgésiques (aspirine) et antipyrétiques, anesthésiques, AINS, sérums et vaccins... (tableau I)

L'interrogatoire est souvent difficile car certains patients méconnaissent leur traitement (collyres, sprays, suppositoires, ovules...) ou bien il s'agit de contaminants alimentaires (antibiotiques utilisés pour le bétail) ou d'allergie croisée : les patients intolérants à l'aspirine le sont aussi aux AINS, à la tartrazine et aux acides benzoïques. Les mécanismes des urticaires médicamenteuses sont variés et parfois associés : histaminolibération non spécifique, allergie réaginique à médiation IgE de type I, allergie de type III avec complexes immuns circulants, activation du complément libérant des anaphylatoxines, trouble du métabolisme de l'acide arachidonique (AINS) ou sensibilité aux inhibiteurs des prostaglandines (glafénine), stimulation des récepteurs aux leucotriènes (LTD4/LTE4) par l'aspirine<sup>[98]</sup>, action sur l'AMP cyclique (bêtabloquants). L'IEC, en augmentant la durée de vie de la bradykinine et de la substance P, favorise l'apparition de l'œdème de Quincke selon un mécanisme identique à celui observé lors de déficit congénital ou acquis en C1INH (fig 20). Cet effet secondaire survient, dans plus de la moitié des cas, lors de la première semaine



19 Urticaire diffuse avec angio-œdème aigu dans le cadre d'une infection rhinopharyngée avec prise médicamenteuse.

Tableau I. – Liste des principaux médicaments susceptibles de déclencher ou favoriser une urticaire.

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Actifed®</li> <li>◆ Actilyse®</li> <li>◆ Actron®</li> <li>◆ Adiazine®</li> <li>◆ Afebryl®</li> <li>◆ Aféradol®</li> <li>◆ Agram®</li> <li>◆ Ainscril®</li> <li>◆ Albumine humaine®</li> <li>◆ Alfatil®</li> <li>◆ Algisedal®</li> <li>◆ Alka-Seltzer®</li> <li>◆ Alkérane®</li> <li>◆ Allergefon®</li> <li>◆ Amarel®</li> <li>◆ Amiklin®</li> <li>◆ Amodex®</li> <li>◆ Amophar®</li> <li>◆ Amoxicilline®</li> <li>◆ Amphocycline®</li> <li>◆ Ampicilline®</li> <li>◆ Antadys®</li> <li>◆ Apegmone®</li> <li>◆ Aphilan®</li> <li>◆ Apranax®</li> <li>◆ Asasantine®</li> <li>◆ Aspégic®</li> <li>◆ Aspirine®</li> <li>◆ Aspro®</li> <li>◆ Augmentin®</li> <li>◆ Axérim®</li> <li>◆ Bacampicine®</li> <li>◆ Bactox®</li> <li>◆ Bactrim®</li> <li>◆ Basdène®</li> <li>◆ Baypen®</li> <li>◆ Benzathine</li> <li>◆ Benzylpénicilline®</li> <li>◆ Bépanthène®</li> <li>◆ Betaferon®</li> <li>◆ Bétamaze®</li> <li>◆ Biclinocilline®</li> <li>◆ Biltricide®</li> <li>◆ Biocidan®</li> <li>◆ Bi-Profénid®</li> <li>◆ Bisolvon®</li> <li>◆ Bi-Tildiem®</li> <li>◆ Bristamox®</li> <li>◆ Bristopen®</li> <li>◆ Broncalène®</li> <li>◆ Bronchydex®</li> <li>◆ Broncorinol®</li> <li>◆ Butazolidine®</li> <li>◆ Calmiphase®</li> <li>◆ Calmixène®</li> <li>◆ Carudol®</li> <li>◆ Catalgine®</li> <li>◆ Céfadroxil®</li> <li>◆ Céfaline®</li> <li>◆ Céfamandole®</li> <li>◆ Céfaperos®</li> <li>◆ Céfapirine®</li> <li>◆ Céfirex®</li> <li>◆ Céfibis®</li> <li>◆ Céfradine®</li> <li>◆ Cefrom®</li> <li>◆ Célestamine®</li> <li>◆ Cépazine®</li> <li>◆ Céphyl<sup>TM</sup></li> <li>◆ Céquinyl®</li> <li>◆ Cétaféine®</li> <li>◆ Chrono-Indocid®</li> <li>◆ Chronotropir®</li> <li>◆ Ciblor®</li> <li>◆ Ciflox®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Claforan®</li> <li>◆ Clamoxyl®</li> <li>◆ Claradol®</li> <li>◆ Claragine®</li> <li>◆ Claramid®</li> <li>◆ Claventin®</li> <li>◆ Clomid®</li> <li>◆ Cobanzyme®</li> <li>◆ Codénafan®</li> <li>◆ Codoliprane®</li> <li>◆ Cognex®</li> <li>◆ Colchicine®</li> <li>◆ Colchimax®</li> <li>◆ Combivir®</li> <li>◆ Compralgyl®</li> <li>◆ Contramal®</li> <li>◆ Coquelusédal®</li> <li>◆ Co-Renitec®</li> <li>◆ Cosopt®</li> <li>◆ Cotrimazol®</li> <li>◆ Coumadine®</li> <li>◆ Crixivan®</li> <li>◆ Cymévan®</li> <li>◆ Cystagone®</li> <li>◆ Dafalgan®</li> <li>◆ Dafalgan codéine®</li> <li>◆ Dalacine®</li> <li>◆ Daonil®</li> <li>◆ Dazen®</li> <li>◆ Débécacyl®</li> <li>◆ Deltazen®</li> <li>◆ Denoral®</li> <li>◆ Deroxat®</li> <li>◆ Désernil®</li> <li>◆ Desféral®</li> <li>◆ Détoxalgine®</li> <li>◆ Dextrarine</li> <li>◆ Phénylbutazone®</li> <li>◆ Diacor®</li> <li>◆ Dialgirex®</li> <li>◆ Diamicron®</li> <li>◆ Di-Antalvic®</li> <li>◆ Diftavax®</li> <li>◆ Di-Hydan®</li> <li>◆ Dilrène®</li> <li>◆ Diltiazem®</li> <li>◆ Dimégan®</li> <li>◆ Dimétane®</li> <li>◆ Dipipéron®</li> <li>◆ Disulone®</li> <li>◆ Dodécavit®</li> <li>◆ Doli® rhume®</li> <li>◆ Doliprane®</li> <li>◆ Dolko®</li> <li>◆ Dolobis®</li> <li>◆ Dolotec®</li> <li>◆ Doltaque®</li> <li>◆ Doncef®</li> <li>◆ Dorzolamide®</li> <li>◆ Dotarem®</li> <li>◆ Doxy®</li> <li>◆ Doxycycline®</li> <li>◆ Doxygram®</li> <li>◆ Doxylets®</li> <li>◆ Dramamine®</li> <li>◆ Drill®</li> <li>◆ DTCoq®</li> <li>◆ Dynabac®</li> <li>◆ Efferalgan®</li> <li>◆ Efferalgan® codéine</li> <li>◆ Efryl®</li> <li>◆ Endorem®</li> <li>◆ Engerix B® Vaccin</li> <li>◆ Équanil®</li> <li>◆ Eucalyptine®</li> <li>◆ Euglucan®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Eusaprim<sup>TM</sup></li> <li>◆ Extencilline®</li> <li>◆ Facteurs IX, VIII, Willebrand LFB®</li> <li>◆ Fansidar®</li> <li>◆ Fasiygne®</li> <li>◆ Fébrexol®</li> <li>◆ Fero-Grad® vitaminé C</li> <li>◆ Fervex®</li> <li>◆ Finidol®</li> <li>◆ Flagyl®</li> <li>◆ Flémoxine®</li> <li>◆ Fluimucil®</li> <li>◆ Fluisédal®</li> <li>◆ Fluoro-uracile®</li> <li>◆ Fonzylane®</li> <li>◆ Foradil®</li> <li>◆ Forlax®</li> <li>◆ Fortrans®</li> <li>◆ Fortum<sup>TM</sup></li> <li>◆ Fosamax®</li> <li>◆ Geluprane®</li> <li>◆ Genhevac B-Pasteur® Vaccin</li> <li>◆ Gentalline®</li> <li>◆ Gentamicine®</li> <li>◆ Geram®</li> <li>◆ Gestoral®</li> <li>◆ Glibénèse®</li> <li>◆ Glucidoral®</li> <li>◆ Glucor®</li> <li>◆ Glutril®</li> <li>◆ Gramidil®</li> <li>◆ Granudoxy®</li> <li>◆ Gyne-T® 380</li> <li>◆ Haemacel®</li> <li>◆ Haldol®</li> <li>◆ Halfan®</li> <li>◆ HB-VAX DNA®</li> <li>◆ Helixate®</li> <li>◆ Hémi-Daonil®</li> <li>◆ Hemofil®</li> <li>◆ Hexapneumine®</li> <li>◆ Hiconcil®</li> <li>◆ Hivid®</li> <li>◆ Humex®</li> <li>◆ Hyaluronidase®</li> <li>◆ Hydrocortisone®</li> <li>◆ Idarac®</li> <li>◆ Immunoglobuline anti-D LFB®</li> <li>◆ Indocid®</li> <li>◆ Intercyton®</li> <li>◆ Intérix®</li> <li>◆ Intralgis®</li> <li>◆ Intralipide®</li> <li>◆ I.R.S. 19®</li> <li>◆ Isépaline®</li> <li>◆ Kardégic®</li> <li>◆ Kéfandol®</li> <li>◆ Kelsef®</li> <li>◆ Kétum®</li> <li>◆ Kidrolase®</li> <li>◆ Klean-Prep®</li> <li>◆ Klipal®</li> <li>◆ Kogenate®</li> <li>◆ Lamaline®</li> <li>◆ Lamisil®</li> <li>◆ Lanzor®</li> <li>◆ Lariam®</li> <li>◆ Lincocine®</li> <li>◆ Lindilane®</li> <li>◆ Liorésal®</li> <li>◆ Locabiotol®</li> <li>◆ Lodalès®</li> <li>◆ Loftyl®</li> <li>◆ Logiflox®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Logimax®</li> <li>◆ Lomudal®</li> <li>◆ Lumirelax®</li> <li>◆ Lymphoglobuline®</li> <li>◆ Lysocline®</li> <li>◆ Mannitol®</li> <li>◆ Mediator®</li> <li>◆ Méfoxin®</li> <li>◆ Megavix®</li> <li>◆ Méprobamate®</li> <li>◆ Mépronizine®</li> <li>◆ Mercalm®</li> <li>◆ Méréprine®</li> <li>◆ Merol®</li> <li>◆ Mestacine®</li> <li>◆ Mézaspiline®</li> <li>◆ Méthadone chlorhydrate®</li> <li>◆ Methiocil®</li> <li>◆ Métronidazole®</li> <li>◆ Micropaque®</li> <li>◆ Mifégyne®</li> <li>◆ Miglucan®</li> <li>◆ Migralgine®</li> <li>◆ Minalfène®</li> <li>◆ Minidiab®</li> <li>◆ Mini-Sintrom®</li> <li>◆ Minocycline®</li> <li>◆ Minolis®</li> <li>◆ Mivacron®</li> <li>◆ Mobic®</li> <li>◆ Modurétic®</li> <li>◆ Monoclate-P®</li> <li>◆ Monocline®</li> <li>◆ Monoflocet®</li> <li>◆ Mono-Tildiem®</li> <li>◆ Mopral®</li> <li>◆ Motilium®</li> <li>◆ Movicol®</li> <li>◆ Mynocine®</li> <li>◆ Myolastan®</li> <li>◆ Nambacine®</li> <li>◆ Naprosyne®</li> <li>◆ Nautamine®</li> <li>◆ Navoban®</li> <li>◆ Naxy®</li> <li>◆ Nebcine®</li> <li>◆ Négram®</li> <li>◆ Neocitrane®</li> <li>◆ Néo-Codion®</li> <li>◆ Néo-mercazole®</li> <li>◆ Neorecormon®</li> <li>◆ Nétromicine®</li> <li>◆ Nétux®</li> <li>◆ Nifluril®</li> <li>◆ Nizoral®</li> <li>◆ Nootropyl®</li> <li>◆ Normison®</li> <li>◆ Noroxine®</li> <li>◆ Nortussine®</li> <li>◆ Norvir®</li> <li>◆ Novacétol®</li> <li>◆ Novalgine</li> <li>◆ Nureflex®</li> <li>◆ Oflocet®</li> <li>◆ Ogast®</li> <li>◆ Oracéfale®</li> <li>◆ Oracilline®</li> <li>◆ Oralgan®</li> <li>◆ Oravir®</li> <li>◆ Orbénine®</li> <li>◆ Orelox</li> <li>◆ Orimétène®</li> <li>◆ Ospen®</li> <li>◆ Ozidia®</li> <li>◆ Pabasun®</li> <li>◆ Palpipax®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Panadol®</li> <li>◆ Panos®</li> <li>◆ Paralyloc®</li> <li>◆ Paraplatine®</li> <li>◆ Paxéladine®</li> <li>◆ Pédiazole®</li> <li>◆ Péflacine®</li> <li>◆ Penglobe®</li> <li>◆ Penicilline G®</li> <li>◆ Pent-Hibest®</li> <li>◆ Pentacoq®</li> <li>◆ Pentoflux®</li> <li>◆ Pepcidac®</li> <li>◆ Pepdine®</li> <li>◆ Pergotime®</li> <li>◆ Périactine®</li> <li>◆ Périidys®</li> <li>◆ Phénergan®</li> <li>◆ Physiomyne®</li> <li>◆ Pipéracilline®</li> <li>◆ Plasma frais congelé</li> <li>◆ Pneumo 23®</li> <li>◆ Pneumopan</li> <li>◆ Polaramine®</li> <li>◆ Polypirine®</li> <li>◆ Précyclan®</li> <li>◆ Prestole®</li> <li>◆ Proampi®</li> <li>◆ Procaïne®</li> <li>◆ Pro-Dafalgan®</li> <li>◆ Profénid®</li> <li>◆ Prohance®</li> <li>◆ Prontalgine®</li> <li>◆ Propofan®</li> <li>◆ Proxalyoc®</li> <li>◆ Prozac®</li> <li>◆ Pyocéfale®</li> <li>◆ Pyostacine®</li> <li>◆ Quinimax®</li> <li>◆ Quinine®</li> <li>◆ Quiniforme®</li> <li>◆ Quintopan®</li> <li>◆ Rapifen®</li> <li>◆ Recombinate®</li> <li>◆ Rectoplexil®</li> <li>◆ Recludan®</li> <li>◆ Renitec®</li> <li>◆ Retrovir<sup>TM</sup></li> <li>◆ Revasc®</li> <li>◆ Rhéomacrodex®</li> <li>◆ Rhinathiol</li> <li>◆ Rhinofeb®</li> <li>◆ Rhinofébral®</li> <li>◆ Rhonal®</li> <li>◆ Rhumagrip®</li> <li>◆ Rimactan®</li> <li>◆ Rinurel®</li> <li>◆ Rinutan®</li> <li>◆ Ritaline®</li> <li>◆ Rocéphine®</li> <li>◆ Rosampline®</li> <li>◆ Rulid®</li> <li>◆ Rumicine®</li> <li>◆ Rythmodan®</li> <li>◆ Salazopyrine®</li> <li>◆ Salgydal®</li> <li>◆ Salipran®</li> <li>◆ Sargépirine®</li> <li>◆ Savarine®</li> <li>◆ Sédarène®</li> <li>◆ Sédaspir®</li> <li>◆ Serevent<sup>TM</sup></li> <li>◆ Silomat®</li> <li>◆ Sintrom®</li> <li>◆ Solupsan®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Spanor®</li> <li>◆ Spasfon®</li> <li>◆ Spicline®</li> <li>◆ Sporanox®</li> <li>◆ Supadol®</li> <li>◆ Suprefact®</li> <li>◆ Sup-Rhinite®</li> <li>◆ Surbronc®</li> <li>◆ Suretil®</li> <li>◆ Surgam®</li> <li>◆ Taxol®</li> <li>◆ Tazocilline®</li> <li>◆ Terramycine®</li> <li>◆ Tetracoq®</li> <li>◆ Tétracycline®</li> <li>◆ Tétralysal®</li> <li>◆ Tétranase®</li> <li>◆ Théinol®</li> <li>◆ Théralène®</li> <li>◆ Thymoglobuline®</li> <li>◆ Ticarpen®</li> <li>◆ Tienam®</li> <li>◆ Tildiem®</li> <li>◆ Tolixène®</li> <li>◆ Topalgic®</li> <li>◆ Toplexil®</li> <li>◆ Toprec®</li> <li>◆ Torental®</li> <li>◆ Totapen®</li> <li>◆ Transipeg®</li> <li>◆ Trentadil®</li> <li>◆ Triaminic®</li> <li>◆ Trimadiaz®</li> <li>◆ Trobicine®</li> <li>◆ Trophirès®</li> <li>◆ Trusopt®</li> <li>◆ Tussisédal®</li> <li>◆ Unacim®</li> <li>◆ Unifloxe®</li> <li>◆ Uricozyme®</li> <li>◆ Uromitexan®</li> <li>◆ Vaccin DTCP Pasteur®</li> <li>◆ Vaccin rabique Pasteur®</li> <li>◆ Vancomycine®</li> <li>◆ Vaqta®</li> <li>◆ Végadéine®</li> <li>◆ Véganine®</li> <li>◆ Véliten®</li> <li>◆ Venofer®</li> <li>◆ Vibalgan®</li> <li>◆ Vibramycine®</li> <li>◆ Vibraveineuse®</li> <li>◆ Vicks®</li> <li>◆ Viscéralgine forte®</li> <li>◆ Visipaque®</li> <li>◆ Vitamine B<sub>12</sub>®</li> <li>◆ Voltarène®</li> <li>◆ Wellcoprim<sup>TM</sup></li> <li>◆ Zacnan®</li> <li>◆ Zadyl®</li> <li>◆ Zagam®</li> <li>◆ Zacamilline®</li> <li>◆ Zarontin®</li> <li>◆ Zeclar®</li> <li>◆ Zeefra®</li> <li>◆ Zinnat<sup>TM</sup></li> <li>◆ Zithromax®</li> <li>◆ Zocor®</li> <li>◆ Zoltum®</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------





20 Angio-œdème labial récidivant lors de prise d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine.

de traitement mais des délais de plusieurs années ont été rapportés. L'évolution peut être fatale ; le malade peut néanmoins guérir malgré la poursuite de l'IEC mais il peut aussi récidiver de manière imprévisible avec à chaque fois un risque létal [62, 99, 116, 140].

Une même molécule peut intervenir selon des mécanismes différents : les pénicillines ou la glafénine (supprimée de la pharmacopée) relevant d'un type I ou III chez des malades différents, voire chez le même malade. De plus, la molécule thérapeutique n'est parfois pas en cause et ce sont les excipients ou des conservateurs (sulfites) qui entraînent la poussée d'urticaire.

Le dosage des Ig spécifiques (*radio-allergo-sorbent test* [RAST]) et les tests in vitro sont rarement contributifs. On peut, lorsque le traitement est fondamental, réaliser des tests cutanés mais ils ne sont bien codifiés que pour les bêtalactamines (*tableau II*) [105] ; les tests aux anesthésiques généraux hypnotiques ou benzodiazépines, aux morphiniques et aux curarisants sont fondamentaux avant intervention chirurgicale chez un malade à fort risque allergique ou ayant déjà fait un accident anesthésique : on utilise des *pricks* avec des dilutions (avec du diluant physiologique phénique) croissantes, de 1/10 000 à 1/10, puis, en cas de négativité, des intradermoréactions (IDR) avec des concentrations également progressives. Les tests aux anesthésiques locaux se font avec des dilutions plus importantes, de 1/1 000 000 à 1/1 000. Seule la

réintroduction médicamenteuse, difficile à réaliser du point de vue éthique, affirme le diagnostic en cas de test positif, mais ne l'élimine pas s'il est négatif. On doit informer le centre régional de pharmacovigilance afin de définir les critères d'imputabilité, pour permettre le recensement des effets adverses des médicaments et afin de décider de façon consensuelle de l'intérêt d'une réintroduction ou d'une éviction définitive [15].

URTICAIRES ALIMENTAIRES [102]

Les aliments sont une cause fréquente d'urticaire, surtout chez le jeune enfant [37].

Ils peuvent intervenir par histaminolibération non spécifique (*tableau III*) : il s'agit de pseudoallergies alimentaires, ou réactions allergomimétiques, dont le profil évolutif est plus volontiers aigu lorsque l'aliment est immédiatement identifié et non réingéré ou qu'il s'agit d'un accident (aliment mal conservé), plutôt récurrent que chronique lorsque l'aliment fait partie des habitudes culinaires du malade. Il faut bien entendu évoquer le caractère seulement déclenchant ou aggravant d'une telle alimentation et envisager la possibilité d'une autre cause à cette urticaire avant de se limiter à cette étiologie alimentaire.

Il peut s'agir d'un mécanisme d'hypersensibilité IgE dépendant, finalement peu fréquent contrairement à l'impression des malades qui rapportent souvent leur urticaire à telle ou telle « allergie » alimentaire. L'allergie aux protéines du lait de vache est la cause dominante d'urticaire chez le nourrisson. L'atopie est associée dans deux tiers des cas. Mais il ne faut pas ignorer les causes plus rares.

Les principaux allergènes sont cités dans le tableau IV.

Le diagnostic d'une urticaire alimentaire est toujours difficile car l'enquête doit être minutieuse. Il faut rechercher des antécédents familiaux d'atopie ou d'allergie aux aliments, la notion d'allergie personnelle aux pollens ou d'urticaire de contact au latex, car il existe des réactions croisées avec les aliments. La recherche de signes digestifs d'accompagnement, a fortiori postprandiaux, peut aider. L'interrogatoire est rigoureux, d'autant plus difficile que l'urticaire est chronique, car le délai de survenue entre la prise alimentaire et la réaction cutanée est souvent plus long que dans l'urticaire aiguë. Il s'appuie sur l'enquête catégorielle alimentaire qui consiste à faire remplir au malade un relevé qualitatif et semi-quantitatif de tous ses repas y compris des boissons et des additifs, durant habituellement 1 semaine [21]. Elle permet d'incriminer ou au contraire d'innocenter un aliment grâce aux recoupements avec les épisodes d'urticaire.

Tableau II. – Exploration de l'urticaire aux bêtalactamines.

- Tests cutanés (Allergopen®, Penkit®) :
- déterminants majeurs (PPL) : pénicilloyl-polylysine = déterminant principal de l'allergie aux benzylpénicillines) : *prick* pur, IDR pure ;
- déterminants mineurs (MDM *minor determinants mixtur* = benzylpénicilloate disodique) : *pricks* 1/100, 1/10, pur, IDR A/100, 1/10, pure ;
- contre-indications : affections sévères ayant un retentissement sur l'état général (exemple : insuffisance cardiaque), phase aiguë d'une réaction allergique, grossesse, malade sous bêtabloquants, enfants de moins de 6 ans ; prise d'antihistaminiques ou de médicaments à effet anti H<sub>1</sub> ou de corticoïdes moins de 48 heures avant le test (astemizol moins de 3 à 6 semaines avant) car risque de faux négatifs ;
- réalisation en milieu médical avec matériel de réanimation et seringue d'adrénaline prêts à l'emploi
- les tests sont stoppés dès l'apparition d'une réaction positive en partant de la dilution la plus faible.
- Lors de positivité, contre-indication de toutes les bêtalactamines ainsi que des céphalosporines et de l'imipenem (Tienam®) en raison d'allergie croisée (pas de réaction croisée avec le monobactam) ;
- En cas de négativité, tests cutanés avec la forme soluble de la bêtalactamine incriminée : lors de positivité, contre-indication de la classe de cette bêtalactamine :

	Benzylpénicilline	Autre bêtalactamine
<i>pricks</i>	250 UI/mL 2 500 Um/mL 25 000 Um/mL	0,25 mg/ml 2,5 mg/ml 25 mg/ml
<i>IDR</i>	250 Um/mL 2 500 Um/mL 25 000 Um/mL	0,25 mg/ml 0,25 mg/ml 0,25 mg/ml

- En cas de négativité, essai de réintroduction orale en milieu hospitalier (matériel de réanimation à proximité) de la bêtalactamine suspectée (T0 = 1 mg, T + 20 min = 5 mg, T + 40 = 10 mg, T + 60 = 20 mg, T + 80 = 50 mg, T + 120 = 100 mg, T + 150 = 150 mg, T + 180 = 200 mg jusqu'à atteindre la dose totale cumulée correspondant à la dose quotidienne nécessaire en fonction du poids : lors de positivité, contre-indication de toutes les bêtalactamines).
- RAST : peu d'intérêt car sensibilité et spécificité faibles.

IDR : intradermoréaction ; RAST : radio-allergo-sorbent test.

Tableau III. – Aliments pouvant être responsables d’urticaires par réactions allergomimétiques.

Aliments riches en histamine				Aliments riches en tyramine	
Aliments frais		Aliments en conserves		Chocolat	500
Tomates	22	Saucisson sec	225	Gruyère	514
Épinards	37,5	Fromages fermentés	1 330	Roquefort	« »
Viandes (bœuf, veau)	10	Boissons fermentées	20	Brie	180
		Aliments fermentés		Fromages anglais	> 400
Foie de porc	25	(une portion de choucroute)	160	Harengs marinés	3 030
Crustacés frais	0,2	Conserves de thon	20	Levures de bière	1 500
Poissons		Conserves de filets d’anchois	33	Conserves de poissons	
Thon	5,4	Conserves d’œufs de hareng fumé	350	Vins blancs	
Saumon	7,35			(Alsace, Champagne)	
Poissons surgelés	1			Gibier faisandé	µg/g
Aliments histaminolibérateurs					
Poissons, porc, tomate, blanc d’œuf (fraction ovomucoïde), fraise, fruits exotiques, chocolat, alcools...					

Tableau IV. – Principaux allergènes alimentaires.

Trophallergènes	Colorants	Conservateurs	Contaminants
Céleri, crustacés, poissons, œufs, lait, blé, soja, fruits, arachides...	Tartrazine (E102), érythrosine (E127), rouge cochenille (E124), jaune orange (E110), annato, bêta-carotène...	Salicylates, benzozates, sulfites, acide sorbique	Métaux (nickel...), baume du Pérou, antibiotiques, moisissures, levure de boulanger, glutamate de sodium, papaine

L’exploration allergologique (fig 21) est réalisée grâce aux *prick-tests* aux aliments et grâce au dosage des IgE spécifiques. Les méthodes de dépistage par mélanges de trophallergènes sont peu utiles car plus ou moins fiables.

Le rôle des boissons alcoolisées dans le déclenchement ou l’entretien d’une urticaire est évoqué depuis quelques années et plusieurs mécanismes seraient impliqués : une intolérance aux multiples composants et contaminants de la boisson, notamment aux sulfites (qui induisent plus volontiers un asthme ou une rhinoconjonctivite et pour lesquels il s’agirait d’une réaction non IgE dépendante [8, 86]); une absorption accrue d’un antigène en présence d’alcool ; un effet direct de ce dernier sur les basophiles et mastocytes ; enfin une hypersensibilité immédiate à l’éthanol, IgE dépendante qui reste encore discutée [107, 125].

La survenue d’une urticaire à l’effort fait plus volontiers évoquer une urticaire cholinergique. Mais il faut savoir suspecter une anaphylaxie induite par l’effort devant l’existence de lésions cutanées en grandes plaques (bien que des formes à petites plaques aient été décrites, différentes cependant des lésions micropapuleuses

de l’urticaire cholinergique), d’un œdème, de manifestations d’accompagnement pouvant aller jusqu’au choc. La sensibilisation aux céréales est fréquente, le soja et les arachides ont été aussi impliqués. Généralement, le repas allergisant précède l’effort qui doit être très important (le plus souvent course à pied). Les tests de provocation à la chaleur, à l’exercice modéré ou en cabine de PUVA sont négatifs [38].

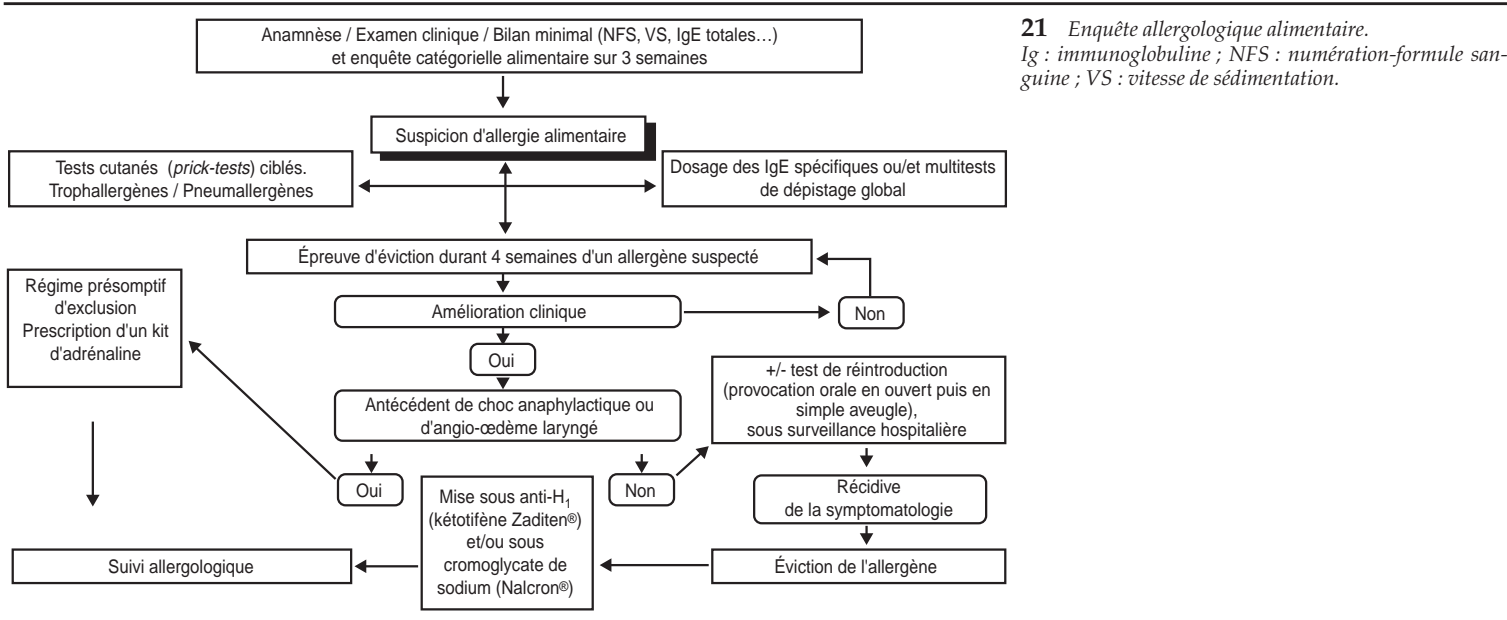
URTICAIRES DES PNEUMALLERGÈNES

Les pollens et les allergènes non polliniques (acariens, poils d’animaux...) sont surtout responsables de rhinite, d’asthme et d’eczéma ; ils peuvent rarement être à l’origine d’urticaire aiguë ou chronique, parfois isolée notamment par ingestion [11]. On décrit également des réactions urticariennes après inhalation de fumée de cigarettes résultant d’une hypersensibilité à la nicotine [68]. Il existe en outre des réactions allergiques croisées entre aliments et pollens (pomme/bouleau, noisetier, aulne ; persil/herbacées ; céleri/bouleau, armoise) (fig 22). La réalisation de tests aux pneumallergènes oriente le diagnostic.

URTICAIRES ET ANGIO-ŒDÈMES DE CONTACT

L’urticaire de contact se définit comme une réponse érythématopapuleuse survenant moins de 30 minutes après l’application sur la peau saine d’une substance rapidement absorbée à travers l’épiderme, de mécanisme allergique ou non (histaminolibération).

L’urticaire peut rester localisée (fig 23) ou s’associer à un angio-œdème, ou encore se généraliser, se compliquer d’une réaction



**Prick-tests****Indications**

- Exploration de l'allergie alimentaire, d'une urticaire de contact après négativité des patch-tests pratiqués selon la technique de Maibach, de l'allergie immédiate au latex, d'une allergie médicamenteuse, de l'allergie aux moisissures.
- Diagnostic suspecté d'atopie ou atopie associée à des signes respiratoires (hyperréactivité immédiate aux pneumallergènes).

**Technique**

- Les gouttes de solution à tester (extraits commerciaux de pneumallergènes, de trophallergènes, de moisissures ou produit natif : aliments, médicaments par exemple testés en l'état ou après préparation par broyage dans du sérum physiologique et filtration), une goutte de témoin négatif (solution glycérosaline), une goutte de témoin positif (phosphate de codéine) sont déposées sur peau saine à la face antérieure des avant-bras.
- Une piqûre (ne pas pénétrer trop profondément, ne pas faire saigner) est pratiquée au centre de chaque goutte avec une lancette stérile à usage unique (Stallerpoint®, Allerbiopointes®) qu'il est préférable de changer entre chaque allergène.
- Il faut espacer les gouttes d'au moins 3 cm pour éviter toute interférence lors de la lecture.

**Lecture**

- Immédiate : 15 à 20 minutes ; on aspire chaque goutte d'allergène à l'aide d'une compresse différente.
- Retardée : 30 à 45 minutes, voire plus tardive (plusieurs heures) notamment chez les sujets ayant une urticaire retardée à la pression.

**Interprétation**

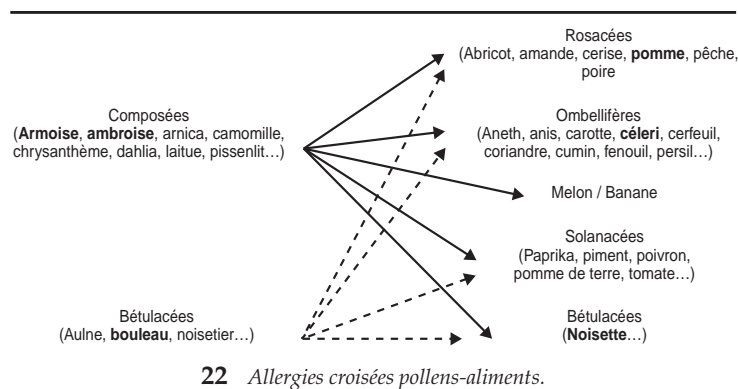
- Mesure à l'aide d'une règle graduée du diamètre (en mm) de la papule érythémateuse et de l'œdème périphérique (5/10 par exemple) ; possibilité de prurit associé, de pseudopodes.
- L'interprétation se fait par comparaison avec le témoin positif et le témoin négatif ; il faut prendre en compte la réactivité non spécifique de la peau en soustrayant systématiquement à la mesure des tests le diamètre de la papule du témoin négatif et en retenant un seuil de positivité suffisant d'environ 4 mm.
- Faux négatifs : prise d'antihistaminiques non signalée par le patient, application de dermocorticoïdes sur le lieu du test (importance du témoin positif).
- Faux positifs : en cas de dermographisme, tous les prick-tests sont positifs, la lecture est impossible.

**Inconvénients**

- Manque de standardisation de la technique.
- Variabilité de l'allergénicité en fonction de la provenance des allergènes.
- Méconnaissance de la totalité des allergènes (en particulier avec les produits natifs : fruits, légumes et viandes).

**Avantages**

- Technique simple, peu coûteuse, peu douloureuse, peu dangereuse (réactions systémiques exceptionnelles), reproductible.
- Sensible et spécifique (intérêt de corréler prick-test et dosage des IgE spécifiques).
- Utilisable chez l'enfant dès le plus jeune âge (quand la réactivité du sujet peut être appréciée par la codéine, soit après le troisième mois).



anaphylactique (lors de réaction immunologique) ou de manifestations extracutanées (rhinite, conjonctivite, asthme, signes buccaux, laryngés ou digestifs) [56].

La liste des allergènes possibles s'allonge régulièrement (tableau V) [39, 85, 106, 133, 138].

La dermite de contact aux protéines réalise un tableau clinique particulier : elle se caractérise par une dermite érythémateuse prurigineuse persistante évoquant un eczéma de contact par sa topographie prédominant aux mains et son évolution chronique mais, contrairement à lui, la seule exploration positive est le *prick-test* aux protéines végétales (endive, laitue) ou animales (poisson, poulet ; le *prick* à la viande de bœuf n'est plus réalisé depuis l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine à prions) et aux enzymes (alpha-amylase de la farine de boulanger, hévéine du latex). Le rôle d'une atopie sous-jacente est avancé.

L'association à des réactions urticariennes volontiers précéssives est fréquente, notamment lors d'allergie au latex. Celle-ci concerne préférentiellement le personnel soignant, les enfants porteurs de



**23** Urticaire de contact axillaire aux déodorants.

spina bifida multiopérés et les travailleurs de fabrique de latex. La symptomatologie est très variable, allant du simple prurit à l'urticaire ou au choc anaphylactique, surtout lors d'exposition muqueuse (préservatif) ou parentérale (chirurgie). La poudre d'amidon de maïs des gants est surchargée en protéines de latex et peut être à l'origine de symptômes aéroportés (conjonctivite, rhinite, asthme) [25, 85]. Il existe parfois une sensibilité croisée (par le biais d'IgE spécifiques des profilines constituant le cytosquelette des cellules végétales) avec les kiwis, les bananes, les avocats, les châtaignes et les fruits de la passion, bien que, pour certains auteurs, il ne s'agisse que d'une polysensibilisation sur terrain atopique. La prophylaxie de l'allergie au latex comporte le port de gants en néoprène, en vinyl ou en polystyrène [72, 127].



**Batterie prick-tests**

- Prick-tests alimentaires

- Blanc d'œuf, jaune d'œuf, œuf entier, lait de chèvre, agneau, porc, poulet.
- Colin, merlan, morue, sardine, thon, brochet/carpe/perche, crabe, crevette, huître, langouste, moule.
- Ail, artichaut, carotte, céleri, épinard, haricot, oignon, petit pois, pomme de terre, soja, tomate.
- Abricot, amande, avocat, banane, cacahuète, cacao, citron, fraise, fruit de la passion.
- Kiwi, mangue, melon, noisette, noix, olive, orange, pêche, pomme.
- Avoine, blé, maïs, malt, orge, riz, seigle, sésame.
- Anis, café, cumin, curry, laurier, moutarde, noix de muscade, paprika, poivre, thé, thym.

Leur intérêt est relativement faible par rapport aux tests de provocation orale. La corrélation avec la clinique est bonne pour le poisson, l'œuf, le blé, la cacahuète ; les autres extraits allergéniques (tomate, porc, lait, céleri, petits pois, crevette, fraise, pomme, orange, soja, noix...) sont moins pertinents. Il faut prendre en compte les allergies croisées avec les pneumallergènes (ambroisie, armoise, bouleau...). L'allergénicité diminue avec la cuisson, la congélation.

Il est possible de tester le nourrisson et l'enfant : avant 6 mois, lait, œuf, poisson, porc, blé, arachide, soja ; entre 6 et 24 mois, idem et orange, céleri, tomate, pois ; après 24 mois, idem et chocolat, crevette, pomme, fraise, armoise, ambroisie.

- Pollens

- Herbacées : amarante, ambroisie, armoise, chardon, chénopode, colza, houblon, lampourde, luzerne, marguerite, moutarde, ortie, oseille, pariétaire, pissenlit, plantain, solidage, tournesol, trèfle.
- Graminées : agrostide, avoine fausse, avoine folle, brome, cynodon, dactyle, fétuque, flouve, houque, ivraie, paturin, phléole.
- Céréales : avoine, blé, maïs, orge.

- Arbres : aulne, bouleau, charme, châtaignier, chêne, cyprès, noisetier, érable, frêne, genévrier, hêtre, marronnier, mimosa, mûrier, noisetier, noyer, olivier, orme, peuplier, pin, platane, robinier, tilleul, saule, sureau, troène.

- Divers mélanges d'arbres : bétulacées, fagacées, cupressacées, oléacées, salicacées.

- Divers produits végétaux : tabac (feuilles), alpha-amylase (agent levant du pain), farine de blé, sciure de bois (chêne, hêtre, merisier, pin), Hevea brasiliensis (latex non ammoniacé ; le risque de choc existe et il faut auparavant effectuer un open test).

- Acariens (Dermatophagoides farinae et pteronyssinus, Acarus siro, Euroglyphus manei, Glycophagus domesticus, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae) et insectes (blattes, ephestia, moustique, taon).

- Phanères (chat, cheval, chèvre, chien, cobaye, hamster, laine de mouton, lapin, rat, souris, plumes mélangées de canard, oie, poule...).

- Moisissures (Alternaria, Aspergillus, Botrytis, Chaetomium, Cladosporium, Epicoccum, Fusarium, Helminthosporium, Merulius, Mucor, Penicillium, Pullularia, Rhizopus, Stemphylium, Trichothecium), levures (Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae) et dermatophytes (Epidermophyton floccosum, Trichophyton rubrum), charbons céréaliers (Ustilago, Tritici, Holci, Zeae).

- Bactéries (IDR : Staphylococcus mix, Streptococcus mix, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Neisseria, Proteus, Aerobacter...).

- Prick-tests médicamenteux (tous les médicaments peuvent être testés en prick puis par IDR, même si seuls certains sont commercialisés).

Les tests in vivo lors d'urticaire de contact peuvent déclencher un angio-œdème et surtout un choc anaphylactique, ce qui impose leur réalisation en milieu hospitalier, sous surveillance médicale, avec matériel de réanimation à disposition. Le protocole proposé par Von Krogh et Maibach consiste à réaliser un *open-test* en peau saine préalablement humidifiée (doigt de gant en latex naturel par exemple) ; en cas de négativité, on répète le test mais en peau lésée. Si l'*open-test* est négatif, on effectue un *patch-test* en peau saine, puis en cas de négativité, en peau lésée ; si tout est négatif, on effectue un *prick-test*, enfin toujours en cas de négativité une IDR (sauf dans le cas de l'allergie au latex). Après avoir laissé le produit 15 minutes, la lecture se fait tous les quarts d'heure pendant 60 minutes. En cas de négativité de réaction immédiate, lorsqu'on suspecte une allergie retardée, on applique une deuxième batterie d'épidermotests classiques occlus avec lecture à 48, 72 et 96 heures.

Les tests in vitro comportent le dosage des IgE spécifiques (RAST) (pertinent dans l'allergie au latex), les tests de dégranulation des basophiles humains n'étant pas réalisés en pratique.

### URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME APRÈS PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES

Les venins des Apidae (abeilles *Apis mellifera*, ouvrières, et plus rarement bourdons) et des Vespidae (guêpes : vespula et poliste en France, et frelons) comportent des enzymes allergisantes et des peptides dégranulant les mastocytes ; leurs piqûres déclenchent une réaction urticarienne locale et des manifestations « toxiques » par des mécanismes pharmacologiques non spécifiques, mais peuvent aussi faire intervenir l'hypersensibilité spécifique soit de type I (réaginique, le plus fréquent), soit de type III (8 à 15 jours après la piqûre, tableau de maladie sérique par complexes immuns), soit de type IV (très rares manifestations locales retardées). Les accidents

allergiques aux venins d'hyménoptères sont aggravés par la répétition des piqûres et sont responsables de la majorité des manifestations mortelles par angio-œdème ou choc anaphylactique qui surviennent surtout lors de piqûres massives et simultanées, de piqûres céphaliques, de piqûres intravasculaires ou lors de sensibilisation individuelle anormale. L'enquête allergologique comporte les *pricks-tests* (en cas de négativité l'IDR) constitués par des dilutions successives des venins servant à la désensibilisation et le dosage des IgE spécifiques sériques. À distance de l'épisode allergique, on effectue une désensibilisation au venin de guêpe ou/et au venin d'abeille selon l'anamnèse confirmée par les tests allergologiques et/ou le dosage des IgE spécifiques, chez les sujets les plus à risque (adulte ou enfant ayant fait une réaction sévère cardiovasculaire et/ou respiratoire) [9].

### URTICAIRE ET MALADIES INFECTIEUSES

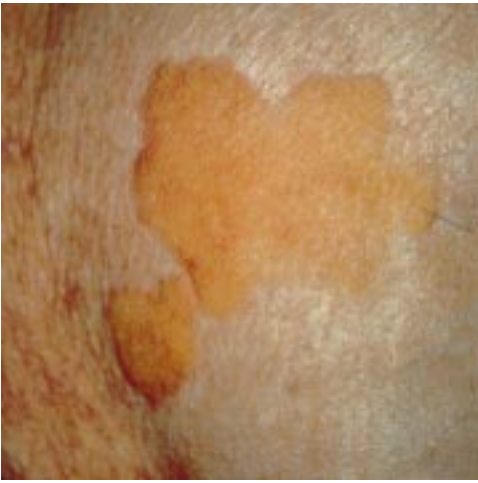
#### ■ Urticaire et infection virale

Une urticaire aiguë peut s'observer à la phase préictérique de l'hépatite A. L'association à une fièvre et à des arthralgies réalise alors la triade de Caroli. L'histologie met en évidence une vasculite leucocytoclasique médiée par les complexes immuns circulants.

D'autres maladies virales peuvent être à l'origine d'urticaire plutôt aiguë lors d'hépatite B (fig 24), de mononucléose infectieuse, de rougeole, de varicelle, de rubéole, ou d'infections à coxsackie, parfois chronique lors d'infection à cytomégalovirus, à VIH ou à parvovirus B19 (fig 25) [27]. L'hépatite C est liée à l'urticaire essentiellement par le biais de la production de cryoglobulines mixtes ; cependant, on rapporte des observations de vasculites urticariennes en l'absence de cryoglobulines [41].

Tableau V. – Urticaires de contact.

	Mécanisme immunologique	Mécanismes non immunologiques
<b>Aliments :</b> œufs, lait, fromage poissons, crevettes, crabe, langoustine, huître abricot, banane, citron, fraise, kiwi, litchi, mangue, orange, pastèque, pêches, pomme, prune céréales (orge, blé, sarrazin), malt (bière), riz, maïs ail, carotte, céleri, concombre, endive, haricot, laitue, oignon, persil, pomme de terre, tomate viandes (bœuf, poulet, porc, agneau, dinde) miel, cacahuètes, sésame, épices...	+	
Moutarde, poivre de Cayenne, thym, vanille, menthol...	+	+
<b>Substances végétales :</b> orties, corail...		+
Algues, bougainvillé, chrysanthème, ficus, jacinthe, lichens, primevère, tulipe, tabac...	+	
Bois : eucalyptus, limba, mélèze, obeke, olon, teck...	+	
Latex : gants, préservatifs, sondes urinaires, drains, ballons de baudruche, bonnet de bain...	+	
<b>Textiles :</b> laines, Nylon®, soie, perlon	+	
<b>Substances animales :</b> chenilles, papillons urticants, méduses, anémones de mer, divers arthropodes, chironomides, nourritures pour poissons...		+
Sperme, liquide amniotique, placenta, salive...	+	
<b>Produits chimiques :</b> spermicides (chlorhexidine, orthophénylphénate, acétate phénylmercure), violet de gentiane, chlorocrésol, diéthyltoluamide, parabens, paraphényldiamine, acétone, dinitrochlorobenzène, diphénylcyclopropénone, gaz CS (bombes d'autodéfense)...	+	
Acide sorbique, acide benzoïque, aldéhyde cinnamique, formaldéhyde...	+	+
Acide acétique, baume du Pérou, térébenthine...		+
Persulfate d'ammonium...		?
<b>Métaux :</b> nickel, platine, chrome...	+	
Cobalt...		+
<b>Médicaments :</b> aspirine, antibiotiques, phénothiazine, lindane, cisplatine, méchloroéthamine, vitamine E...	+	
Benzocaïne, capsaïcine, chloroforme, esters d'acide nicotinique...		+



24 Urticaire aiguë dans un contexte d'hépatite virale ; noter la couleur jaune orangé des lésions chez ce patient légèrement ictérique.



25 Urticaire chronique survenue dans un contexte fébrile avec arthralgies, secondaire à une infection au parvovirus B19.

■ Urticaire et infection bactérienne

La syphilis secondaire, l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* peuvent s'accompagner d'urticaire (à ne pas confondre avec un érythème polymorphe) ainsi que la maladie de Lyme (à ne pas confondre avec l'érythème chronique migrateur), parfois dans le cadre de cryoglobulinémies.

Les infections à *Campylobacter jejuni* et surtout à *Helicobacter pylori* ont été décrites dans le cadre d'urticaires chroniques et, bien que non statistiquement fiable, le lien entre l'infection et l'urticaire semble parfois très fort, a fortiori lorsque l'urticaire guérit après traitement antibiotique et récidive lors d'une réinfestation digestive. De même, les foyers infectieux localisés à streptocoques (*focal sepsis*),

le plus souvent dentaires ou oto-rhino-laryngologiques (sinus), peuvent, dans certains cas, être responsables d'urticaires chroniques.

■ Urticaire et infection fongique

Le lien entre foyer infectieux dermatophytique, candidosique ou à moisissures et l'urticaire est faible comparativement aux allergies de type retardé (asthme et eczéma notamment). Les *prick-tests* et le



**26** Lésions purpuriques au cours d'une vasculite urticarienne.

dosage d'IgE spécifiques ne suffisent pas pour affirmer la relation et l'urticaire doit disparaître après traitement antifongique [118, 139].

### ■ Urticaire et maladie parasitaire

Toutes les parasitoses peuvent s'accompagner d'urticaire aiguë ou chronique. L'éosinophilie sanguine n'est pas un argument d'orientation suffisant, puisque les protozoaires n'induisent pas d'éosinophilie. Les sérodiagnostics parasitaires peuvent être utiles. Les parasites dont le cycle est limité à la lumière intestinale (oxyures, trichocéphales, *Lamblia*, amibes) interviendraient plus rarement que les parasites intestinaux ayant une phase tissulaire (ascaris, ankylostomes, anguillules). Les parasites à répartition corporelle ubiquitaire (hydatidose, filariose, distomatose, trichinose, schistosomiase) sont classiques mais rares. La toxocarose (larva migrans viscérale à *Toxocara canis* ou *cati*) est une étiologie d'urticaire chronique : la présence d'un chien ou d'un chat au domicile, la survenue de manifestations cutanées volontiers polymorphes (urticaire, eczéma, prurit-prurigo) et parfois de signes pulmonaires (toux fébrile, infiltrat radiographique), l'apparition d'une éosinophilie transitoire, font évoquer la parasitose et demander une sérologie *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa).

### VASCULITES URTICARIENNES [10, 84, 87, 112]

Le syndrome clinique est souvent évocateur : les plaques urticariennes sont fixes, peu ou non prurigineuses, s'associent à un purpura papuleux (fig 26) et à de fréquents signes extracutanés à type d'atteinte de l'état général avec poussées fébriles contemporaines des poussées urticariennes, d'arthralgies ou d'arthrites passagères, récidivantes, de myalgies, de fièvre, de ganglions, d'hépatosplénomégalie, de manifestations digestives, neurologiques, oculaires, pulmonaires ou rénales. Il existe une prédominance franche du sexe féminin (70 % des cas). L'évolution peut être sévère, en rapport bien entendu avec l'étiologie sous-jacente.

Le syndrome inflammatoire est constant et souvent majeur avec présence de complexes immuns circulants ; l'hypocomplémentémie est variable dans le temps et souvent contemporaine des poussées. La diminution des fractions du complément touche de façon variable le C1q, le C4, le C3, le C5 et le facteur B (voies classique et alterne).

L'examen histologique montre une vasculite nécrosante leucocytoclasique aux dépens des veinules du plexus dermique

profond avec en immunofluorescence directe des dépôts d'Ig et de complément dans la paroi des vaisseaux ou à la jonction dermoépidermique.

Le syndrome de « vasculite urticarienne » recouvre en fait une série d'entités se recoupant parfois.

– Le *syndrome de Mac Duffie* [142] comporte des poussées urticariennes souvent associées à des crises d'angio-œdème, des arthralgies, des douleurs abdominales et parfois une atteinte rénale (protéinurie et hématurie microscopique), une symptomatologie pulmonaire, neurologique, ophtalmologique (sclérite, uvéite). Il existe une hypocomplémentémie intéressant le complément total et les facteurs C1, C2, C4 avec présence d'anticorps IgG anti-C1q, sans anticorps antinucléaires et sans cryoprotéine. Pour certains auteurs, il ne s'agirait que d'une forme particulière de lupus systémique ; la corticothérapie générale (0,5 mg/kg) s'impose le plus souvent.

– Le *lupus systémique* serait révélé par la vasculite urticarienne dans près de 10 % des cas [10].

Classiquement, on décrit une urticaire retardée à la pression ; en fait, on observe plus volontiers des éruptions urticariennes plutôt maculeuses souvent photodistribuées notamment dans le cadre de syndrome Ro-SSA (à la frontière du spectre lupique et du syndrome de Gougerot-Sjögren) ; des cas d'angio-œdèmes acquis de type I (consommation du C1INH) ou de type II (sans dysplasie lymphoplasmocytaire ; autoanticorps IgG ou IgA dirigés contre le C1INH) ainsi que d'authentiques œdèmes angioneurotiques héréditaires (de type I ou II) sont décrits également dans le cadre du lupus.

– La *sclérodémie*, la *périartérite noueuse* (avec sérologie de l'hépatite B positive), le *syndrome de Sharp* peuvent plus rarement s'accompagner de vasculite urticarienne.

– La *maladie de Still* [94, 135] est une maladie systémique inflammatoire de cause inconnue touchant essentiellement l'enfant et l'adulte jeune. La fièvre est quasi constante, élevée autour de 39 à 40 °C, hectique et prédominant le soir. Les arthralgies d'allure inflammatoire concernent toutes les articulations y compris les interphalangiennes distales, les articulations temporo-mandibulaires ou cricoarythénoïdiennes simulant un trismus ou une pharyngite. Elles peuvent comporter des épanchements synoviaux et s'associent souvent à des myalgies parfois intenses avec déficit volontiers proximal simulant une polymyosite. L'éruption cutanée, peu ou non prurigineuse, comporte un *rash* maculeux de couleur rose ou saumonée, volontiers fugace et en regard des articulations douloureuses (fig 27) et des placards urticariformes plus papuleux touchant le tronc et les membres. L'histologie cutanée est non spécifique à type de vasculite urticarienne avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire ou bien d'urticaire neutrophilique (fig 28). On peut également observer des adénopathies (d'histologie proche de la maladie de Kikuchi ou lymphadénite nécrosante), une hépatosplénomégalie, une pleuropéricardite, une protéinurie et/ou une hématurie. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est un critère biologique majeur : elle est souvent élevée, supérieure à 20 000/mm<sup>3</sup>, s'accompagnant d'une élévation des autres lignées granuleuses et parfois d'une myélémie. L'hyperferritinémie est un important marqueur diagnostique, reflet de l'activité de la maladie, pouvant atteindre des taux supérieurs à 80 000 ng/mL (normale < 300) avec un pourcentage de ferritine glycosylée qui reste bas, entre 20 et 60 %. Le syndrome inflammatoire est constant et s'accompagne souvent d'une augmentation modérée de transaminases, des lactico-déshydrogénases, sans élévation des enzymes musculaires.

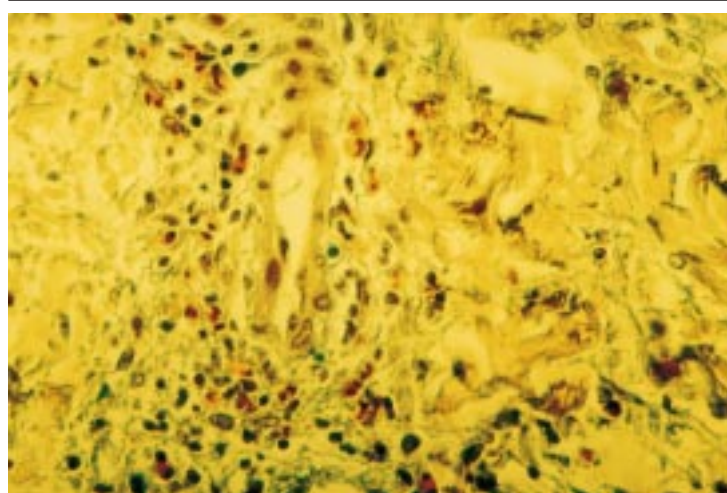
### ■ Syndrome de Muckle et Wells [74, 89]

Cette affection héréditaire très rare, à transmission autosomique dominante, comporte dès l'enfance des poussées récidivantes d'urticaire non prurigineuse, durant 1 à 2 jours, accompagnées de fièvre et d'arthrites, compliquées d'une surdité de perception bilatérale et progressive à partir de la deuxième décennie et inconstamment d'une amylose rénale. Le mécanisme





**27** Placards urticariformes maculeux en regard des articulations douloureuses (fé-morotibiales, coxofémorales, temporomandibulaires) dans le cadre d'une maladie de Still de l'adulte.



**28** Coupe histologique : vasculite urticarienne d'une maladie de Still de l'adulte (coloration : HES ; G x 40).

physiopathologique est inconnu mais l'on retrouve à l'histologie cutanée un aspect d'urticaire neutrophilique ou bien de vasculite urticarienne.

### ■ Urticaire des cryopathies [22, 67, 132]

#### Cryoglobulinémies

L'urticaire au froid est moins souvent révélatrice de cryoglobulinémies que le purpura, le livedo, le syndrome de Raynaud. Leur recherche doit être systématique lorsque ces symptômes sont associés, lorsque la biologie est évocatrice (vitesse de sédimentation fluctuante, sérologie rhumatoïde dissociée, C4 abaissé) ou lorsque l'on retrouve une des pathologies sous-jacentes suivantes : dans les types I (IgM monoclonales) et II (IgM monoclonales et IgG polyclonales), on observe des hémopathies lymphoplasmocytaires malignes, des syndromes lymphoprolifératifs et des affections auto-immunes ; dans le type III ou mixte (IgG, IgM polyclonales), on trouve essentiellement des maladies infectieuses telles la syphilis récente primosécondaire, la mononucléose infectieuse, l'hépatite C...

#### Cryoagglutinines

La maladie des agglutinines froides s'accompagne plus souvent d'une acrocyanose paroxystique déclenchée par le froid que d'une urticaire. Ce syndrome rare est soit idiopathique (IgM monoclonales), soit secondaire (IgM polyclonales transitoires) à une infection virale (mononucléose, rubéole ou VIH), à une infection mycoplasmaïque ou rickettsienne, à une parasitose. On observe une anémie hémolytique : l'agglutination des hématies est maximale à 4 °C.

#### Cryohémolysines

L'hémoglobinurie paroxystique a frigore de Marchiafava-Micheli comporte une hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner (se fixant sur les hématies à 4 °C mais activant suffisamment le complément pour favoriser l'hémolyse à 37 °C) ; elle peut accompagner la syphilis congénitale et la syphilis tertiaire.

### ■ Urticaire et angio-œdème des hémopathies et néoplasies

#### Urticaire des hémopathies, des lymphomes et des cancers [76]

L'urticaire et l'angio-œdème accompagnent rarement les syndromes lymphoprolifératifs et les révèlent encore plus exceptionnellement, sauf en présence de cryoglobulines. Leur survenue est possible au cours des polyglobulies, des lymphadénopathies angio-immunoblastiques, des leucémies aiguës ou chroniques, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, de la maladie de Waldenström ou des cancers viscéraux. Un angio-œdème de type I par déficit acquis en C1INH (synthèse normale, catabolisme accru) a été décrit au cours ou avant l'apparition de lymphome B, de leucémie lymphoïde chronique, de maladie de Waldenström, de myélome. Quant aux cancers viscéraux, leur incidence n'est pas significativement augmentée au cours des urticaires chroniques qui ne peuvent pas être considérées comme des syndromes paranéoplasiques.

#### Syndrome de Schnitzler [91, 101, 108, 120]

Il s'agit d'une urticaire chronique très rare, de caractère récidivant avec des lésions fixes, non prurigineuses avec parfois angio-œdème, qui s'associe à des épisodes fébriles avec altération de l'état général, à des douleurs osseuses et articulaires invalidantes avec parfois ostéocondensation radiologique, hyperfixation à la scintigraphie.

Il existe un syndrome inflammatoire majeur, on retrouve une IgM monoclonale le plus souvent à chaînes kappa parfois lambda à des taux faibles (< 10 g/L) ; le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire sont sans anomalie. L'histologie cutanée objective une vascularite parfois leucocytoclasique avec des dépôts inconstants d'IgM en immunofluorescence directe. L'évolution est chronique (l'urticaire résistant aux antihistaminiques, aux AINS, aux immunosuppresseurs et même aux Ig intraveineuses ; seule la corticothérapie générale aurait une action), auparavant présumée bénigne, mais la transformation maligne (maladie de Waldenström, myélome ou lymphome) est de plus en plus souvent observée lorsque le recul est suffisant.

#### Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D [3]

Débutant dans l'enfance (quatre cas sur cinq avant 1 an), de caractère familial dans plus d'un tiers des cas (probable transmission autosomique récessive), le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D consiste en des poussées urticariennes durant 3 à 7 jours, récidivantes, de fréquence très variable (une fois par semaine à deux fois par an) comportant des macules érythémateuses suivies par des papules parfois pétéchiiales, annulaires, des nodules hypodermiques sans biligénie locale ou des lésions muqueuses (aphtose buccale dans deux cas sur trois). Elles sont accompagnées d'une fièvre supérieure à 40 °C précédée de frissons, de polyarthralgies ou d'arthrites symétriques non destructrices touchant les grosses articulations, de polyadénopathies, parfois d'hépatosplénomégalie, de douleurs abdominales (avec diarrhée, vomissements, parfois pseudochirurgicales). Le diagnostic différentiel se fait avec la maladie de Still, le rhumatisme articulaire aigu, les autres urticaires familiales, la maladie périodique (ou fièvre méditerranéenne familiale), les dermatoses neutrophiliques et le CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) ou NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*) ou encore syndrome méningo-cutané-articulaire chronique de l'enfant (affection d'étiologie inconnue, associant des poussées fébriles néonatales, une éruption maculopapuleuse urticarienne, des arthralgies avec ou sans pseudotumeurs osseuses et une méningite chronique s'exprimant par des céphalées ou des crises convulsives) [35].

Le taux d'IgD (parfois d'IgA) est élevé (> 100 UI/mL) ; il existe un syndrome inflammatoire avec polynucléose neutrophile sans anomalie des facteurs du complément.

L'histologie retrouve un infiltrat dermique polymorphe (lymphocytes et polynucléaires neutrophiles), volontiers périvasculaire autour des capillaires et des veinules postcapillaires avec parfois leucocytoclasie ; l'immunofluorescence objective des dépôts d'IgM, de C3 et de façon inconstante d'IgD le long de la membrane basale et autour des vaisseaux.

L'évolution est généralement bénigne sans production d'amylose ; il n'y a pas de traitement efficace hormis la colchicine et les AINS en cas d'arthrites.

Le syndrome d'hyper-IgD résulterait d'un déficit de la mévalonate kinase codé par un gène du chromosome 12, défaut enzymatique entraînant une acidurie mévalonique, maladie métabolique pédiatrique en fait déjà répertoriée.

#### Angio-œdème et urticaire récidivants avec hyperéosinophilie ou « syndrome hyperéosinophilie-œdèmes cycliques » de Gleich [29, 129]

Le syndrome de Gleich est une affection exceptionnelle débutant dans l'enfance dans la moitié des cas. Elle se traduit par un angio-œdème aigu récurrent de la face, du cou, du tronc et des extrémités, associé à des placards d'urticaire, accompagnés d'une fièvre et suivis d'un syndrome œdémateux généralisé s'exprimant par une prise pondérale spectaculaire de plusieurs kilogrammes en quelques jours allant parfois jusqu'à 30 % du poids corporel. L'éosinophilie est constante, atteignant 60 à 90 % du chiffre des leucocytes, avec parfois réaction leucémoïde (60 à 100 000 globules blancs par mm<sup>3</sup>) ; on note plus rarement des taux élevés d'IgM. À l'histologie, il existe un œdème dermique avec un important infiltrat cellulaire de polynucléaires éosinophiles en périvasculaire et le long des fibres collagènes, éosinophiles pour la plupart dégranulés (ayant donc libéré leurs constituants dont la protéine majeure basique).

La physiopathologie demeure mal comprise bien qu'une franche élévation de l'interleukine 6 corrélée au taux d'hyperéosinophilie ait pu être objectivée lors des crises et puisse constituer un des médiateurs de l'affection comme dans l'urticaire retardée à la pression. L'évolution est régressive spontanément ou après instauration d'une corticothérapie générale. Le syndrome de Gleich s'intègre dans le spectre des syndromes hyperéosinophiliques et se distingue du syndrome hyperéosinophilique idiopathique par une évolution relativement bénigne sans atteinte viscérale.

## URTICAIRES ET HORMONES

### ■ **Dysthyroïdies** [18, 30, 44, 73, 103, 111]

Une auto-immunité thyroïdienne (anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase) est volontiers retrouvée lors d'urticaire chronique, avec ou sans hypothyroïdie patente, avec une large prédominance féminine. Lors de résistance aux antihistaminiques ou à la corticothérapie générale, certains auteurs préconisent des doses modérées d'hormone thyroïdienne. Une hyperthyroïdie peut aussi être associée à une urticaire chronique souvent diffuse, caractérisée par sa résistance aux antihistaminiques, par l'absence de vascularite et par l'association possible à un myxoœdème circonscrit pré tibial et/ou à un vitiligo. La thyroxine (T<sub>4</sub>) est modérément élevée, la triiodo-thyronine (T<sub>3</sub>) est très élevée. La pathogénie demeure obscure. Les observations d'urticaire après prise d'hormones thyroïdiennes seraient plutôt dues à une allergie aux excipients qu'à une réaction à l'hormone elle-même.

### ■ **Urticaire à la progestérone** [26]

L'éruption est définie par sa périodicité, apparition 7 à 10 jours avant les règles, disparition 1 à 3 jours après en moyenne, mais parfois persistance jusqu'au dixième ou douzième jour. La symptomatologie est très polymorphe (fig 29) et l'urticaire n'est qu'un aspect de la « dermatose auto-immune à la progestérone » qui peut comporter



29 Urticaire à la progestérone.

des lésions eczématiformes ou à type d'érythème polymorphe. Le diagnostic est établi par l'IDR à la progestérone (solution alcoolique à 0,1 mg/mL) avec lecture immédiate (20 minutes) et retardée (24 heures) en dehors des poussées éruptives (en première partie du cycle). Des anticorps sériques antiprogestérone peuvent être objectivés par immunofluorescence indirecte sur des cellules lutéinisantes du corps jaune. La physiopathologie est complexe : réaction de type I (test de transfert passif positif et réaction immédiate après injection de progestérone), réaction de type III (réaction retardée en anticorps anti-corps jaune). La grossesse peut, soit jouer un rôle aggravant, soit un rôle temporairement favorable.

## URTICAIRE ADRÉNERGIQUE [80, 122]

Affection rare, l'urticaire adrénérergique (*adrenergic urticaria*) se définit par la survenue, 10 à 15 minutes après un stress émotionnel, de macules érythémateuses, de micropapules diffuses toujours entourées d'un halo blanchâtre ischémique, correspondant à une vasoconstriction (fig 30) ou de grands placards urticariens. Les concentrations plasmatiques d'adrénaline, de noradrénaline et de dopamine sont multipliées par un facteur variant de 2 à 8 et les taux d'histamine et de sérotonine sont normaux. L'injection intradermique d'adrénaline (10 ng/0,02 mL de sérum physiologique) reproduit les lésions alors que l'injection d'acétyl β-méthylcholine n'entraîne aucune réaction contrairement à l'urticaire cholinergique.

## URTICAIRE PSYCHIQUE [36, 42, 110]

Il est souvent difficile de faire la distinction entre la répercussion psychologique fréquente de l'urticaire chronique non étiquetée et un trouble psychiatrique précessif. Cependant, une telle étiologie est plausible puisqu'on connaît l'influence des neuropeptides dans les mécanismes de l'inflammation, notamment cutanée. Un dysfonctionnement sérotoninergique par altération de la biodisponibilité périphérique du tryptophane (du même type que celui observé dans la dépression) serait impliqué lors de certaines urticaires chroniques mais sa mise en évidence est complexe. Aussi cette hypothèse ne doit être retenue qu'après élimination des autres causes d'urticaire et lorsque la guérison suit effectivement le traitement du déséquilibre psychique (tout en sachant que les antidépresseurs tricycliques ont une action antihistaminique).









**32** Angio-œdème de la lèvre récidivant ; le risque asphyxique impose le port permanent d'un kit d'adrénaline.

### Traitement du choc anaphylactique ou/et de l'angio-œdème dyspnéisant

- Appeler le SAMU (15).
- Préserver les fonctions vitales :
  - assurer une ventilation correcte (libération des voies aériennes supérieures, masque à oxygène, ventilation à l'Ambu®, intubation ou trachéotomie selon le cas, notamment lors d'angio-œdème) ;
  - sauvegarder le débit circulatoire : décubitus avec surélévation des jambes, remplissage vasculaire par macromolécules, Ringer lactate®, sérum glucosé à 5 % ou sérum physiologique à 9 %.
- Lutter contre la vasodilatation périphérique : Adrénaline® (épinéphrine) 0,01 mg/kg par voie sous-cutanée ou intraveineuse diluée dans 10 mL de sérum physiologique ou encore directement dans la sonde trachéale en cas d'intubation, à répéter ou non selon l'évolution (chez le coronarien, la néosynéphrine, disponible auprès de la Pharmacie centrale des hôpitaux, est préférable). Il existe des kits auto-injectables (Anahelp® ou Anakit® ; théoriquement à conserver au réfrigérateur, en pratique à garder sur soi, la durée de péremption étant raccourcie à quelques mois) et un aérosol, Dyspné-Inhal® (dont l'utilisation est peu adaptée à l'urgence : réservoir en verre non prérempli). Les aérosols d'adrénaline au masque peuvent être utiles en cas d'angio-œdème laryngé modéré sans choc ; de même, la voie sublinguale (une ampoule de 0,25 mg sur un sucre) est possible faute de voie veineuse.
- L'utilisation des corticoïdes est très discutée : leur délai d'action antiallergique, même pour les formes injectables (dexaméthasone [Soludécadron®] ou bétaméthasone [Célestène®] par voie intraveineuse, de 2 à 6 mg/kg) rend peu efficace leur utilisation dans le cadre de l'urgence ; les effets rebonds souvent observés sont également rédhibitoires. En cas de bronchospasme, on peut associer un  $\beta$ 2-mimétique (salbutamol [Ventoline®] ou terbutaline [Bricanyl®]) en inhalation ou par voie sous-cutanée. Le glucagon (Glucagen®, 0,1 mg/kg par dose de 1 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire) peut être une alternative à l'adrénaline (notamment en cas de prise de bêtabloquants).
- L'hospitalisation du patient, même guéri par l'adrénaline, est impérative pendant 24 heures en raison de l'existence de choc diphasique. Une carte d'allergie avec mention du choc anaphylactique est remise au patient à l'issue de l'épisode.
- Les bêtabloquants sont formellement contre-indiqués et les IEC déconseillés en cas d'antécédents d'angio-œdème ou d'allergie aux hyménoptères car les bêtabloquants empêchent l'action de l'adrénaline, limitent sa sécrétion endogène et les IEC interagissent avec le métabolisme de la bradykinine.

Devant l'existence d'antécédents familiaux d'urticaire chronique et/ou récidivante, il faut évoquer avant tout les urticaires physiques familiales (retardée au froid ou à la pression, de contact à la chaleur, vibratoire ou aquagénique) ; en présence d'angio-œdème sévère avec manifestations digestives ou peranesthésiques, on doit rechercher un

œdème angioneurotique héréditaire avec déficit en C1INH (cf Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Œdème angioneurotique héréditaire et acquis) [7, 13, 17]. Chez l'enfant, l'existence de manifestations articulaires fébriles fait évoquer la maladie de Still et incite également à doser le taux d'IgD (syndrome d'hyper-IgD) [3] et à effectuer un audiogramme (syndrome de Muckle et Wells) [89].

Lors d'urticaire chronique, les investigations sont très variables selon les équipes [20, 52, 61, 77]. Il importe de reprendre en détail l'anamnèse, de rechercher les prises médicamenteuses occultes, de réaliser une enquête catégorielle alimentaire soigneuse, d'orienter les explorations selon le contexte (âge et facteurs de risque du patient, épisode infectieux, séjour outre-mer, terrain auto-immun...). Le bilan non invasif et peu coûteux, comportant une prise de sang, un examen d'urines et de selles et des tests de stimulation physique, est réalisé en ambulatoire ou en hôpital de jour. L'histologie cutanée avec immunofluorescence directe est effectuée lors de note purpurique à la vitropression, en cas de fixité des lésions ou en présence d'une symptomatologie associée à type d'arthralgies fébriles, de syndrome de Raynaud, de livedo, de manifestations viscérales. Des examens plus coûteux sont réalisés en cas de négativité des explorations précédentes ou en fonction du tableau clinique ; ils permettent d'éliminer des affections qui, bien que rarement révélées par l'urticaire, bénéficieraient d'un dépistage précoce (lupus, immunoglobulinopathies, parasitoses en cas d'hyperéosinophilie...).

En l'absence d'étiologie, on parle d'urticaire idiopathique qui est en réalité une urticaire « en attente de diagnostic » dont la fréquence varie beaucoup en fonction de la qualité et de la quantité des investigations ; l'anamnèse est fondamentale et l'interrogatoire d'une urticaire chronique nécessite généralement plusieurs heures de consultations à l'aide notamment d'un questionnaire préétabli.

On préconise alors un traitement antihistaminique au long cours (environ 6 mois) parfois associé à un régime oligoallergénique (durant 3 semaines environ, éventuellement répété) et l'on assure un soutien psychologique ainsi qu'un suivi régulier du patient comportant la reprise de l'interrogatoire, un nouvel examen clinique, un bilan succinct comportant généralement une numération-formule sanguine et une vitesse de sédimentation.

### Régime hypoallergénique ou oligoallergénique Seuls sont consommés les aliments suivants :

- Viandes : lapin, agneau, dinde.
- Légumes : tous les légumes cuits, pomme de terre, riz, (sauf tomate et céleri qui sont interdits).
- Fruits : fruits cuits, confitures « maison ».
- Condiments : sel, sucre, huiles végétales.
- Boissons : eau, thé, chicorée, café.
- Pain : autorisé.

La plupart des urticaires chroniques idiopathiques régressent avec un traitement symptomatique prolongé en quelques mois ou en quelques années... Une pathologie sous-jacente méconnue finit parfois par se révéler ou les progrès de la médecine permettent l'individualisation d'une nouvelle entité comme ce fut le cas pour l'urticaire « auto-immune » avec autoanticorps dirigés contre les récepteurs de haute affinité pour les IgE des mastocytes...

## Traitement [14]

### MOYENS THÉRAPEUTIQUES

L'histamine étant le médiateur princeps de l'urticaire, les antihistaminiques anti-H<sub>1</sub> demeurent l'arme thérapeutique de première intention. Ils doivent être utilisés par voie générale en raison du caractère (photo-)allergisant des formes topiques (tableau VI).

Tableau VI. – Antihistaminiques H<sub>1</sub> de première et deuxième générations.

DCI	Nom commercial	Famille chimique	Posologie adulte	Posologie enfant	Particularités	AMM urticaire
Antihistaminiques de première génération						
Carbinoxamine	Allergefon®	Éthanolamine	3 à 6 cp/j	1 à 3 cp/j	sédatif, antisérotonine, anticholinergique	+
Doxylamine	Méréprine®		2 à 8 cuillerées/j	1 à 6 c à c/j	sédatif, effets atropiniques et orexigènes	+
Bromphéniramine	Dimégan cp 4 mg/j gélules 12 mg sirop ( 2 mg/c à c)	Alkylamine	2 à 6 cp/j	1 à 3 cp/j	sédatif, anticholinergique, effet adrénolytique ; existe en solution injectable (IM ou SC) en ampoule de 10 mg	+
Dexchlorphéniramine	Polaramine® 2 mg Polaramine Repetabs® 6 mg Sirop 0,5 mg/c à c		1 à 4 cp/j 1 à 2 Repetabs/j	1 à 1,5 cp/j ou 6 à 8 c à c/j sirop	faiblement anticholinergique ; existe en solution injectable (IV, IM ou SC) en ampoule de 5 mg	+
Alimémazine	Théralène®	Phénothiazine	1 à 8 cp/j	0,5 à 1 mg/kg/j	sédatif, antisérotonine, peu anticholinergique, antitussif existe en solution injectable (IV, IM) en ampoule de 25 mg	-
Méquitazine	Primalan® Butix®		2 cp/j	0,25 mg/kg/j sirop	sédatif, antisérotonine, peu anticholinergique	+
Prométhazine	Phénergan®		2 à 6 cp/j	0,25 mg/kg/j sirop	« » existe en solution injectable (IV, IM) en ampoule de 50 mg	+
Buclizine	Aphilan®	Pipérazine	1 à 2 cp/j	1/2 cp/j	sédatif; antisérotonine, peu anticholinergique	+
Hydroxyzine	Atarax®		50 à 100 mg/j	1 mg/kg/j	« »	+
Cyproheptadine	Périactine®	Pipéridine	4 à 20 mg/j	< 12 mg/j	sédatif, antisérotonine, peu anticholinergique, orexigène	+
Antihistaminiques de seconde génération						
Présentation						
Astémizole	Hismanal®	cp 10 mg	10 mg/j	2 mg/10kg/j	non sédatif, action prolongée, effet orexigène possible	+
Cétirizine	Virlix®	cp 10 mg	« »	2-6 ans 10 G/j	non ou peu sédatif, action sur le PAF-acéther (chimiotactisme PE)	+
	Zyrtec®	+ solution buvable		> 6 ans 20 G/j		
Loratadine	Clarityne®	cp 10 mg, cp effervescent, sirop 5 mg/cuillère mesure	« »	+ 2 ans 5 mg/j	non ou peu sédatif	+
Terfénadine	Teldane®				n'est plus commercialisé en raison du risque de torsades de pointes lors d'association aux macrolides et au kétoconazole	
Fexofénadine	Telfast®	cp 180 mg	1/j	+ 12 ans	anti-H <sub>1</sub> non cholinergique, peu sédatif, sans effet cardiaque	+
Mizolastine	Mizollen® Mistaline®	cp 10 mg	1/j	1/j	anti-H <sub>1</sub> non cholinergique, peu sédatif, faible risque cardiaque	+
Oxatomide	Tinset®	cp 30 mg, suspension buvable 10 mg/cuillère mesure	30 mg × 2/j	2 à 3 mg/kg/j	anti-H <sub>1</sub> , antiallergique agissant par blocage Ca <sup>+</sup> dans le mastocyte, non cholinergique, peu sédatif, parfois orexigène	+
Kétotifène	Zaditen®	gélule 1 mg, cp LP 2 mg, sirop 1 mg/cuillère mesure	1 gélule × 2/j puis 2 gélules × 2/j ou 1 cp LP/j	1 mg × 2/j	anti-H <sub>1</sub> sédatif, non cholinergique, antiallergique, agissant par inhibition de la réponse au PAF	- (?)

DCI : dénomination commune internationale ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; cp : comprimé ; c à c : cuillère à café ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; G : Gouttes ; mg : milligrammes ; Ca<sup>+</sup> : calcium ; PAF : platelet activating factor ; PE : polynucléaires éosinophiles.

L'Hypostamine® (tritoqualine) est un inhibiteur de la L-histidine-décarboxylase et de ce fait diminue la synthèse de l'histamine endogène. Il est utilisé comme adjuvant aux anti-H<sub>1</sub> à la dose de 600 à 900 mg/j ; il est autorisé durant le premier trimestre de la grossesse.

Les antidégranulants, Nalcron®, Intercron® (cromoglycate disodique), bloquent la dégranulation des mastocytes et sont plutôt utilisés lors d'allergie alimentaire vraie.

Les glucocorticoïdes agissent en bloquant la voie de la lipo-oxygénase (formation des leucotriènes) mais leur utilisation dans l'urticaire est toujours discutée. Ils sont peu utiles à la phase aiguë de l'urticaire classique et a fortiori lors de formes sévères car leur action est retardée et peu efficace. Ils sont déconseillés à la phase chronique car l'on observe un effet rebond à l'arrêt<sup>[63]</sup>. On devrait les réserver aux urticaires chroniques avec autoanticorps antirécepteurs des IgE, à certaines vasculites urticariennes et à certaines urticaires retardées à la pression où les dermocorticoïdes semblent avoir également une action favorable<sup>[5, 24]</sup>.

Certains antidépresseurs imipraminiques telle la doxépine (Quitaxon®, Sinéquan® comprimés ou solution buvable à raison de 10 à 50 mg/j à doses progressives) ont une action positive sur l'urticaire chronique, a fortiori, bien entendu, lorsqu'il existe une composante anxiodépressive. Ils agiraient par leurs effets sédatif et anticholinergique.

De multiples autres molécules agissant sur les divers médiateurs de l'urticaire ont été utilisées parfois de façon empirique, parfois dans le cadre de protocoles scientifiques.

L'adrénaline (injectable ou en inhalation) est d'utilisation reconnue et permet de lutter contre la vasodilatation suivie de collapsus lors de choc anaphylactique ou de dyspnée par œdème pharyngolaryngé.

Les antiprostaglandines sont représentées par les AINS et notamment l'indométacine (Indocid®), qui est utilisée seule ou en association avec les anti-H<sub>1</sub> au cours de certaines formes d'urticaire chronique notamment lors des vasculites urticariennes et de l'urticaire retardée à la pression.

Les antihistaminiques anti-H<sub>2</sub> (ranitidine Azantac®, cimétidine Tagamet®) auraient un effet potentialisateur sur les anti-H<sub>1</sub> notamment lors d'urticaire au froid.

Certains anticalciques notamment la nifédipine (Adalate®) ont été proposés lors d'urticaires chroniques à la dose de 10 à 20 mg/j associés aux anti-H<sub>1</sub> et/ou aux anti-H<sub>2</sub>, mais les effets secondaires (céphalées, nausées, *flush*, hypotension) sont parfois gênants.

Les bêtabloquants, classiquement contre-indiqués dans l'urticaire en raison de leur interaction avec l'adrénaline lors de choc anaphylactique, sont utilisés (propranolol Avlocardyl®) lors d'urticaire adrénurgique.

Les androgènes (danazol, Danatrol® comprimé à 200 mg) constituent le traitement préventif classique de l'œdème angio-neurotique héréditaire mais sont prescrits aussi dans l'urticaire à la progestérone et dans certaines urticaires physiques avec diminution du taux d'inhibiteur de l' $\alpha$ 1-antitrypsine<sup>[109]</sup> ; leur toxicité n'est pas négligeable (hépatotoxicité et virilisation).

Les agents antifibrinolytiques, antikallikréine (aprotinine, Trasylol® ; acide tranexamique, Exacyl®) sont proposés lors d'urticaire chronique mais sont d'utilisation difficile car injectables par voie intraveineuse.

Les antisubstances P comme la capsaïcine sont à l'étude.

Les immunomodulateurs tels la ciclosporine ou l'interféron  $\gamma$ , les Ig intraveineuses, les plasmaphérèses, ont pu être utilisés lors d'urticaire chronique idiopathique sévère mais les résultats sont décevants considérant les risques iatrogènes et le coût de telles thérapeutiques<sup>[4, 32, 41, 49, 95, 134]</sup>.

L'induction d'un phénomène de tolérance est une méthode basée sur l'existence d'une période réfractaire, au cours des urticaires physiques. Elle est proposée lors d'urticaires de contact au froid ou à la chaleur et d'urticaire solaire, et consiste à exposer une partie du

corps au stimulus mais en débutant à une dose infraliminale, puis à augmenter progressivement la durée des expositions et la surface exposée. Une fois acquise, la tolérance doit être entretenue par des expositions au stimulus régulières quoique espacées, ce qui est contraignant.

### QUELQUES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement de l'urticaire retardée à la pression est fondé sur les anti-H<sub>1</sub> en première intention ; les AINS de type indométacine ont une action favorable mais non durable avec même des aggravations secondairement. La corticothérapie est à réserver aux formes résistantes et aux formes invalidantes ou lorsqu'une étiologie lupique est découverte et la nécessite. L'hypersensibilité alimentaire est parfois discutée : les régimes d'éviction alimentaire ne doivent être instaurés que pour les aliments dont les *prick-tests* se sont avérés positifs.

L'urticaire cholinergique est traitée par les anti-H<sub>1</sub> qui possèdent des propriétés anticholinergiques comme l'hydroxyzine mais également par les anti-H<sub>1</sub> de dernière génération telle la cétirizine ; l'urticaire est inhibée également par l'application de scopolamine (Scopoderm TTS®).

Le traitement de l'urticaire de contact à la chaleur est basé sur les anti-H<sub>1</sub> et l'induction d'une tolérance à la chaleur, par expositions répétées de segments de membres, puis de membres entiers, à des bains chauds selon un protocole rigoureux mais l'effet est le plus souvent temporaire.

L'urticaire de contact au froid est améliorée par les anti-H<sub>1</sub> de dernière génération progressivement augmentés, parfois en association avec les anti-H<sub>2</sub>, ou bien par la doxépine ; les antiandrogènes peuvent être bénéfiques lorsqu'on découvre un déficit en antiprotéases.

Le traitement de l'urticaire aquagénique est difficile, basé sur les anti-H<sub>1</sub> ; elle peut être prévenue par l'application d'émollients avant le contact avec l'eau de la douche ou l'ajout de bicarbonate de sodium (200 g) dans le bain<sup>[12, 28]</sup>.

Le traitement de l'urticaire solaire est plus complexe et associe la photoprotection externe couplée au bêtacarotène (Phénoro®) et aux antipaludéens de synthèse (Nivaquine® ou Plaquenil®), qui sont peu efficaces isolément, les anti-H<sub>1</sub> de dernière génération à fortes doses délivrées 30 minutes avant l'exposition, la puvathérapie ; elle associe un psoralène aux UVA et est conduite à raison de trois séances par semaine avec au début 80 % de la dose déclenchante (0,2 à 0,3 joule) ; les résultats s'observent en 15 séances. Par la suite, le traitement d'entretien comprend une séance par semaine (ce qui correspond à 1 heure d'exposition solaire) ; l'induction de tolérance est conduite par des irradiations itératives soit localisées, soit corporelles totales selon des protocoles rigoureux ; les échanges plasmatiques proposés quand il existe un facteur sérique circulant n'ont fait la preuve de leur efficacité que dans un nombre très limité de cas<sup>[49, 51]</sup>.

Les poussées d'urticaire adrénurgique sont prévenues par le propranolol et l'exclusion du café et du thé.

Le traitement de l'urticaire à la progestérone peut comporter une œstrogénothérapie (éthinyloestradiol 0,05 mg, une à trois fois par jour, administré les 20 premiers jours du cycle), du tamoxifène (Nolvadex® 10 à 30 mg/j), du danazol (Danatrol® ; mais la fréquence des effets androgéniques et des complications hépatiques limite son emploi), une désensibilisation à la progestérone, de l'acétate de buséréline (Suprefact® ; analogue de synthèse de la *luteinizing-hormone releasing-hormone* : huit sprays par jour de 100 mg chacun) ou bien une ovariectomie devant l'échec des autres traitements, en période de préménopause ou devant la gravité des signes cliniques.

---

Remerciements. – Professeur Jacqueline Sayag (faculté de médecine de Marseille), Docteur Marie-Joseph Jean-Pastor (centre de pharmacovigilance, Marseille), Docteur Marie-Christine Koepfel (CHU Nord, Marseille), Médecin en chef (CR) Dominique Arnoux, Médecin en chef (CR) Fabrice Marrot, Médecin en chef Francis Carsuzaa (Dermatologie, HIA Ste Anne, Toulon), Médecin en chef Emmanuel Carloz (Anatomopathologie, HIA Ste Anne, Toulon), Médecin principal Jean Miltgen (Pneumologie-Allergologie, HIA Laveran, Marseille), Médecin des Armées Alain Cuguillière (Pneumologie-Allergologie, HIA Ste Anne, Toulon).



a

## Références

- [1] Alora MB, Taylor CR. Solar urticaria: case report and phototesting with lasers. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 341-343
- [2] Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vomvouras S, Gruber D, Ruiz C. Urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 933-939
- [3] Bader-Meunier B, Venencie PY, Vieillefond A, LeTouze P, Dommergues JP. Hyper-immunoglobulinémie D et urticaire familiale de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 398-400
- [4] Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol*, 1993 ; 3 : 273-275
- [5] Barlow RJ, Macdonald DM, Kobza Black A, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995 ; 287 : 285-288
- [6] Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Kobza Black A, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 954-958
- [7] Bécherel PA, Francès C. Œdème angioneurotique héréditaire et acquis. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-485-A-10, 1999 : 1-6
- [8] Belchi-Herandez J, Florido-Lopez JF, Estrada-Rodriguez JL, Martinez-Alzamora F, Lopez-Serrano C, Ojeda-Casas JA. Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 230-232
- [9] Birnbaum J, Vervloet D. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, technique et arrêt. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1063-1069
- [10] Bisaccia E, Adamo V, Rozan SW. Urticarial vasculitis progressing to systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1088-1090
- [11] Blanco C. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 308-313
- [12] Bonnetblanc JM, Andrieu-Pfahl F, Meraud JP, Roux J. Familial aquagenic urticaria. *Dermatologica* 1979 ; 158 : 468-470
- [13] Borne M, Borne-Pons M, Vincenti-Rouquette I, Lambert E, Diraison Y. Œdème angioneurotique et anesthésie. *Méd Armées* 1999 ; 27 : 391-397
- [14] Castelain M. Urticaires aiguës et chroniques : discussion des schémas thérapeutiques. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 211-230
- [15] Chaîne B, Morand JJ, Folchetti G, Hesse S, Jean-Pastor MJ, Bonerandi JJ. Urticaire et choc anaphylactique au benfluorex : 2 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 202
- [16] Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969 ; 81 : 588-597
- [17] Chevrant-Breton J. Œdème angioneurotique : acquisitions récentes. *Objectif Peau* 1994 ; 2 : 133-136
- [18] Collet E, Petit JM, Lacroix M. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 413-416
- [19] Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 166-176
- [20] Crickx B. (collectif) Quel bilan faire devant une urticaire chronique de l'adulte ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 652-656
- [21] Dejobert Y. Modalités de l'enquête alimentaire dans l'urticaire chronique. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 568-571
- [22] Doeglas HM, Rijntjes WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986 ; 114 : 311-318
- [23] Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria : prominence of T-lymphocytes, monocytes and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 914-918
- [24] Ellingsen AR, Thestrup-Pedersen K. Treatment of chronic urticaria with topical steroids. An open trial. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 43-44
- [25] Fisher AA. Contact urticaria and anaphylactoid reaction due to corn starch surgical glove powder. *Contact Dermatitis* 1987 ; 16 : 224-225
- [26] Freychet F, Ortonne JP. Dermatoase auto-immune à la progestérone. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 551-555
- [27] Friedman D, Picard-Dahan C, Grossin M, Belaich S. Chronic urticaria revealing an HIV infection. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 40-41
- [28] Gimenez-Arnau A, Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Chronic aquagenic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 72 : 389-393
- [29] Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1621-1626
- [30] Granier F, Marchand C, Navaranne A. Urticaire systémique associée à une thyroïdite auto-immune. *Rev Méd Interne* 1987 ; 8 : 169-172
- [31] Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 695-704
- [32] Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992 ; 339 : 1078-1080
- [33] Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1767-1772
- [34] Greaves MW, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 155-165
- [35] Guillet G, Dupré D, Guillet MH, Prieur AM, Leroy JP, Sassolas B et al. CINCA syndrome bi-symptomatique avec urticaire inaugurale et lésions articulaires majeures. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 331-334
- [36] Guillet G, Garcia C, Guillet MH. Urticaire et psychisme : du constat clinique aux neuropeptides. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 401-404
- [37] Guillet MH, Guillet G. L'urticaire alimentaire de l'enfant : revue de 51 observations. *Allerg Immunol* 1993 ; 25 : 333-338
- [38] Guinépain MT, Laurent J. Anaphylaxie induite par l'effort : la sensibilisation aux céréales y est fréquente. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 562-567
- [39] Gutgesell C, Fuchs T. Contact urticaria from beer. *Contact Dermatitis* 1995 ; 33 : 436-437
- [40] Haas N, Toppe E, Henz B. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 41-46
- [41] Hamid S, Cruz PD, Lee WM. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 278-280
- [42] Hashiro M. Psychosomatic treatment of a case of chronic urticaria. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 686-689
- [43] Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol* 1972 ; 27 : 236-240
- [44] Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 229-232
- [45] Hide M, Francis DM, Grattan CE, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria; new evidence suggests an autoimmune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 624-627
- [46] Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1599-1604
- [47] Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 434-436
- [48] Hirschmann JV, Lawlor F, English JSC, Loubach JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 462-467
- [49] Hudson-Peacock MJ, Farr PM, Diffey BL, Goodship TH. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 440-442
- [50] Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 635-638
- [51] Johnson M, Falk ES, Volden G. UVB treatment of factitious urticaria. *Photodermatology* 1987 ; 4 : 302-304
- [52] Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981 ; 104 : 369-381
- [53] Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependant dermatographism and systemic cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 453-456
- [54] Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria : cold induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 68 : 438-441
- [55] Kato T, Komatsu H, Tagami H. Exercise-induced urticaria and angioedema: reports of two cases. *J Dermatol* 1997 ; 24 : 189-192
- [56] Kligman AM. The spectrum of contact urticaria. *Dermatol Clin* 1990 ; 8 : 57-60
- [57] Kobza Black A, Greaves MW. Urticaria and angioedema. In: Kay AB ed. Allergy and allergic diseases. London : Blackwell Science, 1997 : 1586-1607
- [58] Kobza Black A, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 424-426
- [59] Koeppel MC. Urticaires physiques : mise au point. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 405-412
- [60] Koeppel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaire au froid : 104 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 627-632
- [61] Koeppel MC, Signoret R, Sayag J. Quelles explorations devant une urticaire ou un angio-œdème chroniques ? *Objectif Peau* 1994 ; 2 : 140-149
- [62] Kozel MM, Mekkes JR, Bos JD. Increased frequency and severity of angioedema related to long-term therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor in two patients. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 60-61
- [63] Lacour JP, Castanet J. (collectif) Y-a-t-il une indication de la corticothérapie générale dans l'urticaire ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 735-738
- [64] Laurent J, Guinépain MT. Les angioœdèmes par déficit en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 585-594
- [65] Lawlor F, Bird C, Camp RD. Increased interleukin 6, but reduced interleukin 1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 500-503
- [66] Lawlor F, Kobza Black A, Breathnach AS, Greaves MW. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings, and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 93-99
- [67] Le Guyader T, Lair G, Valéri C, Lanternier G. Urticaire au froid secondaire à des agglutinines froides révélatrice d'une pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 581-583
- [68] Lee IW, Ahn SK, Choi EH, Lee SH. Urticarial reaction following the inhalation of nicotine in tobacco smoke. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 486-488
- [69] Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990 ; 7 : 101-107
- [70] Lemanske RF. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA* 1982 ; 247 : 1604
- [71] Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced urticaria, angioedema and anaphylactoid episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 68 : 432-437
- [72] Leynadier F, Mounedji N, Pecquet C, Chabane MH, Levy DA. L'allergie au latex : symptômes et indications thérapeutiques. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 556-561
- [73] Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 66-71
- [74] Lieberman A, Grossman ME, Silvers DN. Muckle-Wells syndrome: case reports and review of cutaneous pathology. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 290-291
- [75] Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 465-467
- [76] Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 453-456
- [77] Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 515-519
- [78] Logan RA, O'Brien TJ, Greaves MW. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic dermatographism. *Br J Dermatol* 1989 ; 14 : 25-28
- [79] Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 ; 80 : 483-485
- [80] Maerens-Tchokokam B, Vigan M, Vuitton DA, Girardin P, Laurent R. L'urticaire adrénérquique. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1153-1160
- [81] Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 106-107
- [82] Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, Mounedji N, Leynadier F. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy* 1997 ; 52 : 678-679
- [83] Mayou SC, KobzaBlack A, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 371-377
- [84] Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 441-448
- [85] Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Dermatol* 1973 ; 88 : 525-532
- [86] Miltgen J, Marotel C, Natali F, Vaylet F, L'Her P. Aspects cliniques et diagnostiques de l'intolérance aux sulfites. A propos de 9 patients. *Rev Pneumol Clin* 1996 ; 52 : 363-371
- [87] Monroe EW, Schultz CI, Maize JC, Jordan RE. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 103-107
- [88] Mortureux P, Leauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 319-323
- [89] Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962 ; 31 : 235-248
- [90] Murphy GM, Kobza Black A, Greaves MW. Persistent cholinergic erythema : a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 343-348

- [91] Nashan D, Sunderkotter C, Bonsmann G, Luger T, Goerd S. Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG paraproteinaemia: a variant of Schnitzler's syndrome? *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 132-134
- [92] Neittaanmäki H. Cold urticaria-clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 639-644
- [93] Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnel B, Hide M, KobzaBlack A et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 1001-1006
- [94] Noyon G, Blanc D, Kienzler JL, Laurent R, Estavoyer JM, Dupont JL. Manifestations cutanées de la maladie de Still de l'adulte. À propos de 4 observations. *Ann Dermatol Vénéreol* 1983 ; 110 : 107-111
- [95] O'Donnel BF, Barr RM, KobzaBlack A, Francis DM, Kermani F, Niimi N et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 101-106
- [96] O'Donnel BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 197-201
- [97] O'Donnel BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 853-858
- [98] Ohnishi-Inoue Y, Mitsuya K, Horio T. Aspirin-sensitive urticaria: provocation with a leukotriene receptor antagonist. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 483-485
- [99] Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 205-212
- [100] Orfan N, Patterson R, Dykewicz MS. Severe angioedema related to ACE inhibitors in patients with a history of idiopathic angioedema. *JAMA* 1990 ; 264 : 1287-1289
- [101] Ormerod AD, Smart L, Eid TMS, Milford-Ward A. Familial cold urticaria. Investigation of a family and response to stanazolol. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 343-346
- [102] Ortolani C, Ispano M. Foods and chronic urticaria. *Clin Rev Allergy* 1992 ; 10 : 325-347
- [103] Pandya AG, Tharp MD. Chronic urticaria associated with exogenous thyroid use. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1238-1239
- [104] Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, Pruzansky JJ. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972 ; 50 : 174-182
- [105] Ponvert C, Mazeyrat R, Scheinmann P, Paupe J, De Blic J. Exploration allergologique des réactions aux bêta-lactamines chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1996 ; 36 : 162-175
- [106] Poskitt BL, Wojnarowska FT, Shaw S. Semen contact urticaria. *J R Soc Med* 1995 ; 88 : 108-109
- [107] Pradalier A, Dry J, Artigou C, Guittard M. Urticaire récidivante induite par l'alcool. *Presse Méd* 1986 ; 15 : 1333
- [108] Puddu P, Cianchini G, Girardelli CR, Colonna L, Gatti S, De Pita O. Schnitzler's syndrome: report of a new case and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997 ; 15 : 91-95
- [109] Raison-Peyron N, Meunier L, Perney P, Blanc F, Meynadier J. Urticaire chronique associée à des œdèmes de Quincke révélant un déficit familial en alpha-1-antitrypsine. Efficacité de la Dapsone. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 551-555
- [110] Richard MA, Serres F, Giravalli P, Noe C, Grob JJ, Hesse S et al. Biodisponibilité plasmatique du tryptophane au cours de l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Vénéreol* 1998 ; 125 : 167-170
- [111] Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 901-905
- [112] Russel-Jones R, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol* 1983 ; 180 : 695-703
- [113] Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria: a report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 71-74
- [114] Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, KobzaBlack A, Greaves MW. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 651-658
- [115] Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1003-1008
- [116] Sabroe RA, Kobza Black A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 153-158
- [117] Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without Anti-Fc εRI or anti IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 443-450
- [118] Sayag J. Allergie fungique. In : Charpin J, Vervloet D éd. Allergologie. Paris : Flammarion, 1992 : 802-816
- [119] Sayag J, Morand JJ, Koepfel MC, Signoret R. Diagnostic d'une urticaire. In : Morand JJ, Koepfel MC, Sayag J éd. Guide illustré de diagnostic en dermatologie et vénéréologie. Paris : Ellipses, 1996 : 146-161
- [120] Schnitzler L, Hurez D, Verret JL. Urticaire chronique, ostéocondensation, macroglobulinémie. Cas princeps, étude sur 20 ans. *Ann Dermatol Vénéreol* 1989 ; 116 : 547-550
- [121] Shelley WB, Rawnsley H. Aquagenic urticaria. *JAMA* 1964 ; 189 : 895-898
- [122] Shelley WB, Shelley ED. Adrenergic urticaria: a new form of stress-induced hives. *Lancet* 1985 ; 2 : 1031
- [123] Smith CH. Role of neuropeptides in urticaria. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 268-269
- [124] Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 146-154
- [125] Sticherling M, Brasch J, Brüning H, Christophers E. Urticarial and anaphylactoid reactions following ethanol intake. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 464-467
- [126] Tatnall FM, Gaylarde PM, Sarkany I. Localized heat urticaria and its management. *Clin Exp Dermatol* 1984 ; 9 : 367-374
- [127] Taylor JS, Praditsuwan P. Latex allergy. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 265-271
- [128] Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A. Urticaire chronique idiopathique : mécanismes cellulaires et physiopathogénie. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 573-577
- [129] Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel AB. Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 491-496
- [130] Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 461-465
- [131] Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 248-253
- [132] Török L, Borka I, Szabo G. Waldenström's macroglobulinemia presenting with cold urticaria and cold purpura. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 277-279
- [133] Tosti A, Melino M, Veronesi S. Contact urticaria to tobacco. *Contact Dermatitis* 1987 ; 16 : 225-226
- [134] Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997 ; 52 : 312-316
- [135] Vignes S, Wechsler B, Piette JC. La maladie de Still. *Rev Méd Interne* 1997 ; 18 : 626-637
- [136] Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997 ; 72 : 140-147
- [137] Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 965-981
- [138] Warner MR, Taylor JS, Leow YH. Agents causing contact urticaria. *Clin Dermatol* 1997 ; 15 : 623-635
- [139] Weary PE, Guerrant JL. Chronic urticaria in association with dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1967 ; 93 : 400-401
- [140] Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM. The captopril-induced eruption. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 902-905
- [141] Winkelmann RK, Reizner GT. Diffuse dermal neutrophilia in urticaria. *Hum Pathol* 1988 ; 19 : 389-393
- [142] Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic syndrome in 18 patients. *Medicine* 1995 ; 74 : 24-41
- [143] Wong RC, Fairley JA, Ellis CN. Dermographism: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 647-652
- [144] Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 295-297
- [145] Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 89-98
-

# Dermatoses neutrophiliques

M.-D. Vignon-Pennamen, D. Wallach

*Le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum, la pustulose sous-cornée, l'erythema elevatum diutinum et un certain nombre d'entités proches sont actuellement considérés comme appartenant au groupe des dermatoses neutrophiliques. Cette conception d'un spectre continu des dermatoses neutrophiliques repose sur les arguments suivants : bien que d'aspects cliniques très différents, toutes ces dermatoses sont caractérisées histologiquement par une infiltration de la peau par des polynucléaires neutrophiles, sans cause infectieuse ; il existe, chez un même patient, des cas de transition ou de chevauchement entre ces différentes entités ; les dermatoses neutrophiliques comportent fréquemment des signes généraux et des manifestations neutrophiliques aseptiques extracutanées pour lesquels le terme de maladie neutrophilique apparaît le plus pertinent ; elles sont souvent associées à des maladies générales communes. Dans ce chapitre, nous proposons une vue synthétique du groupe des dermatoses neutrophiliques dans leur dimension cutanée et systémique. Notre but est de faciliter le diagnostic de dermatose neutrophilique, afin de permettre une prise en charge adaptée des patients et la mise en œuvre d'un traitement, en général rapidement efficace.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Pustulose sous-cornée ; Maladie de Sneddon et Wilkinson ; Pemphigus à IgA ; Syndrome de Sweet ; Erythema elevatum diutinum ; Pyoderma gangrenosum ; Maladie neutrophilique

## Plan

<b>■ Introduction</b>	<b>1</b>	<b>■ Maladies associées aux dermatoses neutrophiliques</b>	<b>8</b>
Introduction générale	1	Maladies hématologiques	9
Histoire de la conception actuelle des dermatoses neutrophiliques	2	Maladies digestives	9
État actuel de ce chapitre dans les principaux textbooks	2	Maladies rhumatismales	9
<b>■ Aspects cliniques</b>	<b>2</b>	Autres maladies associées	9
Dermatoses neutrophiliques superficielles, pustuleuses et pustulobulleuses	2	Dermatoses neutrophiliques et infections	9
Dermatoses neutrophiliques en plaques	3	Dermatoses neutrophiliques et médicaments	9
Dermatoses neutrophiliques profondes	5	<b>■ Nosologie des dermatoses neutrophiliques</b>	<b>9</b>
<b>■ Aspects histologiques</b>	<b>5</b>	Principales dermatoses neutrophiliques	9
Cibles de l'infiltration neutrophilique	6	Autres dermatoses à polynucléaires neutrophiles	10
Pustules	6	<b>■ Physiopathogénie</b>	<b>10</b>
Bulles	6	<b>■ Prise en charge des patients atteints d'une dermatose neutrophilique</b>	<b>11</b>
Dermatoses neutrophiliques en plaques	6	Étape diagnostique	11
Dermatoses neutrophiliques profondes	7	Bilan d'une dermatose neutrophilique : l'étape investigative	11
<b>■ Localisations extracutanées des dermatoses neutrophiliques</b>	<b>7</b>	Étape thérapeutique	12
Signes généraux	7	<b>■ Conclusion</b>	<b>12</b>
Atteintes articulaires	7		
Atteintes pulmonaires	8		
Atteintes osseuses	8		
Atteintes du système nerveux central	8		
Atteintes viscérales intra-abdominales	8		
Autres atteintes	8		

## ■ Introduction

### Introduction générale

Le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum, la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson, l'erythema elevatum diutinum (EED) et un certain nombre d'autres affections sont actuellement regroupés sous le terme de « dermatoses neutrophiliques ». Ce regroupement d'entités qui sont cliniquement



**Tableau 1.**  
Situation nosologique des dermatoses neutrophiliques (DN) dans les principaux ouvrages encyclopédiques actuels.

	Existence et contenu d'un chapitre sur les DN	Position nosologique de			
		Syndrome de Sweet	Pyoderma gangrenosum	Pustulose sous-cornée	Erythema elevatum diutinum
Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th edition, 2003	Non	Inflammations du derme	Inflammations du derme	Maladies bulleuses	Inflammations du derme
Rook's Textbook of Dermatology, 7th edition, 2004	Non	Réactions vasculaires neutrophiliques	Réactions vasculaires neutrophiliques	Maladies bulleuses immunologiques	Vascularites
Saurat J.-H. et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4 <sup>e</sup> édition, 2004	Oui - Pustuloses amicrobiennes - Syndrome de Sweet - Pyoderma gangrenosum	DN	DN	DN, pustuloses amicrobiennes (le pemphigus à IgA est décrit avec les autres pemphigus)	Maladies des vaisseaux

très diverses et qui ont été décrites indépendamment les unes des autres est justifié par les arguments suivants :

- il existe des formes de transition entre toutes ces affections ;
- elles sont toutes caractérisées par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles normaux ;
- elles peuvent s'accompagner d'infiltrats neutrophiliques extracutanés semblables ;
- elles sont souvent associées à des maladies systémiques communes.

Ainsi, plus de 40 années après la description de Sweet, il est justifié de décrire en un seul ensemble les caractéristiques cliniques et histologiques des dermatoses neutrophiliques, ainsi que leur composante systémique. C'est le plan que nous proposons aux lecteurs de ce chapitre.

### Histoire de la conception actuelle des dermatoses neutrophiliques

Le terme de dermatose neutrophilique aiguë fébrile a été proposé en 1964 par Robert Douglas Sweet, dermatologiste à Plymouth, pour décrire huit patientes qu'il avait eu l'occasion d'observer au cours des années précédentes et dont l'affection ne ressemblait à aucune description de la littérature [1]. Il s'agit d'une maladie aiguë, fébrile, avec des lésions cutanées caractéristiques, une neutrophilie circulante et une très grande sensibilité aux corticoïdes oraux. Au cours des années suivantes, le fait que le syndrome rapidement dénommé syndrome de Sweet soit souvent associé à des leucémies a attiré l'attention sur son importance et a favorisé la publication de nombreux cas cliniques. En 1983, Caughman, Stern et Haynes ont décrit un patient et revu la littérature, à propos d'une affection qu'ils ont proposé d'appeler « la dermatose neutrophilique des syndromes myéloprolifératifs » [2]. Il s'agissait de lésions intermédiaires entre le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum et les auteurs proposaient l'idée d'un spectre continu englobant ces deux entités.

En 1991, nous avons proposé d'inclure dans le groupe des dermatoses neutrophiliques, outre le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum, la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et l'EED. Nous confirmons la notion d'un spectre de maladies cutanées et indiquons que les formes atypiques pouvaient survenir en dehors d'un contexte hématologique particulier [3].

La même année, en rapportant sept observations de dermatoses neutrophiliques atypiques, nous enrichissons la description de ces formes atypiques et insistons sur les localisations extracutanées, auxquelles nous proposons de donner le nom de « maladie neutrophilique » [4].

Un numéro de la revue Clinics in Dermatology permettait en 2000 de faire le point sur l'ensemble des connaissances sur les dermatoses neutrophiliques et la maladie neutrophilique [5].

### État actuel de ce chapitre dans les principaux textbooks

Ainsi, en 2007, nous proposons une vision synthétique des dermatoses neutrophiliques. Dans la mesure où cette vision

repose sur des notions morphologiques, cliniques et histologiques, et où la cause de ces maladies reste inconnue, il convient de souligner que cette conception synthétique laisse encore une large place à l'incertitude. Nous voudrions surtout insister sur le fait que cette incertitude n'a pas de conséquence pratique. En effet, notre propos est de permettre de faire le diagnostic des dermatoses neutrophiliques, et d'indiquer la conduite pratique qu'il convient d'adopter. Celle-ci comporte un bilan général simple. La conduite thérapeutique est bien codifiée en dépit des incertitudes nosologiques. En effet, les dermatoses neutrophiliques sont habituellement très sensibles aux traitements anti-inflammatoires généraux.

Afin de permettre aux lecteurs d'apprécier la part de subjectivité qui est entrée dans la rédaction du présent chapitre et de ne pas sous-estimer les divergences de conception actuelles, nous indiquons dans le [Tableau 1](#) comment les trois principaux ouvrages encyclopédiques actuels envisagent le groupe des dermatoses neutrophiliques. On voit que ces ouvrages classent de façon très diverse les principales dermatoses neutrophiliques.

### ■ Aspects cliniques

Regrouper en un seul chapitre des dermatoses de cause inconnue, dont le seul point commun est une infiltration aseptique de la peau par des polynucléaires neutrophiles, laisse donc la place à une interprétation personnelle et subjective. Nous avons choisi d'inclure dans ce groupe des maladies pouvant s'associer entre elles et partageant la même dimension systémique : existence de localisations viscérales neutrophiliques et association à des maladies générales communes. Il s'agit des dermatoses neutrophiliques « stricto sensu ».

### Dermatoses neutrophiliques superficielles, pustuleuses et pustulobulleuses

#### Aspects élémentaires

Les pustules des dermatoses neutrophiliques sont des pustules plates, non folliculaires. Leur taille est variable, de 1 mm à 1 cm ou plus. Lorsqu'elles sont de petite taille, elles sont en général groupées de façon annulaire, arciforme. Elles sont en général situées sur une base inflammatoire, voire une vaste plaque érythémateuse. Certaines se rompent et se dessèchent, leur contenu formant une croûte transitoire pendant leur cicatrisation. Si elles sont associées à des lésions plus profondes, elles ne cicatrisent pas mais se creusent et s'élargissent ; elles auront alors constitué le début de lésions ulcérées.

Le contenu des pustules est louche, purulent, en imposant pour une infection. Au cours des dermatoses neutrophiliques, on peut aussi rencontrer des bulles flasques ou plus rarement tendues, claires ou à contenu louche ou hémorragique. Tout comme les pustules, elles siègent en général sur une base inflammatoire, infiltrée ou non.



**Figure 1.** Pustulose sous-cornée : pustule à hypopion.

## Dermatoses neutrophiliques pustuleuses

### Pustulose sous-cornée de Sneddon et Wilkinson

La pustulose sous-cornée décrite en 1956 par Ian Sneddon et Darrell Wilkinson a soulevé beaucoup d'intéressants problèmes nosologiques [6]. Avant la découverte de l'immunofluorescence, elle était difficile à distinguer de la dermatite herpétiforme. Son autonomie par rapport aux psoriasis pustuleux a ensuite été discutée [7]. La description des pustuloses à immunoglobulines (Ig) A intraépidermiques [8], ou pemphigus à IgA, interroge également sur la nosologie des pustuloses sous-cornées. La pustulose sous-cornée est rare. Elle atteint préférentiellement la femme entre 40 et 60 ans, mais peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant. Les pustules de 0,2 à 1 cm de diamètre sont flasques. Si elles sont de grande taille, elles présentent de façon caractéristique un hypopion, niveau de pus surmonté d'un liquide clair (Fig. 1). En quelques jours les pustules s'assèchent et laissent place à une squame ou une croûte mélicérique. Le regroupement des pustules forme des plaques annulaires ou polycycliques à contours serpigneux et à extension centrifuge. Les lésions intéressent essentiellement le tronc, les alentours des plis inguinaux et axillaires, la région sous-mammaire et les zones de flexion des membres.

L'évolution est chronique se faisant par poussées durant en moyenne quelques semaines, entrecoupées de rémissions durant plusieurs mois. Il n'y a habituellement ni prurit ni signe général.

### Pemphigus à IgA

Il peut être défini comme une maladie vésiculopustuleuse caractérisée par des pustules intraépidermiques et des dépôts interkératinocytaires d'IgA en immunofluorescence directe. Ce terme de pemphigus à IgA regroupe des dermatoses ayant reçu de multiples appellations [8] et rend compte de façon simple des sous-types individualisés en fonction de la localisation des pustules et des dépôts d'IgA dans l'épiderme [9]. La maladie, dont plus de 70 observations ont été publiées, atteint aussi bien les hommes que les femmes. Le tableau clinique est superposable à celui de la pustulose sous-cornée avec parfois des lésions se rapprochant d'un pemphigus superficiel ou herpétiforme.

### Autres pustuloses

Des pustules de grande taille, reposant sur une base inflammatoire, peuvent représenter des formes abortives, ou des formes de début, de pyoderma gangrenosum, souvent chez des patients souffrant de colites inflammatoires [10, 11].



**Figure 2.** Dermatose neutrophilique de la face dorsale des mains (collection docteur E. Bégon).

Des pustules isolées ou surmontant des plaques inflammatoires s'observent au cours du syndrome de Sweet [12], de l'hydradénite ecchrine neutrophilique. L'aspect clinique n'est pas différent de celui d'un pyoderma gangrenosum pustuleux.

Certaines pustuloses isolées, souvent regroupées sous le terme de vasculite pustuleuse, peuvent se voir lors d'un syndrome de dérivation jéuno-iléal, de la maladie de Behçet [13] ou au cours d'hémopathies myéloïdes [14, 15].

Sous le même terme de vasculite pustuleuse, certains auteurs ont voulu individualiser une forme particulière de dermatose neutrophilique localisée à la face dorsale des mains (Fig. 2) [16] ; 52 cas ont été rapportés. Il s'agit surtout de femmes dont la dermatose localisée débute souvent par de volumineuses pustules laissant place à une ulcération superficielle, reposant sur une plaque érythémateuse inflammatoire. On considère aujourd'hui qu'il s'agit d'une variante de syndrome de Sweet ou bien une forme atypique de pyoderma gangrenosum, localisée au dos des mains [17].

Lorsque les pustules siègent sur la muqueuse buccale, avec ou sans lésions cutanées, elles définissent la pyodermatite-pyostomatite qui s'associe fréquemment aux colites inflammatoires. Les pustules plates et les érosions superficielles siègent sur les gencives, les lèvres et la face interne des joues [18].

### Dermatoses neutrophiliques bulleuses

Certaines poussées aiguës de pustulose sous-cornée comportent des bulles claires, flasques ou tendues.

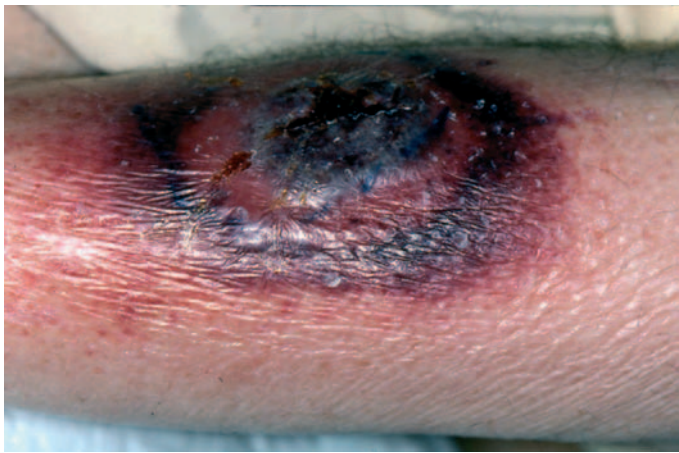
Les formes bulleuses du pyoderma gangrenosum et du syndrome de Sweet ont été décrites séparément, mais elles correspondent en fait à une même forme de dermatose neutrophilique atypique souvent associée aux hémopathies myéloïdes [2]. Il s'agit de bulles de grande taille à contenu souvent hémorragique reposant sur une base inflammatoire, en nombre limité, siégeant plus souvent aux membres (Fig. 3). Elles s'érodent et laissent place à une ulcération superficielle d'extension centrifuge.

## Dermatoses neutrophiliques en plaques

### Aspects élémentaires

Les plaques de dermatoses neutrophiliques sont d'un rouge intense. Au niveau du visage, du tronc et des membres supérieurs, elles sont bien limitées, avec parfois une bordure plus élevée que le centre. Mais souvent le relief en est irrégulier, les élevures se répartissant de façon variable au sein de la plaque. Aux membres inférieurs, elles apparaissent moins bien limitées, en dôme.





**Figure 3.** Syndrome de Sweet bulleux et hémorragique au cours d'un syndrome myélodysplasique traité par *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF).



**Figure 4.** Syndrome de Sweet typique : plaques annulaires dont le centre est affaissé réalisant des images en pseudococcardes.

### Dermatoses neutrophiliques en plaques

#### Dermatose aiguë fébrile neutrophilique, ou syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet est l'entité centrale du groupe des dermatoses neutrophiliques. Elle est aussi la plus fréquente et son incidence est évaluée à trois cas par an par million d'individus. Dans sa forme typique, elle se voit chez la femme d'âge moyen et est précédée de 1 à 3 semaines par un syndrome pseudogrippal, ou des signes évoquant une infection otorhino-laryngologique (ORL). Les signes cutanés apparaissent brutalement en même temps qu'un état fébrile pouvant aller jusqu'à 40 °C. Il s'agit de papules puis de plaques érythémateuses bien limitées à surface mamelonnée, au relief comparé à une chaîne de montagnes. Les « sommets » sont parfois pseudovésiculeux.

Les plaques, sensibles ou douloureuses, sont de taille variable (quelques millimètres à 10-20 cm), en nombre limité ou multiples en général asymétriques. Elles siègent préférentiellement au visage, au cou, à la face postéroexterne des bras, à la face dorsale des mains [19]. Aux membres inférieurs, il s'agit de nodules dermohypodermiques. Lors de l'évolution, les plaques d'extension centrifuge s'affaissent en leur centre donnant des aspects annulaires en « pseudococcardes » (Fig. 4). L'atteinte des muqueuses buccale ou génitale est rare, se traduisant par des lésions aphtoïdes ou des ulcérations. Un syndrome inflammatoire constant accompagne cette dermatose. Il se traduit par une accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation de la protéine C réactive. La numération-formule sanguine (NFS) montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, inconstante, mais qui fait partie de la définition initiale du

**Tableau 2.**

Caractéristiques des syndromes de Sweet au cours des hémopathies myéloïdes.

Homme = femme
Absence de prodromes
Lésions cutanées atypiques
• bulleuses, nécrotiques
• panniculite
• « cellulite-like »
Atteinte muqueuse
Anomalies biologiques
• anémie
• macrocytose isolée
• absence d'hyperleucocytose
• leucopénie
• thrombopénie
Localisations neutrophiliques extracutanées
Récidives fréquentes



**Figure 5.** Placard infiltré et nécrotique de l'hémiface au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique.

syndrome. Une élévation transitoire et modérée des phosphatases alcalines, des enzymes hépatiques, une protéinurie également transitoire peuvent se voir [20-22]. L'éruption dure 4 à 5 semaines et la guérison spontanée s'observe en 5 à 6 semaines. Ce tableau typique caractérise les formes idiopathiques, les plus fréquentes du syndrome de Sweet.

Les formes associées à une hémopathie maligne peuvent être moins typiques et cette atypie (Tableau 2) doit conduire à proposer un myélogramme [23, 24]. On ne trouve pas ici la prépondérance féminine. Les lésions peuvent être cliniquement inhabituelles, bulleuses, nécrotiques, ulcérées, proches d'un pyoderme gangrenosum. Elles peuvent se traduire par des placards érysipélateux à surface nécrotique, fréquemment localisés au visage où ils simulent une cellulite infectieuse (Fig. 5) [25].

#### Hidradénite ecchrine neutrophilique

Cette dermatose décrite en 1982 survient dans la très grande majorité des cas lors d'une leucémie aiguë myéloïde [26, 27]. Elle apparaît surtout en période d'aplasie après une chimiothérapie comportant des anthracyclines et cytarabines. Plus rarement, elle révèle une leucémie [28] ou accompagne sa rechute [29]. L'aspect clinique est proche de celui d'un syndrome de Sweet. L'éruption fébrile est faite de plaques bien limitées, surélevées, rouges ou violacées, douloureuses, siégeant au visage où elles peuvent simuler une cellulite infectieuse, ou aux membres supérieurs. L'éruption régresse spontanément en quelques jours ou semaines. Dans peu de cas elle récidive malgré la poursuite des mêmes chimiothérapies.

Il existe une forme infantile d'hidradénite ecchrine neutrophilique, particulière parce qu'elle se limite aux paumes et surtout





**Figure 6.** Erythema elevatum diutinum : papules érythématoviolacées d'un coude.

aux plantes, où elle réalise une sorte d'érythème noueux plantaire. Cette forme est idiopathique, ne s'accompagnant jamais d'hémopathie.

### Erythema elevatum diutinum

Cette dermatose rare est le plus souvent définie comme une forme chronique de vasculite cutanée. L'EED survient à tout âge, mais est plus fréquent chez l'adulte de plus de 50 ans, sans prédominance de sexe [30, 31]. Il se caractérise par l'apparition brutale, parfois dans un contexte fébrile, de papules et plaques rouges ou violacées siégeant symétriquement sur les faces d'extension des articulations (mains, pieds, coudes, genoux) (Fig. 6). La détection d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles de classe IgA semble être un marqueur intéressant du diagnostic [32]. L'évolution est chronique, les lésions pouvant subir des poussées inflammatoires prenant avec le temps une couleur brune ou jaunâtre traduisant une xanthomisation. Les EED chroniques prennent ainsi l'aspect de tumeurs bénignes, xanthomes ou tumeurs fibreuses, dont le diagnostic est posé par l'histopathologie.

### Pyoderma gangrenosum végétant, ou granulomateux

Il représente une forme clinique du pyoderma, individualisée en 1988 [33]. Il s'agit d'une plaque solitaire siégeant plus souvent au tronc qu'aux membres inférieurs, mesurant plusieurs centimètres. Sa surface végétante, creusée de pertuis, s'ulcère lentement et uniquement de façon superficielle.

L'évolution est chronique, lentement progressive.

## Dermatoses neutrophiliques profondes

### Aspects élémentaires

Les dermatoses neutrophiliques profondes sont particulièrement polymorphes, du fait de la variété des destructions tissulaires entraînées par l'infiltration à polynucléaires.

On trouve sans localisation préférentielle : des nouures ou des nodules, sans tendance à la fistulisation ; des abcès débutant sous forme de nodules inflammatoires puis rompant l'épiderme pour laisser s'échapper un liquide purulent, des pertes de substance dont la profondeur et l'extension en surface peuvent être considérables. Les ulcérations sont évocatrices de dermatoses neutrophiliques lorsqu'elles surviennent au sein d'une plaque inflammatoire, dont la périphérie ou le sommet peuvent comporter des lésions pustulobulleuses. Leur aspect lui-même est évocateur lorsque la perte de substance est bordée d'un bourrelet surélevé d'extension centrifuge.

### Dermatoses neutrophiliques profondes

#### Pyoderma gangrenosum

Décrit en 1930 par Brunsting, Goeckerman et O'Leary [34], le pyoderma gangrenosum est une des plus dramatiquement



**Figure 7.** Pyoderma gangrenosum : ulcération bordée de clapiers purulents.

spectaculaires des maladies de la peau. Son incidence exacte n'est pas connue. Elle est estimée à deux cas par an par million de personnes [35]. C'est une maladie de l'adulte survenant autour de 45 ans, plus souvent chez la femme [11]. Débutant par une pustule ou un nodule, l'ulcération détermine une perte de substance extensive centrifuge (phagédénique) s'accroissant de façon serpentineuse.

L'ulcération du pyoderma gangrenosum est limitée par un bourrelet bleu violacé, à surface parfois décollée. Les bords sont circulaires, inflammatoires, creusés dans leur partie interne de pertuis purulents (Fig. 7). L'ulcération est entourée d'un halo érythémateux. Les ulcérations, uniques ou multiples, siègent préférentiellement sur les membres inférieurs (75 à 80 %) et le tronc, moins souvent au cou, aux membres supérieurs ou aux organes génitaux externes. La variété de pyoderma gangrenosum céphalique appelée « pyoderma malin » se différencie par son apparition chez des patients plus jeunes, l'absence d'érythème inflammatoire périulcéreux et d'infiltration du bord de l'ulcère. Le pyoderma périostomal survient sur le versant cutané de la stomie chez les patients opérés pour une maladie inflammatoire chronique intestinale [36]. Il est l'illustration du phénomène de pathergie fréquemment rencontré dans cette maladie [37].

L'état général des patients est variable, bien conservé ou altéré, accompagné de fièvre. Aucun signe biologique spécifique ne caractérise l'affection. Après la guérison, il persiste une cicatrice cribriforme. L'évolution est chronique, par poussées intermittentes dont le nombre est variable (uniques ou multiples, imposant alors un traitement au long cours). Dans la forme typique, une rémission complète est obtenue en moyenne en moins de 1 an [37].

### Panniculites neutrophiliques

Elles ont été individualisées en 1997 [38]. Il s'agit de nodules inflammatoires douloureux en nombre variable, de siège ubiquitaire. Ils ressemblent à un érythème noueux lorsqu'ils siègent aux membres inférieurs [39]. Ces panniculites sont proches des localisations hypodermiques du syndrome de Sweet, connues depuis sa description initiale.

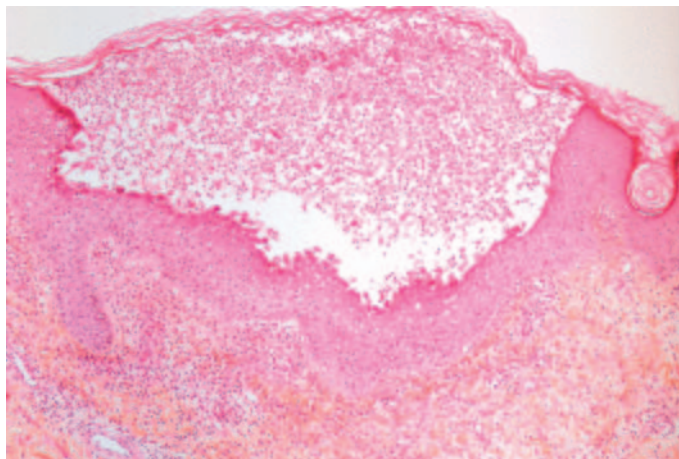
### Abcès aseptiques

De description récente, ils se présentent comme des nodules ou des placards sous-cutanés inflammatoires ou des collections fluctuantes pseudotumorales qui s'abcèdent, se fistulisent avec écoulement d'un pus stérile.

Ils surviennent chez des patients fébriles et peuvent s'associer à des abcès systémiques de localisations diverses, parfois dans le contexte d'une maladie inflammatoire digestive [40-43].

## ■ Aspects histologiques

L'infiltration par les polynucléaires neutrophiles est le dénominateur commun des dermatoses neutrophiliques. Les



**Figure 8.** Pustulose sous-cornée : pustule sous-cornée uniloculaire (hématoxyline-éosine  $\times 100$ ).

aspects cliniques variés de ces dermatoses s'expliquent par la localisation de l'infiltrat au niveau des différentes couches de la peau et par l'intensité des destructions tissulaires qui résultent de la libération par les polynucléaires de nombreuses substances réactives.

## Cibles de l'infiltration neutrophilique

Les différents compartiments de la peau peuvent être, de manière isolée ou associée, la cible de l'infiltration neutrophilique :

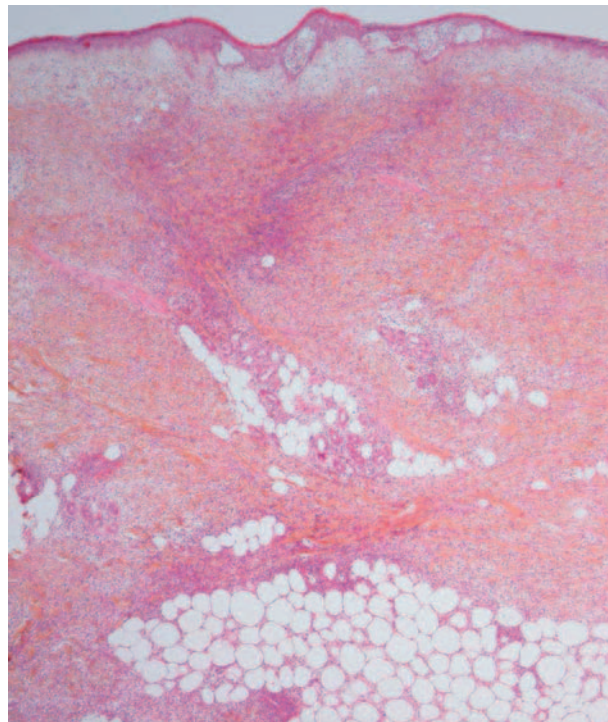
- l'épiderme dans les dermatoses neutrophiliques pustuleuses et bulleuses ;
- le derme dans les dermatoses neutrophiliques en plaques, avec un tropisme électif pour les glandes sudorales dans l'hydradénite ecchrine neutrophilique, une atteinte vasculaire dans l'EED, un tropisme pileux dans le pyoderma gangrenosum ;
- l'hypoderme et le tissu « sous-cutané » dans les panniculites neutrophiliques et les abcès.

## Pustules

Dans la maladie de Sneddon et Wilkinson, la pustule est uniloculaire, sous-cornée, posée sur un épiderme intact. Une acantholyse à la base de la pustule est possible. Le derme est peu inflammatoire (Fig. 8).

Au cours des pemphigus à IgA, différents aspects ont été rapportés. Il peut s'agir d'une pustule sous-cornée avec ou sans acantholyse, d'une pustule intraépidermique située en plein corps muqueux, là aussi avec ou sans acantholyse. L'infiltrat dermique est ici assez intense avec parfois la formation de microabcès papillaires et décollement sous-épidermique à la façon d'une dermatite herpétiforme. Le diagnostic repose sur l'immunofluorescence directe qui montre des dépôts interkératinocytaires en IgA [8]. Ils sont localisés aux couches superficielles de l'épiderme (type pustulose sous-cornée) ou intéressent l'ensemble de l'épiderme (type pustulose intraépidermique). Des dépôts intercellulaires d'IgG ou de C3 sont rarement associés. Des anticorps circulants sont trouvés dans 50 % des cas. Les antigènes jusqu'à présent reconnus par les IgA sont le plus souvent la desmocolline 1 (en particulier dans la forme pustulose sous-cornée) et plus rarement la desmoglérine 1 et la desmoglérine 3, antigènes également reconnus dans les pemphigus classiques, à IgG [44].

Dans les formes pustuleuses du syndrome de Sweet et du pyoderma gangrenosum, la cible de l'infiltration neutrophilique est le derme superficiel. L'infiltrat bien circonscrit réalise un nodule dermique fréquemment centré par un follicule pileux, en particulier au cours du pyoderma gangrenosum. Parfois, l'infiltrat est accompagné d'altérations vasculaires avec nécrose fibrinoïde des parois capillaires, conduisant au diagnostic de vasculite pustuleuse. Ces altérations vasculaires sont en réalité



**Figure 9.** Syndrome de Sweet : infiltrat neutrophilique de l'ensemble du derme et de la partie superficielle de l'hypoderme (hématoxyline-éosine  $\times 40$ ).

secondaires à l'infiltration neutrophilique et non pas primitives [45, 46]. L'épiderme peut être intact ou siège d'une exocytose de polynucléaires neutrophiles. Celle-ci, lorsqu'elle est intense, est responsable d'une dissociation du corps muqueux allant jusqu'à la formation d'une cavité intraépidermique.

Dans les atteintes muqueuses, la pustule est épidermique, multiloculaire, comparable à celle d'un psoriasis pustuleux.

## Bulles

Le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum bulleux sont caractérisés par un vaste décollement bulleux sous- et intraépidermique résultant d'une destruction de l'épiderme par les polynucléaires neutrophiles. Le derme est le siège d'un dense infiltrat neutrophilique.

## Dermatoses neutrophiliques en plaques

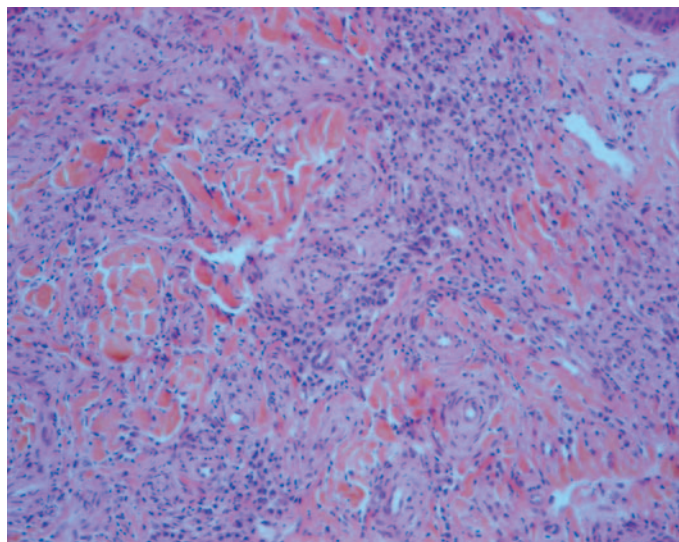
### Syndrome de Sweet

L'infiltrat neutrophilique est disposé en bande au sein du derme superficiel, en nodules et en coulées dans le derme profond (Fig. 9). Il est plus rarement massif. Il est séparé de l'épiderme par un œdème qui peut être intense. Des lymphocytes, des histiocytes, des macrophages sont associés aux neutrophiles de façon variable selon la durée d'évolution des lésions [47]. Il n'y a pas de vascularite, ou, si elle existe, elle est considérée comme secondaire à l'infiltration neutrophilique [46]. Les polynucléaires sont intacts ou fragmentés. Dans les syndromes de Sweet survenant au cours des hémopathies myéloïdes, ces polynucléaires normaux peuvent être associés à des formes myéloïdes jeunes, plus immatures, soulevant des difficultés diagnostiques, encore non résolues, avec les localisations spécifiques des leucémies [48]. Pour certains, l'afflux massif de polynucléaires neutrophiles dans la peau peut s'accompagner de cellules immatures sans que ce phénomène traduise la présence d'une hémopathie myéloïde sous-jacente [49].

### Hidradénite ecchrine neutrophilique

Elle est définie par une localisation exclusive de l'infiltrat neutrophilique autour des pelotons sudoraux. Une nécrose des cellules épithéliales des glandes sudorales, une syringométoplasie malpighienne peuvent se voir.





**Figure 10.** Erythema elevatum diutinum : fibrose périvasculaire et infiltrat polymorphe (hématoxyline-éosine × 200).

### Erythema elevatum diutinum

Les aspects histologiques sont polymorphes, dépendant de l'ancienneté des lésions biopsiées [50]. Au stade initial, il s'agit d'une vascularite. Puis, l'infiltrat dermique s'enrichit en lymphocytes et surtout en histiocytes avec l'apparition assez précoce d'une fibrose qui s'organise de façon concentrique autour des parois vasculaires (Fig. 10). L'infiltrat peut, dans certaines lésions tardives, être majoritairement composé d'histiocytes spumeux responsables de la couleur jaunâtre des lésions. Enfin, dans les lésions très anciennes, la fibrose, ponctuée de rares polynucléaires neutrophiles, intéresse l'ensemble du derme, rendant le diagnostic histologique difficile en l'absence de confrontation clinique.

## Dermatoses neutrophiliques profondes

### Pyoderma gangrenosum

L'apport de l'histologie consiste ici surtout à éliminer des infections, d'autres dermatoses inflammatoires (vascularites thrombosantes) ou tumorales (carcinomes, lymphomes) [51]. L'infiltration neutrophilique est massive, dermohypodermique associée à une destruction tissulaire majeure, à des suffusions hémorragiques et nécrotiques. Les colorations histochemiques systématiques (acide périodique Schiff [PAS], Grocott, Ziehl) sont négatives. La culture de fragments biopsiques est néanmoins nécessaire pour exclure un processus infectieux. Dans la forme granulomateuse superficielle, il est encore plus difficile d'éliminer une mycobactériose typique ou atypique ou une

mycose profonde. L'infiltrat dermique est constitué de macrophages, d'histiocytes épithélioïdes, plurinucléés groupés autour d'un foyer de nécrose ponctuée de neutrophiles. Les mises en cultures sont, là aussi, indispensables.

### Panniculites neutrophiliques

L'atteinte exclusive de l'hypoderme caractérisant les panniculites neutrophiliques est septale ou plus souvent lobulaire, sans vascularite, sans adiponécrose.

### Abscès aseptiques

Ils n'ont pas de description histologique précise. Des polynucléaires neutrophiles intacts plutôt qu'altérés, l'absence de nécrose suppurée, la négativité des colorations histochemiques sont des arguments bien fragiles pour éliminer un abcès septique. Les cultures tissulaires sont nécessaires.

## ■ Localisations extracutanées des dermatoses neutrophiliques

Les localisations extracutanées des dermatoses neutrophiliques sont probablement fréquentes. Leur diagnostic est de difficulté variable, en général facilité par l'existence et la reconnaissance des lésions cutanées. Pour cet ensemble de syndromes multisystémiques, nous proposons le terme de « maladie neutrophilique » [4].

Elles sont surtout observées au cours du syndrome de Sweet ou du pyoderma gangrenosum, plus rarement au cours de l'EED ou de la pustulose sous-cornée (Tableau 3).

### Signes généraux

Fièvre, altération de l'état général, arthralgies, myalgies sont les signes généraux fréquents du syndrome de Sweet. Ils peuvent aussi accompagner une hidradénite ecchrine neutrophilique, une poussée d'EED ou un pyoderma gangrenosum.

### Atteintes articulaires

Ce sont les manifestations systémiques les plus fréquentes [52]. Il convient de les différencier des manifestations articulaires en rapport avec une maladie rhumatismale autonome associée. Différents tableaux cliniques sont observés :

- une polyarthrite chronique, séronégative, destructrice, axiale et/ou périphérique, essentiellement au cours du pyoderma gangrenosum [53] ;
- une polyarthrite séronégative, non destructrice qui évolue parallèlement aux poussées cutanées. Elle est symétrique ou non, atteint les petites et grosses articulations des membres avec un liquide synovial riche en neutrophiles. Cette polyarthrite peut se voir au cours du syndrome de Sweet, du pyoderma gangrenosum, de l'EED et rarement de la pustulose sous-cornée [54-56] ;

**Tableau 3.**  
Localisations neutrophiliques extracutanées.

	Articulations	Poumons	Os	SNC	Œil	Viscères intra-abdominaux	Muscles, cœur, etc.
DN	PG, SS, EED, PSC	SS, PG, EED, abcès	SS, PG, abcès	SS, abcès	SS, PG, EED	SS, PG, PSC, abcès	SS, PG, EED, abcès
Type	Arthralgies Polyarthrite séronégative non destructrice Monoarthrite aseptique	Infiltrats uni- ou bilatéraux Abcès Épanchements pleuraux	Ostéomyélite aseptique chronique multifocale et récidivante Ostéite	Méningite Encéphalite Abcès	Épisclérite Conjonctivite Uvéite Kératite ulcéraire périphérique	Abcès : foie, rate, ganglions, pancréas, intestins	Myalgies Myosites Abcès
MA	Maladie de Crohn	Hémopathies myéloïdes	Hémopathies myéloïdes	Hémopathies myéloïdes		Maladie de Crohn	Hémopathies myéloïdes

DN : dermatose neutrophilique ; EED : erythema elevatum diutinum ; PG : pyoderma gangrenosum ; PSC : pustulose sous-cornée ; MA : maladie associée la plus fréquente ; SNC : système nerveux central ; SS : syndrome de Sweet.



- une monoarthrite aseptique chez des patients ayant le plus souvent un pyoderma gangrenosum associé à une colite inflammatoire [57].

### Atteintes pulmonaires

L'atteinte pulmonaire figure parmi les plus fréquentes et les mieux étudiées des expressions de l'infiltration neutrophilique systémique. Près de 50 cas ont été à ce jour rapportés. Le tableau dermatologique est celui d'un syndrome de Sweet, parfois atypique, bulleux et nécrotique, d'un pyoderma gangrenosum typique ou associé à un syndrome de Sweet, à une pustulose sous-cornée ou à une dermatose neutrophilique complexe [58-65]. Chez deux patients, l'atteinte pulmonaire est décrite au cours d'un EED [66]. Dans trois cas, elle est isolée sans atteinte cutanée, survenant dans le contexte d'une maladie de Crohn et d'un syndrome myélodysplasique [40, 67]. Dans plus de la moitié des cas, l'atteinte pulmonaire est contemporaine de la dermatose. Les patients sont fébriles, souffrant d'une toux, d'une dyspnée, de douleurs thoraciques. Les radiographies pulmonaires montrent des infiltrats interstitiels uni- ou bilatéraux, des opacités segmentaires ou lobaires parfois multiples, parfois excavées. Un épanchement pleural peut accompagner l'atteinte parenchymateuse. L'étude du liquide de lavage alvéolaire montre de nombreux neutrophiles, sans germes. La biopsie pulmonaire, lorsqu'elle est faite, montre des exsudats purulents intra-alvéolaires ou des signes de bronchiolite oblitérante. Les cultures répétées (peau, sang, tissu pulmonaire, liquide alvéolaire) sont stériles. Les dermatoses neutrophiliques avec atteinte pulmonaire sont souvent associées à une hémopathie myéloïde. Près d'un tiers des cas rapportés sont des syndromes de Sweet avec syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif chronique ou leucémie aiguë myéloïde. Le traitement repose sur la corticothérapie générale. La réponse est spectaculaire. Les récurrences sont toutefois fréquentes et le pronostic réservé dans le contexte des hémopathies malignes.

### Atteintes osseuses

Il s'agit d'ostéites ou ostéomyélites aseptiques qui sont plus souvent observées chez des enfants ayant un syndrome de Sweet ou un pyoderma gangrenosum, parfois des abcès aseptiques [68-72]. Les patients sont fébriles, souffrant de douleurs osseuses avec impotence fonctionnelle. Radiographies osseuses et scintigraphie précisent le type d'atteinte qui est souvent une ostéomyélite multifocale chronique et récidivante. Les cultures de tissu osseux sont stériles et la corticothérapie générale remarquablement efficace. Dans sept des 13 cas rapportés, il existe une maladie associée, une hémopathie myéloïde (cinq cas), une maladie de Crohn (deux cas), une artérite de Takayasu (un cas).

### Atteintes du système nerveux central

Elles sont rares, s'exprimant essentiellement sous la forme de méningites aseptiques, plus rarement d'abcès cérébraux [40, 73].

**Tableau 4.**  
Maladies associées aux dermatoses neutrophiliques.

Hémopathies	Maladies digestives	Maladies articulaires	Vascularites systémiques	Infections	Médicaments
Gammapathies monoclonales IgA : PG, EED, PSC, PIgA	RCH, maladie de Crohn : PG, abcès, SS, EED, PSC	PR, spondylarthropathies : PG, SS, EED, PSC, panniculites	Maladie de Behçet : SS  Takayasu : PG  PCA : SS, EED	VIH : EED, PIgA, SS	Antibiotiques, oestroprogestatifs : SS  ATRA : SS  G-CSF : SS, HEN, PG  Imatinib : SS, HEN
LAM, SMD, SMP : SS, HEN, PG, EED, panniculites					

RCH : rectocolite hémorragique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ATRA : acide rétinoïque tout-trans ; EED : erythema elevatum diutinum ; HEN : hidradénite ecchrine neutrophilique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; PCA : polychondrite chronique atrophiant ; PG : pyoderma gangrenosum ; PIgA : pemphigus à immunoglobulines A ; PSC : pustulose sous-cornée ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; SS : syndrome de Sweet ; G-CSF : *granulocyte-colony stimulating factor*.

Dans une étude récente, des auteurs japonais ont recensé 42 cas d'atteinte neurologique au cours du syndrome de Sweet qu'ils dénomment le « neuro-Sweet » [74]. Il s'agit d'adultes ayant une méningite ou une encéphalite. Toutes les régions du système nerveux peuvent être touchées. Les études *human leukocyte antigen* (HLA) faites au cours du « neuro-Sweet » semblent indiquer une association fréquente avec les haplotypes B54 et CW1. Les corticoïdes sont ici aussi efficaces.

### Atteintes viscérales intra-abdominales

Des abcès neutrophiliques aseptiques peuvent atteindre le foie, la rate, les ganglions profonds, le pancréas, l'appareil digestif, souvent de manière plurifocale [40, 75-78]. Ils s'observent au cours des différents types de dermatoses neutrophiliques et peuvent précéder l'atteinte cutanée de plusieurs mois à années. Une maladie de Crohn est souvent associée. Les localisations digestives sont d'expression brutale imposant souvent une intervention chirurgicale. Parfois ces abcès surviennent en l'absence de toute lésion cutanée et leur diagnostic est alors plus difficile [79].

### Autres atteintes

De très nombreux organes peuvent être la cible de l'infiltration neutrophilique, comme les muscles, le cœur, les gros vaisseaux [80-82]. Des atteintes oculaires variées peuvent se voir au cours du syndrome de Sweet, du pyoderma gangrenosum ou de l'EED : de façon non spécifique, une épisclérite qui est fréquente [83], une uvéite. La kératite ulcéraire périphérique est une localisation neutrophilique oculaire [84, 85]. On peut enfin signaler les troubles de la fonction rénale au cours du syndrome de Sweet et de l'EED, caractérisés par une protéinurie, une hématurie, beaucoup plus rarement par une glomérulonéphrite ou une insuffisance rénale [86, 87].

Les localisations de la maladie neutrophilique sont donc diverses. Tous les organes sont potentiellement concernés. Ces atteintes sont sévères, leur gravité dépendant de l'organe atteint, du retard au diagnostic et de l'existence d'une hémopathie maligne associée. Toutes les formes de dermatose neutrophilique peuvent s'accompagner d'une atteinte viscérale indiquant qu'il s'agit bien d'une maladie systémique dont l'expression cutanée est prédominante [4].

## ■ Maladies associées aux dermatoses neutrophiliques

Trois groupes principaux de maladies sont associés aux dermatoses neutrophiliques avec une proportion variable selon le type de dermatose (Tableau 4) et probablement selon le recrutement des auteurs de publications.

## Maladies hématologiques

### Hémopathies myéloïdes

Les deux premières observations de leucémies chez des patientes atteintes de syndrome de Sweet ont été rapportées en 1973 [87]. Elles se voient aussi au cours de l'hidradénite eccrine neutrophilique, du pyoderma gangrenosum, de l'EED, des panniculites neutrophiliques, ou bien au cours de dermatoses complexes et inclassables [88-92]. Il s'agit des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (surtout les LAM de types 4 et 5), des syndromes myéloprolifératifs chroniques (surtout la maladie de Vaquez et la leucémie myéloïde chronique), et des syndromes myélodysplasiques [19, 93-95]. Dermatose et LAM sont en général de diagnostic simultané. Lors des hidradénites eccrines neutrophiliques, la dermatose apparaît lors de l'introduction de la chimiothérapie, au moment de la période d'aplasie. L'hémopathie peut être connue tandis qu'apparaît la dermatose, faisant alors craindre une rechute ou une transformation leucémique d'un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique. Plus rarement, la dermatose précède de plusieurs mois l'apparition de l'hémopathie. Quelle que soit sa date d'apparition, la survenue d'une dermatose neutrophilique est un facteur de mauvais pronostic [96].

### Dysglobulinémies

Elles sont principalement de type IgA, le plus souvent de signification indéterminée. Plus rarement il s'agit de myélomes et plus rarement encore de lymphomes B. Les dysglobulinémies se voient préférentiellement au cours du pyoderma gangrenosum, de la pustulose sous-cornée, du pemphigus à IgA et de l'EED [11, 30, 97-101]. Elles sont plus rares au cours du syndrome de Sweet. Leur découverte peut être antérieure, concomitante ou postérieure au diagnostic de la dermatose avec parfois des délais très prolongés.

## Maladies digestives

Le pyoderma gangrenosum est associé à une maladie de Crohn ou à une rectocolite hémorragique dans 14 à 36 % des cas [102-104]. La présentation clinique peut être la forme ulcéreuse classique du pyoderma ou bien sa forme pustuleuse. Les poussées cutanées et digestives ne sont pas nécessairement concomitantes et l'apparition du pyoderma ne coïncide pas toujours avec une exacerbation de la maladie digestive. Il ne semble pas exister de parallélisme entre la gravité de l'atteinte intestinale et celle de la maladie cutanée. Le syndrome de Sweet et l'EED sont plus rarement associés à la maladie de Crohn [105-107].

## Maladies rhumatismales

La polyarthrite rhumatoïde peut être associée à toutes les formes de dermatose neutrophilique, mais elle est plus fréquente au cours du pyoderma gangrenosum [108-114].

## Autres maladies associées

De très nombreuses affections ont été décrites au cours des dermatoses neutrophiliques : nombre de ces associations sont considérées comme fortuites. Les vascularites systémiques, comme la maladie de Behçet, l'artérite de Takayasu, la poly-chondrite atrophiant semblent toutefois trop fréquemment rapportées pour qu'il s'agisse d'une simple coïncidence [115-119]. Les tumeurs solides, carcinomes des organes génitaux externes, du sein, du tractus digestif sont à rechercher au cours des syndromes de Sweet [120, 121].

## Dermatoses neutrophiliques et infections

Quelques cas de syndrome de Sweet sont décrits en association avec des maladies infectieuses [122]. Surtout, l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) semble être associée de façon significative à l'EED [123, 124].

## Dermatoses neutrophiliques et médicaments

Certaines molécules qui induisent une prolifération (*granulocyte-colony stimulating factor* [G-CSF]) ou une différenciation (acide rétinoïque *tout-trans*) des polynucléaires neutrophiles sont à l'origine de dermatoses neutrophiliques dont la présentation clinique est volontiers atypique [125-130]. Leur mécanisme d'action permet de penser que ces molécules, en particulier le G-CSF, jouent un rôle dans la pathogénie des dermatoses neutrophiliques.

Récemment, l'imatinib, utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, agissant par inhibition de la fusion *BCR-ABL*, a été incriminé dans l'apparition de syndrome de Sweet ou d'hidradénite eccrine neutrophilique [131, 132]. Les cas rapportés sont aujourd'hui trop peu nombreux pour dire que cette molécule a un rôle dans la physiopathogénie des dermatoses neutrophiliques.

La responsabilité d'autres molécules (triméthoprim-sulfaméthoxazole, minocycline, œstrogénostatifs) dans l'apparition d'un syndrome de Sweet est clairement établie [133-135]. Il s'agit ici d'effets secondaires de médicaments n'ayant pas de rôle dans la physiopathogénie des dermatoses neutrophiliques.

## ■ Nosologie des dermatoses neutrophiliques

### Principales dermatoses neutrophiliques

Les principales dermatoses neutrophiliques que sont le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum, l'EED et la pustulose sous-cornée correspondent à des entités anatomocliniques précises pour lesquelles on a même proposé des critères diagnostiques (Tableaux 5,6) [35, 136]. L'étude de la littérature montre qu'un grand nombre de patients ont cependant une dermatose qui ne s'intègre dans aucun cadre précis et qu'il existe un continuum, un « spectre » des dermatoses neutrophiliques [137]. Un même malade peut en effet présenter simultanément ou successivement plusieurs types de lésions qui sont rattachés à plusieurs dermatoses neutrophiliques différentes. La plus caractéristique de ces formes de passage combine un aspect de syndrome de Sweet, mais atypique, à surface bulleuse et hémorragique et un pyoderma gangrenosum. Elle est particulièrement fréquente au cours des hémopathies myéloïdes [2, 138]. Les dermatoses associées aux colites inflammatoires ou à la polyarthrite rhumatoïde comportent le même polymorphisme lésionnel avec souvent la présence de pustules conduisant à les rattacher tantôt à un pyoderma gangrenosum, tantôt à un syndrome de Sweet [102, 139, 140]. On a aussi décrit des associations de pustulose sous-cornée et de pyoderma gangrenosum [141-143], d'EED et de pyoderma gangrenosum [144,

**Tableau 5.**  
Critères diagnostiques du syndrome de Sweet [136].

<b>Critères majeurs</b>	Apparition brutale de plaques ou de nodules érythémateux douloureux Infiltrat dermique avec prédominance de polynucléaires neutrophiles sans vascularite
<b>Critères mineurs</b>	Précession par une infection respiratoire ou gastro-intestinale ou association à une maladie inflammatoire ou à un cancer (hémopathie, tumeur solide) Fièvre supérieure à 38 °C et malaise général Anomalies biologiques au moment de l'éruption : VS > 20, CRP augmentée, leucocytose > 8 000/mm <sup>3</sup> dont > 70 % de neutrophiles (trois anomalies sur quatre sont nécessaires) Réponse à la corticothérapie générale

Diagnostic si deux critères majeurs et au moins deux critères mineurs. VS : vitesse de sédimentation ; CRP : *C reactive protein*.

**Tableau 6.**  
Critères diagnostiques du pyoderma gangrenosum [35].

<b>Critères majeurs</b>	Ulcération primitive stérile avec bords sous-minés typiques Exclusion des diagnostics différentiels
<b>Critères mineurs</b>	Histologie du bord montrant une infiltration dermique riche en neutrophiles avec ou sans signes de vascularite Maladie associée (entéropathie inflammatoire, polyarthrite, gammopathie monoclonale) Réponse à un traitement systémique immunosuppresseur et absence de réponse à un traitement local conventionnel d'ulcère

D'après von den Driesch, ces critères n'ont pas été validés. Le diagnostic nécessite deux critères majeurs et deux critères mineurs.

[145], de syndrome de Sweet et de pyoderma gangrenosum [146, 147] ou de syndrome de Sweet et d'EED [76]. Certains tableaux associant des pustules, des plaques, des ulcérations ne peuvent être décrits en utilisant la terminologie traditionnelle. Pour de tels tableaux, le terme de dermatose neutrophilique, au singulier et sans autre précision peut être proposé.

**Autres dermatoses à polynucléaires neutrophiles**

De nombreuses maladies de la peau comportent une infiltration quasi exclusive de neutrophiles sans cause infectieuse. On peut citer le psoriasis, notamment pustuleux, la dermatite herpétiforme, les acnés graves, les vascularites, l'érythème noueux. Ce sont pour la plupart d'entre elles des maladies purement cutanées de cause parfois établie. Elles ne partagent pas, à la différence des maladies précédemment décrites, les formes de passage, ni la dimension systémique qui implique d'une part l'association à des maladies générales et d'autre part la possibilité de localisations viscérales neutrophiliques dont l'importance est majeure pour la prise en charge des patients. Néanmoins, la délimitation du groupe des dermatoses neutrophiliques telle que nous l'indiquons ici peut être considérée comme provisoire et la frontière entre les dermatoses neutrophiliques « stricto sensu » et les maladies non incluses dans ce groupe n'est pas toujours claire. Une meilleure compréhension des mécanismes responsables de l'infiltration des polynucléaires neutrophiles conduira vraisemblablement dans l'avenir à réviser les cadres nosologiques essentiellement basés aujourd'hui sur la seule morphologie clinique et histologique.

**Pustuloses dites amicrobiennes**

Les acnés sévères ou acnés fulminans, certaines pustuloses palmoplantaires [148] ou les hidradénites suppurées peuvent s'associer à des manifestations ostéoarticulaires que les rhumatologues connaissent sous le nom de SAPHO (ou syndrome synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite). Ce « rhumatisme » associant arthrites purulentes aseptiques, pyoderma gangrenosum et acné nodulokystique grave illustre la frontière parfois floue entre les diverses expressions dermatologiques des dermatoses neutrophiliques [152, 153].

Au cours des connectivites, en particulier du lupus érythémateux, on peut observer une éruption pustuleuse dont la particularité est de siéger dans les grands plis [154]. Il s'agit de pustules spongiformes difficiles à différencier histologiquement d'un psoriasis pustuleux. Dans un cas récent, la pustulose cutanée était associée à des manifestations digestives neutrophiliques indiquant que ce type de pustulose est peut-être aussi à intégrer dans le groupe des dermatoses neutrophiliques [155].

**Dermatite rhumatoïde neutrophilique**

C'est une des nombreuses dermatoses décrites au cours de la polyarthrite rhumatoïde [156, 157]. Il s'agit de patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde habituellement sévère et séropositive. Elle est proche d'un syndrome de Sweet histologiquement mais s'en différencie cliniquement par la topographie des lésions papuleuses ou nodulaires localisées sur la face d'extension des articulations, l'absence de signes généraux, l'évolution spontanément régressive en quelques semaines. Cette dermatose est pour certains intégrée dans le groupe des dermatoses palissadiques, neutrophiliques et granulomateuses accompagnant la polyarthrite rhumatoïde [140].

**■ Physiopathogénie**

Les mécanismes qui déterminent l'infiltration de la peau et des organes profonds par des polynucléaires neutrophiles en l'absence de causes infectieuses ne sont pas établis. Les maladies inflammatoires neutrophiliques peuvent être classées en quatre groupes principaux : les vascularites par complexes immuns, les dermatoses à autoanticorps, les dermatoses médiées par la libération de médiateurs mastocytaires (urticaire neutrophilique) et les dermatoses médiées par les lymphocytes T [158]. Le rôle des complexes immuns peut être évoqué à l'origine de l'EED dont les poussées pourraient être déclenchées par des infections. Dans le pemphigus à IgA, l'action chimiotactique directe ou indirecte (complément-dépendante) des IgA sur les polynucléaires neutrophiles est l'hypothèse la plus vraisemblable. L'activation neutrophilique d'origine lymphocytaire T fournit aujourd'hui une approche séduisante pour comprendre le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum. La production, par les lymphocytes T, d'interleukine (IL) 8 (CXCL8), de chimiokines apparentées et de *tumor necrosis factor* (TNF) alpha, puissants chémoattractants pour les neutrophiles, pourrait être à l'origine de l'infiltration neutrophilique dans la peau [159-161]. Le rôle des facteurs de croissance hématopoïétiques comme le granulocyte-macrophage (GM)-CSF et surtout le G-CSF est aussi très vraisemblable, corroboré par de nombreuses observations de syndrome de Sweet et de pyoderma gangrenosum déclenchés par ces molécules [130]. Des taux sériques élevés de G-CSF lors de la phase active du syndrome de Sweet renforcent l'idée que cette cytokine joue un rôle important [162]. Dès lors que les polynucléaires ont été activés, différentes étapes (roulage, adhésion à l'endothélium vasculaire, traversée de la paroi vasculaire et infiltration tissulaire) se succèdent et correspondent à des interactions entre les molécules d'adhésion du polynucléaire et celles de son environnement (sélectines, bêta-2-intégrines, alpha-4-intégrines). Diverses anomalies au cours de ces étapes peuvent être responsables d'un afflux tissulaire exagéré de neutrophiles. Ainsi, une adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire impliquant une laminine particulière favoriserait leur migration, leur extravasation et leur survie [163].

Les recherches ont aussi porté vers la mise en évidence d'anomalies intrinsèques concernant la structure ou les fonctions des polynucléaires neutrophiles. Elles ont été pour la plupart décevantes. On peut toutefois signaler des travaux récents où a été mis en évidence un trouble de la dynamique cellulaire des neutrophiles au cours de cas isolés de pyoderma gangrenosum. Les neutrophiles présenteraient des modifications de certains récepteurs membranaires, en particulier les bêta-2-intégrines, molécules impliquées dans le mouvement cellulaire [164]. La même équipe a par ailleurs montré des altérations dans l'agglomération des récepteurs membranaires, dans l'interaction entre les différents récepteurs et dans la signalisation transmembranaire [165]. Ces travaux réalisés à partir d'observations uniques doivent être considérés comme des approches préliminaires dont la signification n'est pas encore clairement établie.

Au cours des dermatoses neutrophiliques, les polynucléaires sont morphologiquement normaux. Dans de rares cas de syndrome de Sweet associé à un syndrome myélodysplasique, on a montré des anomalies de segmentation des neutrophiles



dans la peau [166]. Au cours des hémopathies myéloïdes, plusieurs observations suggèrent que les polynucléaires migrant dans la peau sont issus des cellules blastiques [167]. La mise en évidence d'anomalies génétiques identiques dans les blastes et les polynucléaires cutanés a pu par ailleurs être établie dans plusieurs cas [168-171]. On peut enfin souligner que dans le cadre des hémopathies myéloïdes, l'infiltration blastique et l'infiltration neutrophilique partagent des mécanismes pathogéniques communs dont le rôle n'a pas encore été élucidé [172].

## ■ Prise en charge des patients atteints d'une dermatose neutrophilique (Fig. 11)

### Étape diagnostique

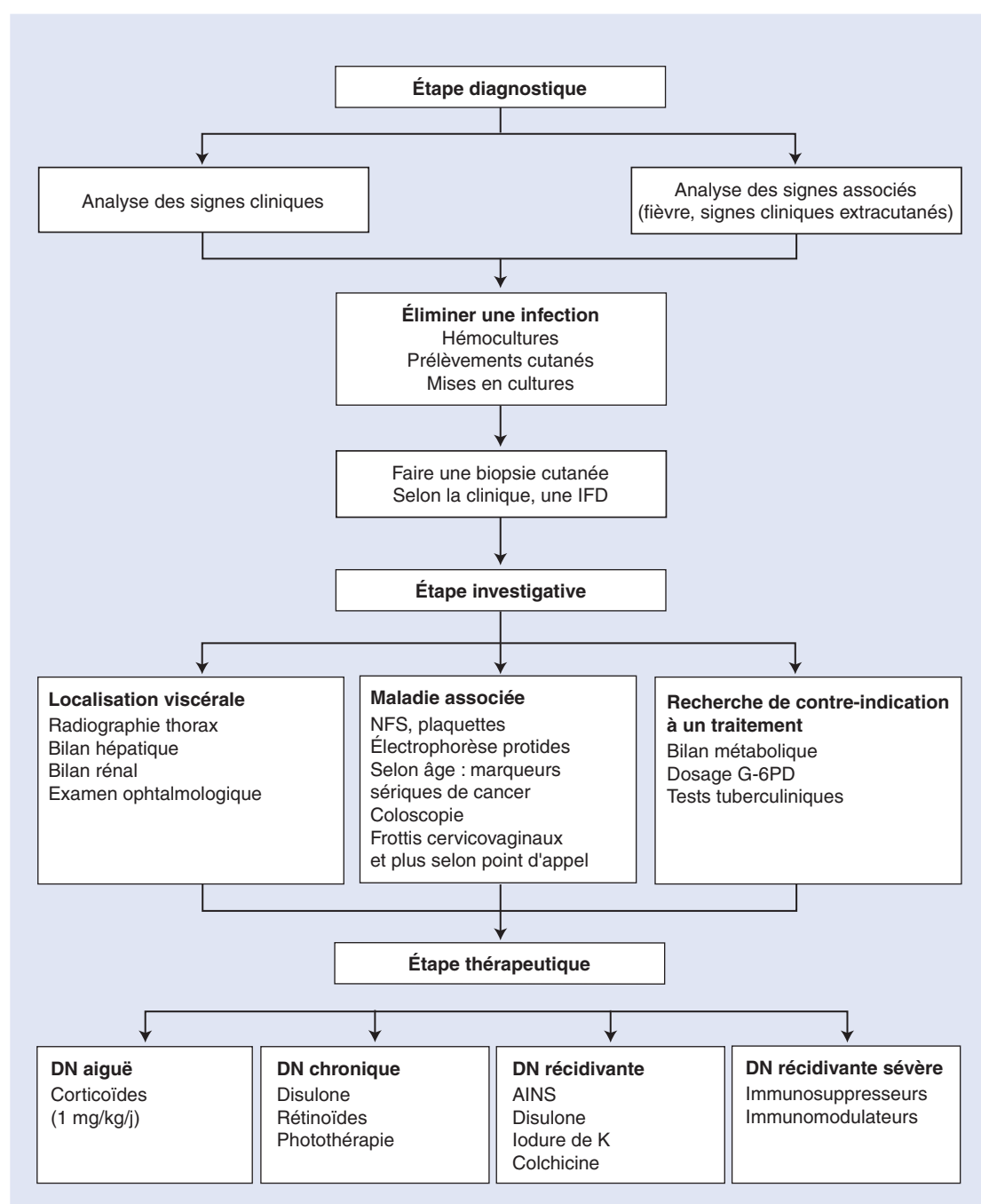
Faire le diagnostic de dermatose neutrophilique nécessite une connaissance clinique approfondie et dans bien des cas une confrontation anatomoclinique. Les critères diagnostiques

proposés dans le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum peuvent aider mais ne sont pas en pratique d'un apport majeur. Dans la plupart de ces dermatoses, la fièvre, le syndrome inflammatoire, la présence de pustules, d'abcès, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, l'histologie montrant une infiltration par des neutrophiles, l'urgence est d'écarter une infection. Les hémocultures, les prélèvements cutanés avec mise en culture pour recherche de bactéries, virus, parasites, champignons et mycobactéries sont indispensables. Une infection éliminée, on peut ensuite discuter les différents diagnostics qui se posent selon l'aspect clinique (Tableau 7). Le plus souvent, la biopsie cutanée complétée par l'étude en immunofluorescence directe suffit. Quelques examens complémentaires guidés par la clinique et l'interrogatoire complètent cette étape diagnostique.

### Bilan d'une dermatose neutrophilique : l'étape investigative

Elle vise à répondre à trois questions.

- Existe-t-il une localisation neutrophilique viscérale ?



**Figure 11.** Arbre décisionnel. Prise en charge des dermatoses neutrophiliques (DN). IFD : immunofluorescence directe ; NFS : numération-formule sanguine ; G-6PD : glucose-6-phosphate-déshydrogénase ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**Tableau 7.**  
Diagnostics différentiels à l'exclusion des infections.

Pustules et bulles	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
	Psoriasis pustuleux
	Érythème nécrolytique migrateur
	Dermatite herpétiforme et dermatose à IgA linéaire
	Halogénides
	Pemphigus, notamment superficiel
Plaques et nodules	Érythème polymorphe
	Toxidermie
	Lupus érythémateux
	Granulomes palissadiques (granulome annulaire, etc.)
	Vascularites
	Granulome à éosinophiles de Lever
	Érythème noueux et autres panniculites
	Éruptions cutanées des fièvres récurrentes
Ulcérations	Leucémies cutanées
	Vascularites
	Syndrome des antiphospholipides
	Lymphomes
	Carcinomes

Ig : immunoglobulines.

- Existe-t-il une maladie associée ?
- Quels sont les signes de gravité, existe-t-il des contre-indications particulières à l'introduction d'un traitement ?

Le bilan initial effectué, les investigations peuvent être éventuellement complétées selon les anomalies dépistées (myélogramme, scanner ou imagerie par résonance magnétique [IRM] du thorax et/ou de l'abdomen, fibroscopie bronchique avec analyse du liquide de lavage alvéolaire, biopsie hépatique, etc.). La répétition des bilans n'est indiquée qu'en cas de rechutes cutanées ou de signes d'appel cliniques faisant suspecter une localisation viscérale ou une maladie associée.

## Étape thérapeutique

Le choix d'un traitement repose sur le type de dermatose neutrophilique, aigu ou chronique, sa gravité (cutanée et/ou viscérale), l'existence d'une maladie associée.

Dans les formes aiguës, sévères, quel que soit le terrain ou la maladie associée éventuelle, la corticothérapie générale est le traitement de référence. Elle est particulièrement indiquée dans le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum, à la dose moyenne initiale de 1 mg/kg/j. La réponse est rapide et même spectaculaire dans le syndrome de Sweet, avec en quelques heures une amélioration de l'état général, une disparition de la fièvre et un affaissement des lésions. Au cours du pyoderma gangrenosum, la cicatrisation est obtenue en quelques semaines. La décroissance doit être progressive, sur quelques semaines dans le syndrome de Sweet, sur plusieurs mois dans le pyoderma gangrenosum afin d'éviter les rechutes [19, 37]. Dans les formes peu symptomatiques ou récidivantes de syndrome de Sweet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la disulone, l'iodure de potassium, la colchicine peuvent être proposés [173]. Les effets secondaires respectifs de chacun de ces médicaments sont à discuter et à prendre en compte devant chaque cas. Dans les formes corticodépendantes, en particulier au cours du pyoderma gangrenosum, divers traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs peuvent être utilisés [174]. Tous ont été essayés avec des réponses généralement positives dans les cas publiés, qu'il s'agisse de l'azathioprine, du chlorambucil, du cyclophosphamide, du méthotrexate, de la ciclosporine, du mycophénolate de mofétil et plus récemment des anti-TNF [175]. Ces nouveaux anti-inflammatoires issus des biotechnologies pourraient être préférentiellement indiqués dans les cas associés à une maladie de Crohn ou une polyarthrite

rhumatoïde. Cependant, dans ces formes graves, aucun schéma thérapeutique n'est actuellement bien établi et le choix du traitement efficace dépend de la réponse individuelle de chaque patient. La place des traitements topiques au cours des formes localisées de pyoderma gangrenosum n'est pas claire et ces traitements, qu'il s'agisse des dermocorticoïdes ou du tacrolimus, peuvent être d'utiles adjuvants aux traitements systémiques. Le phénomène de pathergie, très important au cours du pyoderma gangrenosum, doit être enseigné aux patients et au personnel soignant. En pratique, les traumatismes cutanés doivent être prévenus.

Bien qu'accompagnée de signes généraux, de fièvre, l'hydradénite eccrine neutrophilique ne nécessite le plus souvent aucun traitement spécifique et la résolution spontanée est toujours constatée en quelques jours ou semaines [27].

Dans les dermatoses neutrophiliques chroniques ou peu symptomatiques sur le plan général, les médicaments agissant sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles permettent d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie. La disulone est le traitement de choix et de première intention de la pustulose sous-cornée, du pemphigus à IgA et de l'EED [8, 176, 177]. La dose initiale est habituellement 100 mg/j. La réponse est souvent spectaculaire, permettant des traitements d'entretien à doses moindres entre 25 et 50 mg/j. Le traitement généralement bien toléré nécessite une surveillance de la NFS et de la méthémoglobulinémie. En cas de contre-indication ou d'inefficacité, l'acitrétine, la photothérapie peuvent être proposées [178-180].

## ■ Conclusion

Les dermatoses neutrophiliques sont des maladies cutanéosystémiques dont la compréhension encore partielle et incomplète a pu se développer grâce à une étude morphologique approfondie permise par leur visibilité et leur accessibilité. Faire le diagnostic de dermatose neutrophilique est difficile, requérant une bonne interprétation de tableaux dermatologiques rares et complexes atteignant des patients présentant souvent des maladies générales. Il permet la réalisation d'un bilan complémentaire peu agressif et rentable ainsi que la mise en œuvre d'un traitement rapidement efficace.

### “ Points à retenir

- Les dermatoses neutrophiliques sont polymorphes. Il faut bien en connaître les aspects cliniques et savoir que les formes complexes ne sont pas rares.
- Une analyse des données cliniques et histologiques jointe à la recherche minutieuse et négative d'une infection est indispensable.
- Un bilan général simple est toujours indiqué.
- Le traitement fait appel à des anti-inflammatoires systémiques et, en pratique, est toujours efficace.

## ■ Références

- [1] Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;**76**:349-56.
- [2] Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1983;**9**:751-8.
- [3] Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Presse Med* 1991;**20**:105-7.
- [4] Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica* 1991;**133**:255-64.
- [5] Wallach D. Neutrophilic dermatoses: an overview. *Clin Dermatol* 2000;**18**:229-31.

- [6] Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1956;**68**:385-94.
- [7] Chimenti S, Ackerman AB. Is subcorneal pustular dermatosis of Sneddon and Wilkinson an entity sui generis? *Am J Dermatopathol* 1981;**3**:363-76.
- [8] Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:993-1000.
- [9] Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, Takigawa M, Ando M, Ohkawara A, et al. Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* 1991;**97**:742-5.
- [10] Fenske NA, Gern JE, Pierce D, Vasey FB. Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1983;**119**:664-9.
- [11] Powell FC, Collins S. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol* 2000;**18**:283-93.
- [12] Sarkany RP, Burrows NP, Grant JW, Pye RJ, Norris PG. The pustular eruption of ulcerative colitis: a variant of Sweet's syndrome? *Br J Dermatol* 1998;**138**:365-6.
- [13] Castanet J, Carmignani S, Lacour JP, Perrin C, Lagrange B, Dor JF, et al. Vascularite pustuleuse révélant une maladie de Behçet. *Ann Dermatol Venereol* 1994;**121**:629-31.
- [14] Grob JJ, Mege JL, Prax AM, Bonerandi JJ. Disseminated pustular dermatosis in polycythemia vera. Relationship with neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders: study of neutrophil function. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:1212-8.
- [15] Inuzuka M, Tokura Y. Sterile suppurative folliculitis associated with acute myeloblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 2002;**146**:904-7.
- [16] Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;**32**:192-8.
- [17] Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and sweet syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2006;**142**:57-63.
- [18] Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:336-41.
- [19] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;**18**:265-82.
- [20] Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc* 1995;**70**:234-40.
- [21] Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:503-7.
- [22] Stijas D, Puig L, Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol* 1993;**32**:261-8.
- [23] Cohen PR. Pregnancy-associated Sweet's syndrome: world literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1993;**48**:584-7.
- [24] Cooper PH, Innes Jr. DJ, Greer KE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983;**51**:1518-26.
- [25] Morgan KW, Callen JP. Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:590-5.
- [26] Harist TJ, Fine JD, Berman RS, Murphy GF, Mihm Jr. MC. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982;**118**:263-6.
- [27] Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin Dermatol* 2000;**18**:319-30.
- [28] Pierson JC, Helm TN, Taylor JS, Elston DM, Tuthill RJ. Neutrophilic eccrine hidradenitis heralding the onset of acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1993;**129**:791-2.
- [29] Saada V, Aractingi S, Leblond V, Marinho E, Frances C, Chosidow O. Hidradénite eccrine neutrophilique associée à une rechute de leucémie aiguë myéloblastique. *Ann Dermatol Venereol* 1998;**125**:420-2.
- [30] Wilkinson SM, English JS, Smith NP, Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992;**17**:87-93.
- [31] Yiannias JA, el-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:38-44.
- [32] Ayoub N, Charuel JL, Diemert MC, Barete S, Andre M, Femand JP, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies of IgA class in neutrophilic dermatoses with emphasis on erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol* 2004;**140**:931-6.
- [33] Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:511-21.
- [34] Brunsting LA, O'Leary PA. Pyoderma (echthyma) gangrenosum. *Arch Dermatol Syphilogr* 1930;**22**:655-80.
- [35] von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;**137**:1000-5.
- [36] Keltz M, Lebwohl M, Bishop S. Peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:360-4.
- [37] Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer Jr. AB, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 2000;**79**:37-46.
- [38] Matsumura Y, Tanabe H, Wada Y, Ohta K, Okamoto H, Imamura S. Neutrophilic panniculitis associated with myelodysplastic syndromes. *Br J Dermatol* 1997;**136**:142-4.
- [39] Cooper PH, Frierson HF, Greer KE. Subcutaneous neutrophilic infiltrates in acute febrile neutrophilic dermatosis. *Arch Dermatol* 1983;**119**:610-1.
- [40] Andre M, Aumaitre O, Papo T, Kemeny JL, Vital-Durand D, Rousset H, et al. Disseminated aseptic abscesses associated with Crohn's disease: a new entity? *Dig Dis Sci* 1998;**43**:420-8.
- [41] Hara H, Wakui F, Fujitsuka A, Ochiai T, Morishima T. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:363-5.
- [42] Horiguchi Y, Lee SG, Matsumoto I, Arima N, Fujii H, Ohnuma Y, et al. Abscess-forming neutrophilic dermatosis: report of three cases associated with hemopathies. *Dermatology* 1998;**197**:174-7.
- [43] Carvalho P, Cordel N, Courville P, Leloet X, Heron F, Lauret P, et al. Abcès cutanés aseptiques, manifestations des dermatoses neutrophiliques. *Ann Dermatol Venereol* 2001;**128**:641-3.
- [44] Nishikawa T, Hashimoto T. Dermatoses with intraepidermal IgA deposits. *Clin Dermatol* 2000;**18**:315-8.
- [45] Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis: an oxymoron or an epiphenomenon? *Arch Dermatol* 2002;**138**:400-3.
- [46] Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome: a clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol* 2002;**138**:345-9.
- [47] Jordaan HF. Acute febrile neutrophilic dermatosis. A histopathological study of 37 patients and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1989;**11**:99-111.
- [48] Tomasini C, Aloï F, Osella-Abate S, Dapavo P, Pippione M. Immature myeloid precursors in chronic neutrophilic dermatosis associated with myelodysplastic syndrome. *Am J Dermatopathol* 2000;**22**:429-33.
- [49] Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol* 2005;**141**:834-42.
- [50] Wahl CE, Bouldin MB, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of six patients. *Am J Dermatopathol* 2005;**27**:397-400.
- [51] Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;**347**:1412-8.
- [52] Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol* 2000;**18**:339-47.
- [53] Olivieri I, Costa AM, Cantini F, Niccoli L, Marini R, Ferri S. Pyoderma gangrenosum in association with undifferentiated seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:1062-5.
- [54] Wallach D, Janssen F, Vignon-Pennamen MD, Lemarchand-Venencie F, Cottenot F. Atypical neutrophilic dermatosis with subcorneal IgA deposits. *Arch Dermatol* 1987;**123**:790-5.
- [55] Trentham DE, Masi AT, Bale GF. Arthritis with an inflammatory dermatosis resembling Sweet's syndrome. Report of a unique case and review of the literature on arthritis associated with the inflammatory dermatoses. *Am J Med* 1976;**61**:424-32.
- [56] Nolla JM, Juanola X, Valverde J, Roig-Escofet D, Pagerols X, Servitge O. Arthritis in acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Ann Rheum Dis* 1990;**49**:135.
- [57] Meirson D, Camisa C, Siegle R, Parks A. Pyoderma gangrenosum with simultaneous contiguous arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1987;**16**:141-2.
- [58] Lazarus AA, McMillan M, Miramadi A. Pulmonary involvement in Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). Preleukemic and leukemic phases of acute myelogenous leukemia. *Chest* 1986;**90**:922-4.
- [59] Bourke SJ, Quinn AG, Farr PM, Ashcroft T, Gibson GJ. Neutrophilic alveolitis in Sweet's syndrome. *Thorax* 1992;**47**:572-3.



- [60] Thurnheer R, Stammberger U, Hailemariam S, Russi EW. Bronchial manifestation of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Eur Respir J* 1998;**11**:978-80.
- [61] Vignon-Pennamen MD, Zelinsky-Gurung A, Janssen F, Fria J, Wallach D. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement. *Arch Dermatol* 1989;**125**:1239-42.
- [62] Fukuhara K, Urano Y, Kimura S, Hori K, Arase S. Pyoderma gangrenosum with rheumatoid arthritis and pulmonary aseptic abscess responding to treatment with dapsone. *Br J Dermatol* 1998;**139**:556-8.
- [63] Brown TS, Marshall GS, Callen JP. Cavitating pulmonary infiltrate in an adolescent with pyoderma gangrenosum: a rarely recognized extracutaneous manifestation of a neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:108-12.
- [64] Kruger S, Piroth W, Amo Takyi B, Breuer C, Schwarz ER. Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in association with pyoderma gangrenosum. *Chest* 2001;**119**:977-8.
- [65] Cartier H, Plantin P, Leroy JP, Larzul JJ. Pyoderma gangrenosum, pustulose sous-cornée à IgA et pleuropneumopathies neutrophiliques récidivantes chez une malade porteuse d'une gammapathie à IgA. *Ann Dermatol Venerol* 1995;**122**:97-101.
- [66] Creus L, Salleras M, Sola MA, Paez AM, Umberto P. Erythema elevatum diutinum associated with pulmonary infiltrates. *Br J Dermatol* 1997;**137**:652-3.
- [67] Drent M, Peters FP, Jacobs JA, Maassen van de Brink KI, Wagenaar SS, Wouters EF. Pulmonary infiltration associated with myelodysplasia. *Ann Oncol* 1997;**8**:905-9.
- [68] Nurre LD, Rabalais GP, Callen JP. Neutrophilic dermatosis-associated sterile chronic multifocal osteomyelitis in pediatric patients: case report and review. *Pediatr Dermatol* 1999;**16**:214-6.
- [69] Dagan O, Barak Y, Metzker A. Pyoderma gangrenosum and sterile multifocal osteomyelitis preceding the appearance of Takayasu arteritis. *Pediatr Dermatol* 1995;**12**:39-42.
- [70] Marie I, Boyer A, Heron F, Joly P, Levesque H, Thomine E, et al. Focal aseptic osteitis underlying neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1998;**139**:744-5.
- [71] Yoshida C, Kojima H, Ishigaki T, Katsura Y, Kaneko S, Suzukawa K, et al. Association of pyoderma gangrenosum and sterile osteomyelitis in a patient having myelodysplastic syndrome with der(1;7)(q10;q10). *Eur J Haematol* 2004;**72**:149-53.
- [72] Vadillo M, Jucgla A, Podzamecz D, Rufi G, Domingo A. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 1999;**141**:541-3.
- [73] Balass S, Duparc A, Zaid S, Bularca S, Modiano P. Méningite aseptique au cours d'un syndrome de Sweet. *Ann Dermatol Venerol* 2005;**132**:1003-6.
- [74] Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y. Neuro-Sweet disease: clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;**64**:1756-61.
- [75] Dallot A, Decazes JM, Drouault Y, Rybojad M, Verola O, Morel P, et al. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) with amicrobial lymph node suppuration and aseptic spleen abscesses. *Br J Dermatol* 1988;**119**:803-7.
- [76] Evans AV, Sabroe RA, Setterfield J, Greaves MW. Erythema elevatum diutinum/Sweet's syndrome overlap with gastrointestinal and oral involvement. *Br J Dermatol* 1999;**141**:766-7.
- [77] Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1059-61.
- [78] Ochiai T, Hara H, Shimojima H, Fujitsuka A, Morishima T, Yamazaki T, et al. Articular and pancreatic involvement in pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome. *Dermatology* 2002;**205**:70-2.
- [79] Andre M, Piette JC, Frances C, Wechsler B, Delevaux I, Aumaitre O. Retropharyngeal and splenic aseptic abscesses treated with prednisone and cyclophosphamide in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;**48**:1193-5.
- [80] Christ E, Linka A, Jacky E, Speich R, Marinček B, Schaffner A. Sweet's syndrome involving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1996;**10**:731-4.
- [81] Guia JM, Frias J, Castro FJ, Gracian M. Cardiovascular involvement in a boy with Sweet's syndrome. *Pediatr Cardiol* 1999;**20**:295-7.
- [82] Shimizu K. Neutrophilic infiltration of the myocardium in a patient with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1998;**58**:337-8.
- [83] Chen TC, Goldstein DA, Tessler HH, Quinn JP, Bautista CM. Scleritis associated with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Br J Ophthalmol* 1998;**82**:328-9.
- [84] Takiwaki H, Kubo Y, Tsuda H, Arase S, Shiota H. Peripheral ulcerative keratitis associated with erythema elevatum diutinum and a positive rheumatoid factor: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1998;**138**:893-7.
- [85] Wilson DM, John GR, Callen JP. Peripheral ulcerative keratitis--an extracutaneous neutrophilic disorder: report of a patient with rheumatoid arthritis, pustular vasculitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:331-4.
- [86] Su LH, Chiu HC, Hsiao CH. Multiple neutrophilic dermatoses occurring in a pediatric patient with glomerulonephritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:28-30.
- [87] Matta M, Tabet E, Kurban AK. Sweet's syndrome: systemic associations. *Cutis* 1973;**12**:561-5.
- [88] Aractingi S, Mallet V, Pinquier L, Chosidow O, Vignon-Pennamen MD, Degos L, et al. Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. *Arch Dermatol* 1995;**131**:1141-5.
- [89] Bourke JF, Keohane S, Long CC, Kemmett D, Davies M, Zaki I, et al. Sweet's syndrome and malignancy in the U.K. *Br J Dermatol* 1997;**137**:609-13.
- [90] Chen HC, Kao WY, Chang DM, Gao HW, Lai WY, Lai JH. Neutrophilic panniculitis with myelodysplastic syndromes presenting as pustulosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2004;**76**:61-5.
- [91] Cho KH, Han KH, Kim SW, Youn SW, Youn JI, Kim BK. Neutrophilic dermatoses associated with myeloid malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1997;**22**:269-73.
- [92] Hay CR, Messenger AG, Cotton DW, Bleehen SS, Winfield DA. Atypical bullous pyoderma gangrenosum associated with myeloid malignancies. *J Clin Pathol* 1987;**40**:387-92.
- [93] Au WY, Ng WM, Yeung CK, Chan HH, Jones BM. Recurrent pyoderma gangrenosum and myelodysplasia. *Haematologica* 2001;**86**:E32.
- [94] Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leuk Res* 1999;**23**:323-30.
- [95] Ho KK, Otridge BW, Vandenberg E, Powell FC. Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:804-8.
- [96] Aractingi S, Bachmeyer C, Dombret H, Vignon-Pennamen D, Degos L, Dubertret L. Simultaneous occurrence of two rare cutaneous markers of poor prognosis in myelodysplastic syndrome: erythema elevatum diutinum and specific lesions. *Br J Dermatol* 1994;**131**:112-7.
- [97] Aste N, Fumo G, Pinna AL, Biggio P. IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003;**17**:725-7.
- [98] Atukorala DN, Joshi RK, Abanmi A, Jeha MT. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatology* 1993;**187**:124-6.
- [99] Bayer-Garner IB, Cottler-Fox M, Smoller BR. Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. *J Cutan Pathol* 2003;**30**:261-4.
- [100] Marsden JR, Millard LG. Pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis and IgA paraproteinaemia. *Br J Dermatol* 1986;**114**:125-9.
- [101] Wallach D. Pustulose sous-cornée et gammapathie monoclonale. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;**135**:672-6.
- [102] Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm Jr. MC, Magro C. Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol* 2003;**34**:1185-92.
- [103] Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;**19**:603-6.
- [104] Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am J Gastroenterol* 1985;**80**:615-20.
- [105] Orteu CH, McGregor JM, Whittaker SJ, Balzola F, Wakefield AJ. Erythema elevatum diutinum and Crohn disease: a common pathogenic role for measles virus? *Arch Dermatol* 1996;**132**:1523-5.
- [106] Rappaport A, Shaked M, Landau M, Dolev E. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:1526-9.
- [107] Walker KD, Badame AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:948-52.
- [108] Charles CA, Bialy TL, Falabella AF, Eaglstein WH, Kerdell FA, Kirsner RS. Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004;**140**:861-4.
- [109] Collier PM, Neill SM, Branfoot AC, Staughton RC. Erythema elevatum diutinum--a solitary lesion in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 1990;**15**:394-5.

- [110] Gay-Crosier F, Dayer JM, Chavaz P, Hauser C. Rheumatoid neutrophilic dermatitis/Sweet's syndrome in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2000;**201**:185-7.
- [111] Harary AM. Sweet's syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1983;**143**:1993-5.
- [112] Iobst W, Ingraham K. Sneddon-Wilkinson disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3771.
- [113] Lu CI, Yang CH, Hong HS. A bullous neutrophilic dermatosis in a patient with severe rheumatoid arthritis and monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**(suppl2):S94-S96.
- [114] Nagai H, Harada S. Subcorneal pustular dermatosis accompanied by seronegative arthritis. *Acta Derm Venereol* 2002;**82**:318-9.
- [115] Armas JB, Davies J, Davis M, Lovell C, McHugh N. Atypical Behçet's disease with peripheral erosive arthropathy and pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Rheumatol* 1992;**10**:177-80.
- [116] Bernard P, Bedane C, Delrous JL, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Erythema elevatum diutinum in a patient with relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:312-5.
- [117] Cohen PR. Sweet's syndrome and relapsing polychondritis: is their appearance in the same patient a coincidental occurrence or a bona fide association of these conditions? *Int J Dermatol* 2004;**43**:772-7.
- [118] Delgado J, Gomez-Cerezo J, Siguenza M, Barbado FJ, Dupond JL, Vazquez JJ. Relapsing polychondritis and erythema elevatum diutinum: an unusual association refractory to dapsone. *J Rheumatol* 2001;**28**:634-5.
- [119] Hedayati H, Zuzga Jr. JJ, Faber DB. Rheumatoid arthritis, relapsing polychondritis, and pyoderma gangrenosum evolving into non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Osteopath Assoc* 1993;**93**:240-2 (246-8).
- [120] Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;**72**:2723-31.
- [121] Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:1033-4.
- [122] Choonhakarn C, Chetchotisakd P, Jirattananapochai K, Mootsikapun P. Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection: a report of five cases. *Br J Dermatol* 1998;**139**:107-10.
- [123] LeBoit PE, Cockerell CJ. Nodular lesions of erythema elevatum diutinum in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993;**28**:919-22.
- [124] Muratori S, Carrera C, Gorani A, Alessi E. Erythema elevatum diutinum and HIV infection: a report of five cases. *Br J Dermatol* 1999;**141**:335-8.
- [125] Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Philyly RL. Case of granulocyte colony-stimulating factor-induced Sweet's syndrome. *Am J Hematol* 1999;**61**:126-9.
- [126] Arun B, Berberian B, Azumi N, Frankel SR, Luksenburg H, Freter C. Sweet's syndrome during treatment with all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;**31**:613-5.
- [127] Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998;**139**:354-5.
- [128] Cox NH, O'Brien HA. Sweet's syndrome associated with trans-retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 1994;**19**:51-2.
- [129] Lewerin C, Mobacken H, Nilsson-Ehle H, Swolin B. Bullous pyoderma gangrenosum in a patient with myelodysplastic syndrome during granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Leuk Lymphoma* 1997;**26**:629-32.
- [130] Reuss-Borst MA, Muller CA, Waller HD. The possible role of G-CSF in the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Leuk Lymphoma* 1994;**15**:261-4.
- [131] Ayirookuzhi SJ, Ma L, Ramshesh P, Mills G. Imatinib-induced Sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 2005;**141**:368-70.
- [132] Dib EG, Ifthikharuddin JJ, Scott GA, Partilo SR. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by imatinib mesylate (Gleevec) therapy. *Leuk Res* 2005;**29**:233-4.
- [133] Khan Durani B, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;**147**:558-62.
- [134] Saez M, Garcia-Bustinduy M, Noda A, Guimera F, Dorta S, Escoda M, et al. Sweet's syndrome induced by oral contraceptive. *Dermatology* 2002;**204**:84.
- [135] Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;**34**:918-23.
- [136] von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:535-56.
- [137] Salmon P, Rademaker M, Edwards L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol* 1998;**39**:116-8.
- [138] Vazquez Garcia J, Almagro Sanchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2001;**26**:398-401.
- [139] Sayah A, English 3<sup>rd</sup> JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:191-209 (quiz 210-2).
- [140] Magro CM, Crowson AN. The spectrum of cutaneous lesions in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 43 patients. *J Cutan Pathol* 2003;**30**:1-0.
- [141] Chave TA, Hutchinson PE. Pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis, IgA paraproteinaemia and IgG antiepitheial antibodies. *Br J Dermatol* 2001;**145**:852-4.
- [142] Kohl PK, Hartschuh W, Tilgen W, Frosch PJ. Pyoderma gangrenosum followed by subcorneal pustular dermatosis in a patient with IgA paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:325-8.
- [143] Stone MS, Lyckholm LJ. Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis: clues to underlying immunoglobulin A myeloma. *Am J Med* 1996;**100**:663-4.
- [144] Planaguma M, Puig L, Alomar A, Matias-Guiu X, de Moragas JM. Pyoderma gangrenosum in association with erythema elevatum diutinum: report of two cases. *Cutis* 1992;**49**:201-6.
- [145] Wayte JA, Rogers S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum, erythema elevatum diutinum and IgA monoclonal gammopathy. *Australas J Dermatol* 1995;**36**:21-3.
- [146] Burton JL. Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum and acute leukaemia. *Br J Dermatol* 1980;**102**:239.
- [147] Davies MG, Hastings A. Sweet's syndrome progressing to pyoderma gangrenosum--a spectrum of neutrophilic skin disease in association with cryptogenic cirrhosis. *Clin Exp Dermatol* 1991;**16**:279-82.
- [148] Paller AS, Pachman L, Rich K, Esterly NB, Gonzalez-Crussi F. Pustulosis palmaris et plantaris: its association with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**:927-30.
- [149] Ah-Weng A, Langtry JA, Velangi S, Evans CD, Douglas WS. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2005;**30**:669-71.
- [150] Claudepierre P, Clerc D, Cariou D, Lavabre C, Venencie PY, Bisson M. SAPHO syndrome and pyoderma gangrenosum: is it fortuitous? *J Rheumatol* 1996;**23**:400-2.
- [151] Velez A, Alcalá J, Fernandez-Roldan JC. Pyoderma gangrenosum associated with acne conglobata. *Clin Exp Dermatol* 1995;**20**:496-8.
- [152] Lindor NM, Arsenaault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;**72**:611-5.
- [153] Yeon HB, Lindor NM, Seidman JG, Seidman CE. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000;**66**:1443-8.
- [154] Beneton N, Wolkenstein P, Bagot M, Cosnes A, Wechsler J, Roujeau JC, et al. Amicrobial pustulosis associated with autoimmune diseases: healing with zinc supplementation. *Br J Dermatol* 2000;**143**:1306-10.
- [155] Kerl K, Masouye I, Lesavre P, Saurat JH, Borradori L. A case of amicrobial pustulosis of the folds associated with neutrophilic gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus. *Dermatology* 2005;**211**:356-9.
- [156] Brown TS, Fearneyhough PK, Burruss JB, Callen JP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:596-600.
- [157] Scherbenske JM, Benson PM, Lupton GP, Samlaska CP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989;**125**:1105-8.
- [158] von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol* 2000;**18**:233-44.
- [159] Oka M, Berking C, Nesbit M, Satyamoorthy K, Schaidler H, Murphy G, et al. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest* 2000;**80**:595-604.
- [160] Schaeli P, Britschgi M, Keller M, Steiner UC, Steinmann LS, Moser B, et al. Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation. *J Immunol* 2004;**173**:2151-8.

- [161] Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 2005;**175**:7678-86.
- [162] Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, Takahama H, Ito M, Soma Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of Sweet syndrome and patients with active Behçet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol* 2004;**140**:570-4.
- [163] Wondimu Z, Geberhiwot T, Ingerpuu S, Juronen E, Xie X, Lindbom L, et al. An endothelial laminin isoform, laminin 8 (alpha4beta1gamma1), is secreted by blood neutrophils, promotes neutrophil migration and extravasation, and protects neutrophils from apoptosis. *Blood* 2004;**104**:1859-66.
- [164] Shaya S, Kindzelskii AL, Minor J, Moore EC, Todd 3<sup>rd</sup> RF, Petty HR. Aberrant integrin (CR4; alpha(x)beta2; CD11c/CD18) oscillations on neutrophils in a mild form of pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;**111**:154-8.
- [165] Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G, Shaya S, Moore EC, Todd 3<sup>rd</sup> RF, et al. Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;**111**:259-68.
- [166] Nogita T, Morioka N, Ishibashi Y, Kawashima M, Mizoguchi M, Otsuka F. Pelgeroid-like anomalous cells in the diagnosis of neutrophilic dermatosis associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Dermatol* 1992;**31**:864-5.
- [167] Piette WW, Trapp JF, O'Donnell MJ, Argenyi Z, Talbot EA, Burns CP. Acute neutrophilic dermatosis with myeloblastic infiltrate in a leukemia patient receiving all-trans-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;**30**:293-7.
- [168] van Kamp H, van den Berg E, Timens W, Kraaijenbrink RA, Halie MR, Daenen SM. Sweet's syndrome in myeloid malignancy: a report of two cases. *Br J Haematol* 1994;**86**:415-7.
- [169] Urano Y, Miyaoka Y, Kosaka M, Kabe K, Uchida N, Arase S. Sweet's syndrome associated with chronic myelogenous leukemia: demonstration of leukemic cells within a skin lesion. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:275-9.
- [170] Magro CM, De Moraes E, Burns F. Sweet's syndrome in the setting of CD34-positive acute myelogenous leukemia treated with granulocyte colony stimulating factor: evidence for a clonal neutrophilic dermatosis. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:90-6.
- [171] Liu D, Seiter K, Mathews T, Madahar CJ, Ahmed T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking Imatinib Mesylate. *Leuk Res* 2004;**28**:S61-S63.
- [172] Vignon-Pennamen MD, Aractingi S. Sweet's syndrome and leukemia cutis: a common skin homing mechanism? *Dermatology* 2003;**206**:81-4.
- [173] Jeanfils S, Joly P, Young P, Le Corvaisier-Pieto C, Thomine E, Lauret P. Indomethacin treatment of eighteen patients with Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:436-9.
- [174] Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:273-83.
- [175] Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2006;**55**:505-9.
- [176] Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979;**100**:61-8.
- [177] Gibson LE, el-Azhary RA. Erythema elevatum diutinum. *Clin Dermatol* 2000;**18**:295-9.
- [178] Ruiz-Genao DP, Hernandez-Nunez A, Hashimoto T, Amagai M, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. A case of IgA pemphigus successfully treated with acitretin. *Br J Dermatol* 2002;**147**:1040-2.
- [179] Folkers E, Tafelkruyer J. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)--therapeutic problems. *Br J Dermatol* 1978;**98**:681-4.
- [180] Bauwens M, De Coninck A, Roseeuw D. Subcorneal pustular dermatosis treated with PUVA therapy. A case report and review of the literature. *Dermatology* 1999;**198**:203-5.

M.-D. Vignon-Pennamen (dominique.vignon-pennamen@wanadoo.fr).

Service de dermatologie (professeur P. Morel), Service de pathologie (professeur A. Janin), Hôpital Saint-Louis, U728 Inserm, Université Paris 7, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

D. Wallach.

Service de dermatologie (professeur M.-F. Avril), Université Paris 7, UFR médicale, Hôpital Cochin-Tarnier, 89, rue d'Assas, 75006 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vignon-Pennamen M.-D., Wallach D. Dermatoses neutrophiliques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-540-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Hidradénite neutrophilique ecchrine

B Cribier

**Résumé.** – L'hidradénite neutrophilique ecchrine est une dermatose bénigne, autorésolutive et caractérisée par une infiltration neutrophilique des glandes sudorales, s'accompagnant d'une nécrose de l'épithélium sudoral. Cet infiltrat se traduit par des papules et des plaques infiltrées multiples n'entraînant pas de gêne particulière. Les lésions surviennent principalement au cours de leucémies aiguës myéloblastiques, ou de diverses autres maladies malignes. La survenue au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise et exceptionnellement chez des sujets indemnes d'autres maladies est possible. La guérison est spontanée en quelques semaines, mais les récurrences sont décrites. L'hidradénite plantaire idiopathique est un tableau différent qui a une image histologique voisine, mais réalise une éruption brève de nodules douloureux plantaires ou palmaires, observée chez des enfants et des adultes jeunes en dehors de tout contexte de malignité. On la qualifie aussi d'érythème noueux plantaire palmoplantaire juvénile.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** hidradénite neutrophilique ecchrine, hidradénite plantaire idiopathique, dermatose neutrophilique.

## Introduction

L'hidradénite neutrophilique ecchrine (HNE) est une maladie d'individualisation récente, décrite pour la première fois en 1982 par Harrist et al <sup>[8]</sup> chez un patient traité par chimiothérapie pour une leucémie aiguë myéloblastique. Depuis, une cinquantaine de cas environ ont été rapportés, survenant dans des contextes assez divers, les maladies malignes restant toutefois au premier plan <sup>[14, 15]</sup>. L'HNE doit son nom à son aspect histologique particulier, caractérisé par une infiltration neutrophilique avec nécrose des glandes sudorales ecchrines <sup>[8]</sup>. Il existe une seconde maladie caractérisée par une infiltration neutrophilique ecchrine voisine, mais qui survient uniquement sur les paumes et plantes : il s'agit de l'hidradénite ecchrine palmoplantaire idiopathique <sup>[20]</sup>, que l'on voit principalement chez les enfants.

## Hidradénite neutrophilique ecchrine

### DONNÉES GÉNÉRALES

L'HNE est une dermatose peu fréquente, mais dont la prévalence est probablement sous-estimée. Parmi la cinquantaine d'observations publiées jusqu'en 1999, on note tout d'abord une prédominance masculine notable (environ deux tiers d'hommes). L'âge de survenue est variable (2 à 79 ans), avec huit cas survenant chez des enfants de moins de 15 ans. L'âge moyen de survenue est de 42 ans, mais les cas les plus nombreux se situent autour de la cinquantaine, soit un peu avant le pic de fréquence maximale des leucémies aiguës.

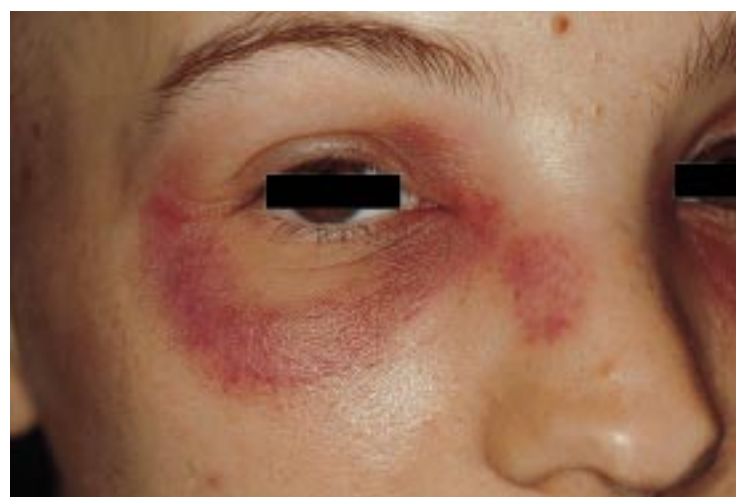
### CIRCONSTANCES DE SURVENUE

L'HNE survient dans la grande majorité des cas chez des malades traités pour une maladie maligne de diagnostic déjà établi <sup>[14, 15]</sup>. La situation la plus courante est celle des leucémies aiguës qu'on trouve chez 32 malades sur 48. Par ordre de fréquence, on a d'abord des leucémies aiguës myéloblastiques, puis des leucémies aiguës myélonocytaires et de rares cas de leucémies aiguës d'autres types (promyélocytes, lymphocytes). Il existe un cas au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Après les leucémies viennent la maladie de Hodgkin et les cancers solides (testicule, poumon, sein, ostéosarcome) <sup>[14]</sup>. Une maladie maligne est donc présente dans plus de 90 % des cas d'HNE.

On décrit aussi occasionnellement des HNE au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) <sup>[11, 17]</sup>. Il n'existe que de très rares observations sans aucune maladie associée <sup>[13]</sup> ou au cours d'une hémodialyse pour insuffisance rénale ou d'une neutropénie idiopathique <sup>[15]</sup>.

Il existe un rapport chronologique évident avec le traitement de la maladie associée dans de nombreux cas : l'apparition lors du traitement d'induction ou la récurrence lors de la réadministration sont souvent signalées. Les traitements habituels sont la cytarabine et la daunorubicine, mais de nombreux autres cytostatiques peuvent être en cause. Toutefois, l'HNE peut apparaître lors d'une phase évolutive de la maladie maligne, même sans traitement <sup>[16]</sup>, ou lors d'une granulocytopenie <sup>[1]</sup>, voire d'un traitement par un facteur de croissance comme le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) <sup>[3]</sup>. On ne peut donc pas considérer l'HNE comme une simple toxidermie qui serait particulière aux chimiothérapies anticancéreuses. En effet, elle peut survenir en dehors de tout contexte de malignité ou en dehors de toute chimiothérapie.

Bernard Cribier : Praticien hospitalier, médecin des Hôpitaux, clinique dermatologique, hôpitaux universitaires, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

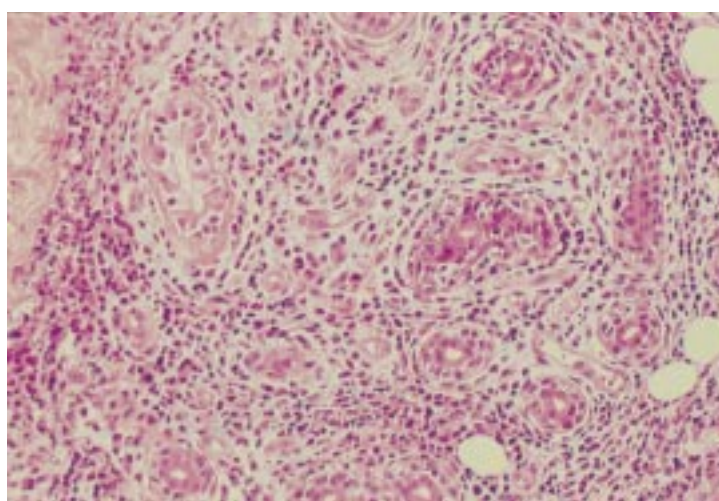


**1** Hidradénite neutrophilique eccrine : aspect inflammatoire périorbitaire (collection P Morel, hôpital Saint Louis).

### CLINIQUE

L'HNE est une dermatose bénigne, autorésolutive, même si elle survient au cours de maladies générales de mauvais pronostic. L'élément sémiologique le plus caractéristique est un érythème violacé infiltré. Les lésions sont, soit des plaques, soit des papules de petite taille, au nombre de quelques éléments à plusieurs dizaines, ou encore des nodules profonds. Une disposition annulaire est souvent notée. Moisson et al<sup>[14]</sup> ont proposé de distinguer trois formes selon l'extension des papules : une forme centrale touchant la tête, le cou et le tronc, une forme périphérique qui atteint les extrémités des membres et une forme disséminée. Ces papules sont sensibles ou même douloureuses à la palpation. Elles peuvent évoluer vers une nécrose ou s'accompagner de pustules. En cas d'atteinte faciale, un aspect d'inflammation périorbitaire très marquée est possible, simulant parfois une cellulite (fig 1A, B)<sup>[2]</sup>. Une fièvre est associée à l'éruption dans près de deux tiers des cas. Il est probable que la fièvre soit liée plus à la maladie associée qu'à la dermatose elle-même.

La guérison survient en quelques jours et en moins de 1 mois dans la majorité des cas. La récurrence est possible et la durée des épisodes peut alors être plus longue. Dans ces cas, on a incriminé la reprise d'une chimiothérapie identique à celle du premier épisode, qu'il s'agisse d'un traitement de leucémie ou de maladie de Hodgkin<sup>[18]</sup>. Les récurrences peuvent parfois être spontanées, sans rapport avec le traitement initial.



**2** Hidradénite neutrophilique eccrine, aspect histologique (coloration hématoxyline-éosine-safran). On note un infiltrat pérисudoral riche en polynucléaires et une nécrose éosinophilique des cellules glandulaires. (Avec l'autorisation de © Masson éditeur [Annales de dermatologie. Hidradénite eccrine neutrophilique. 1992 ; 119 : 605-611]).

### HISTOPATHOLOGIE

C'est l'image histologique qui a permis d'individualiser cette affection<sup>[8]</sup>. Les signes majeurs se situent dans le derme. Celui-ci est œdémateux et le siège d'un infiltrat dense, composé de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Aucun cas d'infiltrat de cellules blastiques n'a été rapporté. En profondeur, les glandes sudorales eccrines sont entourées d'un infiltrat riche en polynucléaires. La partie sécrétrice et le canal excréteur de ces glandes sont le siège de nécrose (fig 2), avec infiltration des structures glandulaires par les polynucléaires, qu'on trouve aussi dans la lumière. On observe des images de leucocytoclasie comme dans tous les infiltrats riches en polynucléaires, mais pas de vasculite associée. La nécrose des cellules sécrétrices ou de celles qui bordent le canal excréteur est un élément caractéristique de la maladie. Elle peut ne pas s'accompagner d'une neutrophilie<sup>[1]</sup>. Si l'atteinte des glandes eccrines est bien connue, une observation met l'accent sur l'atteinte concomitante des glandes apocrines chez un même malade<sup>[5]</sup>. Cette étude avec microscopie électronique montre que les cellules myoépithéliales autour des glandes ne sont pas touchées et que l'atteinte est limitée aux cellules épithéliales glandulaires<sup>[5]</sup>.

L'épiderme et le pannicule adipeux ne sont en général pas atteints. On observe néanmoins quelques altérations épidermiques non spécifiques, comme une spongiose, avec parfois des nécroses kératinocytaires isolées et une vacuolisation de la couche basale<sup>[6]</sup>.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les autres dermatoses neutrophiliques peuvent partager certains des signes cliniques ou histologiques de cette entité. La présence de polynucléaires à la biopsie fait évoquer évidemment une dermatose neutrophilique comme le syndrome de Sweet, ou le pyoderma gangrenosum, dont l'aspect clinique est différent. L'atteinte des glandes sudorales peut se voir dans certains comas barbituriques (nécrose), ou dans les miliaires sudorales avec surinfection (mais il n'y a alors pas de nécrose). On voit aussi une infiltration pérисudorale préférentielle dans les engelures, mais l'infiltrat est lymphocytaire.

Le diagnostic différentiel clinique le plus difficile est celui de syndrome de Sweet, qui peut survenir dans les mêmes circonstances. L'aspect clinique est plus œdémateux ou bulleux et il n'y a pas d'infiltrat pérисudoral préférentiel dans le syndrome de Sweet. Dans les toxidermies imputables aux chimiothérapies ou autres médicaments administrés chez ces malades, on peut voir des altérations sudorales, mais pas d'infiltrat à polynucléaires entourant préférentiellement les glandes sudorales ; de plus, des kératinocytes nécrotiques sont souvent visibles dans l'épiderme.

## PHYSIOPATHOLOGIE

L'HNE a été rangée au sein du vaste groupe des « dermatoses neutrophiliques » pouvant être associées avec des hémopathies malignes, même en cas de granulocytopenie profonde<sup>[1]</sup> ou survenant lors du traitement par facteurs de croissance<sup>[3]</sup>. L'hypothèse d'une concentration sudorale des cytostatiques pourrait expliquer la nécrose limitée à l'épithélium sudoral. Ceci s'observe dans d'autres toxidermies plus banales, ou encore lors des comas prolongés et ne peut donc pas être considéré comme une action spécifique des cytostatiques, d'autant plus que l'HNE peut survenir en dehors de tout traitement. Les glandes sudorales peuvent être aussi le siège de syringométaplasie kératinisante lors de certaines chimiothérapies<sup>[10]</sup> ; ceci manifeste probablement une sensibilité particulière de l'épithélium sudoral à divers stimuli, dont les chimiothérapies<sup>[9]</sup>.

## TRAITEMENT

Le plus souvent aucun traitement n'a été administré et les lésions cutanées ont disparu spontanément. Les anti-inflammatoires et les antihistaminiques ne semblent pas avoir de bénéfice clairement établi. La corticothérapie générale pourrait diminuer la durée des signes<sup>[14]</sup>. Dans un cas d'HNE récidivante, la dapsone à la dose de 100 mg/j a été utilisée avec succès<sup>[18]</sup>.

## Hidradénite neutrophilique plantaire idiopathique récidivante

Cette affection, classée parfois avec l'HNE<sup>[15]</sup> dont elle partage l'image histologique, survient dans un contexte tout à fait différent.

En 1994, Stahr et al décrivent une forme particulière d'HNE<sup>[20]</sup>, qui survient hors de tout contexte de malignité et se localise exclusivement aux pieds. Cinq des six cas étaient des enfants ; au même moment, la maladie est décrite en France sous le nom d'érythème noueux plantaire<sup>[7]</sup>. Depuis cette description, plus d'une trentaine de cas ont été rapportés<sup>[12, 19]</sup>. Cette affection se caractérise par la survenue de plaques et de nodules des plantes mais aussi des paumes chez des enfants ou de jeunes adultes en très bonne santé, principalement au printemps et en automne<sup>[12]</sup>. Les récidives sont observées dans près d'un cas sur deux. Les lésions sont sensibles, dures à la palpation et durent quelques jours ; il s'agit de plaques érythémateuses ou violacées au nombre d'une dizaine d'éléments. Elles ressemblent en fait à un érythème noueux plantaire<sup>[7]</sup>, terme sous lequel on trouve plusieurs observations dans la littérature. L'image histologique est celle d'une inflammation pérисudorale riche en neutrophiles, mais avec des signes de nécrose moins prononcés que dans l'HNE classique. Les lésions disparaissent spontanément en quelques jours. Elles pourraient être induites par un exercice physique intense. Comme dans l'érythème noueux, on a trouvé des infections associées (streptocoque A dans la gorge, *Yersinia* dans les selles). Aucun traitement n'est nécessaire, car la rémission est spontanée après quelques jours de repos dans la majorité des observations.

Le diagnostic différentiel doit se faire surtout avec l'urticaire à la pression, qui peut entraîner des poussées de lésions douloureuses des plantes. L'évolution est plus chronique et la biopsie ne montre pas d'infiltrat pérисudoral préférentiel. L'érythème noueux plantaire est plutôt un problème de nosologie que de diagnostic différentiel : les cas décrits sous ce nom correspondent sans doute à la même entité que l'hidradénite neutrophilique plantaire.

## Références

- [1] Allegue F, Soria C, Rocamora A, Munoz E, Freire-Murgueytio P, Arrazola JM et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1110-1113
- [2] Aractingi S, Mallet V, Pinquier L, Chosidow O, Vignon-Pennamen MD, Degos L et al. Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1141-1145
- [3] Bachmeyer C, Chabi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 354-355
- [4] Bardenstein D, Haluschak J, Gerson S. Neutrophilic eccrine hidradenitis simulating orbital cellulitis. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 1460-1463
- [5] Brehler R, Reimann S, Bonsmann G, Metz D. Neutrophilic hidradenitis induced by chemotherapy involves eccrine and apocrine glands. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 73-78
- [6] Fitzpatrick JE, Bennion SD, Reed OM, Wilson T, Reddy VVB, Golitz L. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with induction chemotherapy. *J Cutan Pathol* 1987 ; 14 : 272-278
- [7] Gallais V, Bodemer C, Fraïtag S, Lanza M, De Prost Y. Érythème noueux plantaire douloureux de l'enfant : à propos de trois observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 23-24
- [8] Harrist TJ, Fine JD, Berman RS, Murphy GF, Mihm MC Jr. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 263-266
- [9] Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 73-76
- [10] Hurt MA, Halvorson RD, Petr C, Cooper J, Friedman DJ. Eccrine squamous syringometaplasia. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 73-77
- [11] Krischner J, Rutschmann O, Vollenweider Roten S, Harms M, Saurat JH, Pechere M. Neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient with AIDS. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 199-200
- [12] Landau M, Metzker A, Gat A, Ben-Amitai D, Brenner S. Palmoplantar eccrine hidradenitis: three new cases and review. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 97-102
- [13] Manganoni AM, Facchetti F, Gavazzoni R, Marocolo D, De Panfilis G. Neutrophilic eccrine hidradenitis in a healthy woman. *Dermatology* 1994 ; 189 : 211-212
- [14] Moisson YF, Aractingi S, Pinquier L, Reygagne P, Dubertret L. Hidradénite ecchrine neutrophilique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 605-611
- [15] Okcu A, Soyer HP, Kaddu S, Lackner H, Aberer E. Eccrine hidradenitis. *Hautartz* 1997 ; 48 : 743-748
- [16] Saada V, Aractingi S, Leblond V, Marinho E, Frances C, Chosidow O. Hidradénite neutrophilique associée à une rechute de leucémie aiguë myéloblastique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 420-422
- [17] Sevilla A, Moreli A, Banuls J, Silvester JF, Betloch I. Neutrophilic eccrine hidradenitis in an-HIV infected patient. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 651-652
- [18] Shear NH, Knowles SR, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 819-822
- [19] Simon MJ Jr, Cremer H, Von den Driesch P. Idiopathic recurrent palmoplantar hidradenitis in children. Report of 22 cases. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 76-79
- [20] Stahr BJ, Cooper PH, Caputo RV. Idiopathic plantar hidradenitis: a neutrophilic eccrine hidradenitis occurring primarily in children. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 289-296



# Acrosyndromes vasculaires

P Priollet

**Résumé.** – Les acrosyndromes vasculaires sont fréquents. Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur paroxystique dont la prévalence est estimée à environ 10 % de la population générale. Il est primitif ou secondaire à une maladie générale ou à une anomalie vasculaire locorégionale. La sclérodémie systémique est la connectivite le plus souvent en cause. En première analyse, un bilan minimal associant à l'examen clinique une radiographie des mains, une radiographie des poumons, une recherche d'anticorps antinucléaires et une capillaroscopie paraît suffisant. Lorsque le phénomène de Raynaud nécessite un traitement médicamenteux, les inhibiteurs calciques sont les produits les plus efficaces et les plus maniables. Dans les formes les plus sévères des phénomènes de Raynaud secondaires, associées notamment à une connectivite, les dérivés des prostaglandines sont utiles. L'érythromélalgie ou érythermalgie est également un acrosyndrome paroxystique mais elle est rare. Elle est caractérisée par des accès douloureux de rougeur et de chaleur atteignant les extrémités des membres. Comme le phénomène de Raynaud, elle peut être primitive ou secondaire. Les syndromes myéloprolifératifs en sont la cause la plus fréquente. L'acrocyanose est un acrosyndrome permanent et probablement le plus fréquent de tous les acrosyndromes vasculaires. Elle n'impose pas systématiquement d'examen complémentaires. Enfin, les engelures appartiennent également aux acrosyndromes vasculaires. Elles sont, en effet, la conséquence d'une ischémie développée sous l'effet du froid. Elles surviennent le plus souvent chez la femme et témoignent toujours d'une protection insuffisante vis-à-vis du froid et de l'humidité. Leur survenue est d'autant plus fréquente qu'il existe un trouble vasomoteur prédisposant.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les acrosyndromes vasculaires sont fréquents mais leur expression clinique, leur mécanisme et leur signification pronostique très différents selon la nature du trouble vasomoteur. Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome paroxystique. Il est l'expression d'un arrêt brutal mais très transitoire de la circulation artérielle digitale [16, 60]. Sa prévalence est élevée [70]. Elle est estimée en France entre 5 et 6 % de l'ensemble de la population adulte. Elle a été chiffrée à 4,6 % aux États-Unis [34]. Elle atteint jusqu'à 22 % chez la femme jeune [45]. Le phénomène de Raynaud peut être primaire et évoluer indépendamment de toute pathologie sous-jacente ou révéler une pathologie vasculaire locorégionale ou plus souvent une maladie systémique et, notamment, une sclérodémie [51]. L'érythromélalgie [39] ou érythermalgie [66] est également un acrosyndrome paroxystique. Elle est caractérisée par des accès douloureux de rougeur et de chaleur atteignant les extrémités des membres. Comme le phénomène de Raynaud, elle peut être primitive ou secondaire. Les syndromes myéloprolifératifs en sont la cause la plus fréquente. Contrairement au phénomène de Raynaud, l'érythermalgie est un acrosyndrome très rare. L'acrocyanose est un acrosyndrome permanent et probablement le plus fréquent de tous les acrosyndromes vasculaires. Elle est

d'observation courante dans certaines professions exposées au froid. Aisée à reconnaître cliniquement, l'acrocyanose peut cependant poser des difficultés de trois ordres : diagnostique lorsqu'elle s'intrique avec un phénomène de Raynaud ; pronostique, si elle évolue dans le cadre d'une anorexie mentale ; thérapeutique, enfin, en raison de la faible efficacité des traitements médicaux. Enfin, les engelures méritent également d'être décrites au sein des acrosyndromes vasculaires. Elles sont, en effet, la conséquence d'une ischémie développée sous l'effet du froid. Elles surviennent le plus souvent chez la femme et témoignent toujours d'une protection insuffisante vis-à-vis du froid et de l'humidité. Leur survenue est d'autant plus fréquente qu'il existe un trouble vasomoteur prédisposant. Elles peuvent être favorisées par la consommation de certains médicaments (vasoconstricteurs par voie nasale, bêtabloquants).

L'exploration des acrosyndromes vasculaires a bénéficié du développement des explorations fonctionnelles non invasives, utiles tant pour faciliter le diagnostic que pour favoriser l'approche pathogénique du trouble [41]. La capillaroscopie occupe actuellement une place de choix au sein de ces méthodes.

## Phénomène de Raynaud

### PATHOGÉNIE [40]

La pathogénie du phénomène de Raynaud reste imparfaitement élucidée et diffère au moins partiellement selon que le trouble vasomoteur est primitif ou secondaire. La phase blanche, syncopale,

Pascal Priollet : Professeur associé au collège de médecine des hôpitaux de Paris, chef de service, service de médecine vasculaire et d'hypertension artérielle, hôpital Saint-Joseph, 185, rue Raymond-Losserand, 75674 Paris cedex 14, France.

du phénomène est déterminée par un spasme des artérioles digitales. Le vasospasme s'établit lorsque le tonus de la paroi vasculaire dépasse la pression intraluminaire. Cette situation peut s'observer si la pression intraluminaire diminue ou si le tonus de la paroi vasculaire augmente. La réduction de la pression intraluminaire est essentiellement fonction des lésions artérielles quel qu'en soit le niveau. Dans les phénomènes de Raynaud secondaires, ces lésions vasculaires sont habituelles, qu'il s'agisse des connectivites ou des artériopathies. Le flux sanguin digital de base est diminué, ce qui favorise le vasospasme lors de l'exposition au froid. Au cours des phénomènes de Raynaud primitifs, les vaisseaux sont en revanche de morphologie normale. Une augmentation du tonus vasomoteur rendrait alors compte de l'acrosyndrome. Elle pourrait s'expliquer par une hyperactivité du système sympathique ou par des mécanismes locaux faisant intervenir les récepteurs vasculaires et les médiateurs.

L'hyperactivité du système sympathique répond à la conception initiale de Raynaud. Lewis, pour sa part, devait proposer une autre hypothèse, celle d'une anomalie locale située au niveau des vaisseaux de la main. Ces mécanismes locaux pourraient correspondre, soit à une anomalie des récepteurs vasculaires responsables d'une vasoconstriction exagérée, soit à l'intervention de médiateurs circulants interagissant avec le muscle vasculaire lisse.

De très nombreuses théories ont été suggérées pour expliquer la pathogénie des phénomènes de Raynaud. Les plus récentes font intervenir des facteurs vasoactifs. C'est le cas de puissants peptides vasodilatateurs comme le CGRP (*calcitonine gene related peptide*) ou vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (ET-1). Le développement d'antagonistes puissants et spécifiques des récepteurs à l'ET-1 devrait permettre une évaluation précise du rôle physiopathologique de l'ET-1 et pourrait représenter une thérapeutique potentielle du vasospasme et des altérations hémodynamiques rencontrées au cours de certaines connectivites.

### ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic d'un phénomène de Raynaud est exclusivement clinique [73]. Il est fondé sur la décoloration des doigts provoquée par le froid, conférant à ce phénomène intermittent les caractères d'une crise vasomotrice (fig 1). La notion de froid est importante mais relative et variable d'un sujet à l'autre. Le rôle des émotions peut aussi être déterminant dans le déclenchement du trouble vasomoteur. La localisation du phénomène aux orteils, au nez, aux oreilles, aux lèvres ou à la langue est possible, mais beaucoup moins fréquente. D'autres topographies plus exceptionnelles ont été décrites : aux seins, surtout chez des femmes qui allaitent, ou à la verge avec troubles de l'érection. Les phases d'asphyxie (cyanose) et d'hyperhémie (rougeur) qui suivent classiquement la phase syncopale (blanche) sont inconstantes et non indispensables au diagnostic. L'association au phénomène de Raynaud d'un syndrome du canal carpien n'est pas exceptionnelle et peut modifier l'expression clinique de l'acrosyndrome du fait de l'existence d'acroparesthésies nocturnes qui viennent s'ajouter aux crises vasomotrices.

Le diagnostic de phénomène de Raynaud n'est réellement difficile qu'en trois circonstances [51] :

- d'abord, l'impossibilité de recueillir par l'interrogatoire des données suffisamment précises pour affirmer la survenue d'une décoloration des doigts provoquée par le froid ; la reconnaissance de l'acrosyndrome est alors d'autant plus difficile que les tests de provocation ont, en pratique, peu d'intérêt diagnostique ; il est, en effet, difficile de reproduire une crise, par exemple lors de l'immersion des mains dans l'eau froide, car un refroidissement trop important détermine une vasodilatation capillaire ; pour faciliter le diagnostic, la présentation aux patients d'une échelle de couleurs a été proposée, ainsi que des tests au froid dont la fiabilité est variable selon la méthode utilisée et dont l'utilité est surtout appréciable dans l'évaluation objective de l'efficacité des traitements médicamenteux ;



1 Phénomène de Raynaud en crise. Phase syncopale.

- ensuite, la forme cyanique pure, réalisant des accès de cyanose digitale évoluant sur un mode paroxystique sans phase syncopale ; cette variété s'observe plus volontiers chez des sujets âgés ou souffrant d'un phénomène de Raynaud depuis de longues années ;

- enfin, l'association du phénomène de Raynaud à une acrocyanose, qui est fréquente et ajoute aux crises vasomotrices une cyanose permanente des extrémités ; elle témoigne généralement d'une microangiopathie purement fonctionnelle et l'enquête étiologique est dans cette éventualité très souvent négative.

### ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

La nécessité d'une exploration étiologique est l'une des caractéristiques majeures des phénomènes de Raynaud, bien que les Raynaud primaires soient approximativement dix fois plus fréquents que les Raynaud secondaires [59].

#### ■ Principales causes

Les causes des phénomènes de Raynaud sont variées (tableau I) mais très inégalement réparties. Explorer un phénomène de Raynaud doit permettre d'assurer précocement le diagnostic d'une connectivite et de rechercher des maladies chirurgicalement curables, beaucoup plus rares, mais dont la méconnaissance pourrait conduire à une aggravation irréversible des lésions vasculaires digitales.

La sclérodermie généralisée demeure l'affection la plus souvent redoutée en cas de phénomène de Raynaud bilatéral et sans doute la première cause de phénomène de Raynaud secondaire. Beaucoup plus rares sont les sclérodermies après prothèses mammaires en silicone [71].

Les artériopathies digitales sont plus rares. Elles sont surtout observées chez les hommes. Elles doivent également être reconnues car leur aggravation est largement influencée par la poursuite de l'intoxication tabagique dont l'arrêt est impératif. Au cours de la maladie de Buerger, le phénomène de Raynaud est l'un des signes cardinaux ; cette affection est d'autant plus facilement diagnostiquée qu'il existe chez un sujet jeune fumeur, outre un acrosyndrome sévère souvent compliqué de nécroses digitales, des thromboses veineuses superficielles et une artériopathie distale des membres inférieurs.

La nécessité d'une exploration est encore plus nette lorsque le phénomène de Raynaud est strictement unilatéral car il est alors pratiquement toujours secondaire. Le métier du patient est parfois en cause et la reconnaissance du diagnostic impose un reclassement professionnel [75]. Certaines activités sportives telles que le karaté, le volley-ball ou le motocross peuvent également être responsables de lésions traumatiques de cette nature. L'occlusion des artères digitales peut aussi être la conséquence de la migration thromboathéromateuse en distalité à partir d'une lésion athéroscléreuse de l'artère sous-clavière. Quant aux tumeurs

Tableau I. – Causes des phénomènes de Raynaud secondaires.

<b>Causes médicamenteuses et toxiques</b>
- $\beta$ -bloquants
- Ergot de seigle et ses dérivés
- Bléomycine
- Bromocriptine
- Ciclosporine
- Interféron $\alpha$
- Arsenic
<b>Connectivites</b>
- Sclérodermie généralisée
- Connectivite mixte (syndrome de Sharp)
- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Dermatomyosite
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>Vascularites (autres que les connectivites)</b>
- Cryoglobulinémie
- Maladie des agglutinines froides
- Vascularite due au virus de l'hépatite B
<b>Artériopathies</b>
- Artériosclérose et athérosclérose
- Embolies distales
- Défilé costoclaviculaire
- Fibrodysplasie
- Maladie de Buerger
- Maladie de Takayasu
- Maladie de Horton
<b>Causes professionnelles et traumatiques</b>
- Maladie des engins vibrants
- Anévrisme cubital (« maladie du marteau »)
- Microtraumatismes localisés chroniques
- Maladie des décroûteurs d'autoclave (chlorure de polyvinyle)
<b>Causes endocriniennes</b>
- Myxoedème
- Hashimoto
- Acromégalie
<b>Affections néoplasiques</b>
<b>Tumeur glomique</b>
<b>Autres</b>
- Canal carpien
- Fibromyalgie

glomiques, elles sont souvent localisées à la dernière phalange d'un doigt. Elles sont à l'origine de très vives douleurs au moindre effleurement, souvent associées à un phénomène de Raynaud localisé à un seul doigt. Ces caractères sémiologiques très particuliers permettent d'évoquer le diagnostic. Une artériographie est utile pour localiser la tumeur dont l'exérèse guérit les symptômes.

L'enquête étiologique d'un phénomène de Raynaud doit être applicable à un grand nombre de patients, c'est-à-dire simple, non invasive, peu coûteuse et réalisable en dehors de structures très spécialisées. Il est également nécessaire qu'elle soit adaptée au dépistage des causes les plus fréquentes et en particulier au diagnostic précoce de la sclérodermie généralisée qui reste l'arrière-pensée le plus souvent redoutée. Enfin, l'enquête étiologique doit être capable de distinguer d'emblée les phénomènes de Raynaud primaires qui justifient tout au plus un traitement symptomatique et les phénomènes de Raynaud secondaires ou suspects de l'être ou de le devenir, qui peuvent en revanche mériter un complément d'investigation [55].

■ **En cas de phénomène de Raynaud bilatéral**

L'examen clinique, conjugué à la capillaroscopie, paraît suffisant en première analyse [57].

L'interrogatoire et l'examen physique servent de base à l'enquête étiologique [50]. Le phénomène de Raynaud primaire est toujours bilatéral alors qu'un trouble vasomoteur unilatéral oriente au contraire vers un phénomène de Raynaud secondaire à une cause locorégionale. La présence de phénomènes de Raynaud dans la famille est un indice important en faveur d'une simple maladie de Raynaud. Un phénomène de Raynaud d'apparition tardive plaide



2 Mégacapillaire au cours d'une sclérodermie systémique (capillaroscopie au fort grossissement).



3 Capillaroscopie normale au cours d'un phénomène de Raynaud primaire (faible grossissement).

en faveur de l'existence d'une cause. Inversement, un long recul évolutif, supérieur à 10 ans, sans anomalies cliniques associées, oriente vers une maladie de Raynaud. L'interrogatoire permet également de rechercher un phénomène de Raynaud médicamenteux ou professionnel. L'examen s'attache tout particulièrement à la recherche d'anomalies, si discrètes soient-elles, qui pourraient orienter vers une sclérodermie. Une infiltration cutanée, des télangiectasies de la main mais aussi du visage ou des lèvres, la cicatrice de petits troubles trophiques pulpaire sont autant de signes qui plaident en faveur d'une sclérodermie éventuellement dans une forme limitée et peu évolutive : le syndrome Crest [61]. Ce dernier associe au phénomène de Raynaud (r), une calcinose sous-cutanée (C), une atteinte œsophagienne (e), une sclérodactylie (s) et des télangiectasies (t).

La capillaroscopie mérite de faire partie de l'enquête étiologique de tout phénomène de Raynaud puisque les anomalies qu'elle peut mettre en évidence sont précoces et de bonne valeur diagnostique dans la sclérodermie [50]. La présence de mégacapillaires est caractéristique d'une connectivite (fig 2). Une capillaroscopie normale exclut pratiquement une sclérodermie et apporte un argument important en faveur d'un phénomène de Raynaud primaire (fig 3).

En cas de suspicion de sclérodermie, d'autres examens simples sont utiles. La radiographie des mains recherche deux anomalies pratiquement caractéristiques d'une sclérodermie : une calcinose sous-cutanée (fig 4) et une résorption des houpes phalangiennes ou acro-ostéolyse. La radiographie thoracique peut identifier, à la suite de l'auscultation pulmonaire, une fibrose des bases qui





4 Importante calcinose sous-cutanée au cours d'une sclérodémie systémique (radiographie des mains de face).

appartient, avec la sclérose cutanée et les cicatrices rétractées de troubles trophiques pulpaux, aux critères retenus pour le diagnostic de sclérodémie [35]. La présence d'anticorps antinucléaires oriente d'emblée, lorsque le taux est élevé, vers une affection dysimmunitaire ; cette recherche peut être affinée par la recherche d'anticorps plus spécifiques comme les anticorps anticentromère assez caractéristiques du syndrome Crest ou les anticorps anti-Scl 70 plus spécifiques au contraire des formes extensives. La mesure de la vitesse de sédimentation est également proposée par certains (tableau II).

#### ■ En cas de phénomène de Raynaud strictement unilatéral

Dans cette éventualité beaucoup plus rare, le trouble vasomoteur est toujours secondaire. L'exploration n'a plus pour vocation d'opposer « Raynaud primaires » et « Raynaud secondaires » mais de déterminer la maladie responsable. L'examen clinique en position statique peut être normal. Il recherche l'abolition d'un pouls radial, une amyotrophie de l'éminence thénar ou une lésion cutanée. La palpation peut détecter dans le creux sus-claviculaire une côte cervicale, voire une tuméfaction battante, expansive ou trop bien perçue. Des manœuvres dynamiques cherchent à reproduire la compression vasculaire dans différentes positions du bras ; c'est le cas de la *manœuvre d'Adson* qui combine inspiration forcée, extension du rachis cervical et rotation de la tête du côté examiné. Des examens complémentaires sont aussi nécessaires. Un cliché simple recherche une côte cervicale. Une échographie artérielle couplée à un doppler peut visualiser une lésion athéroscléreuse axillo-sous-clavière susceptible d'avoir émis une embolie distale. Le résultat de l'échographie-doppler conditionne l'indication d'une artériographie du membre supérieur, indispensable chaque fois qu'une lésion chirurgicalement curable est suspectée. Le diagnostic d'artériopathie digitale est toutefois possible sans avoir recours à l'artériographie grâce à la mesure de la pression systolique digitale en pléthysmographie, l'artériographie étant alors réservée à la recherche d'une cause. D'autres méthodes d'explorations fonctionnelles non invasives ont été proposées pour faciliter la distinction entre phénomènes de Raynaud primaires et secondaires. C'est le cas du laser-doppler qui s'applique toutefois mieux à la compréhension des mécanismes pathogéniques qu'à l'enquête étiologique des phénomènes de Raynaud.

#### Tableau II. – Phénomène de Raynaud primaire : critères diagnostiques (d'après Le Roy et Medsger [30]).

- Crises de pâleur ou de cyanose des doigts
- Pouls périphériques normaux
- Absence de cicatrices digitales, d'ulcérations ou de gangrène
- Capillaroscopie normale
- Absence d'anticorps antinucléaires (titre inférieur à 1/100)
- Vitesse de sédimentation normale (inférieure à 20 à la première heure)



5 Élargissement des anses capillaires évoquant un lupus systémique sans permettre de l'affirmer (capillaroscopie au fort grossissement).

Enfin, il arrive, dans 10 à 15 % des cas environ, qu'aucune cause ne soit retrouvée à un phénomène de Raynaud qui ne remplit pourtant pas les classiques critères d'Allen et Brown pour le diagnostic de maladie de Raynaud :

- épisodes déclenchés par le froid ou l'émotion ;
- bilatéralité du phénomène ;
- pouls radial et pouls cubital normaux ;
- absence de gangrène digitale ;
- bilan étiologique négatif ;
- recul évolutif suffisant (plus de 2 ans).

Ces phénomènes de Raynaud sont regroupés sous le nom de « Raynaud suspects d'être secondaires » [55]. Eux seuls justifient, au sein des phénomènes de Raynaud sans cause, une surveillance clinique annuelle ou semestrielle. D'autres auteurs préfèrent au contraire classer dans le groupe des phénomènes de Raynaud secondaires à une connectivite « indifférenciée » ou incomplète les acrosyndromes associés à des anomalies capillaroscopiques ou immunologiques insuffisantes toutefois pour affirmer le diagnostic d'une connectivite précise [30] (fig 5).

#### ■ Chez l'enfant

Le phénomène de Raynaud est primaire ou plus souvent secondaire et les causes les plus fréquentes sont, comme chez l'adulte, les connectivites. L'enquête étiologique reste donc dominée par la recherche d'anticorps antinucléaires et d'anomalies capillaroscopiques [42].

#### ■ Chez les femmes enceintes

En cas de phénomène de Raynaud primaire, le taux de prématurité pourrait être plus élevé lorsque le phénomène de Raynaud est apparu avant la grossesse et non l'inverse [25].

### TRAITEMENT

Le traitement des phénomènes de Raynaud dépend de la gêne engendrée plus encore que de la cause du trouble vasomoteur [50, 51].

En l'absence de gêne fonctionnelle ou en cas de phénomène de Raynaud peu gênant, n'apparaissant que durant la mauvaise saison, sans retentissement professionnel, les mesures non médicamenteuses résument le traitement : protection contre le froid non seulement des extrémités mais aussi de l'ensemble du corps ; protection contre les traumatismes locaux ; contre-indication de certains médicaments propres à aggraver l'acrosyndrome tels que les dérivés de l'ergot de seigle et les bêtabloquants. La contraception œstroprogestative, quoique classiquement citée comme cause possible de phénomène de Raynaud, n'est pas contre-indiquée.

En cas de gêne fonctionnelle plus importante, un traitement médicamenteux mérite d'être associé aux conseils d'hygiène de vie [8]. Certains médicaments vasoactifs utilisés dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies des membres inférieurs ont également l'indication : « amélioration du phénomène de Raynaud ». Ils peuvent être essayés en première intention dans la mesure où ils sont simples d'utilisation et généralement bien tolérés. Leur efficacité est toutefois inconstante. Les inhibiteurs calciques, en revanche, représentent un réel progrès dans le traitement des phénomènes de Raynaud et leur efficacité a été confirmée par des études menées en double insu contre placebo [23, 72]. Il peut s'agir de la nifédipine (Adalate® 10 mg ou Adalate® 20 mg LP), du diltiazem (Tildiem® ou Tildiem retard 300 mg®), également utilisé pour traiter la calcinose des syndromes Crest [47], ou de la nicardipine (Loxen® 20 mg ou Loxen® 50 mg LP). La félodipine a aussi été testée en une seule prise par jour, ainsi que l'amlodipine. Ces médicaments sont prescrits en période froide après avoir éliminé un bloc auriculoventriculaire et sous couvert d'une contraception efficace en raison de la tératogénicité de certains de ces médicaments chez l'animal. Les effets secondaires sont peu graves (céphalées, *flush* du visage, œdème des chevilles) mais fréquents et limitent l'utilisation de ces médicaments, surtout chez les patients souffrant de migraines, la prévalence de ces dernières étant élevée en cas de phénomène de Raynaud primaire [44]. La trinitrine percutanée a été utilisée, sous forme de pommade dosée à 2 % sur les pulpes digitales, deux ou trois fois par jour et lors des accès avec un risque d'effets secondaires (céphalées, vertiges) liés au passage systémique de la molécule. Des *patches* transdermiques ont également été proposés avec les mêmes effets secondaires [68]. La prazosine (Minipress®) peut être employée mais à doses faibles et progressivement croissantes pour éviter des effets secondaires (vertiges, hypotension). Seuls l'Adalate® 10 mg et le Minipress® avaient en 1999 l'indication : « traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud ».

Lorsque le phénomène de Raynaud est très sévère, volontiers secondaire à une maladie polysystémique et notamment à une sclérodermie, a fortiori s'il est compliqué de troubles trophiques, les prostaglandines actives par voie parentérale peuvent trouver une indication [76]. C'est le cas de l'iloprost (Ilomédine®), analogue de la prostacycline actuellement proposé dans les formes les plus sévères de maladie de Buerger ou d'artérite athéroscléreuse compliquées de troubles trophiques sans possibilité de revascularisation radiologique ou chirurgicale. L'utilisation par voie orale des analogues de la prostacycline tels que le beraprost ou le cicaprost ouvre des perspectives intéressantes [72]. Les perfusions de CGRP auraient des effets équivalents mais plus durables que ceux de la prostacycline [14].

Les phénomènes de Raynaud secondaires peuvent mériter un traitement spécifique : suppression du médicament responsable en cas de pathologie iatrogène ; traitement de fond des connectivites ; arrêt de l'intoxication tabagique au cours de la maladie de Buerger associé à la correction des autres facteurs de risque en cas d'artériopathie dégénérative ; reclassement professionnel en cas d'utilisation d'engins vibrants.

Le traitement chirurgical n'a que des indications très limitées au cours des phénomènes de Raynaud : exérèse d'une lésion axillo-sous-clavière emboligène (endartériectomie ou pontage) ; traitement d'un anévrisme cubital ; résection de la première côte dans le syndrome du défilé thoracobrachial dans les rares formes avec une atteinte artérielle, à condition que la responsabilité de la compression par la première côte soit démontrée dans le trouble vasomoteur.

La sympathectomie thoracique supérieure n'a plus que de très rares indications telles que les phénomènes de Raynaud secondaires à une artériopathie athéroscléreuse ou à une maladie de Buerger en cas d'ischémie sévère compliquée de troubles trophiques. En revanche, la sympathectomie endoscopique transthoracique, qui ouvre des perspectives intéressantes dans le traitement des hyperhidroses, pourrait également trouver des indications dans les formes les plus sévères de phénomène de Raynaud secondaire [1, 43].

## Acrocyanose

### ASPECTS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

À l'échelon clinique, deux tableaux méritent d'être individualisés. À chacun d'eux correspond, en effet, une approche différente. Ce sont l'acrocyanose commune et l'acrocyanose associée au phénomène de Raynaud [53].

#### ■ Acrocyanose commune

##### Diagnostic

Il est porté chez une adolescente ou une jeune femme dans 90 % des cas. La consultation se fait spontanément ou sur les conseils de l'entourage familial ou professionnel en raison d'une teinte cyanique des extrémités. Cette coloration, variable du bleu foncé au rouge, est uniforme, permanente, mais changeante dans son intensité. Elle intéresse les doigts et peut remonter jusqu'aux poignets ; elle atteint souvent les pieds, parfois le nez et les oreilles. Elle est majorée par le froid ou les émotions et moins gênante durant la belle saison. Elle est indolore, du moins à la température ambiante. Une histoire familiale d'hypersensibilité au froid quelle qu'en soit l'expression clinique (acrorrhigose, engelures, phénomène de Raynaud, acrocyanose) est fréquente. L'apparition du trouble vasomoteur dès l'enfance est possible. Les doigts sont objectivement froids, parfois un peu œdématiés, « matelassés » et le siège d'une transpiration plus ou moins profuse (hyperhidrose). La pression localisée crée sur la peau une tache blanche qui se recolore progressivement. La cyanose diminue sans disparaître lors de l'élévation du membre. L'examen artériel est normal. Il n'y a jamais de sclérose cutanée, ni d'ulcère pulpaire ou de gangrène digitale et les seuls troubles trophiques parfois visibles sont de banales fissures, en hiver, en cas d'activités manuelles [36].

##### Formes cliniques

Sans que sa signification s'en trouve modifiée, l'acrocyanose peut apparaître mouchetée de taches plus claires en raison de l'inhomogénéité de la circulation cutanée [36]. Elle peut aussi s'associer à une cyanose des jambes (érythrocyanose sus-malléolaire) ou à des marbrures des membres influencées par le froid ou la déclivité (livedo reticularis). Quant à l'individualisation sous le nom d'acroïodèse [36] d'une entité autonome regroupant une acrocyanose et des manifestations fonctionnelles d'insuffisance veineuse des membres inférieurs, sans autres anomalies objectives que quelques varices, elle est nosologiquement discutable mais paraît pourtant correspondre à une réalité clinique.

##### Examens complémentaires

Aucun examen paraclinique n'est indispensable dans l'acrocyanose commune et la bénignité de ce trouble vasomoteur interdit de recourir à des explorations sanglantes. La thermométrie permet tout au plus de quantifier l'hypothermie cutanée. Le doppler confirme la perméabilité des artères digitales et perçoit un signal sonore pulpaire aboli ou diminué. La pléthysmographie couplée à un système de réfrigération mesure la pression systolique digitale qui est comparée à la pression humérale. Le gradient de pression humérodigital à la température ambiante ou au chaud n'est pas significativement augmenté dans l'acrocyanose [63]. La pression systolique digitale diminue après refroidissement. La capillaroscopie permet de visualiser directement la stase capillaroveinulaire mais aussi de mesurer, comme la pléthysmographie, la pression systolique digitale à l'aide d'un petit brassard pneumatique conçu pour cet usage et placé à la racine du doigt [56]. Elle est utile pour étayer les hypothèses pathogéniques ou tenter d'apprécier objectivement une éventuelle amélioration sous traitement du trouble microcirculatoire mais son intérêt diagnostique s'efface, dans l'acrocyanose, devant le seul aspect des mains. Le paysage capillaroscopique est toutefois caractéristique [53]. Il associe : un nombre de boucles capillaires normal ou augmenté ; une accentuation de la teinte de fond qui est

sombre, violacée ; une dilatation capillaire prédominant sur la branche veineuse, efférente, de l'anse ; une dilatation des plexus veineux sous-papillaires. Un ralentissement circulatoire (phénomène de *sludge*) et des hémorragies péri-capillaires sont également fréquents. Le degré de ces anomalies capillaroscopiques n'est pas corrélé avec l'importance de la gêne fonctionnelle. Ces images sont faciles à distinguer de celles observées chez les sujets normaux ou dans la maladie de Raynaud où l'aspect le plus évocateur est au contraire l'association d'anses fines et d'un fond pâle.

### Traitement

Le traitement de l'acrocyanose est très difficile et purement symptomatique. Aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité dans ce trouble vasomoteur et l'utilité que l'on peut espérer des thérapeutiques « vasoactives » s'inscrit vraisemblablement dans les limites de l'effet placebo. En revanche, la protection contre le froid, non seulement des extrémités mais aussi de l'ensemble du corps, est essentielle. L'arrêt du tabac est une mesure de prévention toujours utile sur laquelle la prise en charge du trouble vasomoteur est l'occasion d'insister. La contraception œstroprogestative n'est pas contre-indiquée. L'activité physique et sportive doit être encouragée. Indépendamment de l'anorexie mentale qui requiert une prise en charge qui lui est propre, les mesures psychologiques ne doivent pas être négligées. Elles représentent le seul traitement lorsque le préjudice est purement esthétique. Il est utile de rassurer le patient et son entourage souvent impressionnés par la cyanose des doigts lors de l'exposition au froid, de souligner la bénignité du pronostic local et général (hormis le cas particulier de l'anorexie mentale) et l'amélioration possible du trouble vasomoteur au fil des ans. En revanche, l'acrocyanose est considérée comme prédisposant aux engelures, aux surinfections mycosiques et aux retards de cicatrisation [49].

Lorsque l'hypersudation palmaire est majeure et représente l'essentiel du handicap socioprofessionnel et psychologique, des séances d'ionisation à l'eau, à raison d'une à deux par mois en traitement d'entretien, peuvent être proposées [74]. C'est une méthode simple et efficace qui permet presque toujours d'obtenir une anhidrose mais qui est inactive sur la cyanose. Elle mérite d'être préférée à la sympathectomie thoracique, bien que les techniques endoscopiques actuelles réduisent le caractère agressif de cette chirurgie.

### ■ Acrocyanose associée au phénomène de Raynaud

L'association d'une acrocyanose et d'un phénomène de Raynaud est une éventualité fréquente ; elle peut modifier la démarche diagnostique et justifier le recours à des thérapeutiques médicamenteuses vis-à-vis des crises vasomotrices. Si parfois l'apparition des deux acrosyndromes coïncide dans le temps, souvent l'acrocyanose précède le phénomène de Raynaud et c'est le développement des accès de pâleur au froid qui motive l'examen.

La reconnaissance du caractère purement fonctionnel de cette microangiopathie intriquée est généralement suggérée par le contexte clinique : apparition dès le jeune âge, absence de troubles trophiques, symétrie de l'atteinte, perception de tous les pouls, notion d'acrosyndrome familial. Inversement, le début de l'acrosyndrome à un âge avancé, les modifications de la peau, l'existence actuelle ou passée d'ulcérations pulpaire, l'asymétrie des troubles, les anomalies de l'examen artériel, orientent d'emblée vers une sclérodermie (chez une femme) ou une artérite digitale (chez un homme fumeur), parvenus au stade de cyanose permanente.

L'enquête étiologique devient alors celle d'un phénomène de Raynaud secondaire. À l'étape capillaroscopique, en revanche, l'acrocyanose peut poser un problème diagnostique difficile avec la sclérodermie systémique lorsqu'il existe des hémorragies nombreuses, un œdème péri-capillaire important et des dilatations capillaires très marquées pouvant en imposer pour des mégacapillaires de sclérodermie [53]. Toutefois, quelques nuances permettent de distinguer le mégacapillaire de la sclérodermie et le capillaire dilaté de l'acrocyanose. En faveur de la sclérodermie

plaident : la réduction associée du nombre des anses, la répartition inhomogène des capillaires, le caractère anévrysmal du sommet de l'anse et la diminution de la longueur des capillaires. Si le doute persiste, l'enquête étiologique doit se poursuivre.

D'un point de vue thérapeutique, si les crises vasomotrices associées à l'acrocyanose sont intenses et fréquentes, un traitement médicamenteux peut être associé aux conseils hygiénodétectiques et aux mesures de soutien psychologique mais ils sont sans intérêt sur la seule cyanose. Peuvent être utilisés : les inhibiteurs calciques ; la trinitrine percutanée en pommade ; la prazosine, mais à doses faibles et progressivement croissantes pour éviter les effets secondaires.

### PHYSIOPATHOLOGIE

L'acrocyanose est une maladie de la microcirculation. La stase capillaro-veineuse est visible in vitro au lit unguéal. Le courant sanguin est ralenti [10]. La stase est attribuée à une ouverture exagérée et permanente des anastomoses artérioveineuses avec mise hors circuit du lit capillaire. Elle explique la cyanose mais son mécanisme précis demeure inconnu. Anatomiquement, l'hypertrophie minime de la média des artérioles observée sur des biopsies de peau ne peut être tenue pour déterminante [67]. L'effet souvent spectaculaire mais transitoire de la sympathectomie a fait évoquer l'intervention du système sympathique par le biais d'un spasme artériolaire permanent [32] mais celui-ci ne saurait suffire à expliquer la totalité des caractéristiques de cet acrosyndrome.

Le rôle des récepteurs à l'histamine a été suggéré par la description de cas d'acrocyanose secondaires à l'administration pour énurésie d'imipramine chez des enfants, ce médicament ayant des propriétés antihistaminiques [5].

Malgré la réelle fréquence de l'acrocyanose au cours de l'anorexie mentale ou tout simplement chez les femmes jeunes rapportant un passé de variations pondérales rapides et importantes, aucune anomalie biologique n'a été formellement reconnue permettant d'attribuer ce trouble vasomoteur à un dysfonctionnement endocrinien [9, 27]. Quant à l'influence des troubles psychoaffectifs dans le déterminisme de la maladie, elle doit sans doute beaucoup au diagnostic d'hystérie porté chez les deux patients qui servirent à la description initiale de Crocq [17] et à l'origine des premières séries de malades étudiés qui étaient issus d'établissements psychiatriques. En réalité, le profil psychologique que l'on décrit dans l'acrocyanose (introversion, timidité, immaturité, angoisse) n'est ni constant, ni spécifique et peut n'être que réactionnel aux difficultés d'une adolescente ou d'une femme jeune à s'accommoder d'une coloration disgracieuse des extrémités ou d'une hypersudation déplaisante dans la vie socioprofessionnelle.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'acrocyanose est, par définition, primitive, bilatérale et limitée aux extrémités. Son diagnostic suppose donc d'éliminer toutes les formes de cyanose ne répondant pas à ces critères [53] : une acrocyanose d'apparition tardive et compliquée de troubles trophiques pulpaire ou d'autres signes de vascularite (acrocyanose « suspecte ») doit faire rechercher une pathologie systémique sous-jacente, une sclérodermie, une maladie des agglutinines froides [20, 65] ; une cyanose généralisée est aisément reconnue, elle déborde largement les extrémités et atteint les autres territoires, les lèvres notamment. Le diagnostic est ici celui d'une cardiopathie, d'une insuffisance respiratoire ou d'une polyglobulie. Une acrocyanose unilatérale limitée à un seul membre supérieur est rare. Elle peut n'être que l'une des composantes d'une angiodysplasie plus ou moins complexe facilement évoquée d'après les anomalies vasculaires associées. Ailleurs, c'est une algodystrophie de la main qui est responsable d'une peau froide et cyanique. La douleur qui domine ici le tableau, l'éventuel antécédent traumatique, les anomalies radiologiques de la trame osseuse et l'hyperfixation en scintigraphie permettent le diagnostic. Ailleurs encore, l'association de l'acrocyanose à un œdème dur, froid, indolore, nettement limité, d'évolution capricieuse, doit faire évoquer un œdème bleu.



Provoqué par une autoagression, l'œdème bleu de Charcot est apparenté aux pathologies simulées (syndrome de Münchhausen) [22]. L'autoagression correspond le plus souvent à la pose de garrots, parfois à des microtraumatismes locaux. Il s'observe dans des contextes psychiatriques très variés : hystérie, schizophrénie, personnalité limite. Seule la découverte du mécanisme de l'autoagression (sillon de striction) apporte la preuve formelle du diagnostic.

## Érythermalgie

### ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES [29]

L'érythermalgie s'observe à tous les âges, y compris chez l'enfant [33]. Les douleurs sont à type de brûlures, atteignant de façon bilatérale et symétrique les mains ou les pieds et évoluant par crises. La douleur peut revêtir d'autres caractères : sensations de lancement ou de broiement, démangeaisons. La localisation de la douleur aux pieds est la plus fréquente, tantôt limitée à un ou plusieurs orteils ou à la plante, tantôt intéressant la totalité du pied, beaucoup plus rarement la jambe jusqu'au genou. La durée de la crise est variable, habituellement de plusieurs minutes à quelques heures. L'intensité de la douleur, parfois insoutenable, et la répétition des crises peuvent créer chez certains patients une invalidité majeure et retentir gravement sur leur psychisme. Les crises sont déclenchées ou aggravées par la marche, l'exercice et l'exposition à la chaleur. Toutes les situations qui mettent les extrémités en déclivité et surtout qui augmentent la chaleur locale (repos sous une couverture, port de chaussures ou de gants, proximité d'une source de chaleur...) peuvent déclencher une crise. Les temps chauds, la fièvre, sont également des facteurs favorisants. La douleur est diminuée par l'exposition au froid et, à un moindre degré, par l'élévation du membre atteint. Tout ce qui peut refroidir les extrémités est recherché par les patients : repos hors des couvertures, marche pieds nus sur un carrelage, ventilation et, dans les cas les plus sévères, bains d'eau glacée ou friction avec des glaçons. Les territoires atteints sont modifiés durant la crise : ils sont rouge vermillon, brûlants, parfois œdématisés. La résistance de l'érythermalgie au traitement figurait initialement au rang des critères diagnostiques. En réalité, l'efficacité d'une dose unique d'aspirine qui peut faire disparaître les symptômes durant plusieurs jours mérite d'être utilisée comme test diagnostique sans pour autant que l'échec de ce médicament ne permette formellement d'éliminer cette affection.

L'érythermalgie est habituellement un diagnostic d'interrogatoire car il est rare d'assister à la crise. L'examen élimine une artériopathie (tous les pouls sont perçus) et une neuropathie. Des troubles trophiques pulpaux ou des gangrènes distales n'ont été rapportés avec une certaine fréquence qu'en cas d'érythermalgie secondaire à un syndrome myéloprolifératif. Un terrain vasculaire associé n'est toutefois pas exceptionnel et notamment une acrocyanose en cas d'érythermalgie primitive [28].

Les tests de provocation font appel au réchauffement du membre atteint par ventilation d'air chaud plus efficace que l'immersion des extrémités dans l'eau chaude. L'utilisation d'une chambre thermique a surtout un intérêt physiopathologique. La mesure de la température cutanée permet de définir, pour chaque patient, une température critique pour laquelle le symptôme apparaît. Ce « point critique » se situe généralement entre 32 °C et 36 °C. La stase veineuse provoquée par le gonflement d'un brassard à tension placé autour du membre atteint peut favoriser l'apparition des crises.

Les examens complémentaires visent essentiellement à préciser la cause de l'acrosyndrome (hémogramme, vitesse de sédimentation, masse sanguine, biopsie médullaire à la recherche d'un syndrome myéloprolifératif). Sinon, ils sont surtout utilisés pour étudier la pathogénie du trouble vasomoteur ou suivre son évolution sous traitement. La thermographie permet de quantifier et de délimiter l'élévation locale de la température cutanée. Elle peut être utile pour apprécier objectivement l'efficacité des traitements. La pléthysmographie permet la mesure de la pression systolique

digitale, normale du moins en cas d'érythermalgie primitive. En dehors des crises, la capillaroscopie est normale dans environ la moitié des cas ou montre des anomalies modérées et non spécifiques témoignant généralement du terrain vasculaire associé [28]. Pendant la crise, il existe une dilatation des anses capillaires et une accentuation de la teinte de fond. Des images de stase capillaire et un ralentissement du flux sanguin qui prend un aspect granulaire (phénomène de *sludge*) peuvent s'observer lorsque l'érythermalgie est secondaire à une polyglobulie [28].

### ASPECTS ÉTIOLOGIQUES [6]

#### ■ Érythermalgie primitive

Elle atteint deux fois plus souvent l'homme que la femme et s'observe chez des sujets jeunes, parfois des enfants. Elle réalise la forme la plus pure de la maladie. La symptomatologie clinique est intense et la topographie bilatérale et symétrique dans plus de 90 % des cas. L'atteinte exclusive des membres supérieurs est exceptionnelle (5 % des cas). Lorsque les crises sont fréquentes, voire subintrantes, le handicap psychologique et socioprofessionnel est majeur. L'échec des traitements médicamenteux et les agressions locales itératives pour tenter de calmer la douleur peuvent être à l'origine de troubles trophiques sérieux servant de porte d'entrée à des complications infectieuses. Des formes familiales ont été rapportées ; elles apparaissent exceptionnelles. La transmission se ferait sur le mode dominant.

#### ■ Érythermalgie secondaire

Elles sont plus fréquentes que les formes primitives. Elles partagent les caractères séméiologiques de ces dernières à quelques nuances près : début plus tardif, volontiers après 40 ans, pas de prédominance nette de sexe, intensité moindre des troubles, formes incomplètes plus fréquentes, qu'elles soient unilatérales ou du moins asymétriques, dans environ 50 % des cas.

#### Syndromes myéloprolifératifs

Ils sont la cause la plus fréquente des érythermalgies secondaires [3, 26]. Dans ces affections, la prévalence de l'érythermalgie est très diversement appréciée, entre 3 et 65 % des cas selon les séries [26]. Il s'agit de polyglobulie primitive ou de thrombocytemie essentielle, exceptionnellement de métaplasie myéloïde ou de leucémie myéloïde chronique [26]. L'hémogramme avec numération des plaquettes et la vitesse de sédimentation (anormalement basse en cas de polyglobulie) sont des examens simples justifiés devant toute érythermalgie. De leurs résultats dépend l'indication de la mesure de la masse sanguine et de la biopsie médullaire. Dans environ 85 % des cas, l'érythermalgie précède le syndrome myéloprolifératif [3, 26, 58]. Son évolution est parallèle à celle de la maladie hématologique : le traitement de la polyglobulie ou de la thrombocytemie fait disparaître les symptômes ; la réapparition de l'acrosyndrome annonce la rechute hématologique.

#### Érythermalgie d'origine médicamenteuse

Quelques cas ont été rapportés. Ils sont rares mais chaque fois l'arrêt du médicament a permis la disparition des symptômes. Les drogues incriminées sont des inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine) utilisés dans le traitement de l'insuffisance coronarienne ou de l'hypertension artérielle [12, 21, 31], la bromocriptine dans le traitement de syndromes parkinsoniens [19] et certaines chimiothérapies anticancéreuses (fluorouracil et doxorubicine notamment).

#### Lupus systémique

Seuls Alarcon-Segovia et al ont rapporté une série de cinq lupus systémiques avec érythermalgie : il s'agissait de lupus multisymptomatiques où l'érythermalgie évoluait parallèlement à la maladie lupique [2, 4].

Autres étiologies

Les autres affections classiquement citées comme cause d'érythralmalgie (insuffisance veineuse, hypertension artérielle, diabète) [6] ont valeur d'association fortuite plus que de déterminants pathogéniques et leur découverte ne saurait faire clore l'enquête étiologique de l'acrosyndrome.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les hypothèses pathogéniques formulées à propos des érythralmalgies sont nombreuses mais aucune d'entre elles ne permet d'expliquer à la fois les diverses composantes séméiologiques de l'acrosyndrome et son évolution sur un mode paroxystique. Quelques observations isolées ont fait évoquer le rôle pathogénique des complexes immuns circulants (érythralmalgie au cours du lupus systémique) [4], une anomalie de l'innervation (un cas d'érythralmalgie primitive apparue dans l'enfance) [69] ou encore l'action de la sérotonine. Aucune démonstration formelle du bien-fondé de ces hypothèses n'a été ultérieurement apportée. Une origine virale a également été discutée à propos d'une « épidémie » d'érythralmalgies observée en Chine chez des enfants et attribuée à des infections par des poxvirus [77]. Plus crédibles sont les hypothèses qui font intervenir un trouble des prostaglandines et de l'agrégation plaquettaire. Ainsi s'expliquerait, en effet, l'efficacité thérapeutique spectaculaire de l'aspirine qui, en inactivant la cyclo-oxygénase, inhibe l'agrégation plaquettaire et la synthèse des prostaglandines. Dès 1978, le rôle des prostaglandines était suggéré par la mise en évidence, dans deux cas d'érythralmalgie primitive, d'une sensibilité accrue à l'injection intradermique de prostaglandines avec augmentation de la synthèse cutanée de substance « prostaglandine-like » [24] ; en revanche, ni l'histamine, ni la sérotonine, ni la bradikinine ne provoquent de réactions analogues. L'étude histologique des artérioles cutanées en cas d'érythralmalgie secondaire à une thrombocyémie a mis en évidence des lésions artériolaires jugées caractéristiques sans anomalies des veinules, des capillaires ni des nerfs [38]. Ces lésions associent une turgescence des cellules endothéliales, une prolifération des cellules musculaires lisses de la média avec rétrécissement de la lumière et une occlusion fréquente des artérioles par des thrombi d'âges différents. L'étude des fonctions plaquettaires et de la synthèse des prostaglandines chez ces mêmes patients a fait considérer les signes de l'érythralmalgie comme le résultat de l'agrégation et de l'activation plaquettaire in vivo au niveau des artérioles. Les prostaglandines et les thromboxanes synthétisés par les plaquettes activées seraient responsables des signes de l'inflammation et le facteur mitogène (*platelet-derived growth factor*), libéré par les plaquettes activées, des lésions artériolaires et de la prolifération des cellules musculaires lisses. Toutefois, ce schéma pathogénique ne peut être extrait du contexte particulier des thrombocyémies et l'énigme des érythralmalgies primitives reste entière. Dans ces dernières, en effet, les artérioles peuvent être histologiquement normales et la mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène au niveau des avant-pieds normale [52].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic d'érythralmalgie est réputé difficile d'autant qu'il est généralement fondé sur l'interrogatoire. En réalité, le recours à des critères cliniques simples fondés sur la description initiale de Mitchell [39] et les travaux ultérieurs [13, 66] permettent un diagnostic avec une bonne fiabilité [28]. Trois critères majeurs et quatre critères mineurs sont individualisés (*tableau III*). Le diagnostic est retenu en présence obligatoire des trois critères majeurs et d'au moins deux critères mineurs. Ainsi sont éliminés les différents diagnostics différentiels [29].

- L'acrocyanose est responsable de rougeurs des extrémités mais elle est permanente et majorée par le froid.
- Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur paroxystique mais s'oppose en tous points à l'érythralmalgie.

Tableau III. – Critères diagnostiques des érythralmalgies (d'après Lazareth et al [28]).

<b>Critères majeurs</b>
1. Évolution de l'affection par crises paroxystiques
2. Douleurs typiques (brûlures, morsures, broiements) siégeant au niveau des extrémités (mains et/ou pieds)
3. Rougeur des territoires concernés durant la crise
<b>Critères mineurs</b>
1. Déclenchement des crises par la chaleur et/ou l'exercice et/ou l'orthostatisme
2. Soulagement des douleurs par le froid et/ou le repos et/ou l'élévation du membre atteint
3. Augmentation de la chaleur locale pendant la crise
4. Sensibilité des symptômes à l'aspirine
<b>Érythralmalgie = trois critères majeurs + deux critères mineurs</b>

- La maladie des paumes rouges de Lane est responsable, comme l'érythralmalgie, d'une coloration rouge vermillon des extrémités mais celle-ci est permanente et atteint plus souvent les mains et les pieds. De plus, elle ne s'accompagne ni de douleurs, ni d'élévation de la température locale.
- Les neuropathies périphériques, les acroparesthésies et en particulier les acroparesthésies douloureuses nocturnes peuvent engendrer une sensation de brûlure des extrémités mais l'absence de rougeur et d'accentuation de la chaleur locale élimine facilement une érythralmalgie.
- Les troubles de la statique des pieds, les névromes plantaires, sont à l'origine de douleurs provoquées par la marche mais la chaleur ne joue aucun rôle dans le déclenchement des symptômes.
- Une érythrocyanose et des douleurs des extrémités des membres inférieurs peuvent être symptomatiques d'une artériopathie mais la température des téguments est ici diminuée et surtout, les pouls distaux sont abolis.
- Une algodystrophie du pied peut s'accompagner, au début de l'évolution de la maladie, de signes locaux inflammatoires mais elle est généralement unilatérale et succède le plus souvent à un traumatisme.
- Les symptômes de la maladie de Fabry peuvent en revanche ressembler à ceux de l'érythralmalgie et peuvent précéder l'apparition des angiokératomes cutanés qui caractérisent cette affection [15]. Le diagnostic de maladie de Fabry peut être confirmé par la présence d'un déficit en alphagalactosidase A, tandis que la mise en évidence d'une cornée verticillée par l'examen ophtalmologique est déjà très évocatrice du diagnostic.
- Quant à l'acrocholose, c'est une simple sensation de chaleur cutanée dans les extrémités surtout inférieures, bilatérale, permanente ou paroxystique. C'est une symptomatologie purement subjective. Elle a pu être considérée comme un syndrome pré-érythralmalgique mais des études ultérieures n'ont pas confirmé cette notion.

TRAITEMENT

Les érythralmalgies secondaires sont redevables du traitement de la cause : chimiothérapie ou injection de phosphore 32 en cas de polyglobulie ou de thrombocyémie ; corticothérapie d'un lupus systémique ; suppression du médicament jugé responsable des troubles dans l'éventualité d'une érythralmalgie iatrogène. L'aspirine reste le traitement le plus simple et le plus efficace de l'érythralmalgie primitive [6, 13, 52]. Elle a un effet sédatif sur les accès. De plus, une prise orale unique de 500 mg peut prévenir les récurrences durant plusieurs jours. L'indométacine à la dose de 25 mg per os aurait le même effet mais durant un temps plus bref. Les érythralmalgies primitives résistant à l'aspirine sont généralement très difficiles à traiter. La liste des médicaments inefficaces est longue, incluant des antiagrégants plaquettaires autres que l'aspirine (dipyridamole, ticlopidine) ou des inhibiteurs de la

thromboxane synthétase (dazoxiben). Le propranolol (Avlocardyl®) est parfois efficace à la dose quotidienne de 40 à 120 mg [7, 64]. Son utilisation est fondée sur l'antonymie entre l'érythromalgie et le phénomène de Raynaud et sur l'effet aggravant des bêtabloquants sur ce dernier.

Les inhibiteurs de la sérotonine sont proposés depuis plus de 20 ans. Le maléate de méthysergide (Désernil-Sandoz®) est prescrit à la dose de 2,2 à 6,6 mg/j mais le risque de fibrose rétro-péritonéale en limite l'utilisation et impose des cures discontinues [48]. La kétansérine a été plus récemment utilisée mais sans succès.

La prophylaxie des situations à risque est toujours utile mais de réalisation souvent difficile dans la vie courante. Les méthodes de réadaptation progressive au chaud sont plus lourdes à mettre en œuvre et supposent une parfaite coopération du patient. Les traitements sédatifs ne sont qu'un palliatif qui tente de compenser le retentissement psychologique de l'acrosyndrome.

## Engelures

Les engelures sont des lésions d'allure inflammatoire provoquées par l'exposition au froid mais aussi à l'humidité. Une protection insuffisante vis-à-vis de ces facteurs climatiques apparaît comme une cause majeure dans leur développement, expliquant sans doute le paradoxe qui fait que les engelures sont moins fréquentes dans les pays où les conditions climatiques sont particulièrement rudes mais où les mesures de protection sont plus sérieuses et mieux appliquées. Les engelures sont fréquentes en France. Une étude menée au sein de la communauté urbaine de Lille, sur une cohorte de 1 832 agents volontaires sains (513 femmes et 1 319 hommes) fait état d'une fréquence de 1,56 % (2,53 % chez la femme, 0,51 % chez l'homme) [62].

Les engelures sont incluses dans le chapitre des acrosyndromes dans la mesure où elles sont attribuées à un spasme artérioloveinulaire de courte durée lié au froid, suivi d'une dilatation artériolaire avec spasme veinulaire persistant lors du réchauffement [37].

Les lésions sont uniques ou multiples, érythémateuses, s'accompagnant d'une sensation de cuisson et de prurit aggravée par la chaleur. Dans les cas les plus sévères, des phlyctènes, des fissures douloureuses, voire des ulcérations peuvent apparaître. Les localisations les plus caractéristiques sont la face dorsale des premières phalanges des doigts et surtout les orteils (fig 6). Les talons sont également des localisations fréquentes. L'atteinte du nez, des oreilles ou des genoux est plus rare. Les engelures ont tendance à récidiver durant la saison froide. Elles surviendraient plus volontiers sur un terrain d'hypersensibilité au froid tel qu'une acrorrhigose ou une acrocyanose. Elles guérissent spontanément en 1 à 3 semaines [46].



6 Engelure du premier orteil.

L'examen histologique montre un œdème du derme papillaire et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire de cellules mononucléées [46].

Le diagnostic d'engelure est simple devant les caractères des lésions, leur tendance à la récurrence dans les mêmes territoires, leur évolution saisonnière, leurs circonstances d'installation, l'âge le plus souvent jeune des patients et la normalité, par ailleurs, de l'examen clinique. Devant un orteil douloureux, tuméfié, d'aspect inflammatoire, la palpation de tous les poulx distaux élimine une artériopathie des membres inférieurs. Des embolies de cholestérol localisées aux orteils peuvent être responsables d'un tableau comparable mais le contexte clinique est habituellement bien différent puisque ces embolies surviennent dans un contexte athérosclérotique, soit spontanément, soit après un cathétérisme artériel.

Le traitement des engelures est avant tout préventif, fondé sur des mesures strictes de protection des extrémités vis-à-vis du froid et de l'humidité en évitant, notamment, le port de souliers trop serrés qui sont une cause déclenchante habituelle. La protection de la peau exposée par une crème grasse est utile. Les médicaments susceptibles d'aggraver un spasme distal sont également évités, qu'il s'agisse des bêtabloquants ou des vasoconstricteurs utilisés notamment par voie nasale. Dans une étude portant sur 111 cas d'engelures, un facteur médicamenteux favorisant a en effet été identifié dans 24 % des cas : vasoconstricteurs, bêtabloquants par voie orale ou en collyre, dérivés de l'ergot de seigle chez les migraineux [11]. Dans les formes les plus sévères, un traitement inhibiteur calcique peut être proposé. Une étude en double aveugle utilisant la nifédipine (Adalate®) a montré en effet que ce médicament était efficace dans les engelures récidivantes à la dose de 20 mg trois fois par jour [18]. Dans cette étude, les engelures guérissaient chez sept des dix patients sous nifédipine et aucun d'entre eux ne développait de nouvelles lésions sous traitement.

## Références

- [1] Ahs SS, Machleder HI, Conception B, Moore WS. Thoracoscopic cervicodorsal sympathectomy: preliminary results. *J Vasc Surg* 1994; 20 : 511-517
- [2] Alarcon-Segovia D, Babb R, Fairbairn JF. Systemic lupus erythematosus with erythromalgia. *Arch Intern Med* 1963; 112 : 668-692
- [3] Alarcon-Segovia D, Babb R, Fairbairn JF. Erythromalgia: a clue to the early diagnosis of myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1966; 117 : 511-515
- [4] Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Erythromalgia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1973; 266 : 149-151
- [5] Anderson RP, Morris BA. Acrocyanosis due to imipramine. *Arch Dis Child* 1988; 63 : 204-205
- [6] Babb R, Alarcon-Segovia D, Fairbairn JF. Erythromalgia: review of 51 cases. *Circulation* 1964; 29 : 136-141
- [7] Bada L. Treatment of erythromalgia with propranolol. *Lancet* 1977; 2 : 412
- [8] Belch JJ, Meilien H. Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1996; 52 : 682-695
- [9] Bhanji S, Mattingly D. Acrocyanosis in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 1991; 67 : 33-35
- [10] Bollinger A, Mahler F, Meier B. Velocity patterns in nailfold capillaries of normal subjects and patients with Raynaud's disease and acrocyanosis. *Bibl Anat* 1977; 16 : 142-145
- [11] Bozec C, Lazareth I, Priollet P. Les engelures citadines sont-elles spontanées ? À propos de 111 cas. *Rev Med Interne* 1991; 12 (suppl) : S309
- [12] Brodmerkel GJ. Nifedipine and erythromalgia. *Ann Intern Med* 1983; 98 : 415
- [13] Brown GE. Erythromalgia and other disturbances of the extremities accompanied by vasodilatation and burning. *Am J Med Sci* 1932; 183 : 468-485
- [14] Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1993; 342 : 80-83
- [15] Carsuzaa F, Rommel A, Geniaux M, Texier I, Robin P, Surleve-Bazeille JE. Maladie de Fabry. Syndrome érythromalgique. Atteinte artériolaire ophtalmique : deux cas. *Ann Dermatol Venerol* 1985; 112 : 635-638
- [16] Coffman JD. Raynaud's phenomenon. An update. *Hypertension* 1991; 17 : 593-602
- [17] Crocq J. De l'acrocyanose. *Sem Med* 1896; 16 : 298
- [18] Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. *Br Med J* 1986; 293 : 923-924
- [19] Dupont E, Iillum G, Olivarius B. Bromocriptine and erythromalgia like eruptions. *Neurology* 1983; 33 : 670
- [20] Edwards EA. Remittent necrotizing acrocyanosis. *JAMA* 1956; 16 : 1530-1534
- [21] Fisher JR, Padnick MB, Olstein S. Nifedipine and erythromalgia. *Ann Intern Med* 1983; 98 : 671-672
- [22] Flechet ML, Priollet P, Consoli S, Vayssairat M, Housset E. L'œdème bleu de Charcot. Une observation. *Ann Med Interne* 1983; 134 : 35-37
- [23] French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon. Controlled multicenter double-blind trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. *Am Heart J* 1991; 122 : 352-355
- [24] Joergensen HP, Sondergaard J. Pathogenesis of erythromalgia. *Arch Dermatol* 1978; 114 : 112-114



- [25] Kahl LE, Blair C, Ramsey-Goldman R, Steen VD et al. Pregnancy outcomes in women with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1249-1255
- [26] Kurzroch R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 105-109
- [27] Lambie CG, Morson SM. Acrocyanosis. *Med J Aust* 1937 ; 2 : 1070-1086
- [28] Lazareth I, Fiessinger JN, Priollet P. L'érythermalgie, un acrosyndrome rare. Treize observations. *Presse Med* 1988 ; 17 : 2235-2239
- [29] Lazareth I, Priollet P. Érythermalgies. *Rev Prat* 1986 ; 36 : 2465-2472
- [30] Le Roy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992 ; 10 : 485-488
- [31] Levesque H, Moore N, Wolfe LM, Courtois H. Erythromelalgia induced by nicardipine (inverse Raynaud's phenomenon ?). *Br Med J* 1989 ; 298 : 1252-1253
- [32] Lewis T, Landis EM. Observations upon the vascular mechanism in acrocyanosis. *Heart* 1930 ; 15 : 229-246
- [33] Mandell F, Folkman J, Matsumoto S. Erythromelalgia. *Pediatrics* 1977 ; 59 : 45-48
- [34] Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 70-76
- [35] Masi AT, Rodnan GP, Medger TA Jr et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 581-590
- [36] Merlen JF. Réflexions sur l'acrocyanose. De certains paradoxes et de sa pathogénie. *J Mal Vasc* 1983 ; 8 : 171-173
- [37] Merlen JF. Les engelures. *J Mal Vasc* 1986 ; 11 : 28-31
- [38] Michiels JJ, Abels J, Stekete J. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocytemia. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 466-471
- [39] Mitchell SW. On a rare vasomotor neurosis of the extremities and on the maladies which it may be confounded. *Am J Med Sci* 1878 ; 76 : 2-36
- [40] Mourad JJ, Priollet P. Physiopathologie du phénomène de Raynaud : données actuelles. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : 611-617
- [41] Mourad JJ, Priollet P, Girerd X, Safar M, Lazareth I, Laurent S et al. The wall to lumen ratio of the radial artery in patients with Raynaud's phenomenon. *J Vasc Res* 1997 ; 34 : 298-305
- [42] Navon P, Yarom A, Davis E. Raynaud's features in childhood. *J Mal Vasc* 1992 ; 17 : 273-276
- [43] Nicholson ML, Dennis MJ, Hopkinson BR. Endoscopic transthoracic sympathectomy: successful in hyperhidrosis but can the indications be extended ? *Ann R Coll Surg Engl* 1994 ; 76 : 311-314
- [44] O'Keefe ST, Tsapatsaris NP, Betham WP. Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud disease. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 985-989
- [45] Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomenon in young females. *Scand J Clin Lab Invest* 1978 ; 37 : 761-764
- [46] Page EH, Shear NH. Temperature-dependent skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1003-1019
- [47] Palmieri GM, Sebes JL, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1646-1654
- [48] Pepper H. Primary erythromelalgia: report of a patient treated with methysergide maleate. *JAMA* 1968 ; 203 : 162-163
- [49] Planchon B, Pistorius MA. Acrocyanose. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Angéiologie, 19-2520, 1997 : 14
- [50] Priollet P. Acrosyndrome. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-347-A-10, 1993 : 110
- [51] Priollet P. Phénomène de Raynaud. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Angéiologie, 19-2510, 1997 : 16
- [52] Priollet P, Bruneval P, Lazareth I. Erythromelalgia without arteriolar changes. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 639
- [53] Priollet P, Lazareth I. Acrocyanose. *Rev Prat* 1985 ; 35 : 2316-2321
- [54] Priollet P, Lazareth I. Traitement des phénomènes de Raynaud sévères. *Sang Thromb Vaiss* 1996 ; 8 : 575-580
- [55] Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon ? Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987 ; 83 : 494-498
- [56] Priollet P, Vayssairat M, Mathieu JF, Goldberg J, Housset E. Nailfold capillary microscopy: a new technique for finger systolic pressure measurement. *Clin Exp Rheumatol* 1984 ; 2 : 217-220
- [57] Priollet P, Yeni P, Vayssairat M, Segond P, Tallon F, Housset E. Bilan étiologique minimum des phénomènes de Raynaud. Cent deux cas. *Presse Med* 1985 ; 39 : 1999-2003
- [58] Redding KG. Thrombocytemia as a cause of erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 168-171
- [59] Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 66-69
- [60] Rodnan G, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980 ; 59 : 393-408
- [61] Rodnan GP, Medsger TA Jr, Buckingham RB. Progressive systemic sclerosis-CREST-syndrome: observations on natural history and late complications in 90 patients. *Arthritis Rheum* 1975 ; [abstract]. 18 : 423
- [62] Sarteel-Delvoeye AM, Wiart T, Durier A, Crevillier M, Plettner JL, Carpentier P et al Engelures. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Angéiologie, 19-2540, 1997 : 13
- [63] Schmidt C, Schmitt J, Demange G. La réactivité vasculaire au froid. Étude chez le sujet normal et dans les acrosyndromes vasculaires. *J Mal Vasc* 1984 ; 9 : 29-33
- [64] Serratrice G, Godde JL, Schiano A. Le traitement de l'érythromelalgie par les bêta-bloquants. *Nouv Presse Med* 1977 ; 6 : 3973
- [65] Shelley WB, Shelley ED. Acrocyanosis of cold agglutinin disease successfully treated with antibiotics. *Cutis* 1984 ; 33 : 556-557
- [66] Smith AL, Allen EV. Erythromelalgia of the extremities: a syndrome characterized by redness, heat, and pain. *Am Heart J* 1938 ; 16 : 175-188
- [67] Stern ES. The aetiology and pathology of acrocyanosis. *Br J Dermatol Syphil* 1937 ; 49 : 100-108
- [68] Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 636-641
- [69] Uno H, Parker F. Autonomic innervation of the skin in primary erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 65-71
- [70] Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Tartu and Tartumaa, southern Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997 ; 26 : 117-124
- [71] Varga J, Schumacher HR, Jimenez SA. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. *Ann Intern Med* 1989 ; 11 : 377-383
- [72] Vayssairat M (and the French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes) Controlled multicenter double-blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1917-1920
- [73] Vayssairat M, Baudot N, Priollet P. Réhabilitation de la clinique dans les acrosyndromes vasculaires. *J Mal Vasc* 1988 ; 13 : 57-59
- [74] Vayssairat M, Cormier JM, Priollet P, Bourdin JP, Brun JP, Housset E. L'ionisation doit-elle remplacer la sympathectomie dans le traitement de l'hyperhidrose palmo-plantaire. *Presse Med* 1983 ; 12 : 301-302
- [75] Vayssairat M, Debure C, Cormier JM, Bruneval P, Laurian C, Juillet Y. Hypothenar hammer syndrome: seventeen cases with long-term follow-up. *J Vasc Surg* 1987 ; 5 : 838-843
- [76] Wigler FM, Wise RA, Seibold JR, Mc Closkey DA, Kujala G, Medsger TA Jr et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 199-296
- [77] Zheng ZM, Zhang JH, Hu JM, Lin SF, Zhu WP. Poxviruses isolated from epidemic erythromelalgia in China. *Lancet* 1988 ; 1 : 296

# Livedo

C Francès

**Résumé.** – Le livedo est une manifestation cutanée fréquente, formant un érythème en réseau d'origine vasculaire. Les dermatoses non vasculaires prenant une disposition réticulée sont aisément reconnaissables du fait de leurs aspects cliniques ou anatomocliniques. L'affirmation du caractère physiologique ou pathologique du livedo repose sur ses caractéristiques, la présence d'autres lésions dermatologiques et le contexte clinique. Les livedos physiologiques d'origine vasomotrice sont réticulés, à mailles régulières et fines, non infiltrés, sans autre lésion dermatologique, localisés dans les zones déclives et volontiers associés à une acrocyanose. Tous les livedos vasomoteurs ne sont pas physiologiques, certains pouvant être notamment médicamenteux. À l'opposé des livedos vasomoteurs, les livedos par obstruction vasculaire sont plus souvent irréguliers, ramifiés ou de type « racemosa » avec des causes multiples. Les mécanismes physiopathologiques font intervenir essentiellement une vasculite, une thrombose ou une embolie. La multiplicité de ces causes rend illusoire la conception d'un bilan systématique à pratiquer devant un livedo permanent de l'adulte. La biopsie cutanée peut apporter une aide au diagnostic étiologique ; elle est réalisée de préférence sur une autre lésion dermatologique et sur une zone infiltrée ou nécrotique des mailles du livedo. En l'absence d'infiltration ou d'autres lésions dermatologiques, la biopsie est parfois plus rentable lorsqu'elle est pratiquée au centre des mailles du livedo qu'en regard de ses mailles. Le mécanisme physiopathologique du livedo du syndrome de Sneddon, caractérisé par l'association d'un livedo ramifié étendu et d'accidents vasculaires cérébraux itératifs, demeure encore incertain.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

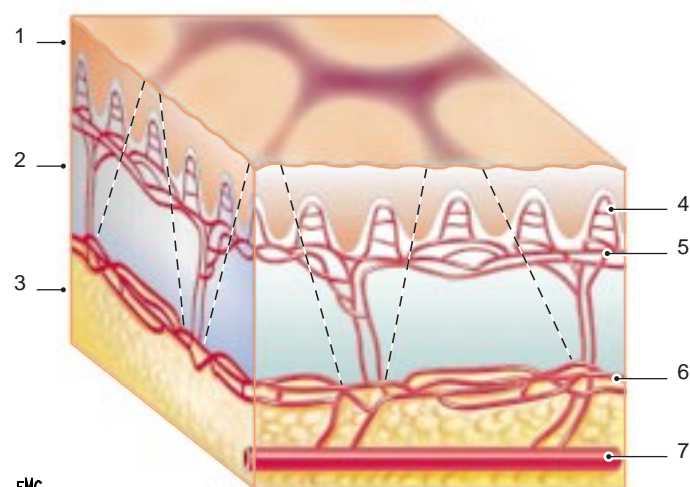
Le terme de livedo dérive du mot latin « lividus » correspondant à des taches bleues. Dans le langage médical, il est utilisé depuis Hébra et Kaposi pour désigner des marbrures violacées dessinant un réseau d'origine vasculaire<sup>[3, 20]</sup>. Il s'est progressivement imposé d'où l'abandon de ses anciens synonymes tels que « inflammatio cutis racemosa », télangiectasies généralisées ou « asphyxia reticularis multiplex ». La dénomination de cutis marmorata, encore d'usage courant pour désigner les livedos du nouveau-né, devrait être abandonnée dans un souci de simplification de la nomenclature dermatologique. Ce terme de cutis marmorata est parfois cependant encore utilisé dans la littérature anglo-saxonne pour désigner les livedos physiologiques. Le livedo est une manifestation cutanée fréquente, le plus souvent sans aucune signification pathologique. Ailleurs, il constitue un symptôme qu'il importe de prendre en considération du fait de ses causes variées, parfois responsables d'atteintes systémiques graves. L'interrogatoire et l'examen clinique sont les éléments-clés du diagnostic étiologique.

## Physiopathologie et différents aspects cliniques

Depuis les travaux de Renaut (1883) et Unna (1896), l'unité vasculaire fonctionnelle cutanée est considérée comme une zone en

forme de cône dont la base en forme de cercle ou d'ovale se trouverait à la surface de l'épiderme et dont le sommet correspondrait à une artériole nourricière du derme profond<sup>[3, 20]</sup>. Entre les différentes unités vasculaires contiguës existerait un dense réseau anastomotique superficiel et profond (fig 1). La partie centrale du cône à la surface du revêtement cutané serait la zone de circulation maximale alors que la périphérie aurait une circulation réduite. Les mesures de la température cutanée mettent d'ailleurs en évidence une diminution de 0,1 °C du centre à la périphérie des cercles en surface<sup>[20]</sup>. Le livedo est la traduction clinique d'une vasodilatation des vaisseaux de surface ; cette vasodilatation touche de façon prédominante tantôt le réseau veineux, d'où la teinte érythrocyanique de certains livedos, ailleurs le versant capillaire, d'où leur teinte érythémateuse. Il est classique d'opposer les livedos vasomoteurs secondaires à des anomalies de la vasoconstriction sans anomalie pariétale ou endoluminale vasculaire aux autres livedos comportant une atteinte vasculaire anatomique pouvant s'accompagner secondairement d'anomalies vasomotrices de voisinage liées à l'ischémie. L'atteinte vasculaire anatomique touche principalement les artérioles du derme profond et/ou de l'hypoderme mais aussi les vaisseaux de plus petit calibre du derme superficiel ou moyen, parfois isolément. Théoriquement, l'atteinte artériolaire touche principalement l'artère nourricière du cône se projetant en surface sur la zone apparemment saine entre les mailles du livedo. Ainsi, dans le syndrome de Sneddon, les anomalies anatomopathologiques seraient, d'après certains auteurs, principalement observées sur les biopsies profondes prélevées au centre des mailles<sup>[125]</sup>. Cette théorie est remise en cause par l'expérience clinique, notamment dans d'autres dermatoses lorsqu'il existe des zones infiltrées ou des zones nécrotiques observées préférentiellement sur les mailles du livedo. Il est alors préférable

Camille Francès : Dermatologue, professeur des Universités, service de médecine interne, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.



EMC

**1** Rapport entre la disposition en réseau du livedo et le réseau vasculaire de la peau.  
1. Épiderme ; 2. derme ; 3. hypoderme ; 4. anses capillaires ; 5. plexus sous-capillaire ; 6. plexus dermohypodermique profond ; 7. vaisseaux sous-cutanés.

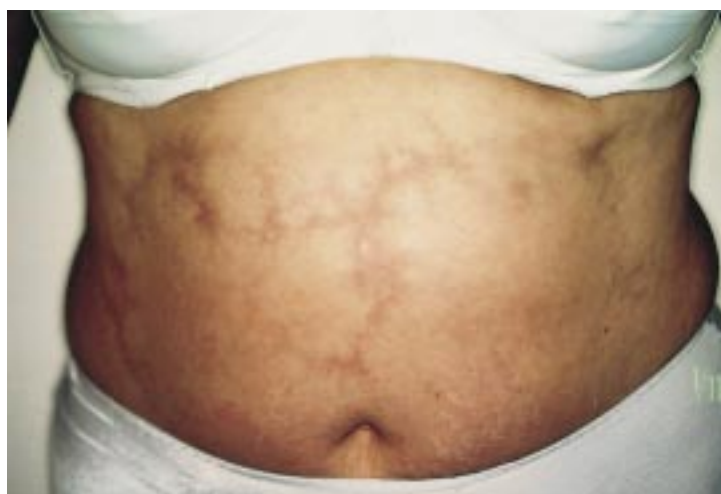


**2** Livedo réticulé régulier déclive physiologique.

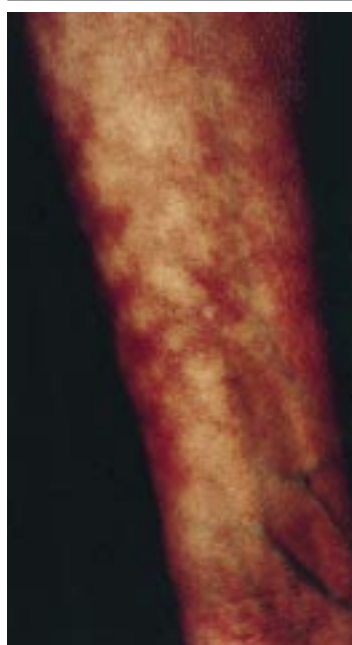
de biopsier ces zones infiltrées ou nécrotiques pour visualiser les vaisseaux pathologiques. C'est le cas des livedos de la périartérite noueuse (PAN) ou des thrombocytemies<sup>[7]</sup>. L'aspect du livedo dépend également de son mécanisme physiopathologique ou de l'extension des lésions vasculaires. En présence d'anomalies vasomotrices ou d'atteinte diffuse artériolaire homogène, le livedo est réticulé avec des mailles fermées et régulières ; à l'opposé, le livedo ramifié ou « racemosa » à branches ouvertes, non fermées, traduit une atteinte artériolaire irrégulière<sup>[21]</sup>. Dans la littérature européenne, la distinction entre le livedo réticulé à mailles fines régulières formant des cercles complets (fig 2) et le livedo ramifié à mailles irrégulières formant des ramifications ou des cercles incomplets (fig 3) est généralement précisée. En revanche, dans la littérature anglo-saxonne, le même terme « livedo reticularis » est employé pour tout livedo pathologique, que ses mailles soient régulières ou non, d'où les difficultés d'analyse sémiologique de certains articles. Quel que soit le type du livedo, il est principalement visible sur peau blanche et rare sur peau noire.

## Diagnostic différentiel

De nombreuses dermatoses, d'origine non vasculaire, peuvent prendre un aspect réticulé simulant ainsi un livedo. Celles-ci sont en général érythématosquameuses, purpuriques ou pigmentées alors que le livedo est érythémateux ou cyanotique disparaissant à la vitropression.



**3** Livedo « racemosa » à mailles larges et irrégulières chez une femme ayant un syndrome de Sneddon sans anticorps antiphospholipides.



**4** « Dermite des chauffetterettes » avec une pigmentation réticulée.

La plus fréquente dermatose simulatrice de livedo est l'érythème « a calore » (fig 4), également appelé « pigmentation des chauffetterettes ». Il se développe sur les zones cutanées, chroniquement exposées à une source de rayonnement infrarouge. Initialement, il s'agit d'un érythème réticulé transitoire, se transformant secondairement en un réseau à larges travées pigmentées ne s'atténuant que très lentement après cessation de l'exposition<sup>[87]</sup>.

La photosensibilisation induite par la quinidine apparaît 2 à 48 heures après une exposition solaire, se manifestant par un œdème prurigineux avec une éruption réticulée gris-bleu devenant purpurique puis pigmentée, ne s'effaçant pas à la vitropression. Les lésions sont localisées sur les zones exposées épargnant relativement le visage et les extrémités. La dose érythémateuse minimale avec les ultraviolets A est abaissée<sup>[87]</sup>.

D'autres dermatoses peuvent prendre un aspect réticulé telles que la mucinose érythémateuse réticulée de Steigleder, les poïkilodermies héréditaires ou acquises, le lichen plan ou d'autres éruptions lichénoïdes, les lésions lupiques (fig 5), la mélanose de Riehl, la papillomatose confluyente et réticulée de Gougerot et Carteaud, les syphilides, l'incontinentia pigmenti, les *eczematide-like purpuras*, l'urticaire pigmentaire... Ces dermatoses sont en règle générale aisément reconnaissables du fait de leur aspect clinique et de leurs caractéristiques anatomopathologiques.





5 Lésions lupiques ayant une disposition grossièrement livédoïde.

Diagnostic étiologique

Il est orienté par les caractéristiques cliniques du livedo, la présence d’autres lésions dermatologiques et le contexte clinique. Sont à prendre en considération l’âge d’apparition du livedo, sa topographie sur les membres ou sur le tronc, voire sur le visage, son caractère déclive ou suspendu, la présence d’une éventuelle infiltration qui doit être soigneusement recherchée par la palpation de toutes les mailles ainsi que son aspect réticulé ou ramifié à mailles fines ou larges. Les variations du livedo en fonction de la position debout ou allongée du sujet ainsi que de la température sont également importantes à noter en sachant que les livedos permanents sont toujours pathologiques alors que les livedos n’apparaissant qu’en position debout ou dans des conditions thermiques particulières ne sont pas toujours physiologiques. En effet, de nombreux livedos pathologiques sont accentués par la position déclive et le froid. A priori, tout livedo d’apparition tardive sans perte de poids importante, de type ramifié, suspendu et/ou infiltré peut être considéré comme pathologique.

La présence d’autres lésions dermatologiques telles qu’une zone nécrotique, une ulcération, des lésions purpuriques, des nodules, des lésions atrophiques ou cicatricielles, des hémorragies multiples en « flammèches » sous-unguéales, un orteil pourpre constitue également un argument de poids en faveur du caractère pathologique du livedo.

Le contexte clinique est également très important à connaître dans cette démarche diagnostique. Aussi seront soigneusement notés les prises médicamenteuses, tous les antécédents cliniques personnels ou familiaux, l’interrogatoire étant plus particulièrement orienté vers les antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle [HTA], valvulopathie, athérosclérose...), neurologiques, oculaires, gynéco-obstétricaux (nombre de fausses couches spontanées), néphrologiques, digestifs... Un examen clinique complet est indispensable.

Les principales causes de livedo sont regroupées dans le tableau I ; elles ont été classées en fonction du mécanisme physiopathologique présumé principal. En fait, plusieurs mécanismes peuvent être présents simultanément ; ainsi, les obstructions artériolaires aiguës peuvent s’accompagner de phénomènes de vasodilatation réflexe de voisinage par ischémie...

LIVEDOS VASOMOTEURS

Lorsque des anomalies de la vasomotricité sont le mécanisme physiopathologique principal du livedo, ce dernier est habituellement réticulé et régulier.

Tableau I. – Principales causes de livedo en fonction de leur mécanisme physiopathologique prédominant.

Troubles vasomoteurs
- livedo physiologique (cutis marmorata du nouveau-né) - amantadine - phéochromocytome - bas débit circulaire - maladies neurologiques
Livedos secondaires à une obstruction vasculaire
<i>Vasculites</i> - périartérite noueuse - vasculite leucocytoclasique <i>Thrombose des vaisseaux cutanés</i> - atrophie blanche idiopathique - coagulation intravasculaire disséminée - microangiopathie thrombotique - déficit en protéine C, protéine S, antithrombine III - traitements anticoagulants : antivitamines K, héparines - cryoprotéines : - cryoglobuline monoclonale - cryofibrinogène - agglutinines froides - anticorps antiphospholipides - syndrome myéloprolifératif : - thrombocytemie essentielle - maladie de Vaquez - leucémie myéloïde - splénomégalie myéloïde - calcinoses cutanées - oxalose <i>Processus emboligène</i> - embolies de cristaux de cholestérol - cardiopathies emboligènes - dermite livédoïde de Nicolau - tumeurs métastatiques - maladie des caissons <i>Lymphome angiotrope</i>
Mécanisme encore inconnu
- cutis marmorata telangiectatica - syndrome de Sneddon

Livedo physiologique du nouveau-né

Appelé également cutis marmorata simple, ce livedo, surtout visible aux extrémités, apparaît lorsque le nouveau-né est exposé au froid et disparaît lors du réchauffement. Il s’agit d’un phénomène vasculaire physiologique, fréquent et transitoire, ne s’accompagnant jamais de troubles trophiques [87].

Livedo idiopathique dit de stase ou physiologique

Il s’agit d’une cyanose réticulée des membres ; il est observé préférentiellement chez la femme jeune, favorisé par le froid et l’orthostatisme (livedo déclive). Ce livedo est parfois permanent, plus étendu, alors volontiers associé à une acrocyanose avec hypersudation et parfois à une anorexie. Il s’atténue souvent spontanément ou persiste sans signification pathologique [87].

Livedo et amantadine

Un livedo réticulé des extrémités est observé chez 30 % des parkinsoniens traités par amantadine, résultant d’une vasoconstriction artériolaire secondaire à la libération neuronale de dopamine et de catécholamines induite par ce médicament. Il n’impose pas l’arrêt du médicament et régresse en 4 semaines après la fin du traitement. Il n’y a pas de parallélisme entre l’amélioration des signes neurologiques et l’apparition du livedo. La maladie neurologique n’a d’ailleurs aucune implication dans l’apparition de ce livedo puisqu’il est également observé chez les sujets témoins indemnes de toute affection, prenant de l’amantadine au long cours [87].



6 Livedo réticulé chez une femme ayant une sclérose en plaques invalidante.

### ■ Livedo et phéochromocytome

Il s'agit d'une manifestation exceptionnelle de phéochromocytome. Le livedo prédomine sur les extrémités, généralement associé à une peau moite avec, lors des crises hypertensives paroxystiques, des sueurs profuses et une pâleur extrême. Le diagnostic est confirmé par le dosage des catécholamines et de leurs métabolites urinaires.

### ■ Livedo et maladies neurologiques

Un livedo réticulé, probablement par stase, peut être observé sur un membre dont la mobilité est réduite du fait d'une atteinte neurologique périphérique ou centrale. Ailleurs, les anomalies de la vasomotricité des vaisseaux cutanés seraient liées à une atteinte neurologique centrale cérébrale ou médullaire avec apparition d'un livedo sur des zones non paralysées. Ce mécanisme physiopathogénique pourrait expliquer certains livedos constatés au cours de la sclérose en plaques (fig 6), de poliomyélites, d'encéphalites, de maladie de Parkinson ou d'autres atteintes neurologiques centrales [124].

### ■ Livedo et bas débit circulatoire

L'apparition d'un livedo au cours des chocs cardiogéniques ou hypovolémiques avec un bas débit circulatoire est généralement de mauvais pronostic. Il en est de même des marbrures observées au cours des états de choc toxi-infectieux [87]. Quant au livedo des pancréatites, il a été exceptionnellement rapporté au cours de crises de pancréatite avec douleurs, vomissements abondants et collapsus [49]. L'hypothèse d'une action directe des enzymes pancréatiques sur la paroi des vaisseaux n'a jamais été démontrée.

## LIVEDOS SECONDAIRES À UNE OBSTRUCTION VASCULAIRE

Les livedos secondaires à une perturbation circulatoire locale obstructive sont associés à des lésions anatomiques pariétales ou endoluminales des vaisseaux du derme et/ou de l'hypoderme. Nous avons schématiquement distingué les vasculites, les thromboses et les embolies, ces différents mécanismes pouvant être associés comme dans les embolies de cristaux de cholestérol (embolie, vasculite, thrombose).

### ■ Vasculites

Théoriquement, toutes les vasculites peuvent s'associer à la présence d'un livedo, quelle qu'en soit la cause. Celle-ci ne permet pas de préjuger du type de vaisseaux atteint ; en effet, si elle traduit le plus souvent une atteinte des artérioles de moyen calibre, elle a également été rapportée dans les vasculites des veinules postcapillaires du derme superficiel ou profond [25, 99]. Au sein du vaste spectre des vasculites, le livedo est surtout observé au cours de la PAN et des cryoglobulinémies.



7 Livedo infiltré d'une jambe au cours d'une périartérite noueuse cutanée.

### Périartérite noueuse

Le livedo de la PAN est ramifié, suspendu, localisé principalement aux membres inférieurs, parfois aux membres supérieurs. Habituellement, la palpation soigneuse permet de repérer quelques zones infiltrées (fig 7) qui doivent être biopsiées au bistouri pour mettre en évidence la vasculite nécrosante des artérioles hypodermiques. Une vasculite des petits vaisseaux peut être associée, exceptionnellement isolée. D'autres manifestations dermatologiques telles que des nodules en dehors des zones de livedo, des nécroses cutanées, des ulcérations, un purpura, des œdèmes segmentaires, témoignent du polymorphisme de l'expression clinique de cette vasculite.

La prévalence du livedo dans les PAN cutanées isolées est de l'ordre de 56 à 78 % des cas [27, 40]. Dans leur grande majorité, ces PAN cutanées ont une évolution chronique sans risque vital ; l'association à une neuropathie sensitive très algique ne modifie pas leur pronostic vital. Ailleurs, elles peuvent représenter le tableau initial d'une PAN systémique qui seule justifie une corticothérapie générale.

La PAN systémique a été récemment démembrée en PAN classique, caractérisée par une atteinte des artères de moyen calibre comportant une nécrose fibrinoïde pariétale et polyangéite microscopique caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles) avec fréquemment présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles de type périnucléaire dirigés contre la myéloperoxydase [58]. Dans les anciennes séries, le livedo était présent dans seulement moins d'un tiers des cas [83] de PAN systémiques, le purpura étant ici la plus fréquente des lésions dermatologiques. Il est probable que sa prévalence soit plus élevée dans la PAN classique.

### Cryoglobulinémies

Une vasculite est principalement observée au cours des cryoglobulinémies de type II et III avec présence d'un livedo respectivement dans 22 et 20 % des cas [25]. Le livedo est habituellement associé à d'autres manifestations dermatologiques et en particulier à un purpura vasculaire, plus rarement à des ulcérations plus ou moins nécrotiques. Histologiquement, la vasculite prédomine sur les veinules du derme superficiel ou profond [25]. L'évolution en est volontiers chronique avec possibilité de manifestations articulaires et d'une atteinte viscérale (rénale ou neurologique). Ces cryoglobulines peuvent être symptomatiques d'affections auto-immunes ou d'infections virales. Il a été récemment démontré que le virus de l'hépatite C est responsable de plus de la moitié des formes autrefois considérées comme idiopathiques. Parfois cependant, aucune cause ne peut être mise en évidence.

### ■ Thromboses des vaisseaux cutanés

Toute thrombose des vaisseaux cutanés peut se manifester par un livedo, parfois isolé au début, le plus souvent associé à d'autres

lésions dermatologiques, souvent purpuriques et nécrotiques. La biopsie du livedo ne révèle qu'inconstamment la thrombose alors que celle réalisée sur le liseré purpurique d'une zone nécrotique permet habituellement de confirmer le diagnostic de thrombose sans préjuger du diagnostic étiologique.

### Atrophie blanche idiopathique

L'atrophie blanche idiopathique ou vasculite hyalinisante segmentaire (*livedoid vasculitis* des Anglo-Saxons) est souvent prise à tort pour une vasculite. La lésion primitive est purpurique, évoluant vers une nécrose très douloureuse ; la cicatrisation, lente, laisse place à des lésions séquellaires, porcelainées et atrophiques avec une bordure télangiectasique et pigmentée. Les lésions sont limitées aux membres inférieurs [102]. Le livedo est inconstant, uniquement localisé dans les zones périulcéreuses ou plus diffus, réticulé ou ramifié, non infiltré (fig 8). La biopsie doit porter sur un élément purpurique récent. Elle permet de visualiser des thrombi hyalins des vaisseaux dermiques sans infiltrat inflammatoire notable [15]. L'immunofluorescence directe est inconstamment positive avec des dépôts vasculaires de fibrine dans les lésions récentes et d'immunoglobulines (Ig) M, d'IgG et de C3 dans les lésions plus anciennes. L'étiopathogénie de l'atrophie blanche reste obscure, probablement non univoque. Ont été invoquées une baisse de l'activité fibrinolytique, une augmentation de l'activité plaquettaire, des anomalies de la cellule endothéliale avec diminution de l'expression de la thrombomoduline ou une anomalie de la coagulation [73, 113]. Certaines observations ont été intégrées dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL) [2], la prévalence des anticorps antiphospholipides dans cette affection demeurant encore inconnue. Une observation a été décrite en association avec un déficit hétérozygote en protéine C [11]. Le traitement n'est pas codifié et reste décevant. Ont été essayés avec succès, dans des cas isolés ou de petites séries, l'association héparine, ticlopidine, aspirine ou dipyridamole [32, 122], la pentoxifylline [34, 98], un activateur tissulaire du plasminogène recombinant à faible dose en intraveineux (Actilyse®) [67], la prostacycline ou ses analogues [55, 113], la PUVAthérapie [24] ou le danazol à 200 mg/j en traitement prolongé [56]. Il est tout à fait possible que l'efficacité thérapeutique de tel ou tel médicament dépende du processus pathogénique en cause.

### Coagulation intravasculaire disséminée

Un livedo d'apparition aiguë peut annoncer l'apparition de lésions nécrotiques au cours des coagulations intravasculaires disséminées, quelle qu'en soit l'origine [96, 97]. Il est localisé en amont des lésions purpuriques, pouvant remonter sur les jambes, le tronc et les avant-bras. Des tableaux voisins peuvent être induits par des médicaments administrés par voie buccale ou intraveineuse. Ainsi en est-il de la vasopressine, de la terlipressine ou de l'association diphényldramine et pyrithyldione... [82, 85]. Une microangiopathie thrombotique peut également être provoquée par la prise de ciclosporine ou de gemcitabine au long cours [39].

### Déficit en protéines C, S, antithrombine III et anticoagulants

Toutes les nécroses cutanées plus ou moins extensives peuvent être accompagnées d'un livedo aigu entourant généralement les lésions purpuriques puis nécrotiques. Ainsi en est-il des nécroses cutanées extensives néonatales en rapport avec un déficit homozygote en protéine C et plus rarement en protéine S [18, 77], des nécroses cutanées aux antivitamines K associées aux déficits hétérozygotes ou acquis des protéines C ou S [50, 110], des nécroses induites par l'héparine, souvent associées à une thrombopénie [52]. Au cours des déficits en protéine C et antithrombine III ont également été décrits des tableaux de livedo chronique plus ou moins étendu, sans autre manifestation dermatologique, associé à des thromboses profondes notamment cérébrales pouvant simuler un syndrome de Sneddon [30, 118].



8 Lésions nécrotiques évoluant vers une atrophie blanche avec un livedo au-dessus.

### Cryopathies

Les cryopathies sont à l'origine de nécroses cutanées, de purpura, d'une acrocyanose, d'un syndrome de Raynaud. Le livedo est présent dans 17 % des cryoglobulinémies de type I [25], 10 % des maladies des agglutinines froides [31] et occasionnellement signalé au cours des cryofibrinogénémies symptomatiques sporadiques ou familiales [66, 114]. Alors que les nécroses siègent préférentiellement sur les extrémités (pieds, doigts, oreilles, nez), le livedo prédomine parfois sur les zones découvertes, s'atténuant à la chaleur ; ailleurs, il est généralisé, ramifié [12].

### Syndrome des antiphospholipides

La prévalence du livedo dans le SAPL a été estimée de 4 à 55 % lorsque le SAPL est primitif [5, 41] et de 9 à 50 % lorsqu'il est associé à un lupus systémique [4, 80, 117]. Sa prévalence n'est pas significativement différente dans l'étude européenne multicentrique comparant 58 malades atteints de SAPL primaire et 56 malades atteints de SAPL associé au lupus [116]. La fréquente mise en évidence d'anticorps antiphospholipides chez les malades lupiques avec livedo avait été signalée par Hughes dès 1983 [57] et confirmée secondairement [80, 117]. Le livedo associé au SAPL est habituellement fin, ramifié, suspendu, étendu ou localisé sur plusieurs zones non contiguës, isolé sans autre lésion dermatologique. Une thrombose des vaisseaux dermiques ou hypodermiques est alors exceptionnellement objectivée. L'examen anatomopathologique d'un prélèvement cutané entre les mailles ou sur les mailles ne met en effet en évidence le plus souvent qu'une hyperplasie vasculaire ou des lésions d'endarterite oblitérante non spécifique. Ailleurs, il peut être localisé entourant une zone nécrotique ou aux extrémités [51], d'évolution plus aiguë, notamment en cas de syndrome



catastrophique du SAPL avec présence d'autres lésions dermatologiques (nécrose, gangrène, lésions bulleuses ou érythème palmaire) et objectivation d'une thrombose histologique [9, 93]. Que le SAPL soit primaire ou associé au lupus, la présence d'un livedo ramifié est statistiquement associée non seulement aux accidents thrombotiques artériels, en particulier aux accidents vasculaires cérébraux, mais aussi aux valvulopathies et à l'HTA [35, 42, 70, 80, 117]. L'association livedo-accidents vasculaires cérébraux pose le problème des relations du syndrome de Sneddon avec le SAPL (cf infra).

### Syndromes myéloprolifératifs

Les thrombocytemies essentielles ou secondaires à un autre syndrome myéloprolifératif (maladie de Vaquez, leucémie myéloïde ou splénomégalie myéloïde) sont parfois à l'origine d'un livedo ramifié douloureux, symétrique et distal, parfois inaugural [78, 100]. Il s'y associe souvent d'autres manifestations dermatologiques : syndrome de Raynaud, érythrocyanose, érythromélgie, ulcérations nécrotiques punctiformes sur les mailles du livedo, voire gangrènes distales. Les biopsies cutanées sur les mailles du livedo objectivent le plus souvent des thromboses vasculaires [7]. L'association à des thromboses profondes, notamment cérébrales, a pu faire porter à tort le diagnostic de syndrome de Sneddon [81] dont le livedo est différent du fait de sa topographie volontiers tronculaire et de l'absence habituelle d'algies ou de nécrose.

### Calcinoses cutanées

Les dépôts de calcium dans la peau s'accompagnent souvent de nécroses cutanées souvent extensives précédées ou accompagnées d'un livedo d'évolution aiguë. Ces dépôts peuvent être secondaires à une panniculite [123] ou à une anomalie du métabolisme phosphocalcique telle qu'une hyperparathyroïdie primitive ou induite par une insuffisance rénale chronique [28]. Les mécanismes physiopathologiques conduisant au livedo et à la nécrose sont multiples faisant intervenir les dépôts vasculaires de calcium [23], des thromboses avec possibilité d'anomalies acquises de la coagulation, un spasme vasculaire [28]. Le diagnostic est généralement évident sur les biopsies cutanées prélevées de préférence sur les zones indurées ou nécrotiques. Le pronostic est encore sombre avec nécessité de corriger au plus vite un éventuel déséquilibre du bilan phosphocalcique.

### Oxalose

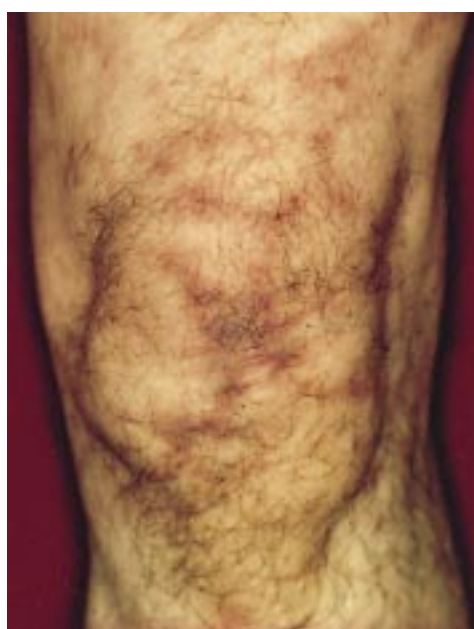
L'oxalose est le plus souvent liée à une maladie métabolique héréditaire autosomique récessive conduisant à une insuffisance rénale terminale par lithiases oxaliques récidivantes. Les sels d'oxalate de calcium peuvent être retrouvés dans les parois vasculaires et la peau, se manifestant notamment par une acrocyanose, des gangrènes périphériques et un livedo des membres inférieurs [105]. La biopsie sur les mailles révèle la présence de cristaux biréfringents en lumière polarisée, siégeant dans le derme et la paroi des vaisseaux souvent thrombosés [121]. De nombreuses manifestations systémiques pouvant simuler une vasculite témoignent de la diffusion de ces dépôts [37].

### ■ Embolies

Habituellement, c'est le contexte clinique qui fait évoquer un processus emboligène, notamment en présence d'une athérosclérose. Plus rarement, ce contexte est méconnu, le livedo pouvant être révélateur d'une cardiopathie emboligène, tel un myxome.

### Embolies de cristaux de cholestérol

Les embolies multiples de cristaux de cholestérol ont une expression cutanée dans 35 à 45 % des cas. Le livedo en est la manifestation la plus fréquente, présent chez 49 à 90 % des malades avec atteinte cutanée [26, 36]. Habituellement, il est ramifié, localisé aux membres inférieurs, pouvant s'étendre sur les lombes et sur le bas de l'abdomen, exceptionnellement aux membres supérieurs. Il peut



**9** Livedo avec zones pré-nécrotiques sur les mailles au cours d'embolies multiples de cholestérol.

n'apparaître qu'en position debout [101]. Il est généralement associé à d'autres manifestations cutanées : nécroses sur les mailles (fig 9) ou à distance, gangrènes, cyanose, ulcérations, purpura, orteils pourpres. Ce diagnostic est systématiquement évoqué chez un sujet athéromateux, et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome algique, des poulx conservés, des manifestations systémiques pouvant simuler une PAN (atteinte rénale, digestive, altération de l'état général) et un facteur déclenchant, tels un geste chirurgical vasculaire, un cathétérisme artériel et/ou la mise en route d'un traitement anticoagulant (héparine, antivitamines K) ou fibrinolytique [26]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des cristaux de cholestérol au fond d'œil et surtout dans les artéioles cutanéomusculaires. Étant donné la localisation des cristaux dans les artéioles de la jonction dermohypodermique, il est nécessaire de faire des biopsies cutanées profondes, de préférence sur les zones infiltrées ou nécrotiques du livedo et de les répéter si elles sont non contributives. Le risque de nécrose secondaire à ces biopsies est minime en l'absence d'atteinte artérielle majeure des gros troncs jambiers. Un prélèvement effectué en peau saine n'a pas d'intérêt. À l'opposé, une biopsie musculaire quadricipitale à l'aveugle serait positive dans 92 à 100 % des cas [13, 84]. En cas d'atteinte rénale, la rentabilité de la biopsie rénale est également élevée mais non dénuée de risque [13]. Quelle que soit l'origine du prélèvement, la mise en évidence sur une biopsie d'une vasculite ou d'une thrombose isolée ne doit pas faire rejeter le diagnostic d'embolies de cholestérol du fait d'une association possible. L'étendue du spectre clinique des embolies de cristaux de cholestérol, allant des formes cutanées isolées aux formes systémiques rapidement mortelles, explique les difficultés de l'analyse prospective ou rétrospective des traitements. Il n'existe aucune preuve d'efficacité des traitements médicaux. Aussi, les traitements sont-ils essentiellement symptomatiques. Les formes cutanées limitées s'améliorent souvent spontanément avec des soins locaux éventuellement associés à une hémodilution, voire à des dérivés des prostacyclines en cas de nécrose distale pour tenter de limiter les amputations. L'HTA est traitée par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'effet bénéfique des corticoïdes dans les formes systémiques a été signalé avec même une corticodépendance dans certaines observations [92]. Théoriquement, les anticoagulants doivent être arrêtés car ils sont considérés comme des facteurs favorisants. Or, leur arrêt n'influence l'évolution des embolies de cristaux que dans des observations privilégiées [19, 76]. Leur maintien lorsqu'ils sont indispensables ne s'accompagne pas systématiquement d'une aggravation du tableau clinique [1]. La prudence justifie cet arrêt dans tous les cas où l'indication n'en est pas impérative. Les antiagrégants ne semblent pas avoir les mêmes inconvénients. La place du traitement chirurgical est encore controversée [115]. Dans l'hypothèse d'un

anévrisme aortique ou poplité, la découverte de cette anomalie à l'occasion d'embolies de cristaux ne modifie pas l'indication chirurgicale habituellement préconisée. En l'absence d'anévrisme, la source des embolies reste généralement hypothétique, même en cas de visualisation de plaques d'athérosclérose, d'ailleurs souvent multiples, et la chirurgie est souvent plus dangereuse que bénéfique.

### Myxomes

Les myxomes cardiaques simulent également parfois une vasculite systémique [71], plus rarement un syndrome de Sneddon [119]. Ils peuvent se manifester par un livedo, volontiers distal et associé à d'autres manifestations dermatologiques : syndrome de Raynaud, éruption papuleuse parfois serpiginieuse, papulonodules des extrémités, lésions purpuriques et nécrotiques, hémorragies en « flammèches » sous-unguéales. La biopsie cutanée, faite sur les mailles et entre les mailles, objective inconstamment les embolies myxomateuses [38, 72]. Parfois ne sont observées qu'une vasculite ou des thromboses [14]. Le rôle de la production d'interleukine 6 par les cellules myxomateuses ou de l'exceptionnelle présence d'anticorps antiphospholipides est encore hypothétique [14, 60]. Toutes les manifestations cliniques régressent après exérèse de la tumeur.

### Dermite livédoïde de Nicolau

Décrite en 1925 par Nicolau à la suite de l'injection intramusculaire de sels de bismuth, cette dermatose était initialement considérée comme secondaire à une injection intra-artérielle accidentelle d'un produit huileux. Actuellement, il est admis que toute intramusculaire peut déclencher une telle dermatose, même en cas d'injections périartérielles [94]. L'injection s'accompagne d'une douleur intense et sévère suivie de l'apparition d'une zone livédoïde avec une évolution nécrotique [69]. La physiopathologie fait intervenir des phénomènes emboliques et thrombotiques associés à un vasospasme d'origine endothéliale ou neurologique [17]. Les antiagrégants, anticoagulants et vasodilatateurs n'empêchent pas toujours l'évolution vers une nécrose plus ou moins étendue.

### Tumeurs métastatiques

Exceptionnellement, des carcinomes métastatiques peuvent se manifester par un livedo de mécanisme embolique avec envahissement des lymphatiques dermiques objectivé sur la biopsie cutanée [107].

### Maladie des caissons

Au cours de la maladie des caissons existe souvent un livedo plus ou moins étendu, éphémère, pouvant s'associer à une sensation de fourmillement localisé ou généralisé, n'ayant pas de signification pronostique quant à la possibilité de survenue de manifestations plus graves, notamment cardiopulmonaires, neurosensorielles ou ostéoarticulaires. Lié à l'apparition de bulles d'azote dans les capillaires cutanés, il disparaît spontanément ou après une douche chaude [87].

### ■ Lymphome angiotrope

Le lymphome angiotrope, anciennement dénommé angio-endothéliomatose proliférative maligne systématisée, est une entité anatomoclinique rare touchant préférentiellement l'adulte après 60 ans. Il s'exprime volontiers au niveau cutané par des nodules angiomateux, des plaques infiltrées, un œdème diffus sclérodermiforme parsemé de télangiectasies arborescentes, plus rarement par un livedo localisé infiltré. Il s'y associe fréquemment des épisodes neurologiques déficitaires centraux sensitivomoteurs, une fièvre et une asthénie. Le diagnostic est histologique avec présence de cellules lymphoïdes atypiques B ou T dans les vaisseaux dermiques dilatés [106].

### LIVEDOS DE MÉCANISME ENCORE INCERTAIN

Dans certaines entités, le mécanisme du livedo reste encore incertain, possiblement hétérogène. Il est toutefois probable que le mécanisme pathogénique prédominant soit des anomalies de la vasomotricité



**10** *Cutis marmorata telangiectatica* d'un nouveau-né avec zone d'atrophie sur le genou.

dans le cutis marmorata telangiectatica et une obstruction vasculaire inflammatoire ou non inflammatoire dans le syndrome de Sneddon.

### ■ *Cutis marmorata telangiectatica* (fig 10)

Il se présente dès la naissance comme une érythrocyanose réticulée, persistante après réchauffement contrairement au cutis marmorata simple. Il est de siège mono- ou dimélique ou généralisé, avec des dilatations vasculaires arborisées ou en « taches ». Sur ce réseau apparaissent souvent des ulcérations évoluant vers une cicatrice blanche ou atrophique. L'évolution est variable. Les formes limitées à la naissance régressent fréquemment précocement dans l'enfance. Les formes généralisées peuvent persister à l'âge adulte [48, 68]. Le mécanisme physiopathologique demeure incertain. Une immaturité du système neurovégétatif a été évoquée, peut-être d'origine génétique étant donné l'existence de formes familiales. Dans d'autres formes, l'aspect clinique évoque plus un processus malformatif de type angiome veineux.

Les associations pathologiques seraient fréquentes dans les formes persistantes (50 %) concernant principalement le système cardiovasculaire, le système nerveux central et le système musculosquelettique [111] (Gerritsen MJP, Steijlen PM, Brunner HG, Rieu P. *Cutis marmorata telangiectatica congenita*: report of 18 cases. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 366-369). Dans le syndrome de Van Lohuizen existent des malformations cardiaques avec notamment persistance du canal artériel. Le syndrome de Divry-Van Bogaert est caractérisé par une angiomatose cérébrale [61]. Certains le rapprochent du syndrome de Sneddon, les images d'angiomatose cérébrale pouvant être secondaires aux atteintes vasculaires [33, 43, 54]. La prédominance masculine et l'existence fréquente de formes familiales différencient cependant ces deux entités.

### ■ Syndrome de Sneddon

#### Historique - Épidémiologie

L'association d'un livedo et d'accidents ischémiques cérébraux, décrite initialement par Champion et Rook en 1960 [22], a été authentifiée par Sneddon en 1965 à propos de six observations [104]. Plus de 30 ans après sa description initiale, de nombreuses autres manifestations sont venues enrichir le tableau cutanéoneurologique. Il s'agit d'une affection rare, diagnostiquée dans 0,26 % des cas d'une série de 3 006 malades avec accidents vasculaires cérébraux [90]. Inversement, ce diagnostic a été retenu en Allemagne chez 56 % des malades avec livedo ramifié [75]. En Autriche, l'incidence du syndrome de Sneddon a été estimée à 1 cas par million d'habitants



et par an <sup>[91, 126]</sup>. Il existe une nette prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 1/3 à 1/6 selon les études <sup>[44, 62, 126]</sup>. L'âge moyen au moment du diagnostic est variable, le plus souvent entre 30 et 50 ans alors que les premiers symptômes sont généralement présents depuis de nombreuses années. La majorité des observations sont considérées comme sporadiques avec cependant une fréquence élevée de manifestations vasculaires ou neurologiques dans la famille <sup>[47, 126]</sup>. Les formes familiales sont plus rares avec une agrégation variable, exceptionnellement suggestive d'une transmission autosomique dominante <sup>[74, 86, 90]</sup>.

### Manifestations cutanées

Le livedo du syndrome de Sneddon est un livedo ramifié, généralisé ou étendu à plusieurs territoires non contigus, non déclive. Il touche très souvent les fesses et le tronc, les membres, parfois le visage, associé parfois à une acrocyanose ou à un syndrome de Raynaud. À la différence du livedo de la PAN et des autres vasculites, il n'est pas infiltré. Dans la large majorité des observations, le livedo est la seule manifestation dermatologique. Ailleurs, il est associé à d'autres lésions : nécrose limitée, ulcération, atrophie blanche, hémorragies sous-unguéales, thrombophlébites superficielles, engelures, etc. Il précède habituellement de plusieurs années, voire de décennies, l'atteinte neurologique ; plus rarement, il apparaît concomitamment ou plus tardivement.

L'aspect anatomopathologique de ce livedo serait pour Zelger et al un élément diagnostique notable <sup>[125]</sup>. En effet, 12 fois sur 15, une biopsie de grande taille (2 cm), réalisée au centre des mailles, leur a permis de visualiser, après réalisation de nombreuses coupes sériées, des altérations vasculaires touchant électivement les artéioles de la jonction dermohypodermique qu'ils ont classées en quatre phases histologiques :

- la phase I ou phase initiale correspondrait à une endothélite avec détachement des cellules endothéliales et accollement de cellules mononucléées à leur versant luminal ;
- dans la phase II, l'artéiole serait obstruée par des cellules inflammatoires mononucléées ;
- la phase III serait une phase intermédiaire de prolifération cellulaire sous-endothéliale ;
- la phase IV correspondrait à une phase tardive de hyalinisation et de fibroatrophie de la paroi du vaisseau lésé.

A priori, il est difficile de retenir ces différents aspects anatomopathologiques comme un critère diagnostique pour les raisons suivantes. Dans la littérature, les phases initiales (I, II) n'ont jamais été retrouvées ; quant aux phases III et IV, elles sont certes plus fréquemment observées, présentes chez 21 % des malades dans notre expérience <sup>[45]</sup>, mais encore moins spécifiques, pouvant être observées après toute obstruction vasculaire, signalées notamment dans diverses atteintes cutanées, rénales et cérébrales du SAPL <sup>[6, 65, 120]</sup>.

### Manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique est définie par la présence d'accidents ischémiques constitués ou transitoires. Lorsqu'ils sont constitués, ces accidents vasculaires ont généralement un meilleur pronostic immédiat que les autres accidents vasculaires du sujet jeune du fait de l'atteinte préférentielle des artéioles de moyen calibre. Lorsqu'ils sont transitoires, le diagnostic différentiel avec certaines migraines ophtalmiques peut être très difficile, d'autant plus que des migraines peuvent parfois être associées et que les accidents vasculaires cérébraux ont fréquemment une localisation occipitale. La répétition des accidents, parfois infracliniques, peut conduire à long terme à des déficits notables ou à une détérioration intellectuelle, voire à une démence vasculaire. Une épilepsie secondaire est possible comme des accidents hémorragiques, notamment en cas d'anticoagulation <sup>[45]</sup>. Une chorée est notée dans quelques observations <sup>[63]</sup>. Les techniques modernes d'imagerie, tomodynamométrie et résonance magnétique, visualisent sans peine les infarctus cérébraux de grande et moyenne tailles. La résonance

magnétique révèle également des lésions anoxiques de petite taille (hypersignaux intenses) et des lésions ischémiques hypoxiques (plages confluentes d'hypersignal) prédominant dans les régions cérébrales postérieures avec atteinte du cervelet et des noyaux gris centraux dans les formes évoluées <sup>[112]</sup>. L'artériographie cérébrale ou l'imagerie vasculaire non invasive est normale dans près de la moitié des cas ; ailleurs, elles montrent des sténoses ou des obstructions des artères intracérébrales de moyen calibre avec possibilité de développement d'un réseau capillaire en « volutes de fumée » <sup>[95, 109]</sup>. Des microembolies ont été dépistées par *monitoring* de l'artère cérébrale moyenne avec un doppler transcrânien <sup>[103]</sup>. L'examen du liquide céphalorachidien est sans particularité. L'électromyogramme systématique des membres inférieurs peut objectiver une neuropathie axonale périphérique généralement totalement asymptomatique <sup>[126]</sup>. Les rares études histologiques cérébrales retrouvent une vasculopathie oblitérante non inflammatoire et des thromboses <sup>[88, 89]</sup>. Dans un cas a été notée une infiltration granulomateuse sans tropisme vasculaire <sup>[16]</sup>.

### Autres manifestations

Une HTA est présente dans plus de 60 % des cas, habituellement modérée, sans relation avec la précocité ni la gravité de l'atteinte neurologique. Le mécanisme de cette hypertension est le plus souvent inconnu. Une cause rénovasculaire a été toutefois mise en évidence dans des observations privilégiées avec anticorps antiphospholipides <sup>[108]</sup>.

La prévalence des valvulopathies semble élevée, mise en évidence dans près de la moitié des cas des séries avec échographie systématique <sup>[45, 62]</sup>. Celles-ci se traduisent par un épaississement valvulaire, parfois sans retentissement fonctionnel alors uniquement dépisté en échographie. Leur mécanisme est inconnu, pouvant résulter du même processus pathologique que l'atteinte endothéliale artériolaire. Dans certaines observations, une origine infectieuse est évoquée du fait de la précession par un rhumatisme articulaire aigu <sup>[8]</sup>.

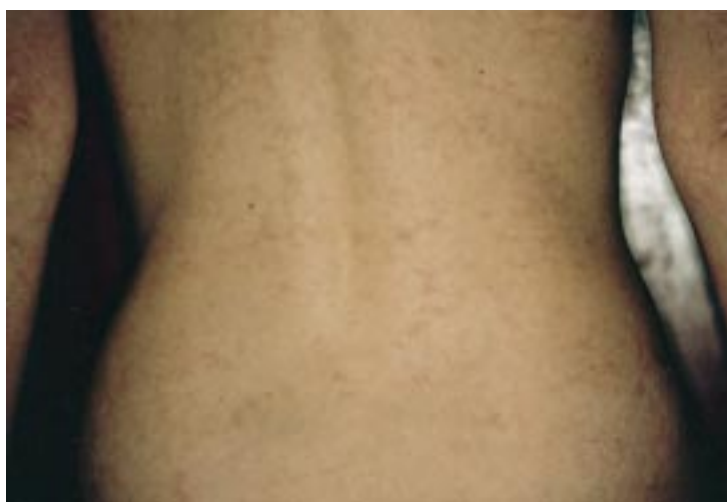
Les autres manifestations témoignent de la diffusion de l'atteinte vasculaire : artériopathie des membres <sup>[90]</sup>, de l'œil <sup>[59]</sup>, du cœur <sup>[62]</sup>, des reins <sup>[108]</sup>. Les manifestations thrombotiques veineuses sont moins fréquentes, signalées cependant dans plus de 15 % des cas <sup>[126]</sup>.

### Manifestations biologiques

Le bilan biologique standard est habituellement normal en dehors d'une inconstante augmentation de la vitesse de sédimentation lors des épisodes neurologiques et d'une possible thrombopénie <sup>[63, 91]</sup>. L'étude de l'hémostase standard et de la fibrinolyse est habituellement normale. Dans des cas isolés ont été rapportés une hyperréactivité ou une hyperagrégabilité plaquettaire <sup>[79]</sup>, une augmentation de la  $\beta$ -thromboglobuline témoignant d'une activation plaquettaire <sup>[10]</sup>, des anomalies du rapport activateur tissulaire du plasminogène-inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène <sup>[29]</sup>, un déficit en antithrombine III <sup>[30]</sup>, ou une résistance à la protéine C activée <sup>[53]</sup>. Du fait de la rareté des observations, il est vraisemblable que l'association entre le syndrome de Sneddon et ces anomalies soit fortuite. La recherche d'anticorps antinucléaires est occasionnellement positive, généralement à des taux bas <sup>[91]</sup>. La présence d'anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN) pose le problème des limites nosologiques du syndrome de Sneddon avec le lupus <sup>[46]</sup>. Il n'y a généralement pas de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-SSA, anti-SSB ou antiribonucléoprotéines (RNP). Dans quelques observations a été notée une cryoglobulinémie <sup>[45]</sup>. La prévalence des anticorps antiphospholipides varie selon les séries de 0 à 85 % des cas <sup>[62, 126]</sup> ; elle est de 41 % dans notre expérience <sup>[45]</sup>. Du fait de la grande variation de fréquence des anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1 suivant les techniques utilisées <sup>[45, 47]</sup>, la signification de la présence isolée de ces anticorps reste encore incertaine. Quant aux anticorps anticellules endothéliales, retrouvés chez 35 % des malades <sup>[44]</sup>, leur signification reste également à déterminer.

La comparaison des malades avec ou sans anticorps antiphospholipides met en évidence une plus grande fréquence





**11** Livedo racemosa à mailles fines du tronc chez une femme ayant un syndrome de Sneddon avec anticorps antiphospholipides.

d'épilepsie et de thrombopénie chez les malades avec anticorps antiphospholipides [45, 63]. Les malades sans anticorps antiphospholipides ont fréquemment un livedo à mailles plus larges et mieux visible [45] que ceux avec anticorps antiphospholipides (fig 11, 12).

#### Traitement

Étant donné la rareté des grandes séries de syndrome de Sneddon, il n'existe pas d'étude contrôlée permettant de conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité des divers traitements. De plus, le délai parfois de plusieurs années entre deux accidents ischémiques cérébraux consécutifs rend difficile l'appréciation des résultats thérapeutiques. L'utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs sans anticoagulation n'a pas empêché la survenue de nouvelles atteintes neurologiques [45, 89] ; ces traitements auraient même un effet délétère dans quelques cas [45, 126]. Les antiagrégants ou les anticoagulants au long cours pourraient avoir un effet bénéfique. Dans le SAPL, une forte anticoagulation aurait un meilleur effet préventif des récurrences thrombotiques que l'aspirine avec cependant des effets secondaires



**12** Livedo racemosa à mailles larges du tronc chez une femme ayant un syndrome de Sneddon sans anticorps antiphospholipides.

plus importants [64]. Aussi paraît-il licite de traiter les syndromes de Sneddon avec anticorps antiphospholipides par les anticoagulants. Quant aux syndromes de Sneddon sans anticorps antiphospholipides, un traitement antiagrégant peut être proposé initialement ; le traitement anticoagulant n'étant préconisé que secondairement en cas d'apparition d'un événement clinique neurologique ou de détérioration de l'aspect neuro-imagerique [45]. Tous ces traitements n'ont aucun effet sur le livedo qui peut apparaître sous anticoagulant. Dans tous les cas, il est logique de tenter d'éradiquer les facteurs de risque vasculaires associés tels qu'une HTA, un tabagisme ou la prise d'œstroprogestatifs.

#### Conclusion

*Il est impossible de proposer un arbre décisionnel de conduite devant un livedo car le bilan paraclinique dépend essentiellement des caractéristiques du livedo et du contexte clinique. Un livedo physiologique ne justifie d'aucun examen.*

#### Références ➤

## Références

- [1] Acker CG. Cholesterol microembolization and stable renal function with continued anticoagulation. *South Med J* 1992 ; 85 : 210-212
- [2] Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome ? *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 131-135
- [3] Adamson HG. Livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1916 ; 28 ; 281-294
- [4] Alarcon-Segovia D, Perez-Vasquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992 ; 21 : 275-286
- [5] Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 482-486
- [6] Alegre VA, Winkelman RK. Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 117-124
- [7] Amblard P, Leques B, Seigneurin D, Verdaguer X, Reymond JL. Manifestations cutanées des thrombocytemies. *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 115-120
- [8] Antoine JC, Michel D, Garnier P, Absi L, Boucheron S, Barral FG et al. Syndrome de Sneddon : 9 cas. *Rev Neurol* 1994 ; 150 : 435-443
- [9] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 508-512
- [10] Aznar J, Villa P, Yaya R, Ferrando F, Estelles A, Valles J et al. Sneddon's syndrome and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 1993 ; 69 : 555-560
- [11] Baccard M, Vignon-Pennamen MD, Janier M, Scrobohaci ML, Dubertret L. Livedo vasculitis with protein C system deficiency. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1410-1411
- [12] Baumgärtel MW, Sunderkötter C, Glöckner WM, Kolde G. Essentielle Kryofibrinogenämie mit generalisierter livedo racemosa. *Hautarzt* 1994 ; 45 : 243-248
- [13] Blankenship JC, Butler M, Garbes A. Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. *Chest* 1995 ; 107 : 662-668
- [14] Bodokh I, Lacour JP, Perrin C, Ferrari E, Ticchioni M, Roule C et al. Vascularite leucocytoclasique cutanée avec anticoagulant circulant révélant un myxome de l'oreille gauche. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 789-792
- [15] Boissic S, Francès C, Le Charpentier Y. L'atrophie blanche idiopathique cause de microangiopathie cutanée thrombotante. *Ann Pathol* 1989 ; 9 : 118-120
- [16] Bortzer-Marx RL, Clark HB, Taylor S, Wesa KM, Anderson DC. Sneddon's syndrome with granulomatous leptomeningeal infiltration. *Stroke* 1995 ; 26 : 492-495
- [17] Brachtel R, Meinertz T. Local skin necroses after intramuscular injection. Experimental animal studies. *Arch Dermatol Res* 1977 ; 258 : 281-288
- [18] Branson HE, Marble R, Katz J, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983 ; 2 : 1165-1168
- [19] Bruns FJ, Segel DP, Adler S. Control of cholesterol embolization by discontinuation of anticoagulant therapy. *Am J Med Sci* 1978 ; 275 : 105-108
- [20] Champion RH. Livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 167-179
- [21] Champion RH. Livedo reticularis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ eds. Textbook of dermatology. Oxford : Blackwell Scientific publications, 1992 : 837-842
- [22] Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Proc R Soc Med* 1960 ; 53 : 961-962
- [23] Chapman DM, Boskey AL, Tesch M, Janigan DT. Subcutaneous microvascular (capillary) calcification. Another basis for livedo-like skin changes? *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 213-217
- [24] Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVAtherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 204-207
- [25] Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 21-27
- [26] Cosserat J, Blétry O, Francès C, Wechsler B, Piette JC, Kieffer E et al. Embolies multiples de cholestérol simulant une périartérite noueuse. *Presse Méd* 1992 ; 21 : 557-564
- [27] Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 706-713
- [28] Dereure O, Leray H, Barneon G, Canaud B, Mion C, Guilhou JJ. Extensive necrotizing livedo reticularis in a patient with chronic renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder: regression after subtotal parathyroidectomy. *Dermatology* 1996 ; 192 : 167-170
- [29] Devos J, Bulcke J, Degreef H, Michielsens B. Sneddon's syndrome: generalised livedo reticularis and cerebrovascular disease. *Dermatology* 1992 ; 185 : 296-299
- [30] Donnet A, Khalil R, Terrier G, Koeppel MC, Njee BT, Aillaud MF. Cerebral infarction, livedo reticularis and familial deficiency in antithrombin III. *Stroke* 1992 ; 23 : 611-612
- [31] Doutre MS, Beylot C, Conte P, Bioulac P, Vezon G, Fizet D et al. Les signes cutanés de la maladie des agglutinines froides. À propos d'un cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1978 ; 105 : 541-545
- [32] Drucker CR, Duncan WC. Antiplatelet therapy in atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 7 : 359-363
- [33] Ellie E, Julien J, Henry P, Vital C, Ferrer X. Angiomasose cortico-méningée de Divry-van Bogaert et syndrome de Sneddon: étude nosologique, à propos de 4 cas. *Rev Neurol* 1987 ; 143 : 798-805
- [34] Ely H, Valley G, Bard JW. Therapy of livedo vasculitis with pentoxifylline. *Cutis* 1988 ; 42 : 448-453
- [35] Englert HJ, Loizou S, Derue GG, Walport MJ, Hughes GR. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case-control study. *Am J Med* 1989 ; 87 : 408-410
- [36] Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1194-1198
- [37] Farrell J, Shoemaker JD, Otti J, Jordan W, Schoch L, Neu LT et al. Primary hyperoxaluria in an adult with renal failure, livedo reticularis and peripheral neuropathy. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 947-952
- [38] Feldman AR, Keeling JH. Cutaneous manifestation of atrial myxoma. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1080-1084
- [39] Flombaum CD, Mouradian JA, Casper ES, Erlandson RA, Benedetti F. Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 555-562
- [40] Follana J, Privat Y, Martinetti A, Bonerandi JJ. La périartérite noueuse cutanée. Étude critique à propos de 4 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1978 ; 105 : 471-476
- [41] Font J, Lopez-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallares L, Navarro M et al. The primary antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991 ; 9 : 69-75
- [42] Francès C, Amoura Z, Lagrange S, Le Thi Huong DU, Cacoub P, Piette JC. Livedo et syndrome primaire des antiphospholipides. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 3-62
- [43] Francès C, Boissic S. Le syndrome de Sneddon. *Sang Thromb Vaiss* 1989 ; 1 : 347-351
- [44] Francès C, Le Tonquèze M, Salohzin KV, Kalashnikova LA, Piette JC, Godeau P et al. Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 64-68
- [45] Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biouesse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 209-219
- [46] Francès C, Piette JC. La définition du syndrome de Sneddon: contorsions entre mailles et circonvolutions. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 293-295
- [47] Francès C, Piette JC, Viard JP, Tourbah A. Anti-β2 glycoprotein I in Sneddon's syndrome. *Dermatology* 1993 ; 186 : 273
- [48] Gelmetti C, Schianchi R, Ermercora E. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Quatre nouveaux cas et revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1517-1528
- [49] Gould JW, Helms SE, Schulz SM, Stevens SR. Relapsing livedo reticularis in the setting of chronic pancreatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 1035-1036
- [50] Grimaudo V, Gueissaz F, Hauert J, Sarraj A, Kruithof E, Bachman F. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *Br Med J* 1989 ; 298 : 233-234
- [51] Grob JJ, San Marco M, Aillaud MF, Andrac L, Gabriel B, Juhan-Vague I et al. Unfading acral microlivedo. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 53-58
- [52] Gross AS, Thompson FL, Arzubagi MC, Graber SE, Hammer RD, Schulman G et al. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis (HATT) presenting with livedo reticularis. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 276-279
- [53] Gualtieri RJ, Walton GD. Activated protein C resistance and Sneddon's syndrome. (letter). *Am J Med* 1999 ; 107 : 293
- [54] Guillot D, Salamand P, Tomasini P, Briant JF, Brosset C. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune et livedo réticulaire. À propos d'un cas de syndrome de Sneddon ou de Divry-van Bogaert. *Ann Radiol* 1994 ; 37 : 281-285
- [55] Hoogenberg K, Tupker RA, Van Essen LH, Smit AL, Kallenberg CG. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 64-66
- [56] Hsiao GH, Chiu HC. Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 749-751
- [57] Hughes GR. Connective tissue disease and the skin. The Prosser-White Oration 1983. *Clin Exp Dermatol* 1984 ; 9 : 535-544
- [58] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192
- [59] Jonas J, Kolbe K, Vocker HE, Kalden JR. Central retinal occlusion in Sneddon's disease associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Ophthalmol* 1986 ; 102 : 37-40
- [60] Jourdan M, Bataille R, Seguin J, Zhang XG, Chaptal PA, Klein B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 398-402
- [61] Julien J, Vital CL, Henry P, Barrat M, Coquet M. Angiomasose cortico-méningée de Divry et van Bogaert. *Rev Neurol* 1971 ; 125 : 39-52
- [62] Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, Usman VB, Prudnikova LZ, Kovaljov VU et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1991 ; 9 : 357-361
- [63] Kalashnikova LA, Nasonov EL, Stoyanovich LZ, Kovaljov VU, Kosheleva NM, Reshetnyak TM. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. *Cerebrovasc Dis* 1994 ; 4 : 76-82
- [64] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 993-997
- [65] Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related failure. *Q Med J* 1988 ; 69 : 795-815
- [66] Kirsner RS, Eaglstein WH, Katz MH, Kerdel FA, Falanga V. Stanazolol causes rapid pain relief and healing of cutaneous ulcers caused by cryofibrinogenemia. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 71-74
- [67] Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992 ; 67 : 923-933
- [68] Kolde G, Happle R. Cutis marmorata telangiectatica congenita (van Lohuizen syndrome). *Hautarzt* 1987 ; 38 : 101-103
- [69] Korenberg RJ, Landau-Price D, Penneys NS. Vasopressin-induced bullous disease and cutaneous necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 393-398
- [70] Laffitte E, Piette JC, Wechsler B, Cacoub P, Papo T, Francès C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides associé au lupus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 (suppl 2) : S3-S4
- [71] Le Cam MT, Duterque M. Myxome atrial : manifestations cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 32-34
- [72] Lee CW, Kim SY, Yang HY, Park MH. Livedo reticularis developing simultaneously with a syncopal attack in a patient with atrial myxoma. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 110-111
- [73] Lefebvre P, Motte S, Wautrecht JC, Cornez N, Delplace J, Dereume JP. Vascularite livédoïde : à propos d'un cas. *J Mal Vasc* 1996 ; 21 : 50-53
- [74] Lossos A, Den-Hur T, Ben-Nariah Z, Enk C, Gomori M, Soffer D. Familial Sneddon's syndrome. *J Neurol* 1995 ; 242 : 164-168
- [75] Lubach D, Schwabe C, Weissenborn K, Hartung K, Creutzig A, Drenk F. Livedo racemosa generalisata: an evaluation of thirty four cases. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 633-639
- [76] Lye WC, Cheah JS, Sinniah R. Renal cholesterol embolic disease; case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 489-493
- [77] Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathaway WE. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet* 1990 ; 335 : 61-62
- [78] Maroon M. Polycythemia rubra vera presenting as livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 264-265
- [79] Mayou SC, Kovacs IB, Kirby JD. Hemostatic abnormalities in Sneddon's syndrome. *Angiology* 1992 ; 4 : 342-349
- [80] McHugh MJ, Mayo J, Skinner RP, James I, Maddison PJ. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 110-115
- [81] Michel M, Bourquelot P, Hermine O. Essential thrombocythaemia: a cause of Sneddon's syndrome (letter). *Lancet* 1996 ; 347 : 395
- [82] Morell A, Botella R, Silvestre JF, Betloch I, Alfonso MR, Ruiz MD. Livedo reticularis and thrombotic purpura related to the use of diphenhydramine associated with pyridylidione. *Dermatology* 1996 ; 193 : 50-51
- [83] Nove-Josserand R, Vital-Durand D, Ninet J, Pasquier J, Levrat R. Étude clinique et critères diagnostiques de la périartérite noueuse. À partir de 27 observations. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 111-115
- [84] Om A, Ellaham S, Disciascio G. Cholesterol embolism: an underdiagnosed clinical entity. *Am Heart J* 1992 ; 124 : 1321-1326
- [85] Perrot JL, Eyraud PY, Guy C et al. Terlipressin-induced mucocutaneous skin necrosis: report of four cases. *Eur J Dermatol* 1996 ; 6 : 14-18
- [86] Pettee AD, Wasserman BA, Adams NL, McMullen W, Smith HR, Woods SL et al. Familial Sneddon's syndrome: clinical, hematologic and radiographic findings in two brothers. *Neurology* 1994 ; 44 : 399-405
- [87] Pibouin M, Nilius G, Chevrant-Breton J. Livedo reticularis. Revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 557-568

- [88] Pinol Aguade J, Ferrandiz C, Ferrer Roca O, Ingelmo M. Livedo reticularis y accidentes cerebro-vasculares. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1975 ; 4 : 257-266
- [89] Rautenberg W, Hennerici M, Aulich A, Holzle E, Lakomek HJ. Immunosuppressive therapy and Sneddon's syndrome. (letter). *Lancet* 1988 ; 2 : 629-630
- [90] Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain* 1983 ; 106 : 965-979
- [91] Richard MA, Grob JJ, Durand JM, Noe C, Basseres N, Bonerandi JJ. Le syndrome de Sneddon. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 331-337
- [92] Roussy P, Perel Y, Longy M, Bouchez P, Lebras M, Moretti G. Pseudopériartérite noueuse corticostensible. Rechercher les embolies de cholestérol et l'anévrisme de l'aorte. (lettre). *Presse Méd* 1983 ; 12 : 1779
- [93] Ruffati A, De Silvestro G, Ghirardello A, Calligaro A, Del Ross T, Thiene G et al. A catastrophic antiphospholipid syndrome: the importance of high levels of warfarin anticoagulation. *J Intern Med* 1994 ; 235 : 81-83
- [94] Ruffieux PH, Salomon D, Saurat JH. Livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome): a review of three cases. *Dermatology* 1996 ; 193 : 368-371
- [95] Ruscalleda J, Coscojuela P, Guardia E, Dejuan L. Sneddon's syndrome. *Radiographics* 1991 ; 11 : 929-931
- [96] Rusonis PA, Robinson HN, Lamberg SI. Livedo reticularis and purpura: presenting features in fulminant pneumococcal septicemia in an asplenic patient. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 1120-1122
- [97] Saada V, Chosidow O, Francès C. Nécroses cutanées. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-685-A-10, 1996 : 1-6
- [98] Sams WM. Livedo vasculitis: therapy with pentoxifylline. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 684-687
- [99] Sanchez NP, Van Hale HM, Su WP. Clinical and histologic spectrum of necrotizing vasculitis. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 220-224
- [100] Schmutz JL, Cuny JF, Thess F, Weber M, Beurey J. Livedo révélateur d'une thrombocythémie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 227-231
- [101] Sheehan MG, Condemni JJ, Rosenfeld SI. Position dependent livedo reticularis in cholesterol emboli syndrome. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1973-1974
- [102] Shornik JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 792-798
- [103] Sitzer M, Söhngen D, Siebler M, Specker C, Rudemacher J, Janda I et al. Cerebral microembolism in patients with Sneddon's syndrome. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 271-275
- [104] Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 180-185
- [105] Somach SC, Davis BR, Paras FA, Petrelli M, Behmer ME. Fatal cutaneous necrosis mimicking calciphylaxis in a patient with type I primary hyperoxaluria. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 821-823
- [106] Souteyrand P, D'Incan M. Lymphomes cutanés. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-780-A10, 1993 : 1-12
- [107] Spiers EM, Fakharzadeh SS. Livedo reticularis and inflammatory carcinoma of the breast. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 689-690
- [108] Stevens JM, Hunt JE, Seymour AE, Krilis SA, Pugsley DJ. Sneddon's syndrome, anticardiolipin antibodies and glomerular thrombosis. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 18-22
- [109] Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, Sepp N, Birbamer GG, Fritsch PO et al. Sneddon's syndrome: diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke* 1993 ; 24 : 685-690
- [110] Teepe RG, Broekmans AW, Vermeer BJ, Nienhuis AM, Loeliger EA. Recurrent coumarin-induced skin necrosis in a patient with an acquired functional protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1408-1412
- [111] Toriello HV, Graff RG, Florentine MF, Lacina S, Moore WD. Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita. Adams-Oliver syndrome ? *Am J Med Genet* 1988 ; 29 : 269-276
- [112] Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Godeau P, Francès C. The natural course of cerebral lesions in Sneddon's syndrome. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 53-60
- [113] Tsutsui K, Shirasaki F, Takata M, Takehara K. Successful treatment of livedo vasculitis with beraprost sodium: a possible mechanism of thrombomodulin upregulation. *Dermatology* 1996 ; 192 : 120-124
- [114] Van Geest AJ, Van Dooren-Greebe RJ, Andriessen MP, Blomjous CE, Go IH. Familial primary cryofibrinogenemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 ; 12 : 47-50
- [115] Vayssairat M, Chakkour K, Gouny P, Nussaume O. Embolies athéromateuses, embolies de cholestérol : traitement médical. *J Mal Vasc* 1996 ; 21 : 97-99
- [116] Vianna JL, Khamasta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a european multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994 ; 96 : 3-9
- [117] Weinstein C, Miller MH, Axtens R, Buchanan R, Littlejohn GO. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 596-600
- [118] Weir NU, Snowden JA, Greaves M, Davies-Jones GA. Livedo reticularis associated with hereditary protein C deficiency and recurrent thromboembolism. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 283-285
- [119] Weisshaar E, Claus G, Friedl A, Gollnick H. Atrial myxoma syndrome mimicking Ehrmann-Sneddon syndrome. *Dermatology* 1997 ; 195 : 404-407
- [120] Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR. Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1038-1041
- [121] Winship IM, Saxe NP, Hugel H. Primary oxalosis-an unusual cause of livedo reticularis. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 367-370
- [122] Yamamoto M, Danno K, Shio H, Imamura S. Antithrombotic treatment in livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 57-62
- [123] Young PC, Cuzzo DW, Seidman AJ, Benson PM, Sau P, James WD. Widespread livedo reticularis with painful ulcerations. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 786-788
- [124] Zelger B, Plörer A, Sepp N, Fritsch PO. Differential-Diagnose der Livedosyndrome. *Hautartz* 1995 ; 46 : 369-379
- [125] Zelger B, Sepp N, Schmid KW, Hintner HH, Klein GG, Fritsch PO. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 668-675
- [126] Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Öfner D et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 25 patients. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 437-447
-



# Lymphœdèmes des membres

L Vaillant  
N Gironet  
F Baulieu

**Résumé.** – Le lymphœdème de membre est une maladie fréquente et mal connue. Pour confirmer le diagnostic clinique, nous disposons actuellement de nombreux moyens techniques non invasifs qui étudient, soit l'anatomie du système, soit son fonctionnement (en particulier la lymphoscintigraphie). La classification clinique sépare les lymphœdèmes primaires par malformation du système lymphatique (héréditaire ou non, parfois associée à d'autres malformations) et les lymphœdèmes secondaires (infectieux ou par destruction ganglionnaire due à un cancer ou au traitement radiochirurgical d'un cancer). La prise en charge thérapeutique s'appuie essentiellement sur le traitement physique par drainage et la contention, après avoir dépisté et si possible traité les facteurs aggravants (surtout les dermohypodermes streptococciques). Les différentes techniques chirurgicales proposées actuellement ont des indications précises et rares.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** lymphœdème, œdème, érysipèle, cancer du sein, drainage lymphatique manuel.

## Introduction

Toutes les régions anatomiques et organes pourvus de lymphatiques peuvent être atteints de lymphœdème : nous nous limitons aux lymphœdèmes des membres, qui sont de loin les plus fréquents. La fréquence du lymphœdème du membre supérieur après traitement d'un cancer du sein est de 25 à 40 % des femmes traitées par chirurgie et/ou radiothérapie [34, 59] : c'est la cause la plus fréquente de lymphœdème en France. Dans le monde, la filariose lymphatique, cause la plus fréquente de lymphœdème, est compliquée d'un lymphœdème chez 10 % des malades [67]. La fréquence du lymphœdème du membre inférieur est estimée à 1 pour 6 000 [26]. Les femmes sont plus souvent atteintes. Chez les enfants et les adolescents, un lymphœdème primaire est observé chez au moins une personne sur 100 000 [77]. Les conséquences du lymphœdème sont essentiellement dermatologiques. En effet, le système lymphatique superficiel intracutané draine 90 % de la lymphe des membres ; seuls 10 % de la lymphe passe par le système sous-aponévrotique [37].

## Définition

L'insuffisance du système lymphatique est définie par l'impossibilité d'ajuster le débit lymphatique aux charges lymphatiques physiologiques, c'est-à-dire que la capacité de transport du système lymphatique est inférieure à la charge lymphatique. Cette insuffisance lymphatique peut se voir dans deux circonstances : une augmentation de la charge lymphatique, ou une diminution de la

capacité de transport du système lymphatique. Dans le premier cas (augmentation des liquides et substances à destinée lymphatique), le lymphatique répond par une augmentation de son travail et de son débit jusqu'à sa capacité maximale. Au-delà, il est débordé, ce qui entraîne un œdème : il s'agit d'une *insuffisance lymphatique dynamique*. Dans le deuxième cas, la capacité de transport du système lymphatique est réduite, le système lymphatique est incapable d'assurer un travail normal : il s'agit d'une *insuffisance lymphatique mécanique*. Dans l'insuffisance lymphatique dynamique (par exemple secondaire à une insuffisance veineuse ou à une inflammation), l'œdème est pauvre en protéines. Dans l'insuffisance lymphatique mécanique, l'œdème est riche en protéines : il s'agit d'un lymphœdème.

*Le lymphœdème se définit donc comme un œdème riche en protéines, dû à une réduction de la capacité de transport du système lymphatique pour une charge lymphatique normale* [37].

## Physiopathologie

### RÔLE DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

Les principales fonctions du système lymphatique sont l'élimination des protéines de haut poids moléculaire et le rôle immunologique (infection, cancer). En cas de lymphœdème, les protéines de haut poids moléculaire restent dans le liquide interstitiel, ce qui entraîne une augmentation de la pression oncotique du milieu interstitiel, à l'origine d'un œdème. L'absence de suppléance (le système veineux est incapable d'évacuer ces protéines) explique la persistance de l'œdème (attiré par les protéines), même après traitement diurétique (qui entraîne une déplétion hydrosodée sans avoir d'action sur les protéines).

Loïc Vaillant : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Nathalie Gironet : Chef de clinique-assistante.  
Françoise Baulieu : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.  
Hôpital Trousseau, centre hospitalier régional universitaire de Tours, service de dermatologie et unité de lymphologie, 37044 Tours cedex, France.



**1** Lymphœdème congénital de la jambe et du pied chez une fille de 11 mois.

### CONSÉQUENCES DU LYMPHŒDÈME

Cette richesse en protéines favorise la fibrose cutanée et les infections. La présence de protéines et de produits de dégradation du collagène stimule l'activité des fibroblastes responsables de la fibrose. Dans les lymphœdèmes, il y a une fibrose hyperplasique mais il n'y a pas d'ulcération, contrairement à l'insuffisance veineuse<sup>[81]</sup>. Les dermohypodermites bactériennes ou les lymphangites streptococciques compliquent fréquemment un lymphœdème<sup>[28, 77]</sup>. Dans le lymphœdème, les altérations cutanées sont essentiellement dermiques (augmentation d'épaisseur, rétention d'eau) mais aussi hypodermiques (les lobules graisseux de l'hypoderme sont plus grands)<sup>[48]</sup>.

Les lymphœdèmes primaires de l'enfant sont habituellement consécutifs à une hypoplasie lymphatique plus ou moins étendue. Des réseaux de suppléance existent retardant, dans certaines formes, les manifestations cliniques qui vont survenir à l'occasion d'un épisode de la vie génitale (puberté, grossesse), d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale ou d'une irradiation. Les études du réseau lymphatique superficiel en microlymphographie montrent un réseau lymphatique dilaté (lymphœdème primitif survenu après la puberté) ou, soit une aplasie complète des lymphatiques superficiels (lymphœdème congénital type I), soit des ectasies lymphatiques superficielles (lymphœdème congénital type II)<sup>[70]</sup>.

**On parle de lymphœdème clinique quand il existe une différence de 2 cm au moins du périmètre du membre par rapport au côté sain**<sup>[45]</sup>.

### Clinique

Le lymphœdème peut être très précoce, dès la période néonatale, ou à la puberté, ou plus tardif après 35 ans.

Le diagnostic est presque toujours facile, sauf chez le nouveau-né et le nourrisson (aspect potelé habituel à cet âge) (fig 1). Les lymphœdèmes secondaires sont plutôt proximaux, l'engorgement lymphatique apparaissant à proximité du blocage. Au membre supérieur, il s'agit du classique « gros bras » à début proximal après un traitement radiochirurgical d'un cancer du sein (fig 2). Les lymphœdèmes primitifs débutent en général par une atteinte des extrémités. Au membre inférieur, la manifestation essentielle est un œdème du dessus du pied, qui ne « prend pas le godet » ; dans les formes débutantes, ceci n'est toutefois pas constant. Les orteils sont boudinés, avec des plis transverses marqués, notamment à la base (fig 3). Le *signe de Stemmer*<sup>[78]</sup> est considéré comme pathognomonique du lymphœdème du membre inférieur : c'est l'épaississement du pli cutané, mis en évidence par un pincement du dessus du deuxième orteil (fig 4). Par la suite, le lymphœdème efface les reliefs osseux des chevilles (comblement des espaces rétromalléolaires), donnant un aspect de jambe en « poteau ». Il entraîne une fibrose cutanée avec papules fibreuses, végétations et plis transverses profonds.



**2** Lymphœdème secondaire à un traitement radiochirurgical d'un cancer du sein.



**3** Lymphœdème primitif du pied chez une femme de 30 ans.



**4** Signe de Stemmer : épaississement cutané et œdème mis en évidence par le pincement de la face dorsale du deuxième orteil.

D'autres présentations sont possibles. Le lymphœdème peut être suspendu, atteignant la partie supérieure de la cuisse. Il peut aussi atteindre les organes génitaux, le visage, ou être généralisé (fig 5). Dans les lymphœdèmes primitifs des membres, un seul peut être atteint, ou les deux membres inférieurs, les deux membres supérieurs, un membre supérieur et un membre inférieur du même côté ou du côté opposé. Un lymphœdème des membres inférieurs peut révéler ou accompagner une entéropathie exsudative, par



**5** Atteinte du visage (paupières, lèvres) chez un garçon de 9 ans ayant un lymphœdème généralisé.

malformation du système lymphatique intestinal (chylœdème, syndrome de Waldmann ou lymphangiectasies intestinales, lymphangiomatose...), ou une anomalie du canal thoracique<sup>[39]</sup>. La maladie de Kaposi peut être précédée ou accompagnée par un lymphœdème. En cas d'insuffisance veineuse chronique, des anomalies du système lymphatique sont observées. L'insuffisance lymphatique, initialement dynamique, peut au fil des années devenir mécanique, par altération des capillaires lymphatiques due à la stase veineuse<sup>[81]</sup>. Ceci pourrait expliquer certaines des anomalies cliniques des syndromes post-thrombotiques anciens et non traités. Cette physiopathologie pourrait aussi expliquer la fibrose et certaines anomalies cliniques vues dans les œdèmes chroniques, quelle que soit leur cause (anasarque, « éléphantiasis » tropicaux...).

## Examens complémentaires

On doit envisager une exploration du système lymphatique devant des œdèmes distaux chez les sujets jeunes et chaque fois qu'il existe des œdèmes des membres sans cause évidente. Actuellement, il est possible d'étudier tout le trajet de la lymphe, des collecteurs au système lymphatique central, et d'explorer la peau à la recherche d'une infiltration lymphœdémateuse.

### LYMPHOSCINTIGRAPHIE ISOTOPIQUE

La lymphangiographie directe avec injection de produit de contraste iodé donne des informations sur l'anatomie du système lymphatique, mais elle ne doit plus être pratiquée actuellement, car elle aggrave le lymphœdème. Elle est remplacée par la lymphoscintigraphie isotopique. Cet examen peut être réalisé dès les premiers mois de vie. Il consiste à injecter par voie hypodermique, dans un espace interdigital des pieds ou des mains, du sulfocolloïde de rhénium technétié (poids moléculaire de l'ordre de grandeur de celui des protéines interstitielles captées par le système lymphatique, trop élevé pour être capté par le réseau veineux), dans un volume d'environ 0,2 mL. La détection de la radioactivité est effectuée avec une gammacamera à grand champ : 40 images toutes les minutes, puis des images statiques à 40 minutes et à 4 heures apportent des renseignements fonctionnels sur le réseau lymphatique superficiel<sup>[9]</sup>. On étudie ainsi la cinétique de montée du traceur, on visualise le réseau lymphatique superficiel,

l'aspect des ganglions, on cherche des signes de blocage, un reflux dermique se traduisant par une hyperactivité dans les tissus mous. Cet examen apporte des informations fonctionnelles, mais ne permet pas de visualiser l'anatomie du réseau lymphatique<sup>[9, 68]</sup>. Il fournit des arguments sur la physiopathologie de l'œdème.

Des méthodes de traitement informatique de l'image peuvent être utilisées :

- l'image condensée<sup>[6]</sup> permet une représentation synthétique de toute l'acquisition dynamique en une seule image ;
- l'analyse factorielle<sup>[7]</sup> permet d'extraire sur une région d'intérêt, choisie, l'étude dynamique individuelle d'un vaisseau lymphatique.

### MICROLYMPHANGIOGRAPHIE

Elle permet l'étude des lymphatiques initiaux et est intéressante pour le diagnostic, mais aussi le pronostic d'un lymphœdème de membre. On distingue la microlymphangiographie par fluorescence, utilisant un produit marqué à la fluorescéine<sup>[41]</sup>, et la microlymphangiographie par produit de contraste iodé<sup>[43]</sup>. On visualise à partir de la 10<sup>e</sup> minute, en l'absence de lymphœdème, les petits vaisseaux lymphatiques initiaux qui s'opacifient, donnant un trajet fin comme un cheveu et linéaire vers le haut. En présence de lymphœdème, même débutant, la pression intradermique est augmentée et la diffusion du produit se fait mal. On constate alors un retard de captation, un reflux vers le bas, ou même une absence complète d'opacification. En injectant ce produit à différents étages, on peut juger de l'étendue de l'atteinte des lymphatiques même à des stades débutants<sup>[43]</sup>.

### SCANNER ET IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Le scanner peut être utilisé, mais c'est l'IRM qui paraît actuellement l'examen le plus complet. L'IRM permet une excellente exploration des tissus mous<sup>[17, 48, 58]</sup>. Elle complète l'exploration lymphoscintigraphique en apportant des arguments anatomiques, notamment sur les maladies ganglionnaires, les hyperplasies lymphatiques, les voies lymphatiques d'amon. Elle s'avérerait aussi utile<sup>[48]</sup> pour le suivi de l'évolution sous traitement.

### ÉCHOGRAPHIE CUTANÉE HAUTE RÉOLUTION

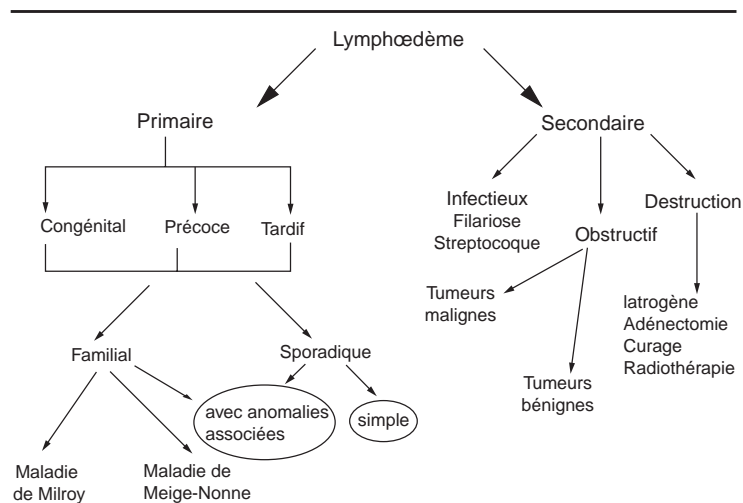
C'est un examen facile, rapide, performant et non invasif, mais ce n'est pas une méthode d'exploration courante car elle nécessite un appareillage haute résolution. L'appareil utilisé est le Dermcup 2020® de fréquence centrale 20 MHz<sup>[10]</sup>. La résolution axiale est de 80 µm, et la résolution latérale de 250 µm dans la zone focale<sup>[10]</sup>. Elle permet de voir la structure et l'architecture du derme, qui a une épaisseur d'environ 1 mm au niveau de la jambe. En cas de lymphœdème, on visualise une augmentation de l'épaisseur de l'ensemble du derme de façon homogène<sup>[82]</sup>. En cas d'insuffisance veineuse, seul le derme superficiel est infiltré par l'œdème. Enfin, le lipœdème (ou lipodystrophie ou cellulite) se définit échographiquement par une augmentation de l'hypoderme, le derme ayant une épaisseur et une échogénicité normales. Cet examen simple et totalement indolore différencie rapidement le type d'œdème lorsqu'il y a un doute clinique<sup>[82]</sup>, mais aussi quantifie la gravité du lymphœdème et suit son évolution sous traitement<sup>[2]</sup>.

## Étiologie des lymphœdèmes

### CLASSIFICATION

De nombreuses classifications ont été proposées<sup>[13, 56, 64, 79]</sup>. Dans les années 1960, la comparaison entre la clinique et la lymphographie directe a permis de définir des tableaux anatomocliniques<sup>[56]</sup> : lymphœdème avec mégalymphatiques unilatéral (3,4 %) ou bilatéral (6,7 %), lymphœdème avec hypoplasie lymphatique distale (70 %),





6 Classification des lymphœdèmes.

hypoplasie à la fois proximale et distale (20 %). La contre-indication de la lymphographie dans le lymphœdème ne permet plus d'utiliser une telle classification. On a proposé une classification simplifiée qui distingue trois types de lymphœdème [13]. Le lymphœdème avec oblitération distale (80 % des cas) prédomine chez la femme, apparaît à la puberté et progresse lentement et de façon limitée. Le lymphœdème avec oblitération proximale (10 % des cas) survient aussi souvent chez l'homme que chez la femme et s'étend rapidement en quelques semaines ou quelques mois à tout le membre inférieur, souvent après un facteur déclenchant (traumatisme, infection...). Le lymphœdème avec hyperplasie congénitale (10 % des cas) est présent à la naissance ou dans le jeune âge, parfois avec une notion familiale. Toutefois, ces classifications sont arbitraires, puisqu'elles ne reposent que sur la clinique, et introduisent néanmoins des considérations anatomiques.

Cliniquement [51], on distingue les lymphœdèmes primaire et secondaire (fig 6). Un lymphœdème primaire est un lymphœdème sans cause expliquant la dysfonction lymphatique. Ces lymphœdèmes sont dus à une malformation lymphatique (congénitale plutôt qu'acquise). Un lymphœdème secondaire est un lymphœdème causé par une atteinte du système lymphatique (infectieuse, tumorale, thérapeutique...) qui est directement responsable du lymphœdème, quel que soit l'état du système lymphatique avant l'agression. La difficulté pour séparer les lymphœdèmes primaires des lymphœdèmes secondaires est l'interprétation de certains facteurs déclenchants. Ainsi, un érysipèle complique plus fréquemment un lymphœdème primaire qu'il vient parfois révéler. Mais la répétition des érysipèles peut être responsable de destructions lymphatiques, elles-mêmes à l'origine de lymphœdème, même si le système lymphatique sous-jacent était normal. En pratique, on considère qu'un épisode infectieux isolé (en dehors de la filariose), un traumatisme (entorse, fracture...) et a fortiori des modifications hormonales (grossesse, prise d'œstrogènes...) ne sont que des facteurs déclenchants d'un lymphœdème primaire.

### CAUSES DES LYMPHŒDÈMES SECONDAIRES

Les lymphœdèmes infectieux, les plus fréquents dans le monde, sont essentiellement d'origine parasitaire : il s'agit des filarioses lymphatiques [27]. Celles-ci sont dues à trois types de filaires lymphatiques : *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori* [76]. Ces filarioses se rencontrent dans toute la zone inter- et subtropicale du globe, mais surtout dans la partie sud-est de l'Asie (de l'Inde à l'est de la Chine) ainsi que dans l'Indonésie et les îles du Pacifique Sud [67]. D'autres filarioses donnent rarement un lymphœdème : l'onchocercose et la loase. Les autres causes infectieuses sont rares [51] : parfois le streptocoque (par poussées récidivantes et multiples de lymphangites et de dermohypodermite bactérienne),

exceptionnellement d'autres germes (fièvre typhoïde, *Mycobacterium marinum*, *Chlamydia trachomatis*, donovanose...).

**En pratique, chez un malade venant d'une zone d'endémie, la recherche de filariose est systématique en cas de lymphœdème.**

Les lymphœdèmes par destruction ganglionnaire sont, en France, les plus fréquents. La destruction ganglionnaire est d'origine thérapeutique ou par envahissement. La cause la plus fréquente est le traitement d'un cancer du sein. La fréquence de ce lymphœdème est fonction du type de chirurgie (7 % de lymphœdème en cas de conservation du sein, contre 22 % en cas de mastectomie radicale), de l'importance du curage axillaire (2 à 27 % selon le nombre de ganglions prélevés), de la réalisation d'une radiothérapie axillaire (4 à 44 %) [71]. Il existe une forte potentialisation du risque de lymphœdème quand ces traitements sont associés. Les autres cancers responsables de lymphœdème sont les cancers pelviens et, par ordre décroissant de fréquence [51] : utérus (col surtout, parfois corps), vessie, prostate, lymphome, mélanome, testicule... Ces lymphœdèmes secondaires peuvent apparaître brutalement en quelques jours, ou s'installer très lentement. Dans presque tous les cas, ils débutent par la racine du membre. Pour les cancers pelviens, l'atteinte bilatérale, simultanée ou non, est possible. Dans des cas plus rares, le lymphœdème peut débuter à l'ensemble du membre et, de façon très exceptionnelle, débiter en distalité.

**Ces cancers, révélés par un lymphœdème, doivent être dépistés par la palpation systématique des aires ganglionnaires, les touchers pelviens (pour les lymphœdèmes des membres inférieurs). Un scanner abdominopelvien est systématique, lors de l'apparition d'un lymphœdème sans cause évidente après l'âge de 35 ans, ou devant un lymphœdème proximal.**

La récurrence du cancer peut se révéler par un lymphœdème. Aussi, devant un lymphœdème du membre supérieur, même après un traitement radiochirurgical d'un cancer du sein, l'examen clinique à la recherche d'une métastase ganglionnaire, cutanée ou viscérale, et la recherche systématique d'une évolutivité du cancer primitif doivent être effectués.

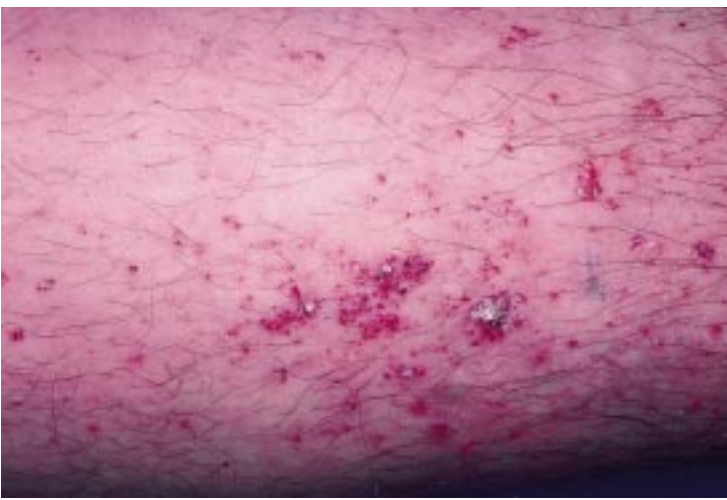
Exceptionnellement, des tumeurs bénignes ont été rapportées comme cause de lymphœdème. Il est difficile de savoir dans ces cas s'il ne s'agissait pas de l'association d'une tumeur bénigne et d'un lymphœdème primaire décompensé tardivement.

### CAUSES DES LYMPHŒDÈMES PRIMAIRES

#### ■ Lymphœdème primaire idiopathique

Le lymphœdème primaire le plus habituel est le lymphœdème précoce. Celui-ci débute à la puberté ou chez l'adulte jeune. Le pic de fréquence d'apparition du lymphœdème primaire des membres inférieurs est de 17 ans (30 % des cas sont observés entre 15 et 20 ans). L'œdème est souvent élastique, dépressible, prenant discrètement le godet. Il est beaucoup plus fréquent chez la fille que chez le garçon. Il est parfois localisé aux pieds (classique lymphœdème du dos du pied de la jeune fille). Le plus souvent, il évolue progressivement, atteignant le pied, la cheville et une partie de la jambe. Au début, l'affirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence du signe de Stemmer. L'évolution du lymphœdème est variable, mais ne se fait pratiquement jamais vers l'amélioration spontanée.

Plus rarement, le lymphœdème est congénital. Il est plus souvent au membre inférieur que supérieur. Cliniquement, le lymphœdème est de consistance élastique ne prenant pas le godet. Souvent, le diagnostic n'est fait qu'au bout de plusieurs semaines ou de plusieurs mois. Des modifications cutanées sont fréquentes dans ces lymphœdèmes congénitaux, apparaissant dans les premières années



7 Lymphangiectasies superficielles et papules sur lymphœdème congénital du membre inférieur chez une jeune fille de 14 ans.

de vie. Il s'agit de vésicules (lymphangiectasies) (fig 7), de papules, de lésions verruqueuses en particulier aux orteils. En cas d'atteinte diffuse, il faut rechercher des malformations lymphatiques associées ou une maladie génétique. En l'absence de maladie génétique, la recherche d'une malabsorption intestinale pour dépister une malformation lymphatique congénitale est impérative.

Le *lymphœdème tardif*, apparaissant après l'âge de 35 ans, n'est pas rare. Il est souvent confondu avec une atteinte veineuse. Il s'agit d'un lymphœdème des membres inférieurs, associé à un signe de Stemmer qui permet de faire le diagnostic. On retrouve fréquemment une augmentation du volume du dos du pied, une ébauche de pli transverse profond à la racine des orteils ou à la cheville, la présence d'un coussinet élastique rétromalléolaire externe et l'ébauche de jambe en poteau. Ces signes cliniques permettent de les différencier d'une insuffisance veineuse. Dans cette forme à révélation tardive, un échodoppler veineux doit être systématique, pour rechercher une insuffisance veineuse. En l'absence de cause, et même s'il a existé un facteur déclenchant, la recherche d'un lymphœdème secondaire incluant un scanner abdominopelvien doit être faite. Un facteur déclenchant est très souvent trouvé : grossesse, traumatisme, infection.

■ **Lymphœdème héréditaire et/ou génétique**

Dans un lymphœdème primaire, la réalisation d'un arbre généalogique doit être systématique. Ces lymphœdèmes héréditaires sont rares (10 % des lymphœdèmes de l'enfant et de l'adolescent) [77]. Les différents types de lymphœdèmes héréditaires sont regroupés dans le tableau I. Ces dernières années, la cause génétique de ces lymphœdèmes a été de mieux en mieux identifiée ; une même mutation génétique peut correspondre à des phénotypes différents [35, 36]. Ces lymphœdèmes peuvent être isolés sans malformation associée. Ils atteignent alors les membres inférieurs et sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Ils sont présents à la naissance (maladie de Milroy), ou surviennent à la puberté (maladie de Meige).

La *maladie de Milroy* (ou lymphœdème de Nonne-Milroy ou *primary congenital lymphoedema* [PCL] ou *lymphoedema hereditary I*) est de transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète ; les femmes sont plus souvent atteintes [86]. La localisation génique est en 5q 35-3 [30]. Cette localisation suggère un lien avec le gène du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [50, 55]. Rarement d'autres anomalies lymphatiques peuvent être associées : pleurésie bilatérale, pertes protidiques intestinales, œdème scrotal récidivant, ascite chyleuse.

La *maladie de Meige* (ou lymphœdème tardif ou *lymphoedema praecox* ou *lymphoedema hereditary II*) apparaît au moment de la puberté ou à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante, atteignant très préférentiellement la femme. Des anomalies associées

Tableau I. – Lymphœdèmes héréditaires.

	Âge de début	Malformations associées	Transmission
Maladie de Milroy	Naissance	0	AD
Syndrome de Aagenaes	Naissance - 10 ans	Cholestase	AR
Syndrome de Falls-Kertesz	Grand enfant	Distichiasis	AD
Syndrome de Avasthey-Roy	Grand enfant	Malformations artérioveineuses HTAP	AD
Maladie de Fabry	Enfance	Angiokératome, rein	XR
Maladie de Meige	Puberté	0	AD
Syndrome de Noonan	Naissance	Dysmorphie Malformations cardiaques	AD

A : autosomique ; R : récessif ; D : dominant ; XR : récessif lié à l'X ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

sont possibles mais rares : épanchement pleural chyleux chronique, œdème laryngé, œdème facial, fente palatine.

Le *syndrome de Turner*, par absence (monosomie X) ou défaut structural d'un chromosome X, a pour conséquence un phénotype particulier. Ces filles ont des ovaires absents ou fibreux, une petite taille (signe constant), un élargissement de l'espace intermamelonnaire, un *pterygium colli*, une implantation basse des cheveux, des naevus multiples, une coarctation de l'aorte (un quart des cas). Un lymphœdème des mains et des pieds peut être présent à la naissance. Les anomalies des lymphatiques pourraient être responsables de la plupart des manifestations observées [61]. Ce lymphœdème est observé dans 15 à 30 % des cas de ces syndromes. Le lymphœdème a pour particularité de disparaître vers l'âge de 2 à 3 ans. La récurrence du lymphœdème est possible à la puberté. L'association Turner-lymphœdème a été associée à une translocation Y ; 16 [29].

Dans le *syndrome de Noonan*, le morphotype est proche du syndrome de Turner, mais sans anomalie du caryotype : retard de croissance, visage triangulaire, pommettes saillantes, hypertélorisme, oreilles rondes et bas implantées, *pterygium colli*. Des malformations cardiaques, vasculaires (sténose pulmonaire), génitales (cryptorchidie), squelettiques, sanguine (thrombocytopénie) sont possibles. Les signes cutanés (25 à 40 % des cas) sont un ulérythème ophryogène, des kératoses folliculaires, des troubles de la pilosité (cheveux laineux ou incoiffables, sourcils clairsemés ou absents, rarement hirsutisme), un palais ogival. Le lymphœdème est inconstant. Il est précoce et important, ou apparaît secondairement [63]. Il peut être spontanément régressif. La plupart des cas sont sporadiques par mutation génique. Le syndrome de Noonan peut être héréditaire, avec une transmission autosomique dominante et une expressivité variable. La possibilité d'une localisation du gène sur le chromosome 22 a été soulevée [21]. L'association d'un lymphœdème et d'un syndrome de Noonan est parfois retrouvée dans une neurofibromatose de type I [74].

■ **Lymphœdème avec malformations associées**

Dans d'autres lymphœdèmes, il existe des malformations associées. Dans le *syndrome de Aagenaes*, dont le gène est localisé sur le chromosome 15q, il existe une cholestase néonatale [14]. Le plus souvent, le lymphœdème survient à la naissance, mais il peut survenir de façon retardée jusqu'à l'âge de 10 ans. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Le pronostic est lié au foie : la cholestase peut évoluer vers une cirrhose [65].

Le lymphœdème peut être associé à une dystrophie des ongles, dont la coloration est jaune : c'est le *syndrome des ongles jaunes* de Samman-White. Le lymphœdème se révèle dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Il est souvent discret, limité aux chevilles. Il a été décrit aux membres supérieurs [47]. Les anomalies unguéales consistent en une dyschromie de teinte jaune pouvant être marquée, avec ralentissement de la pousse de l'ongle, tablette unguéale très

Tableau II. – Lymphœdème : stades de gravité.

0	Atteinte infraclinique
1	Lymphœdème régressif à l'élévation du membre
2A	Lymphœdème non régressif mais amélioré par le repos au lit
2B	Lymphœdème non régressif et non amélioré par le repos au lit
3	Éléphantiasis (sclérose cutanée)

ture et accentuation des courbures de l'ongle. L'atteinte de l'arbre respiratoire est fréquente. Il peut s'agir d'un épanchement pleural à type d'exsudat, d'une bronchite chronique, de bronchectasies, mais aussi de sinusite chronique. Des maladies associées sont rapportées : polyarthrite rhumatoïde, cancer, maladie de Waldenström ou dysglobulinémie, dysthyroïdie, atteinte rénale. Devant un lymphœdème, le syndrome des « ongles jaunes » ne doit pas être diagnostiqué abusivement. En effet, il est habituel qu'un lymphœdème chronique induise une modification de l'aspect des ongles incluant une teinte jaune discrète, un épaississement de l'ongle avec ralentissement de la pousse [32, 47].

L'association d'un lymphœdème avec une double rangée de cils (distichiasis) définit le *syndrome de Falls-Kertesz*. Le début est en général tardif à l'adolescence. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante associant un lymphœdème des membres inférieurs, un distichiasis, mais aussi un *pterygium colli*, un ectropion [72]. D'autres anomalies sont plus rares (canal rachidien étroit, anomalies vertébrales, kyste extradural...). Dans cette maladie, le gène a été localisé sur le chromosome 16 (16q24.3) où sont localisés des gènes pour le collagène III ou des métalloprotéases [31, 62].

D'autres lymphœdèmes héréditaires ont été rapportés dans des cas isolés :

- ptôse des paupières ;
- aspect facial particulier et anomalie cardiaque atrioseptale [49] ;
- kyste rachidien extradural ;
- lymphangiectasies intestinales [39] responsables de pertes protidiques (parfois associé à un visage particulier ; nez plat, hypertélorisme et retard mental modéré [syndrome de Hennekan]) [1, 25, 46] ;
- hypoparathyroïdie ;
- microcéphalie et chorioretinopathie ;
- syndrome de Avasthey-Roy, de transmission autosomique dominante, avec des anomalies artérioveineuses cérébrales et une hypertension pulmonaire [3].

Ils sont parfois associés à des anomalies chromosomiques : inversion péricentrique du chromosome de Vila [84], duplication partielle du chromosome 1q [73].

La maladie de Fabry peut être associée à un lymphœdème [22]. Celui-ci est rarement massif.

Évolution du lymphœdème

Dans la plupart des cas, un lymphœdème qui débute à la partie distale du membre a une évolution ascendante vers la racine de ce membre. À l'inverse, les lymphœdèmes débutant à la racine du membre ont une évolution descendante. Cette aggravation progressive habituelle [18] permet de différencier quatre stades cliniques au lymphœdème (tableau II).

Le stade 0, asymptomatique, est dépisté sur un membre controlatéral sain devant une lymphoscintigraphie anormale. Il est parfois suspecté cliniquement devant des modifications minimales (discret godet à la pression de l'extrémité du membre). Dans le stade 1, il existe un œdème mesurable de consistance molle. Cet œdème disparaît lors de la surélévation du membre et après le repos la nuit. À ce stade, l'œdème peut régresser spontanément pendant plusieurs semaines, avant de réapparaître sur un mode chronique. Le stade 2 est caractérisé par un épaississement de la peau avec début de

fibrose cutanée, des papules hyperkératosiques, parfois des vésicules. Il peut exister une « peau d'orange ». L'œdème ne disparaît pas complètement après un repos au lit : parfois il diminue (stade 2A), souvent la surélévation du membre n'a plus d'effet sur le lymphœdème (stade 2B). À ce stade, il existe une gêne fonctionnelle importante et souvent une limitation de la fonction du membre. Le lymphœdème n'est plus spontanément réversible. Le stade 3 est celui de l'éléphantiasis. Il s'agit d'un lymphœdème volumineux, associé à un épaississement cutané important, et surtout à une sclérose indurée de la peau. D'autres anomalies sont fréquemment visibles : aspect jaunâtre de la peau et des ongles, lymphangiectasies, papules kératosiques avec papillomatose, plaques lichénifiées. La gêne fonctionnelle est majeure, toujours associée à une limitation de la mobilisation du membre. À ce stade tardif, même avec un traitement physique bien conduit, l'œdème est souvent irréversible.

Il est important également de coter la *gêne fonctionnelle* du lymphœdème.

**Lymphœdème : cotation de la gêne fonctionnelle**  
**0 : pas de gêne fonctionnelle (autre qu'esthétique)**  
**1 : gêne pour l'habillement, le port de chaussures...**  
**2 : gêne de l'activité physique et/ou sensation de lourdeur du bras**  
**3 : diminution de l'amplitude des mouvements**  
**4 : impotence fonctionnelle (certains mouvements ne sont pas possibles)**

L'examen clinique du lymphœdème inclut toujours l'examen des mobilités articulaires, pour dépister une diminution de la mobilité passive ou active du membre.

La gravité du lymphœdème peut être également liée à des anomalies associées. Ainsi, la plexite radique, après traitement radiochirurgical d'un cancer du sein, aggrave le lymphœdème et surtout entraîne une gêne fonctionnelle bien plus importante que celle liée au volume de l'œdème. De même, le lymphœdème est parfois associé à une lipodystrophie ou à une insuffisance veineuse des membres inférieurs, qui gêne le traitement du lymphœdème. L'aggravation du lymphœdème par la lipodystrophie est discutée. Elle est probable pour l'insuffisance veineuse [11, 15, 40, 42]. Ceci souligne la nécessité de rechercher systématiquement une incontinence veineuse, chez les patients atteints d'un lymphœdème de membre [43]. L'obésité est couramment considérée comme un facteur aggravant le lymphœdème, même au membre supérieur, mais ceci n'est pas totalement prouvé. Les explorations lymphoscintigraphiques des membres inférieurs de patients obèses sont normales [44]. Toutefois, la surcharge pondérale altérant la fonction veineuse, on peut supposer qu'elle a un effet délétère sur le retour lymphatique [42].

Complications du lymphœdème

Les complications du lymphœdème sont liées au volume (avec le retentissement sur la mobilité), au risque d'infection et à la fibrose cutanée. Ces complications sont d'autant plus fréquentes que le lymphœdème est à un stade plus avancé.

L'érysipèle et les lymphangites compliquent 20 à 30 % des lymphœdèmes, un peu plus fréquemment dans les lymphœdèmes secondaires que dans les lymphœdèmes primaires [77]. Le lymphœdème est même le facteur de risque le plus fréquent d'érysipèle (risque relatif : 71,2) [28]. Le risque des récurrences d'érysipèle après un premier épisode chez un patient ayant un lymphœdème est beaucoup plus élevé. Ce risque de récurrence s'abaisse avec la diminution du volume de l'œdème. Chez un patient atteint de lymphœdème, le traitement de l'érysipèle est le traitement classique recommandé par la conférence de consensus [24]. Il faut insister sur l'intérêt de faire un traitement préventif de récurrences d'érysipèle, et ceci dès le deuxième épisode dans le cadre des lymphœdèmes. Ce traitement préventif repose sur la pénicilline



(Oracilline® [3 MU/j] ou Extencilline® [1,2 MU toutes les 3 semaines]). La prévention de ces érysipèles inclut les soins cutanés, et en particulier la prévention et le traitement des intertrigos interdigitoplantaires. De plus, il faut éviter toute plaie (traumatique, y compris prise de sang) sur un membre lymphœdémateux. Une antiseptie est conseillée en cas de plaie sur le membre lymphœdémateux.

La diminution de la mobilité du membre est fréquente [75]. Elle doit être cherchée systématiquement, car les malades ne s'en plaignent pas spontanément. Elle est observée dans 30 % des lymphœdèmes après cancer du sein, alors que ces patientes ne s'en plaignent que dans moins de 10 % des cas. L'existence d'une diminution de la mobilité active ou passive du membre impose un traitement physique (physiothérapie complexe décongestive), qui doit être associé à une rééducation de l'articulation atteinte.

L'œdème riche en protéines est à l'origine d'une *fibrose cutanée hyperplasique*. Celle-ci contribue au risque d'infection, à la limitation de la mobilisation. De plus, elle rend difficile le traitement physique par drainage lymphatique manuel. La fibrose hyperplasique est responsable des papules kératosiques et de l'aspect verruqueux de certains lymphœdèmes évolués. Ceci est à l'origine d'une macération augmentant le risque d'infection. Pour traiter cette fibrose hyperplasique, les rétinoïdes par voie générale (Soriatane®) ont été proposés [33].

Un lymphœdème du membre inférieur, congénital ou associé à des malformations, un lymphœdème du membre supérieur primaire de l'enfant, doivent faire rechercher une *malformation diffuse du système lymphatique*, en particulier des anomalies du système lymphatique intestinal. Un bilan minimal à la recherche d'une entéropathie exsudative est nécessaire (albuminémie, dosage des immunoglobulines, clairance de l'alpha-1-antitrypsine...). L'entéropathie exsudative est à l'origine d'une carence protéique, qui peut révéler ou aggraver le lymphœdème du membre. En cas de lymphœdème généralisé, l'évolution est dramatique avec décès possible dans l'enfance. Des manifestations sont associées : lymphangiectasies intestinales, ascite chyleuse, épanchement pleural chyleux. Dans des cas exceptionnels, l'évolution s'est faite vers un état stuporeux et des convulsions (encéphalopathie lymphœdémateuse).

## Traitement

### MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Les soins cutanés, le drainage lymphatique manuel, le traitement compressif par bandage et la gymnastique décongestive sont les quatre piliers de la physiothérapie complexe décongestive des lymphœdèmes des membres [37].

#### ■ Soins de la peau et des phanères

Les mesures d'hygiène et de soins de la peau et des phanères du membre lymphœdémateux doivent être enseignées au malade et vérifiées avant toute manœuvre de kinésithérapie [51]. Il faut dépister toute infection cutanée (folliculite, mycose interdigitoplantaire...) et la traiter. Le lavage des pieds, suivi d'un séchage rigoureux, doit permettre de prévenir et de dépister ces infections. En cas de mycose répétée, l'utilisation systématique d'une crème antimycosique et d'une poudre pour les chaussures et les chaussettes peut être conseillée.

Un lymphœdème évolué s'accompagne d'une fibrose cutanée et d'une papillomatose, qui favorisent macération et colonisation microbienne. La papillomatose doit être traitée par des kératolytiques adaptés (acide salicylique à 10 %, urée à 10 ou 30 %). En cas de peau sèche, l'utilisation d'une crème émolliente est conseillée. Si des soins de pédicurie ou de podologie sont nécessaires, ils doivent être faits avec une aseptie rigoureuse. Les ongles incarnés sont plus fréquents en cas de lymphœdème. Un traitement radical est habituellement nécessaire : résection de l'éperon unguéal avec curetage du tissu de granulation dans un

premier temps, suivis dans un deuxième temps de la destruction sélective de la corne latérale homologue (phénolisation, laser...).

#### ■ Drainage lymphatique manuel

Il s'agit d'une technique spécifique de kinésithérapie, qui doit être faite exclusivement par des kinésithérapeutes ou physiothérapeutes formés à ces techniques (technique de Leduc, Földi ou Vodder). Le principe de cette technique [57] est d'augmenter quantitativement les réponses normales de l'organisme à la stase lymphatique : augmentation de la formation de lymphes, augmentation de la motricité des lymphatiques, utilisation de voies lymphatiques de contournement, création d'anastomoses lympholymphatiques. Il s'agit de techniques manuelles s'apparentant à un massage doux et utilisant des manœuvres d'appel et de résorption. Les manœuvres de résorption font varier la contrainte conjonctive des capillaires lymphatiques, permettant l'ouverture et la fermeture de ces micropompes lymphatiques (augmentation de la formation de lymphes). Les manœuvres d'appel augmentent le péristaltisme des collecteurs et des canaux lymphatiques (augmentation du débit lymphatique). On distingue les appels profonds, qui ont pour but de vider les relais ganglionnaires, et les appels superficiels au niveau des voies lymphatiques superficielles de la peau. Ces manœuvres d'appel entraînent un effet d'aspiration sur la lymphe d'amont et permettent d'utiliser les anastomoses existant entre différents territoires lymphatiques, ce qui crée de nouvelles voies de contournement. De plus, le kinésithérapeute, par ces mouvements, induit l'apparition d'anastomoses lympholymphatiques (dont on ne sait pas si elles sont créées de novo ou quiescentes). Le drainage lymphatique manuel doit débuter en zone saine, pour mobiliser l'œdème d'une portion lymphœdémateuse vers une portion préalablement vidée de son œdème. Ainsi, pour traiter un lymphœdème du membre, il faut d'abord traiter le tronc, puis ensuite on draine progressivement de la racine du membre jusqu'à son extrémité. La surface corporelle traitée est importante : aussi un drainage lymphatique manuel est-il toujours long. Au membre supérieur, il doit être de 20 à 45 minutes, et au membre inférieur, le drainage dure de 30 à 60 minutes.

L'efficacité du drainage lymphatique manuel a été prouvée. Sur le cadavre il a été montré qu'un colorant (bleu patent) peut être progressivement dirigé jusqu'au canal thoracique, grâce aux manœuvres de drainage lymphatique manuel. En lymphoscintigraphie [52, 68, 85], on a démontré l'efficacité du drainage lymphatique manuel (augmentation du débit), et on a pu mettre en évidence l'élévation de la radioactivité du membre lymphœdémateux, grâce aux manœuvres d'appels faites sur des relais ganglionnaires controlatéraux. Cliniquement, l'efficacité de chaque séance est appréciée par le malade ou le kinésithérapeute sur l'amélioration de l'induration du membre, sur la levée partielle du blocage à la racine du membre, sur l'augmentation brutale de la diurèse et sur les signes fonctionnels. L'évaluation d'un traitement doit se faire par des méthodes objectives : centimétrie, ou, en recherche clinique, par échographie haute résolution [82]. Une étude randomisée [53] non aveugle a montré que le drainage lymphatique manuel, en association aux bandages, permettait une diminution de volume deux fois supérieure à celle obtenue par bandage seul. En 1 semaine, la réduction de volume était de 11 % avec le drainage lymphatique manuel, contre 4 % dans le groupe bandage seul ( $p < 0,04$ ) [53].

#### ■ Bandages

**On peut améliorer un lymphœdème par des bandages seuls, mais aucune technique ne peut améliorer durablement les lymphœdèmes sans être associée à des bandages** [38].

La contention s'oppose passivement au gonflement du segment de membre contenu. Elle utilise des bandes peu ou pas élastiques (bandes à allongement court inférieur à 40 %). Cette technique de

bandage réducteur par contention est habituellement faite d'une multicouche de bandes. Un jersey protège la peau sous-jacente. Un capitonnage en coton permet de combler les creux et les bosses liés à l'anatomie ou au lymphœdème, et ainsi de répartir les pressions de façon uniforme sur l'ensemble du membre. Cela augmente l'efficacité et la tolérance de ces bandages multicouches. Pour mieux réaliser ce capitonnage, on peut utiliser des mousses, puis on utilise des bandes peu élastiques. Enfin, il est usuel de terminer la superposition de bandes par des bandes élastiques de compression classique (bandes à varices). Ce bandage multicouche entraîne une contention avec pression de repos faible ou nulle (permettant de garder l'ensemble du bandage la nuit) et une pression de travail élevée (lors d'une contraction musculaire). Ainsi, la résistance des bandes sur la peau et les vaisseaux lymphatiques va amener une réduction volumétrique du membre importante et rapide [4]. L'inconvénient de ce bandage multicouche est la difficulté et le temps consacrés à leur mise en place, l'impossibilité d'avoir une vie sociale et relationnelle normale. Elle nécessite de plus des vêtements amples, des chaussures adaptés.

La compression élastique exerce une pression active permanente sur la peau. Elle utilise des bandes ou des bas élastiques. Dans le lymphœdème, elle empêche l'inondation tissulaire et exerce un rôle de compensation. Elle ne réduit pas l'œdème, mais elle permet d'éviter sa récurrence. Il existe une codification qui détermine des classes de pression : classe I : 10 à 15 mmHg, classe II : 15 à 20 mmHg, classe III : 20 à 36 mmHg, classe IV : > 36 mmHg. La superposition de deux bandes ou de deux bas élastiques entraîne l'addition de la pression effectuée (ainsi, une classe IV peut s'obtenir en additionnant deux classes II). Cette compression élastique entraîne une pression de repos élevée et une pression de travail modérée : elle doit donc être retirée la nuit et peut être utilisée dans la journée, associée à une gymnastique adaptée. Un bas ou un manchon doit être toujours fait sur mesure dans le lymphœdème, compte tenu de la morphologie particulière de ce type d'œdème. L'enfilage des bas ou des manchons élastiques peut être aidé par des systèmes faciles d'utilisation (Easy-slide®). La mise en place de bandes est aidée par des systèmes d'étalonnage (Biflex plus®, Dupraflex®).

### ■ **Gymnastique**

Une activité physique régulière avec port d'une contention ou d'une compression permet d'améliorer l'œdème. On peut également recommander la natation ou la course à pied dans l'eau. Des exercices de mobilisation peuvent être effectués par le kinésithérapeute. Des techniques de gymnastique et d'autodrainage doivent être enseignées au patient, et si possible les techniques d'autobandage lorsqu'il existe une aide dans l'entourage.

### ■ **Traitements adjuvants**

La *pressothérapie* n'est indiquée qu'immédiatement après une séance de drainage lymphatique manuel [80]. Un blocage ou une infection récente (moins de 1 mois) du membre atteint est une contre-indication relative aux techniques de pressothérapie [80, 83]. La pressothérapie peut se faire par des appareils de compression pneumatique intermittente (Lymphapress®, Multipulse®, CAP®). Le principe est l'utilisation de manchons ou de bottes pluricellulaires qui sont insufflées de façon intermittente, en commençant par la cellule distale et en progressant vers la cellule proximale. Les pressions sont réglables. Dans le lymphœdème, il faut utiliser des pressions dites « physiologiques » (habituellement 30 à 60 mmHg). Cette technique a montré son efficacité en lymphoscintigraphie [8] et dans une étude comparative, mais elle est inférieure au drainage lymphatique manuel [54].

La compression par bain de mercure a été proposée [16], mais la pression est difficile à moduler et les risques de destruction tissulaire sont alors plus importants. Son efficacité n'a pas été validée par des études comparatives.

Certains médicaments ont prouvé leur efficacité [19, 20, 23, 66, 69]. La coumarine (1-2 benzopyrone) à dose forte a montré, dans un essai

contre placebo en double aveugle, son efficacité chez des patients ne recevant aucun autre traitement [20], mais cette étude n'a pas été confirmée [60]. Les oligomères procyanidoliques (Endotélon®) ont montré leur efficacité sur des critères cliniques subjectifs et sur des critères lymphoscintigraphiques, dans des études en double insu. Actuellement, c'est le seul médicament qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le lymphœdème du membre supérieur, à la posologie de 300 mg/j. L'efficacité de ces médicaments passe par leur action lymphokinétique, et peut-être par une stimulation de la protéolyse exercée par les macrophages du tissu conjonctif. Ceci justifierait de les employer au long cours, puisqu'ils réduiraient la charge protéique. En revanche, les diurétiques sont inefficaces, car ils entraînent une déplétion hydrosodée sans éliminer les protéines de haut poids moléculaire ; ceci conduit à la récurrence rapide, sinon immédiate, du lymphœdème.

La *chirurgie* est employée exceptionnellement pour traiter les lymphœdèmes [5]. Les techniques de résection sont rarement utilisées en dehors des lymphœdèmes pubien et scrotal, pour lesquels il s'agit d'une bonne indication. On peut également l'utiliser en cas d'excédent cutané secondaire à un traitement physique. Les techniques de dérivation sont des techniques microchirurgicales qui consistent en anastomoses lymphoveineuses, greffes lymphatiques, transfert ganglionnaire vascularisé, lambeau lymphatique. Les anastomoses lymphoveineuses sont les plus utilisées. Elles donnent des résultats inconstants. Leur indication est la résistance au traitement physique bien conduit. Elles donnent alors des résultats dans 50 à 70 % des cas, permettant ensuite de faire un traitement physique efficace. Les techniques chirurgicales n'empêchent jamais d'arrêter tout traitement physique, et notamment d'arrêter le port de contention élastique.

Dans le lymphœdème du membre supérieur, après un traitement physique efficace, il est possible de faire une liposuction de la face externe du bras. Ceci permet une bonne amélioration du volume du bras sans récurrence, à condition de porter une compression élastique [12].

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les buts du traitement sont de faire disparaître la gêne fonctionnelle engendrée par le lymphœdème, de réduire son volume, et de permettre au patient de vivre normalement avec « son lymphœdème ». Pour juger de l'efficacité du traitement, des mesures objectives (périmètre du membre) et des mesures de qualité de vie doivent être effectuées.

Le *traitement d'attaque* permet une réduction du lymphœdème. Il nécessite une contention, le plus souvent avec des bandages multicouches. Il est réalisé en milieu hospitalier en 1 à 4 semaines. Le rythme du traitement intensif en hospitalisation est de un à deux par année au début de la maladie. Ce traitement intensif comporte : drainage lymphatique manuel (éventuellement suivi de pressothérapie), bandage multicouche, gymnastique et hygiène de vie. En hospitalisation, les techniques d'autodrainage ou d'autobandage sont apprises. Ce traitement intensif est poursuivi jusqu'à ce que les courbes de décroissance du lymphœdème atteignent un plateau.

Le *traitement d'entretien* se fait en ambulatoire. Il associe habituellement un drainage lymphatique manuel (une à trois séances par semaine) et une compression élastique. Le maintien du résultat impose toujours une compression élastique qui, seule, est parfois suffisante. Les bas ou manchons doivent être portés de façon permanente et réalisés sur mesure en utilisant des contentions moyennes ou fortes. Si la contention est insuffisante, on peut utiliser des contentions superposées additionnelles, plutôt que des contentions très fortes, mal supportées et difficiles à mettre.

La *prise en charge psychologique* est importante. Dans le lymphœdème, il existe une modification considérable de l'image du corps, qui n'est pas corrélée à la gravité de l'augmentation de volume du membre. Dans certains cas, une prise en charge psychothérapeutique en milieu spécialisé est nécessaire.

## Références

- [1] Angle B, Hersh JH. Expansion of the phenotype in Hennekam syndrome: a case with new manifestations. *Am J Med Genet* 1997 ; 71 : 211-214
- [2] Auriol F, Vaillant L, Pelucio-Lopes C, Machet L, Diridollou S, Berson M et al. Study of cutaneous extensibility in lymphoedema of the lower limbs. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 265-269
- [3] Avasthey P, Roy SB. Primary pulmonary hypertension, cerebrovascular malformation, and lymphoedema feet in a family. *Br Heart J* 1968 ; 30 : 769-775
- [4] Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000 ; 88 : 2832-2837
- [5] Barsotti J, Gaisne E. Traitement chirurgical des lymphœdèmes. *J Mal Vasc* 1990 ; 15 : 163-169
- [6] Baulieu F, Baulieu JL, Secchi V, Casset D, Dabiens J, Itti R et al. The potential usefulness of condensed image processing of sequential lymphoscintigrams in patients with lymphoedema. *Lymphology* 1990 ; 23 : 15-22
- [7] Baulieu F, Baulieu JL, Secchi V, Dabiens J, Barsotti J, Itti R. Factorial analysis of dynamic lymphoscintigraphy in lower limb lymphoedema. *Nucl Med Commun* 1989 ; 10 : 109-119
- [8] Baulieu F, Baulieu JL, Vaillant L, Secchi V, Barsotti J. Factorial analysis in radionuclide lymphography: assessment of the effects of sequential pneumatic compression. *Lymphology* 1989 ; 22 : 178-185
- [9] Baulieu F, Vaillant L, Baulieu JL, Secchi V, Barsotti J. Place actuelle de la lymphoscintigraphie dans l'étude d'un lymphœdème. *J Mal Vasc* 1990 ; 15 : 152-156
- [10] Berson M, Vaillant L, Patat F, Pourcelot L. High-resolution real time ultrasonic in imaging scanner. *Ultrasound Med Biol* 1992 ; 18 : 471-478
- [11] Brautigam P, Foldi E, Schaiper I, Krause T, Vanscheidt W, Moser E. Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartments lymphoscintigraphy. *Lymphology* 1998 ; 31 : 43-55
- [12] Brorson H, Svensson H, Norrgren K, Thorsson O. Liposuction reduces arm lymphoedema without significantly altering the already impaired lymph transport. *Lymphology* 1998 ; 31 : 156-172
- [13] Browse NL, Stewart G. Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg* 1985 ; 26 : 91-106
- [14] Bull LN, Roche E, Song EJ, Pedersen J, Knisely AS, Van der Hagen CB et al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 994-999
- [15] Bull RH, Gane JN, Evans EC, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 585-590
- [16] Cartier CJ. Pressothérapie au mercure dans le traitement du lymphœdème. *J Mal Vasc* 1990 ; 15 : 277-281
- [17] Case TC, Witte CL, Witte MH. Magnetic resonance imaging in human lymphedema: comparison with lymphoscintigraphy. *Magn Reson Imaging* 1992 ; 10 : 549-558
- [18] Casley Smith JR. Alteration of untreated lymphedema and its grades over time. *Lymphology* 1995 ; 28 : 174-185
- [19] Casley Smith JR. Benzo-pyrones in the treatment of lymphoedema. *Int Angiol* 1999 ; 18 : 31-41
- [20] Casley Smith JR, Moran RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5, 6-benzo-(alpha)-pyrone. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1158-1163
- [21] Chery M, Philippe C, Worms AM, Gilgenkrantz S. The Noonan syndrome. The Nancy experience revisited. *Genet Couns* 1993 ; 4 : 113-118
- [22] Chevrant Breton J, Laudren A, Mazeas D, Doudard L, Ramee MP, Lancien G. Maladie de Fabry, lymphœdème et acropathie ulcéro-mutilante : un cas. *Ann Dermatol Vénérolog* 1981 ; 108 : 899-902
- [23] Cluzan RV, Alliot F, Ghabboun S, Pascot M. Treatment of secondary lymphedema of the upper limb with Cyclo 3 Fort. *Lymphology* 1996 ; 29 : 29-35
- [24] Conférence de consensus. Prise en charge des érysipèles et fasciites nécrosantes. *Ann Dermatol Vénérolog* 2000 ; 127 : 336-340
- [25] Cormier-Daire V, Lyonnet S, Lehnert A, Martin D, Salomon R, Patey N et al. Craniosynostosis and kidney malformation in a case of Hennekam syndrome. *Am J Med Genet* 1995 ; 57 : 66-68
- [26] Dale RF. The inheritance of primary lymphoedema. *J Med Genet* 1985 ; 22 : 274-278
- [27] Dean M. At last, the fight against lymphatic filariasis begins. *Lancet* 2000 ; 355 : 385
- [28] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1591-1594
- [29] Erikson RP, Huddins L, Stone JF, Schmidt S, Wilke C, Glover TW. A "balanced" Y; 16 translocation associated with Turner-like neonatal lymphedema suggests the location of a potential anti-Turner gene on the Y chromosome. *Cytogenet Cell Genet* 1995 ; 71 : 163-167
- [30] Evans AL, Brice G, Sotirova V, Mortimer P, Beninson J, Burnand K et al. Mapping of primary congenital lymphedema to the 5q35.3 region. *Am J Hum Genet* 1999 ; 64 : 547-555
- [31] Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 1382-1388
- [32] Fayol J. Syndrome des ongles jaunes. *Ann Dermatol Vénérolog* 2000 ; 127 : 93-96
- [33] Feind-Koopmans A, Van de Kerkhof PC. Successful treatment of papillomatosis cutis lymphostatica with acitretin. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 411
- [34] Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. A propos of 683 cases. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 989-995
- [35] Ferrell RE, Levinson KL, Esmen JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM et al. Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 2073-2078
- [36] Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1185-1189
- [37] Földi E, Földi M. Physiothérapie complexe décongestive. Paris : Frison-Roche, 1993 : 1-159
- [38] Földi M. Le traitement des lymphœdèmes. *Eur J Lymphol* 1993 ; 14 : 43-49
- [39] Fox U, Lucani G. Disorders of the intestinal mesenteric lymphatic system. *Lymphology* 1993 ; 26 : 61-66
- [40] Franzeck UK, Haselbach P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency. *Yale J Biol Med* 1993 ; 66 : 37-46
- [41] Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, Bortzler C, Stahel HU, Bollinger A. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphangiography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res* 1997 ; 34 : 306-311
- [42] Gironet N, Baulieu F, Toledano C, Fassio E, Giraudeau B, Lorette G et al. Efficacité du drainage lymphatique manuel dans le lymphœdème : existe-t-il des facteurs prédictifs cliniques ou lymphoscintigraphiques ? *Ann Dermatol Vénérolog* 2000 ; 127 : 680
- [43] Gironet N, Vaillant L. Prise en charge du lymphœdème de membre en l'an 2000. *Angéiologie* 2000 ; 52 : 79-84
- [44] Harwood CA, Bull RH, Evans J, Mortimer PS. Lymphatic and venous function in lipoedema. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1-6
- [45] Harwood CA, Mortimer PS. Causes and clinical manifestations of lymphatic failure. *Clin Dermatol* 1995 ; 13 : 459-471
- [46] Hennekan RC, Geerdink RA, Hamel BC, Hennekan FA, Krans P, Rammeloo JA et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989 ; 34 : 593-600
- [47] Herskho A, Hirschberg B, Nahir M, Friedman G. Yellow nail syndrome. *Postgrad Med J* 1997 ; 73 : 466-468
- [48] Idy Peretti I, Bittoun J, Alliot FA, Richard SB, Querleux BG, Cluzan RV. Lymphedematous skin and subcutis: in vivo high resolution magnetic resonance imaging evaluation. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 782-787
- [49] Irons MB, Bianchi DW, Geggel RL, Marx GR, Bhan I. Possible new autosomal recessive syndrome of lymphedema, hydroceles, atrial septal defect, and characteristic facial changes. *Am J Med Genet* 1996 ; 66 : 69-71
- [50] Irttruh A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation with inactivates VEGFR-3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 295-301
- [51] Janbon C, Cluzan RV. Lymphologie. Paris : Masson, 1995 : 1-184
- [52] Janbon C, Ferrandez JC, Vinot JM, Serin D. Évaluation comparative lymphoscintigraphique du drainage lymphatique manuel et de la pressothérapie sur l'œdème du membre supérieur secondaire au traitement d'une tumeur mammaire. *J Mal Vas* 1990 ; 15 : 287-288
- [53] Johansson K, Albertsonn M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative lymphedema. *Lymphology* 1999 ; 32 : 103-110
- [54] Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1998 ; 31 : 56-64
- [55] Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 153-159
- [56] Kinmonth JB. Classification of primitive lymphedemas with special references to thoracic duct obstructions. *Chirurgie* 1974 ; 100 : 231-236
- [57] Leduc A. Le drainage lymphatique, théorie et pratique. Monographie de l'école des cadres de kinésithérapie de Bois Larris, vol 9. Paris : Masson, 1980 : 1-80
- [58] Liu NF, Wang CG. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of peripheral lymphatic disorders. *Lymphology* 1998 ; 31 : 119-127
- [59] Logan V. Incidence and prevalence of lymphoedema: a literature review. *J Clin Nurs* 1995 ; 4 : 213-219
- [60] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 346-350
- [61] Lorette G, Vaillant L, Baulieu F. Lymphœdème de l'enfant. *Ann Dermatol Vénérolog* 2001 ; 128 : 674-676



- [62] Mangion J, Rahman N, Mansour S, Brice G, Rosbotham J, Child AH et al. A gene for lymphedema-distichiasis maps to 16q24.3. *Am J Hum genet* 1999 ; 65 : 427-432
- [63] Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985 ; 21 : 493-506
- [64] Miller AJ, Bruna J, Beninson J. A universally applicable clinical classification of lymphedema. *Angiology* 1999 ; 50 : 189-192
- [65] Morris AA, Sequeira JS, Malone M, Slaney SF, Clayton PT. Parent-child transmission of infantile cholestasis with lymphedema (Agenaes syndrome). *J Med Genet* 1997 ; 34 : 852-853
- [66] Olszweski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction in edema. *Angiology* 2000 ; 51 : 25-29
- [67] Pani SP, Krishnamoorthy K, Prathiba J. Clinical manifestations in malayan filariasis infection with special reference to lymphedema grading. *Indian J Med Res* 1990 ; 91 : 200-207
- [68] Pecking AP. Possibilities and restriction of isotopic lymphography for the assessment of therapeutic effects in lymphedema. *Wien Med Wochenschr* 1999 ; 149 : 105-106
- [69] Pecking AP, Fevrier B, Wargon C, Pillion G. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology* 1997 ; 48 : 93-98
- [70] Pfister G, Saesseli B, Hoffmann U, Geiger M, Bollinger A. Diameters of lymphatic capillaries in patients with different forms of primary lymphedema. *Lymphology* 1999 ; 23 : 140-144
- [71] Rockson SG. Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer* 1998 ; 15 : 2814-2816
- [72] Rosbotham JL, Brice GW, Child AH, Nunan TO, Mortimer PS, Burnand KG. Distichiasis-lymphoedema: clinical features, venous function and lymphoscintigraphy. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 148-152
- [73] Rosenthal J, Abeliovich D, Carmi R. Clinical variability of partial duplication 1q : a clinical report and literature review. *Am J Med Genet* 1987 ; 27 : 787-792
- [74] Schorry EK, Lovell AM, Milatovich A, Saal HM. Ullrich-Turner syndrome and neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet* 1996 ; 66 : 423-425
- [75] Seror P, Alliot F, Cluzan RV, Pascot M. Résultats d'une consultation neurophysiologique chez des patientes atteintes d'un lymphœdème secondaire du membre supérieur après cancer du sein et présentant des troubles neurologiques. *J Mal Vasc* 1999 ; 24 : 294-299
- [76] Shenoy RK, Kumaraswani V, Suma TK, Rajan K, Radhakuttyamma G. A double-blind, placebo-controlled of the efficacy of oral penicillin, diethylcarbamazine or local treatment of the affected limb in preventing acute adenolymphangitis in lymphoedema caused by bugian filariasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; 93 : 367-377
- [77] Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphoedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 206-218
- [78] Stemmer R. Das Stemmersche Zeichen--Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Diagnose des Lymphödems. *Wien Med Wochenschr* 1999 ; 149 : 85-86
- [79] Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 1998 ; 3 : 145-156
- [80] Titon JP, Barsotti J, Gaisne E, Vaillant L. Enquête de l'association de lymphologie de langue française sur la pratique de la pressothérapie en France au cours du traitement des lymphœdèmes. *J Mal Vasc* 1990 ; 15 : 270-276
- [81] Vaillant L. Lymphœdème et ulcères de jambe. In : Bonnet-blanc JM éd. Ulcères de jambe. Paris : Doin, 1996 : 75-80
- [82] Vaillant L, Callens A, Pruvost F, Trigo P, Berson M, Lorette G. Échographie cutanée des lymphœdèmes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 543-544
- [83] Vaillant L, Titon JP, Gaisne E, Barsotti J. Compression for lymphedema and cellulitis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 952-953
- [84] Villa A, Urioste M, Carrascosa MC, Vazquez S, Martinez A, Martinez-Frias ML. Pericentric inversions of chromosome 4: report of a new family and review of the literature. *Clin Genet* 1995 ; 48 : 255-260
- [85] Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988 ; 167 : 729-735
- [86] Witte MH, Erickson R, Bernas M, Andrade M, Reiser F, Conlon W et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema. *Lymphology* 1998 ; 31 : 145-155

# Nécroses cutanées

P. Berbis

Les mécanismes et les causes de nécroses cutanées sont nombreux, parfois associés, cette diversité rendant difficile toute classification. Une nécrose cutanée peut être la conséquence d'une occlusion vasculaire par thrombose et/ou agglutination intravasculaire. Selon le contexte, il faut rechercher une thrombophilie (exemple : syndrome des antiphospholipides, déficit en protéine S ou en protéine C), un syndrome myéloprolifératif, une cryopathie. La coagulation intravasculaire disséminée et le purpura fulminans sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques, souvent dans un contexte infectieux. Les atteintes de la paroi vasculaire des vaisseaux dermohypodermiques sont responsables de nécroses plus ou moins étendues. Selon le contexte, il faut rechercher une atteinte inflammatoire (vascularite, maladie de Buerger), une atteinte microcristalline (calciphylaxie, hyperoxalurie), une artériolosclérose (angiodermite nécrotique). Des dermatoses infectieuses peuvent s'exprimer par des nécroses cutanées. La symptomatologie est alors évocatrice (fasciite nécrosante, ecthyma gangrenosum) ou atypique chez un immunodéprimé (zona, syphilis). Les causes médicamenteuses sont importantes à connaître en raison des conséquences qu'elles peuvent entraîner si le diagnostic est tardif. Les molécules qui peuvent entraîner des nécroses cutanées sont nombreuses, au premier rang desquelles les anticoagulants (antivitamines K, héparines). Certaines piqûres ou morsures d'animaux peuvent entraîner des nécroses cutanées plus ou moins sévères. Les causes externes sont facilement reconnues et posent surtout des problèmes de prise en charge (brûlures, gelures, radiodermes, pathomimie), de même que les escarres. Les nécroses digitales isolées partagent la plupart des étiologies des nécroses diffuses, mais peuvent être paranéoplasiques ou être rattachées à des causes spécifiques, notamment médicamenteuses.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Coagulation intravasculaire disséminée ; Purpura fulminans ; Syndrome des antiphospholipides ; Calciphylaxie ; Angiodermite nécrotique ; Fasciite nécrosante ; Ecthyma gangrenosum ; Cryoglobulinémie

## Plan

■ Introduction	2
■ Nécroses cutanées par thrombose et/ou agglutination intravasculaires	2
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	2
Purpura fulminans	2
Syndrome des antiphospholipides	3
Déficits en protéine C et protéine S. Afibrinogénémie	3
Hémoglobinopathies	4
Syndromes myéloprolifératifs	4
Hémogloburine nocturne paroxystique	4
Purpura thrombotique thrombocytopénique	4
Cryopathies	4
Vasculite livedoïde	4
Occlusions vasculaires d'origine infectieuse	5
■ Nécroses cutanées par atteinte de la paroi vasculaire	5
Vascularites	5
Angiodermite nécrotique	7
Thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger	7
Calciphylaxie	8
Oxaloses	8
Divers	8

■ Nécroses par embolies	8
Embolies de cristaux de cholestérol	8
Autres embolies	9
■ Nécroses d'origine infectieuse	9
Dermohypodermite bactérienne et fasciite nécrosante	9
Ecthyma gangrenosum	10
Nécroses cutanées comme expression atypique de dermatoses infectieuses	10
■ Nécroses d'origine médicamenteuse et toxique	11
Nécroses d'origine médicamenteuse	11
Piqûres et morsures	12
■ Nécroses dues à des agressions physiques externes	12
Brûlures	12
Radiodermes	12
Gelures	12
Escarres	12
Pathomimie	12
■ Causes diverses	12
Nécrose sous-cutanée du nouveau-né	12
Nécroses cutanées au cours de l'évolution de dermatoses	13
■ Nécroses digitales isolées	13
Nécroses digitales isolées paranéoplasiques	13
Nécroses digitales isolées d'origine médicamenteuse ou toxique	13

**Tableau 1.**

Classification des nécroses cutanées.

<b>Nécroses cutanées par thrombose et/ou agglutination intravasculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coagulation intravasculaire disséminée</li> <li>- Purpura fulminans</li> <li>- Syndrome des antiphospholipides</li> <li>- Déficits en protéine C, protéine S ; afibrinogénémie</li> <li>- Hémoglobinopathies : drépanocytose</li> <li>- Syndromes myéloprolifératifs</li> <li>- Hémoglobinurie nocturne paroxystique</li> <li>- Purpura thrombotique thrombocytopénique</li> <li>- Cryopathies</li> <li>- Vasculite livedoïde</li> <li>- Occlusions vasculaires d'origine infectieuse</li> </ul>
<b>Nécroses cutanées par atteinte de la paroi vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vascularites</li> <li>- Angiodermite nécrotique</li> <li>- Thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger ; artérite du cannabis</li> <li>- Calciphylaxie</li> <li>- Oxaloses</li> </ul>
<b>Nécroses cutanées par embolies</b>	
<b>Nécroses d'origine infectieuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermohypodermite bactérienne et fasciite nécrosante</li> <li>- Ecthyma gangrenosum</li> <li>- Nécroses cutanées comme expression atypique de dermatoses infectieuses</li> </ul>
<b>Nécroses cutanées d'origine médicamenteuse et toxique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments <ul style="list-style-type: none"> <li>Antivitamines K</li> <li>Héparine</li> <li>Autres molécules</li> </ul> </li> <li>- Piqûres et morsures</li> </ul>
<b>Nécroses dues à des agressions physiques externes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brûlures</li> <li>- Radiodermites</li> <li>- Gelures</li> <li>- Escarres</li> <li>- Pathomimie</li> </ul>
<b>Causes diverses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécrose sous-cutanée du nouveau-né</li> <li>- Nécroses cutanées au cours de l'évolution de dermatoses</li> </ul>
<b>Nécroses digitales isolées</b>	

extensives, et associées à un syndrome hémorragique lié à des anomalies importantes de la coagulation (consommation, fibrinolyse) : thrombopénie, diminution du taux de fibrinogène, diminution des facteurs II, V, VIII, diminution des protéines anticoagulantes (protéine C, antithrombine III), élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D-dimères, diminution du plasminogène. L'état général est rapidement préoccupant, par l'étendue des nécroses cutanées et, dans les formes les plus sévères, par la défaillance multiviscérale liée à l'étendue des microthromboses (choc cardiogénique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance surrénale aiguë, détresse respiratoire, hémorragies). La CIVD est une urgence diagnostique et thérapeutique. Aux mesures de réanimation symptomatiques, un traitement spécifique doit être associé simultanément : traitement de la cause sous-jacente ; héparinothérapie.

## “ Points essentiels

### Coagulation intravasculaire disséminée : principales causes (d'après Handin <sup>[1]</sup>)

- Purpura fulminans
- Syndromes obstétricaux : hématome rétroplacentaire, embolies de liquide amniotique, rétention de fœtus mort, avortement du deuxième trimestre
- Cancers métastasés
- Leucémies (promyélocytaire particulièrement)
- Traumatismes graves
- Brûlures
- Gelures
- Embolies graisseuses
- Infections :
  - Bactériennes : septicémies à germes à Gram négatif, à staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, méningocoque ; rickettsioses
  - Virales : rubéole, varicelle
  - Parasitaires : paludisme, kala-azar
  - Mycosiques : infections systémiques à levures, histoplasmoses aiguës
- Divers :
  - Syndrome de Kasabach-Meritt
  - Anévrisme aortique
  - Intoxications : venins de serpent, produits carbonés.

## ■ Introduction

Une nécrose résulte de la mort d'un tissu. Au plan cutané, une nécrose se traduit par des plaques noirâtres et insensibles, dont l'élimination fait place à des ulcérations.

Les mécanismes sont souvent plurifactoriels, rendant difficile toute classification (Tableau 1). Les causes infectieuses, inflammatoires, thrombophiliques, immunologiques, sont parfois intriquées. Quoi qu'il en soit, une nécrose cutanée est une urgence diagnostique, les pathologies sous-jacentes nécessitant une prise en charge rapide et adaptée.

## ■ Nécroses cutanées par thrombose et/ou agglutination intravasculaires

### Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Les CIVD sont des tableaux graves <sup>[1]</sup>, dont le diagnostic est évoqué en présence de plaques purpuriques en grandes nappes, extensives, recouvertes de nécroses irrégulières également

### Purpura fulminans

Le purpura fulminans est un syndrome grave accompagnant des infections systémiques. Il associe un état de choc et une CIVD. Sa pathogénie est encore mal connue. La production en abondance de cytokines telles que l'interleukine 1 et le *tumour necrosis factor* par les cellules endothéliales pourrait induire des phénomènes procoagulants et antifibrinolytiques au sein de l'endothélium vasculaire avec consommation de protéine C, de protéine S et d'antithrombine III <sup>[2]</sup>. Les endotoxines bactériennes entraînent de plus une atteinte endothéliale responsable d'une fuite capillaire et de lésions multiviscérales. Les microthromboses sont responsables d'une coagulopathie de consommation qui aggrave le tableau. Les lésions cutanées, très évocatrices, se développent brutalement chez un patient fébrile et prostré. De grandes nappes purpuriques et extensives se recouvrent rapidement de bulles hémorragiques puis de nécroses plus ou moins profondes, prédominant de manière symétrique aux extrémités, avec une évolution centripète. Une défaillance polyviscérale est rapidement constituée, engageant le pronostic vital, en l'absence de traitement urgent. Le diagnostic de purpura fulminans doit être évoqué face à tout purpura fébrile.

Au plan biologique, des prélèvements à visée infectiologique doivent être réalisés dès le diagnostic évoqué. En effet, le



purpura fulminans se développe dans la plupart des cas dans un contexte de septicémie d'évolution rapide, avec choc endotoxique. Le purpura fulminans s'accompagne d'un tableau biologique de CIVD (cf. supra). L'analyse microscopique des plaques de nécrose cutanée montre une occlusion des capillaires dermiques et des veinules par des thrombi. S'y associent des hémorragies intradermiques, ainsi que des phénomènes de nécrose d'intensité variable. Il existe enfin un infiltrat inflammatoire périvasculaire. Un déficit en protéine C favorise le risque de survenue du purpura fulminans. Les micro-organismes les plus fréquemment responsables de purpura fulminans sont des bactéries (méningocoques [3], pneumocoques [4], *Hemophilus influenzae* surtout, mais également *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, rickettsies, streptocoques). Des purpura fulminans peuvent compliquer des infections virales (varicelle, rubéole, rougeole) et mycosiques (infections systémiques : *Aspergillus*, *Candida*).

Le purpura fulminans est une urgence diagnostique et thérapeutique. La précocité du traitement conditionne le pronostic. Le traitement du choc et les mesures de réanimation symptomatiques doivent être conduits parallèlement aux premiers prélèvements à visée infectiologique et à la mise en œuvre du traitement spécifique. L'antibiothérapie de première intention recommandée est une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone), rapidement adaptée aux données des cultures et des antibiogrammes. L'administration de corticoïdes est recommandée par certains (in [5]), mais leur efficacité réelle n'a pas été démontrée en termes de mortalité et de séquelles. De même, l'administration de médicaments destinés à corriger les anomalies de l'hémostase est discutée [5] : protéine C activée, antithrombine III. La CIVD doit être traitée (cf. infra). Les nécroses des extrémités peuvent conduire à des amputations plus ou moins étendues. Des greffes cutanées sont parfois nécessaires [6].

## “ Point fort

### Purpura fulminans

- État de choc fébrile
- Purpura nécrotique en nappes
- Prédominance aux extrémités
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Thrombopénie
- Diminution du fibrinogène, des facteurs II, V, VII
- Élévation des produits de dégradation de la fibrine et D-dimères
- Étiologie infectieuse (méningocoque, pneumocoque parmi les plus fréquentes)
- Urgence thérapeutique : antibiothérapie, mesures symptomatiques.

## Syndrome des antiphospholipides

La présence d'anticorps antiphospholipides (APL) est un phénomène biologique non exceptionnel qui peut être transitoire, associé à des épisodes infectieux ou à la prise de certains médicaments. La présence d'APL notés sur au moins deux prélèvements effectués à 6 mois d'intervalle peut s'accompagner de signes cliniques qui sont principalement de nature thrombotique. Une étude portant sur 1 000 patients [7] a permis de définir les données épidémiologiques de ce syndrome, avec une forte prévalence féminine (huit cas sur dix). Le syndrome des APL peut être isolé ou primaire, ou s'intégrer dans une pathologie auto-immune (lupus érythémateux, dermatomyosite, sclérodermie, polychondrite ...). Les manifestations dermatologiques [8] sont marquées par un livedo reticularis (Fig. 1) et un purpura nécrotique, prédominant aux extrémités. Des nécroses cutanées extensives ont été rapportées [9]. Des aspects à type de vasculite livedoïde ou de maladie de Degos ont été rapportés, de



Figure 1. Livedo réticulaire.

même que des lésions anétodermiques. Des aspects nécrotiques à type de pyoderma gangrenosum sont possibles, de même que des ulcérations digitales ou des ulcères de jambe. L'aspect microscopique des nécroses montre des thromboses non inflammatoires des vaisseaux dermo-hypodermiques. Une inflammation plus ou moins intense accompagne les lésions plus anciennes. Les manifestations systémiques sont nombreuses, et associées de manière variable et avec une gravité variable selon les cas, pouvant aboutir dans les formes les plus sévères à un syndrome catastrophique des APL [8] : thromboses artérielles et/ou veineuses distales ou proximales (tous les vaisseaux peuvent être atteints) ; atteinte rénale ; complications pulmonaires (embolies pulmonaires en grande majorité, syndrome de détresse respiratoire) ; manifestations cérébrales (infarctus, encéphalopathie, convulsions, occlusions veineuses) ; anomalies cardiaques, avec principalement des dysfonctionnements valvulaires (mitrale, aortique) et des infarctus du myocarde. Des infarctus médullaires et des neuropathies périphériques ont été rapportés, de même que des occlusions vasculaires thrombotiques rétinienues. Les complications obstétricales sont constituées par des fausses couches répétées et des pertes fœtales. Les facteurs déclenchant le syndrome catastrophique des APL [8], dont la fréquence est de moins de 1 % [7], sont inconnus dans 45 % des cas. Des infections sont parfois notées, ou des traumatismes, des néoplasies et des lymphomes, un lupus érythémateux en poussée. D'autres facteurs sont classiques, comme la prise de contraceptifs.

Au plan biologique, le syndrome est évoqué en présence d'un allongement du temps de céphaline activé avec allongement de l'indice de Rosner, d'un anticoagulant de type lupique (retrouvé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 6 semaines d'intervalle), d'anticorps APL d'isotype immunoglobuline G ou M (sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 6 semaines d'intervalle [anticorps anticardiolipides, anticorps anti-bêta-glycoprotéine 1, anticorps antiphosphatidyléthanolamine]) [10]. Le traitement du syndrome des APL avec thrombose repose sur les antivitamines K (AVK) au long cours avec un *international normalized ratio* (INR) supérieur à 3 [11]. L'aspirine et l'héparine sont recommandées au cours de la grossesse d'une femme présentant un syndrome des APL [12]. Le syndrome catastrophique des APL, dans lequel peuvent s'observer des nécroses cutanées étendues, nécessite l'administration d'héparine et de corticoïdes [8], puis en deuxième ligne des immunoglobulines intraveineuses et des échanges plasmatiques [8].

## Déficits en protéine C et protéine S. Afibrinogénémie

La protéine S et la protéine C sont des glycoprotéines vitamine K-dépendantes possédant des propriétés anticoagulantes. La protéine C inactive les facteurs de coagulation Va et IIIa

par une protéolyse limitée. Elle possède également une activité profibrinolytique en diminuant l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. La protéine S agit comme un cofacteur dans l'ensemble de ces processus [13, 14]. La protéine S circule sous deux formes : libre (active), 40 % ; liée (inactive), 60 %. Les déficits homozygotes en protéine S ou en protéine C sont généralement révélés par un purpura fulminans néonatal. Le purpura fulminans néonatal se développe au cours des 2 à 12 premières heures de vie. Des cas plus tardifs ont été rarement rapportés. Le purpura fulminans néonatal se manifeste par des grandes plaques ecchymotiques symétriques, sur lesquelles se développent des bulles hémorragiques puis des nécroses cutanées. Les lésions sont particulièrement nettes aux zones de pression (fesses, tronc, extrémités, cuir chevelu). L'analyse microscopique de lésions précoces montre une occlusion des vaisseaux dermiques par des microthrombi. À un stade plus avancé, on observe des nécroses hémorragiques.

Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'activité antigénique et fonctionnelle en protéine S (forme libre) et en protéine C. Au plan biologique, une CIVD est constante. Un cas de purpura fulminans néonatal par résistance à la protéine C activée a été décrit [15]. La recherche d'une infection sous-jacente doit être faite à titre systématique.

En l'absence de traitement précoce (administration de concentré de protéine déficiente, traitement d'une infection sous-jacente), le pronostic est sombre, en raison de l'extension des thromboses au niveau viscéral, notamment au système nerveux. Les séquelles neurologiques peuvent être lourdes. L'enquête familiale est indispensable pour dépister les sujets hétérozygotes. Les patients présentant un déficit hétérozygote en protéine C ont une prédisposition nette à développer des nécroses cutanées lors de l'administration d'antivitamine K (cf. infra). L'association à une afibrinogénémie congénitale aggrave ce risque [16]. Des déficits acquis en protéine C (insuffisance hépatique) ou en protéine S peuvent également entraîner des nécroses cutanées.

## Hémoglobinopathies

Les nécroses cutanées des extrémités inférieures au cours de la drépanocytose ont une incidence qui varie selon les auteurs entre 25 % et 75 % [17]. Elles ont une nette tendance à la récurrence. Elles sont liées à des occlusions vasculaires.

## Syndromes myéloprolifératifs

La thrombocythémie essentielle est le syndrome myéloprolifératif le plus fréquemment responsable d'occlusion vasculaire d'origine plaquettaire entraînant des nécroses cutanées. Des anomalies de fonctionnement plaquettaire conduisant à des thromboses peuvent également s'observer au cours de la polyglobulie de Vaquez et des syndromes myélodysplasiques. Des lésions cutanées sont observées dans environ 20 % des thrombocythémies essentielles : livedo ; purpura nécrotique ; vasculites ; ulcères de jambe ; nécroses cutanées [18]. L'analyse microscopique des nécroses cutanées montre une occlusion des vaisseaux du derme et de l'hypoderme par des thrombi blancs.

## Hémoglobinurie nocturne paroxystique

Cette affection rare associe hémolyse, cytopénie et tendance à la thrombose, notamment veineuse. Des nécroses cutanées associées à un purpura réticulé sont parfois observées [19]. L'analyse microscopique montre des micro-occlusions vasculaires par des thrombi plaquettaires.

## Purpura thrombotique thrombocytopénique

Il associe une anémie hémolytique avec schizocytes, une insuffisance rénale, des troubles neurologiques, une fièvre, un purpura. Il peut se développer au cours de maladies auto-immunes, de pathologies infectieuses, néoplasiques, au cours de la prise de certains médicaments (chimiothérapie notamment),

**Tableau 2.**  
Classification et principales étiologies des cryoglobulinémies.

<b>Cryoglobulines monoclonales</b>	Type I : immunoglobuline monoclonale unique Étiologies : hémopathies lymphoïdes B (myélome, maladie de Waldenström)
<b>Cryoglobulinémies mixtes</b>	Type II : association immunoglobuline monoclonale – immunoglobuline polyclonale IgG Type III : immunoglobulines polyclonales Étiologies : pathologies auto-immunes, maladies infectieuses (hépatite C, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, streptocoque), cancers

de la grossesse, des transplantations, des hypertension artérielles malignes. Les occlusions vasculaires des artérioles et des capillaires cutanés sont en fait rares et les nécroses cutanées exceptionnelles.

## Cryopathies

Les cryopathies peuvent entraîner des nécroses cutanées, associées parfois à un purpura réticulé par deux mécanismes principaux : occlusion vasculaire et vasculite.

Les nécroses se développent principalement aux extrémités, après exposition au froid. Elles s'associent volontiers à un purpura nécrotique, à un livedo reticularis et à un syndrome de Raynaud ou une acrocyanose sévère. L'analyse microscopique des nécroses montre une occlusion vasculaire dermique, les thrombi apparaissant parfois éosinophiles (cryofibrinogène). Des aspects de vasculite peuvent être associés. Les cryoglobulinémies de type I donnent volontiers des nécroses par mécanisme thrombotique, les cryoglobulinémies mixtes privilégiant le mécanisme vasculitique (Tableau 2). Le cryofibrinogène est composé de fibrinogène, de fibrine et de quelques immunoglobulines. Les agglutinines froides se lient aux hématies au froid, activant le complément et entraînant une hémolyse. Souvent asymptomatiques, les agglutinines froides peuvent dans les formes les plus sévères être responsables d'une hémagglutination entraînant une occlusion vasculaire des territoires exposés au froid [20]. Le développement des nécroses au froid doit faire évoquer une cryopathie, le diagnostic différentiel pouvant se poser compte tenu de la topographie avec un syndrome des APL ou un syndrome des embolies de cristaux de cholestérol. Le traitement repose sur les mesures préventives et la prise en charge de la pathologie sous-jacente.

## Vasculite livedoïde

Cette pathologie touche principalement les femmes d'âge moyen. La pathogénie est obscure.

L'aspect microscopique est très évocateur du diagnostic, associant une hyalinisation des parois des vaisseaux dermiques, des dépôts fibrineux au sein de la lumière vasculaire avec thrombi hyalins, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et une extravasation de globules rouges. L'aspect clinique est celui d'ulcérations nécrotiques à l'emporte-pièce, très douloureuses, localisées principalement et de manière caractéristique en région périmaléolaire. L'évolution se fait vers une cicatrisation laissant persister un aspect porcelaine, blanc, atrophique, télangiectasique, alors que des lésions se développent à proximité, entraînant une extension des plaques avec des lésions d'âge différent. Un livedo peut être associé, ainsi que des lésions purpuriques. Le livedo peut être localisé aux zones périulcéreuses ou être plus diffus. Le bilan biologique doit rechercher des anticorps APL, une thrombophilie par facteur V Leyden, une hyperhomocystéinémie, un trouble de la fibrinolyse ou une hyperagréabilité plaquettaire. L'étiologie et la pathogénie de la vasculite livedoïde sont cependant encore mal connues. Une diminution de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale a été évoquée. Le traitement est difficile et repose sur les



antiagrégants plaquettaires, les fibrinolytiques, l'héparine de bas poids moléculaire [21]. Les anabolisants tels que le danazol ou le stanozolol ont été proposés par certains [22].

## Occlusions vasculaires d'origine infectieuse

Ces syndromes sont liés à la prolifération de certains organismes infectieux dans l'endothélium ou la paroi vasculaire, entraînant une occlusion puis une nécrose. Les micro-organismes responsables de ces occlusions sont (liste non exhaustive) des bactéries : *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Vibrio vulnificus*, ou des champignons : *Absidia*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*.

Ces tableaux se rencontrent principalement chez l'immuno-déprimé, notamment neutropénique. Le pronostic est lié à la précocité du diagnostic et à la mise en œuvre d'un traitement anti-infectieux adapté. Les lésions débutantes apparaissent comme des macules extensives, puis se développe un purpura nécrotique réticulé. Certains tableaux sont bien décrits : mucormycose faciale centrale chez le diabétique ; ecthyma gangrenosum (cf. infra).

La strongyloïdose disséminée (*Strongyloides stercoralis*) peut entraîner un purpura réticulé extensif, en particulier dans la région ombilicale [23]. Le phénomène de Lucio peut s'observer dans l'évolution de la lèpre lépromateuse, particulièrement en Amérique centrale.

L'analyse microscopique montre des thrombi capillaires ainsi qu'une prolifération endothéliale dermique et hypodermique. Les colorations spéciales montrent la présence de bacilles de Hansen au sein des cellules endothéliales proliférantes.

## ■ Nécroses cutanées par atteinte de la paroi vasculaire

### Vascularites

Il n'est pas question ici de traiter in extenso les vascularites cutanées et cutanéosystémiques, mais de mettre en relief la fréquence et les caractéristiques des nécroses cutanées pouvant être rencontrées au cours de l'évolution de ces affections.

### Artérites des gros vaisseaux

#### Maladie de Horton

Les nécroses cutanéomuqueuses sont rares mais évocatrices au cours de la panartérite à cellules géantes de Horton [24]. La nécrose du cuir chevelu est précédée par une accentuation des douleurs et succède à l'apparition de lésions bulleuses et hémorragiques. Les bords sont irréguliers et la surface très croûteuse. Elle peut être, rarement, inaugurale. La topographie la plus classique est temporopariétale, en regard de l'artère atteinte, mais l'étendue peut déborder au-delà, avec des formes bitemporales voire diffuses, corrélées avec une évolutivité particulière de l'artérite et à un mauvais pronostic, notamment visuel.

La nécrose linguale est précédée de douleurs intenses d'installation brutale. Elle laisse des séquelles souvent importantes. D'autres types de nécroses cutanées ont été rapportés au cours de la maladie de Horton, à type d'ulcères de jambe ou de nécroses distales d'allure gangréneuse. L'analyse microscopique de ces nécroses montre des aspects de nécrose cutanée non spécifique. Le diagnostic de maladie de Horton repose sur les cinq critères du Collège américain de rhumatologie (trois critères sur cinq sont suffisants) [25] :

- début après 50 ans ;
- céphalées récentes ;
- sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporale ;
- vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure ;
- analyse microscopique montrant des lésions de vascularite avec infiltrat lymphocytaire ou à polynucléaires et présence de cellules géantes.



**Figure 2.** Périartérite noueuse : nécrose du talon.



**Figure 3.** Périartérite noueuse : nodules hypodermiques et nécroses.

Le traitement repose sur la corticothérapie générale en urgence, per os ou en bolus.

#### Maladie de Takayashu

Des nécroses cutanées de nature ischémique, liées à des occlusions artérielles, peuvent se rencontrer au cours de cette artérite inflammatoire qui touche préférentiellement chez la femme jeune, l'aorte et ses branches et les artères pulmonaires. D'autres manifestations cutanées sont décrites, à type de nodules inflammatoires ou de pyoderma gangrenosum. Le diagnostic est évoqué en présence de l'abolition d'un pouls périphérique et/ou d'une asymétrie tensionnelle. Il est confirmé par les données de l'imagerie artérielle (sténoses, occlusions, anévrismes). Le traitement repose sur la corticothérapie générale.

### Périartérite noueuse

Dans la série rapportée en 1985 par Guillevin et al. [26], à propos de 126 cas, les manifestations cutanées étaient observées dans 65 cas (52 %). Les nécroses cutanées (Fig. 2) des extrémités étaient notées dans 20 cas. Rappelons les autres manifestations cutanées : nodules inflammatoires ; livedo ; syndrome de Raynaud : purpura (Fig. 3). Le diagnostic de périartérite noueuse repose sur un faisceau d'arguments. Des ulcérations peuvent



s'observer à la surface des nodules sous-cutanés, caractérisant la périartérite noueuse cutanée, dont l'évolution est plus favorable.

## “ Points essentiels

### Principaux éléments du diagnostic de périartérite noueuse systémique face à une nécrose cutanée

- Altération de l'état général
- Fièvre
- Myalgies
- Arthralgies, arthrites
- Signes neurologiques : multinévrites asymétriques
- Hypertension artérielle
- Douleurs digestives, hémorragies digestives
- Syndrome inflammatoire majeur
- Hyperéosinophilie
- Sténoses segmentaires et microanévrismes des artères de moyen calibre à l'angiographie
- Infiltrat inflammatoire (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) avec nécrose fibrinoïde, touchant l'ensemble de la paroi vasculaire (biopsie musculaire)
- Vasculite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques.

### Polyangéite microscopique

Des nécroses cutanées et muqueuses peuvent être observées au cours de la polyangéite, associées à un purpura maculopapuleux, à des nodules dermohypodermiques, à un livedo. L'atteinte rénale est au premier plan dans cette vasculite associée dans 75 % des cas à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) [27].

### Angéite de Churg et Strauss

Les lésions cutanées sont rapportées avec une fréquence variable (de 40 à 80 % selon les séries (citées in Doutre [28]) au cours de cette vasculite nécrosante des artéioles et veinules de petit calibre, associée à une infiltration tissulaire éosinophilique et à des granulomes à cellules géantes. Les nécroses cutanées sont rares, au sein d'une symptomatologie dermatologique très polymorphe : nodules sous-cutanés ; lésions urticariennes ; purpura infiltré ; livedo ; hémorragies filiformes unguéales.

### Granulomatose de Wegener

Des ulcérations cutanées nécrotiques isolées, à type de pyoderma gangrenosum, peuvent précéder parfois de plusieurs mois le diagnostic de granulomatose de Wegener. Elles succèdent généralement à des lésions nodulaires ou pseudoabcédées, parfois déclenchées par un traumatisme, parfois pseudotumorales (sein). Leur siège est ubiquitaire et elles peuvent être multiples.

Au cours de l'évolution de la granulomatose de Wegener, les lésions cutanées apparaissent avec une fréquence variable (de 30 à 70 % des cas) et sont corrélées avec une évolutivité de l'affection. Les nécroses cutanées, pouvant prendre un aspect gangreneux aux extrémités, coexistent généralement avec des lésions purpuriques, papulonodulaires, généralement bilatérales et symétriques aux membres. Rappelons la fréquence des ulcérations muqueuses (buccales le plus fréquemment), parfois révélatrices. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'atteinte ORL caractéristique de cette affection, pulmonaire (nodules, infiltrats), rénale (hématurie microscopique). Les biopsies montrent de manière typique un infiltrat granulomateux présent au sein de la paroi d'une artère ou d'une artéiole, ou en périvasculaire. La présence d'ANCA est rapportée avec une sensibilité de plus de 80 % dans les formes actives.



Figure 4. Vasculite leucocytoclasique : nécroses superficielles.



Figure 5. Vasculite nécrotique.

### Vasculites leucocytoclasiques

Les nécroses superficielles siègent volontiers sur les zones déclives et sont généralement associées à des lésions évocatrices : purpura infiltré ; maculopapules d'allure urticarienne ; aspect vésiculeux, parfois en cocarde. Des ulcérations peuvent succéder à ces nécroses (Fig. 4, 5). Des lésions d'âge différent coexistent, traduisant l'évolution par poussées. L'analyse microscopique montre une vasculite leucocytoclasique touchant principalement les capillaires et les veinules postcapillaires. En immunofluorescence directe, des dépôts d'immunoglobulines et parfois de complément peuvent être observés. Les étiologies des vasculites leucocytoclasiques sont variées :

- médicamenteuses ;
- infectieuses bactériennes : streptocoque (purpura rhumatoïde, endocardite d'Osler), méningocoque, gonocoque ;
- infectieuses virales : hépatites virales, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, par le cytomégalovirus, par le virus Epstein-Barr ;
- auto-immunes : connectivites (lupus érythémateux, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren) ; cryoglobulinémies ;



**Figure 6.** Angiodermite nécrotique.

- néoplasies : hémopathies, lymphomes, cancers solides, gammopathies monoclonales (myélome, maladie de Waldenström).

### Angiodermite nécrotique

La cause de l'angiodermite nécrotique est une microangiopathie non inflammatoire liée à une artériolosclérose diffuse. Le terrain sur lequel se développe l'angiodermite nécrotique est caractéristique : sujet âgé, hypertendu (hypertension artérielle instable) et/ou diabétique mal équilibré. Les nécroses sont superficielles, à bords irréguliers (Fig. 6), véritables infarctus cutanés, et sont caractérisées par une douleur intense, insomnante, retentissant lourdement sur l'état général et nécessitant souvent le recours à des antalgiques majeurs. La topographie se situe de manière typique aux tiers moyen et inférieur de la

jambe, notamment à la face antéroexterne, avec un aspect suspendu caractéristique. Les lésions évoluent par poussées très douloureuses, marquées par la progression des lésions qui débutent sous la forme d'une plaque livédoïde et purpurique, qui se recouvre rapidement d'une plaque noirâtre, nécrotique puis ulcérée. La surinfection est possible. Les poulx périphériques sont généralement perceptibles, contrastant avec l'intensité des nécroses. Le doppler artériel des membres inférieurs est normal ou montre une athéromatose diffuse dans une sténose serrée. Le bilan biologique est sans anomalie notable en dehors d'un syndrome inflammatoire important. La recherche d'une vasculite sous-jacente, d'un syndrome des APL ou d'une calciophylaxie est négative. L'analyse anatomopathologique montre une artériolosclérose dans le derme profond caractérisée par un épaississement et une fibrose de la média, en zone pathologique et périlésionnelle.

Le traitement symptomatique doit d'abord soulager la douleur à l'aide d'antalgiques puissants (tramadol, paracétamol codéiné, voire morphiniques). Les soins locaux sont souvent très difficiles à effectuer en raison de l'intensité de la douleur au moindre contact.

Après détersion des tissus nécrosés, une autogreffe de peau est souvent possible, apportant souvent un soulagement de la douleur [29]. Parallèlement il est impératif de traiter le terrain sous-jacent : équilibre tensionnel ; équilibre du diabète.

### “ Point fort

#### Angiodermite nécrotique

- Sujet âgé
- Artériolosclérose diffuse
- Nécrose cutanée superficielle en nappes aux membres inférieurs (infarctus cutané)
- Douleur lancinante et insomnante
- Instabilité tensionnelle, diabète
- Importance du traitement du terrain sous-jacent parallèlement aux traitements locaux (détersion-autogreffe).

### Thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger

La thromboangéite oblitérante est une artériopathie non athéromateuse rare, responsable d'occlusions des artères de petit et de moyen calibre et des veines. Les vaisseaux de membres sont atteints principalement. Elle doit être évoquée face à une artérite segmentaire inflammatoire des artères de moyen et de petit calibre, chez un patient (le plus souvent masculin) tabagique ou aux antécédents tabagiques. Aucune anomalie particulière n'est observée au plan biologique, notamment auto-immune ou inflammatoire. L'évolution se fait par poussées. Les nécroses, de nature ischémique, sont douloureuses et distales, et s'associent à des phlébites superficielles et à un syndrome de Raynaud. Elles peuvent toucher plusieurs membres. Elles peuvent conduire à des amputations. L'analyse microscopique montre des thrombi fibrinocruoriques des vaisseaux touchés. La paroi vasculaire est infiltrée par des polynucléaires et des macrophages. Il n'y a pas de nécrose et l'architecture de la paroi vasculaire est préservée. L'échodoppler montre des oblitérations distales et confirme l'absence de lésions proximales. L'artériographie révèle des lésions obstructives distales, à type d'oblitérations artérielles segmentaires et brutales avec collatérale en tire-bouchon (hélicines), sans signe d'athéromatose ni d'embolies. Le traitement repose sur l'arrêt total du tabagisme, sur l'aspirine ou les dérivés de la prostaglandine (iloprost) [30]. L'anticoagulation est nécessaire en poussée s'il existe une ischémie critique.

Des aspects cliniques proches de ceux de la thromboangéite oblitérante ont été décrits au cours de l'artériopathie du



cannabis [31, 32]. La symptomatologie est celle d'une ischémie distale subaiguë, affectant principalement les membres inférieurs : syndrome de Raynaud ; nécroses des extrémités nécessitant parfois des amputations. Lorsqu'une analyse anatomopathologique artérielle a pu être faite, l'aspect était celui d'une endartérite inflammatoire. Le traitement repose sur le sevrage, les vasodilatateurs (Iloprost). L'artériographie note des sténoses segmentaires distales effilées comparables à celles décrite dans la thromboangéite oblitérante.

## Calciphylaxie

Les lésions de calciphylaxie sont dues à un rétrécissement de la lumière des artéioles sous-cutanées, aboutissant à une ischémie, en raison de l'accumulation de dépôts calciques sous-intimaux. La physiopathologie est encore mal connue. La calciphylaxie a été initialement rapportée en association avec une hyperparathyroïdie primitive, due à un adénome ou un carcinome parathyroïdien [33]. Des observations ont ensuite été rapportées au cours d'hyperparathyroïdies secondaires lors de l'insuffisance rénale chez le dialysé ou le transplanté [34, 35]. La calciphylaxie est un élément de mauvais pronostic chez l'insuffisant rénal, avec un taux de mortalité élevé, ce d'autant plus que les lésions sont proximales, qu'il existe une surinfection [36] et que la prise en charge a été tardive. Des cas de calciphylaxie associés à des hypercalcémies liées à des cancers ont été rapportés [37].

Les lésions se présentent sous forme de placards sous-cutanés inflammatoires, lividoïdes puis ecchymotiques, douloureux, puis nécrotiques, de développement rapide. L'hypoderme est très induré. La topographie prédomine aux extrémités. Les lésions prédominent volontiers dans les zones au sein desquelles l'hypoderme est épais : l'abdomen, cuisses.

Des lésions systémiques ont été rapportées et sont probablement sous-évaluées : musculaires (rhabdomyolyse, infarctus digestifs, infarctus du myocarde). L'analyse microscopique montre des calcifications des artéioles hypodermiques, bien mises en évidence par la coloration de von Kossa. Ces calcifications réduisent progressivement la lumière vasculaire, entraînant une ischémie. Des thromboses et une hyperplasie intimale peuvent être associées [38], de même qu'à des stades tardifs des calcifications extravasculaires [39]. Le traitement local vise à la détersion des zones nécrotiques avec des hydrogels ramollissant la nécrose et permettant une détersion mécanique. La supplémentation calcique du dialysé doit être supprimée et le rythme des séances de dialyse peut être intensifié pour diminuer la calcémie ionisée. Le bénéfice de la parathyroïdectomie est variable [35]. L'indication est posée notamment en cas de taux très élevés de parathormone associés à une évolutivité des lésions.

## Oxaloses

L'hyperoxalurie est une affection métabolique héréditaire autosomique récessive dont trois types sont décrits. Les sels d'oxalate de calcium peuvent se déposer au sein des parois vasculaires et dans la peau, et entraîner des nécroses cutanées ainsi qu'un livido [40, 41]. Une atteinte systémique peut être associée, notamment rénale. Des hyperoxaluries secondaires sont rapportées en cas d'absorption importante d'acide ascorbique ou au cours de certaines entéropathies (in [41]).

## Divers

Un blocage de la circulation artérielle peut résulter d'une hyperpression veineuse (phlébite bleue) ou d'un hématome compressif.

## ■ Nécroses par embolies

### Embolies de cristaux de cholestérol

Ce tableau, touchant principalement l'homme âgé athéromateux sévère, est probablement sous-diagnostiqué. Il est la



**Figure 7.** Embolies de cristaux de cholestérol.

conséquence d'une fragmentation de plaques d'athérome ulcérées des gros vaisseaux, aortique notamment. Ces fragments d'athérome embolisent en distalité les artéioles cutanées, mais aussi viscérales, en faisant la gravité. Les embolies entraînent une ischémie tissulaire conduisant à une nécrose. Le détachement des plaques peut se faire spontanément, mais on note dans la plupart des cas un facteur déclenchant : cathétérisation aortique ou coronarienne ; chirurgie artérielle ; anticoagulation prolongée (le délai moyen de survenue est alors de 1 à 2 mois après le début de l'anticoagulation par AVK) ; un traitement fibrinolytique [42]. La symptomatologie cutanée est inconstante (de 35 à 45 % des cas), mais évocatrice. Elle est polymorphe, d'installation rapide [43]. L'aspect le plus caractéristique est celui de l'orteil pourpre ou bleu, traduisant une cyanose qui se transforme rapidement en nécrose douloureuse et noirâtre des extrémités (Fig. 7). Les lésions sont fréquemment multiples, touchent volontiers les faces plantaires des orteils et contrastent avec une perception correcte des poulx distaux, car seules les artéioles sont touchées. Le bord externe du pied et le talon peuvent être touchés. Les autres signes cutanés sont un livido ramifié prédominant aux cuisses et aux genoux (signe le plus fréquent), un purpura nécrotique (pouvant être localisé sur les mailles du livido), des nodules. En fonction des localisations des embolies, on note des signes systémiques associés de manière variable : musculaires (myalgies), neurologiques (syndromes confusionnels, signes déficitaires, comitialité), digestifs (douleurs abdominales, hémorragies), rénaux (insuffisance rénale et ce d'autant qu'il existe fréquemment une néphroangiosclérose), oculaire (embolies de cristaux de cholestérol rétiniens) [44], l'ensemble pouvant évoquer en l'absence de contexte connu une vascularite systémique type périartérite noueuse.



Le diagnostic est confirmé par l'analyse microscopique d'une biopsie cutanée profonde, idéalement pratiquée au sein d'une maille de livedo, ou d'une biopsie musculaire. Elle montre typiquement des fantômes des cristaux de cholestérol, apparaissant sous forme allongée occupant la lumière des artérioles, parfois associés à des phénomènes de thrombose.

Ces fentes correspondent à la dissolution des cristaux de cholestérol pendant la fixation. Des lésions d'âges différents peuvent être observées. La biologie est non contributive, montrant uniquement un syndrome inflammatoire majeur. Il n'y a pas de cryoglobuline, pas d'ANCA, pas d'anticorps anticardiolipides. Le traitement repose selon les auteurs et selon les cas sur l'aspirine, les statines, l'arrêt d'une anticoagulation si possible, la corticothérapie générale [45]. Au plan symptomatique, l'hypertension artérielle doit être traitée ; l'épuration extrarénale est souvent nécessaire. Les mesures préventives chez le patient athéromateux sont essentielles.

## “ Point fort

### Embolies de cristaux de cholestérol

- Homme âgé, terrain athéromateux
- Facteurs déclenchants : cathétérisme, chirurgie aortique, anticoagulation (AVK)
- Orteils pourpres, nécroses distales multiples, livedo ramifié
- Symptomatologie systémique polymorphe (musculaire, neurologique, rénale, oculaire)
- Diagnostic confirmé par biopsie cutanée ou musculaire
- Traitement : aspirine, statines, corticothérapie générale si atteinte systémique.

## Autres embolies

Les embolies d'oxalate compliquent des hyperoxaluries primitives (cf. supra), en règle générale au stade de l'insuffisance rénale, ou des oxaloses secondaires (excès d'apport, anomalies intestinales telles que la maladie de Crohn). Les signes cutanés associent acrocyanose, nécroses périphériques, livedo réticulaire, plaques nécrotiques proches de la calciphylaxie.

Les myxomes de l'oreillette peuvent se compliquer d'embolies [46]. Le tableau général se manifeste par des signes non spécifiques : asthénie, fébricule, arthralgies. Les signes cutanés sont variables : papules acrales ; lésions purpuriques distales ; nécroses des extrémités ; livedo ; syndrome de Raynaud ; hémorragies en flammèches sous-unguéales. Les myxomes de l'oreillette peuvent s'intégrer dans des syndromes complexes (LAMB syndrome, NAME syndrome) au cours desquels les signes cutanés sont des lentigines. Le traitement du myxome de l'oreillette est chirurgical.

Les végétations des endocardites infectieuses peuvent éventuellement emboliser. Les lésions purpuriconécrotiques des extrémités observées au cours des endocardites infectieuses subaiguës sont plutôt à rattacher à des vasculites par complexes immuns circulants.

L'endocardite marastique est une endocardite thrombotique liée à un cancer (adénocarcinomes pulmonaires ou pancréatiques, cancers mucosécrétants [47]), souvent métastasé. Les embolies sont principalement cérébrales et rénales, mais des ischémies aiguës des membres ont été décrites.

Les embolies graisseuses peuvent s'observer chez le polytraumatisé sous formes de lésions de purpura nécrotique dans les régions axillaires antérieures et les creux sus-claviculaires. Il peut exister en association des signes respiratoires, neurologiques, rénaux, ophtalmologiques, traduisant la diffusion des embolies graisseuses.

Les embolies crurales des artères des membres (principalement d'origine cardiaque) donnent des tableaux aigus qui conduisent à une prise en charge qui permet le plus souvent d'éviter les nécroses ischémiques.

## ■ Nécroses d'origine infectieuse

### Dermohypodermite bactérienne et fasciite nécrosante

La fasciite nécrosante est une infection bactérienne touchant le derme profond, l'hypoderme et l'aponévrose superficielle. Lorsque l'aponévrose n'est pas touchée, on parle de dermohypodermite bactérienne nécrosante. Ces infections sévères sont mortelles dans 30 % des cas. Leur incidence est rare (moins de 1/100 000 habitants/an). Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) est le germe le plus fréquemment en cause, mais une association polymicrobienne est fréquemment notée. Les autres germes mis en cause lors des prélèvements opératoires sont variés : le staphylocoque doré, des germes à Gram négatif (*Escherichia coli*, klebsielles, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*). La production de toxines bactériennes entraîne une destruction des tissus et favorise les thrombi vasculaires, avec notamment hyperagréabilité plaquettaire. Une conférence de consensus a défini en 2000 les éléments du diagnostic et de la prise en charge des dermohypodermes bactériennes et des fasciites nécrosantes [48]. Les facteurs associés sont le diabète, l'alcoolisme chronique, la toxicomanie intraveineuse, l'immunosuppression, les facteurs locaux pouvant être une effraction cutanée, une intervention chirurgicale. La fasciite nécrosante compliquant une varicelle est classique en cas de prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [49]. Face à une grosse jambe douloureuse et fébrile, il est capital de reconnaître au plus vite ce qui n'est pas un érysipèle mais bien une dermohypodermite bactérienne ou une fasciite nécrosante. En effet, la précocité de la mise en œuvre du traitement médicochirurgical conditionne le pronostic de cette infection redoutable qui peut conduire au décès. Les signes locaux associent de manière typique un aspect livedoïde localisé du tégument, des plaques cyanotiques irrégulières (Fig. 8A), un œdème, une hypoesthésie, une douleur intense, des nécroses (Fig. 8B) succédant à des bulles hémorragiques extensives. Un élément évocateur est l'extension des lésions malgré un traitement antibiotique. L'existence d'une crépitation neigeuse à la palpation doit faire évoquer la présence de *Clostridium*. La fièvre est généralement présente mais peut manquer. La présence de signes généraux traduit déjà une forme grave : hypotension artérielle, oligurie, polypnée, tachycardie, état confusionnel. La localisation aux membres inférieurs est la plus fréquente, mais des formes cervicofaciales, thoracoabdominales ou périnéales sont régulièrement rencontrées. L'imagerie par résonance magnétique a permis de faire progresser de façon significative le diagnostic de ces infections [50]. Elle met en évidence des signes traduisant une atteinte de la graisse sous-cutanée, du fascia musculaire, voire du muscle sous-jacent. Elle permet au chirurgien d'apprécier en préopératoire l'étendue des lésions. L'imagerie ne doit en aucun cas retarder la prise en charge chirurgicale. Le bilan biologique apprécie principalement le retentissement général (hémogramme, dosage des enzymes musculaires [l'élévation des créatine phosphokinases traduit une atteinte musculaire en profondeur et est donc un élément de gravité], glycémie, fonction rénale) et le bilan préopératoire comprend une radiographie thoracique, un électrocardiogramme.

Le traitement est une urgence et doit être médicochirurgical. Les mesures symptomatiques de correction de l'hypovolémie, grâce à la perfusion de solutés macromoléculaires, la correction d'une acidose, le maintien d'un état hémodynamique satisfaisant (avec éventuellement recours aux amines vasoactives) sont à mettre en œuvre en urgence. L'antibiothérapie est à débiter dès les prélèvements bactériologiques effectués (hémocultures, prélèvements de nécrose superficielle, de liquide de bulle). La conférence de consensus a recommandé l'association pénicilline



**Figure 8.** Fasciite nécrosante.

G-clindamycine en cas d'atteinte des membres ou de la région cervicofaciale [48]. Certains utilisent l'amoxicilline-acide clavulanique ou l'amoxicilline à la place de la pénicilline. La localisation abdominale ou périnéale impose en première intention une antibiothérapie à spectre plus large type uréiopénicilline et métronidazole, éventuellement associée à un aminoside. S'il y a une suspicion de staphylocoque nosocomial méthicilline résistant, la vancomycine est indiquée.

L'antibiothérapie doit être adaptée dès l'obtention de l'antibiogramme après prélèvements opératoires, et prolongée sur 15 jours en moyenne. Le traitement chirurgical doit être précoce, large, entraînant parfois des délabrements importants qui nécessiteront des interventions secondaires de reconstruction. L'intervention doit exciser l'ensemble des tissus nécrosés et atones (peau, aponévrose, muscle éventuellement). Elle permet d'effectuer des prélèvements à visée bactériologique. Les mesures associées sont une alimentation entérale continue riche en calories, une héparinothérapie à dose isocoagulante, un maintien d'une glycémie normale, des facteurs de croissance chez les patients neutropéniques. L'oxygénothérapie hyperbare est proposée par certaines équipes. Son indication préférentielle est la gangrène gazeuse clostridienne. La chirurgie reconstructive ne doit être instaurée qu'à distance, une fois l'état septique parfaitement maîtrisé et l'état général amélioré.

## Echtyma gangrenosum

L'echtyma gangrenosum est la manifestation d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'immunodéprimé, notamment neutropénique. Deux mécanismes pathogéniques sont reconnus : bactériémique et non bactériémique. Dans la forme



**Figure 9.** Echtyma gangrenosum.

## “ Point fort

### Fasciite nécrosante

- Urgence médicochirurgicale
- Aspect livedoïde, cyanotique, nécrotique
- Douleur intense
- Hypoesthésie
- Altération de l'état général
- Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire en préopératoire (ne devant cependant pas faire retarder l'intervention)
- Excision chirurgicale large de l'ensemble des tissus nécrosés + antibiothérapie + mesures symptomatiques.

bactériémique, l'echtyma gangrenosum représente une localisation cutanée d'une septicémie à pyocyanique. Dans les formes non bactériémiques, l'echtyma gangrenosum est l'expression de l'inoculation du pyocyanique à la peau. La contamination est dans ces cas le plus souvent due au contact avec une eau contaminée [51]. Les lésions apparaissent comme des ulcérations cutanées nécrotiques entourées d'un halo inflammatoire (Fig. 9). L'echtyma gangrenosum touche habituellement les régions génitales et les creux axillaires. Le diagnostic repose sur le contexte d'immunodépression, l'aspect des lésions nécrotiques et le prélèvement bactériologique.

Le traitement consiste en une biantibiothérapie parentérale antipyocyanique. L'adjonction de facteurs de croissance peut être utile dans certains cas [52]. Des aspects à type d'echtyma gangrenosum peuvent être causés par d'autres organismes que le pyocyanique : streptocoque ; staphylocoque ; *Aeromonas hydrophilia* ; *Klebsiella pneumoniae* ; *Serratia marcescens* ; *Xanthomonas maltophilia* ; *Morganella morganii* ; *Escherichia coli* ; *Citrobacter freundii* ; *Candida albicans* ; *Aspergillus fumigatus* ; *Fusarium solani* ; herpès virus ; VIH (in [53]). Des cas de nécroses cutanées dermohypodermiques ont été rapportés dans des infections à *Vibrio vulnificus* [54].

## Nécroses cutanées comme expression atypique de dermatoses infectieuses

Certaines infections cutanées, d'ordinaire non nécrotiques, peuvent entraîner des nécroses cutanées dans certains contextes de sévérité ou sur des terrains immunodéprimés : herpès ; zona (Fig. 10) ; rickettsioses ; charbon ; mucormycose ; amibiase ; noma ; donovanose ; aspergillose ; fusariose ; strongyloïdose ; lèpre (phénomène de Lucio) ; syphilis.





**Figure 10.** Zona nécrotique.

## ■ Nécroses d'origine médicamenteuse et toxique

### Nécroses d'origine médicamenteuse

#### Antivitamines K

Ces accidents sont rares mais graves et potentiellement mortels. L'incidence est évaluée de 1/10 000 à 1/100 000. Le *sex ratio* est de quatre femmes pour un homme [55]. L'obésité est un facteur de risque. Le développement des lésions débute entre les deuxième et sixième jours après l'initiation du traitement par l'AVK, à l'occasion d'un relais trop rapide et d'un chevauchement insuffisant avec l'héparine. L'association à un déficit constitutionnel, en règle hétérozygote, en protéine C est fréquente [56]. Des cas ont été rapportés en association avec des déficits constitutionnels ou acquis en protéine S [57]. Les nécroses cutanées s'observent volontiers en regard des zones adipeuses (seins, cuisses, fesses). Les nécroses sont habituellement multiples. Elles sont précédées par des placards dermohypodermiques inflammatoires et douloureux. Ces placards prennent rapidement un aspect purpurique et se recouvrent de bulles hémorragiques puis d'ulcérations nécrotiques et escarrotiques. Au plan microscopique, on note des thrombi occlusifs au sein des artérioles sous-cutanées, mais aussi des microthrombi intracapillaires [58]. Le derme est le siège d'un œdème diffus [56] et d'un infiltrat inflammatoire plus ou moins dense. À un stade plus avancé, on observe une nécrose plus ou moins profonde. La conduite à tenir impose un arrêt de l'AVK, une supplémentation en vitamine K et une héparinothérapie, ainsi que l'administration de concentré purifié en protéine C. La prévention repose sur la nécessité de respecter la durée minimale de chevauchement héparine/AVK (5 jours), durée qui peut être amenée à être allongée, avec démarrage des AVK à posologie réduite, s'il existe un déficit connu en protéine C [58].

#### Héparine

Une thrombopénie s'observe dans 5 à 10 % des cas traités par héparine [59]. Ceci justifie un dépistage systématique sous héparine. Un phénomène thrombotique est associé dans 10 à 20 % des cas de thrombopénie avec une mortalité et une morbidité non négligeables. Ces accidents s'observent plus fréquemment après administration d'héparine intraveineuse que sous-cutanée. Les héparinates de sodium et de calcium sont le plus souvent impliqués, mais des cas avec les héparines de bas poids moléculaire ont été rapportés [60]. Des cas ont été rapportés chez des patients présentant un déficit fonctionnel en protéine S [61] ou un syndrome des anticorps APL [62]. Le risque semble accru en postopératoire ou en cas de sepsis [59]. La pathogénie ferait intervenir le développement d'anticorps



**Figure 11.** Nécrose sous méthotrexate.

antiplaquettes qui seraient responsables de la thrombopénie et d'une agrégation plaquettaire excessive, à l'origine des phénomènes thrombotiques artériels et/ou veineux. Un polymorphisme génétique a récemment été identifié [63]. Des phénomènes de vascularite leucocytoclasique ont été évoqués dans certains cas [60]. L'analyse microscopique peut noter les deux phénomènes (thrombose, vascularite). Les lésions se développent entre le troisième et le quatorzième jour ; les nécroses apparaissent en règle générale à distance des points d'injection (nécroses des extrémités, nécroses extensives des membres), mais peuvent également s'observer en regard des sites d'injection. Des cas de nécrose préférentiellement localisées à des zones de dystrophie insulinaire ont été rapportés. La gravité potentielle tient à l'association possible à des thromboses systémiques (embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux) [59]. Les signes précoces doivent être analysés avec la plus grande attention : douleurs importantes aux points d'injection, a fortiori nécroses. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'anticorps antiplaquettaires par technique *enzyme-linked immunosorbent assay*. L'héparine doit être immédiatement et définitivement arrêtée. Le relais par AVK est délicat. Il est recommandé d'attendre la remontée de la numération plaquettaire avant de débiter les AVK [58]. L'utilisation ultérieure de danaparoïde (Orgaran®), mélange de mucopolysaccharides proches de l'héparine mais différents, peut être utile [58].

### Autres molécules

#### Molécules administrées per os

Lors du coma aux barbituriques, on peut observer des nécroses aux points de pression. Des nécroses cutanées ont été rapportées avec le méthotrexate (Fig. 11) [64].

Des artériopathies iatrogènes et toxiques peuvent être responsables de phénomènes de Raynaud sévères pouvant conduire à des troubles trophiques des extrémités. L'ergotisme, entraînant un vasospasme, peut être induit par le tartrate d'ergotamine, surtout en cas d'association, contre-indiquée, avec des macrolides. Citons, parmi les autres molécules pouvant induire un vasospasme, les bêtabloqueurs, la bléomycine [65].

#### Molécules administrées en injection sous-cutanée

Des nécroses ont été rapportées rarement aux points d'injection sous-cutanée d'aminosides [66]. Des cas ont été rapportés, rarement également, avec l'interféron, aussi bien l'interféron alpha (in [67]) que l'interféron alpha 2b pégylé [67]. Les nécroses sont localisées aux points d'injection. Elles se développent quelle que soit la dose d'interféron, dans un délai de traitement compris entre 5 semaines et 1 an. Le mécanisme pathogénique est mal connu. L'anatomopathologie peut noter des microthrombi (inconstants) et une importante inflammation cutanée [67]. Il est possible de poursuivre le traitement en faisant les injections à des sites différents, mais parfois la réaction nécrotique se poursuit, nécessitant l'arrêt du traitement [67]. Des cas



d'embolia cutis medicamentosa (syndrome de Nicolau, nécrose livedoïde) ont été rapportés après injection accidentelle en intra-artériolaire (in [67]), mettant en avant la nécessité d'une injection rigoureusement sous-cutanée. Un cas a été rapporté en association à une résistance à la protéine C activée [68].

### Molécules administrées par voie intraveineuse

Une observation de nécrose cutanée après injection de buprénorphine déconditionnée a été rapportée [69]. Des molécules peuvent entraîner des nécroses cutanées sans qu'elles soient extravasées : c'est le cas avec la vasopressine ou ses analogues lors de prescription au cours d'hémorragies digestives [70, 71]. Des nécroses cutanées ont été rapportées lors de l'extravasation de molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse.

### Molécules administrées par voie intramusculaire

Des cas de nécrose cutanée ont été rapportés après injections intramusculaires mal effectuées (en fait injection par voie sous-cutanée) d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [72].

Le syndrome de Nicolau est la conséquence immédiate d'une injection d'une substance médicamenteuse insoluble dans un vaisseau, entraînant une thrombose ou un spasme, et aboutissant à une ischémie [73]. Historiquement rapporté après injection de sels de bismuth en suspension huileuse, puis après injections de suspension de pénicilline retard, il a été récemment décrit après injections d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [74]. Il est impératif de s'assurer par une aspiration du fait que l'injection n'est pas faite dans un vaisseau avant toute injection intramusculaire. Le tableau clinique associe une douleur vive, qui peut être syncopale, qui survient dès la fin de l'injection, et l'apparition d'un livedo cyanique sur lequel une nécrose peut se développer. Trois cas après infiltration de corticoïdes ont été rapportés [75], ainsi qu'un cas postvaccinal [76].

## Piqûres et morsures

La piqûre de certains animaux aquatiques (raie venimeuse, silures, vives) peut entraîner une nécrose cutanée succédant à un œdème inflammatoire [77].

L'envenimation par les piqûres de Viperidae entraîne une nécrose humide qui diffuse rapidement en surface et en profondeur [78]. Les piqûres de scorpion peuvent entraîner une nécrose cutanée succédant à l'œdème locorégional.

## ■ Nécroses dues à des agressions physiques externes

### Brûlures

Les nécroses caractérisent les brûlures du deuxième degré profond et du troisième degré. Rappelons les mesures qu'il est urgent de mettre en application le plus rapidement possible afin de limiter l'étendue des nécroses : eau froide en cas de brûlure thermique, gluconate de calcium en cas de brûlure par acide fluorhydrique [79], antidote en cas de brûlure par une solution chimique, acide ou basique, ou à défaut irrigation continue par de l'eau du robinet pendant 10 minutes.

### Radiodermites

Les rayonnements ionisants détruisent les tissus. Les radiodermites aiguës entraînent un érythème suivi de phlyctènes. L'apparition de nécroses aiguës traduit toujours un surdosage.

Les radiodermites chroniques apparaissent tardivement, plusieurs années après l'irradiation. Elles s'expriment principalement par un aspect poikilodermique, associant sclérose, télangiectasies, troubles de la pigmentation (hyper- et hypopigmentation). Des nécroses sans tendance à la cicatrisation peuvent se développer, notamment sur des zones proches des plans osseux (cuir chevelu, région sacrée). Une cancérisation de la radiodermite (carcinomes principalement) doit être évoquée et une biopsie de la zone nécrotique pratiquée au moindre

doute. Des radiodermes chroniques ont récemment été rapportées dans les suites de procédures prolongées de coronaroplastie ou de radiologie interventionnelle.

Le traitement des nécroses sur radiodermite chronique repose sur la chirurgie, souvent difficile (excision-greffe, avec intérêt parfois de l'expansion cutanée).

## Gelures

La gelure est la conséquence de l'action directe du froid au cours d'une exposition plus ou moins longue à une température inférieure à 0 °C. Le froid induit une vasoconstriction artérielle et veineuse avec fermeture des sphincters précapillaires et ouverture des anastomoses artérioveineuses avec détournement sanguin. Les lésions passent par plusieurs stades évolutifs : aspect froid et livide initial, peu douloureux en raison d'une anesthésie associée, puis au cours de la phase de réchauffement œdème, phlyctènes hémorragiques, et enfin nécrose. Une gangrène sèche peut se développer plus tardivement. L'intérêt de la scintigraphie osseuse a été proposé, aboutissant avec l'étendue des lésions à une classification pronostique orientant la prise en charge et notamment la nécessité d'une amputation [80]. Des facteurs d'aggravation sont connus : humidité ; vêtements constrictifs ; hypoxie ; insuffisance vasculaire ; tabagisme ; contact avec le métal froid. L'application de corps gras sur la peau est un facteur d'aggravation des gelures. Le traitement à mettre en œuvre le plus rapidement est le réchauffement dans de l'eau à 38 °C additionnée d'un antiseptique doux, associé à un analgésique puissant. L'association aspirine-buflomédil ou l'iloprost sont proposés pour les stades avancés [81]. La ponction-excision des phlyctènes peut être utile, surtout si elles sont volumineuses et constrictives. Les amputations, lorsqu'elles s'imposent, doivent être effectuées une fois le sillon entre tissus sains et nécrosés bien délimité (entre le trentième et le quarante-cinquième jour).

## Escarres

L'escarre est une nécrose des téguments plus ou moins profonde dans la pathogénie de laquelle interviennent des facteurs extrinsèques (pression prolongée sur les tissus mous situés entre un plan osseux et un plan d'appui) et des facteurs intrinsèques aggravants (âge, état nutritionnel, diabète, troubles neurologiques).

La nécrose, apparaissant sous forme de plaque noire et sèche, peut toucher le derme, puis le tissu sous-cutané, puis le fascia musculaire sous-jacent, puis le muscle dans les formes les plus avancées. Après élimination de cette nécrose, l'escarre apparaît sous forme d'une ulcération creusante plus ou moins étendue, plus ou moins profonde, souvent siège de dépôts fibrineux ou d'une suppuration se manifestant sous forme d'un enduit jaunâtre ou verdâtre.

Le traitement préventif est essentiel. La prise en charge de l'escarre constituée est complexe, médicale (pansements : polymères absorbants, hydrocolloïdes, pansements alginates, pansements au charbon ; prise en charge de la douleur) et chirurgicale (lambeaux de couverture après excision des tissus nécrosés).

## Pathomimie

Elle doit être évoquée face à une ou des nécroses cutanées apparaissant en dehors de tout contexte pathologique, surtout si elles siègent sur des zones accessibles et qu'elles ont des bords irréguliers, en carte de géographie. Une cicatrisation rapide s'observe sous occlusion.

## ■ Causes diverses

### Nécrose sous-cutanée du nouveau-né [82]

Ce tableau rare ne comporte en fait pas de nécrose cutanée au sens strict du terme. Les lésions apparaissent sous formes de nodules ou de placards sous-cutanés violacés, symétriques,



**Figure 12.** Lymphome cutané avec nécrose.

touchant les joues, les épaules, le dos, les fesses, les cuisses. Les lésions se développent au cours du premier ou deuxième mois de vie et régressent en plusieurs semaines, voire en plusieurs mois. La pathogénie est obscure, faisant intervenir selon les cas des phénomènes hétérogènes aboutissant à une cristallisation et à une destruction des adipocytes, associée à une inflammation granulomateuse. Des problèmes périnataux peuvent préexister : asphyxie, hypothermie, placenta praevia, aspiration méconiale [83]. Le tableau peut se compliquer d'une hypercalcémie sévère [84], parfois fatale, d'une hyperlipidémie et d'une thrombopénie. La régression spontanée des lésions cutanées est observée dans la plupart des cas, laissant parfois persister une lipoatrophie résiduelle. Au plan microscopique, on note une panniculite lobulaire, associée à un infiltrat polymorphe granulomateux (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules géantes) et à des foyers de calcification. Le traitement implique la prise en charge adaptée d'une hypercalcémie associée. Le traitement par corticoïdes peut être indiqué dans les formes sévères [85].

## Nécroses cutanées au cours de l'évolution de dermatoses

Des nécroses cutanées peuvent compliquer ou s'associer à des dermatoses dont l'expression classique n'est pas nécrotique.

Au cours de la dermatomyosite, la survenue de nécroses cutanées est actuellement reconnue comme un facteur devant faire rechercher une dermatomyosite paranéoplasique [86, 87]. Dans une étude portant sur 26 cas, la nécrose cutanée était, en analyse multivariée, le seul élément restant significativement associé à l'existence d'un cancer.

Des lymphomes cutanés peuvent présenter des zones de nécrose (Fig. 12).

## ■ Nécroses digitales isolées

En fonction de l'étiologie et de la rapidité de développement, l'aspect clinique et l'extension des lésions sont variables : atteinte aiguë ou progressive ; atteinte plus ou moins diffuse.

Le doigt passe par plusieurs stades pathologiques : cyanose ; aspect noirâtre nécrotique ; ulcération succédant à la nécrose. Les nécroses s'accompagnent d'une douleur intense.

Les étiologies sont variées et rendent compte de tableaux plus ou moins évocateurs. Les étiologies rejoignent celles des

nécroses cutanées développées dans cet article (artériopathies, connectivites, vasculites, hyperviscosité sanguine, embolies).

Nous développerons particulièrement deux étiologies : les nécroses digitales isolées paranéoplasiques et les nécroses digitales isolées d'origine médicamenteuse ou toxique.

## Nécroses digitales isolées paranéoplasiques

Le tableau de nécrose digitale isolée paranéoplasique a été bien décrit à propos d'une revue de la littérature récente [88]. Les nécroses touchent principalement les doigts, beaucoup plus rarement les orteils. Un syndrome de Raynaud ou une acrocyanose peuvent précéder les nécroses digitales. Les cancers les plus fréquemment associés sont des adénocarcinomes (poumon, ovaire). Des hémopathies, des carcinomes épidermoïdes ou anaplasiques ont été rapportés plus rarement. Les cancers étaient à un stade avancé dans la plupart des cas. La nécrose digitale a précédé la découverte du cancer dans 44 % des cas. Le mécanisme pathogénique est mal connu : substance vasoconstrictive sécrétée par la tumeur ; mécanisme thromboembolique ; compression du plexus cervical par la tumeur ; mécanismes immunologiques (cryoglobulines, vasculites). À titre symptomatique, la prostacycline atténue les symptômes. Une régression de la nécrose digitale isolée a été observée dans un cas sur deux après traitement du cancer.

## Nécroses digitales isolées d'origine médicamenteuse ou toxique

Certaines molécules médicamenteuses ou toxiques peuvent entraîner, par un mécanisme de vasoconstriction, une nécrose digitale isolée : bêtabloquants ; dérivés de l'ergot de seigle (contre-indication de l'association avec des macrolides) ; chimiothérapies (bléomycine, vincristine) ; tétrahydrocannabinol (cf. artériopathie au cannabis). Des artériopathies distales ont été rapportées chez des consommateurs de cocaïne [89]. Citons les nécroses digitales isolées succédant à une injection intralésionnelle de bléomycine pour le traitement des verrues [90] et les nécroses digitales consécutives à des injections accidentelles ou volontaires de produits vasoconstricteurs (anesthésie, toxicomanes).



## ■ Références

- [1] Handin RI. Anomalies de coagulation et thrombose. In: *Médecine interne*. Paris: Arnette Blackwell; 1995. p. 1804-10.
- [2] Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**:333-40.
- [3] Hautekeete ML, Berneman ZN, Bieger R, Stevens WJ, Bridts C, Buysens N, et al. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis. *Arch Intern Med* 1986;**146**:497-9.
- [4] Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis Jr. RB. Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987;**317**:571-2.
- [5] Lerclerc T, Noizet O, Dorkenoo A, Cremer R, Leteurtre S, Sadik A, et al. Purpura fulminans. *Reanimation* 2002;**11**:222-30.
- [6] Arevalo JM, Lorente JA, Fonseca R. Surgical treatment of extensive skin necrosis secondary to purpura fulminans in a patient with meningococcal sepsis. *Burns* 1998;**24**:272-4.
- [7] Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:1019-27.
- [8] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004--a review. *Autoimmun Rev* 2005;**4**:48-54.
- [9] Jou IM, Liu MF, Chao SC. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996;**15**:394-8.
- [10] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1309-11.
- [11] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;**332**:993-7.



- [12] Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;**114**:419-26.
- [13] Gladson CL, Groncy P, Griffin JH. Coumarin necrosis, neonatal purpura fulminans, and protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1987;**123**:1701a-1706a.
- [14] Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;**314**:1298-304.
- [15] Pipe SW, Schmaier AH, Nichols WC, Ginsburg D, Bozynski ME, Castle VP. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr* 1996;**128**:706-9.
- [16] Hanano M, Takahashi H, Itoh M, Shibata A. Coexistence of congenital afibrinogenemia and protein C deficiency in a patient. *Am J Hematol* 1992;**41**:57-60.
- [17] Cackovic M, Chung C, Bolton LL, Kerstein MD. Leg ulceration in the sickle cell patient. *J Am Coll Surg* 1998;**187**:307-9.
- [18] Itin PH, Winkelmann RK. Cutaneous manifestations in patients with essential thrombocythemia. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:59-63.
- [19] Rietschel RL, Lewis CW, Simmons RA, Phylly RL. Skin lesions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Dermatol* 1978;**114**:560-3.
- [20] Stone MS, Piette WW, Davey WP. Cutaneous necrosis at sites of transfusion: cold agglutinin disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19**:356-7.
- [21] Hairston BR, Davis MD, Gibson LE, Drage LA. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2003;**139**:987-90.
- [22] Hsiao GH, Chiu HC. Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996;**132**:749-51.
- [23] Purvis RS, Beightler EL, Diven DG, Sanchez RL, Tying SK. Strongyloides hyperinfection presenting with petechiae and purpura. *Int J Dermatol* 1992;**31**:169-71.
- [24] Abdullah AN, Keczek K, Wyatt EH. Skin necrosis in giant cell (temporal) arteritis: report of three cases. *Br J Dermatol* 1989;**120**:843-6.
- [25] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1122-8.
- [26] Guillemin L, Fechner J, Godeau P, Bletty O, Wechsler B, Herremans G, et al. Periarthrite noueuse : étude clinique et thérapeutique de 126 patients étudiés en 23 ans. *Ann Med Interne (Paris)* 1985;**136**:6-12.
- [27] Lhote F, Cohen P, Genereau T, Gayraud M, Guillemin L. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;**147**:165-77.
- [28] Doutré M, Barete S, Ly S, Francès C. Vasculites cutanées et cutanéosystémiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 98-563-A-10, 2004.
- [29] Lazareth I, Priollet P. Necrotic angiodermatitis: treatment by early cutaneous grafts. *Ann Dermatol Venereol* 1995;**122**:575-8.
- [30] Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990;**335**:555-7.
- [31] Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, et al. Cannabis arteritis revisited--ten new case reports. *Angiology* 2001;**52**:1-5.
- [32] Cazalets C, Laurat E, Cador B, Jan F, Rolland Y, Jegou P, et al. Artériopathies du cannabis : quatre nouveaux cas. *Rev Med Interne* 2003;**24**:127-30.
- [33] Winkelmann RK, Keating Jr. FR. Cutaneous vascular calcification, gangrene and hyperparathyroidism. *Br J Dermatol* 1970;**83**:263-8.
- [34] Cockerell CJ, Dolan ET. Widespread cutaneous and systemic calcification (calciophylaxis) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and renal disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:559-62.
- [35] Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurlimann A, von Weizsacker F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciophylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:954-62.
- [36] Edwards RB, Jaffe W, Arrowsmith J, Henderson HP. Calciophylaxis: a rare limb and life threatening cause of ischaemic skin necrosis and ulceration. *Br J Plast Surg* 2000;**53**:253-5.
- [37] Mastruserio DN, Nguyen EQ, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini AE. Calciophylaxis associated with metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:295-8.
- [38] Dahl PR, Winkelmann RK, Connolly SM. The vascular calcification-cutaneous necrosis syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:53-8.
- [39] Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciophylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;**3**:588-97.
- [40] Somach SC, Davis BR, Paras FA, Petrelli M, Behmer ME. Fatal cutaneous necrosis mimicking calciophylaxis in a patient with type 1 primary hyperoxaluria. *Arch Dermatol* 1995;**131**:821-3.
- [41] Marconi V, Mofid MZ, McCall C, Eckman I, Nousari HC. Primary hyperoxaluria: report of a patient with livedo reticularis and digital infarcts. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:S16-S18.
- [42] Cosserat J, Bletty O, Frances C, Wechsler B, Piette JC, Kieffer E, et al. Multiple cholesterol embolism mimicking periarteritis nodosa. *Presse Med* 1992;**21**:557-64.
- [43] Bletty O, Frances C, Kieffer E, Godeau P. Les embolies de cholestérol. *Rev Prat* 1986;**36**:1301-8.
- [44] Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987;**38**:769-84.
- [45] Roussy P, Perel Y, Longy M, Bouchez P, Le Bras M, Moretti G. Pseudopériarthrite noueuse corticostensible. Rechercher les embolies de cholestérol et l'anévrysme de l'aorte. *Presse Med* 1983;**12**:1779.
- [46] Le Cam MT, Dutreque M. Myxome atrial : manifestations cutanées. *Ann Dermatol Venereol* 1999;**126**:32-4.
- [47] Letranchant L, Ruivard M, Dauphin C, Chanut V, Philippe P. Endocardites non infectieuses : étude rétrospective (6 cas). *Rev Med Interne* 2005;**26**:189-95.
- [48] Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Ann Dermatol Venereol* 2000;**127**:336-40.
- [49] Chosidow O, Saiag P, Pinquier L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Non steroidal anti-inflammatory drugs in cellulitis: a cautionary note. *Arch Dermatol* 1991;**127**:1845-6.
- [50] Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu D, Gueorguieva E, Jazaerli N, Radier C, et al. MR imaging in acute infectious cellulitis. *Radiology* 1994;**192**:493-6.
- [51] Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1984;**11**:781-7.
- [52] Becherel PA, Chosidow O, Berger E, Martin S, Khayat D, Herson S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of severe ecthyma gangrenosum related to myelodysplastic syndrome. *Arch Dermatol* 1995;**131**:892-4.
- [53] Puzenat E, Chirouze C, Khayat N, Aubin F, Estavoyer JM, Humbert P, et al. Ecthyma gangrenosum avec septicémie à *Pseudomonas stutzeri* s'accompagnant d'une vascularite systémique. *Rev Med Interne* 2004;**25**:315-8.
- [54] Dieng MT, Niang SO, Ly F, Bathily T, Ndiaye B. Dermohypodermite nécrosante à *Vibrio vulnificus*. *Ann Dermatol Venereol* 2001;**128**:653-5.
- [55] Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;**87**:266-72.
- [56] Rose VL, Kwaan HC, Williamson K, Hoppensteadt D, Walenga J, Fareed J. Protein C antigen deficiency and warfarin necrosis. *Am J Clin Pathol* 1986;**86**:653-5.
- [57] Gailani D, Reese Jr. EP. Anticoagulant-induced skin necrosis in a patient with hereditary deficiency of protein S. *Am J Hematol* 1999;**60**:231-6.
- [58] De Maistre E, Lecompte T. Effets indésirables des traitements anticoagulants en dehors des hémorragies. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002;**51**:1a-5a.
- [59] Ananthasubramanian K, Shurafa M, Prasad A. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;**42**:247-60.
- [60] Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Catteau B, Piette F, Bergeond H. Nécroses cutanées à l'enoxaparine localisées sur des zones de dystrophie insulinaire. *Ann Dermatol Venereol* 1997;**124**:397-400.
- [61] Denton MD, Mauiyyedi S, Bazari H. Heparin-induced skin necrosis in a patient with end-stage renal failure and functional protein S deficiency. *Am J Nephrol* 2001;**21**:289-93.
- [62] Gibson GE, Gibson LE, Drage LA, Garrett CR, Gertz MA. Skin necrosis secondary to low-molecular weight heparin in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:855-9.
- [63] Burgess JK, Lindeman R, Chesterman CN, Chong BH. Single amino acid mutation of Fc gamma receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;**91**:761-6.
- [64] Reynolds NJ, Jones SK, Crossley J, Harman RR. Methotrexate induced skin necrosis: a drug interaction with amiodarone? *BMJ* 1989;**299**:980-1.



- [65] Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;**95**:288-92.
- [66] Grob JJ, Mege JL, Follana J, Legre R, Andrac L, Bonerandi JJ. Skin necrosis after injection of aminosides. Arthus reaction, local toxicity, thrombotic process or pathergy? *Dermatologica* 1990;**180**:258-62.
- [67] Dalmau J, Pimentel CL, Puig L, Peramiqul L, Roe E, Alomar A. Cutaneous necrosis after injection of polyethylene glycol-modified interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:62-6.
- [68] Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P, et al. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée : rapport d'un cas. *Rev Med Interne* 2000;**21**:791-4.
- [69] Feeney GF, Fairweather P. Groin tissue necrosis requiring skin graft following parenteral abuse of buprenorphine tablets. *Drug Alcohol Rev* 2003;**22**:359-61.
- [70] Korenberg RJ, Landau-Price D, Penneys NS. Vasopressin-induced bullous disease and cutaneous necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:393-8.
- [71] Lin RY, Du SL, Yeh HS, Wang WM. Vasopressin-induced amber-like skin necrosis. *Dermatology* 1997;**195**:271-3.
- [72] McGee AM, Davison PM. Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Br J Anaesth* 2002;**88**:139-40.
- [73] Corazza M, Capozzi O, Virgili A. Five cases of livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome) due to bismuth salts and various other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;**15**:585-8.
- [74] Kohler LD, Schwedler S, Worret WI. Embolia cutis medicamentosa. *Int J Dermatol* 1997;**36**:197.
- [75] Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine* 2003;**70**:390-2.
- [76] Nagore E, Torrelo A, Gonzalez-Mediero I, Zambrano A. Livedoid skin necrosis (Nicolau syndrome) due to triple vaccine (DTP) injection. *Br J Dermatol* 1997;**137**:1030-1.
- [77] Geistdoerfer P, Goyffon M. Animaux aquatiques dangereux. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Toxicologie – Pathologie professionnelle, 16-078-C-10, 2004.
- [78] Chippaux JP. Morsures et envenimations ophidiennes. *Rev Fr Lab* 2002 (n°342).
- [79] Saada V, Patarin M, Sans S, Saiag P. Cutaneous necrosis caused by hydrofluoric acid. *Ann Dermatol Venereol* 1995;**122**:512-3.
- [80] Cauchy E, Chetaille E, Marchand V, Marsigny B. Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a proposed new classification scheme. *Wild Environ Med* 2001;**12**:248-55.
- [81] Cauchy E, Foray J. Gelures. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-033-F-10, 2005.
- [82] Schulzke S, Buchner S, Fahnenstich H. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Swiss Med Wkly* 2005;**135**:122-3.
- [83] Wiadrowski TP, Marshman G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia. *Australas J Dermatol* 2001;**42**:207-10.
- [84] Fernandez-Lopez E, Garcia-Dorado J, de Unamuno P, Heras I, Santos-Borbujo J, Armijo M. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and idiopathic hypercalcemia. *Dermatologica* 1990;**180**:250-4.
- [85] Dudink J, Walther FJ, Beekman RP. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: hypercalcaemia with hepatic and atrial myocardial calcification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;**88**:343-5.
- [86] Chandesris MO, Durand JM, Gamby T, Saadallah-Bouchemot N, Jean R, Figarella-Branger D, et al. Dermatomyosite avec nécroses cutanées révélatrice d'un cancer de la trompe utérine. *Rev Med Interne* 2005;**26**:508-10.
- [87] Burnouf M, Mahe E, Verpillat P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, et al. Les nécroses cutanées dans les dermatomyosites de l'adulte sont prédictives de l'association à une néoplasie. *Ann Dermatol Venereol* 2003;**130**:313-6.
- [88] Poszepczynska-Guigne E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:47-52.
- [89] Kumar PD, Smith HR. Cocaine-related vasculitis causing upper-limb peripheral vascular disease. *Ann Intern Med* 2000;**133**:923-4.
- [90] Marie I, Belizna C, Levesque H. Digital necrosis related to intralesional bleomycin. *Eur J Intern Med* 2005;**16**:620.

P. Berbis, Professeur des Universités-Praticien hospitalier (philippe.berbis@ap-hm.fr).  
Service de dermatologie, Hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille (France).

Toute référence à cet article doit porter la mention : Berbis P. Nécroses cutanées. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-565-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Purpuras

P. Berbis

Le purpura traduit une extravasation des hématies au sein du derme. L'aspect du purpura est un élément d'orientation diagnostique : purpura pétéchial ou ecchymotique, purpura infiltré, purpura nécrotique. Les purpuras thrombopéniques sont fréquents et se manifestent par un purpura pétéchial ou ecchymotique. Les thrombopénies périphériques (myélogramme normal) relèvent de causes infectieuses (virales ou bactériennes), médicamenteuses, auto-immunes, ou sont idiopathiques (purpura thrombopénique idiopathique). Elles peuvent s'intégrer dans des tableaux graves de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de purpura fulminans. Les purpuras thrombopéniques d'origine médullaire, par insuffisance de production, relèvent de diverses causes, constitutionnelles ou acquises. Les purpuras thrombopathiques sont plus rares. Une fragilité vasculaire peut entraîner un purpura ecchymotique au moindre traumatisme (purpura de Bateman de la peau sénescence, scorbut, corticothérapie au long cours). Les purpuras nécrotiques, associés généralement à un livedo inflammatoire et à des nécroses cutanées, doivent faire rechercher une pathologie thrombotique (thromboses d'origine plaquettaire, intolérance à l'héparine, syndromes myéloprolifératifs, pathologies thrombophiliques, thrombi d'origine infectieuse) ou embolique (embolies graisseuses, de cristaux de cholestérol, myxome). Les purpuras infiltrés doivent faire pratiquer une biopsie cutanée à la recherche d'une vasculite. Les purpuras pigmentés constituent des entités anatomocliniques individualisées, d'évolution bénigne mais chronique, et d'étiologie indéterminée. Certaines dermatoses peuvent comporter, dans leur expression, une composante purpurique (urticaire, toxidermies, érysipèle, parapsoriasis). Certains tableaux s'individualisent enfin par leur topographie (purpura papuleux en gants et chaussettes) ou par leur contexte (syndrome de Gardner et Diamond). Les formes de l'enfant comportent des entités individualisées : purpura fulminans néonatal (traduisant un déficit en protéine S ou en protéine C), purpura rhumatoïde, œdème aigu hémorragique du nourrisson.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Purpura ; Thrombopénie ; Vasculite ; Capillarite purpurique et pigmentogène ; Purpura fulminans ; Purpura nécrotique

## Plan

■ Définition	1	■ Purpuras chez l'enfant	8
■ Purpuras dus à des anomalies de la coagulation	2	Purpura au cours de la période néonatale	8
Purpuras thrombopéniques	2	Purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein)	8
Purpuras thrombopathiques	4	Œdème aigu hémorragique	10
■ Purpuras vasculaires	4	■ Conclusion	10
Purpuras vasculaires sans altération de la paroi vasculaire	4		
Purpuras nécrotiques ou thrombotiques	5		
Vasculites	6		
■ Formes particulières de purpuras	7		
Purpuras d'origine traumatique	7		
Syndrome de Gardner et Diamond	7		
Purpura hyperglobulinémique	7		
Épaule sénile hémorragique	7		
Purpura papuleux en gants et chaussettes	7		
Expression purpurique de certaines dermatoses	8		

## ■ Définition

Le purpura peut être défini comme une hémorragie visible dans la peau ou dans les muqueuses. Il exprime l'extravasation des hématies hors des capillaires au niveau dermique.

L'aspect le plus caractéristique est la pétéchie, macule de couleur violacée, ne disparaissant pas à la vitropression, ce qui la différencie de l'érythème. L'évolution est dyschromique, pigmentaire, plus ou moins durable. Les lésions récentes ont un aspect violacé, les plus anciennes une couleur jaune vert, ou brune, en fonction des stades de dégradation de l'hémoglobine. Il peut y avoir la coexistence d'éléments d'âges différents, en fonction des poussées successives.



**Figure 1.** Purpura pétéchial.



**Figure 2.** Purpura nécrotique.

Au niveau des muqueuses, la sévérité du purpura se traduit par des bulles hémorragiques.

En fonction de la taille et de l'aspect, on distingue plusieurs types de purpura :

- le *purpura non palpable* est pétéchial (inférieur à 4 mm) (Fig. 1), maculeux (4 mm-1 cm) ou ecchymotique (supérieur à 1 cm – évolution suivant les teintes de la biligénèse) ;
- le *purpura infiltré ou palpable*, de taille variable, peut être associé selon le profil évolutif et l'étiologie à un érythème (qui le précède), une papule, de la nécrose, un aspect vésiculeux ou bulleux ;
- le *purpura nécrotique* (Fig. 2) est fréquemment associé à un livedo. Il est lié en règle à une occlusion partielle du réseau vasculaire profond. Il présente parfois un aspect serpentin qui suit le trajet vasculaire.

La *vibice* est une strie linéaire qui s'observe surtout aux plis.

La découverte d'un purpura doit faire rechercher en premier lieu une anomalie de la coagulation sanguine, principalement d'origine plaquettaire, ou une pathologie de la paroi vasculaire. D'autres tableaux anatomocliniques sont moins bien caractérisés au plan pathogénique et seront traités dans un chapitre spécifique (purpuras d'origine traumatique, purpura hyperglobulinémique de Waldenström, épaule sénile hémorragique, purpura papuleux en gants et chaussettes). Les formes de l'enfant partagent la plupart des étiologies des formes de l'adulte mais comportent certaines entités qui méritent d'être individualisées.

Il faut enfin indiquer que, dans diverses affections, le purpura peut être multifactoriel. Ainsi, au cours du lupus érythémateux,

le purpura peut être la conséquence d'une thrombopénie ou d'une vasculite. Au cours d'une affection bactérienne, il peut relever d'une vasculite ou d'une coagulation intravasculaire disséminée.

## ■ Purpuras dus à des anomalies de la coagulation

Le purpura est le plus souvent consécutif à des anomalies des plaquettes. Les autres troubles de la coagulation s'expriment davantage par des hémorragies viscérales ou intra-articulaires.

### Purpuras thrombopéniques <sup>[1]</sup>

Le purpura se manifeste en général lorsque les plaquettes sont inférieures à  $30\,000/\text{mm}^3$  (ce chiffre peut être plus élevé s'il existe des anomalies de la microcirculation). Il est parfois associé à des hémorragies muqueuses et viscérales (en général quand les plaquettes sont inférieures à  $10\,000/\text{mm}^3$ ). Il apparaît diffus, maculeux, pétéchial ou ecchymotique, non palpable.

Il est important, devant tout purpura thrombopénique, de faire pratiquer un fond d'œil en urgence (à la recherche d'hémorragies rétinienne qui peuvent précéder une hémorragie méningée). Le myélogramme permet de différencier les thrombopénies par destruction, séquestration ou consommation excessives (dites « périphériques » : myélogramme normal) et celles par insuffisance de production médullaire.

### Purpura thrombopéniques périphériques

#### Mécanismes immunologiques

**Causes infectieuses. Virales.** Un purpura thrombopénique peut s'observer au cours d'épisodes infectieux viraux divers : infections rhinopharyngées aiguës, grippe, mononucléose infectieuse, varicelle, rougeole, infection par le cytomégalovirus (CMV), virus des hépatites virales, oreillons, virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) (le tableau est proche de celui d'un purpura thrombopénique idiopathique chronique <sup>[2]</sup> [cf. infra]).

Le purpura s'installe en règle rapidement.

**Bactériennes.** Le mécanisme est complexe, s'intégrant volontiers dans un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), dans un contexte septicémique. L'aspect est celui d'un purpura pétéchial mais aussi nécrotique et réticulé (cf. infra).

**Causes médicamenteuses.** <sup>[3]</sup> Les molécules les plus fréquemment impliquées dans des thrombopénies par un mécanisme immunoallergique sont indiquées dans le **Tableau 1** (liste non exhaustive). La première prise du médicament sensibilisant peut être récente ou elle peut dater de plusieurs années. Le tableau clinique s'exprime par la survenue brutale du purpura, précédé d'un malaise avec frissons. La guérison s'observe en 5 à 10 jours après l'arrêt de la prise médicamenteuse.

L'héparine peut entraîner, dans 5 à 10 % des cas, une thrombopénie précoce (24 heures) ou plus tardive (5<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour), plus sévère, pouvant s'accompagner de thromboses graves. Une thrombopénie doit ainsi être recherchée systématiquement chez les patients sous héparine et sa constatation impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement. Le mécanisme supposé est immunologique (anticorps antiplaquettes favorisant l'agrégation et la formation de thrombi plaquettaires).

**Pathologies auto-immunes.** Un purpura par thrombopénie auto-immune peut s'observer au cours du lupus systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren, de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie.

**Causes diverses.** Un purpura thrombopénique peut se rencontrer au cours des dysthyroïdies, des greffes de moelle, des hémopathies lymphoïdes (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), de la sarcoidose, de la périartérite noueuse. Citons le purpura thrombopénique par allo-immunisation (incompatibilité plaquettaire fœtomaternelle et purpura post-transfusionnel).

Le purpura post-transfusionnel résulte d'une allo-immunisation qui s'observe le plus souvent chez des femmes multipares ou chez des polytransfusés de groupe plaquettaire HP1Ab ayant



**Tableau 1.**

Principaux médicaments pouvant entraîner une thrombopénie (liste non exhaustive).

#### Par mécanisme immunoallergique

aspirine  
céphalosporines  
chlorpromazine  
digitoxine  
glycopeptides  
héparine  
hydantoïnes  
isoniazide  
méprobamate  
pénicillamine  
pénicilline  
phénothiazine  
phénylbutazone  
quinine  
quinidine  
rifampicine  
sels d'or  
sulfamides

#### Par cytotoxicité directe

diurétiques thiazidiques  
phénylbutazone

reçu des plaquettes d'un sujet exprimant HPA1a. [4] La thrombopénie s'installe en 1 semaine et persiste 20 à 50 jours. [1]

**Purpura thrombopénique idiopathique.** [5-7] Une origine auto-immune est fortement suspectée (IgG dirigées contre les plaquettes). Il s'agit du désordre hématologique le plus fréquent chez l'enfant (pic de fréquence entre 2 et 4 ans avec une répartition égale entre garçons et filles). On distingue les purpura thrombopéniques idiopathiques (PTI) aigus (guérison en moins de 6 mois) et les PTI chroniques (thrombopénie persistant plus de 6 mois).

Le PTI aigu s'exprime par un purpura pétéchial cutané, isolé, d'apparition rapide, voire brutale. Un épisode infectieux du tractus respiratoire supérieur est fréquemment noté dans les jours précédents. Les hémorragies muqueuses sont rares. L'état général est conservé et l'examen est normal par ailleurs. La réalisation d'un fond d'œil est impérative afin de dépister des hémorragies rétinienues.

Le PTI chronique a un début plus insidieux et le risque hémorragique est significativement supérieur.

Au plan biologique, la thrombopénie est en règle isolée. Le myélogramme montre une moelle de richesse normale avec un nombre augmenté de mégacaryocytes. La mise en évidence des autoanticorps antiplaquettaires est difficile (technique *enzyme linked immunosorbent assay* [Elisa], anticorps monoclonaux (*monoclonal antibody immobilization platelet antigen* [MAIPA])).

La prise en charge du PTI aigu varie en fonction du taux de plaquettes, de la présence ou non d'hémorragies patentes et du fond d'œil. Elle peut aller de la simple surveillance à la corticothérapie générale jusqu'aux immunoglobulines intraveineuses. [1, 6, 7]

La prise en charge des PTI chroniques impose un bilan sérologique viral (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], cytomégalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [EBV]), un bilan à la recherche d'autres pathologies auto-immunes, ainsi que la recherche d'un déficit immunitaire. Le traitement repose sur la corticothérapie, voire les immunoglobulines intraveineuses. [5] Dans les formes sévères et résistantes, une splénectomie peut être discutée.

#### Mécanismes non immunologiques

Les causes les plus fréquentes entraînent un purpura par excès de consommation, de destruction ou de séquestration des plaquettes.

**Coagulation intravasculaire disséminée.** Le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est évoqué face à un purpura ecchymotique et nécrotique en grandes nappes, associé à un syndrome hémorragique et confirmé par une biologie associant thrombopénie, diminution du taux de fibrinogène, diminution des facteurs II, V, VII, élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et D-dimères.

Les principales causes de CIVD aiguës sont présentées ci-dessous.

### “ Point important

Principales causes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) aiguë.

Septicémies à Gram négatif.

Infections systémiques à levures.

Rickettsioses.

Leucémies aiguës.

Intoxications par les venins de serpent, par les produits carbonés.

Lésions tissulaires extensives.

Des formes moins aiguës peuvent s'observer dans des contextes néoplasiques ou dans le syndrome de Kasabach-Merritt qui associe un hémangiome de très grande taille et une thrombopénie généralement sévère à des phénomènes de CIVD au sein de l'angiome. [8] La thrombopénie se développe alors que l'angiome augmente rapidement de taille et devient inflammatoire.

**Purpura fulminans.** Ce tableau gravissime s'observe au cours d'états infectieux et associe CIVD et état de choc. [9] La thrombopénie serait liée à une activation généralisée des plaquettes qui s'agrègent au niveau des petits vaisseaux. Le purpura est de développement brutal, symétrique, acral avec une évolution centripète au niveau des fesses, des cuisses, mais pouvant toucher d'autres parties du corps. L'aspect est celui d'ecchymoses confluentes avec développement d'un aspect bulleux et nécrotique en surface. Ces placards sont indurés et douloureux. Les muqueuses sont rarement touchées. Il existe une profonde altération de l'état général, de la fièvre, une prostration. Les signes de gravité sont liés à ceux du choc septique et de la défaillance polyviscérale. L'anatomopathologie montre une occlusion des capillaires dermiques et des veinules par des thrombi. On note des hémorragies intradermiques, ainsi que des phénomènes de nécrose d'intensité variable. On note enfin un infiltrat inflammatoire modéré, périvasculaire.

Les germes les plus souvent responsables sont le méningocoque, le pneumocoque, [10] l'*Haemophilus influenzae*, mais le purpura fulminans peut également survenir au cours de la varicelle, de la rougeole, de la rubéole, de la scarlatine. Il a également été rapporté au cours d'infections à staphylocoque, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter*, *Candida*, [11] *Aspergillus*, *Rickettsia rickettsii*. Il s'agit de septicémies d'évolution rapide, dominées par le choc endotoxinique, entraînant rapidement une défaillance hémodynamique et polyviscérale. La mortalité liée au purpura fulminans est significative. La reconnaissance précoce d'un purpura nécrotique dans un contexte infectieux doit faire évoquer le diagnostic et conduire à une antibiothérapie urgente et à faire admettre le patient en unité des soins intensifs, la précocité de la mise en œuvre des mesures thérapeutiques conditionnant le pronostic.

Un déficit en protéine C favorise le risque de survenue d'un purpura fulminans. [12] Des déficits transitoires en protéine S et en protéine C ont été rapportés au cours de l'évolution du purpura fulminans. [13, 14]

La pathogénie du purpura fulminans est encore imparfaitement connue. L'hypothèse d'une production importante d'interleukine 1 et de *Tumor necrosis factor* par les kératinocytes

**Tableau 2.**

Causes de thrombopénie d'origine médullaire.

<b>Acquises</b>
Aplasies médullaires idiopathiques
Carences : folates, vitamine B <sub>12</sub> , fer
Insuffisance rénale
Dysthrombopoïèses
Envahissement médullaire néoplasique : leucémies, lymphomes, myélomes, cancers, histiocytoses malignes
Myélofibroses
Toxicité : alcool, virus (rougeole, rubéole, hépatite), médicaments (cytostatiques, anti-inflammatoires, sulfamides, thiazidiques, œstrogènes)
<b>Constitutionnelles (d'après Chastagner [1])</b>
<i>Transmission autosomale dominante</i>
Anomalie de May-Hegglin (avec plaquettes géantes et inclusions intracytoplasmiques dans les polynucléaires neutrophiles)
Thrombopénie familiale à plaquettes géantes
Thrombopénie familiale sans dysmorphie plaquettaire
<i>Transmission autosomale récessive</i>
Thrombopénie congénitale avec aplasie du radius
Syndrome de Bernard-Soulier
Anémie de Fanconi
Déficit en thrombopoïétine
Formes inclassées
<i>Transmission liée au sexe</i>
Syndrome de Wiskott-Aldrich (purpura, eczéma, infections bactériennes récidivantes, élévation des IgA, diminution des IgM, petit volume plaquettaire) [18]
Formes inclassées

IgA : immunoglobulines A ; IgM : immunoglobulines M.

et les cellules endothéliales a été évoquée. Ces cytokines induiraient des modifications procoagulantes et antifibrinolytiques au sein de l'endothélium vasculaire avec consommation de protéine C, de protéine S et d'antithrombine III. Les endotoxines activent la coagulation et stimulent la sécrétion de cytokines à action procoagulante.

Le traitement du purpura fulminans repose sur la prise en charge symptomatique du choc, le maintien des constantes vitales et le traitement de l'infection sous-jacente. Une héparinothérapie est indiquée.

**Purpuras thrombotiques thrombocytopéniques.** [15] Ils s'associent à une anémie hémolytique avec schizocytes, à une insuffisance rénale, à des troubles neurologiques, à une fièvre. Ils peuvent s'observer au cours de maladies auto-immunes, [16, 17] de pathologies infectieuses, néoplasiques, au cours de la prise de certains médicaments (chimiothérapie notamment), de la grossesse, des transplantations, des hypertension artérielles malignes. La thrombopénie serait liée à une activation généralisée des plaquettes qui s'aggrave au niveau des petits vaisseaux.

**Causes diverses.** Citons : les splénomégalies (séquestration plaquettaire), les prothèses cardiaques et la circulation extracorporelle (excès de destruction), les brûlures étendues (séquestration plaquettaire dans les tissus). Certains médicaments tels que les diurétiques thiazidiques et la phénylbutazone peuvent entraîner une thrombopénie par toxicité plaquettaire ou médullaire.

Des thrombopénies ont été rapportées chez des patients ayant reçu d'importantes quantités de sang au cours d'hémorragies sévères. Le mécanisme en est complexe : déperdition importante, dilution et défaut de compensation des mégacaryocytes.

### Purpuras thrombopéniques d'origine médullaire

Les données du myélogramme indiquent une moelle pauvre en mégacaryocytes ou comportant des mégacaryocytes anormaux. Les causes acquises sont plus fréquentes que les causes congénitales ou héréditaires (Tableau 2). [1, 18]

## Purpuras thrombopathiques

Ils sont plus rares que les purpuras thrombopéniques. Ils sont le plus souvent acquis : médicaments (aspirine, ticlopidine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), hémopathies, insuffisance rénale chronique, alcoolisme, dysglobulinémies. Les causes constitutionnelles sont rares (thrombasthénie de Glanzmann [19]) (déficit d'agrégabilité avec défaut des glycoprotéines de membrane plaquettaires), dystrophie thrombocytaire hémorragique congénitale de Bernard et Soulier avec plaquettes géantes, syndrome d'Hermansky-Pudlak et syndrome de Chediak-Higashi (associés un albinisme oculocutané), thrombopathie familiale avec plaquettes hypogranulaires.

## ■ Purpuras vasculaires

Selon leur mécanisme, ils peuvent être classés de la façon suivante : purpuras vasculaires sans altération pariétale, purpuras par occlusion vasculaire (purpuras nécrotiques), vasculites, capillarites purpuriques et pigmentogènes.

### Purpuras vasculaires sans altération de la paroi vasculaire

Ils sont liés à une fragilisation du soutien conjonctif dermique, avec développement du purpura au moindre traumatisme ou à des phénomènes mécaniques d'hyperpression vasculaire.

#### Fragilisation du soutien conjonctif dermique

Le purpura simplex traduit une fragilité vasculaire constitutionnelle non pathologique. Le purpura de Bateman (Fig. 3) s'observe sur des peaux de sujets très âgés ou après une corticothérapie prolongée. La localisation préférentielle s'observe au sein des zones exposées aux microtraumatismes (dos des mains, avant-bras). Le purpura est ecchymotique, aux contours irréguliers, et évolue vers une pigmentation brun violacé. Il s'associe aux autres signes du vieillissement cutané (pseudocicatrices stellaires blanchâtres, atrophie cutanée). Un aspect comparable peut s'observer au décours d'une corticothérapie prolongée, locale ou par voie générale, ainsi qu'au cours du syndrome de Cushing.

La carence en vitamine C (scorbut) s'exprime par un purpura volontiers folliculaire et par des ecchymoses. [20]

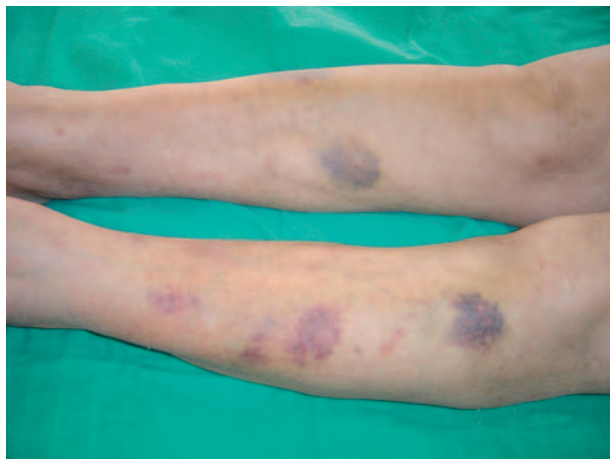
Une fragilité cutanéovasculaire se rencontre dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, au cours de l'amylose systémique [21] (topographie périorbitaire caractéristique au décours d'un effort ayant entraîné une élévation de la pression vasculaire) et au cours de la maladie de Rendu-Osler.

#### Augmentation de la pression vasculaire

Un purpura peut se développer, en dehors de tout contexte pathologique, et de manière transitoire, après des efforts de toux



**Figure 3.** Purpura ecchymotique : purpura de Bateman.



**Figure 4.** Capillarite purpurique.

ou de vomissements importants, après succion, ou au cours d'accidents de décompression.

### Purpuras pigmentés chroniques

Le mécanisme de ces purpuras chroniques et d'évolution bénigne, touchant principalement les membres inférieurs, est encore mal connu, faisant intervenir un infiltrat inflammatoire dermique modéré, à prédominance lymphocytaire T. [22, 23]

L'aspect clinique de base (Fig. 4) est celui d'un purpura maculeux pétéchial, associé à une pigmentation persistante, brune, ocre, due aux dépôts dermiques d'hémossidéridine. Les lésions sont peu ou pas prurigineuses et évoluent par poussées entrecoupées de rémissions. Il n'y a aucune expression systémique. Au purpura peuvent s'associer, selon les formes anatomocliniques, des télangiectasies ou des papules lichénoides. Les lésions sont situées, dans la grande majorité des cas, au niveau des membres inférieurs, de manière symétrique. Cependant, des formes unilatérales, linéaires, ont été rapportées, de même que des formes diffuses.

L'examen anatomopathologique montre des anomalies peu spécifiques prédominant au niveau du derme superficiel : capillaires ectasiques, avec hyperplasie endothéliale sans nécrose fibrinoïde, entourés d'un infiltrat inflammatoire modéré lymphohistiocytaire. L'examen note également une extravasation d'hématies ainsi que des dépôts hémossidéridiniques. Les cellules endothéliales présentent des anomalies de protéines d'adhésion : ICAM1, LFA1, ELAM1. Des études en immunomarquage ont montré que les cellules de l'infiltrat inflammatoire étaient des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des cellules dendritiques CD1a<sup>+</sup> et des cellules monocytaires. [24]

Plusieurs tableaux ont été identifiés.

#### Dermite ocre

La dermite ocre (Favre et Chaix) s'intègre clairement dans un syndrome postphlébitique : nappes brunes, ocres, à bords mal limités, touchant les membres inférieurs et souvent associées aux autres signes de l'insuffisance veineuse chronique (atrophie blanche, guêtre scléreuse, ulcère sus-malléolaire interne).

#### Dermite pigmentaire progressive de Schamberg

La dermite pigmentaire progressive de Schamberg peut toucher l'enfant, [25] mais plus fréquemment l'adulte âgé, le plus souvent de sexe masculin. Les lésions pétéchiales ont une évolution centrifuge au niveau des membres inférieurs, et forment des plaques purpuriques à bords émiettés et dont le centre est de couleur brun jaunâtre. D'autres régions du corps peuvent être atteintes. Des dépôts d'hémossidéridine donnent un aspect particulier en « grains de poivre de Cayenne » dans les lésions anciennes. L'aspect est parfois lichénoïde, papuleux, peu prurigineux (*dermatose purpurique et pigmentée de Gougerot-Blum* à disposition arciforme).

### Purpura annulaire télangiectasique de Majocchi (« telangiectasia follicularis annulata »)

Le purpura annulaire télangiectasique de Majocchi (*telangiectasia follicularis annulata*) [26] touche l'adulte plus jeune avec une certaine prédominance féminine. L'aspect initial est celui de télangiectasies qui deviennent purpuriques et forment des médaillons brun jaunâtre de 1 à 3 cm de diamètre, évoluant vers l'extension très progressive sur plusieurs années, avec un centre légèrement atrophique.

#### « Eczematid-like purpura » (Doucas et Kapetanakis)

L'« *eczematid-like purpura* » (Doucas et Kapetanakis) touche l'homme jeune, a une extension progressive centripète vers la racine des membres inférieurs et s'associe à des lésions eczématiformes prurigineuses. Une origine vestimentaire est suspectée. L'aspect est celui de macules érythématopurpuriques, couleur orangé, avec une desquamation fine, pityriasiforme. Une spongieuse peut être notée à l'analyse microscopique des lésions.

### Lichen aureus ou purpuricus

Le lichen aureus ou purpuricus touche préférentiellement les jeunes adultes et est plus rarement observé. [27] L'aspect est celui de plaques purpuriques fixes, chroniques, de quelques centimètres de diamètre, asymptomatiques, associées à des macules brun orangé, parfois papuleuses, lichénoides, donnant un aspect bigarré évocateur. Ces lésions sont en général solitaires, touchant les extrémités bien que des formes linéaires, zoniformes aient été rapportées. [28]

Aucune étiologie précise ne peut être rattachée à ces capillarites purpuriques et pigmentées, qui correspondent à des tableaux hétérogènes. On évoquera, selon les cas et les formes anatomocliniques, l'insuffisance veineuse, une dermite de contact vestimentaire, une origine iatrogène (aspirine), une étiologie infectieuse. Il faut signaler les quelques cas de capillarites purpuriques et pigmentées diffuses ayant été rattachées à l'expression initiale de lymphomes cutanés, [29] soulignant l'intérêt de répéter les biopsies face à des formes atypiques et étendues, se développant en dehors de tout contexte classique.

Le traitement des capillarites purpuriques et pigmentées fait appel aux dermocorticoïdes sur de courtes périodes en poussées, le relais étant pris par des émollients au long cours en raison d'une xérose cutanée souvent associée. La prise en charge de l'insuffisance veineuse chronique, notamment par la contention, est utile. Certains auteurs ont récemment mis en avant l'intérêt de molécules stimulant l'activité microcirculatoire. [30]

### Purpuras nécrotiques ou thrombotiques

Ils s'intègrent dans des tableaux riches par ailleurs au plan sémiologique : livedo inflammatoire, nécroses cutanées extensives. Ils traduisent volontiers une occlusion partielle du réseau vasculaire cutané ou sous-cutané le plus souvent par un phénomène de thrombose. L'aspect est celui de plaques purpuriques très irrégulières en « pièces de puzzle », de plus de 1 cm de diamètre, plus ou moins étendues, suivant souvent les trajets vasculaires (aspect serpentin). Le purpura est rapidement remplacé par une nécrose cutanée (avec aspect violacé persistant en périphérie des placards nécrotiques). Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une vascularite. Les causes de l'occlusion vasculaire sont variées : caillots plaquettaires, cryoprécipités, prolifération infectieuse endovasculaire, états de thrombophilie, embolies, dépôts de cristaux, pathologies érythrocytaires.

#### Thrombi d'origine plaquettaire

Les nécroses cutanées induites par l'héparine ou ses dérivés peuvent s'accompagner ou être précédées par un purpura, ainsi que par des saignements. Elles sont associées à une thrombopénie [31] et peuvent se compliquer de thromboses artérielles et/ou veineuses gravissimes. Les tableaux se développent entre le 5<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour de traitement, doivent être dépistés systématiquement par un dosage des plaquettes, et imposent un arrêt rapide et définitif de l'héparine.





**Figure 5.** Embolie de cristaux de cholestérol.



**Figure 6.** Vasculite leucocytoclasique.

Un purpura nécrotique peut s'observer au cours de l'évolution de thrombocytoses s'intégrant dans des syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, leucémies myéloïdes chroniques). Il est au premier plan dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (cf. supra).

**États thrombophiliques**

Un purpura nécrotique peut s'observer au cours des déficits en protéine C ou en protéine S. Les formes homozygotes se manifestent en période néonatale par des nécroses purpuriques extensives (cf. infra). Les formes hétérozygotes s'expriment par un purpura nécrotique extensif se développant dans les 10 premiers jours de l'instauration d'un traitement par antivitamine K. [32]

Le purpura nécrotique, associé à un livédo inflammatoire, est un signe classiquement décrit au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides. [33]

Les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) s'expriment par un purpura nécrotique extensif, ecchymotique, ainsi que par des hémorragies (cf. supra).

**Thrombi d'origine infectieuse**

Un purpura nécrotique peut s'observer au cours de certaines infections sévères (mycoses systémiques de l'immunodéprimé [mucormycose, aspergillose], ecthyma gangrenosum, strongyloïdose). [34]

**Embolies**

Un purpura nécrotique a été rapporté chez le polytraumatisé (après notamment des fractures des os longs) par un mécanisme d'embolie graisseuse. [35] Le purpura prédomine volontiers au niveau des régions axillaires antérieures ou des creux sus-claviculaires. Il s'associe à des troubles neurologiques, à une insuffisance respiratoire ou rénale.

Les embolies de cristaux de cholestérol doivent être évoquées chez un patient athéromateux, face à un purpura nécrotique des extrémités (Fig. 5), [36] associé à des orteils pourpres. La diffusion possible des embolies, consécutive à un geste endovasculaire ou à la mise en route d'un traitement anticoagulant ou fibrinolytique, explique la richesse de la symptomatologie viscérale (pseudopériartérite noueuse) parfois associée.

La possibilité d'une cardiopathie emboligène (myxome) ne devra pas être négligée et conduire au moindre doute à une échographie cardiaque.

**Causes diverses**

Des pathologies érythrocytaires (drépanocytose, anémies hémolytiques sévères) peuvent entraîner, dans leur expression clinique, un purpura nécrotique.

L'atrophie blanche idiopathique (vasculite hyalinisante segmentaire, livedoid vasculitis [37]) est limitée aux membres

**Tableau 3.**  
Classification des vascularites. [31]

<b>Vascularites des vaisseaux de gros calibre</b>
Maladie de Horton
Maladie de Takayasu
<b>Vascularites des vaisseaux de moyen calibre</b>
Périartérite noueuse
Maladie de Kawasaki
<b>Vasculites de petits vaisseaux</b>
Granulomatose de Wegener
Syndrome de Churg et Strauss
Polyangéite microscopique
Purpura rhumatoïde
Cryoglobulinémies essentielles
Vasculites leucocytoclasiques cutanées isolées

inférieurs. Le purpura, rapidement nécrotique, très douloureux, fait place après une phase de cicatrisation plus ou moins longue, à des lésions séquellaires blanc porcelainé, télangiectasiques. L'aspect anatomopathologique est celui de thrombi hyalins ne s'accompagnant pas ou peu d'infiltrat inflammatoire périvasculaire. L'étiologie est encore mal connue. Certains travaux ont mis en avant des anomalies thrombophiliques. [38]

L'hyperparathyroïdie, notamment celle secondaire à l'insuffisance rénale chronique, entraîne un purpura nécrotique extensif. [39]

**Vasculites**

Le purpura est un signe cardinal des vasculites cutanées. Il est le plus souvent pétéchiial (bien que des lésions centimétriques puissent s'observer dans les formes les plus sévères). Sa caractéristique principale est d'être « infiltré », « palpable » au passage du doigt sur la peau (Fig. 6). En effet, il traduit une altération de la paroi vasculaire par un infiltrat inflammatoire leucocytaire. Le purpura prédomine aux régions déclives, les poussées étant nettement aggravées par l'orthostatisme. D'autres éléments sémiologiques peuvent s'associer en fonction du type anatomoclinique de vasculite, de l'intensité et du moment évolutif : bulles, nécroses, ulcérations, nodules, aspect en « cocarde », plaques urticariennes fixes. La classification de la conférence de consensus de Chapel Hill [40] est celle que nous retiendrons (Tableau 3). [31] Il n'est pas question ici de développer in extenso le chapitre des vasculites cutanées (cf. EMC 98-563-A-10).

Le purpura est la manifestation cutanée la plus fréquente des vasculites cutanées des petits vaisseaux (76 à 100 % des cas selon les séries). L'encadré ci-après indique les signes cliniques associés au purpura en fonction de la forme anatomoclinique.

L'anatomopathologie montre un infiltrat inflammatoire périvasculaire, principalement autour des capillaires et des

## “ Point important

Signes cutanés pouvant être associés au purpura au cours des vasculites :

- papules érythémateuses rouge foncé avec aspect en « cocarde » ;
- papules rosées, urticariennes fixes, peu prurigineuses ;
- nodules dermiques ou hypodermiques ;
- livedo ;
- décollements bulleux hémorragiques ;
- nécroses cutanées ;
- lésions pustuleuses non folliculaires ;
- syndrome de Raynaud ;
- œdèmes (chevilles).

**Tableau 4.**

Principales étiologies à rechercher face à une vasculite cutanée. [41, 42]

### 1. Médicaments

### 2. Infections (liste non exhaustive)

Infections streptococciques (purpura rhumatoïde)

Endocardites (lésions pétéchiales parfois vésiculeuses des extrémités)

Gonococcémies

*Purpura fulminans* (méningocoque, *Haemophilus*, pneumocoque)

Infection à *Mycobacterium leprae* (phénomène de Lucio)

Hépatites virales (B ou C)

Parvovirus B19, cytomégalovirus, MNI, VIH, virus influenzae

Infections à *Candida albicans*

Infections à *Plasmodium malariae*

### 3. Pathologies auto-immunes

Dermatomyosite

Entérocrites inflammatoires

Lupus érythémateux systémique

Polyarthrite rhumatoïde

Polychondrite chronique atrophique

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Cirrhose biliaire primitive

### 4. Hémopathies et néoplasies

Cancers solides

Leucémies

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Myélodysplasies

Myélome, maladie de Waldenström

### 5. Divers

Cryoglobulinémies

Déficits en  $\alpha$ -1-antitrypsine

Déficits génétiques en fraction du complément : C2-C3-C4

Hypergammaglobulinémie

Vasculites de contact (produits chimiques, végétaux, animaux, topiques médicamenteux)

*Bowell bypass syndrome*

Maladie de Behçet

MNI : mononucléose infectieuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

veinules postcapillaires du derme. L'infiltrat est initialement lymphocytaire puis nettement composé de polynucléaires neutrophiles. La densité de l'infiltrat est variable. Cet infiltrat envahit la paroi vasculaire. Les débris nucléaires s'observent, témoins de l'éclatement des noyaux des polynucléaires neutrophiles (leucocytoclasie). Une nécrose fibrinoïde pariétale est parfois observée. Le **Tableau 4** indique les principales étiologies des vasculites leucocytoclasiques cutanées. [41, 42]

## ■ Formes particulières de purpuras

### Purpuras d'origine traumatique

Des ecchymoses, notamment au niveau du tronc et de la face, doivent faire rechercher chez l'enfant des sévices.

### Syndrome de Gardner et Diamond

Le syndrome de Gardner et Diamond [43] (purpura psychogène, syndrome des ecchymoses douloureuses, syndrome de sensibilisation autoérythrocytaire) a été décrit en 1955 chez quatre femmes ayant une réponse anormale aux traumatismes modérés, caractérisée par des ecchymoses douloureuses, érythémato-œdémateuses. Ce syndrome s'observe le plus fréquemment chez des femmes d'âge moyen, à la personnalité hystérique, anxieuse, dépressive, hypocondriaque. Les lésions se développent brutalement sur des zones sujettes aux microtraumatismes. Il s'agit de lésions érythémato-œdémato-purpuriques, de taille variable, pouvant toucher tous les endroits du corps.

Les lésions régressent spontanément en 2 semaines, mais récidivent. Des hémorragies extracutanées (ménométrorragies, hémorragies digestives, épistaxis) peuvent émailler l'évolution. Des signes cliniques variés peuvent être associés : céphalées, vision trouble, érythème, urticaire. L'analyse anatomopathologique des lésions cutanées montre un œdème dermique, un infiltrat mononucléé périvasculaire dermique superficiel, une extravasation de globules rouges dermiques. La biologie est sans anomalie notable. Le traitement repose sur la prise en charge psychothérapique.

### Purpura hyperglobulinémique

Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström (PHGW) est caractérisé par un purpura récidivant, évoluant par poussées, confluentes, de pétéchies au niveau des membres inférieurs, sans thrombopénie, avec une hypergammaglobulinémie polyclonale et une vitesse de sédimentation accélérée. [44] L'évolution se fait vers une pigmentation résiduelle. Des symptômes sont fréquemment associés au moment des poussées : prurit, sensation de brûlure superficielle, œdème. Un purpura palpable peut parfois être observé. Le purpura est nettement aggravé par l'orthostatisme. Des signes généraux peuvent être observés au moment des poussées, mais restent généralement modérés : fébricule, sueurs nocturnes, perte de poids, arthralgies, myalgies.

Le PHGW peut être considéré comme une entité autonome, mais des associations sont fréquemment rapportées avec des pathologies auto-immunes (lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdites auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, hépatites chroniques auto-immunes). Certains facteurs précipitants ont pu être identifiés : alcool, exposition à la chaleur ou au soleil, marche ou station debout prolongée.

Au plan biologique, ce syndrome est caractérisé par une hypergammaglobulinémie polyclonale (immunoglobulines G [IgG] le plus fréquemment), une accélération importante de la vitesse de sédimentation, une anémie modérée. Le bilan de coagulation est normal.

La présence d'autoanticorps associés n'est pas rare (facteur rhumatoïde, anticorps anti-Ro (SSA)). [45] L'anatomopathologie montre l'association d'un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et d'extravasation de globules rouges dans le derme. Des aspects de vasculite leucocytoclasique ont été rapportés. [46] Plusieurs molécules ont été rapportées comme relativement efficaces : corticoïdes, antipaludéens de synthèse, colchicine, azathioprine.

### Épaule sénile hémorragique

L'épaule sénile hémorragique associe chez un patient polyarthrosique une hémarthrose primitive, avec douleurs vives, et impotence fonctionnelle, associées à une ecchymose étendue de cette région. [47]

### Purpura papuleux en gants et chaussettes

Ce syndrome, récemment identifié, est un exanthème purpurique caractéristique d'origine virale. [48] Il touche principalement les adolescents et les adultes jeunes, mais des cas



**Figure 7.** Aspect purpurique d'une toxidermie.

pédiatriques ont été rapportés. Ce syndrome est caractérisé par la survenue brutale d'un érythème et d'un œdème des mains et des pieds, nettement délimité aux poignets et aux chevilles. Sur cet érythème, douloureux et prurigineux, accompagné d'un œdème, se développent des pétéchies. Un énanthème peut être associé : érosions muqueuses, œdème des lèvres et de la langue, chéilite, pétéchies du palais. Les lésions régressent en desquamant en 1 à 2 semaines.

L'état général est conservé mais on note fréquemment une fébricule et des adénopathies.

L'analyse anatomopathologique des lésions montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec extravasation d'hématies. Une primo-infection à parvovirus B19 est la cause la plus fréquemment retrouvée. [49] D'autres ont été associées de manière plus rare : rougeole, hépatite B, coxsackievirus, cytomégalovirus (CMV).

## Expression purpurique de certaines dermatoses

Certaines dermatoses, non purpuriques, peuvent comporter une expression purpurique dans leur évolution : urticaire aiguë, eczéma, érythème polymorphe, lymphomes T, toxidermies (Fig. 7), fasciite nécrosante, érysipèle, parapsoriasis en gouttes, histiocytoses langerhansiennes, pityriasis rosé, érythème annulaire centrifuge, dermatite herpétiforme.

Un purpura solaire a été rapporté mais semble devoir être observé rarement. [50]

## ■ Purpuras chez l'enfant

Les causes de purpura chez l'enfant sont comparables à celles de l'adulte. Un point particulier mérite cependant d'être fait concernant les causes de purpura en période néonatale et deux tableaux assez spécifiques de l'enfant : le purpura rhumatoïde et l'œdème aigu hémorragique.

### Purpura au cours de la période néonatale

Un purpura observé en période néonatale doit faire évoquer plusieurs diagnostics, [51] en dehors d'un traumatisme obstétrical rapidement rattaché à sa cause.

Un purpura peut coexister avec les papules infiltrées violacées au cours du « *Blueberry muffin baby syndrome* » (BMBS) (érythroïdèse extramédullaire). Les causes principales du BMBS sont infectieuses [51, 52] (rubéole congénitale, infection à CMV, à coxsackievirus, à parvovirus B19), liées à une incompatibilité fœtomaternelle, au « *twin-transfusion syndrome* » ou néoplasiques (neuroblastomes, [53] leucémies, histiocytoses, sarcomes).

Les déficits homozygotes en protéine S ou en protéine C sont responsables d'un purpura fulminans néonatal. [54, 55] Le

purpura fulminans survient dans les 2 à 12 premières semaines de vie. Des ecchymoses diffuses, symétriques, évoluent rapidement vers des bulles hémorragiques et des plages de nécrose. Les lésions sont préférentiellement localisées au niveau des zones de pression (fesses, tronc, extrémités, cuir chevelu).

Un tableau biologique de CIVD est constant. En l'absence de traitement précoce, des thromboses profondes, notamment au niveau du système nerveux, assombrissent le pronostic.

D'autres causes d'hypocoagulabilité ont été rapportées en période néo- et périnatale (le purpura s'associe alors fréquemment à un syndrome hémorragique) : carence en vitamine K, déficit en facteur VIII, en facteur IX, anomalies plaquettaires (thrombopénie allo-immune, [56] thrombopénie auto-immune maternelle, lupus néonatal, thrombopénie à l'héparine, anomalies constitutionnelles (anémie de Fanconi, thrombopénie amégacaryocytaire, syndrome de Kasabach-Meritt). Des infections congénitales peuvent induire une thrombopénie en dehors du BMBS, de même que l'infection par le VIH, le parvovirus B19, certaines bactéries à Gram négatif, des candidoses systémiques néonatales (citées en [51]).

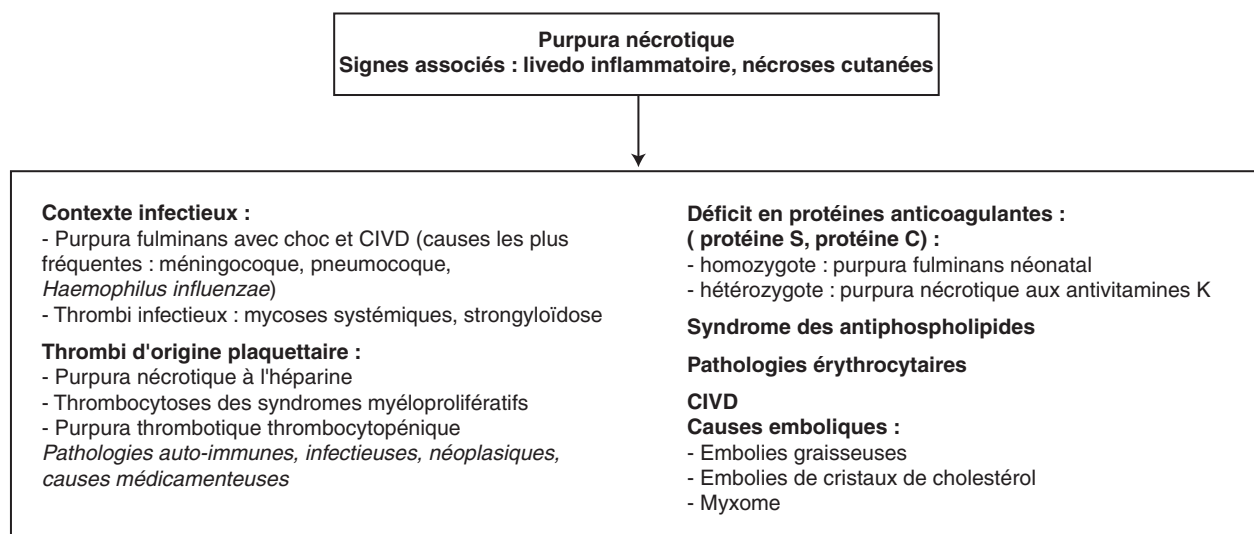
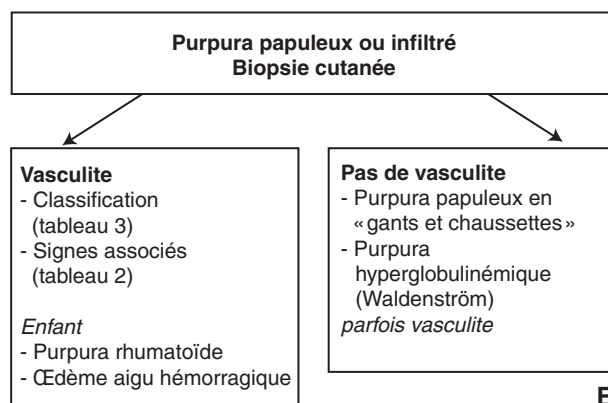
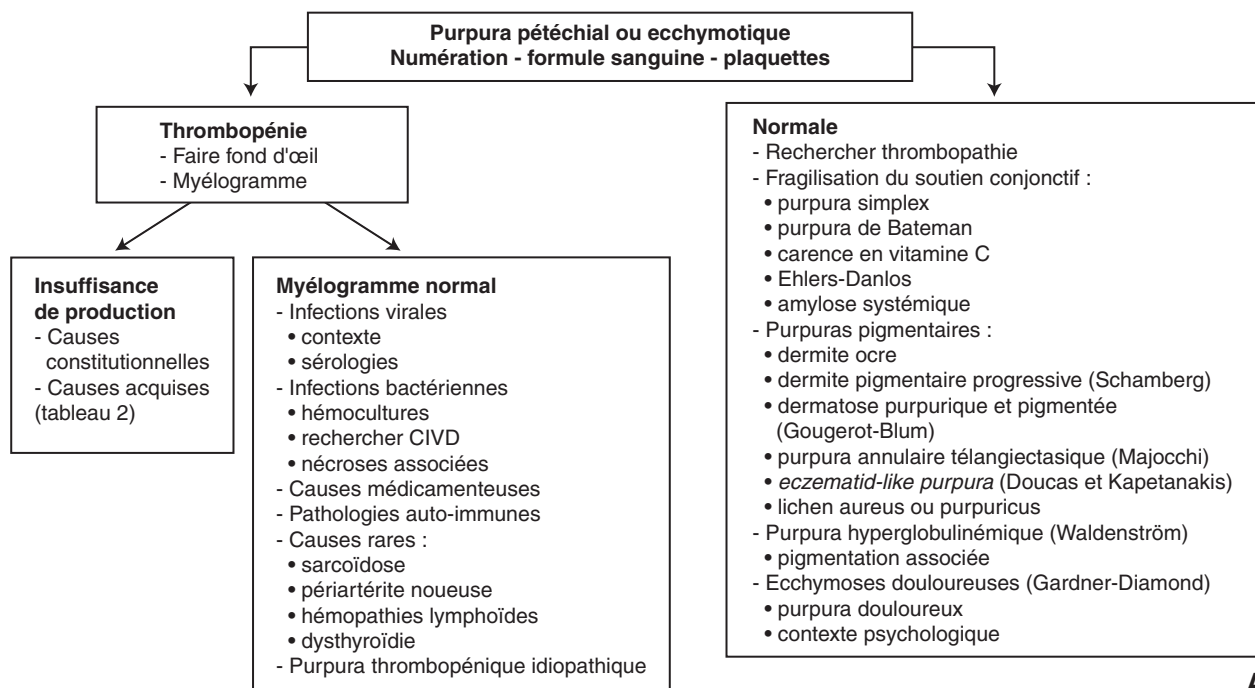
## Purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein) [57-59]

Le PR est une vasculite systémique des petits vaisseaux à IgA touchant la peau, les articulations, le tractus digestif, les reins à des degrés variables.

Décrit pour la première fois par Heberden, en 1801, il a été dénommé ainsi par Schönlein en 1837. Henoch rapporte les signes digestifs en 1874, l'atteinte rénale ayant été identifiée 20 ans après. L'incidence du PR est d'environ 14 à 18 pour 100 000 enfants par an.

Le PR est la cause la plus fréquente de vasculite chez l'enfant (75 % des cas de PR surviennent entre 2 et 11 ans), mais s'observe également, bien que plus rarement, chez l'adulte. Une infection du tractus respiratoire précédant le PR est notée dans 60 à 75 % des cas, le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A étant incriminé dans la plupart des cas. Le début de la symptomatologie est brutal, précédé d'un état associant fébricule et céphalées. Le purpura pétéchial et infiltré est inaugural dans 50 à 75 % des cas et s'observe au cours de l'évolution dans 100 % des cas. Les lésions sont diffuses, bilatérales, symétriques et prédominent aux zones déclives (jambes, cuisses). Les membres supérieurs et le tronc sont parfois touchés, le visage très rarement. Des bulles, des érosions et des lésions nécrotiques ont été rapportées dans les formes très évolutives. Des arthralgies non migratrices, touchant principalement les chevilles et les genoux, s'observent dans 60 à 80 % des cas (inaugurales dans un quart des cas). Des douleurs abdominales sont notées dans 35 à 85 % des cas, inaugurales dans 15 % des cas. Un méléna a été rapporté dans plus de 50 % des cas, une hématomèse dans 15 % des cas. Des complications digestives, [60] à type de perforation, d'obstruction, d'invagination peuvent survenir dans les formes sévères. L'atteinte rénale [61] est décalée (de 3 mois à plusieurs mois), inconstante, et doit, de ce fait, être dépistée pendant une durée prolongée après l'épisode aigu. La biopsie rénale n'est pas systématique, mais est indiquée en cas de syndrome néphrotique ou de syndrome néphritique. Les signes biologiques consistent, selon l'évolutivité, en une hématurie microscopique, une protéinurie, un syndrome néphrotique ou néphritique, une insuffisance rénale. Une hypertension artérielle peut être notée. Une atteinte rénale sévère d'emblée s'observerait dans 5 % des cas. La biopsie rénale, lorsqu'elle est indiquée, montre des signes variables dans leur intensité : glomérulonéphrite endocapillaire proliférante, prolifération extracapillaire avec formation de croissants. Des manifestations neurologiques à type de céphalées, d'instabilité, de convulsions, peuvent être rarement présentes (2 à 8 % des cas). Des manifestations rares, mais graves, parfois fatales, ont été rapportées au niveau pleuropulmonaire et hépatopancréatique.





**Figure 8.** Purpura : orientations diagnostiques (A, B, C). CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

La biopsie cutanée montre une vasculite leucocytoclasique. L'étude en immunofluorescence directe met en évidence des dépôts d'IgA et de C3 au sein des vaisseaux dermiques dans 75 à 93 % des cas. [62]

L'American College of Rheumatology a défini en 1990 des critères diagnostiques : [63] âge inférieur à 20 ans, purpura palpable, signes digestifs : douleurs abdominales diffuses, diarrhée sanglante, vasculite leucocytoclasique à l'anatomopathologie, deux de ces critères étant suffisants pour le diagnostic.

Le PR a une évolution résolutive en 2 à 4 semaines, mais des évolutions prolongées sont possibles. Plusieurs poussées successives avant résolution (2 à 3) sont en fait observées dans environ un tiers des cas. Le pronostic est lié à l'atteinte rénale.

Le traitement repose sur le repos au lit. La corticothérapie est indiquée en cas d'atteinte rénale.

## Œdème aigu hémorragique

Ce tableau caractéristique et bénin touche l'enfant de moins de 2 ans. [64] Ses rapports nosologiques avec le purpura rhumatoïde sont discutés.

La symptomatologie débute brutalement dans un contexte fébrile et se manifeste par un œdème tendu du visage, des paupières, des oreilles, des extrémités. Des lésions ecchymotiques se développent rapidement sur les œdèmes. L'aspect circiné, en médaillon (le centre apparaissant plus foncé, voire nécrotique) traduit le profil évolutif centrifuge des lésions, lesquelles peuvent confluer et prendre des aspects étendus et polycycliques de plusieurs centimètres. Des aspects bulleux peuvent parfois être observés. Aucun symptôme systémique ne s'associe en règle à ce tableau cutané et l'état général est conservé.

L'évolution est spontanément résolutive en 10 à 20 jours. La biopsie cutanée montre une vasculite leucocytoclasique dermique. Au plan biologique, un syndrome inflammatoire est fréquemment noté, de même qu'une leucocytose. Il n'y a pas d'anomalie du bilan rénal.

Bien que la cause de l'œdème aigu hémorragique (OAH) du nourrisson ne soit pas connue avec certitude, plusieurs arguments plaident en faveur d'une origine infectieuse (infection streptococcique du tractus respiratoire supérieur, otite, infection urinaire, virose digestive).

Aucun traitement spécifique n'est nécessaire. Une infection documentée sous-jacente doit bien sûr être traitée.

## ■ Conclusion

Un purpura doit être rapidement reconnu compte tenu du bilan étiologique qui doit rapidement être mis en œuvre. La Figure 8 résume les principales étiologies à rechercher en fonction du type de purpura.



## ■ Références

- [1] Chastagner P. Purpuras thrombopéniques. *J Pédiatr Puéricult* 1998;**11**: 323-32.
- [2] Hollak CE, Kersten MJ, van der Lelie J, Lange JM. Thrombocytopenic purpura as first manifestation of human immunodeficiency virus type I (HIV-1) infection. *Neth J Med* 1990;**37**:63-8.
- [3] van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004;**27**:1243-52.
- [4] Brecher ME, Moore SB, Letendre L. Posttransfusion purpura: the therapeutic value of PIA1-negative platelets. *Transfusion* 1990;**30**: 433-5.
- [5] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;**88**:3-40.
- [6] Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;**344**:703-7.
- [7] Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;**35**(suppl1):36-51.
- [8] Esterly NB. Kasabach-Merritt syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol* 1983;**4**:504-13.
- [9] Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**:333-40.
- [10] Hautekeete ML, Berneman ZN, Bieger R, Stevens WJ, Bridts C, Buysens N, et al. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis. *Arch Intern Med* 1986;**146**:497-9.
- [11] Silverman RA, Rhodes AR, Dennehy PH. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans in a patient with *Candida* sepsis. Biopsy of purpura fulminans as an aid to diagnosis of systemic *Candida* infection. *Am J Med* 1986;**80**:679-84.
- [12] Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis Jr. RB. Purpura fulminans in meningococcemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987;**317**:571-2.
- [13] Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992;**18**:202-5.
- [14] Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A, et al. Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990;**16**:121-4.
- [15] Marques MB, Mayfield CA, Blackall DP. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from platelet aggregates to plasma. *Am J Clin Pathol* 2004;**121**(suppl):S89-S96.
- [16] Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;**34**:683-8.
- [17] Guvenç B, Unsal C, Gurkan E, Canataroglu A, Saritas B, Evran M. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus Apheresis Sci* 2004;**31**:17-20.
- [18] Peacocke M, Siminovich KA. Wiskott-Aldrich syndrome: new molecular and biochemical insights. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**: 507-19.
- [19] Phillips DR, Agin PP. Platelet membrane defects in Glanzmann's thrombasthenia. Evidence for decreased amounts of two major glycoproteins. *J Clin Invest* 1977;**60**:535-45.
- [20] Leung FW, Guze PA. Adult scurvy. *Ann Emerg Med* 1981;**10**:652-5.
- [21] Grundmann JU, Bonnekoh B, Gollnick H. Extensive haemorrhagic-bullous skin manifestation of systemic AA-amyloidosis associated with IgG-lambda-myloma. *Eur J Dermatol* 2000;**10**:139-42.
- [22] Smoller BR, Kamel OW. Pigmented purpuric eruptions: immunopathologic studies supportive of a common immunophenotype. *J Cutan Pathol* 1991;**18**:423-7.
- [23] Simon Jr. M, Heese A, Gotz A. Immunopathological investigations in purpura pigmentosa chronica. *Acta Derm Venereol* 1989;**69**:101-4.
- [24] Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in Schamberg's disease. Evidence for cellular immune reaction in lesional skin. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1058-62.
- [25] Torrelo A, Requena C, Mediero IG, Zambrano A. Schamberg's purpura in children: a review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:31-3.
- [26] Kim HJ, Skidmore RA, Woosley JT. Pigmented purpura over the lower extremities. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1477-80.
- [27] English J. Lichen aureus. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**(2Pt1):377-9.
- [28] Mishra D, Maheshwari V. Segmental lichen aureus in a child. *Int J Dermatol* 1991;**30**:654-5.
- [29] Martinez W, del Pozo J, Vazquez J, Yebra-Pimentel MT, Almagro M, Garcia-Silva J, et al. Cutaneous T-cell lymphoma presenting as disseminated, pigmented, purpura-like eruption. *Int J Dermatol* 2001;**40**:140-4.
- [30] Reinhold U, Seiter S, Ugurel S, Tilgen W. Treatment of progressive pigmented purpura with oral bioflavonoids and ascorbic acid: an open pilot study in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:207-8.
- [31] Gurbuz AT, Elliott WG, Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;**27**:138-49.
- [32] Stone MS, Rosen T. Acral purpura: an unusual sign of coumarin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;**14**:797-802.
- [33] Naldi L, Marchesi L, Finazzi G, Locati F, Cainelli T. Antiphospholipid antibodies and necrotizing purpura. *Dermatologica* 1990;**180**:272-5.
- [34] Ronan SG, Reddy RL, Manaligod JR, Alexander J, Fu T. Disseminated strongyloidiasis presenting as purpura. *J Am Acad Dermatol* 1989;**21**: 1123-5.

- [35] Tachakra SS. Distribution of skin petechiae in fat embolism rash. *Lancet* 1976;**1**:284-5.
- [36] Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986;**122**:1194-8.
- [37] Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol* 1998;**134**:491-3.
- [38] Tran MD, Becherel PA, Cordel N, Piette JC, Frances C. Atrophie blanche « idiopathique ». *Ann Dermatol Vénereol* 2001;**128**:1003-7.
- [39] Filosa G, Bugatti L, Nicolini M, Verdolini R. Calciphylaxis in two patients with end-stage renal disease. *J Eur Acad Dermatol Vénereol* 2001;**15**:461-4.
- [40] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:187-92.
- [41] Frances C, Beylot Barry M, Barete S, Doutre MS. Vasculites cutanées : physiopathologie, aspects anatomocliniques, classification. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-562-A-10, 2003.
- [42] Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Panconesi E. Purpuras and related conditions. *J Eur Acad Dermatol Vénereol* 1996;**7**:1-25.
- [43] Ratnoff OD. Psychogenic purpura (autoerythrocyte sensitization): an unsolved dilemma. *Am J Med* 1989;**87**:16N-21N.
- [44] Finder KA, McCollough ML, Dixon SL, Majka AJ, Jaremko W. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:669-76.
- [45] Miyagawa S, Fukumoto T, Kanauchi M, Masunaga I, Fujimoto T, Dohi K, et al. Hypergammaglobulinaemic purpura of Waldenström and Ro/SSA autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996;**134**:919-23.
- [46] Hudson CP, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hyperglobulinemia and splenomegaly. A variant of hyperglobulinemic purpura of Waldenström. *Arch Dermatol* 1984;**120**:1224-6.
- [47] Pirard C, Leroy B, Huaux JP, Bourlond A. L'épaupe sénile hémorragique. *Ann Dermatol Vénereol* 1988;**115**:597-9.
- [48] Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:850-4.
- [49] Halasz CL, Cormier D, Den M. Petechial glove and sock syndrome caused by parvovirus B19. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:835-8.
- [50] Kalivas L, Kalivas J. Solar purpura. *Arch Dermatol* 1988;**124**:24-5.
- [51] Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:673-705.
- [52] Hendricks WM, Hu CH. Blueberry muffin syndrome: cutaneous erythropoiesis and possible intrauterine viral infection. *Cutis* 1984;**34**:549-51.
- [53] Shown TE, Durfee MF. Blueberry muffin baby: neonatal neuroblastoma with subcutaneous metastases. *J Urol* 1970;**104**:193-5.
- [54] Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 1985;**65**:15-20.
- [55] Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**:299-309.
- [56] Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, Forestier F, Tchernia G. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med* 1992;**2**:265-71.
- [57] Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999;**78**:395-409.
- [58] Robson WL, Leung AK. Henoch-Schonlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;**41**:163-94.
- [59] Tizard EJ. Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;**80**:380-3.
- [60] Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackelford GD. Henoch-Schonlein syndrome in children: gastrointestinal manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1981;**136**:1081-5.
- [61] Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long-term renal prognosis of Henoch-Schonlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988;**147**:113-5.
- [62] Van Hale HM, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch-Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:665-70.
- [63] Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1114-21.
- [64] Cunningham BB, Caro WA, Eramo LR. Neonatal acute hemorrhagic edema of childhood: case report and review of the English-language literature. *Pediatr Dermatol* 1996;**13**:39-44.

P. Berbis, Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service de dermato-vénéréologie\* (philippe.berbis@ap-hm.fr).  
Centre hospitalier universitaire de Marseille, hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Berbis P. Purpuras. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-560-A-10, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)





# Ulcères de jambe

P Amblard  
MT Leccia

**Résumé.** – L'ulcère de jambe est défini comme une perte de substance cutanée sans tendance spontanée à la cicatrisation. Il est en général situé au niveau de la partie déclive des membres inférieurs, en rapport avec un processus pathologique d'origine vasculaire.

Sa prévalence est de 1 à 1,3 %. L'examen d'un sujet porteur d'un ulcère de jambe doit être rigoureux et comporter l'examen de l'ulcère, des téguments périulcéreux, de l'état vasculaire, de l'état général. On peut s'aider d'examens complémentaires et, au terme de ce bilan, on aura précisé l'étiologie de l'ulcère : veineux, artériel, mixte ou d'une cause plus rare.

Le traitement symptomatique est le premier à mettre en route. Le traitement local suit les différentes phases de la cicatrisation d'une plaie de seconde intention : détersion, bourgeonnement, épidermisation. Le traitement étiologique, lorsqu'il est possible, est le seul qui permet d'éviter les récidives.

Enfin, il faut toujours savoir reconnaître et traiter une complication, en particulier surinfection et eczématisation.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** ulcères de jambe, ulcères veineux, ulcères artériels, épreuves fonctionnelles vasculaires, contention élastique, varices, cicatrisation, greffes.

## Définition. Généralités

L'ulcère de jambe est défini comme une perte de substance cutanée sans tendance spontanée à la cicatrisation. Il est, en général, situé au niveau de la partie déclive des membres inférieurs, en rapport avec un processus pathologique d'origine vasculaire.

Cette définition exclut donc un certain nombre d'ulcérations : traumatisme, escarre, gangrène distale.

La prévalence peut désormais être appréciée grâce à de grandes études épidémiologiques [15, 20, 68]. Si l'on considère tous les types étiologiques, cette prévalence est de 0,18 à 0,32 % et de 0,06 à 1 % pour les ulcères veineux en évolution. En revanche, si l'on regroupe les publications sur la notion de maladie ulcéreuse des membres inférieurs (ulcère en évolution ou cicatrices), on arrive à une prévalence de 1 à 1,3 %.

Le risque augmente avec l'âge et il existe un pic de prévalence autour de 70 ans. Trois femmes sont atteintes pour un homme. Ceci pourrait être expliqué par leur plus grande longévité et la prépondérance féminine des varices.

Cet exposé suit la démarche diagnostique habituelle devant toute ulcération chronique des membres inférieurs et nous envisagerons successivement :

– l'examen clinique qui comporte essentiellement l'examen de l'ulcère, des téguments périulcéreux, de l'état vasculaire, de l'état général. Cet examen doit permettre une orientation étiologique ;

– des examens complémentaires qui sont demandés. Ceux-ci étant étroitement liés à la physiopathologie, nous les étudions dans un même chapitre ;

– enfin, nous aborderons les traitements : symptomatiques, étiologiques et celui des complications.

## Examen d'un ulcère

L'examen d'une ulcération des membres inférieurs doit comprendre de façon systématique quatre étapes :

– la description du ou des ulcère(s) qui permet d'adapter le traitement local initial et d'évaluer l'évolution des lésions avec les traitements grâce à un schéma descriptif précis de début ;

– l'étude des téguments périulcéreux qui reflètent les troubles vasculaires locaux et leur ancienneté, et oriente vers l'origine veineuse et/ou artérielle des ulcères ;

– l'évaluation de l'état circulatoire des membres inférieurs par l'étude clinique des axes veineux et artériels, qui permet d'orienter le médecin vers les examens complémentaires indispensables pour le traitement de la cause ;

– un examen somatique général qui recherche tout d'abord à l'interrogatoire des facteurs susceptibles de participer à la création ou d'aggraver l'évolution des lésions, et par ailleurs des complications non dermatologiques liées à une maladie générale. Il est également très important d'évaluer l'hygiène de vie et l'état nutritionnel du patient qui sont trop souvent sous-estimés et qui pourtant sont des facteurs essentiels pour la cicatrisation.

L'interrogatoire recherche l'existence de signes fonctionnels, en particulier de douleurs.

Pierre Amblard : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Marie-Thérèse Leccia : Praticien hospitalo-universitaire.  
Service de dermatologie, hôpital Michallon, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France.



**1** Ulcère veineux postphlébitique. Noter la localisation malléolaire et l'importance de la dermite ocre.

### ULCÈRE

L'examen précise tout d'abord le nombre d'ulcères et leur localisation. Pour chaque ulcère, il convient de relever sa taille, sa forme (arrondie, polycyclique, déchiquetée...) et l'aspect de ses bords (abrupts, mousses, liseré de bourgeonnement ou au contraire bordure calleuse). L'aspect du fond de l'ulcération témoigne souvent de l'ancienneté de la lésion et oriente la thérapeutique locale initiale : fond fibrineux, couenneux, sanieux, fond nécrotique, îlots de tissu de granulation...

Dès ce premier examen, la localisation et l'aspect de l'ulcère vont pouvoir donner au praticien une orientation sur l'origine veineuse et/ou artérielle dans la genèse de la lésion.

Les ulcères liés à une insuffisance veineuse chronique sont classiquement malléolaires ou sus-malléolaires, à fond propre ou fibrineux, à bords émoussés, peu ou pas douloureux.

Les ulcères par atteinte artérielle siègent sur le dos du pied ou sont suspendus sur les faces antéro-internes ou antéroexternes de la jambe, très douloureux, à bords abrupts et cyanotiques, avec une perte tissulaire importante.

### TÉGUMENTS PÉRIULCÉREUX

Le type et l'importance des altérations du tissu cutané environnant l'ulcère sont de bons témoins de l'origine vasculaire, artérielle et/ou veineuse, de sa sévérité et de son ancienneté.

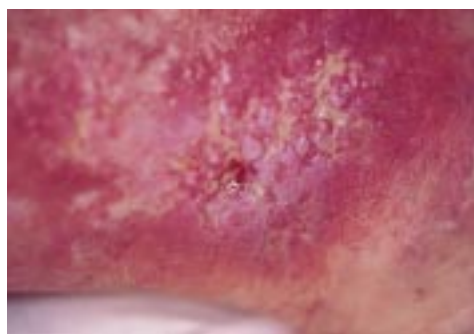
#### ■ Altérations cutanées liées à l'insuffisance veineuse chronique

L'hyperpression veineuse chronique, en altérant la microcirculation locale, engendre des troubles trophiques initialement réversibles, qui peuvent avec le temps et sans traitement se pérenniser et devenir définitifs.

– L'œdème est initialement vespéral, aggravé par l'orthostatisme. Il est majoré en cas de microangiopathie lymphatique et, avec l'ancienneté des lésions, devient permanent.

– La *dermite ocre* ou *angiodermite purpurique et pigmentée* prédomine sur le tiers inférieur des jambes. Il s'agit initialement d'un purpura pétéchial ou en « nappe » qui prend secondairement une teinte brun-marron (fig 1). Ces lésions sont situées en regard d'une veine incontinente ou le long d'un trajet variqueux, puis s'étendent. Si elles ne sont pas trop anciennes, elles peuvent régresser lors du traitement de l'insuffisance veineuse.

– La *dermite de stase* ou *eczéma variqueux* peut être aiguë ou chronique. Elle serait liée à la stase et à la pullulation microbienne, mais est souvent difficile à distinguer d'un eczéma de contact par application de topiques. Les lésions eczématiformes siègent le plus



**2** Ulcère sur atrophie blanche.

souvent au niveau du dos du pied ou du tiers inférieur de la jambe. Il peut s'agir de formes exsudatives ou sèches, et les lésions peuvent secondairement diffuser sur l'ensemble du tégument.

Après des années d'évolution, l'insuffisance veineuse chronique va donner lieu à des manifestations le plus souvent irréversibles.

– L'*atrophie blanche* correspond à des zones d'infarctus locaux et se présente sous la forme de macules ou plaques blanc nacré, scléreuses, parsemées de télangiectasies. Elle peut se compliquer d'ulcérations souvent punctiformes et hyperalgiques (fig 2).

– La *dermato-fibro-sclérose*, encore appelée *hypodermité sclérodermique* ou *panniculite sclérosante* s'observe après des années d'évolution dans le cadre d'un syndrome postphlébitique. Les auteurs s'accordent pour distinguer plusieurs stades dans la constitution de cette entité, avec tout d'abord un état inflammatoire douloureux qui, avec le temps, va conduire à l'apparition d'un placard scléreux, douloureux à la pression. Cette « guêtre » scléreuse, parfois calcifiée, provoque une ankylose de la tibiotarsienne irréversible.

– Dans l'insuffisance veineuse chronique évoluée, des *lésions hyperkératosiques*, pseudoverruqueuses, grisâtres ou brunes, peuvent apparaître sur la partie distale des jambes et sur le dos des pieds. Elles constituent la *papillomatose cutanée*, majorée en cas d'insuffisance lymphatique associée.

– Enfin, en cas d'insuffisance veineuse chronique sévère, des placards rouges, violacés ou bruns peuvent apparaître au niveau du dos des pieds, au niveau des orteils ou au niveau du tiers inférieur de la jambe, similaires aux lésions de la maladie de Kaposi. Cette entité constitue l'*acroangiodermatite* ou *pseudo-Kaposi* et correspond aux modifications du réseau capillaire avec ouverture des shunts distaux, secondaires à l'hyperpression veineuse majeure et à une double prolifération de cellules endothéliales et fibroblastiques.

#### ■ Altérations cutanées par atteinte de la circulation artérielle

L'aspect des téguments périulcéreux est différent selon l'étiologie de l'atteinte artérielle et son mode d'installation aigu ou chronique. En cas d'athérosclérose, l'artériopathie est le plus souvent diffuse avec une atteinte proximale et distale de la vascularisation artérielle. L'ischémie chronique donne, au niveau des jambes et du dos des pieds, un aspect de peau blanche, fine, sèche, parfois brillante. Il existe le plus souvent une dépilation et une onychodystrophie. En cas d'angiopathie diabétique, ces mêmes altérations peuvent être vues mais, du fait de l'hypervascularisation distale, les pieds sont chauds, contrairement aux artériopathies oblitérantes. En cas d'ischémie aiguë par thrombose ou embolie artérielle, il peut s'associer à l'ulcère des zones de nécrose hyperalgiques, en particulier au niveau des orteils.

Dès à présent, il faut noter que beaucoup d'ulcères ont une composante mixte, artérielle et veineuse. Il est donc fréquent en clinique dermatologique de trouver chez un même patient des signes liés à la fois à l'insuffisance veineuse chronique et à l'atteinte artérielle (fig 3).



**3** Ulcère mixte veineux et artériel. Noter le peu d'atteinte des téguments périulcéreux.

### ■ **Altérations cutanées par atteinte du réseau lymphatique**

Beaucoup de patients porteurs d'une insuffisance veineuse chronique ont également une altération des réseaux lymphatiques superficiels et profonds. En effet, les réseaux lymphatiques qui accompagnent le réseau veineux peuvent être altérés après une thrombose veineuse profonde, des épisodes infectieux ou toute cause traumatique ou tumorale. La manifestation clinique caractéristique est constituée par le lymphœdème qui débute au niveau du dos du pied et des orteils. La peau est tendue, infiltrée empêchant le plissement normal. Cet œdème est rapidement permanent et va s'étendre vers la cheville et la jambe, et éventuellement à l'ensemble du membre inférieur.

### **ÉVALUATION CLINIQUE DE L'ÉTAT CIRCULATOIRE DES MEMBRES INFÉRIEURS**

L'interrogatoire est bien sûr fondamental et va rechercher les antécédents du patient et faire préciser les manifestations fonctionnelles. En cas d'insuffisance veineuse, les troubles peuvent être rapportés différemment selon les patients et peuvent être trompeurs. Ils sont le plus souvent majorés en position debout, en fin de journée et en ambiance chaude. Il s'agit, en règle générale, d'impressions de lourdeur ou de pesanteur au niveau des jambes. Il peut également exister des douleurs (phlébalgies) le long d'un trajet veineux, des impatiences (« jambes sans repos »), des paresthésies à type de prurit, d'engourdissement. En cas d'atteinte artérielle, on recherche une claudication intermittente et on définit alors le périmètre de marche. À un stade ultérieur, le patient peut décrire des paresthésies, mais surtout des crampes nocturnes douloureuses l'obligeant à mettre les jambes hors du lit.

### ■ **Examen des veines**

L'examen doit se pratiquer sur un sujet nu des pieds à la ceinture, debout sur un tabouret, et doit se dérouler dans de bonnes conditions d'éclairage. L'inspection permet de noter la topographie, l'aspect et l'étendue des varices, et bien sûr la trophicité et l'aspect de la peau, à la recherche de signes témoignant de l'insuffisance veineuse.

La palpation et la percussion des trajets saphènes, interne et externe, permettent d'apprécier le degré de dilatation et de tension de ces veines. Différentes manœuvres (Schwartz, Trendelenburg, Perthes) permettent d'apprécier les incontinences ostiales saphéniennes, la topographie des perforantes incontinentes, l'état de la circulation veineuse profonde.

### ■ **Étude du réseau artériel**

L'examen est pratiqué sur un patient allongé. La palpation va rechercher la bonne perméabilité des axes artériels avec recherche

de l'ensemble des pouls, en particulier des pouls distaux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux. On apprécie également, par la palpation, la température cutanée. Un autre temps essentiel de l'examen est représenté par l'auscultation des axes artériels qui va rechercher l'existence de souffles, non seulement aorto-ilio-fémoraux mais également carotidiens, dans le cadre de la maladie athéromateuse.

### **EXAMEN SOMATIQUE GÉNÉRAL**

L'interrogatoire est encore une fois essentiel, à la recherche d'antécédents familiaux ou personnels de maladies telles que thrombose veineuse profonde, hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie. On note les habitudes alimentaires des sujets, leur consommation en alcools et l'importance d'une intoxication tabagique. Les traitements et la prise de contraceptifs doivent être notés. Il est important de préciser la profession du patient, qui dans le cas d'un orthostatisme prolongé avec piétinement sur place, peut aggraver une insuffisance veineuse, et d'apprécier ses activités sportives ou au contraire une sédentarité importante. L'examen clinique recherche des signes d'insuffisance cardiaque, de défaillance rénale ou hépatique, majorant l'œdème et donc les troubles trophiques des membres inférieurs. La prise de la tension artérielle est essentielle. D'autres pathologies systémiques pouvant aggraver l'hypoxie cutanée doivent être recherchées : hémopathie, anémie, insuffisance respiratoire chronique. La surcharge pondérale, l'existence d'un fibrome utérin, de troubles rhumatologiques et de la statique sont également des facteurs pouvant aggraver les troubles circulatoires périphériques.

## **Formes étiologiques**

### **ULCÈRE VEINEUX**

L'insuffisance veineuse est la cause la plus fréquente à l'origine d'ulcérations des membres inférieurs puisqu'elle participerait à la constitution de plus de 80 % des plaies chroniques situées à ce niveau [84].

### ■ **Physiopathologie** [60]

#### **Troubles hémodynamiques de l'insuffisance veineuse chronique**

Le dysfonctionnement hémodynamique veineux peut être lié à une atteinte du réseau veineux profond, superficiel et/ou collatéral. Les anomalies en cause peuvent être un dysfonctionnement ou une avalvulation des veines profondes, une obstruction du réseau veineux profond, une anomalie de communication entre les veines superficielles et les veines profondes par le biais des veines communicantes, ou encore une anomalie musculaire de contraction liée par exemple à la fibrose, à une neuropathie, à une affection inflammatoire. L'atteinte du réseau profond est dans la majorité des cas liée à un syndrome post-thrombotique par destruction des valvules directement par le thrombus, ou indirectement par hyperpression sur les valvules situées en amont, avec pour conséquence une perte de leur coaptation. Dans ce cas, les valvules des veines perforantes et superficielles peuvent également perdre leur rôle fonctionnel normal, du fait de la distension veineuse. L'insuffisance profonde primitive est une affection rare correspondant à une hypoplasie ou à une dégénérescence valvulaire, avec un syndrome de reflux profond isolé sans syndrome obstructif ou restrictif.

L'insuffisance veineuse superficielle isolée correspond aux varices primaires dont l'origine est multifactorielle. Le syndrome de reflux dans ce cas est lié à une faiblesse pariétale au niveau des valvules, et à une dilatation luminale aggravant le défaut de coaptation valvulaire.

Dans tous les cas, le syndrome de reflux est le facteur déterminant de l'hyperpression veineuse en rendant la pompe veineuse incapable



d'abaisser la pression veineuse distale lors de la marche et en occasionnant des à-coups d'hyperpression. L'inefficacité de la fonction musculaire du mollet dite « fonction pompe » conditionne également l'apparition de l'hyperpression veineuse<sup>[30]</sup>. Elle peut être altérée en cas de pathologie musculaire, neurologique ou encore articulaire.

L'hyperpression veineuse engendre des anomalies de la microcirculation et est à l'origine de la microangiopathie cutanée et des troubles trophiques qui conduisent à l'ulcération. Les causes étiologiques de l'hyperpression veineuse sont donc bien connues et, chez un patient, peuvent être déterminées aisément le plus souvent grâce à un examen clinique et à des examens complémentaires performants. En revanche, les mécanismes pathogéniques par lesquels cette hyperpression veineuse conduit à l'atteinte de la microcirculation et à l'ulcération restent mal connus.

### Microangiopathie de l'insuffisance veineuse chronique

Le rôle de l'insuffisance veineuse dans la genèse de l'ulcère a été mis en évidence tout d'abord par Gay puis par Homans.

L'hyperpression veineuse et la stase capillaire liées à l'inefficacité de la pompe musculoveineuse du mollet sont responsables de nombreuses anomalies morphologiques et fonctionnelles du système microcirculatoire.

Des études récentes ont montré qu'il existe des images capillaroscopiques de raréfaction capillaire, avec des anses capillaires à l'aspect tortueux et une augmentation du diamètre des capillaires engorgés et hématiés<sup>[16]</sup>.

Plusieurs études histologiques et immunohistochimiques de zones d'hypodermite sclérodermiforme et de zones périulcéreuses ont montré l'existence de dépôts péricapillaires de fibrine<sup>[19, 86]</sup>. Les travaux de Falanga<sup>[29, 31]</sup> ont montré que la fibrine et le fibrinopeptide B exercent un effet négatif direct sur la synthèse du procollagène I par les fibroblastes en culture. De la même façon, des fibroblastes déposés sur des gels de fibrine synthétisent moins de collagène<sup>[45]</sup>. Par ailleurs, il existe, chez les patients porteurs d'ulcère veineux, des anomalies du système fibrinolytique et de la coagulation<sup>[67]</sup>. Ainsi, l'anomalie fibrinolytique et l'hyperpression veineuse chronique peuvent jouer un rôle synergique dans le développement des manchons de fibrine péricapillaire. Mais leur participation dans le développement de l'ulcération reste discutée. En effet, les dépôts de fibrine sont discontinus autour des capillaires dermiques, ne réalisant donc qu'un obstacle partiel, et ils persistent même en cas de cicatrisation de l'ulcère<sup>[11, 64]</sup>.

Une seconde hypothèse proposée pour expliquer l'ulcération dans l'insuffisance veineuse chronique est celle du piégeage leucocytaire développée par Coleridge-Smith<sup>[21]</sup>. Du fait de la persistance d'une hyperpression veineuse chronique, les altérations des cellules endothéliales permettraient l'adhérence et le piégeage de leucocytes au niveau des membres inférieurs. Ces leucocytes adhérant aux cellules endothéliales endommagées libéreraient des médiateurs de l'inflammation (*tumor necrosis factor alpha* [TNF $\alpha$ ], interleukine 1 [IL1]) des enzymes protéolytiques et espèces réactives de l'oxygène dont les conséquences sont une augmentation de la perméabilité capillaire et, peut-être, l'apparition de dommages tissulaires. Certains auteurs privilégient cette hypothèse de « trappage » leucocytaire, proche de celle proposée dans le modèle d'ischémie reperfusion<sup>[13, 79]</sup>. D'autres auteurs estiment que les leucocytes n'interviennent pas dans la pathogénie de l'ulcère veineux<sup>[58]</sup>.

Enfin, une hypothèse récente, proposée par Falanga, pourrait unifier les deux concepts décrits (cf supra) pour expliquer la pathogénie des ulcères veineux. Il s'agit de la *trap hypothesis*, différente de celle du piégeage leucocytaire, selon laquelle l'auteur suggère que les macromolécules extravasées dans le derme (fibrinogène, albumine, alpha-2 macroglobuline) conduiraient à un « trappage » de facteurs de croissance, entravant ainsi leur rôle dans le maintien de l'intégrité tissulaire en gênant la synthèse de constituants matriciels pour la réparation tissulaire<sup>[10, 29]</sup>. Les études de la microcirculation cutanée des membres inférieurs par vidéomicroscopie à fluorescence, avec mesure de la pression partielle en oxygène transcutanée (TCPO<sub>2</sub>),

ont montré l'atteinte des capillaires sanguins et lymphatiques qui évolue parallèlement à la sévérité de l'insuffisance veineuse<sup>[17, 36]</sup>. Au stade d'insuffisance veineuse chronique sévère, il existe donc non seulement une microangiopathie veineuse mais également une microangiopathie lymphatique aggravant les troubles trophiques existants<sup>[12, 38]</sup>. Les études par vélocimètre laser-doppler ont montré qu'il existe parallèlement à une baisse de TCPO<sub>2</sub> une augmentation du débit en profondeur et des anomalies de la « vasomotion » qui restent mal élucidées<sup>[5, 18]</sup>.

### ■ Clinique de l'ulcère veineux

L'ulcère veineux est le témoin ultime de troubles trophiques liés à l'insuffisance veineuse chronique. L'ulcération n'est donc jamais isolée mais s'associe bien sûr à d'autres altérations cutanées locales ou locorégionales, dont le dénominateur commun est l'hyperpression veineuse. Dans ce chapitre, nous ne revenons pas sur l'examen locorégional déjà décrit (cf supra).

L'ulcère veineux est le plus souvent un ulcère superficiel, dont les bords sont mous, et qui est peu douloureux. Selon l'ancienneté de l'évolution et les traitements réalisés, le fond peut être non détergé, fibrineux, voire couenneux ou au contraire rouge et bourgeonnant. Le siège classique de l'ulcère veineux est périmalléolaire, sus-malléolaire interne ou externe selon le territoire saphène incontinent en cas d'ulcère variqueux. Il est volontiers rétro- ou sous-malléolaire en cas d'ulcère postphlébitique. S'il existe des douleurs, elles apparaissent le plus souvent lors de l'orthostatisme, et sont soulagées par la surélévation des jambes. Le pourtour de l'ulcère peut être le siège d'une dermite ocre, d'une atrophie blanche de Milian, d'un eczéma dit de stase. L'ulcère veineux chronique est souvent entouré d'une dermatoliposclérose (fig 1)<sup>[50]</sup>. Au stade scléreux tardif, l'aspect est typique, donnant à la jambe un aspect en « bouteille inversée » ou en « guêtre » par fibrose et sclérose extensives du derme et de l'hypoderme du tiers inférieur. La peau est dure, hyperpigmentée. La phase aiguë de l'hypodermite sclérodermiforme est moins bien définie et n'est pas toujours présente. Lorsqu'elle existe, elle peut passer inaperçue. Le plus souvent, elle se manifeste par des douleurs, une sensation de gêne de la partie médiane et distale de la jambe et par des œdèmes au niveau des malléoles. La peau peut être érythémateuse, tendue et chaude. L'induration est présente mais diffuse sans démarcation évidente, contrairement au stade chronique. Il n'existe pas de facteur déclenchant (traumatisme par exemple). Elle doit être distinguée d'un érysipèle, d'un érythème noueux ou de toute autre panniculite. Des études histologiques ont montré le même type d'altérations dans l'hypodermite sclérodermiforme que dans la peau environnant les ulcères chroniques.

### ■ Explorations fonctionnelles veineuses

Chez un patient porteur d'un ulcère veineux, la localisation anatomique d'une incontinence veineuse superficielle ou d'une obstruction profonde va d'abord pouvoir être évaluée par les données de l'interrogatoire et par l'examen clinique. Plusieurs méthodes sont à la disposition du clinicien pour explorer l'insuffisance veineuse chronique<sup>[65]</sup>. Cependant, en pratique quotidienne, le bon sens clinique doit hiérarchiser le choix des examens complémentaires en fonction des besoins dans un but diagnostique et/ou thérapeutique.

#### Méthodes pléthysmographiques

La pléthysmographie avec occlusion, qu'elle soit à jauge de mercure ou par impédance, est une méthode qui donne des renseignements d'ordre global sur la distensibilité et les capacités veineuses d'une part, sur la perméabilité et les résistances à l'écoulement d'autre part. Appliquée au diagnostic des thromboses veineuses profondes, la sensibilité et la spécificité de ces méthodes dépassent 90 %. La quantification du degré d'obstruction n'est pas possible en valeur absolue, mais un suivi peut être apprécié chez un même sujet par des mesures successives dans le temps. En pratique, ces méthodes sont supplantées par les méthodes de doppler couplé à l'échographie pour le diagnostic des thromboses veineuses profondes.

La pléthysmographie à air, volumétrie, permet d'apprécier toutes les anomalies de la fonction veineuse, qu'elles soient de cause vasculaire ou non. On peut ainsi estimer le fonctionnement de la pompe musculaire du mollet et sa capacité de vidange.

La photopléthysmographie est une méthode purement qualitative qui évalue la fonction veineuse en utilisant une source lumineuse dont l'absorption va varier selon le type de microcirculation sanguine. La méthode est sensibilisée par différentes épreuves de garrot au moment de la mesure, qui permettent ainsi de différencier les anomalies du réseau profond, superficiel ou encore des réseaux perforants.

### Méthodes par doppler et échographie

Le doppler continu couplé à l'échographie est devenu la méthode de référence du fait de son caractère accessible et peu coûteux pour le bilan d'une insuffisance veineuse chronique. Il permet d'en déterminer la cause en recherchant la perméabilité de tous les vaisseaux, de même que les continences valvulaires à tous les étages, y compris jambier. Toutes les veines des membres inférieurs peuvent être explorées à l'auscultation doppler, et il existe des manœuvres de sensibilisation pour apprécier la perméabilité et la continence de ces veines. Les seules limites à cette technique sont d'une part la réalisation par un opérateur expérimenté connaissant parfaitement la physiopathologie veineuse, et d'autre part les anomalies locales limitant l'examen (œdème, dermohypodermite...). Les perméabilités veineuses sont explorées en décubitus. L'étude des valves profondes, des ostiums saphéniens et des perforantes se fait préférentiellement debout, avec des manœuvres dynamiques d'amont et d'aval. Les manœuvres spécifiques de compression manuelle, ou par des garrots, des réseaux superficiels permettent la localisation des perforantes. Pour analyser les composantes de vitesse, mesurer un vaisseau, l'échographie va être couplée à un doppler à émission pulsée : c'est le duplex. Les signaux doppler peuvent également être détectés sous la forme de codes de couleur permettant l'obtention d'une imagerie dynamique échotomographique : c'est le doppler couleur. La fiabilité de ces examens dépend de la qualité du matériel, de l'expérience de l'opérateur. Il s'agit de méthodes atraumatiques, précises, fiables et reproductibles.

Elles permettent également le suivi après traitement chirurgical et notamment de repérer des récurrences variqueuses (néocrosses saphène interne, saphène externe) ou des perforantes.

### Phlébographies

Ces méthodes ne font pas partie des explorations dites de routine. Différents examens phlébographiques d'opacification sont utilisés pour préciser les lésions. Leur indication doit répondre à une question précise, dans un but thérapeutique, compte tenu du caractère invasif et désagréable pour le patient. La phlébographie ascendante au fil de l'eau, par ponction d'une veine du dos du pied, est pratiquée lorsque l'on évoque une possibilité de reconstruction veineuse. Les phlébographies poplitées et fémorales dynamiques sont utilisées pour étudier les fonctionnements valvulaires, ou pour expliquer la survenue d'une récurrence variqueuse postchirurgicale.

### Autres méthodes

L'imagerie par scanner ou résonance magnétique nucléaire (RMN), la capillaroscopie, l'endoscopie veineuse ne sont pas des méthodes d'utilisation courante.

### Hiérarchie des examens

Lorsqu'il existe des antécédents de thrombose veineuse profonde, ou lorsque la suspicion clinique d'atteinte du réseau profond est importante, le bilan comprend l'utilisation d'une méthode pléthysmographique, le plus souvent rhéopléthysmographie avec occlusion, et un examen par doppler continu. Une analyse plus fine est effectuée lorsqu'une thérapeutique chirurgicale est envisageable, par duplex et/ou doppler couleur, éventuellement complétée par une phlébographie. Face à un tableau de varices d'allure essentielle,

le doppler continu permet de compléter convenablement l'examen clinique en précisant le niveau de la fuite valvulaire, le siège des varices, et en éliminant une obstruction du réseau veineux profond. En revanche, lorsqu'il s'agit de récurrences postchirurgicales, l'examen est pratiqué d'emblée par un duplex pour rechercher des perforantes incontinentes ou des anomalies passées inaperçues au doppler continu au niveau du réseau veineux profond. Ainsi, l'échographie couplée au doppler pulsé ou couleur permet l'établissement d'une véritable cartographie du système veineux des membres inférieurs. Lorsqu'il existe des troubles trophiques importants à type d'hypodermite notamment, les explorations ne peuvent le plus souvent être réalisées convenablement. Il faut savoir alors les répéter après amélioration locale grâce à un traitement médical approprié.

En somme, complétant l'examen clinique, le doppler couplé à l'échographie est la méthode de référence permettant de confirmer l'anomalie de perméabilité et/ou de continence valvulaire des troncs veineux superficiels, profonds et perforants. Au terme de cet examen, la distinction entre ulcère d'origine variqueuse et ulcère postphlébitique va conditionner le pronostic évolutif et la thérapeutique. L'échographie-doppler va permettre également de ne pas méconnaître une participation artérielle, par exemple, devant un ulcère dont le fond reste peu bourgeonnant, sans tendance à la cicatrisation, malgré des soins locaux adaptés. On porte alors le diagnostic d'ulcère d'origine mixte, artérielle et veineuse.

Lorsque l'on suspecte une participation lymphatique à l'origine des troubles trophiques, l'examen actuellement le plus performant est la lymphographie isotopique indirecte qui permet de visualiser les dilatations et le reflux dans le réseau lymphatique.

### ■ Autres examens complémentaires

Les autres examens sont demandés en fonction du contexte clinique et des antécédents.

- Une numération sanguine et une glycémie à jeun permettent d'éliminer une cause hématologique et un déséquilibre glycémique pouvant aggraver ou gêner la cicatrisation.

- Une vitesse de sédimentation permet d'apprécier un contexte inflammatoire.

- En cas de désordre nutritionnel, le dosage de l'albumine, de la transferrine, des vitamines, en particulier A et C, des oligoéléments, en particulier le zinc, couplé à un dosage du fer et de la ferritine est apprécié.

- D'autres explorations sont demandées dans le cadre d'une cardiopathie, d'une atteinte hépatique, rénale et bien sûr des contrôles tensionnels réguliers en cas d'antécédents ou de suspicion d'HTA.

- Quant aux prélèvements bactériologiques et mycologiques locaux, ils n'ont d'intérêt à notre sens qu'en cas de signes infectieux locorégionaux et/ou généraux<sup>[43]</sup>.

## ULCÈRE ARTÉRIEL

### ■ Physiopathologie

La grande majorité des ulcères d'origine artérielle sont liés à une artériopathie périphérique oblitérante chronique dont les deux principales étiologies sont représentées par l'athérosclérose et les angiopathies diabétiques. D'autres affections plus inhabituelles peuvent entraîner des ulcérations par atteinte artérielle : maladie de Buerger, embolies, HTA. Deux facteurs hémodynamiques conditionnent le pronostic trophique : la vitesse circulatoire et surtout la pression de perfusion d'aval<sup>[63, 78]</sup>. Trois facteurs principaux, qui sont représentés par l'hyperviscosité régionale, les altérations thrombogènes et la désadaptation vasomotrice, sont à l'origine des dysrégulations de la microcirculation.

### Hyperviscosité régionale

L'atteinte artérielle, en diminuant la vitesse circulatoire, empêche l'hémodilution physiologique qui se fait normalement progressivement des petites artères jusqu'aux capillaires, entraînant

des perturbations dans les échanges en oxygène et en nutriments. D'autres facteurs tels que des perturbations hématologiques, un diabète, vont affecter l'hyperviscosité générale et aggraver les troubles trophiques. L'adhésion pariétale des leucocytes et l'agrégation des globules rouges liée à l'acidose gênent également la microcirculation.

### Altérations thrombogènes

Dans la maladie athéromateuse, il existe une augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, en particulier dans les périodes de décompensation. Il existe également une margination des polynucléaires neutrophiles qui peuvent être activés au contact de l'endothélium et ainsi l'agresser. Ces deux anomalies affectent les fonctions antithrombotiques normales de l'endothélium. Par ailleurs, il peut exister une nécrose des cellules endothéliales liée à l'ischémie sévère conduisant à un sous-endothélium thrombogène.

### Désadaptation vasomotrice

Dans les artériopathies chroniques sévères, il existe de nombreux dysfonctionnements vasomoteurs. Les plaquettes, les mastocytes périvericulaires et les cellules endothéliales influencent les cellules musculaires lisses sous-jacentes par l'intermédiaire de nombreux médiateurs : espèces réactives de l'oxygène, oxyde nitrique, prostacycline, endothélines. Les troubles générés conduisent à une véritable vasoplégie ischémique par perte de l'activité contractile pseudorhythmique normale des artéioles cutanées. De ce fait, l'ouverture permanente de tous les circuits capillaires conduit à une maldistribution sanguine et à des phénomènes de vols intercapillaires [49, 78]. Il existe par ailleurs une augmentation de la surface d'échange et des fuites liquidienues transcapillaires, en particulier lors de l'orthostatisme. Ces phénomènes entraînent un œdème pericapillaire, avec pour conséquence une élévation de la pression interstitielle qui va entraîner un collapsus des capillaires dont la pression intraluminaire est insuffisante. La douleur ischémique qui conduit le patient vers l'orthostatisme aggrave donc ce dysfonctionnement.

### ■ Clinique de l'ulcère artériel

L'ulcère artériel se développe le plus souvent après un traumatisme minime. Classiquement, il s'agit de patients de plus de 45 ans qui se plaignent d'une claudication intermittente depuis plusieurs mois, voire plusieurs années, caractérisée par la survenue de crampes dans les mollets ou les cuisses après un certain périmètre de marche. Lorsque l'artériopathie est plus évoluée, il existe des douleurs de décubitus. L'ulcère artériel est avant tout caractérisé par son caractère douloureux, douleur difficile à contrôler, améliorée lorsque les jambes sont pendantes hors du lit ou lorsque le patient est debout. Il s'agit d'une ulcération suspendue creusante, à l'emporte-pièce, dont les bords sont abrupts, souvent avec une bordure cyanotique (fig 4). Il peut se présenter sous la forme d'une plaque sèche, noire, nécrotique (fig 5). Le plus souvent, il est atone, sans tendance au bourgeonnement et entouré d'une peau pâle, sèche, dépilée et atrophique, caractéristique des téguments observés au cours des artériopathies chroniques. L'ulcère siège souvent au niveau du tiers inférieur de la jambe, parfois au niveau du tendon d'Achille, pouvant mettre à nu le tendon. L'examen régional montre l'abolition d'un ou de plusieurs poulx périphériques, l'existence de souffles iliofémoraux.

L'examen clinique va par ailleurs permettre d'établir une cartographie de l'atteinte artérielle, au niveau de tous les vaisseaux en cas d'artériopathie chronique. On recherche bien sûr, à l'interrogatoire, l'existence de facteurs aggravants ou de maladies sous-jacentes : diabète, HTA, maladie auto-immune, existence d'un tabagisme, troubles hématologiques...

L'apparition brutale d'une plaque nécrotique douloureuse fait évoquer le diagnostic d'ulcère par emboles et doit faire rechercher le foyer emboligène au niveau cardiaque ou au niveau vasculaire. La maladie de Buerger doit être suspectée chez un homme jeune, fumeur, qui présente des lésions ischémiques cutanées avec des



4 Ulcère artériel. Noter la localisation suspendue, l'absence d'atteinte des téguments périulcéreux.



5 Ulcère artériel très nécrotique.

ulcérations au niveau des orteils. Il existe très souvent un phénomène de Raynaud et des thromboses veineuses superficielles. L'atteinte peut aussi bien concerner les membres supérieurs que les membres inférieurs. L'examen échodoppler et l'artériographie permettent d'en préciser l'importance.

L'ulcère hypertensif, décrit par Martorell, siège cliniquement de façon bilatérale et symétrique sur les faces antéroexternes des jambes. En fait, il est souvent unilatéral. Il prend volontiers un aspect nécrotique et s'accompagne de violentes douleurs. Les poulx périphériques sont hyperpulsatiles. L'ulcère guérit par traitement de l'hypertension.

### ■ Explorations paracliniques des ulcères artériels

En complément de l'examen clinique, les explorations paracliniques vont permettre :

- de confirmer le diagnostic d'artériopathie décompensée et de quantifier l'atteinte artérielle, de manière à estimer le pronostic trophique ;
- de rechercher des cofacteurs pathogènes qui peuvent être accessibles à la thérapeutique (déséquilibre nutritionnel, atteinte veineuse associée, déséquilibre rhéologique) ;
- d'évaluer les possibilités de restauration hémodynamique chirurgicale, geste indispensable pour assurer la guérison ;
- de rechercher d'autres localisations artérielles, en particulier au niveau des troncs supra-aortiques.

Nous abordons ici les explorations fonctionnelles et morphologiques vasculaires des membres inférieurs qui ont un intérêt pratique pour le bilan des ulcères artériels.

### Mesures distales de la pression systolique

La mesure de la pression artérielle systolique aux membres inférieurs se fait sur un sujet en décubitus, avec une manchette adaptée aux segments de membres considérés, en utilisant un



capteur à faible constante de temps à la place du stéthoscope pour détecter immédiatement le passage du flux sanguin sous la manchette lors de sa déflation. Ainsi, la mesure des pressions systoliques distales de repos en décubitus, dans le cadre d'un bilan d'ulcère artériel, donne un index très fiable de la sévérité d'une artériopathie [8, 72, 81]. La mesure des variations de pression distale lors de la marche (test de Strandness) permet d'authentifier une claudication intermittente artérielle et de quantifier sa sévérité. Certaines équipes utilisent également la mesure des pressions étagées, de la racine de la cuisse jusqu'aux orteils, pour localiser la topographie des atteintes artérielles. Dans les artériopathies au stade IV, les pressions de perfusion à la cheville sont toujours inférieures à 50 mmHg, ce qui correspond aux critères de consensus européen sur l'ischémie critique. La valeur correspondante au niveau de l'orteil serait de 30 mmHg.

### Pléthysmographies

Elles permettent d'évaluer les variations de volume sanguin au niveau d'un segment de membre à partir de signaux physiques : il s'agit des pléthysmographies à jauge de contrainte, par impédance (irrigraphie) ou par réflexion lumineuse cutanée (photo-pléthysmographie).

En pratique, c'est surtout l'étude des variations en rapport avec la pulsatilité artérielle qui est utilisée. L'irrigraphie permet une approche topographique de l'atteinte artérielle des deux membres inférieurs. L'amplitude du signal obtenu au niveau de l'avant-pied a été validée pour le pronostic de viabilité de l'appui talonnier [37]. La pléthysmographie digitale, qui est réalisée au niveau de la pulpe des orteils par photopléthysmographie, ou surtout pléthysmographie à jauge de mercure, permet d'étudier la sévérité d'un stade IV par une manœuvre d'hyperhémie réactionnelle postischémique, réalisée par le relâchement d'un garrot à la cheville maintenu pendant 4 minutes [7]. L'absence de signal perceptible lors de cette manœuvre est de pronostic péjoratif. Dans le cas contraire, l'amplitude et le délai de la réaction hyperhémique témoignent des possibilités de vasodilatation résiduelle du lit vasculaire distal.

### Mesures d'oxygénation cutanée

La mesure de la TCPO<sub>2</sub> est effectuée de manière non invasive, grâce à une électrode polarographique dont l'intensité du courant électrique généré est proportionnelle à la pression partielle d'oxygène dans la chambre de mesure. En fait, cette mesure de l'oxygénation cutanée dépend de plusieurs facteurs : hémاتose pulmonaire, débits cardiaque et artériel, microcirculation (densité en capillaires fonctionnels, facteur rhéologique), débit artériel qui peut être un facteur limitant de la mesure en cas d'insuffisance artérielle. Par ailleurs, la TCPO<sub>2</sub> peut être abaissée dans les ulcères veineux ou microcirculatoires. Autour d'un ulcère, elle ne permet donc pas un diagnostic différentiel entre une origine veineuse ou artérielle. En revanche, le déficit circulatoire artériel est toujours croissant vers la distalité, alors que, dans les insuffisances veineuses chroniques et les microangiopathies, les déficits sont beaucoup plus localisés à la périphérie de l'ulcère. C'est pourquoi la mesure de la TCPO<sub>2</sub> au niveau du premier espace interdigital a une meilleure valeur discriminante pour la mise en évidence d'un facteur artériel dans un trouble trophique. Cette mesure, dans des situations de troubles trophiques artériels, a une bonne reproductibilité et constitue actuellement l'examen pronostique de référence dans les artériopathies sévères. Ainsi, une valeur inférieure à 10 mmHg rentre dans la définition de l'ischémie critique selon le consensus européen. Cette valeur pronostique est encore augmentée par des tests dynamiques positionnels (recherche d'une élévation de la TCPO<sub>2</sub> lors du passage du décubitus à la position assise) et par inhalation d'oxygène pendant quelques minutes, notamment pour la détermination du niveau d'amputation.

### Méthode doppler couplée à l'échographie

Le doppler, et surtout l'échodoppler pulsé ou couleur, sont des méthodes très performantes permettant de déterminer les lésions

hémodynamiquement significatives, d'en apprécier la texture pariétale. L'examen pratiqué par un examinateur entraîné va permettre d'établir un diagnostic topographique et morphologique précis des lésions.

### Artériographies

Les examens préalablement pratiqués vont, selon la topographie et la sévérité de l'atteinte artérielle, faire poser l'indication d'artériographie. En effet, l'ulcère artériel peut mettre en jeu le pronostic du membre atteint et impose donc une restauration hémodynamique chirurgicale, même très distale si cela est possible. Dans ce cadre, l'artériographie, qui doit être d'excellente qualité, va permettre une évaluation du lit artériel distal grâce à un séquençage adapté. On peut ainsi préciser la topographie du ou des obstacles, le type d'obstacle (thrombose, sténose), l'état du réseau artériel d'aval qui permet d'envisager des possibilités de revascularisation.

### Autres examens

Comme dans l'insuffisance veineuse, la capillaroscopie cutanée n'a pas d'utilisation pratique dans l'insuffisance artérielle.

### ■ Autres explorations complémentaires

La cause la plus fréquente des ulcères artériels est représentée par la maladie athéromateuse qui impose un double bilan, une étude de la diffusion de la maladie artérielle (électrocardiogramme [ECG], doppler des troncs supra-aortiques) d'une part, et une étude des facteurs favorisants (diabète, HTA, dyslipidémie, intoxication tabagique) d'autre part.

## ULCÈRES D'ÉTIOLOGIES RARES

On peut, sur l'aspect clinique et un peu arbitrairement, distinguer [6] :

- les ulcères sans aspect ischémique ;
- les ulcères avec aspect ischémique.

### ■ Ulcères sans aspect ischémique

#### Causes infectieuses

On y pense devant une localisation inhabituelle de l'ulcère, l'existence de bords irréguliers, polycycliques, le caractère torpide de l'ulcération. En fonction du contexte (surtout géographique), on recherche une mycobactérie atypique, une tuberculose, voire une lèpre, une syphilis, une angiomatose bacillaire, une mycose profonde, une leishmaniose, une amibiase, une filariose.

L'ecthyma (streptococcique, staphylococcique) est en fait une variété d'impétigo qui, au lieu d'être strictement épidermique, entame le derme et devient ulcéreux. Il s'observe essentiellement au niveau des membres inférieurs. La stase circulatoire, la malpropreté, le terrain débilité sont les facteurs essentiels qui donnent à l'impétigo ce caractère ulcéreux.

#### Syndrome de Klinefelter

Les ulcères de jambe sont fréquents au cours de l'affection, puisque la prévalence y est estimée entre 6 et 13 % des cas (fig 6). La pathogénie reste discutée : insuffisance veineuse, hyperagréabilité plaquettaire, augmentation de l'activité de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène. Un traitement substitutif par testostérone amène souvent la cicatrisation de l'ulcère [71].

#### Pyoderma gangrenosum

L'ulcération siège au sein d'un nodule. Son aspect clinique est caractéristique avec un bourrelet inflammatoire creusé de clapiers purulents, s'étendant de façon centrifuge.

#### Ulcères sur hémopathies

De nombreuses affections hématologiques peuvent être en cause : syndromes myéloprolifératifs, hémoglobinopathies (drépanocytose à hémoglobine [Hb]S, thalassémie à HbF), anémies hémolytiques



6 Ulcère au cours d'un syndrome de Klinefelter.



7 Ulcère au cours d'un syndrome de Werner.

héréditaires. L'hyperviscosité, qui entraîne une obstruction artériolaire, est probablement la cause de ces ulcères qui sont en règle bilatéraux, symétriques, de siège malléolaire, peu douloureux. Le diagnostic repose sur la biologie. On peut en rapprocher les ulcères observés chez les sujets traités au long cours par l'hydroxyurée (en moyenne 5 ans) [82].

### Syndrome de Werner

L'affection de transmission autosomique récessive se caractérise par une petite taille, une apparence sénile précoce, une cataracte, une ménopause précoce, ainsi que divers troubles endocriniens. Les atteintes cutanées sont variées : canitie, pigmentations, télangiectasies et surtout atrophie expliquant la fréquence des ulcérations des membres inférieurs (fig 7).

### Déficit en prolidase [54]

Le déficit en prolidase se transmet de façon autosomique récessive. Il touche la synthèse du collagène dermique par l'absence de recyclage tissulaire de la proline et de l'hydroxyproline. La maladie se traduit par l'apparition d'ulcères de jambe dès l'enfance. Il s'y associe des éruptions cutanées inflammatoires, un syndrome dystrophique, une sensibilité aux infections.

Le diagnostic se fait sur la présence d'une iminodipeptidémie.

### Homocystinurie

De transmission autosomique récessive, l'affection est due à un défaut en cystathionine bêtasynthétase. Les thromboses artérielles et veineuses sont fréquentes, expliquant la possibilité d'ulcères de jambe.

### ■ Ulcères avec aspect ischémique

Soit ils sont en rapport avec un trouble de l'hémostase, soit ils entrent dans le cadre d'une maladie systémique, les deux étiologies étant parfois intriquées.

### Ulcères liés à un trouble de l'hémostase

Le déficit constitutionnel en protéine S, en protéine C, la résistance à la protéine C activée entraînent des artériopathies du sujet jeune, se compliquant d'ulcères de jambe survenant dans l'adolescence et pouvant constituer la première anomalie de l'hémostase. Ce n'est que secondairement qu'apparaissent les complications thrombotiques artérielles ou veineuses.

### Syndrome des anticorps antiphospholipides

Il est lié à la présence d'un anticorps antiphospholipide : anticorps anticardiolipides, anticoagulant de type antiprothrombinase, fausse sérologie syphilitique dissociée. Il est soit primitif, soit associé à une maladie systémique, en particulier le lupus érythémateux disséminé où il est retrouvé dans 25 à 61 % des cas.

Les ulcères sont de petite taille, douloureux, ovalaires ou en « étoile ». Ils siègent préférentiellement au niveau des mollets.

### ■ Maladies systémiques [14]

#### Physiopathologie

De nombreux mécanismes physiopathologiques peuvent être directement ou indirectement impliqués dans la genèse de ces ulcères : vasculites, thromboses, effets secondaires des traitements (corticothérapie, D-pénicillamine, immunodépresseurs).

#### Affections en cause

##### • Lupus érythémateux disséminé

La fréquence des ulcères de jambe est estimée à 3 % dans les statistiques récentes. Elle est beaucoup plus élevée en présence d'autoanticorps antiphospholipides, allant de 5 à 39 %. Une biopsie précoce des berges de l'ulcération est indispensable pour distinguer vasculite et thrombose, la première nécessitant la prescription d'anti-inflammatoires, la seconde de médicaments antithrombotiques.

##### • Polyarthrite rhumatoïde

Elle se complique d'ulcérations cutanées dans 8 à 9 % des cas. Celles-ci peuvent être en rapport avec la vasculite rhumatoïde, mais aussi dues aux traumatismes sur une peau fragilisée par les traitements (fig 8).

##### • Autres

La sclérodermie systémique, la périartérite noueuse et la cryoglobulinémie peuvent se compliquer d'ulcères de jambe.

À l'heure actuelle, on considère que l'étiologie des ulcères de jambe comporte :

- 57 à 80 % de maladie veineuse démontrée ;
- 10 à 25 % de maladie artérielle ;
- 5 à 12 % d'angiopathie inflammatoire ;
- 1 % d'autres causes.

Ces étiologies ne s'excluent pas les unes des autres, et les ulcères de cause mixte sont de plus en plus fréquents.



8 Ulcère au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.

## Traitement <sup>[32, 84]</sup>

Schématiquement, le traitement de l'ulcère de jambe comporte deux temps :

- supprimer la cause qui empêche la cicatrisation spontanée : c'est le traitement étiologique ;
- faire en sorte, par un traitement externe sur la plaie, que cette cicatrisation se déroule dans les meilleures conditions possibles : c'est le traitement local.

De ces deux temps, le plus important est sans aucun doute le traitement étiologique. Mais pour rester plus près de la clinique, il faut bien admettre que lorsqu'un malade consulte pour un ulcère de jambe, la question qui se pose en premier lieu est de savoir ce qu'il faut faire et ce qu'il ne faut pas faire sur sa plaie. Dans les cas si fréquents d'ulcères surinfectés ou d'ulcères douloureux, ce traitement local revêt un caractère d'urgence, plus que le traitement étiologique, qui est certes envisagé d'emblée mais peut être différé. Nous commençons donc par le traitement local <sup>[25]</sup>.

### TRAITEMENT LOCAL

La première question qui se pose est : l'ulcère nécessite-t-il une désinfection ? Ce n'est qu'après y avoir répondu que l'on peut aborder les différentes phases de la cicatrisation : détersion, bourgeonnement, épidermisation.

#### ■ Désinfection

Il s'agit d'un sujet controversé : quand faut-il traiter ? et si oui, comment faut-il traiter ?

#### Quand faut-il traiter ? Doit-on réduire la pullulation microbienne pour favoriser la cicatrisation ?

Lorsque l'on pratique des prélèvements bactériologiques systématiques sur les ulcères de jambe, on retrouve de nombreux germes non saprophytes de la peau <sup>[51]</sup>. Ce sont essentiellement *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*. Le rôle de ces germes dans la non-cicatrisation de l'ulcère paraît en fait négligeable <sup>[43]</sup>. Ericksson et al <sup>[27]</sup> ont montré qu'il n'y avait aucune relation quant à la colonisation, que l'ulcère soit propre ou purulent, et les auteurs concluent que ces germes sont saprophytes et disparaissent quand l'environnement favorable à leur développement a disparu.

Alinovi et al <sup>[1]</sup> sont allés plus loin. Ils ont mené une étude randomisée : antibiothérapie générale adaptée après prélèvement bactériologique de l'ulcère contre pas d'antibiothérapie. Ils n'ont observé de différence significative, ni sur le temps de cicatrisation, ni sur la taille de l'ulcère, ni même sur la négativation du

prélèvement bactériologique où la flore persiste après traitement. Dans cette étude, les ulcères stérilisés étaient aussi nombreux après antibiothérapie ou placebo, mais ils guérissaient plus vite. On peut donc considérer que c'est la guérison de l'ulcère qui fait disparaître les bactéries et non l'inverse.

Ces deux études sont impressionnantes ; on peut cependant regretter qu'elles n'aient pas tenu compte d'une étude antérieure de Lookingbill <sup>[61]</sup> qui démontre l'importance du compte des germes. En dessous de  $10^5/\text{cm}^2$ , la prolifération bactérienne n'empêche pas la cicatrisation de l'ulcère, et ce quel que soit le germe ; en revanche, à partir de  $10^6/\text{cm}^2$ , l'ulcère ne cicatrise pas et un traitement antibactérien est nécessaire.

Au total :

- le prélèvement bactériologique systématique des ulcères de jambe est un geste inutile, sauf si l'on peut pratiquer un comptage de germes qui n'est pas un acte de pratique courante ;
- le traitement de la pullulation microbienne ne s'impose pas, sauf si l'on envisage une greffe cutanée ; en effet, il semble que la présence de *S. aureus* ou de *P. aeruginosa* gêne la prise des greffes. Nous verrons (cf infra) qu'il en va tout autrement en cas d'infection locale périulcéreuse ou d'infection locorégionale.

#### Comment faut-il traiter ?

Deux types de produit peuvent être utilisés : les antiseptiques et les antibiotiques.

##### • Antiseptiques

Leur utilisation reste discutée, non seulement du fait des risques potentiels de sensibilisation, mais surtout du fait de leur possible effet toxique et de leur réelle cytotoxicité locale <sup>[42, 69]</sup> :

- ils ne doivent être utilisés que pendant de courtes périodes ;
- ils sont en général inhibés par les débris organiques, d'où la nécessité d'un lavage soigneux au sérum physiologique, ou même à l'eau du robinet avant leur utilisation.

Les produits les plus utilisés sont :

- la *chlorexidine* : c'est un excellent antiseptique actif contre les germes à Gram positif et à un moindre degré contre les germes à Gram négatif, les levures, les virus, les moisissures. In vitro, elle inhibe la croissance des kératinocytes humains et la cicatrisation des plaies ; en revanche, elle augmente le nombre de cellules inflammatoires dans le tissu de granulation et favorise ainsi la cicatrisation. Les cas de sensibilisation restent rares. Elle peut donc être utilisée avec précaution en pansements humides renouvelés trois à quatre fois pendant le nycthémère durant 2 à 3 jours ;

- le *permanganate de potassium* : en solution aqueuse à 1/10 000, il est en règle bien toléré. Actif surtout sur les germes à Gram positif, il peut être utilisé pendant quelques jours en pansements humides. Les accidents de sensibilisation restent rares ; la coloration particulière des téguments peut être un inconvénient ;

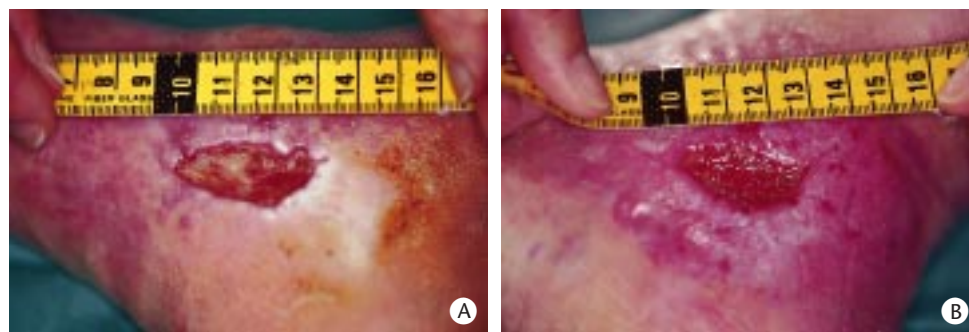
- l'*iode* : c'est le plus puissant des antiseptiques mais il est malheureusement inactivé par le sang. On a même pu montrer qu'une solution à 2 % de polyvidone iodée augmentait le nombre de bactéries et l'incidence de l'infection, probablement du fait de la cytotoxicité du produit <sup>[75]</sup>. Par ailleurs, en cas d'utilisation prolongée, les risques d'imprégnation iodée de l'organisme ne sont pas négligeables. On ne l'utilise donc qu'avec la plus grande circonspection dans les ulcères de jambe ;

- l'*argent* : il n'est guère utilisé qu'en association avec le sulfadiazine. Le produit inhibe la contraction de la plaie. Quelques cas de sensibilisation ont été rapportés, de même qu'une neutropénie chez l'enfant. On l'utilise donc avec précaution.

##### • Antibiotiques

- *Antibiotiques généraux* : ils ne sont utilisés (en fonction de l'antibiogramme) qu'en cas d'infection périulcéreuse ou locorégionale, ou pour éviter une pullulation microbienne avant la greffe de l'ulcère.





9 Ulcère non détergé recouvert de fibrine (A). Le même ulcère bourgeonnant (B).

– **Antibiotiques locaux** : on évite l'utilisation de néomycine, de fusidine, de gentamicine du fait des risques de sensibilisation. Seule peut être envisagée la polymyxine B en cas d'infection à *Pseudomonas*.

### ■ Cicatrisation

Le traitement va suivre le processus physiologique de cicatrisation. Il va avoir pour but de déterger la plaie, de favoriser l'apparition des bourgeons charnus, de ne pas gêner l'épidermisation [29].

#### Détersion

Dans le cas d'un ulcère de jambe, la détersion spontanée ne se fait pas, ou mal, par suite des mauvaises conditions de circulation locale, et pourtant le tissu nécrotique, ainsi que l'exsudat fibrinoleucocytaire, retardent la guérison de la plaie et constituent un milieu de croissance pour les bactéries. Il faut donc réaliser ce nettoyage par des moyens chimiques ou mécaniques (fig 9).

#### • Méthodes chimiques

Les préparations enzymatiques sont peu à peu abandonnées. Elles sont souvent irritantes, voire douloureuses, et nécessitent des applications durant plusieurs jours avant d'obtenir un résultat.

L'utilisation d'une préparation composée à 70 % de dextranome et 30 % de polyéthylène glycol 400 est préférable car mieux supportée et plus efficace. C'est le produit le plus absorbant et son indication principale est la phase de détersion des ulcères suintants. Le nettoyage de la plaie se fait au sérum physiologique, sans sécher avant l'application du produit. Une douleur transitoire peut être observée.

Les gels et pansements hydrogels (Nugel®, Instrasite® Gel Applipak®, Duoderm Hydrogel®), qui contiennent une grande quantité d'eau, créent un milieu humide pouvant favoriser le ramollissement des plaques de nécrose et l'hydratation des tissus desséchés.

L'alginate de calcium (Algostéril®) est un sel de l'acide alginique extrait d'algues marines. Il est fortement hydrophile, donc indiqué à la phase de détersion des ulcères suintants. Le nettoyage se fait exclusivement au sérum physiologique et la compresse appliquée sans sécher doit être maintenue par un pansement secondaire.

Le charbon actif (Actisorb®, Carbonet®) neutralise les odeurs et assure la détersion par son pouvoir absorbant.

Récemment, Falanga [34] a proposé d'utiliser la pâte à base de chlorure de zinc employée primitivement dans la chimiochirurgie de Mohs. Cette pâte, appliquée dans le lit de l'ulcère, fixe les tissus nécrotiques et entraîne la formation d'une escarre qui tombe au bout de quelques jours, laissant place à un tissu de granulation de bonne qualité. Cette méthode paraît séduisante. Elle est cependant très douloureuse, nécessitant l'utilisation d'antalgiques majeurs.

#### • Méthodes mécaniques

La détersion chimique est parfois insuffisante et il faut recourir à des moyens mécaniques. La douche à l'eau du robinet est un moyen simple qu'il ne faut pas oublier, mais pas toujours suffisant. Des pansements humides au sérum physiologique ont une activité

identique, voire supérieure. Cependant, le traitement de choix reste le débridement à la curette et/ou aux ciseaux pratiqué après anesthésie locale (crème Emla®) [59]. Dans quelques cas rares d'enduit particulièrement couenneux, on peut envisager une dermabrasion. A ce stade, l'emploi de pansements occlusifs (la simple vaseline stérile suffit souvent) peut faciliter la détersion de la plaie en empêchant la dessiccation de l'exsudat fibrinoleucocytaire par le maintien d'un milieu humide sous le pansement.

#### Bourgeonnement

Il se manifeste par l'apparition de petits bourgeons charnus roses donnant un aspect granuleux au fond de l'ulcère. Il n'apparaît que lorsque les conditions circulatoires locales ont été améliorées. Il s'agit d'un processus physiologique que ne font qu'accompagner les différents traitements locaux.

#### • Corps gras

La banale vaseline, peu coûteuse, pratiquement pas allergisante, est toujours d'actualité. On peut également utiliser des compresses imprégnées de paraffine (Jelonet®) ou de vaseline (Adaptic®). En revanche, on évitera d'utiliser les compresses imprégnées de lanoline ou de baume du Pérou, particulièrement allergisantes. Il en est de même pour les compresses imprégnées d'un corps gras contenant un agent anti-infectieux (néomycine, iode).

#### • Hydrocolloïdes [80]

Actuellement, les pansements occlusifs, de par leurs qualités et leur facilité d'emploi, paraissent les produits les plus adaptés à cette phase de la cicatrisation. En effet, il semble que l'occlusion favorise la cicatrisation par plusieurs mécanismes : stimulation de l'angiogenèse grâce à l'hypoxie locale, stimulation de l'activité fibroblastique (non-dégradation des facteurs de croissance ?), augmentation de l'activité mitotique des kératinocytes et de leur migration grâce au rôle favorisant de l'acidité de l'exsudat (pH = 6), inhibition de la croissance de *P. aeruginosa* grâce au pH acide.

Rappelons que l'occlusion favorise la détersion en empêchant la dessiccation de l'exsudat fibrinoleucocytaire.

On peut distinguer deux types de pansements hydrocolloïdes :

– les pansements imperméables à l'air, constitués de particules hydrophiles d'élastomère de carboxyméthylcellulose (Algoplaque®, Biotrolbiofilm®, Comfeel®, Duoderm®, Sureskin®) ;

– les pansements semi-perméables à l'air, constitués d'un film de polyuréthane (OpSite®, Tielle®).

Ces hydrocolloïdes permettent une protection mécanique et bactérienne de la plaie. Ils diminuent souvent la douleur. Les risques d'infection dus à l'occlusion sont minimes. Ils peuvent être appliqués à tous les stades de la cicatrisation de l'ulcère, sauf en cas de surinfection ou d'exsudat trop abondant. Leur facilité d'emploi est réelle puisque l'on peut appliquer l'hydrocolloïde sans ajouter de compresses ni de bandes de gaze.

L'allergie est exceptionnelle [39, 76], mais la tolérance est médiocre en cas d'inflammation périulcéreuse, elle-même favorisée par la macération. Une odeur nauséabonde peut parfois incommoder le patient ; elle est due à un exsudat formé d'un mélange de matériel



**10** Ulcères prêts à être greffés (A). Les mêmes ulcères après greffe en « pastille » (B).

fibrinonécrotique, de bactéries aérobies et anaérobies et de carboxyméthylcellulose. Enfin, le risque d'abrasion de la couche cornée lors de l'ablation de la plaque est réel et il est ainsi possible de créer des décollements bulleux sur les peaux fines et atrophiques.

### Épidermisation

Elle ne peut commencer que lorsque le bourgeonnement arrive au niveau des bords de l'ulcère. Il n'y a pas de déficit de la prolifération cellulaire au cours de l'affection, et l'absence de réépithélialisation est peut-être due à des troubles des facteurs d'adhésion ou des propriétés migratoires des kératinocytes [3].

#### • Greffes

Classiquement, elles sont utilisées en cas d'ulcère de grande dimension. Elles suppriment ce facteur de surface qui demande tant de semaines ou de mois pour se réduire si l'on attend la cicatrisation par les bords. Elles ne constituent de toute façon qu'un gain de temps dans la réparation et ne dispensent nullement du traitement étiologique si l'on veut éviter les récives. À l'heure actuelle, elles sont également utilisées dans les ulcères hyperalgiques, les douleurs étant calmées rapidement après la greffe ; elles ont même été proposées en première intention dans les ulcères chroniques [70].

– *Autogreffes* : deux techniques sont utilisées dans le traitement des ulcères de jambe.

– *Grefe en « pastille »* (fig 10) : elle consiste à prélever des pastilles dermoépidermiques de 5 mm de diamètre à l'aide d'une aiguille et d'un bistouri. Elles sont ensuite placées régulièrement sur la perte de substance et recouvertes d'une seule épaisseur de gaze collée en périphérie à l'aide d'un vernis chirurgical. Un corps gras est placé dessus et le pansement renouvelé en fonction de l'exsudat. La prise de la greffe se fait en 10 jours en moyenne ; elle est totale dans 75 % des cas environ. Le résultat est en général excellent au plan fonctionnel. En revanche, il existe un aspect inesthétique tant de la zone donneuse que de la zone receveuse. Il s'agit d'une technique simple, peu agressive, dont on peut considérer qu'elle possède trois fonctions : recouvrement (ulcère détergé), sécrétion de facteurs de croissance (ulcère bloqué au stade fibreux), action antalgique.

La greffe « incrustée » est une variante de la greffe en pastille. Elle a été proposée pour les ulcères très fibreux où le bourgeonnement ne peut être obtenu. Des puits sont creusés dans la zone receveuse au sein de la fibrose, à l'aide d'un punch à biopsie, qui va également servir à prélever les greffons qui sont encastrés dans chacun des puits. L'intérêt de la méthode est moins le recouvrement de l'ulcère que la relance du bourgeonnement, puisqu'il est désormais admis que les greffes apportent in situ des facteurs qui favorisent la cicatrisation.



**11** Greffe en « résille ».

– *Grefe en « résille »* (fig 11) : elle est surtout utilisée dans les ulcères de grande taille. La résille est obtenue en passant le greffon dans un appareil spécial qui permet de le perforer d'orifices losangiques. Cette technique présente deux avantages :

- l'expansion de la greffe dans des proportions de 1,5 à 9 permet une importante économie du prélèvement cutané ;
- l'évacuation de l'exsudat plasmatique entre les mailles évite la formation d'une collection sous la greffe.

– *Allogreffes* : par cultures épithéliales, elles sont utilisées depuis 1981 dans le traitement des brûlures. Elles étaient jusqu'à présent peu utilisées dans le traitement des ulcères de jambe. Des études récentes ont montré que des équivalents cutanés humains allogéniques en culture représentaient une avancée significative dans le traitement des ulcères veineux [35].

#### • Facteurs de croissance

Le *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), soit en injection périlésionnelle [23], soit en application locale [33, 48], s'est montré efficace dans la cicatrisation d'ulcères veineux chroniques [73].

### L'épidermisation peut être retardée par un certain nombre de facteurs.

- *Sclérose des bords* : c'est un obstacle majeur à l'épidermisation. Des incisions radiales en viennent à bout, mais nous préférons, chaque fois que cela est possible, le massage-pétrissage.
- *Décollement des bords* : il empêche toute épidermisation. Des attouchements avec un caustique fort (chlorure de zinc pour un tiers) suffisent souvent à en venir à bout. Sinon, l'excision est à pratiquer.
- *Bourgeonnement intempestif* : s'il est trop important, il empêche l'épidermisation. C'est une éventualité assez rare dans les ulcères de jambe, où le plus difficile est d'obtenir le bourgeonnement. Lorsque cette éventualité se produit, on peut utiliser un crayonnage au nitrate d'argent qui donne un résultat immédiat dans les ulcères de petite surface, ou une pommade aux corticoïdes en cas d'ulcère de plus grande taille.

## TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

### ■ Ulcères d'origine veineuse

#### Contention élastique [22]

La réduction de l'œdème et donc la suppression de l'hyperpression veineuse est le principal traitement de l'insuffisance veineuse chronique. La contention élastique reste ainsi l'élément indispensable du traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, qu'il s'agisse d'ulcères variqueux ou d'ulcères postphlébitiques. Plus de la moitié des échecs de la cicatrisation seraient dus à une mauvaise contention : matériel mal posé, mal adapté, usé, voire non utilisé.



Les techniques d'exploration de la macro- et de la microcirculation ont permis de démontrer les mécanismes d'action de cette contention veineuse<sup>[2]</sup> : diminution du diamètre des veines superficielles et profondes, des reflux pathologiques, de l'œdème interstitiel, augmentation de la vélocité du flux veineux et lymphatique, de l'activité fibrinolytique du sang.

#### • Matériel à disposition

Il existe deux types de contention :

- la compression amovible par bandes élastiques ou non ;
- la compression fixe, inamovible, par bottes adhésives.

#### • Compression amovible

C'est celle que peut poser et enlever le malade. Elle est réalisée par des bandes ou des bas élastiques, ou par des bandes non élastiques peu ou pas extensibles.

- Bande non élastique ou à extension courte.

Elle est réalisée par des bandes de tissu (coton, flanelle...). Elle entraîne des pressions élevées à la marche, mais des pressions de repos très faibles. Elle n'est donc indiquée que si le patient marche régulièrement. En règle générale, les bandes sont laissées en place jour et nuit. L'inconvénient de la méthode est une mauvaise adaptation au relief des malléoles. D'autre part, si l'action très désinfiltrante sur une jambe fortement œdématiée est rapide, le pansement compressif ne peut suivre la fonte de l'œdème et doit être renouvelé souvent pour être efficace.

- Bande élastique ou à extension longue.

Elle comprime efficacement les varices au repos. En revanche, elle est moins efficace que les bandes rigides à la marche. La bande est posée par le malade lui-même (ou son entourage) par-dessus le pansement, de préférence avant le lever du matin. Elle est enlevée le soir au coucher. La compression doit être dégressive, avec une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville (classe 3 du Comité européen de normalisation), le degré de tension (fonction de l'extensibilité de la bande et du volume de la jambe) étant mieux apprécié par l'emploi de bandes étalonnées.

**Quelques règles doivent être respectées au moment de la pose :**

- toujours commencer par le pied dont il faut réduire l'œdème ;
- passer en « huit » autour de la tibiotarsienne ;
- les spires doivent être régulières, horizontales et parallèles, ou au contraire posées en « croisillon » ;
- il faut toujours s'arrêter au-dessus du relief du mollet, près du pli poplité.

Laquelle des deux techniques faut-il utiliser ? Plusieurs études ont montré une meilleure efficacité des bandes rigides au stade d'ulcère de jambe. Rappelons cependant qu'il est toujours possible d'associer les deux techniques : bande rigide en coton mise en place par le médecin, bande extensible mise par-dessus par le malade.

- Bas de contention.

La réalisation d'une contention dégressive, invariable, renouvelable à l'identique chaque jour, est difficile avec une bande élastique. Il n'en est pas de même avec un bas de contention. En revanche, la mise en place de celui-ci est source de difficultés : passage du talon, bon positionnement du bas sur la jambe, et surtout déplacement du pansement de l'ulcère. Toutes ces difficultés s'atténuent avec l'utilisation d'un appareil métallique appelé extenseur. Un bas de classe 3, ou la superposition de bas de classe 2 et 1, peuvent être utilisés. Une bande peut aussi être recouverte d'un bas moins inesthétique.

#### • Compression inamovible

Il s'agit de bottes inamovibles posées par le médecin et enlevées par lui. Cette contention fixe est réalisée soit par une botte à la colle de



12 Mise en place d'une botte élastocompressive.

Unna (Viscobande®), soit par des bandes adhésives du type Élastoplaste® (fig 12)<sup>[44]</sup>. Ces bottes sont en règle bien tolérées du fait de leur faible pression de repos et d'autant qu'un jersey tubulaire a été posé à même la peau. Elles sont renouvelées selon la tolérance et la fonte de l'œdème, qu'elles suivent mal étant peu extensibles, en moyenne entre 3 et 10 jours. On peut renforcer localement la compression par un coussinet de mousse de latex si le socle de l'ulcère est scléreux et surtout dans les gouttières sous- et rétromalléolaires où le bandage a tendance à passer en « pont » du relief osseux de la malléole à celui du tendon d'Achille.

La pose de telles bottes est indiquée quand la mise en place de bandes amovibles est impossible chez un malade âgé vivant seul et handicapé, ou parce que le malade et son entourage ne comprennent jamais comment bien placer une bande ! Leur efficacité est comparable à celle des bandes élastiques.

Cette contention est toujours indiquée dans les ulcères veineux, ainsi que dans les ulcères mixtes, à condition que la pression systolique distale à la malléole soit supérieure à 70 mmHg et les indices de pression sous contention supérieures à 0,55<sup>[6]</sup>.

#### Destruction des varices

Elle a essentiellement pour but la disparition, ou tout au moins la diminution, de l'hyperpression veineuse et accessoirement la disparition des varices. Pour cela, on peut traiter d'une façon radicale les reflux vers le réseau veineux superficiel, de même que les dilatations et fuites de ce même réseau par les reflux et obstructions du réseau veineux profond. D'autres méthodes s'efforcent de restaurer l'hémodynamique veineuse par des artifices techniques chirurgicaux (CHIVA). Les varices postphlébitiques posent cependant des problèmes particuliers<sup>[66]</sup>.

#### • Sclérothérapie

Elle consiste en l'injection intraveineuse d'un produit abrasif qui provoque une réaction inflammatoire localisée de l'endoveine, aboutissant à l'adhésion des parois des vaisseaux, puis à une réaction de sclérose, puis de fibrose et de destruction veineuse.

Pour cela, plusieurs produits sont à disposition : tétradécyl sulfate de sodium (Trombovar®), lauromacrogol 400 (Aétoxisclérol®), glycérol (Scléremo®), salicylate de sodium.

Le choix du produit dépend du calibre de la veine, le choix de la dose étant fonction de la sensibilité individuelle. La concentration efficace au niveau de la paroi veineuse est une notion difficile à apprécier car elle dépend de plusieurs facteurs : concentration du produit dans la seringue, quantité injectée, nombre de points d'injection, diamètre et sensibilité propre de la veine, débit sanguin, spasmes. Le meilleur sclérosant est celui que l'on maîtrise le mieux.

Les incidents sont rares et bénins : ecchymoses, pigmentation résiduelle, apparition de varicosités secondaires. Les accidents sont exceptionnels : escarre en cas d'injection intradermique, abcès aseptique, injection intra-artérielle (se méfier des zones à risque), fièvre (doses excessives), troubles oculaires transitoires, accidents allergiques, exceptionnellement embolie pulmonaire.



**Indications :** théoriquement, toute varice peut être sclérosée ; en pratique, on réserve la sclérothérapie aux varicoses diffuses, aux varices restantes ou récidivant après intervention, aux rares contre-indications opératoires. En présence d'un ulcère de jambe, l'âge du sujet n'est pas une contre-indication comme le serait une maladie grave à pronostic vital réservé.

- **Chirurgie**

Les techniques chirurgicales sont aujourd'hui bien codifiées et ne présentent pas de difficulté particulière. Beaucoup peuvent être réalisées sous anesthésie locale ou locorégionale. Elles sont essentiellement réservées aux incontinences des crosses saphéniennes. La ligature des crosses incontinentes est suivie de l'exérèse des veines superficielles pathologiques (arrachage par câbles, cryoéveinage) et d'une ligature sous-faciale des perforantes repérées en préopératoire par échographie. Les ligatures veineuses au niveau des crosses et/ou des trajets veineux selon la technique de CHIVA sont réalisées par des excisions courtes grâce à la pose de clips [87].

La dissection endoscopique des perforantes est de réalisation plus récente, de même que la fasciotomie paratibiale qui peut assurer rapidement la guérison d'ulcères réfractaires, en particulier des ulcérations sur atrophie blanche.

Enfin, l'excision large de l'ulcère et de son socle, associée à la ligature de toutes les perforantes, permet d'éliminer le tissu scléreux et de poser immédiatement une greffe.

La phlébectomie ambulatoire repose sur le principe de traction entre deux incisions, mais celles-ci sont punctiformes et se font par la veine elle-même. Cette technique, qui est à contre-indiquer en cas d'insuffisance des crosses, peut en revanche remplacer avantageusement la sclérothérapie [73].

- **Problèmes des varices postphlébitiques**

Le problème ne peut être envisagé que 1 an au minimum après l'épisode aigu, temps nécessaire à la reperméabilisation du réseau profond thrombosé. Les indications reposent sur les données fournies par l'exploration fonctionnelle, et éventuellement la phlébographie en cas de geste chirurgical envisagé.

En revanche, la sclérose est toujours indiquée. Les varices postphlébitiques, généralement, réagissent à de plus faibles doses sclérosantes que les varices idiopathiques, phénomène dont il faut tenir compte si on veut éviter des réactions inflammatoires intempestives.

### Traitements adjuvants

De nombreux traitements adjuvants ont été proposés. Certains paraissent indispensables, d'autres sont plus discutables.

- **Drainages lymphatiques**

Ils constituent un traitement d'appoint non négligeable, étant donné qu'il existe une stase lymphatique plus ou moins importante dans tout ulcère d'origine veineuse.

- **Kinésithérapie**

Une rééducation peut être envisagée en cas d'atteinte vicieuse, mais surtout pour lutter contre l'ankylose de l'articulation tibiotarsienne. Sa mise au repos soulage la douleur en cas d'ulcère malléolaire mais aggrave la stase veineuse, étant donné le rôle important de la pompe musculaire du mollet lors des mouvements de flexion-extension du pied.

- **Phlébotoniques. Crénothérapie**

Il est classique de considérer que les phlébotoniques n'ont aucun intérêt dans le traitement des ulcères de jambe. Cependant, une étude française [24, 40] a conclu à l'efficacité d'un traitement de 3 mois avec une fraction purifiée et micronisée de flavonoïdes. Parmi 91 patients dont la taille des ulcères était inférieure à 10 cm<sup>2</sup>, 14 sous

principe actif ont guéri complètement leur ulcère contre six sous placebo ; il n'y a en revanche pas eu de différence significative entre principe actif et placebo pour les ulcères dont la taille était supérieure à 10 cm<sup>2</sup>.

Deux études allemandes [62, 83], où furent utilisés des hydroxyéthylrutosides, montraient des résultats identiques, tandis que deux autres études avec les mêmes produits ne trouvent pas de différence entre principe actif et placebo [77, 90].

Des études ultérieures sont donc nécessaires avant de conclure.

Les cures thermales dans une station spécialisée ne doivent pas être négligées, surtout en cas d'ulcère postphlébitique et de dermato-fibro-sclérose.

- **Acide acétylsalicylique** [47, 55]

Il a été proposé par une équipe anglaise. Là aussi, d'autres études portant sur un grand nombre de sujets sont nécessaires pour confirmer l'intérêt thérapeutique de l'aspirine dans les ulcères veineux et préciser la dose minimale efficace.

- **Zinc**

Les taux de zinc plasmatiques sont bas lorsque l'ulcère a une évolution prolongée. En revanche, aucun déficit cutané n'a été démontré. Cependant, en cas de déficit plasmatique observé (après un dosage faible), une supplémentation paraît indiquée [53].

- **Divers**

De nombreuses méthodes ont été proposées pour accélérer la cicatrisation des ulcères veineux rebelles. Certaines sont de pratique plus ou moins courante : pressothérapie par botte au mercure, hémodilution, ultrasons [28]. D'autres ont été proposées, mais n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées : autohémothérapie locale [85], fibrinolytiques, héparine. D'autres, enfin, sont du domaine de l'expérimentation : prostaglandines [9, 26, 88], cellules mononucléées activées [46].

## ■ **Ulcères artériels**

### Traitements médicaux

Sauf en cas d'ischémie critique, ils doivent toujours être essayés d'emblée. L'emploi de vasodilatateurs ne se discute plus guère, même s'il existe un risque de redistribution du sang au profit de territoires très irrigués comme le muscle. Antiagrégants plaquettaires, modificateurs de la déformabilité érythrocytaire peuvent être employés. En revanche, l'oxygénothérapie hyperbare est souvent mal tolérée.

### Moyens chirurgicaux

La chirurgie est indiquée lorsque les traitements précédents se sont avérés inefficaces ou en cas d'ischémie critique où l'ulcération correspond à un vrai stade IV. Pontages, endartériectomies, dilatations endoluminales sont pratiqués en fonction du site et de l'étendue des lésions précisées par l'artériographie. La sympathectomie lombaire chimique par injection phénolée sous scanner ou chirurgicale peut être utilisée en cas de lésion artérielle périphérique ne permettant pas d'envisager un autre geste [57].

## ■ **Ulcères mixtes**

La plupart sont des ulcères veineux à participation artérielle. Le traitement est donc avant tout celui d'un ulcère veineux. Rappelons que la contention élastique est possible si la pression artérielle systolique à la tibiotarsienne est supérieure à 70 mmHg et si les indices résiduels sous contention sont supérieurs à 0,55.

## TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

### ■ **Complications infectieuses**

Banales lymphangites staphylococciques ou érysipèles streptococciques ne posent guère de problème et nécessitent une

antibiothérapie générale associée à des pansements humides antiseptiques. La difficulté en cas d'ulcère de jambe est de faire le diagnostic précoce d'une surinfection débutante. Un certain nombre de signes doivent attirer l'attention : fébricule, augmentation de la douleur, augmentation de l'érythème périulcéreux, augmentation rapide de la taille de l'ulcère. Dans ces cas-là, le streptocoque bêta-hémolytique est le germe le plus fréquemment rencontré, justifiant un traitement de première intention par une pénicilline.

Une surinfection candidosique doit être recherchée en cas de dermite périulcéreuse avec peau rouge et brillante, desquamation, voire pustules<sup>[42]</sup>. L'antibiothérapie, les dermocorticoïdes et surtout l'occlusion sont les facteurs favorisants de cette surinfection. Un traitement antifongique est en règle suffisant pour en venir à bout. En revanche, il n'a jamais été montré que le traitement d'une candidose retrouvée dans un ulcère accélère la vitesse de cicatrisation.

### ■ Eczémas périulcéreux

Il convient de distinguer la dermite de stase et l'eczéma de contact.

La *dermite de stase* est d'étiologie probablement multifactorielle : en réponse à une inflammation non spécifique liée à la stase et à l'altération de la microcirculation, apparaît une réaction immunitaire locale (rôle des bactéries et de leurs toxines), complication des excoriations du grattage. La lésion peut être circonscrite ou diffuse. Le placard rond, rouge et luisant est souvent suintant, mais parfois squameux et sec.

L'*eczéma de contact* est une complication fréquente des ulcères chroniques de jambe, la pathologie ulcéreuse créant un climat favorable à la sensibilisation de contact. Cette dernière n'est pas toujours cliniquement évidente et il convient de rechercher les signes d'appel, plaintes fonctionnelles (brûlures, prurit), mais aussi retard à la cicatrisation. En effet, des études récentes ont montré par la pratique systématique d'épidermotests chez les sujets porteurs d'ulcères de jambes, la fréquence des tests positifs, même en l'absence d'eczéma cliniquement patent. Cette fréquence varie de 59,4 %<sup>[52, 89]</sup> si l'on se contente de la batterie standard de l'ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group), à plus de 82,5 %<sup>[56, 74]</sup> si l'on utilise en plus une batterie spécifique d'ulcère de jambe (antibiotiques, antiseptiques, conservateurs, excipients, colorants, tulle et topiques médicamenteux du commerce).

Le baume du Pérou est de loin le test le plus fréquemment retrouvé positif (32 à 40 % des sujets). Viennent ensuite les parfums (18,4 à 28 %), la lanoline (19,5 à 23 %), la néomycine (2 à 17,1 %), la colophane (6,8 à 12 %). Il convient de signaler la sensibilisation fréquente à la Biafine® (15 %), très souvent associée à un test positif au baume du Pérou, et en revanche la rareté des tests positifs au caoutchouc (rôle de la double contention ?). Enfin, depuis peu, il a été décrit des allergies aux hydrocolloïdes<sup>[39, 76]</sup> et il ne faut pas hésiter à tester un sujet qui présente un prurit périulcéreux après application d'un tel produit, et ne pas considérer qu'il ne s'agit que d'une irritation en rapport avec l'exsudat très fréquent avec ce type de pansement.

Le traitement de l'eczéma consiste, après la mise en évidence de l'allergène, en son éviction ; une corticothérapie locale vient alors facilement à bout des lésions. Par ailleurs, il convient de ne jamais utiliser des produits connus pour être allergisants.

### ■ Calcification sous-ulcéreuse

Il s'agit bien d'une plaque isolée de la taille de l'ulcère sans aucune autre lésion apparente. Le problème est de savoir si c'est l'ulcère qui a déclenché la plaque ou la calcification qui a déclenché l'ulcère. Quoiqu'il en soit, l'exérèse assure la guérison.

### ■ Cancérisation

La dégénérescence maligne des ulcères de jambe de cause vasculaire est rare en Europe. Le risque est estimé de 0,21 à 0,34 %. La dégénérescence survient en moyenne après 25 ans d'évolution<sup>[4]</sup>.

Elle est suspectée devant l'apparition d'un bourgeonnement intempestif du lit de l'ulcère ou de ses bords. La biopsie permet de confirmer le diagnostic et de préciser la variété du cancer : habituellement carcinome épidermoïde kératinisant, généralement spinocellulaire. Ce cancer est précocement invasif et nécessite un traitement chirurgical radical (amputation).

### ■ Mesures d'ordre général

#### Antalgiques

Quel que soit le type étiologique, la douleur est toujours présente dans les ulcères de jambe, que ce soit spontanément ou au moment des soins locaux. Si pour ces derniers l'application d'un anesthésique local est suffisante, dans les autres cas un antalgique par voie générale est nécessaire. Les ulcères veineux ne nécessitent d'une façon habituelle que des antalgiques simples (paracétamol, dextropropoxyphène). Il n'en est pas de même pour les ulcères artériels qui imposent souvent la prescription d'antalgiques morphiniques. Rappelons l'effet antalgique des greffes.

#### Prophylaxie du tétanos

Elle est indispensable, les cas de tétanos développés à partir d'un ulcère de jambe étant encore trop nombreux. Selon les cas, il s'agit d'une séroprophylaxie suivie d'une vaccination, soit d'injections de rappel.

#### Désordres métaboliques

Il convient de corriger une anémie et/ou une hypoprotéinémie puisque, expérimentalement, l'anémie retarde le bourgeonnement et qu'une baisse du taux sérique de l'albumine inhibe l'épidermisation. Il faut également équilibrer un éventuel diabète.

## Conclusion

*Devant un ulcère de jambe, il convient de faire un examen clinique soigneux non seulement de l'ulcère, des téguments périulcéreux, du membre atteint, mais aussi du contexte général. On peut s'aider d'examens complémentaires afin de bien préciser l'étiologie. En effet, si le traitement symptomatique est le premier prescrit, seul un traitement étiologique bien conduit, lorsqu'il est possible, permet d'éviter les récidives. Enfin, il faut toujours savoir reconnaître et traiter une éventuelle complication : surinfection, eczématisation, etc.*

## Références

- [1] Alinovi A, Bassissi P, Pini M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 186-191
- [2] Allegra C. Haemodynamic modifications induced by elastic compression therapy in CVI evaluated by microlymphography. *Phlebology* 1995 ; 10 (suppl 1) : 1138-1149
- [3] Andriessen MP, Van Bergen BH, Spruijt KI, Go IH, Schalkwijk J, Kerkhof PC. Epidermal proliferation is not impaired in chronic venous ulcer. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 459-462
- [4] Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B. Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large scale epidemiological study. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 571-574
- [5] Barbier A, Boisseau MR, Braquet P, Carpentier P, Clostre F, Ladure P et al. Microcirculation et rhéologie. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 213-224
- [6] Barrelier MT. Ulcères rares des membres inférieurs. *Phlébologie* 1996 ; 49 : 29-34
- [7] Becker F. Comment quantifier le degré d'ischémie ? Comment évaluer l'ischémie critique ? In : Boccalon H éd. Explorations fonctionnelles vasculaires. Paris : Masson, 1991 : 115-134
- [8] Becker F, Mollard JM. Contention élastique et artériopathie des membres inférieurs. *Phlébologie* 1995 ; 48 : 83-85
- [9] Beitner H, Hammar H, Olsson AG, Thyresson N. Prostaglandin E<sub>1</sub> treatment of leg ulcers caused by venous or arterial incompetence. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 425-430
- [10] Bollinger A. Open for discussion: «the trap hypothesis of venous ulceration». *Vasa* 1993 ; 22 : 361-363
- [11] Brakman M, Faber WR, Kerckhaert JA, Kraaijenhagen RJ, Hart HC. Immunofluorescence studies of atrophie blanche with antibodies against fibrinogen, fibrin, plasminogen activator inhibitor, factor VII-related antigen and collagen type IV. *Vasa* 1992 ; 21 : 143-148
- [12] Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 585-590
- [13] Burler CM, Coleridge-Smith PD. Microcirculatory aspects of venous ulceration. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 474-480
- [14] Cacoub P, Frances C, Tazi Z, Delacroix I, Godeau P. Les ulcères de jambe au cours des maladies systémiques. *Rev Méd Interne* 1995 ; 16 : 201-208
- [15] Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CU. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br J Med* 1987 ; 294 : 1389-1391
- [16] Carpentier PH. Rôle des leucocytes dans la pathogénie des troubles trophiques veineux. *J Mal Vasc* 1998 ; 23 : 274-276
- [17] Carpentier PH, Magne JL, Sarrot-Reynauld F, Franco A. Insuffisance veineuse chronique et microcirculation. Réflexions physiopathologiques et thérapeutiques. *J Mal Vasc* 1987 ; 12 : 280-284
- [18] Chittenden SJ, Shami SK, Cheattle TR, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Vasomotion in the leg skin of patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 1992 ; 21 : 138-142
- [19] Claudy AL, Mirshahi M, Soria C, Soria J. Detection of undergraded fibrin and tumor necrosis factor alpha in venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 623-627
- [20] Coget JM, Wallois P. L'ulcère de jambe. Paris : Masson, 1995
- [21] Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988 ; 296 : 1726-1727
- [22] Cornu-Thenard A. Acquisitions récentes sur la contention-compression. *Phlébologie* 1994 ; 47 : 3-10
- [23] Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomized double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 1999 ; 7 : 17-25
- [24] Dereure O, Guilhou JJ, Martin L, Ouvry P. Leg ulcer healing with Dafilon® 500 mg treatment. *Phlebology* 1995 ; 10 (suppl 1) : 1113-1115
- [25] Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 446-452
- [26] Ericksson G, Torngren M, Aly A, Johansson C. Topical prostaglandin E<sub>2</sub> in the treatment of chronic leg ulcers. A pilot study. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 531-536
- [27] Eriksson G, Eklund AE, Kallins LO. The clinical significance of bacterial growth in venous leg ulcers. *Scand J Infect Dis* 1984 ; 16 : 175-180
- [28] Ernst E. Ultrasound for cutaneous wound healing. *Phlebology* 1995 ; 10 : 2-4
- [29] Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 721-725
- [30] Falanga V. Venous ulceration. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ; 19 : 764-771
- [31] Falanga V, Eaglestien W. The «trap» hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993 ; 341 : 1006-1008
- [32] Falanga V, Eaglestien WH. Leg and foot ulcers. A clinician's guide. London : Martin Dunitz, 1995
- [33] Falanga V, Eaglestien WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (hEGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 604-606
- [34] Falanga V, Iriondo M. Zinc chloride paste for the debridement of chronic leg ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 ; 16 : 658-661
- [35] Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggicomo F, Jensen J et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 293-300
- [36] Falanga V, McKenzie A, Eaglestien WH. Heterogeneity in oxygen diffusion around venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 ; 17 : 336-339
- [37] Franco A, Carpentier P, Magne JL, Guidicelli H. La réanimation du membre ischémique. In : Le sauvetage des membres en ischémie critique. Paris : Masson, 1989 : 61-80
- [38] Franzeck UK, Haselbac P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency (CVI). *Yale J Biol Med* 1993 ; 66 : 37-46
- [39] Gallenkemper G, Rabe E, Bauen R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 274-278
- [40] Guilhou JJ, Fevrier F, Debure C, Dubeaux D, Gillet-Terver MN, Levesque H et al. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoidic fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997 ; 17 : 21-26
- [41] Hansson C. Studies on leg and foot ulcers. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1988 ; 136 : 7-37
- [42] Hansson C, Faergemann J. The effects of antiseptic solutions on microorganisms on venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 31-33
- [43] Hansson C, Hoborn JA, Möller AK, Swanbeck G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 24-30
- [44] Hendricks N, Swallow RT. Management of stasis leg ulcer with Unna's boots versus elastic support stockings. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 90-98
- [45] Herrick SE, Ireland GW, Simon D, McCollum CN, Ferguson MW. Venous ulcer fibroblasts compared with normal fibroblasts show differences in collagen but not fibronectin production under both normal and hypoxic conditions. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 187-193
- [46] Holzinger C, Zuckermann A, Kopp C, Schöllhammer A, Imhof MW, Baumgartner I et al. Treatment of non-healing skin ulcers with autologous activated mononuclear cells. *Eur J Vasc Surg* 1994 ; 8 : 351-356
- [47] Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJ. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 422-426
- [48] Jaschke E, Zubernig G, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 380-386
- [49] Jünger M, Frey-Schnewlin G, Bollinger A. Microvascular flow distribution and transcapillary diffusion at the forefoot in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988 ; 8 : 3-24
- [50] Kirsner RS, Pardes JB, Eaglestien WH, Falanga V. The clinical spectrum of lipodermatosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 623-627
- [51] Kontiainen S, Rinne E. Bacteria in ulcera crurum. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 : 240-244
- [52] Kulozik M, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ. Contact sensitivity in community-based leg ulcers patients. *Clin Exp Dermatol* 1988 ; 13 : 82-84
- [53] Lansdown AB. Zinc in the healing wound. *Lancet* 1996 ; 347 : 706-707
- [54] Larregue M, Vabres P, Auriol F. Ulcères de jambe et déficit en prolidase. *Phlébologie* 1996 ; 49 : 13-17
- [55] Layton AM, Ibbotson SH, Davis JM, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994 ; 344 : 164-165
- [56] Le Coz C, Scrivener Y, Santinelli F, Cribier B et al. Importance de la sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 (suppl) : S19
- [57] Lermusiaux P, Richer De Forges M. Chirurgie des ulcères artériels. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 763-772
- [58] Leu HJ. Morphological findings in chronic venous insufficiency. A personal view. *Phlebology* 1993 ; 8 : 48-49
- [59] Lok C, Paul C, Amblard P, Bessis D, Debure C, Faivre B et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 208-213
- [60] Lok C, Pillion G, Fevrier B, Wargon C, Denoeux JP. Physiopathologie des ulcères de jambe d'origine veineuse. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 135-138
- [61] Lookingbill DP, Miller SA, Knowles RL. Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1765-1768
- [62] Mann RJ. A double-blind trial of oral O-(β-hydroxyethyl)-rutosides for stasis leg ulcers. *Br J Clin Pract* 1981 ; 35 : 79-81
- [63] McEwan AJ, Ledingham IM. Blood flow characteristics and tissue nutrition in apparently ischaemic feet. *Br J Med* 1971 ; 3 : 220-224
- [64] Michel CC. Oxygen diffusion through oedematous tissues and pericapillary fibrin cuffs. *Phlebology* 1990 ; 5 : 223-230
- [65] Mollard JM. Explorations fonctionnelles veineuses. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 237-242
- [66] Mollard JM. Insuffisance veineuse chronique : prévention et thérapeutiques non médicamenteuses. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 251-260
- [67] Munkvad S, Jorgensen M. Resistance to activated protein C: a common anticoagulant deficiency in patients with venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 296-298
- [68] Neczen O, Bergquist D, Lindhagen A. Venous and non venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 182-187
- [69] Niedner R, Schopf E. Wound infection and antibacterial therapy. In : Westerhof W ed. Leg ulcers: diagnosis and treatment. Amsterdam : Elsevier, 1993 : 293-303
- [70] Öien RF, Hansen BU, Hakansson A. Pinch grafting of leg ulcers in primary case. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 438-439
- [71] Pernod G, Villemur B, Bosson JL, Truche H, Franco A, Polack B. Leg ulcers and Klinefelter's syndrome: role of PAI1. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 605-606
- [72] Petersen LJ, Sindrup JH, Danielsen L. Impact of distal arterial blood pressure on survival in lower leg ulcer patients. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 279-281



[73] Ramelet AA. Les ulcères de jambe d’origine veineuse : nouveaux traitements chirurgicaux. *Dermatol Prat* 1999 ; 232 : 2-4

[74] Relchert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Ulcères de jambe. Explorations allergiques de 359 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 131-135

[75] Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M. Bactericidal activity and toxicity of iodine containing solutions in wounds. *Arch Surg* 1982 ; 117 : 181-185

[76] Sasseville D, Tennstedt D, Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings. *Am J Contact Dermatit* 1997 ; 8 : 236-238

[77] Schultz-Ehrenburg U, Müller B. Two clinical trials of two different dosages of O-(β-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of venous ulcers. Abstract of 17<sup>th</sup> european conference on microcirculation. London, july 5-10, 1992

[78] Schwartz RW, Freedman AM, Richardson DR, Hyde GL, Griffen V, Vincent DG et al. Capillary blood flow videodensitometry in the atherosclerotic patient. *J Vasc Surg* 1984 ; 1 : 800-808

[79] Scott HJ, Coleridge-Smith PD, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 210-211

[80] Senet P, Meaume S. Les pansements hydrocolloïdes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 71-75

[81] Sindrup JH, Danielsen L, Karlsmark T, Tikjob G, Jensen BL, Krist JK et al. Prognostic significance of digital blood pressure in leg ulcer patients. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 259-261

[82] Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P et al. Leg ulcers and hydroxyura: forty-one cases. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 818-820

[83] Stegmann W, Hübner K, Deichmann B, Müller B. Efficacy of O-(β-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of venous varicose ulcer. *Therapiewoche* 1986 ; 36 : 1828-1833

[84] The Alexander House Group. Consensus paper on venous leg ulcer. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 592-602

[85] Triquet B, Ruffieux P, Mainetti C, Salomon D, Saurat JH. Topical haemotherapy for leg ulcers. *Dermatology* 1994 ; 189 : 418-420

[86] Vanscheidt W, Laaff H, Wokalek H, Niedner R, Schopf E. Pericapillary fibrin cuff: a histological sign of venous leg ulceration. *J Cutan Pathol* 1990 ; 17 : 266-268

[87] Warburg F, Danielsen L, Madsen SM, Raaschou HO, Munksad SR, Siersen HE. Vein surgery with or without skin grafting versus conservative treatment for leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 307-309

[88] Werner-Schlenzka H, Kleine-Kuhlmann R. Treatment of venous leg ulcers with topical iloprost: a placebo controlled study. *Vasa* 1994 ; 23 : 145-150

[89] Woodward C, Bourrain JL, Caperan D, Reymond JL. Les épidermotests systémiques dans les ulcères de jambe. *Phlébologie* 1996 ; 49 : 55-58

[90] Wright DD, Franks PJ, Blair SD, Backhouse CM, Moffatt C. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 1269-1270

---

# Vasculites cutanées et cutanéosystémiques

M.S. Doutre  
S. Barete  
S. Ly  
C. Francès

**Résumé.** – Le terme de vasculite d'hypersensibilité a été employé avec des significations diverses depuis la première description de cette entité. Aujourd'hui, il ne correspond pas à une vasculite particulière d'où l'abandon de ce terme. Les vasculites de contact et alimentaire sont rares. Il est très difficile de démontrer la responsabilité d'un médicament dans la genèse des vasculites, la présence d'anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles n'excluant pas ce diagnostic. La maladie de Horton et la maladie de Takayasu touchent des sujets d'âge différent et atteignent principalement les artères de gros calibre. La périartérite noueuse, la polyangéite microscopique, l'angéite de Churg et Strauss et la maladie de Wegener sont des vasculites systémiques relativement bien différenciées. Leur prise en charge a été améliorée ces dernières années. Les cryoglobulinémies mixtes, souvent d'étiologie virale en particulier en rapport avec une infection par le virus de l'hépatite C, sont à l'origine d'une vasculite cutanéosystémique chronique ayant un tropisme pour la peau, le rein, le système nerveux. Quant à la thromboangéite oblitérante, elle est à la frontière des vasculites du fait du respect histologique de la paroi des vaisseaux.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Vasculite cutanée ; Vasculite systémique ; Angéite nécrosante ; Granulomatoses de Wegener ; Périartérite noueuse ; Syndrome de Churg et Strauss ; Maladie de Horton ; Maladie de Takayasu ; Polyangéite microscopique ; Cryoglobulinémie ; Thromboangéite oblitérante

## Introduction

Il est impossible, dans un espace restreint, de décrire toutes les vasculites cutanées et cutanéosystémiques. Aussi avons-nous choisi de décrire uniquement dans ce chapitre les principales vasculites cutanées et vasculites cutanéosystémiques individualisées en tant qu'entités anatomocliniques, en y intégrant les cryoglobulinémies. Quant à la thromboangéite oblitérante, elle se situe à la frontière des vasculites étant donné l'intégrité habituelle de la paroi vasculaire.

## Requiem pour la vasculite d'hypersensibilité

Le terme de vasculite d'hypersensibilité a été créé par Zeek au milieu du siècle dernier pour désigner une vasculite systémique distincte de la périartérite noueuse du fait d'une atteinte des vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles), d'une évolution aiguë et d'une hypersensibilité probable à un allergène médicamenteux ou infectieux. L'évolution de cette vasculite était rapidement fatale avec atteinte cutanée fréquente et possibilité

d'atteinte de nombreux viscères incluant le poumon (hémorragies alvéolaires), le cortex splénique et les reins (aspect de glomérulonéphrite en histologie). Elle ressemblait à la vasculite induite expérimentalement chez le lapin par injection de sérum de cheval.<sup>[111, 112]</sup>

Secondairement, le terme de vasculite d'hypersensibilité a été dévié de sa signification initiale et employé indifféremment pour désigner des vasculites cutanées isolées ou cutanéosystémiques avec atteinte prédominante des vaisseaux de faible calibre quelle que soit la prédominance lymphocytaire ou neutrophilique de l'infiltrat périvasculaire.<sup>[98]</sup> Les termes de vasculite leucocytoclasique ou de vasculite allergique ont alors été considérés comme des synonymes. Il s'agissait d'un groupe hétérogène de vasculite incluant le purpura rhumatoïde, la maladie sérique, les angéites médicamenteuses, les vasculites des affections malignes, les cryoglobulinémies, les vasculites urticariennes, les vasculites des connectivites ou d'autres maladies primitives, etc.<sup>[27, 59]</sup>

En 1990, la vasculite d'hypersensibilité est autonomisée et distinguée du purpura rhumatoïde par les rhumatologues de l'American College of Rheumatology (ACR) qui établissent des critères de classement des vasculites.<sup>[9]</sup> Cinq critères sont retenus pour le classement de la vasculite d'hypersensibilité :

- début à un âge supérieur à 16 ans ;
- prise médicamenteuse ayant possiblement un rôle déclenchant ;
- purpura palpable ;
- éruption maculopapuleuse ;
- infiltrat à polynucléaires en position extravasculaire ou périvasculaire sur une coupe histologique incluant veinules et artérioles.

La présence de trois critères sur les cinq proposés permettait d'obtenir dans ce classement une sensibilité de 71 % et une spécificité de 83,9 %. Cette classification rhumatologique n'a jamais

M.S. Doutre (Professeur des Universités, praticien hospitalier)  
Adresse e-mail: marie-sylvie.doutre@chu-bordeaux.fr  
Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France.  
S. Barete (Chef de clinique-assistant)  
Service de médecine interne II, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13, France.  
S. Ly (Dermatologue)  
Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France.  
C. Francès (Professeur des Universités, praticien hospitalier)  
Service de médecine interne II, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13, France.

été acceptée par les dermatologues qui ont supprimé définitivement de leur classification le terme de vasculite d'hypersensibilité à partir de 1993, préférant le terme descriptif de vasculite nécrosante ou de vasculite leucocytoclasique des petits vaisseaux.<sup>[33, 49]</sup> En effet, le purpura palpable (53 à 87 %) et les lésions maculopapuleuses (19 à 23 %) sont les plus fréquentes des manifestations cutanées des vasculites, retrouvées chez 76 à 100 % des malades selon les séries.<sup>[4, 24, 91]</sup> Presque tous les malades avec vasculite ont un infiltrat à polynucléaires neutrophiles sur la biopsie cutanée à condition qu'une lésion récente soit biopsiée.<sup>[4, 24, 91]</sup> Ainsi un grand nombre de malades avec vasculite cutanée, quelle que soit la cause de celle-ci, réunissent aisément trois critères et seraient classés d'après ces critères dans le groupe des vasculites d'hypersensibilité. Dans une des rares études de la littérature où ces critères ont été utilisés, les auteurs ont exclu de principe tous les purpuras rhumatoïdes, les vasculites associées aux maladies rhumatologiques, à une hémopathie maligne, aux infections graves ou à une cryoglobulinémie essentielle ainsi que les vasculites nécrosantes systémiques diagnostiquées suivant des critères non définis. Aussi n'est-il pas étonnant que sur les 95 malades restants, les manifestations cliniques prédominantes soient cutanées et articulaires et le pronostic excellent. Cette conception de la vasculite d'hypersensibilité est très éloignée de celle de la description initiale de Zeek dont les malades sont décédés rapidement.

En 1994, à la conférence internationale de consensus de Chapel Hill sur la nomenclature des vasculites systémiques, le terme de vasculite d'hypersensibilité n'est plus retenu ; les vasculites correspondant anciennement à cette entité étant réparties dans les vasculites cutanées leucocytoclasiques ou dans les polyangéites microscopiques suivant l'absence ou l'existence d'une atteinte extracutanée.<sup>[46]</sup> Les malades avec polyangéite microscopique ont de nombreuses similarités avec ceux décrits initialement par Zeek. Aussi préférons-nous les termes plus pragmatiques de vasculites de contact et alimentaires, vasculites médicamenteuses et vasculites infectieuses au terme global de vasculite d'hypersensibilité.

## **Vasculites de contact et alimentaires, vasculites médicamenteuses, vasculites infectieuses**

### **VASCULITES DE CONTACT ET ALIMENTAIRES**

Les vasculites de contact sont rares, généralement uniquement cutanées et de diagnostic évident du fait de la topographie initiale ou prédominante des lésions sur la zone de contact. Elles peuvent faire suite à l'application de produits chimiques (insecticides, dérivés du pétrole), végétaux ou animaux.<sup>[61, 86]</sup> Ailleurs, elles sont secondaires aux applications de topiques médicamenteux. Ainsi ont été décrites des vasculites de contact à l'hexomédine, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux antalgiques. Elles apparaissent 1 à 8 jours après les applications se traduisant par des lésions purpuriques ou urticariennes, parfois associées à des lésions eczématiformes. Les biopsies précoces mettent en évidence une vasculite lymphocytaire et/ou leucocytoclasique des vaisseaux dermiques superficiels parfois associée à une spongiose épidermique. Les tests épicutanés avec le produit en cause reproduisent la lésion initiale alors que ceux avec le produit actif dans sa forme orale sont inconstamment positifs.<sup>[20]</sup> Le risque de réintroduction du produit en cause par voie orale en fonction des résultats de ces tests épicutanés n'a pas été évalué sur de grandes séries.

Moins d'une centaine d'observations de vasculites de l'enfant ou de l'adulte secondaires à la prise d'aliments ont été rapportées dans la littérature.<sup>[7]</sup> La vasculite touche préférentiellement les petits vaisseaux cutanés ; elle peut être sévère avec atteinte articulaire, parfois partiellement prévenue par le cromogliclate de sodium. La positivité des tests de réintroduction a permis d'incriminer certains aliments (lait, œufs, chocolat) ou additifs.

### **VASCULITES MÉDICAMENTEUSES**

Les vasculites médicamenteuses ont été souvent regroupées avec les vasculites infectieuses sous le terme de vasculites d'hypersensibilité, terme actuellement désuet qui ne devrait plus être employé. Elles peuvent être provoquées par une large variété de médicaments (Tableau 1) avec une prévalence très faible chez les sujets traités. Aussi sont-elles de diagnostic difficile. Les tests cutanés médicamenteux ou les autres tests immunologiques in vitro n'ont pas d'intérêt pour déterminer la responsabilité du médicament. Leur prévalence varie d'une série à l'autre en fonction du caractère plus ou moins rigoureux des critères retenus pour les diagnostiquer.<sup>[4]</sup> Il est en effet souvent difficile de distinguer la responsabilité des médicaments de celle de la maladie infectieuse ou auto-immune pour laquelle ils ont été prescrits. Le diagnostic de vasculite médicamenteuse est un diagnostic d'élimination qui doit cependant être envisagé rapidement du fait de la nécessité d'arrêter au plus tôt les médicaments suspects. Ces vasculites apparaissent dans des délais variables après le début de la prise médicamenteuse (quelques heures à plusieurs années).<sup>[100]</sup> En cas de première prise, les délais les plus suggestifs sont compris entre 7 et 21 jours mais tous les délais sont possibles.<sup>[36]</sup> Elles disparaissent théoriquement après le seul arrêt du médicament. Cependant la gravité de l'atteinte cutanée ou des atteintes systémiques peut obliger à traiter les malades sans attendre la régression à l'arrêt du médicament. Des évolutions prolongées ont été rapportées notamment pour le syndrome de Churg et Strauss induit par les antileucotriènes, ce qui pose le problème de la responsabilité ou du simple effet déclenchant du médicament vis-à-vis de la vasculite.

Les vasculites médicamenteuses n'ont aucune particularité clinique ; elles touchent les vaisseaux de petit et moyen calibre. Les formes cutanées sont les plus fréquentes avec des lésions purpuriques, papuleuses ou nécrotiques, plus rarement nodulaires. Tous les éléments sont théoriquement d'âge similaire. Dans les formes systémiques existe souvent une atteinte articulaire, rénale (similaire à celle de la polyangéite microscopique) et hépatique. L'atteinte du système nerveux est plus rare.

Histologiquement, certains auteurs insistent sur la fréquence de l'infiltrat lymphocytaire, parfois associé à des éosinophiles<sup>[72]</sup> alors que d'autres ne signalent pas de particularités histologiques aux vasculites induites par les médicaments.<sup>[36, 100]</sup> L'éosinophilie sanguine est plus fréquemment observée dans les formes systémiques (79 %) que dans les formes cutanées isolées (22 %). La présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* ANCA) ne doit pas remettre en cause l'origine médicamenteuse de la vasculite, les principaux médicaments inducteurs de vasculites avec ANCA étant rapportés dans le Tableau 2. Ces anticorps sont alors plus souvent de type myéloperoxydase que protéinase 3. Seule une nécrose cutanée extensive ou une atteinte systémique grave incitent à traiter les malades par une corticothérapie générale éventuellement associée à des immunosuppresseurs.

### **VASCULITES INFECTIEUSES**

Toutes les infections, qu'elles soient bactériennes, virales, mycologiques ou parasitaires, sont susceptibles d'être associées à une vasculite qui peut être cutanée isolée ou systémique.<sup>[63]</sup> Le diagnostic est généralement facile au cours des infections aiguës, notamment septicémiques. La vasculite est alors souvent associée à des phénomènes thrombotiques et/ou à des embolies septiques. Le purpura fulminans est la forme la plus grave associant, à des degrés divers, un syndrome infectieux, un état de choc, des troubles de la conscience et un purpura nécrotique extensif. La priorité absolue est au traitement du choc. Parallèlement, des prélèvements bactériologiques sont pratiqués, comportant une ponction lombaire, des hémocultures répétées, des prélèvements pharyngés et un examen cytotabériologique des urines (ECBU). Le germe en cause est en général le méningocoque mais aussi l'*Haemophilus*, plus rarement le streptocoque, le pneumocoque ou le staphylocoque. L'antibiothérapie est prescrite d'emblée, sitôt les prélèvements bactériologiques faits, sans attendre leurs résultats, faisant appel aux céphalosporines. Ce tableau, rare chez l'adulte, est de pronostic réservé.



Tableau 1. – Médicaments pouvant induire des vasculites.

<b>Antimicrobiens</b>
<i>Antibiotiques</i>
– chloramphénicol
– clindamycine
– gentamicine
– isoniazide
– macrolides
– pénicilline/β-lactames
– quinolones
– rifampicine
– sulfamides
– tétracyclines
– vancomycine
<i>Antiviraux</i>
– aciclovir
– efavirenz
– indinavir
– zidovudine
<i>Antifongiques</i>
– griséofulvine
<b>Vaccins</b>
Grippe
Hépatite A
Hépatite B
Pneumocoque
Rougeole
Rubéole
<b>Interférons</b>
Alpha, bêta, gamma
<b>Agents antithyroïdiens</b>
Carbimazole
Méthimazole
Propylthiouracile
<b>Antiépileptiques/antiarythmiques</b>
Acide valproïque
Amiodarone
Carbamazépine
Phénytoïne
Procaïnamide
Quinidine
Triméthadione
<b>Diurétiques</b>
Chlorthalidone
Furosémide
Hydrochlorothiazide
Spironolactone
<b>Autres médicaments à visée cardiovasculaire</b>
Acébutolol
Aténolol
Captopril
Diltiazem
Guanéthidine
Hydralazine
Méthyl dopa
Nifédipine
<b>Anticoagulants/thrombolytiques</b>
Héparine
Streptokinase
Warfarine
<b>Antinéoplasiques/antimétabolites</b>
Allopurinol
Azathioprine
Busulphan
Chlorambucil
Colchicine
Cyclophosphamide
Cytosine arabinoside
Lévamisole
Melphalan
Méthotrexate
Rétinoïdes
Tamoxifène
<b>Facteurs de croissance hématopoïétique</b>
GCSF
GM-CSF

GCSF : granulocyte colony stimulating factor ; GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

Tableau 1. – (Suite) Médicaments pouvant induire des vasculites.

<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>
Acide acétylsalicylique
Acide méfénamique
Diclofénac
Flurbiprofène
Ibuprofène
Indométacine
Phénylbutazone
Piroxicam
<b>Inhibiteurs des leucotriènes</b>
Montélukast
Pranlukast
Zarfirlukast
<b>Agents psychotropes</b>
Amitriptyline
Clozapine
Cocaïne
Diazépam
Ectasie
Fluoxétine
Héroïne
Maprotiline
Paroxétine
Trazodone
<b>Sympathomimétiques</b>
Éphédrine
Méthamphétamine
Phénylpropanolamine
<b>Autres</b>
Additifs et suppléments alimentaires
Cimétidine
Chlorpropamide
Cromolyn
Ciclosporine
Dextran
Diphenhydramine
Étanercept
Iodure de potassium
Infliximab
Metformine
Méfloquine
Oméprazole
Phénacétine
Produits de contraste iodés
Quinine
Rituximab
Sels d’or
Sulfasalazine
Tacrolimus, etc.

Tableau 2. – Principaux médicaments impliqués dans les vasculites médicamenteuses avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Hydralazine
Propylthiouracile
Inhibiteurs des leucotriènes
Sulfasalazine
Minocycline
D-pénicillamine
Ciprofloxacine
Phénytoïne
Clozapine
Allopurinol, etc.

Parfois le tableau est moins sévère. En tout état de cause, un purpura fébrile impose de pratiquer systématiquement une ponction lombaire et des hémocultures. À l’inverse, la découverte, lors d’un examen clinique soigneux, de lésions purpuriques devant un syndrome méningé oriente vers une étiologie infectieuse, en particulier méningococcique.

Le diagnostic est plus difficile lorsque l’infection est subaiguë ou chronique, peu fébrile. Il est alors fondamental de rechercher soigneusement les infections graves et curables comme les

endocardites, les méningococcémies chroniques ou une hépatite virale due aux virus de l'hépatite B ou C. La pratique systématique de radiographies des sinus et d'un panorax dentaire à la recherche de foyers infectieux, notamment streptococciques, est faite systématiquement bien qu'elle soit de faible rentabilité. Il en est de même du dosage des anticorps antistreptococciques. À une infection peuvent correspondre plusieurs types de vasculites. Ainsi, l'infection par le virus de l'hépatite B à la phase prodromique peut comporter une éruption urticarienne correspondant à une vasculite et peut, à une phase tardive, se compliquer secondairement d'un tableau de périartérite noueuse. Inversement, un même aspect clinique tel que la périartérite noueuse peut être secondaire à diverses infections : parvovirus B19, hépatite B, hépatite C, cytomégalovirus, etc. [99, 105]

## Vasculites individualisées comme entités définies

### MALADIE DE HORTON

Décrite en 1932, la maladie de Horton (MH) atteint les sujets âgés, surtout entre 60 et 80 ans, principalement les femmes. C'est une panartérite inflammatoire subaiguë à cellules géantes, segmentaire et plurifocale, prédominant cependant dans le territoire de la carotide externe, artère temporale superficielle en particulier, vraisemblablement d'origine dysimmunitaire.

Le tableau clinique est dominé par la triade : altération de l'état général, céphalées et atteinte oculaire. [44]

Le début de la maladie est souvent progressif, sur plusieurs mois avec un amaigrissement, une asthénie, de la fièvre.

Présentes dans plus de 70 % des cas, les céphalées frontopariétales ou frontotemporales sont lancinantes, pulsatiles, insomniantes, souvent déclenchées par le contact, comme les paresthésies du cuir chevelu qui s'y associent avec une hyperesthésie de la face et du scalp. Elles apparaissent parfois à la mastication, réalisant la classique claudication intermittente de la mâchoire.

L'atteinte ophtalmique est très évocatrice mais il est préférable de faire le diagnostic de MH avant qu'elle n'apparaisse. C'est une amaurose, uni- ou bilatérale, qui en est le signe ophtalmologique le plus fréquent, débutant par une amputation du champ visuel, un brouillard et parfois une atteinte oculomotrice avec diplopie et ptosis. Le fond d'œil et l'angiographie fluorescéinique permettent d'identifier le mécanisme responsable, neuropathie optique ischémique aiguë ou, plus rarement, occlusion de l'artère centrale de la rétine. L'atteinte oculaire représente une urgence thérapeutique car elle peut aboutir à une cécité bilatérale définitive que seul un traitement rapide peut éviter.

À l'exception des signes inflammatoires en regard de l'artère temporale (Fig. 1), qui peut être saillante, rouge, dure et non pulsatile, les manifestations cutanées sont rares.

La nécrose du scalp (Fig. 2) peut être révélatrice de la MH ou témoin d'une poussée évolutive lors de la décroissance des corticoïdes. [17] Un œdème ecchymotique précède souvent l'apparition des ulcérations. Celles-ci sont très douloureuses, à bords irréguliers, festonnés, avec un fond nécrotique recouvert de croûtes adhérentes, mimant parfois un épithélioma basocellulaire ou un zona. Il existe volontiers une alopecie périulcéreuse. La nécrose peut être temporopariétale, localisée en regard de l'artère atteinte, bitemporale ou même étendue à l'ensemble du cuir chevelu, ou peut, plus exceptionnellement, siéger sur d'autres régions telles que le nez, les paupières ou le cou. Le cuir chevelu étant une zone habituellement bien vascularisée, une ulcération à ce niveau signe une atteinte vasculaire extensive, synonyme de pronostic défavorable, en particulier oculaire. Ainsi, environ 70 % des patients présentant une nécrose du scalp ont une perte définitive de l'acuité visuelle. L'examen anatomopathologique de ces lésions est le plus souvent non spécifique.

L'atteinte de la langue n'est pas exceptionnelle, mais son expression clinique dépend des anastomoses linguales homo- et contralatérales. [88] Elle débute par une glossodynie spontanée ou



Figure 1 Artère temporale saillante dans la maladie de Horton.

provoquée par les mouvements de protraction, réalisant une véritable « claudication de la langue », des dysesthésies à type de brûlures, une cyanose, une macroglossie. L'évolution se fait ensuite vers une gangrène massive (Fig. 3), laissant des séquelles importantes. Parfois associée à une nécrose du cuir chevelu, elle est témoin de la gravité de la MH.

Au niveau des membres inférieurs, les lésions artérielles peuvent être responsables d'ulcères de jambe ou de gangrène distale. L'exploration angiographique montre de longs segments artériels effilés alternant avec des zones de calibre normal ou même augmenté, associés à des sténoses en chapelet. [35]

D'autres manifestations dermatologiques, de mécanismes physiopathologiques mal expliqués, sont décrites : œdèmes fugaces et migrants de la face ou des membres inférieurs, érythème noueux avec soit une artérite à cellules géantes des vaisseaux hypodermiques, soit une panniculite septale aspécifique.

D'autres manifestations cliniques sont décrites, témoignant du caractère systémique de la MH, rhumatologiques (myalgies, pseudopolyarthrite rhizomélique), cardiaques, neurologiques (atteinte des nerfs crâniens autres que le nerf optique, accidents vasculaires cérébraux, neuropathies périphériques), psychiatriques, respiratoires, etc.

Sur le plan biologique, on note un syndrome inflammatoire important. Dans plus de 95 % des cas, la vitesse de sédimentation (VS) est élevée, supérieure à 50 mm à la première heure, souvent autour de 100. Il existe une augmentation des protéines de l'inflammation (protéine C réactive, haptoglobine, fibrinogène). Une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une hyperplaquettose sont également fréquentes. On observe parfois une cholestase anictérique due à des phénomènes ischémiques hépatiques, une insuffisance rénale secondaire à l'atteinte spécifique des vaisseaux rénaux.



**Figure 2** Nécrose du scalp dans la maladie de Horton.



**Figure 3** Nécrose de la langue dans la maladie de Horton.

Si ces différents signes cliniques et biologiques sont évocateurs du diagnostic de MH, celui-ci n'est porté avec certitude qu'après examen anatomopathologique. La biopsie se fait sous anesthésie locale, au niveau de la branche antérieure de l'artère temporale superficielle. L'atteinte vasculaire étant segmentaire, 3 cm au moins doivent être prélevés et des coupes sériées sont réalisées pour limiter le risque de faux négatif. Ainsi, la biopsie a une sensibilité de l'ordre de 75 %, surtout si elle est guidée par la clinique et l'examen Doppler, mais certains préconisent, pour accroître la rentabilité diagnostique, un prélèvement bilatéral.

Quatre critères sont indispensables au diagnostic :

- destruction focale ou étendue des cellules musculaires lisses de la média ;
- infiltrat inflammatoire polymorphe des tuniques artérielles prédominant dans la média ;
- destruction de la limitante élastique interne avec réaction histiocyttaire au contact ;

**Tableau 3. – Critères de la maladie de Horton selon le Collège américain de rhumatologie.**

1. Début de la maladie après 50 ans
2. Céphalées récentes
3. Sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporale
4. Vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm
5. Biopsie montrant des lésions de vasculite avec infiltrat lymphocytaire ou à polynucléaires et habituellement cellules géantes

La présence de trois critères au moins permet le diagnostic avec une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 91,2 %.

– absence ou discrétion de la fibrose adventicielle.

Trois stades évolutifs sont observés :

– au *stade initial*, les quatre critères sont présents sans thrombus ni cellules géantes mais avec une nécrose fibrinoïde ; le *stade granulomateux* est le plus fréquent, associant un thrombus quasi constant, des cellules géantes, un infiltrat et une nécrose intense de la média ;

– enfin au *stade cicatriciel*, le thrombus est organisé, avec une thrombose de la média et la destruction de la limitante élastique interne, l'infiltrat inflammatoire est alors discret et les cellules géantes rares.

Parfois on constate, le long de la limitante élastique interne, des dépôts d'immunoglobulines et de complément, mais cet aspect n'est pas spécifique.

Différentes techniques non invasives, telles que le Doppler couleur<sup>[57]</sup> et la scintitomographie au gallium 67,<sup>[85]</sup> sont actuellement proposées, pouvant apporter des arguments supplémentaires pour le diagnostic.

Le Collège américain de rhumatologie a donné cinq critères parmi lesquels au moins trois doivent être présents pour porter le diagnostic de MH, celui-ci pouvant être fait en l'absence d'arguments anatomopathologiques (Tableau 3).<sup>[45]</sup>

Le traitement repose sur la corticothérapie générale, per os ou en bolus, souvent débutée en urgence pour éviter les complications oculaires, avant même la biopsie de l'artère temporale, les lésions histologiques persistant plusieurs mois malgré le traitement. La corticothérapie est associée pour certains à un traitement anticoagulant. Celui-ci a le plus souvent une action rapide et spectaculaire. La posologie est ensuite progressivement diminuée en cherchant la dose d'entretien minima qui maintiendra le malade asymptomatique, en l'absence de syndrome inflammatoire biologique.

Étant donné, d'une part, l'existence d'une corticorésistance dans 10 à 15 % des cas et, d'autre part, la fréquence des effets secondaires, en particulier osseux, de la corticothérapie prolongée chez le sujet âgé, différentes thérapeutiques alternatives sont proposées : Disulone®, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine), anti-tumor necrosis factor (TNF), mais aucune d'entre elles ne permet à l'heure actuelle de remplacer les corticoïdes.<sup>[74]</sup>

#### MALADIE DE TAKAYASU

L'artérite de Takayasu est une aortoartérite inflammatoire touchant électivement l'aorte et les gros troncs qui en naissent ainsi que l'artère pulmonaire. Sa physiopathologie reste obscure.<sup>[48]</sup>

Il s'agit d'une maladie ubiquitaire, rare dans nos pays, plus fréquente en Asie du Sud-Est, en Inde, au Mexique ou en Afrique avec des différences cliniques en fonction de ces pays. Ainsi la phase systémique est fréquente en Europe, les atteintes rétinienues au Japon et les formes ectasiantes en Inde. Une prédisposition génétique pourrait expliquer ces différences ainsi que les quelques formes familiales. Il a été noté une augmentation de prévalence de certains groupes leucocytaires au sein de certains pays (*human leucocyte antigen* [HLA] B52 au Japon, HLA DR4 aux États-Unis, etc.). Les rôles des conditions d'environnement et de certaines infections comme la tuberculose ont été évoqués sans être confirmés. Des associations ont été décrites avec la maladie de Crohn et la spondylarthrite ankylosante.

La femme jeune est atteinte dans 80 % des cas. La maladie débute par une phase systémique suivie d'une période asymptomatique de





**Figure 4** *Pyoderma gangrenosum associé à une maladie de Takayasu.*

quelques années puis d'une phase vasculaire, le plus souvent obstructive en Europe ou aux États-Unis. À la phase systémique, présente dans 40 % à 60 % des cas, le diagnostic est particulièrement difficile du fait de la banalité des symptômes : fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies. Les manifestations cutanées sont habituellement précoces mais peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Dans notre expérience sur 80 malades, leur prévalence était de 12 %. [30] Le plus souvent, il s'agissait de nodules inflammatoires avec, en histologie, un aspect d'hypodermite ou de panniculite ou de vasculite granulomateuse. Les aspects de pyoderma gangrenosum ont surtout été rapportés au Japon (Fig. 4). Contrairement aux autres pyoderma, ils peuvent correspondre histologiquement à une vasculite granulomateuse. L'atteinte oculaire à type d'uvéïte ou d'épisclérite se traduit par un œil rouge et est diagnostiquée lors de l'examen à la lampe à fente.

Dans la majorité des cas, le diagnostic n'est fait que quelques années plus tard à l'occasion des manifestations cliniques secondaires aux occlusions ou aux anévrismes.

L'atteinte de la crosse aortique peut se manifester par un syndrome de Raynaud ou une gêne d'un membre supérieur à l'effort en cas d'atteinte axillo-sous-clavière. Plus souvent elle est découverte systématiquement du fait de la constatation de l'abolition d'un pouls ou d'une asymétrie tensionnelle. Quand les quatre axes cervicaux sont atteints, un accident ischémique transitoire ou une insuffisance vertébrobasilaire à déclenchement postural peut témoigner d'un bas débit cérébral. En raison de la constitution progressive des lésions et du rôle limité de la thrombose dans l'évolution de la maladie, les accidents déficitaires définitifs sont rares. Plus fréquentes sont les complications neurologiques de l'hypertension artérielle ainsi que les migraines. L'atteinte rétinienne avec shunts artérioveineux est rare en France.

L'atteinte cardiaque se traduit par une insuffisance coronarienne en rapport avec une sténose ostiale ou tronculaire avec possibilité de lésions distales et d'anévrismes. Une insuffisance aortique est retrouvée dans 10 à 15 % des cas, l'insuffisance mitrale étant beaucoup plus rare.

L'atteinte de l'aorte thoracique est souvent méconnue à moins qu'une sténose serrée ne soit responsable d'une hypertension artérielle posant un problème diagnostique difficile avec les coarctations congénitales atypiques. Les formes abdominales se manifestent essentiellement par une hypertension artérielle de type rénovasculaire. L'atteinte fréquente des artères digestives est rarement symptomatique. Les lésions artérielles pulmonaires sont fréquentes réalisant des sténoses proximales touchant alors électivement le tronc de l'artère pulmonaire droite, des sténoses périphériques, voire artériolaires. Elles peuvent être graves, compliquées d'hémoptysies massives et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire.

La biologie est d'une aide mineure au diagnostic. À la phase initiale existe un syndrome inflammatoire qui tend à disparaître spontanément alors que des lésions pariétales histologiquement actives persistent. Le diagnostic repose essentiellement sur les données de l'imagerie qui montrent un ou plusieurs territoires

d'occlusions ou de sténoses localisées avec une paroi épaissie, associés à des anévrismes. L'examen de première intention est l'échodoppler artériel, toute anomalie étant confirmée par d'autres techniques modernes d'imagerie.

Les sténoses et/ou occlusions des artères sous-clavières postvertébrales et des carotides primitives sont évocatrices du diagnostic, ces territoires étant généralement épargnés par l'athérome ou les dystrophies artérielles. Les carotides externes et internes sont rarement atteintes. Les ectasies des troncs supra-aortiques siègent préférentiellement sur le tronc brachio-céphalique. À l'étage aortique, les aspects de coarctation sont les plus fréquents. Des anévrismes plutôt de type fusiforme que sacciforme prédominent sur l'aorte abdominale. L'artère digestive la plus touchée est l'artère mésentérique. L'atteinte des artères rénales est souvent bilatérale, associée à une atteinte aortique. L'atteinte des artères des membres est plus rare, touchant principalement les artères iliaques et hypogastriques.

L'histologie d'une artère d'aspect pathologique n'est contributive que dans 60 % des cas. L'aspect typique est celui d'une panartérite à prédominance médiadventicielle avec épaisse sclérose adventitielle, infiltrat mononucléé prédominant à la partie externe de la média autour des vasa vasorum de l'adventice, cellules géantes, destruction des fibres élastiques de la limitante élastique externe, épaississement fibro-œdémateux de l'intima pouvant aller jusqu'à l'occlusion. Les anévrismes résultent de la destruction des fibres élastiques. Ailleurs n'existent que des lésions fibreuses ou athéromateuses parfois calcifiées.

Le traitement médical repose sur la corticothérapie générale à une dose initiale variant entre 0,5 et 0,8 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>, même en l'absence de syndrome inflammatoire, pendant une durée minimale de 6 mois. En présence d'une tuberculose évolutive ou antérieure insuffisamment traitée, une antibiothérapie antituberculeuse est généralement associée. Dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes, certains auteurs préconisent l'adjonction de cyclophosphamide (2 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>) ; le méthotrexate dans notre expérience est utile en cas de corticodépendance à une dose de 5 à 15 mg par semaine. Un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine 100 mg j<sup>-1</sup>) est systématiquement associé. Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance coronaire ou de l'hypertension artérielle n'a pas de particularité. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doit être prudente en raison de la possibilité d'une sténose bilatérale des artères rénales.

Le traitement chirurgical a une place importante (greffes prothétiques, autogreffes veineuses, réimplantation directe, plus rarement endartériectomies) surtout lorsqu'il existe une hypertension artérielle rénovasculaire ou d'autres lésions avec retentissement fonctionnel important.

### PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Décrite par Kussmaul et Maier en 1866, la périartérite noueuse (PAN) est la mieux connue des vasculites nécrosantes, atteignant typiquement les vaisseaux artériels de petit et moyen calibre, dans les zones de turbulence, en particulier au niveau des bifurcations. C'est une affection rare (incidence annuelle de 5 à 10 par million d'habitants), survenant à tout âge mais surtout entre 40 et 60 ans. [37]

Depuis la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B, les formes associées à ce virus sont devenues plus rares, passant de 30 % à moins de 10 % des cas. D'autres infections virales peuvent être associées à la PAN, virus de l'hépatite C (5 à 10 % des cas), [10] parvovirus B19, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), etc. Quelques observations sont aussi décrites après vaccination (hépatite B, grippe) et après immunothérapie spécifique.

Au cours de la PAN s'associent ou se succèdent diverses manifestations cliniques :

- une altération de l'état général est observée chez deux patients sur trois avec un amaigrissement souvent important et de la fièvre. Les myalgies sont fréquentes, parfois très intenses, diffuses, spontanées ou aggravées par la pression des masses musculaires, s'accompagnant d'œdèmes segmentaires. Les douleurs articulaires

touchent genoux, chevilles, coudes et poignets. Il existe parfois de véritables arthrites, souvent asymétriques, siégeant aux membres inférieurs ;

– les signes neurologiques, essentiellement périphériques, inauguraux chez un malade sur dix, sont observés dans 50 à 70 % des cas. Il s’agit le plus souvent de multinévrites motrices et sensitivomotrices, asymétriques, touchant les sciatiques poplités externe et interne et plus rarement, aux membres supérieurs, les territoires médian, cubital et radial. Les douleurs et les paresthésies précèdent habituellement les signes moteurs. Les troubles sensitifs, à type d’hypoesthésies, peuvent prédominer. Des œdèmes, blancs, mous, ou parfois inflammatoires, peuvent précéder ou accompagner ces troubles neurologiques. L’électromyogramme (EMG) montre une atteinte axonale, sensitive et motrice, souvent plus sévère que ne le laissait penser l’examen clinique.

L’atteinte des nerfs crâniens, VII, VIII, III et VI, n’intéresse qu’environ 1 % des malades.

Les manifestations centrales sont observées dans moins de 10 % des cas, variables selon la localisation et les mécanismes de l’atteinte cérébrale : artérite du système nerveux central, rupture d’anévrisme, hématome, hypertension maligne. Ce sont des accidents vasculaires déficitaires, des crises comitiales, des hémorragies méningées ou cérébrales, ou encore des troubles des fonctions supérieures.

Le scanner cérébral est habituellement normal mais l’imagerie par résonance magnétique montre des hypersignaux en T2, localisés au niveau de la substance blanche, non spécifiques mais évocateurs du diagnostic. L’angiographie est moins souvent pratiquée mais peut montrer des irrégularités de calibre des vaisseaux encéphaliques.

L’atteinte rénale est présente dans 60 à 80 % des cas. C’est le plus souvent une néphropathie vasculaire responsable d’infarctus rénaux, d’une hypertension artérielle. L’évolution peut se faire vers l’oligoanurie et l’insuffisance rénale nécessitant la mise en dialyse. L’atteinte glomérulaire est beaucoup plus rare.

Les manifestations cardiaques sont la conséquence de l’atteinte des artères coronaires ou de l’hypertension artérielle maligne. Les péricardites sont rares.

Les lésions digestives, le plus souvent au niveau du grêle, sont responsables de douleurs, d’hémorragies ou de perforation. Une vasculite localisée à l’appendice ou à la vésicule biliaire est parfois inaugurale.

On peut aussi observer une orchite, une des manifestations les plus caractéristiques de la PAN, une atteinte oculaire (détachement de la rétine, vasculite rétinienne, etc.), des localisations mammaires, utérines, urétérales, etc.

Différentes manifestations cutanées sont observées au cours de la PAN, avec une fréquence diversement appréciée, dans 25 à 60 % des cas selon les séries de la littérature (Tableau 4). Elles révèlent parfois la maladie ou apparaissent au cours de son évolution. Il s’agit d’un purpura vasculaire, de nodules sous-cutanés (Fig. 5), d’un livedo, de lésions nécrotiques. D’autres manifestations dermatologiques sont aussi rapportées : urticaire, syndrome de Raynaud, phlébite superficielle.

Sur le plan biologique, il n’y a pas d’éléments spécifiques. On note fréquemment un syndrome inflammatoire majeur avec une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 60 à la première heure dans plus de trois cas sur quatre, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une anémie, une, une augmentation de la protéine C réactive (CRP). Une hyperéosinophilie supérieure à 1 500/mm<sup>3</sup> est notée dans environ 10 à 25 % des observations. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, plutôt de type périnucléaire, sont présents dans moins de 20 % des cas.

Le diagnostic est le plus souvent anatomopathologique. Les biopsies faites au niveau du muscle et/ou du nerf montrent, à un stade précoce, des lésions inflammatoires, avec une nécrose fibrinoïde de la média et un infiltrat cellulaire touchant l’ensemble des parois artérielles surtout constitué de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et de macrophages mais aussi de polynucléaires neutrophiles leucocytoclastiques. Puis, la nécrose et l’inflammation font place à une prolifération fibroblastique, maximale dans la région sous-

Tableau 4. – Manifestations cutanées de la périartérite noueuse.

Auteurs – références	Nombre de cas	Signes cutanés
Leib – 1979 [56]	64	18 (28 %) Nodules : 5 ; purpura : 3 ; livedo : 2 ; lésions de vasculite : 4 ; dermatose non spécifique : 4.
Cohen – 1980 [14]	53	31 (58 %) Nodules : 0.
Guillevin – 1985 [39]	126	65 (52 %) Nodules : 35 ; purpura : 30 ; gangrènes des extrémités : 20 ; syndrome de Raynaud : 15.
Nove-Josserand – 1991 [76]	27	12 (48 %) Nodules : 2 ; purpura : 5 ; livedo : 7 ; exanthème : 2.
Fortin – 1995 [29]	45	20 (44 %) Nodules : 7 ; purpura : 6.
Puisieux – 1997 [83]	47	



Figure 5 Nodule sous-cutané de jambe au cours d’une périartérite noueuse.

intimale. La lumière vasculaire se thrombose parfois définitivement et des micro-anévrismes peuvent apparaître.

Au stade cicatriciel, irréversible, le tissu fibreux envahit et remplace les structures habituelles du vaisseau. Il est indispensable « d’épuiser » le bloc biopsique car l’atteinte vasculaire est souvent segmentaire avec alternance de zones saines et de régions touchées par la nécrose. Des lésions d’âges différents, récentes et cicatricielles, à divers niveaux de la même coupe, témoignent de l’évolution par poussées.

La biopsie des lésions cutanées montre le plus souvent des images de vasculite leucocytoclastique des petits vaisseaux dermiques, parfois une atteinte des artérioles hypodermiques. D’autres organes peuvent être biopsiés en fonction de la symptomatologie clinique mais la biopsie rénale est à éviter, surtout s’il existe des microanévrismes.

En immunofluorescence, il existe souvent, sur les parois vasculaires, des dépôts d’immunoglobulines (Ig), IgM surtout, et de complément.

L’angiographie rénale et/ou coeliomésentérique, réalisée en cas de doute diagnostique, montre, au niveau des vaisseaux de moyen calibre, des sténoses segmentaires et des microanévrismes, de taille variable, de 1 à 5 mm, voire plus, mais ces derniers sont inconstants.

Le diagnostic de PAN se fait donc sur un ensemble de signes cliniques, biologiques et anatomopathologiques. L’ACR a élaboré une liste de critères diagnostiques (Tableau 5) qui ont surtout l’intérêt de distinguer la PAN des autres vasculites systémiques. [60]

L’évolution de la maladie se fait habituellement sans rechute (moins de 10 % des cas), une fois la rémission obtenue, en quelques mois ou années. Les décès sont dus soit à une atteinte multiviscérale non contrôlée par le traitement, soit aux complications, en particulier infectieuses, des diverses thérapeutiques utilisées.

Les choix de traitement sont fonction de l’âge du patient, de la sévérité de la maladie et de son évolution probable. Plusieurs scores



Tableau 5. – Critères de la périartérite noueuse selon le Collège américain de rhumatologie.

1. Amaigrissement de plus de 4 kg
2. Livedo reticularis
3. Douleurs ou sensibilité testiculaires
4. Myalgies diffuses ou déficit musculaire ou sensibilité des mollets
5. Mono- ou polyneuropathie
6. Hypertension artérielle avec diastolique supérieure à 90 mmHg
7. Urée > 0,4 g l <sup>-1</sup> ou créatinine > 15 mg l <sup>-1</sup>
8. Présence d'Ag ou d'Ac HBs
9. Anévrismes ou occlusions d'artères viscérales
10. Présence de polynucléaires avec ou sans lymphocytes dans la paroi d'artères de petit ou moyen calibre

La présence de trois critères ou plus est associée à une sensibilité de 82,2 % et à une spécificité de 86,6 %.

de gravité sont utilisés, comme celui de Guillevin et al. : Five Factor Score (FFS) colligeant une protéinurie supérieure à 1 g l<sup>-1</sup>, une insuffisance rénale avec créatinine supérieure à 140 µmol l<sup>-1</sup>, une cardiomyopathie, une atteinte digestive sévère, une atteinte du système nerveux central.<sup>[41]</sup> Les traitements sont différents selon que la maladie est primitive ou secondaire à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC).<sup>[40]</sup>

En l'absence d'infection virale, le traitement est débuté par une corticothérapie à haute dose (1 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>, précédé parfois d'un ou de plusieurs bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>). La corticothérapie est habituellement diminuée dans le mois suivant, lorsqu'il y a amélioration des signes cliniques et normalisation de la VS et de la CRP. La décroissance est ensuite progressive, jusqu'à l'arrêt du traitement, en 9 à 12 mois. Les corticoïdes sont prescrits seuls lorsque le FFS est égal à 0 associés aux immunosuppresseurs dans les formes graves (FFS supérieur ou égal à 1) ou en cas de rechute. C'est habituellement le cyclophosphamide qui est utilisé, soit per os, soit en bolus.

Quand l'étiologie de la PAN est infectieuse, l'association corticoïdes/immunosuppresseurs stimule la réplication virale, aggrave l'évolution des hépatites chroniques et facilite la progression vers la cirrhose. Plusieurs protocoles thérapeutiques sont alors proposés combinant corticothérapie initiale pour contrôler les manifestations les plus sévères de la PAN puis arrêt brutal du traitement, antiviraux (vidarabine, interféron alpha, lamivudine) et échanges plasmatiques.

L'existence d'une PAN limitée à une atteinte cutanée et de pronostic favorable spontané est connue depuis plusieurs années.<sup>[18]</sup> Dans des observations récentes, il existe fréquemment une infection associée à VHC.<sup>[99]</sup>

Elle se caractérise par la présence quasi constante de nodules sous-cutanés, de 0,5 à 3 cm de diamètre, douloureux, confluant en placards érythémateux infiltrés au niveau des membres inférieurs, associés dans la moitié des cas à des œdèmes. Ces nodules siègent plus rarement aux paumes et aux plantes, sur les membres supérieurs, le cuir chevelu. Sur ces lésions apparaissent parfois des ulcérations très douloureuses, à l'emporte-pièce. Il existe fréquemment un livedo, parfois un syndrome de Raynaud, rarement un purpura.

La biopsie cutanée montre un infiltrat polymorphe fait de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, autour des artéioles de moyen calibre, dans le derme profond et l'hypoderme, avec une nécrose fibrinoïde et une destruction de la paroi artérielle. S'y associent parfois une vasculite leucocytoclasique dans le derme superficiel et une panniculite nodulaire focale à proximité des vaisseaux atteints.

Il existe parfois des arthralgies et des myalgies et, dans environ un tiers des observations, une neuropathie périphérique de type sensitif, très douloureuse, siégeant dans le même territoire que les manifestations cutanées.

L'évolution la plus souvent bénigne se prolonge sur des années, émaillée de rechutes qui sont parfois favorisées par des épisodes infectieux, en particulier streptococciques chez l'enfant.

Sur le plan thérapeutique, divers traitements sont proposés en première intention par certains auteurs pour éviter la corticothérapie

générale : Colchicine®, Disulone®, anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, celle-ci est le plus souvent nécessaire, en particulier lorsqu'il existe une atteinte neurologique.

En fait, l'existence de véritables PAN cutanées est toujours discutée. Pour certains, la présence d'une artérite nodulaire dans la région dermohypodermique est très caractéristique, rarement observée dans les formes systémiques dans lesquelles on voit surtout une atteinte des veinules postcapillaires, sans participation du derme profond. Cependant, chez les sept des neuf patients de Minkowitz et al., outre cet aspect histologique, il existe une atteinte extradermatologique, en particulier rénale.<sup>[70]</sup>

L'évolution bénigne est également contestée. Si le suivi est assez prolongé, des manifestations systémiques, bien que rares, peuvent apparaître, comme chez le patient de Dewar et Bellamy qui développe une vasculite nécrosante mésentérique 6 ans après le début de la PAN cutanée.<sup>[21]</sup> De même, chez deux des 20 malades de Chen, une atteinte viscérale survient 18 et 19 ans après les premières manifestations dermatologiques.<sup>[11]</sup>

Plutôt que deux entités distinctes, certains auteurs préfèrent voir la PAN comme un spectre allant d'une forme cutanée bénigne à une atteinte multisystémique. D'autres estiment que la PAN cutanée doit être individualisée avec une évolution, un pronostic et un traitement différents.

POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

Depuis longtemps, des observations de forme microscopique de PAN étaient rapportées. Depuis une dizaine d'années, celle-ci est individualisée sous le terme de polyangéite microscopique (PAM) définie comme une vasculite nécrosante intéressant les petits vaisseaux, artéioles, veinules et capillaires, avec peu ou pas de dépôts immuns, sans lésions granulomateuses, au niveau de n'importe quel organe mais en particulier le rein, lequel est atteint dans 90 à 100 % des cas.<sup>[58]</sup>

Pouvant se rencontrer à tout âge mais préférentiellement vers 50-60 ans, aussi bien chez l'homme que chez la femme, la PAM se traduit le plus souvent par des manifestations rénales. Celles-ci peuvent être bruyantes, une insuffisance rénale aiguë apparaissant typiquement en quelques jours à quelques semaines, parfois plus progressivement. Une hypertension artérielle est présente chez 30 % des patients au moment du diagnostic, chez huit patients sur 10 au cours de l'évolution. Parfois, la symptomatologie est plus discrète, hématurie microscopique isolée ou associée à une protéinurie.

L'atteinte rénale peut être isolée mais dans deux tiers des cas, il existe d'autres manifestations systémiques, articulaires (arthralgies, plus rarement véritables arthrites), musculaires, pulmonaires (hémorragies intra-alvéolaires), digestives (douleurs abdominales, plus rarement hémorragies et perforations), ophtalmologiques (uvéites, épisclérites), neurologiques (mono- ou multinévrites).

Les manifestations cutanées sont rapportées dans 35 à 60 % des cas. C'est un purpura maculopapuleux qui est le plus souvent mentionné, plus rarement des nodules dermohypodermiques, un livedo, des ulcérations nécrotiques à contours irréguliers des membres inférieurs, des ulcérations buccales. En fait, il est difficile de savoir ce qui « revient » à la PAN et à la PAM, ces deux affections étant confondues dans beaucoup de travaux de littérature.

Sur le plan biologique, on observe très fréquemment un syndrome inflammatoire (élévation de la VS et de la protéine C réactive, hyperleucocytose à polynucléose, anémie). Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont présents dans 75 % des cas, habituellement de type périnucléaire, antimyéloperoxydase, beaucoup plus rarement antiprotéinase 3, sans qu'il y ait de rapport entre leur titre et l'évolutivité de la maladie.<sup>[103]</sup> Il est difficile d'apprécier la prévalence des hépatites B et C au cours de la PAM, la recherche de ces virus ayant été faite dans des séries de la littérature où PAM et PAN étaient confondues.

Le diagnostic, évoqué cliniquement, est confirmé par l'anatomopathologie. Dans le rein, il existe des images de glomérulonéphrite nécrosante, segmentaire et focale, parfois accompagnée d'une prolifération extracapillaire. L'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts de fibrine le long



des capillaires glomérulaires et dans la chambre urinaire. Il montre aussi l'absence de dépôts d'immunoglobulines. [47] La biopsie cutanée, rarement décrite dans la littérature, montre une vasculite leucocytoclasique des artérioles dermiques.

L'évolution est favorable sous traitement dans environ 75 % des cas mais l'on observe des décès dus à l'aggravation du syndrome pneumorénal et/ou aux effets secondaires du traitement.

Ce sont les corticoïdes qui sont prescrits en première intention dans les formes les moins graves, associés à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide) dans les formes sévères. Des essais thérapeutiques sont en cours pour apprécier le bénéfice des immunoglobulines intraveineuses en cas de rechute. Celles-ci sont en effet fréquentes, se produisant parfois des années après le diagnostic, se manifestant par les mêmes symptômes que lors de la poussée initiale ou dans d'autres localisations.

**ANGÉITE DE CHURG ET STRAUSS**

C'est en 1951 que Churg et Strauss, à propos d'une série de 13 cas, individualisaient de la PAN une entité anatomoclinique caractérisée par l'association d'un asthme sévère, d'une hyperéosinophilie, et surtout, selon ces auteurs, de trois critères histologiques majeurs, une vasculite nécrosante, une infiltration tissulaire éosinophilique et des granulomes à cellules géantes et cellules épithélioïdes péri- et surtout extravasculaires. [13] Les séries publiées ensuite ont confirmé l'originalité de ce syndrome qui partage cependant avec la PAN certaines manifestations cliniques.

Apparaissant entre 30 et 50 ans, également dans les deux sexes, l'angéite de Churg et Strauss débute typiquement par un asthme de survenue tardive, le plus souvent sévère, à dyspnée continue et d'emblée corticodépendant. [75] Il existe fréquemment une atteinte des voies respiratoires supérieures associant rhinite allergique, polypose nasale et pansinusite radiologique. L'enquête allergologique montre souvent une hypersensibilité aux pneumallergènes et il existe parfois un terrain atopique familial. Cependant, les tentatives de désensibilisation sont non seulement inefficaces mais elles sont même parfois incriminées dans le déclenchement de la vasculite systémique. Celle-ci survient des années plus tard, 3 à 8 ans en moyenne, se manifestant par :

- de la fièvre, une altération de l'état général ;
- des douleurs des articulations périphériques, poignets, coudes, genoux souvent associées à des myalgies ;
- des signes neurologiques périphériques surtout, (multinévrites sensitivomotrices), beaucoup plus rarement centraux (céphalées, crises comitiales, accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques) ;
- une atteinte cardiaque d'expression très variable, dominée par l'insuffisance cardiaque gauche ou globale et sous-tendue par des nécroses myocardiques à bas bruit liées à une atteinte coronaire spécifique. Plus rarement sont observées une péricardite, des troubles du rythme ou de la conduction, une hypertension artérielle. Des anomalies électrocardiographiques sont observées dans la moitié des cas. Ces manifestations cardiovasculaires sont responsables de la majorité des décès ;
- des signes digestifs très proches de ceux de la PAN qu'il s'agisse de douleurs abdominales, d'hémorragies, de perforations, de syndromes occlusifs ;
- des lésions rénales rarement graves se manifestant essentiellement par une protéinurie et/ou une hématurie microscopique.

L'atteinte dermatologique, parfois révélatrice, est observée chez 40 à 70 % des patients (Tableau 6). Elle revêt différents aspects cliniques dont le plus fréquent – environ dans la moitié des cas – mais le moins évocateur est un purpura vasculaire, pétéchiol ou ecchymotique, prédominant sur les extrémités, parfois accompagné de lésions urticariennes.

Il existe également, chez environ un tiers des patients, des nodules sous-cutanés indurés et sensibles, siégeant avec prédilection sur le cuir chevelu et les extrémités des membres (Fig. 6). Ils peuvent devenir croûteux, s'ulcérer ou se nécroser mais également persister plusieurs mois avant de disparaître en laissant une cicatrice.

Tableau 6. – Manifestations cutanées de l'angéite de Churg et Strauss.

Auteurs – références	Nombre de cas	Signes cutanés
Chumbley – 1977 [12]	30	20 (66 %) Nodules : 8 ; nécroses : 4 ; purpura : ?.
Lan Ham – 1984 [52]	16	11 (70 %) Nodules : 2 ; purpura : 9 ; érythème-urticairé : 9.
Haas – 1991 [43]	16	11 (70 %) Nodules : 4 ; purpura : 4 ; urticaire : 3 ; S. de Raynaud : 3 ; éruptions « diverses » : 4.
Abu-Shakra – 1994 [1]	12	8 (67 %).
Davis – 1997 [19]	90	36 (40 %).
Guillevin – 1999 [38]	96	49 (51 %) Purpura : 30 ; nodules : 19 ; urticaire : 8 ; livedo : 6 ; papules infiltrées : 2.
Solans – 2001 [97]	32	26 (81, 3 %) Purpura : 16 ; rash maculopapuleux : 10 ; nécroses digitales : 3 ; nodules : 2.



Figure 6 Nodules de cheville dans une angéite de Churg et Strauss.

Des éruptions variées sont aussi décrites, vésiculeuses, pouvant simuler une primo-infection herpétique, pustuleuses ou encore érythématopapuleuses, mimant un érythème polymorphe.

Un syndrome de Raynaud, un livedo réticulaire, des nécroses cutanées, des hémorragies filiformes unguéales et des lésions muqueuses à type de pétéchies du voile du palais sont aussi signalées.

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine est un signe essentiel. Constamment supérieure à 1 000 éléments/mm<sup>3</sup>, elle peut atteindre des valeurs très élevées jusqu'à 15 ou 20 000/mm<sup>3</sup>, disparaissant spontanément ou au cours du traitement. Une élévation importante des IgE est fréquemment mise en évidence au cours des poussées, se normalisant dans les phases de rémission. Des ANCA, généralement de type p-ANCA, de spécificité antimyéloperoxydase sont présents dans 25 à 70 % des cas. [42] Les marqueurs du virus de l'hépatite B sont constamment absents. Des cas ponctuels d'association avec une infection à VHC sont rapportés.

La radiographie thoracique montre des anomalies dans environ 70 % des cas, infiltrats labiles non systématisés, opacités nodulaires exceptionnellement excavées, infiltrats interstitiels diffus,

épanchement pleuraux, mais les clichés pulmonaires peuvent rester normaux tout au long de l'évolution.

Sur le plan histologique, on observe une vasculite nécrosante avec dépôts fibrinoïdes des artérioles et veinules de petit calibre, un infiltrat tissulaire polymorphe à forte prédominance éosinophile et des granulomes extravasculaires dont le centre est constitué d'une nécrobiose du collagène dermique ponctuée de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles leucocytoclastiques et la périphérie d'une couronne d'histiocytes, de lymphocytes et de cellules géantes disposées en palissade. La coexistence de ces trois signes, initialement décrite par Churg et Strauss, ne doit cependant pas être exigée pour le diagnostic, le granulome extravasculaire étant absent dans près de la moitié des cas.

Au niveau de la peau, on observe le plus souvent une vasculite leucocytoclastique, plus rarement un granulome extravasculaire ou l'association des deux.

De plus, ce granulome n'est pas spécifique de l'angéite de Churg et Strauss pouvant aussi être observé dans la peau au cours d'affections très diverses telles que la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, certains lymphomes, une endocardite bactérienne subaiguë, une hépatite chronique active ou encore une colite ulcéreuse.

Certains auteurs ont donc récemment proposé, afin de lever toute ambiguïté entre l'angéite de Churg et Strauss et le granulome extravasculaire de Churg et Strauss, la dénomination de « granulome extravasculaire nécrosant de Winkelmann »<sup>[107]</sup>.

Comme pour toutes ces vasculites, le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. Cependant, ce diagnostic est parfois difficile dans les formes de début ou les formes « frustes » de la maladie. En 1984, Lanham et al. avaient proposé trois critères : asthme, éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/mm<sup>3</sup> et vasculite systémique comportant au minimum deux atteintes extrapulmonaires.<sup>[52]</sup> En 1990, le Collège américain de rhumatologie en a donné six dont quatre ou plus doivent être présents pour « classer » les patients comme angéite de Churg et Strauss (il est à noter que l'absence d'asthme n'est pas un critère d'exclusion du diagnostic).<sup>[65]</sup>

Récemment, plusieurs observations sont rapportées au cours d'un traitement par antileucotriènes.<sup>[3, 75]</sup> La plupart des auteurs pensent qu'il s'agit en fait de formes frustes de vasculite se manifestant par un asthme sévère traité par corticothérapie générale. Lorsque celle-ci est diminuée ou arrêtée quand les antileucotriènes sont prescrits, d'autres manifestations cutanées, neurologiques, rénales, etc. apparaissent. Cependant, chez certains patients, qui n'avaient pas eu de corticothérapie générale, on ne peut éliminer le rôle potentiel de ce traitement.

L'évolution spontanée de l'angéite de Churg et Strauss était particulièrement grave, avec une moyenne de survie inférieure à 1 an, le décès étant le plus souvent dû à une défaillance cardiaque et/ou respiratoire, ou à une atteinte neurologique centrale. Actuellement, grâce à un traitement plus précoce et à la corticothérapie générale associée ou non à des immunosuppresseurs, le pronostic est très différent, une rémission prolongée étant obtenue dans 80 % des cas. Il existe cependant des rechutes soit précoces, soit tardives. Comme pour la périartérite noueuse, le score FFS (protéinurie inférieure à 1 g 24 h<sup>-1</sup> ; créatininémie supérieure à 1,58 mg dl<sup>-1</sup>, atteinte sévère du tube digestif, atteinte du système nerveux central, cardiomyopathie) permet d'apprécier l'évolutivité de la maladie et de proposer un traitement adapté.<sup>[41]</sup> En effet, il ne faut pas « surtraiter » les formes modérées pour éviter des effets secondaires souvent graves mais il faut aussi savoir proposer aux patients ayant une forme grave un traitement suffisant. L'âge est aussi un facteur de pronostic défavorable, la mortalité étant plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans.<sup>[71]</sup>

Si ces différentes thérapeutiques permettent le plus souvent la guérison des manifestations systémiques de la vasculite, l'asthme persiste souvent longtemps, peu influencé par ces traitements.<sup>[38]</sup>

## GRANULOMATOSE DE WEGENER

Décrite par Wegener en 1939, cette vasculite systémique granulomateuse se caractérise par son triple tropisme oto-rhino-laryngologique (ORL), pulmonaire et rénal.

Il s'agit d'une maladie rare, survenant à tout âge, principalement entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance masculine.<sup>[22]</sup>

L'atteinte de la sphère ORL, présente dans 70 à 100 % des cas, est souvent inaugurale, donnant un tableau de rhinite ou de sinusite chronique, inexpliquée ou rattachée à une cause allergique ou infectieuse. L'examen ne montre qu'une turgescence muqueuse ou des formations pseudopolypoides. Puis apparaît une rhinorrhée séro-hémorragique, parfois purulente avec des croûtes nasales, épaisses mais friables. Il existe alors des ulcérations nécrosantes de la paroi nasale aboutissant à sa perforation. Si celle-ci progresse vers l'arrière, on observe la destruction de l'arête et des os propres du nez responsable de la typique déformation en « pied de marmite » ou ensellure nasale, cependant tardive et rarement observée actuellement. Associée aux signes d'atteinte nasale, la sinusite, fréquemment maxillaire, est très gênante par sa chronicité. Elle est souvent surinfectée par le staphylocoque doré, cela pouvant favoriser les rechutes de la maladie. L'examen tomographique permet un bilan précis de ces lésions, la sinusite pouvant devenir destructrice avec lyse des parois sinusiennes et extension vers l'orbite.

L'atteinte de l'oreille moyenne se traduit par des otites, séreuses ou purulentes, entraînant otorrhée puis surdité.

Dans environ 15 % des cas, il existe une atteinte laryngotrachéale.

Les manifestations pulmonaires, apparaissant quelques semaines, mois ou même années après sont peu spécifiques : toux sèche, dyspnée d'effort, douleurs thoraciques postérobasales, hémoptysie récidivante parfois massive. Cependant, l'atteinte pulmonaire est parfois asymptomatique. Des hémorragies intra-alvéolaires diffuses, rapportées dans environ 10 % des cas, de pronostic défavorable, sont parfois révélatrices de la maladie.

La radiographie et surtout l'examen tomographique mettent en évidence des opacités nodulaires multiples, à limites nettes, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre, excavées dans la moitié des cas, mais également des infiltrats hétérogènes, un épanchement pleural, une atélectasie par sténose inflammatoire bronchique.

L'endoscopie bronchique montre des anomalies dans 50 % des observations (sténoses, ulcérations muqueuses, lésions bourgeonnantes) et permet de faire des biopsies mais celles-ci ne seront positives que dans un cas sur deux.

L'atteinte rénale, fréquente, fait toute la gravité de la maladie. Elle est habituellement asymptomatique sur le plan clinique, objectivée par la biologie (protéinurie et/ou hématurie microscopique) et la biopsie rénale qui montre le plus souvent une glomérulonéphrite nécrosante, segmentaire et focale, à croissants et prolifération extracapillaire. Celle-ci entraîne volontiers une insuffisance rénale, parfois rapidement progressive.

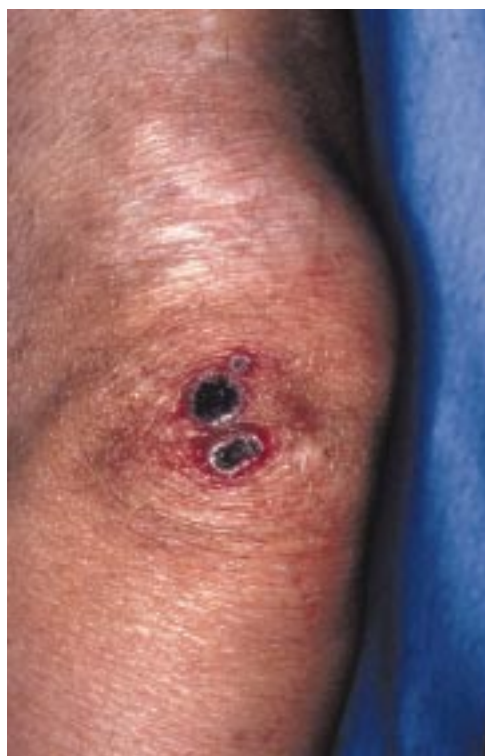
D'autres manifestations cliniques sont observées, articulaires (arthralgies, plus rarement arthrites), musculaires, oculaires (conjonctivite, kératite, sclérite, vasculite rétinienne, pseudotumeurs inflammatoires), neurologiques périphériques (multinévrite, mononévrite) ou centrales (accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques, thrombophlébite), cardiaques (péricardite, coronarite, myocardiopathie), etc.

Rarement révélateurs de la granulomatose de Wegener, les signes cutanés sont présents initialement chez environ 10 % des patients, mais au cours de l'évolution, on les observe dans 35 à 70 % des cas, témoins de l'activité de la maladie.<sup>[31]</sup>

C'est le plus souvent un purpura infiltré, ecchymotique ou nécrotique, siégeant sur les membres inférieurs et le tronc. Les lésions papulonodulaires nécrotiques (Fig. 7) atteignant de façon symétrique les extrémités des membres, les coudes, les genoux ou les fesses sont moins fréquentes mais plus évocatrices.

Des ulcérations cutanées (Fig. 8) extensives et douloureuses précèdent parfois de plusieurs mois ou même années les





**Figure 7** Lésions papulo-nécrotiques du genou dans la maladie de Wegener.



**Figure 8** Ulcérations cutanées du front au cours de la maladie de Wegener.

manifestations systémiques plus typiques de la GW. Succédant à des lésions nodulaires ou pustuleuses ou déclenchées par un traumatisme local, elles peuvent simuler un pyoderma gangrenosum mais n'en ont cependant pas les bords surélevés. Parfois multiples, elles siègent principalement sur les membres, mais aussi sur le tronc, la face et, de façon plus caractéristique, dans la région préauriculaire, sur le périnée ou les seins.<sup>[32]</sup> À ce niveau, on peut aussi observer une tumeur simulant un abcès ou une néoplasie mammaire, d'autant qu'il existe parfois une rétraction du mamelon ou une galactorrhée.<sup>[101]</sup>

D'autres lésions cutanées sont décrites, papuleuses, vésiculeuses, pustuleuses ou bulleuses, accompagnant habituellement le purpura. D'exceptionnelles observations de gangrène des doigts ou des orteils sont aussi signalées. Quelques cas de xanthélasma sont rapportés, sans relation avec le profil lipidique des patients.<sup>[102]</sup>

Les ulcérations muqueuses sont très fréquentes, présentes chez près d'un malade sur deux sur la muqueuse buccale.<sup>[80]</sup> En nombre très variable, elles se différencient des aphtes par leur caractère persistant et non récurrent. Leur siège est ubiquitaire, lèvres, langue, face interne des joues, gencives, voile du palais (Fig. 9), amygdale, pharynx, etc. Ces lésions, parfois inaugurales, constituent chez certains patients les seules manifestations dermatologiques de la maladie.

La gingivite hyperplasique (Fig. 10), qui n'est pas souvent citée dans les grandes séries de la littérature, paraît cependant être



**Figure 9** Ulcération du voile du palais au cours de la maladie de Wegener.



**Figure 10** Gingivite hyperplasique au cours de la Maladie de Wegener.

pathognomonique de la GW.<sup>[50]</sup> Les lésions débutent au niveau des papilles interdentaires puis s'étendent à l'ensemble de la gencive qui est hyperplasique, rouge violacé, parsemée de petites taches purpuriques, friable au contact, donnant un aspect de gingivite « framboisée ». L'hypertrophie gingivale, très douloureuse, et la périodontite provoquent une raréfaction de l'os alvéolaire avec instabilité dentaire.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire important (vitesse de sédimentation supérieure à 80 mm à la première heure dans la quasi-totalité des cas, anémie, hyperleucocytose à polynucléose neutrophile, hypergammaglobulinémie polyclonale). Une hyperéosinophilie modérée n'est constatée que dans 10 à 20 % des cas. La recherche des marqueurs du virus B et C n'est qu'exceptionnellement positive. Des ANCA sont observés dans la GW avec une spécificité de 90 % et une sensibilité de 80 à 90 % dans les formes généralisées actives. Il s'agit le plus souvent d'ANCA de type cytoplasmique, dirigés contre la protéinase 3, plus rarement de type périphérique, de spécificité antimyéloperoxydase.<sup>[84]</sup> Leur valeur diagnostique n'est pas formelle. Ils sont présents aussi dans la polyangéite microscopique et les glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes, mais ils représentent cependant un critère important du diagnostic dans un contexte clinique évocateur. En revanche, leur intérêt pronostique pour le suivi évolutif fait l'objet de discussions. S'ils se négativent volontiers au cours des rémissions, plus de 50 % des rechutes ne s'accompagnent pas d'une élévation de leur taux et à l'inverse, lorsque leur titre réaugmente, il n'y a pas obligatoirement une récurrence, bien que la surveillance de ces malades doive être accrue.

Sur le plan anatomopathologique, la GW associe :<sup>[82]</sup>

- des plages de nécrose contenant de nombreux débris cellulaires, surtout des polynucléaires neutrophiles picnotiques ;
- un granulome polymorphe avec des histiocytes en palissade, sans cellules épithélioïdes mais avec quelques cellules géantes plurinucléées, des polynucléaires neutrophiles, des cellules mononucléées et des plasmocytes ;



Tableau 7. – Critères de la granulomatose de Wegener selon le Collège américain de rhumatologie.

- 1. Ulcérations buccales douloureuses ou indolores, écoulement nasal purulent ou sanglant
- 2. Nodules pulmonaires ou infiltrats fixes ou cavités
- 3. Hématurie microscopique ou rouleaux de globules rouges dans le sédiment urinaire
- 4. Biopsie avec infiltrat granulomateux dans la paroi d’une artère ou en péri- ou en extravasculaire autour d’une artère ou artériole

La présence d’au moins deux critères conduit au diagnostic avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.

– une vasculite nécrosante aiguë, circonférentielle, atteignant toutes les couches de la paroi des artères et des veines de petit et moyen calibre, sans formation anévrysmale. Celle-ci se situe non seulement au sein de la nécrose et du granulome mais elle peut aussi être isolée, en dehors des zones nécrotiques.

Cependant, ces lésions histologiques caractéristiques sont variables au sein d’un même organe et d’un organe à l’autre. Il est rare qu’elles soient toutes présentes sur une biopsie réalisée à visée diagnostique. Les granulomes sont fréquents dans le parenchyme pulmonaire et les voies aériennes supérieures, alors que les lésions d’angéite nécrosante se rencontrent également dans les poumons, mais aussi dans le rein et la rate. Au niveau des lésions cutanéomuqueuses, une corrélation anatomoclinique peut être établie : en effet, le purpura correspond habituellement à une vasculite nécrosante et leucocytoclasique des vaisseaux dermiques de petit et de moyen calibre, alors que les éléments non purpuriques, surtout papulonodulaires, sont significativement associés à un granulome nécrosant. [2]

Le concept de forme limitée de GW a été proposé en 1966 par Liebow et Carrington. Elle se caractérise par des lésions pulmonaires constantes, associées ou non à des signes ORL et l’absence d’atteintes extrathoraciques, en particulier rénales. En revanche, les manifestations cutanées ne sont pas rares. Certaines réserves doivent cependant être apportées. En effet, l’absence d’atteinte rénale ne peut être retenue sur la normalité du bilan biologique, la pratique systématique d’une biopsie permettant parfois de révéler la présence d’une glomérulonéphrite infraclinique. De plus, il s’agit d’une définition statique de la GW, d’autres localisations de la maladie pouvant apparaître après des mois ou des années d’évolution.

Le diagnostic de maladie de Wegener est habituellement facile, reposant sur la triade clinique symptomatique ORL, pulmonaire et rénale. Il est confirmé par des données anatomopathologiques et biologiques. Cependant, une cause infectieuse doit toujours être recherchée, celle-ci pouvant entraîner des lésions de nécrose extensive avec parfois une réaction granulomateuse. L’ACR a proposé quatre critères de classification, qui n’ont pas de valeur sur le plan diagnostique, la présence de deux d’entre eux chez un patient présentant une vasculite permettant de le classer comme GW (Tableau 7). Il faut néanmoins remarquer l’absence de critères biologiques et en particulier des ANCA. [54]

L’évolution de la GW est marquée, d’une part, par une mortalité élevée, d’environ 20 %, due à la sévérité de la maladie (syndrome pneumorénal) mais surtout aux effets secondaires du traitement et par la fréquence des rechutes, survenant chez environ 50 % des patients. Celles-ci, parfois favorisées par un épisode infectieux, ne sont pas toujours faciles à différencier des effets secondaires du traitement, en particulier les infections ORL et pulmonaires. Elles peuvent survenir à n’importe quel moment de l’évolution, pendant le traitement d’attaque, lorsque celui-ci est diminué ou plusieurs années après l’obtention d’une rémission.

Le traitement repose sur l’association corticoïdes/immunosuppresseurs, le cyclophosphamide étant actuellement utilisé en première intention, qui permet une rémission complète chez 75 % des patients. Cependant, celui-ci, même prolongé, n’empêche pas les rechutes. Il doit donc être fait pendant au moins 18 mois, parfois même plusieurs années. Il est responsable de divers effets secondaires, infections et affections malignes surtout.

La corticothérapie générale est débutée à la dose de 1 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>, parfois précédée d’un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone



Figure 11 Urticaire fixe dans une vasculite urticarienne de Mac Duffie.

(15 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>). Après 3 ou 4 semaines, la posologie est diminuée selon un mode de décroissance variable selon les auteurs. La durée du traitement par cyclophosphamide, prescrit per os ou en bolus, varie également selon les différents protocoles thérapeutiques. D’autres traitements sont en cours d’étude, soit en entretien, soit lors des rechutes : c’est le cas de l’azathioprine et du méthotrexate, mais aussi de la ciclosporine, du mycoférolate mofétyl, des anti-TNF.

Les formes limitées peuvent parfois bénéficier d’un traitement par le cotrimoxazole.

VASCULITE URTICARIENNE DE MAC DUFFIE

Au sein des vasculites urticariennes a été isolée en 1973 une nouvelle identité de vasculite systémique à propos de quatre malades ayant tous une hypocomplémentémie. [66] En 1980 sont mises en évidence dans le sérum de ces malades des IgG précipitant le C1q [113] qui se sont révélées secondairement être des autoanticorps anti-C1q. [109] Il s’agit d’une forme rare de vasculite (moins de 100 cas rapportés), dont l’individualisation est étayée par une symptomatologie clinique particulière en particulier pulmonaire et la présence d’une hypocomplémentémie avec autoanticorps anti-C1q dont la pathogénicité n’est pas clairement établie.

La vasculite urticarienne hypocomplémentémique atteint préférentiellement la femme jeune et d’âge moyen avec un sex-ratio F/H d’environ 3/1. Des formes touchant l’enfant ou des sujets plus âgés ont également été décrites. [51, 64, 108]

Les lésions urticariennes sont généralement inaugurales (Fig. 11). Comme dans toutes les vasculites urticariennes, chaque élément persiste plus de 12 heures ; parfois il s’agit cependant de lésions urticariennes ne persistant que quelques heures. Le prurit est modéré, voire absent, parfois remplacé par une sensation de brûlure ou de picotement. Une évolution purpurique des lésions est plus souvent observée que dans les autres vasculites urticariennes. [67] Histologiquement, il existe une vasculite touchant les veinules

postcapillaires avec un infiltrat composé essentiellement de polynucléaires, beaucoup plus rarement de lymphocytes associés parfois à une nécrose fibrinoïde. La fréquence d'un infiltrat dermique interstitiel (71 %), de dépôts d'immunoglobulines et/ou de C3 dans les vaisseaux dermiques (87 %) et à la jonction dermoépidermique (70 %) est plus élevée que dans les autres vasculites urticariennes. L'existence d'une dégénérescence de certains kératinocytes basaux, également observée dans les lésions lupiques, ne permet pas de préjuger d'un éventuel lupus associé.<sup>[67]</sup> Très souvent, ces lésions urticariennes sont accompagnées d'épisodes d'œdème de Quincke (près de la moitié des cas), beaucoup plus rarement d'autres lésions cutanées tel un livedo.

L'atteinte articulaire est presque constante avec de simples arthralgies ou des arthrites non érosives. La distribution est souvent oligo- ou polyarticulaire touchant les grosses et petites articulations. Un syndrome de Jaccoud a été rapporté dans quelques cas avec même individualisation d'un syndrome associant vasculite urticarienne hypocomplémentémique, Jaccoud et valvulopathie.<sup>[79]</sup> Des nodules sous-cutanés ont été décrits dans certaines observations avec une histologie de nodules rhumatoïdes.<sup>[25]</sup>

L'atteinte oculaire à type de conjonctivite, de sclérite ou d'uvéïte est présente selon les séries dans 15 à 61 % des cas.<sup>[51, 108]</sup>

Des péricardites sont occasionnellement signalées, de type lymphocytaire avec mise en évidence d'une vasculite péricardique dans un cas.

L'atteinte pulmonaire de type obstructive, observée dans 26 à 65 % des cas,<sup>[67, 95, 108]</sup> est le principal caractère clinique distinctif de cette vasculite. Elle apparaît principalement mais non exclusivement chez les fumeurs, se manifestant par une dyspnée rapidement progressive, habituellement sévère, parfois fatale en l'absence de transplantation. Une atteinte pleurale ou interstitielle peut être observée. L'évolution n'est pas parallèle à celle des lésions cutanées. Le mécanisme physiopathogénique en est encore partiellement inconnu. Histologiquement ne sont observés le plus souvent que des aspects d'emphysème, exceptionnellement une vasculite.<sup>[26, 67]</sup> Les hypothèses d'un déficit fonctionnel en alpha 1 antitrypsine ou d'une réaction croisée des anticorps anti-C1q avec les protéines du surfactant des alvéoles pulmonaires n'ont pas été étayées par les dosages d'alpha 1 antitrypsine ou les études immunologiques. Une phase inflammatoire est suggérée par l'existence d'une polynucléose dans le liquide de lavage bronchioloalvéolaire et d'une fixation du parenchyme pulmonaire sur la scintigraphie au gallium. Quel qu'en soit le mécanisme, le tabac a pratiquement toujours un rôle aggravant avec possibilité d'amélioration de l'atteinte pulmonaire lors du sevrage tabagique. Un asthme, une fibrose interstitielle diffuse ou une hémorragie intra-alvéolaire ont été rapportés dans des cas isolés.<sup>[25, 64, 113]</sup>

L'atteinte rénale se traduit essentiellement par une protéinurie et/ou une hématurie, présente dans 20 % des cas. Une baisse de la créatinine est constatée chez 8 % des malades,<sup>[51]</sup> l'insuffisance rénale terminale étant exceptionnelle.<sup>[64, 106]</sup> Histologiquement sont observés, par ordre de fréquence, des glomérulonéphrites prolifératives mésangiales, des glomérulonéphrites prolifératives focales, des glomérulonéphrites membranoprolifératives diffuses et, beaucoup plus rarement, une atteinte scléreuse ou des altérations minimes.<sup>[51]</sup> Des dépôts d'immunoglobulines de type IgG et du C3 sont volontiers présents sur les capillaires et dans le mésangium. Le rôle pathogène des anticorps anti-C1q à l'origine de cette néphropathie est possible sans être clairement démontré.

D'autres atteintes viscérales ont été décrites dans des cas isolés : atteinte neurologique avec convulsions, méningite, mononévrite,<sup>[113]</sup> pseudotumeur cérébrale,<sup>[62]</sup> myalgies,<sup>[16]</sup> syndrome de Gougerot-Sjögren,<sup>[16]</sup> etc.

Biologiquement existent par définition une hypocomplémentémie portant surtout sur le C1q et des anticorps de type IgG dirigés contre la fraction pseudocollagénique du C1q. Les taux de C3 et le C4 sont volontiers également abaissés. Les facteurs antinucléaires sont théoriquement absents, en fait présents dans certaines observations, sans anticorps anti-acide désoxyribonucléique (anti-ADN) double brin ni anticorps anti-Sm ni anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA).

Le traitement fait appel aux antipaludéens de synthèse ou à la dapsons dans les formes mineures. En cas d'échec de ces traitements le recours à une corticothérapie est parfois nécessaire. Cette dernière s'impose en présence d'une atteinte rénale sévère en association avec des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine. Bien que l'évolutivité de l'atteinte pulmonaire obstructive semble peu influençable par le traitement, l'apparition récente d'une dyspnée avec polynucléose au lavage et fixation pulmonaire à la scintigraphie au gallium incite à débiter un traitement agressif (corticostéroïde à haute dose + immunosuppresseurs + dapsons). L'arrêt de toute intoxication tabagique est indispensable dans tous les cas.<sup>[108]</sup>

Les rapports entre le lupus érythémateux disséminé et cette vasculite hypocomplémentémique sont en fait imprécis. Certains la considèrent comme un sous-groupe de lupus.<sup>[108]</sup> Elle en diffère par la fréquence et le type d'atteinte pulmonaire et oculaire ainsi que par l'absence d'anticorps anti-ADN double brin. Des formes de chevauchement ont été rapportées avec notamment des lésions cutanées de lupus associées aux lésions urticariennes. Quant aux anticorps anti-C1q, ils ont été mis en évidence dans 35 % des lupus sans différence de structure ou d'activité ainsi que dans d'autres affections telles le syndrome de Goodpasture, la vasculite rhumatoïde ou dans les glomérulonéphrites membranoprolifératives idiopathiques.<sup>[109]</sup>

La vasculite urticarienne hypocomplémentémique doit être différenciée de celle des cryoglobulinémies, généralement de type II ou III, associée fréquemment à une consommation du complément. Outre les lésions urticariennes, présentes dans 4 % des cas, existent généralement des lésions purpuriques et un syndrome de Raynaud.<sup>[15]</sup> Dans le syndrome de Schnitzler, le complément et ses différentes fractions sont normaux. Ce syndrome est caractérisé par une urticaire chronique non prurigineuse avec image histologique incomplète de vasculite leucocytoclasique et de fréquents dépôts vasculaires d'immunoglobulines, des épisodes fébriles inexplicables avec ou sans altération de l'état général, des douleurs osseuses invalidantes avec ostéocondensation radiologique et histologie osseuse normale, une protéine monoclonale de type IgM.<sup>[94]</sup> L'évolution est souvent bénigne à court terme avec une évolution possible, à long terme, vers une maladie de Waldenström ou un lymphome.<sup>[104]</sup>

### PURPURA RHUMATOÏDE

Le purpura rhumatoïde (PR) ou purpura de Schönlein-Henoch associe des signes cutanés, articulaires et digestifs, évoluant souvent par poussées successives avec parfois une atteinte rénale, conditionnant le pronostic.

Il survient préférentiellement chez l'enfant de 5 à 15 ans, avec un pic de fréquence vers 7 ans, plus souvent chez le garçon, après une infection des voies aériennes supérieures. Mais d'autres infections sont aussi incriminées, bactériennes (*Yersinia*, *Campylobacter jejuni*, etc.) virales (parvovirus B19) ou parasitaires (*Toxocara canis*). D'autres facteurs étiologiques sont évoqués sans cependant que leur rôle ait été prouvé : médicaments, vaccinations, piqûres d'insectes, etc.<sup>[93]</sup> Le PR est aussi observé chez l'adulte, même chez le sujet âgé, souvent déclenché par une prise médicamenteuse.<sup>[81]</sup>

Le purpura maculopapuleux est, dans plus de la moitié des cas, le premier signe de la maladie, parfois précédé de lésions urticariennes. Bilatéral et symétrique, il siège préférentiellement sur les membres inférieurs (Fig. 12), remontant sur les fesses, plus rarement sur le tronc ou les membres supérieurs. En fait, l'éruption est très polymorphe, associant ces éléments purpuriques à des lésions bulleuses, ecchymotiques, en cocardes, nécrotiques, des nodules sous-cutanés, des plaques urticariennes. L'évolution se fait par poussées, expliquant la coexistence de lésions d'âge différent. Il peut exister des œdèmes des extrémités, même en l'absence d'atteinte rénale.<sup>[77]</sup>

La biopsie d'une lésion cutanée montre le plus souvent une vasculite leucocytoclasique prédominant sur les veinules postcapillaires, avec, en immunofluorescence, des dépôts d'IgA parfois associés à du C3





**Figure 12** Purpura déclive des membres inférieurs d'un purpura rhumatoïde.

au niveau des parois vasculaires dans environ la moitié des cas. Si ceux-ci sont un argument en faveur du diagnostic, ils ne sont pas spécifiques du PR. Plus rarement, c'est un aspect de vasculite lymphocytaire que l'on observe.

Les arthralgies, parfois inaugurales, sont fréquentes, présentes dans 75 % des cas, surtout au niveau des chevilles et des genoux, intéressant moins souvent les poignets et les articulations interphalangiennes. L'examen des articulations est habituellement normal, montrant parfois des tuméfactions périarticulaires. Les myalgies sont fréquentes chez l'adulte.

Les symptômes digestifs sont habituellement peu sévères, limités à des douleurs abdominales modérées, des vomissements, une diarrhée, ou parfois plus importants, conduisant à une laparotomie quand ils évoquent un tableau chirurgical, appendicite ou cholecystite.

Des hémorragies digestives à type de méléna, rectorragies, plus rarement d'hématémèse, une invagination intestinale aiguë, le plus souvent iléo-iléale, peuvent s'observer. Quelques cas d'entéropathie exsudative, de perforations ou de nécroses du tube digestif ont été rapportés. Ces diverses complications sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.<sup>[53]</sup>

Le diagnostic peut être orienté par l'échographie et/ou les examens tomodensitométries.

L'endoscopie digestive haute et basse objective parfois un purpura muqueux, plus rarement des ulcérations hémorragiques ou des lésions nécrotiques. Sur les biopsies, les dépôts vasculaires d'IgA semblent très spécifiques du PR alors que l'on ne voit pas toujours de vasculite.

L'atteinte rénale survient de façon précoce, concomitante aux signes cutanés, ou parfois tardivement, plusieurs mois après l'épisode aigu, cela nécessitant un suivi prolongé. Sa fréquence est difficile à apprécier, dépendant du mode de recrutement des malades, variant de 20 à 100 %. L'hématurie et la protéinurie sont quasi constantes. L'hypertension artérielle peut être associée à ces signes d'atteinte

**Tableau 8. – Critères du purpura rhumatoïde selon le Collège américain de rhumatologie.**

- |                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Purpura palpable                                                                                                                                      |
| 2. Âge inférieur à 20 ans au début de la maladie                                                                                                         |
| 3. Douleurs abdominales diffuses, plus importantes après les repas, ou diagnostic d'ischémie digestive, incluant habituellement des diarrhées sanglantes |
| 4. Lésions histologiques montrant des granulocytes dans les parois des artérioles et des veinules                                                        |

La présence de deux critères ou plus est associée à une sensibilité de 87,1 % et à une spécificité de 87,7 %.

glomérulaire mais elle est parfois isolée. Une insuffisance rénale initiale, un syndrome néphrotique sont plus rares.

Il existe une assez bonne corrélation entre la sévérité des manifestations cliniques et biologiques et les lésions histologiques.<sup>[87]</sup> En microscopie optique, on observe des lésions glomérulaires caractérisées par des dépôts mésangiaux, une hypercellularité mésangiale d'importance variable et parfois une prolifération extracapillaire responsable de croissants épithéliaux. Selon l'importance de la prolifération cellulaire, on décrit quatre types de glomérulonéphrites, mésangiopathique, segmentaire et focale, proliférative endocapillaire, endo- et extracapillaire. Le PR est caractérisé par des dépôts granuleux fixant préférentiellement le sérum anti-IgA, de façon moins importante les sérums anti-IgG, anti-IgM et anti-C3, localisés principalement dans le mésangium et le long des capillaires glomérulaires, dans les formes sévères.

D'autres manifestations cliniques peuvent être observées, urogénitales (atteinte testiculaire, sténose urétérale), cardiaques (myocardite), pulmonaires (hémoptysies), neurologiques (céphalées, crises comitiales), oculaires (épisléríte ou uvéite antérieure), parotidiennes, etc. Chez l'adulte, il existe souvent de la fièvre et une altération de l'état général.

Sur le plan biologique, il n'y a aucun signe caractéristique de la maladie. Un syndrome inflammatoire est fréquent. L'augmentation polyclonale des IgA sériques est observée dans 25 à 50 % des cas mais n'est pas un critère absolu du diagnostic. Des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, d'isotype IgA sont parfois observés, en particulier dans les PR de l'adulte.<sup>[89]</sup>

Le diagnostic est habituellement facile chez l'enfant, le PR étant la plus fréquente des vasculites. Chez l'adulte, l'individualisation du PR par rapport aux autres vasculites des petits vaisseaux reste discutée. Dans le but « d'uniformiser » la classification de ces vasculites, différents critères (Tableau 8) ont été proposés par le Collège américain de rhumatologie en 1990.<sup>[69]</sup>

L'évolution du PR diffère en fonction de l'âge. Chez l'enfant, c'est le plus souvent une affection aiguë bénigne, la poussée durant en moyenne 4 semaines.

En revanche, chez environ 50 % des adultes, il y a des poussées successives, avec de façon isolée ou associée des manifestations cutanées, articulaires, digestives. L'atteinte rénale est habituellement de bon pronostic, mais à long terme, l'évolution n'est pas toujours favorable, les signes rénaux pouvant s'aggraver des années après l'épisode initial, parfois à l'occasion d'une grossesse, entraînant une insuffisance rénale chronique chez environ 15 % des patients.

Le traitement dépend de la symptomatologie.<sup>[90]</sup> Le repos au lit, très souvent prescrit, est nécessaire en cas d'arthralgies et de douleurs abdominales mais rien ne permet de dire qu'il modifie l'évolution ou diminue le risque de complications. Les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont souvent suffisants dans les formes cutané-articulaires. La Disulone® est efficace sur les lésions cutanées mais aussi sur les atteintes digestive et articulaire.

La corticothérapie générale est prescrite pour des manifestations digestives sévères mais son effet préventif sur l'atteinte rénale est toujours discuté. En cas de néphropathie, le traitement dépend de sa gravité : corticothérapie orale et/ou en bolus, immuno-suppresseurs, échanges plasmatiques.

L'intérêt des immunoglobulines intraveineuses reste à démontrer dans les manifestations digestives et rénales sévères.





**Figure 13** Purpura de la main et du poignet d'un œdème aigu hémorragique du nourrisson.

**ŒDÈME AIGU HÉMORRAGIQUE DU NOURRISSON**

L'œdème aigu hémorragique (OAH) du nourrisson est une forme particulière de purpura rhumatoïde, <sup>[55]</sup> survenant brutalement chez un nourrisson de 5 mois à 2 ans, après une infection ORL dans la moitié des cas, une vaccination, une prise médicamenteuse, etc. L'OAH débute par de la fièvre, rapidement suivie de l'apparition d'œdèmes des extrémités et d'une éruption purpurique (Fig. 13). Les œdèmes, fermes, tendus, rosés, douloureux spontanément ou à la palpation, touchent les extrémités des membres, de façon bilatérale et symétrique, parfois le visage. Les lésions purpuriques, en cocardes, évoluant de façon centrifuge vers des placards infiltrés, ecchymotiques, parfois nécrotiques, siègent dans les mêmes zones que les œdèmes. S'y associent parfois des bulles, des lésions urticariennes.

Les atteintes systémiques, rénales ou digestives, sont très rares. Sur le plan biologique, il existe seulement un syndrome inflammatoire non spécifique. Si une biopsie est réalisée sur une lésion récente, elle montre une vasculite nécrosante leucocytoclasique. Malgré le caractère très impressionnant des lésions, l'évolution se fait spontanément vers la guérison en 1 à 3 semaines mais parfois une ou deux poussées apparaissent dans les semaines suivantes. <sup>[68]</sup>

**CRYOGLOBULINÉMIES MIXTES**

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. <sup>[6]</sup> Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, c'est-à-dire des cryofibrinogènes et des agglutinines froides. Selon leur composition immunochimique, trois types sont définis. Les cryoglobulinémies de type I sont composées d'une

**Tableau 9. – Maladies associées à la production de cryoglobuline.**

<b>Hémopathies malignes lymphoïdes b</b>
maladie de Waldenström
myélome multiple
plasmocytome
lymphome non hodgkinien
leucémie lymphoïde chronique
leucémie à tricholeucocytes
<b>Maladies systémiques et/ou auto-immunes</b>
lupus érythémateux disséminé
périartérite noueuse
syndrome de Gougerot-Sjögren
polyarthrite rhumatoïde
purpura rhumatoïde
granulomatose de Wegener
dermatopolymyosite
sclérodermie
maladie de Behçet
sarcoidose
thyroïdite auto-immune
cirrhose biliaire primitive
hépatites auto-immunes
maladie coeliaque
pemphigus vulgaire
fibrose endomyocardique
fibrose pulmonaire idiopathique
<b>Maladies infectieuses</b>
Bactériennes :
– endocardite subaiguë
– syphilis
– glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique
– maladie de Lyme
– brucellose
– fièvre boutonneuse méditerranéenne
– surinfection de shunt atrioventriculaire
– lèpre lépromateuse
Virales :
– virus d'Epstein-Barr
– cytomégalo virus
– hépatite virale aiguë A
– hépatites virales chroniques B et C
– virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
– adénovirus
Parasitaires :
– paludisme
– leishmaniose viscérale
– toxoplasmose
– schistosomiase
– échinococcose
– splénomégalie tropicale
Fongiques :
– coccidioïdomycose
<b>Autres</b>
glomérulonéphrite extracapillaire
cancers : sein, nasopharynx, œsophage

immunoglobuline monoclonale unique. Les cryoglobulinémies de type II et de type III représentent les cryoglobulinémies mixtes, composées d'immunoglobulines polyclonales associées (type II) ou non (type III) à un ou plusieurs constituants monoclonaux. L'immunoglobuline peut se comporter comme une antiglobuline avec une activité facteur rhumatoïde anti-IgG. <sup>[5]</sup> Les cryoglobulinémies de type I (25-35 %) donnent plus souvent des thromboses que des vasculites. Elles sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (65-75 %) se manifestent essentiellement par une vasculite. Elles sont associées aux hémopathies lymphoïdes B, mais aussi aux maladies auto-immunes, maladies infectieuses, en particulier celles au cours desquelles l'agent pathogène persiste longtemps dans l'organisme, avec une mention particulière pour le virus de l'hépatite C (50 à 70 % des cas) <sup>[8]</sup> (Tableau 9). Pour 15 % des cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n'est retrouvée et la cryoglobulinémie est dite mixte « essentielle ». Les cryoglobulinémies mixtes sont à l'origine de vasculites systémiques. Cette vasculite a une prédominance féminine



**Figure 14** Dermite ocre associée à une cryoglobulinémie mixte.

(2 femmes/1 homme). Les symptômes débutent souvent entre la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennie, sans caractéristique particulière en ce qui concerne l'ethnie.

L'atteinte cutanée est pratiquement constante.<sup>[23, 34]</sup> Elle se manifeste essentiellement par un purpura déclive mais aussi par des lésions papuleuses notamment urticariennes, un livedo, des lésions nécrotiques. Ces dernières sont moins fréquentes qu'au cours des cryoglobulinémies monoclonales. Des ulcères supramalpéolaires peuvent survenir, surtout en cas d'insuffisance veineuse préexistante. Chaque poussée de vasculite cutanée, volontiers précédée d'une sensation de brûlure, persiste 3 à 10 jours. L'évolution est chronique avec des poussées itératives qui peuvent être déclenchées par l'orthostatisme, les efforts prolongés, l'exposition au froid, voire un traumatisme. À la longue, elles laissent une dermite ocre bilatérale (Fig. 14), non expliquée par une éventuelle insuffisance veineuse sous-jacente, et masquant les lésions purpuriques. Un syndrome de Raynaud et une acrocyanose sont observés chez 25 % des patients. Ces manifestations cutanées sont significativement plus fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes associées à une infection par le virus de l'hépatite C.

L'atteinte articulaire se manifeste principalement par des arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont présentes chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Une arthrite vraie apparaît beaucoup plus rarement, de même que l'atteinte rachidienne.

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique ou parfois une insuffisance rénale chronique modérée. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie. L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients qui ont une cryoglobulinémie de type II dont l'IgM kappa est le composant monoclonal. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite membranoproliférative dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic : infiltrat monocyttaire important, volumineux thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, prolifération extracapillaire très rare. Il existe souvent une vasculite des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocyttaire. En immunofluorescence est notée la présence de dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. L'aspect en microscopie électronique avec des dépôts sous-endothéliaux et

endoluminaux présentant un aspect cristalloïde est pathognomonique. Une rémission prolongée, partielle ou complète, parfois spontanée, peut être observée. Les anomalies urinaires, notamment la protéinurie et l'hématurie, peuvent persister avec, pendant de nombreuses années, un débit de filtration glomérulaire normal. À un stade tardif, une insuffisance rénale chronique apparaît fréquemment mais demeure modérée, obligeant exceptionnellement à l'épuration extrarénale définitive.

L'atteinte neurologique concerne essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs chez deux tiers des patients, ou mononeuropathies multiples chez un tiers des patients. L'atteinte commence toujours par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques, devenant secondairement symétriques. Le déficit moteur est inconstant et peut être retardé de quelques mois à quelques années, s'installant progressivement, prédominant sur les loges antéroexternes des membres inférieurs, plutôt asymétrique. L'évolution prolongée se fait par poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes parfois déclenchés par une exposition au froid. Une neuropathie asymétrique de survenue brutale et d'évolution subaiguë peut évoquer une multinévrite sévère. Les études électrophysiologiques suggèrent des lésions de dégénérescence axonale, avec une diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées, et la présence de signes de dénervation ou de réinnervation dans les muscles distaux. Les potentiels sensitifs sont toujours altérés, plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle : convulsions, encéphalopathie avec coma, atteinte des nerfs crâniens, voire accident vasculaire cérébral.

Les autres manifestations sont beaucoup plus rares : l'atteinte clinique hépatique (hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale, voire angiomes stellaires) est liée à une infection par le virus de l'hépatite C. Une atteinte cardiaque peut se manifester par une atteinte valvulaire mitrale, une vasculite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique, mais peut se traduire par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies interstitielles. Il s'agit d'une atteinte des petites bronches distales. L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, et des hémorragies digestives pouvant révéler une vasculite mésentérique. Enfin une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, s'associe fréquemment au tableau de la maladie. Le syndrome de Meltzer et Franklin ou

syndrome de cryoglobulinémie mixte « essentielle » décrit en 1966, comprend l'association purpura, asthénie, arthralgies avec ou sans neuropathie périphérique. Cette association décrite initialement comme « unique et spécifique » n'est en fait qu'une partie du spectre des cryoglobulinémies mixtes. Le caractère « essentiel » de la cryoglobulinémie repose sur un bilan étiologique extensif négatif et une longue surveillance. Certaines affections comme le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Waldenström peuvent se déclarer plusieurs mois, voire années après l'apparition des symptômes dus à la cryoglobuline.

La mise en évidence de la cryoglobuline nécessite une technique sensible et spécifique pour optimiser sa recherche, pour préciser son taux et pour la typer correctement. Le tube de prélèvement sanguin est maintenu à 37 °C pendant au moins 1 heure avant la centrifugation à 37 °C. Le sérum est placé à 4 °C et, au 8<sup>e</sup> jour, en l'absence de précipitation, on pourra exclure la présence d'une cryoglobulinémie. La présence de cryoglobulinémie à taux faible a longuement fait discuter de l'opportunité d'un seuil pathologique. Le seuil de 50 mg dl<sup>-1</sup> est généralement exigé avant de prendre en compte la découverte d'une cryoglobulinémie. Le taux de cryoglobulinémie est très variable chez un même sujet, et il n'y a pas de strict parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline présente dans le sérum. La température maximale de cryoprécipitation peut varier de 11 à 37 °C. Quand la recherche est positive à un taux significatif (= 50 mg dl<sup>-1</sup>), le typage immunochimique de la cryoglobulinémie est indispensable, par immuno-fixation ou, de façon plus performante, par immunoempreinte (Western-Blot) ;<sup>[73]</sup> ces techniques permettent le typage de la cryoglobulinémie et une classification parmi les trois types précédemment décrits. Des anomalies du complément sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration normale du C3, et composants tardifs (C5 et C9) et le C1 inhibiteur augmentés. Une activité facteur rhumatoïde est souvent retrouvée liée à la présence, dans certaines cryoglobulinémies, d'une IgM avec activité anti-IgG. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou des gammaglobulines, vitesse de sédimentation faussement normale (fluctuante d'un jour à l'autre, ou élevée à 37 °C du fait de l'hypergammaglobulinémie, puis abaissée à 20 °C), autoagglutination des globules rouges sur lame, pseudoleucocytose, pseudothrombocytose.

Les cryoglobulinémies mixtes, de type II ou type III, ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II), de l'extension systémique de la maladie, et de la sévérité de l'hypertension artérielle. Dans plusieurs grandes séries, la probabilité de survie à 5 ans après le début des symptômes est de 90 % en l'absence d'atteinte rénale et de 50 % en cas d'atteinte rénale. Les principales causes de décès sont les accidents cardiovasculaires (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), les infections sévères, l'insuffisance hépatocellulaire voire l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif. Dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, l'absence d'étude contrôlée et les fluctuations importantes des symptômes cliniques et du taux de la cryoglobuline, ne permettent pas de donner une conduite standardisée. Dans les formes mineures, le traitement repose sur l'absence d'exposition au froid, l'éradication des foyers infectieux, le port d'une contention, les antalgiques, voire les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas d'arthralgie ou d'arthrite. Les thérapeutiques vasodilatatrices modernes, en particulier les analogues de la prostacycline (iloprost), en association aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants, sont utilisées en cas de lésions ischémiques distales. L'interféron alpha notamment avec la forme pégylée semble prometteur dans quelques études pilotes, par ses propriétés immunomodulatrices sur les cellules lymphoïdes B et ses effets antiviraux sur le virus de l'hépatite C. Dans les formes sévères ou récidivantes (neuropathie périphérique sévère, nécrose-gangrène distale des membres, glomérulonéphrite, etc.) peuvent se



**Figure 15** Thrombose superficielle du dos du pied par thromboangéite oblitérante.

discuter les échanges plasmatiques en association aux immunosuppresseurs. Enfin les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab), efficaces dans certaines cryoglobulines de type II associées au virus de l'hépatite C en échec d'un traitement par interféron<sup>[92]</sup> ou idiopathiques,<sup>[110]</sup> pourraient être plus largement utilisés dans les années à venir.

### THROMBOANGÉITE OBLITÉRANTE OU MALADIE DE BUERGER

Cette maladie est à l'origine d'une atteinte inflammatoire et segmentaire des petites et moyennes artères, des veines et des nerfs des membres. Elle diffère des autres vasculites du fait d'un relatif respect des parois vasculaires malgré la présence de thrombi inflammatoires et de l'absence d'anomalies immunologiques ou biologiques (notamment absence de syndrome inflammatoire). De distribution universelle, elle est beaucoup plus fréquente dans les pays du Moyen-Orient et de l'Extrême-Orient qu'en Amérique du Nord ou en Europe de l'Ouest. Sa physiopathogénie reste inconnue. Le lien avec l'intoxication tabagique est si fort que celle-ci passée ou présente est indispensable au diagnostic. Les hommes sont encore beaucoup plus fréquemment atteints que les femmes. Les rôles respectifs d'une réaction d'hypersensibilité à certains types de collagène, des anticorps anticellule endothéliale, et des facteurs endothéliaux de vasodilatation des vaisseaux périphériques sont à évaluer.

Le début de la maladie apparaît généralement avant 45 ans par une atteinte des artères et veines distales. Il en résulte des phlébites superficielles (40 %) souvent nodulaires (Fig. 15), des ulcérations ischémiques distales, des douleurs ou une claudication des pieds ou de la voûte plantaire, un syndrome de Raynaud (40 %). Les artères plus proximales sont secondairement touchées. Habituellement, plusieurs membres sont atteints, deux dans 16 % des cas, trois dans 41 % et quatre dans 43 % des cas de la série de Shionoya portant sur 112 malades.<sup>[96]</sup> Une atteinte infraclinique des artères des mains peut être dépistée par la manœuvre d'Allen. La biopsie d'un élément



nodulaire confirme la phlébite avec obstruction de la veine par un thrombus inflammatoire avec une paroi relativement épargnée. Des infiltrats de polynucléaires neutrophiles, voire des microabcès ou des cellules géantes sont cependant parfois présents.

L'imagerie vasculaire met en évidence les obstructions distales avec une circulation collatérale plus ou moins développée sans manifestation d'athérosclérose ni d'autre lésion emboligène.

Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés. Ceux de Olin<sup>[78]</sup> sont les suivants : âge inférieur à 45 ans et intoxication tabagique récente ou actuelle ; présence d'une ischémie distale documentée ; exclusion de maladies auto-immunes, de thrombophilie, de diabète,

d'une cause emboligène en amont par l'échographie cardiaque et l'artériographie ; résultats de l'artériographie compatible avec le diagnostic. Une biopsie n'est pas obligatoire dans les formes typiques. En revanche, elle est obligatoire dans les formes atypiques (atteinte artérielle proximale, âge supérieur à 45 ans, etc.).

Le traitement repose sur l'arrêt de l'intoxication tabagique active et passive. Les dérivés de la prostaglandine (iloprost) par voie intraveineuse se sont révélés, dans une étude contrôlée, supérieurs à l'aspirine isolée.<sup>[28]</sup> Les traitements thrombolytiques et la sympathectomie ont eu des résultats favorables dans quelques cas. Les traitements chirurgicaux sont rarement possibles.

Références

[1] Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. An analysis of twenty-five patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1798-1803

[2] Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 161-172

[3] Bielory L, Gewirtz M, Hinrichs C, Lal P. Asthma and vasculitis: controversial association with leukotriene antagonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 274-282

[4] Bonnefoy M, Claudy AL. Étude prospective des facteurs associés aux vascularites leucocytoclasiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988; 115: 27-32

[5] Brouet JC. Cryoglobulines. *Presse Méd* 1983; 12: 2991-2996

[6] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788

[7] Businco L, Falconieri P, Bellioni-Businco B, Bahna SL. Severe food-induced vasculitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 68-71

[8] Cacoub P, Musset L, Lunel Fabiani F, Perrin M, Leger JM, Thi Huong Du L et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinaemia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 689-692

[9] Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108-1113

[10] Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-309

[11] Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol* 1989; 16: 429-442

[12] Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-484

[13] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277

[14] Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 146-155

[15] Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 21-27

[16] Curd JG, Milgrom H, Stevenson DD, Mathison DA, Vaughan JH. Potassium iodide sensitivity in four patients with hypocomplementemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 853-857

[17] Currey J. Scalp necrosis in giant cell arteritis and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 814-816

[18] Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathologic study of 79 cases. *Br Dermatol* 1997; 136: 706-713

[19] Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203

[20] Delbarre M, Joly P, Balguerie X, Thomine E, Lauret P. Vasculite de contact par application d'agent topique avec anti-inflammatoire non stéroïdien ou analgésique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997; 124: 841-844

[21] Dewar CL, Bellamy N. Necrotizing mesenteric vasculitis after longstanding cutaneous polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1992; 19: 1308-1311

[22] Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-986

[23] Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1124-1127

[24] Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120: 484-489

[25] El Maghraoui A, Abouzahir A, Mahassine F, Tabache F, Bezza A, Ghafir D et al. Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de Mc Duffie. Deux observations et revue de la littérature. *Rev Méd Interne* 2001; 22: 70-74

[26] Falk DK. Pulmonary disease in idiopathic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 346-352

[27] Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676

[28] Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990; 335: 555-557

[29] Fortin PR, Larson MG, Watters AK, Yeadon CA, Choquette D, Esdaile JM. Prognostic factors in systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group: a review of 45 cases. *J Rheumatol* 1995; 22: 78-84

[30] Frances C, Boisnic S, Blettry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990; 181: 266-272

[31] Frances C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B et al. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1994; 130: 861-867

[32] Gibson LE, Daoud MS, Muller SA, Perry HO. Malignant pyoderma revisited. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 734-736

[33] Gibson LE, Su WP. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1097-1113

[34] Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308

[35] Greene GM, Lain D, Sherwin RM, Wilson JE, McManus BM. Giant cell arteritis of the legs. Clinical isolation of severe disease with gangrene and amputations. *Am J Med* 1986; 81: 727-733

[36] Guillaume JC, Roujeau JC, Chevrant-Breton J, Revuz J, Souteyrand P, Albengres E et al. Comment reconnaître une complication cutanée après la prise d'un traitement. Application au purpura vasculaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114: 721-724

[37] Guillevin L, Cohen P. Périartérite noueuse : caractéristiques cliniques, pronostic et thérapeutiques. *Ann Méd Interne* 2000; 151: 184-192

[38] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37

[39] Guillevin L, Fechner J, Godeau P, Blettry O, Wechsler B, Herremans G et al. Périartérite noueuse : étude clinique et thérapeutique de 126 patients étudiés en 23 ans. *Ann Méd Interne* 1985; 136: 6-12

[40] Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2100-2105

[41] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28

[42] Guillevin L, Visser H, Noel LH, Pourrat J, Vernier I, Gayraud M et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 1345-1349

[43] Haas C, Geneau C, Odinet JM, De Jaeger C, Lavner M, Lowenstein W et al. Angéite allergique avec granulomatose : Syndrome de Churg et Strauss. Étude rétrospective de 16 cas. *Ann Méd Interne* 1991; 142: 335-342

[44] Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am* 1997; 81: 195-219

[45] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128

[46] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192

[47] Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 3-13

[48] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55: 481-486

[49] Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 1065-1105

[50] Knight JM, Hayduk MJ, Summerlin DJ, Mirowski GW. "Strawberry" gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener granulomatosis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 171-173

[51] Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S, Arai T, Ikegaya N, Hishida A et al. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron* 1994; 66: 1-7

[52] Lanham JC, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81

[53] Lasseur C, Rispal P, Combe C, Pellegrin JL, de Précigout V, Aparicio M et al. Purpura rhumatoïde de l'adulte. À propos de 40 cas. *Rev Méd Interne* 1996; 17: 381-389

[54] Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107

[55] Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 17-22

[56] Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979; 67: 941-947

[57] LeSar CJ, Meier GH, DeMasi RJ, Sood J, Nelms CR, Carter KA et al. The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1154-1160

[58] Lhote F, Cohen P, Genereau T, Gayraud M, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Méd Interne* 1996; 147: 165-177

[59] Lie JT. Classification and immunodiagnosis of vasculitis: a new solution or promises unfulfilled?. *J Rheumatol* 1988; 15: 728-732

[60] Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-1093

[61] Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 667-687

- [62] Ludivico CL, Myers AR, Maurer K. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with glomerulonephritis and pseudotumor cerebri. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1024-1028
- [63] Mader R, Keystone EC. Infections that cause vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 35-38
- [64] Martini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisnieski J. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr* 1994; 124: 742-744
- [65] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100
- [66] McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 340-348
- [67] Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441-448
- [68] Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic oedema. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 837-839
- [69] Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121
- [70] Minkowitz G, Smoller BR, McNutt NS. Benign cutaneous polyarteritis nodosa. Relationship to systemic polyarteritis nodosa and to hepatitis B infection. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1520-1523
- [71] Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, Gayraud M, Casasus P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine* 2002; 81: 27-40
- [72] Mullick FG, McAllister HA, Wagner BM, Fenoglio JJ. Drug related vasculitis. Clinicopathologic correlations in 30 patients. *Hum Pathol* 1979; 10: 313-325
- [73] Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992; 38: 798-802
- [74] Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology* 2003; 42: 413-421
- [75] Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-594
- [76] Nove-Josserand R, Durand DV, Ninet J, Pasquier J, Levrat R. Étude clinique et critères diagnostiques de la périartérite noueuse. À propos de 27 cas. *Rev Méd Interne* 1991; 12: 111-115
- [77] Nussinovitch M, Prais D, Finkelstein Y, Varsano I. Cutaneous manifestations of Henoch-Schonlein purpura in young children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 426-428
- [78] Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864-869
- [79] Palazzo E, Bourgeois P, Meyer O, De Bandt M, Kazatchkine M, Kahn MF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, Jaccoud's syndrome, valvulopathy: a new syndromic combination. *J Rheumatol* 1993; 20: 1236-1240
- [80] Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 710-718
- [81] Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-1278
- [82] Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Coppere B, Demolombe-Rague S, Girard-Madoux MH et al. La granulomatose de Wegener. Étude clinico-anatomique. Revue de la littérature. *Ann Méd Interne* 1995; 146: 339-364
- [83] Puisieux F, Woesteland H, Hachulla E, Hatron PY, Dewailly P, Devulder B. Signes cliniques et pronostiques de la périartérite noueuse de patients âgés. Étude rétrospective de 25 cas de périartérite noueuse de l'adulte jeune et de 22 cas de patients âgés. *Rev Méd Interne* 1997; 18: 195-200
- [84] Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-932
- [85] Reitblat T, Ben-Horin CL, Reitblat A. Gallium-67 SPECT scintigraphy may be useful in diagnosis of temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 257-260
- [86] Ricks MR, Vogel PS, Elston DM, Hivnor C. Purpuric agave dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 356-358
- [87] Rieu P, Noel LH. Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Méd Interne* 1999; 150: 151-159
- [88] Roger H, Perrin D, Grillo C, Mondie JM, Souteyrand P. Un diagnostic de maladie de Horton par nécrose partielle de la langue. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114: 983-986
- [89] Ronda N, Esnault VL, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 49-55
- [90] Rostoker G. Schonlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *Bio-Drugs* 2001; 15: 99-138
- [91] Sanchez NP, Van Hale HM, Su WP. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-224
- [92] Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-3826
- [93] Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78: 395-409
- [94] Schnitzler L, Hurez D, Verret JL. Urticaire chronique, ostéocondensation, macroglobulinémie. Cas princeps. Étude sur 20 ans. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989; 116: 547-550
- [95] Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231-238
- [96] Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 207-214
- [97] Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-771
- [98] Soter NA, Mihm MC, Gigli I, Dvorak HF, Austen KF. Two distinct cellular patterns in cutaneous necrotizing angitis. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 344-350
- [99] Soufir N, Descamps V, Crickx B, Thibault V, Cosnes A, Becherel PA et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1001-1002
- [100] ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-147
- [101] Trueb RM, Pericin M, Kohler E, Barandun J, Burg G. Necrotizing granulomatosis of the breast. *Br J Dermatol* 1997; 137: 799-803
- [102] Tullo AB, Durrington P, Graham E, Holt LP, Easty DL, Bonshek R et al. Florid xanthelasmata (yellow lids) in orbital Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 453-456
- [103] Venetz JP, Rossert J. La polyangéite microscopique. *Ann Méd Interne* 2000; 151: 193-198
- [104] Verret JL, Leclech C, Rousselet MC, Hurez D, Schnitzler L. Syndrome de Schnitzler et maladie de Waldenström. Évolution terminale du cas princeps. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993; 120: 459-460
- [105] Viguiet M, Guillevin L, Laroche L. Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 344: 1481-1482
- [106] Waldo FB, Leist PA, Strife CF, Forristal J, West CD. Atypical hypocomplementemic vasculitis syndrome in a child. *J Pediatr* 1985; 106: 745-750
- [107] Wilmoth GJ, Perniciaro C. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Winkelman granuloma): confirmation of the association with systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 753-759
- [108] Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995; 74: 24-41
- [109] Wisnieski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1119-1127
- [110] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-3834
- [111] Zeek PM. Periarthritis nodosa and others forms of necrotizing angitis. *N Engl J Med* 1953; 248: 764-771
- [112] Zeek PM, Smith ML, Weeter JC. Studies on periarthritis nodosa. The differentiation between vascular lesions of periarthritis nodosa and hypersensitivity. *Am J Pathol* 1948; 24: 889-917
- [113] Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, Furey NL, Schmid FR, Gewurz H. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med* 1980; 68: 867-875





# Vasculites cutanées : physiopathologie, aspects anatomocliniques, classification

C Francès  
M Beylot-Barry  
S Barete  
MS Doutre

**Résumé.** – Les vasculites cutanées, comme toutes les autres vasculites, ont une définition histologique<sup>[30]</sup>. Elles sont caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux. Leurs manifestations cliniques sont très polymorphes, dépendant du type et de l'étendue des vaisseaux pathologiques ainsi que du stade évolutif lésionnel. Elles forment un groupe hétérogène de maladies de gravité variable en fonction de la diffusion de l'atteinte vasculaire. Leur prise en charge dépend de l'extension de la vasculite et de sa cause.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** vasculite cutanée.

## Physiopathologie

Le développement d'une lésion vasculaire inflammatoire est dû à des mécanismes complexes, parfois intriqués dont certains sont encore mal connus<sup>[27]</sup>.

### ■ Complexes immuns circulants

Le rôle des complexes immuns circulants (CIC) a longtemps été considéré comme incontournable, selon le « très historique » modèle de la maladie sérique.

Différents antigènes, infectieux (streptocoque, virus des hépatites B et C, parvovirus B 19...), médicamenteux, tumoraux ou autres, induisent la formation d'anticorps avec lesquels ils forment des complexes antigène-anticorps. La plupart de ceux-ci sont éliminés par les cellules phagocytaires mais lorsqu'il existe une stimulation antigénique répétée ou prolongée, certains complexes immuns (IC), en excès d'antigènes, persistent. Après s'être déposés sur les parois vasculaires de divers organes, ils activent le complément dont certains facteurs sont chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles. Lorsqu'elles sont activées, ces cellules libèrent des enzymes protéolytiques (élastases, collagénases) et des radicaux oxygénés libres qui entraînent une nécrose pariétale. Cette hypothèse physiopathologique est confortée par la présence de dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément sur la paroi des vaisseaux et d'IC circulants, parfois cryoprécipitants, dans lesquels l'antigène responsable peut être mis en évidence. Cependant, ceux-ci ne sont pas trouvés dans toutes les vascularites.

### ■ Molécules d'adhésion

Ces dernières années, a été mis en évidence le rôle indispensable des molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales et des leucocytes<sup>[8, 20]</sup>.

De nombreuses études in vivo et in vitro impliquent surtout *intercellular adhesion molecule* (ICAM) 1 et *vascular cell adhesion molecule* (VCAM) 1, appartenant à la superfamille des Ig, dans la physiopathologie des vasculites, les autres molécules d'adhésion ayant été beaucoup moins étudiées. ICAM 1, présente sur les cellules endothéliales, se lie à l'intégrine CD11b/CD18 sur les polynucléaires et VCAM 1 à son ligand VL4 situé sur les lymphocytes, les monocytes et les éosinophiles. La migration des cellules circulantes en dehors des vaisseaux est donc favorisée par ces molécules d'adhésion. Leur expression est augmentée par des cytokines relarguées par ces cellules, en particulier l'interféron  $\alpha$ , l'interleukine (IL) 1 et le *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  qui de plus, favorisent l'activation des polynucléaires neutrophiles et augmentent leur adhésivité à la paroi vasculaire<sup>[27]</sup>.

### ■ Immunité cellulaire

Des phénomènes immunitaires à médiation cellulaire peuvent également intervenir. En effet, des cellules mononucléées (lymphocytes T activés, monocytes, macrophages) sont souvent trouvées au sein des granulomes périvasculaires et l'on constate fréquemment des concentrations plasmatiques élevées du récepteur soluble de l'IL2 et du TNF $\alpha$  au cours de ces vasculites<sup>[23]</sup>.

### ■ Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Récemment, les ANCA ont été impliqués dans certaines vasculites. Mis en évidence par Van der Woude dans la granulomatose de Wegener<sup>[29]</sup>, ces autoanticorps sont dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les deux principaux antigènes sont la protéinase 3 (PR3), reconnue par la plupart des c-ANCA et la myéloperoxydase (MPO) reconnue par la majorité des p-ANCA, enzymes contenues dans les granulations primaires de ces cellules. Un faible pourcentage de p-ANCA reconnaît d'autres constituants des granules primaires (élastase, cathepsine) ou des granules secondaires (lactoferrine). Il est possible que ces antigènes intracellulaires puissent s'exprimer à la surface des polynucléaires neutrophiles lorsque ceux-ci sont activés.

Camille Francès : Professeur des Universités.  
Stéphane Barete : Chef de clinique-assistant.  
Service de médecine interne 2, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13.  
Marie-Sylvie Doutre : Professeur des Universités.  
Marie Beylot-Barry : Professeur des Universités.  
Service de dermatologie, hôpital du Haut-Lévêque, 1, avenue Magellan, 33600 Pessac, France.

Détectés par immunofluorescence indirecte, on observe soit une fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) soit une fluorescence périnucléaire (p-ANCA).

In vitro, ces anticorps activent les polynucléaires neutrophiles, entraînant leur dégranulation et la production de métabolites oxygénés, facilitent leur adhésion aux cellules endothéliales et la lyse de celles-ci. Les ANCA anti-PR3 diminuent aussi l'activité des inhibiteurs des protéases ( $\alpha 2$  macroglobuline,  $\alpha 1$ -antitrypsine). Cependant, si certains ANCA ont probablement un rôle pathogène, d'autres sont sans doute dus à une activation polyclonale des lymphocytes B et sont observés dans différentes maladies immunologiques, sans qu'ils interviennent dans leur physiopathologie [10]. Des anticorps anticellules endothéliales ont aussi été trouvés dans certaines vasculites mais leur rôle est encore très flou [3, 12].

### ■ Autres

D'autres mécanismes peuvent aussi être impliqués, en particulier dans les vasculites d'origine infectieuse :

- l'antigène peut se fixer directement au niveau de la paroi vasculaire, entraînant la formation d'IC in situ ;
- certains agents infectieux, en particulier viraux, peuvent infecter les cellules endothéliales [15] ;
- divers antigènes infectieux, en particulier d'origine staphylococcique, pourraient « jouer » le rôle de superantigènes, entraînant une activation polyclonale non spécifique des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF $\alpha$ ...) [1].

En fait, il est probable que l'atteinte vasculaire observée dans ces différentes affections soit due à l'intrication et/ou l'association de plusieurs de ces mécanismes physiopathologiques.

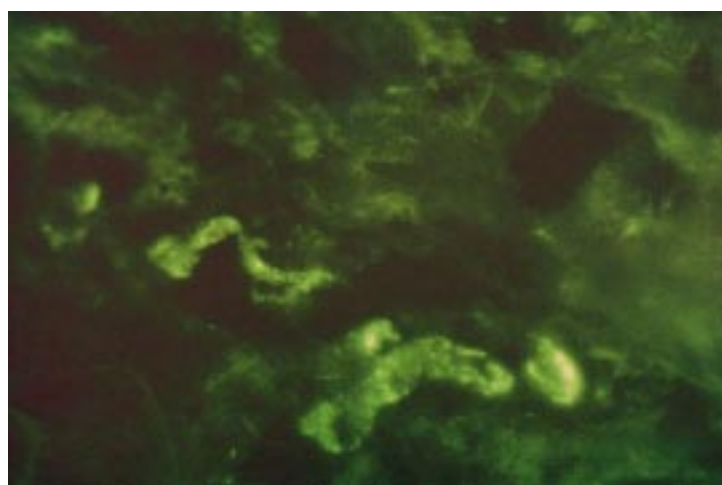
## Aspects anatomocliniques

### ASPECTS HISTOLOGIQUES

La définition des vasculites étant anatomique, le diagnostic repose sur les données de l'anatomopathologie. Les lésions associent à des degrés divers un infiltrat et une nécrose de la paroi vasculaire [30]. L'importance et la formule de l'infiltrat sont variables. Les polynucléaires neutrophiles sont les principaux éléments observés dans les vasculites leucocytoclasiques [16]. Le noyau de ces polynucléaires est alors éclaté avec des débris nucléaires dispersés dans la paroi des vaisseaux et le tissu conjonctif voisin. Parfois l'infiltrat est composé principalement de lymphocytes envahissant la paroi du vaisseau atteint. Ces véritables vasculites lymphocytaires sont à différencier des infiltrats lymphocytaires périvasculaires n'envahissant pas la paroi vasculaire, n'ayant pas du tout la même signification pathologique. En fait, les vasculites lymphocytaires pourraient correspondre à un stade évolutif des vasculites leucocytoclasiques marquant le passage à un stade subaigu. La prédominance de macrophages avec ou sans cellules géantes caractérise les vasculites granulomateuses. Le granulome peut se situer dans la paroi des vaisseaux ou à distance. Exceptionnellement, les éosinophiles prédominent dans l'infiltrat [5].

La nécrose ou dégénérescence fibrinoïde de la paroi vasculaire n'est pas toujours visible du fait d'une atteinte parfois segmentaire ou focale comme dans la périartérite noueuse ou de la minceur de la paroi des vaisseaux atteints associés à un infiltrat particulièrement intense comme dans les vasculites leucocytoclasiques. Il s'agit d'une modification de la substance fondamentale observée au contact de l'infiltrat notamment lorsqu'il renferme des polynucléaires neutrophiles, à distinguer de simples dépôts de fibrine.

Diverses conséquences de l'atteinte inflammatoire peuvent être observées telles qu'une thrombose secondaire à l'atteinte des cellules endothéliales et à l'inflammation. Ces vasculites thrombosantes sont



**1** Immunofluorescence directe avec dépôt d'immunoglobulines (Ig) A sur les vaisseaux dermiques.

difficiles à différencier des processus initialement thrombotiques, provoquant une nécrose colonisée secondairement par les cellules inflammatoires. L'intensité de la nécrose cutanée témoigne de l'extension de l'obstruction vasculaire. La disparition des cellules inflammatoires peut laisser place à une sclérose mutilante angiocentrique parfois sténosante. Une xanthomisation des lésions est possible, notamment en présence de lésions granulomateuses ou au cours de l'érythème élevé diutinum.

Tous les types de vaisseaux peuvent être atteints dans la peau. Les vasculites leucocytoclasiques touchent plus les capillaires et les veinules postcapillaires que les artérioles du derme profond ou de l'hypoderme. À l'inverse les vasculites nécrosantes sont surtout observées sur les artérioles de moyen calibre ; cependant il n'est pas rare d'observer un aspect de nécrose fibrinoïde également dans les vaisseaux de faible calibre au cours des vasculites leucocytoclasiques.

L'étude en immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée en peau lésée est d'un apport diagnostique limité. En effet, la mise en évidence des dépôts vasculaires d'Ig et de complément dépend de la cause et de l'âge de la lésion. Leur absence ne peut en aucun cas éliminer le diagnostic de vasculite. À l'inverse, leur présence isolée sans lésion histologique de vasculite n'a pas de valeur diagnostique ; ces dépôts peuvent être également présents au cours des thromboses sans vasculite. Cette technique d'immunofluorescence directe (fig 1) peut en revanche fournir des éléments d'orientation étiologique. Des dépôts d'IgA sur les vaisseaux de petit calibre orientent vers le diagnostic de purpura rhumatoïde tout en sachant que ces dépôts ne sont ni constants, ni spécifiques au cours de cette vasculite systémique [7]. Des dépôts d'IgG, IgM ou IgA et de complément disposés en bandes granuleuses le long de la jonction dermoépidermique sont évocateurs de lupus érythémateux tout en n'étant pas, là encore, spécifiques, notamment en peau exposée. Les études comparatives d'hybridation in situ ou de biologie moléculaire en peau atteinte et en peau saine en utilisant des marqueurs d'antigènes de micro-organismes peuvent mettre en évidence de façon sélective la présence de ces micro-organismes dans les vaisseaux pathologiques. Ces techniques, encore peu utilisées en pratique courante, pourraient apporter une aide diagnostique, notamment au cours des vasculites infectieuses.

### ASPECTS CLINIQUES

Les vasculites cutanées ont des aspects cliniques variés avec souvent plusieurs types de lésions élémentaires associées donnant à l'ensemble un aspect polymorphe.

Les lésions purpuriques sont infiltrées, plus ou moins nécrotiques, localisées sur les zones déclives (fig 2). Elles sont souvent associées à des lésions érythémateuses ou à des éléments érythématopapuleux ou nécrotiques. En cas de vasculites chroniques telles que celles





2 Purpura infiltré de cuisse.



3 Papules urticariennes.



4 Semis de papules non urticariennes.

observées au cours des cryoglobulinémies associées à une hépatite C, le purpura est parfois masqué par une dermite ocre généralement bilatérale non expliquée par l'insuffisance veineuse.

Les *lésions papuleuses* peuvent prendre des aspects différents. Il s'agit tantôt de lésions urticariennes (fig 3) particulières du fait de leur caractère peu prurigineux et de leur persistance dans la même zone plus de 24 heures. Ailleurs, il s'agit de lésions papuleuses rouge foncé pouvant prendre une disposition annulaire rappelant l'érythème polymorphe (fig 4), fréquemment localisées sur le tronc, ne prédominant pas sur les zones déclives. Des lésions papuleuses



5 Erythema elevatum diutinum.



6 Nodules des cuisses.

sont également observées au cours de l'*erythema elevatum diutinum* [26]. Cette rare vasculite, d'évolution chronique avec des poussées récidivantes, est caractérisée cliniquement par la présence de plaques, papules ou de nodules rouge sombre, violacés ou jaunâtres, répartis de façon symétrique sur les faces d'extension des membres (fig 5) et les extrémités, respectant le tronc. Les fesses et la région du tendon d'Achille sont aussi des sièges de prédilection.

Les *nodules dermiques* (fig 6) ou *hypodermiques* des vasculites sont de petite taille, à rechercher sur les trajets vasculaires des membres, parfois à peine visibles, toujours palpables. Ils évoluent parfois vers la nécrose et l'ulcération.

Le *livedo* prédomine nettement sur les membres inférieurs (fig 7), pouvant toucher également la face postérieure des membres supérieurs et la moitié inférieure du tronc. Il est typiquement infiltré et ramifié lors de la phase active de la vasculite. Il est soit isolé, soit associé à d'autres lésions, en particulier aux nodules dermiques et aux nécroses cutanées.

Les *lésions nécrotiques* sont rarement isolées, pouvant compliquer toutes les autres lésions vues précédemment. Elles sont parfois superficielles à l'origine de décollements bulleux, parfois plus profondes donnant des placards noirâtres bordés d'un liseré purpurique (fig 8). L'évolution vers une ulcération est fréquente.

Enfin une vasculite peut se manifester par une *lésion pustuleuse non folliculaire*, souvent entourée d'une aréole purpurique notamment dans la maladie de Behçet ou les entérocolites inflammatoires.

### CORRÉLATIONS ANATOMOCLINIQUES

À l'atteinte des vaisseaux de petit calibre du derme correspondent les lésions purpuriques, papuleuses et pustuleuses (fig 9). À l'opposé, les nodules traduisent souvent une atteinte des vaisseaux plus profondément situés dans le derme ou l'hypoderme, de plus

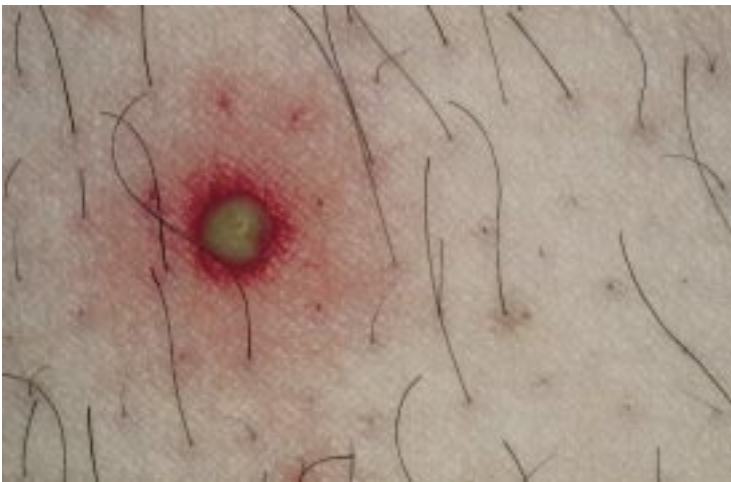




7 Livedo infiltré.

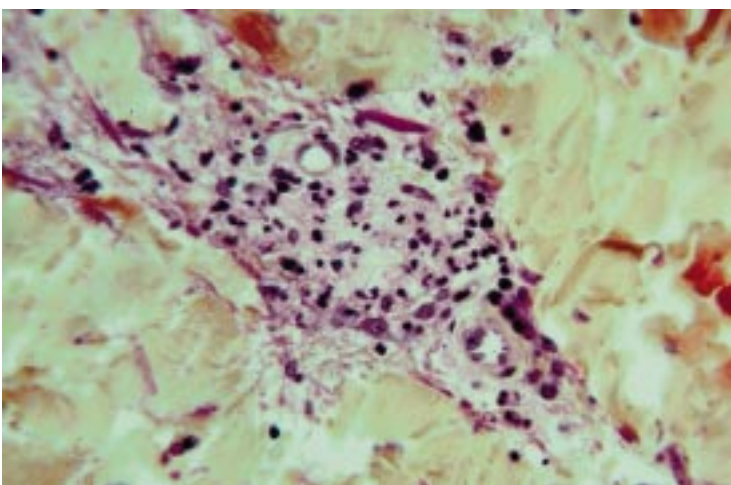


8 Nécrose cutanée.

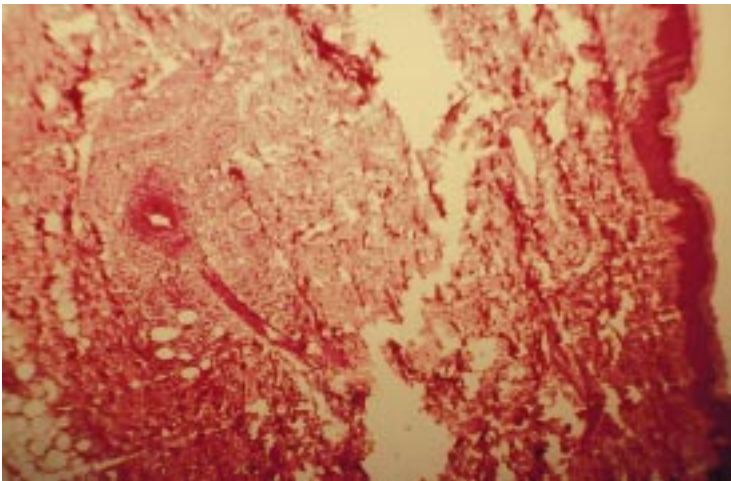


9 Vasculite pustuleuse.

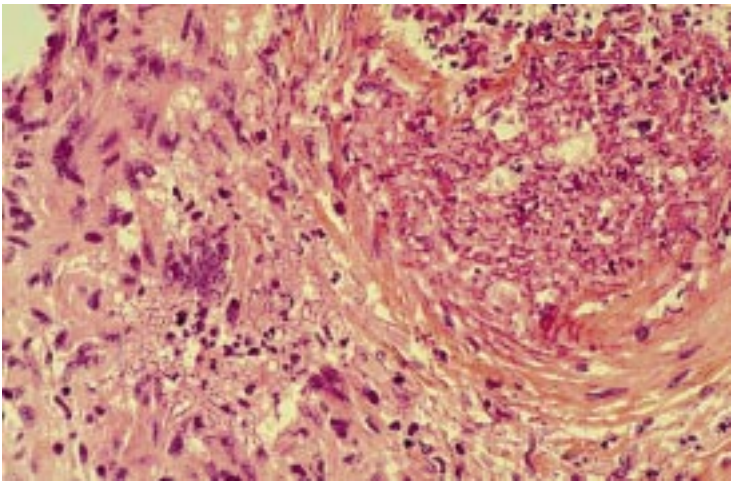
gros calibre. Quant au livedo et aux lésions nécrotiques, elles correspondent soit à une atteinte des vaisseaux de petit calibre du derme, soit à une atteinte des artérioles du derme profond ou de l'hypoderme, soit à l'association des deux. Les vasculites leucocytoclasiques du derme superficiel (fig 10) sont observées dans toutes les vasculites cutanées isolées ou systémiques, n'orientant pas le diagnostic étiologique. Les vasculites nécrosantes des artérioles de moyen calibre sont évocatrices de périartérite noueuse (fig 11)



10 Vasculite leucocytoclasique.

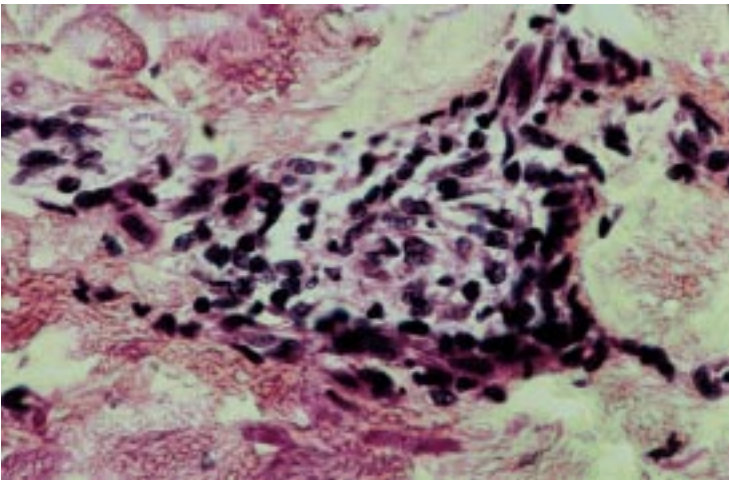


11 Vasculite atteignant une artériole de moyen calibre.



12 Vasculite granulomateuse.

tout en n'étant pas spécifiques. En effet, des atteintes des artérioles cutanées peuvent être observées dans les vasculites médicamenteuses, infectieuses et dans diverses vasculites systémiques telles que la maladie de Wegener, l'angéite de Churg et Strauss, la maladie de Takayasu ou la polyarthrite rhumatoïde [9, 17, 24]. La nature de l'infiltrat a une valeur diagnostique en présence de lésions granulomateuses (fig 12) orientant vers le diagnostic de maladie de Wegener ou d'angéite de Churg et Strauss sans en être spécifique. En revanche, l'existence d'un infiltrat lymphocytaire ou



13 Vasculite lymphocytaire.

leucocytoclasique a peu de valeur diagnostique. Certains auteurs, dans des articles anciens, ont souligné cependant la fréquence de l’infiltrat lymphocytaire (fig 13) dans les vasculites médicamenteuses [17, 24].

Diagnostic différentiel

Toutes les lésions purpuriques ne correspondent pas à des vasculites.

PURPURAS PAR FRAGILITÉ VASCULAIRE

- Ils sont généralement pétéchiaux ou ecchymotiques, non infiltrés. Cette fragilité capillaire est constitutionnelle ou acquise. Lorsqu’elle est constitutionnelle, elle est souvent familiale, se manifestant par l’apparition d’un purpura localisé après des traumatismes mineurs. Le signe du lacet est habituellement positif. Elle peut être soit isolée, soit s’intégrer dans des maladies plus complexes comme certains types du syndrome d’Ehlers-Danlos.
- Les purpuras acquis par fragilité vasculaire sont de diagnostic habituellement facile du fait de leur topographie très évocatrice et de leur contexte clinique.
- Le *purpura de Bateman* est formé de taches ecchymotiques de taille variable, volontiers situées sur la face dorsale des avant-bras et des mains, recouvertes d’une peau atrophique et ridée avec des lésions pseudocicatricielles en étoile. Il est observé dans le grand âge. Son apparition plus précoce doit faire rechercher un hypercorticisme endogène ou iatrogène.
  - La fragilité vasculaire des *avitaminoses C* est généralisée, s’accompagnant d’asthénie, de douleurs musculaires, d’hémorragies gingivales. Le purpura cutané y est fréquemment périfolliculaire.
  - Au cours de l’*amylose*, le purpura, en rapport avec la fragilité capillaire liée aux dépôts périvasculaires de substance amyloïde, prédomine dans les zones de frottement, en particulier sur les paupières supérieures et les grands plis.
  - Le *syndrome des ecchymoses douloureuses* ou syndrome de Gardner-Diamond apparaît plutôt chez la femme volontiers névrotique et serait associé à une autosensibilité aux hématies ou à certains de leurs composants.

ANGIODERMITES PURPURIQUES ET PIGMENTÉES

Elles regroupent un certain nombre de lésions dermatologiques bénignes. La *dermite ocre de Favre et Chaix* et la *dermite purpurique et lichénoïde de Gougerot-Blum* sont des manifestations cutanées de l’insuffisance veineuse chronique, localisées aux jambes. La première se manifeste par des macules purpuriques devenant brunâtres, ocres

Tableau I. – Critères distinctifs des purpuras thrombopénique, vasculitique et thrombotique.

Critères	Purpura thrombopénique	Purpura vasculitique	Purpura thrombotique
Aspect du purpura	Non infiltré, plan uniforme, jamais déclive	Infiltré, polymorphe souvent déclive	Infiltré, nécrotique
Hémorragies cutanéomuqueuses	+++	-	-
Autres lésions cutanées	-	+++	+
Thrombopénie	+++	-	±

avec le temps, la seconde donne des papules violines. Elles sont expliquées par la stase veineuse entraînant une dilatation des capillaires du derme avec extravasation de globules rouges et dépôts dermiques de pigments sanguins. D’autres signes d’insuffisance veineuse sont généralement présents : télangiectasies, nodules pseudokaposiens, remaniements sclérodermiformes...

Les autres dermites purpuriques pigmentaires sont des purpuras, également souvent chroniques mais d’étiologie inconnue. Leurs aspects cliniques un peu différents leur ont valu des noms particuliers. Ils sont cependant très voisins histologiquement, avec une capillarite hyperplasique, un épaississement de l’endothélium et une péricapillarite lymphocytaire contenant des macrophages chargés d’hémosidéline.

- La *maladie de Schamberg* est localisée principalement sur les membres inférieurs. Elle est formée de plaques mal limitées, brunes ou rouge orangé, essaimant à la périphérie en points couleur « poivre de Cayenne ».
- L’*eczématide-like purpura*, observé surtout chez l’homme, est une dermatose purpurique et télangiectasique, débutant souvent aux chevilles puis s’étendant vers le haut, associée à des lésions eczématiformes prurigineuses, d’évolution spontanément régressive. Le prurit est calmé par les dermocorticoïdes.
- Dans le *lichen aureus*, on observe des macules purpuriques et de petites lésions brun orangé, parfois papuleuses, lichénoïdes, à disposition linéaire.
- Le *purpura annulaire de Majocchi* apparaît à tout âge dans les deux sexes. Il est constitué de plaques souvent nombreuses, annulaires, d’extension centrifuge, avec effacement central progressif donnant une zone centrale de teinte jaunâtre et un anneau périphérique constitué de fines télangiectasies et de points purpuriques. La guérison spontanée est habituelle après quelques mois ou années.

PURPURA THROMBOTIQUE

– Le diagnostic différentiel entre purpura thrombotique en rapport avec une *thrombose intravasculaire* et le purpura des vasculites est parfois difficile sur la simple clinique, avant les résultats de l’examen anatomopathologique d’une biopsie cutanée. L’existence de placards nécrotiques de diamètre supérieur à 1 cm, entourés d’un liseré purpurique, fait suspecter une thrombose, alors que des lésions plus polymorphes comportant, à côté de lésions nécrotiques, des lésions érythémateuses, du purpura infiltré ou des nodules dermiques orientent vers une vasculite (tableau I). Cette distinction n’a pas qu’un intérêt théorique, les purpuras thrombotiques, volontiers extensifs, sont souvent des urgences diagnostiques ; ils relèvent de causes différentes de celles des vasculites (tableau II). L’*atrophie blanche idiopathique* ou vasculite hyalinisante segmentaire (*livedoid vasculitis* des Anglo-Saxons) est un aspect clinique particulier de thrombophilie. La lésion primitive est purpurique, évoluant vers une nécrose très douloureuse bordée par un réseau livedoïde. La cicatrisation, lente, laisse place à des lésions séquellaires, porcelainées et atrophiques avec une bordure télangiectasique et pigmentée [28]. Les lésions sont limitées aux membres inférieurs. En



Tableau II. – Principales causes des purpuras thrombotiques.

Coagulation intravasculaire disséminée
Déficit en protéine C ou protéine S
Traitements anticoagulants : antivitamines K, héparines
Cryoprotéines
- Cryoglobuline monoclonale
- Cryofibrinogène
- Agglutinines froides
Anticorps antiphospholipides
Syndromes myéloprolifératifs
- Thrombocyémie essentielle
- Maladie de Vaquez
- Leucémie myéloïde
- Splénomégalie myéloïde
Hyperparathyroïdie
Oxalose



14 Nécrose cutanée aux antivitamines K.

histologie, il existe des thrombi hyalins des vaisseaux dermiques sans infiltrat inflammatoire. Le livedo est inconstant, uniquement localisé dans les zones périulcéreuses ou plus diffus. L'étiopathogénie de l'atrophie blanche reste obscure, probablement non univoque du fait de la mise en évidence de facteurs variés de trombophilie<sup>[28]</sup>. Certaines observations ont été intégrées dans le syndrome des antiphospholipides.

– Les formes aiguës de *coagulation intravasculaire disséminée* s'installent en quelques heures. L'état général est rapidement altéré. Le purpura y est volontiers ecchymotique et nécrotique. La dissémination des microthromboses peut être responsable de défaillances viscérales variées : détresse respiratoire, choc cardiogénique, insuffisance rénale ou surrénale aiguë. Les hémorragies, conséquences de la consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes, ainsi que de la fibrinolyse secondaire, sont d'importance variable. Les principales causes, le diagnostic biologique et le traitement sont détaillés ailleurs (cf Nécroses cutanées).

– Le *déficit homozygote en protéine C* et, plus rarement, en protéine S est parfois à l'origine de nécroses cutanées extensives néonatales, bordées d'un liseré purpurique réalisant un tableau clinique appelé, à tort, purpura fulminans, terme qui devrait être réservé à la pathologie infectieuse. Il existe un risque d'hémorragies intracérébrales et de thromboses viscérales multiples.

– Les *déficits hétérozygotes ou acquis des protéines C ou S* donnent aussi essentiellement des lésions purpuriques et nécrotiques, parfois précédées ou accompagnées d'un livedo, notamment chez la femme obèse après prise d'antivitamines K. Des lésions purpuriques apparaissent dans les 10 premiers jours du traitement, volontiers sur les régions fessières, les cuisses (fig 14), la poitrine, s'étendant rapidement. Il faut arrêter momentanément l'antagoniste de la vitamine K, suppléer le malade en vitamine K et entreprendre une héparinothérapie à dose efficace pour tenter de diminuer

l'étendue de la nécrose qui peut nécessiter secondairement une greffe. Ultérieurement, le traitement antivitamine K pourra être repris sous contrôle strict, avec une héparinothérapie à dose anticoagulante efficace, en utilisant une antivitamine K à long délai d'action, administrée initialement à faibles doses et en n'interrompant l'héparine que lorsque l'hypocoagulabilité induite par l'antivitamine K est suffisante et stable.

– Les *nécroses induites par l'héparine ou ses dérivés* apparaissent typiquement entre le cinquième et le quinzième jour du traitement, parfois plus tôt en cas de traitement antérieur. Elles peuvent s'accompagner d'une thrombopénie, de saignements et de thromboses veineuses et/ou artérielles. Lorsque l'héparine est administrée par voie sous-cutanée, la localisation des plaques de nécrose aux points d'injection est un argument clinique important en faveur du diagnostic. Elles peuvent cependant être également situées en dehors des zones d'injection. L'héparine doit être immédiatement et définitivement arrêtée avec un relais, le plus rapide possible, par les antivitamines K.

– Les *cryopathies* sont à l'origine d'un purpura nécrotique, localisé préférentiellement sur les extrémités (pieds, doigts, oreilles, nez). Au cours des cryoglobulinémies, la découverte d'une thrombose sans vascularite est plus souvent observée dans les types I ou II, avec un fort contingent monoclonal devant faire rechercher un myélome.

– Les thromboses cutanées associées aux *anticorps antiphospholipides* peuvent simuler une vasculite avec des lésions purpuriques, érythémateuses, nodulaires, ou un livedo. Exceptionnellement, elles se manifestent par des nécroses extensives, justifiant le recours aux plasmaphérèses dans les formes résistantes à une anticoagulation efficace.

– Les *thrombocytémies* essentielles ou secondaires à un autre syndrome myéloprolifératif (maladie de Vaquez, leucémie myéloïde ou splénomégalie myéloïde) sont parfois à l'origine de lésions purpuriques et nécrotiques, généralement associées à d'autres manifestations dermatologiques telles qu'un livedo ramifié douloureux, symétrique et distal, un syndrome de Raynaud, une érythrocyanose, une érythromélgie, voire des gangrènes distales.

– Le purpura nécrotique de l'*hyperparathyroïdie* (primitive ou secondaire à une insuffisance rénale chronique) évolue vers des nécroses cutanées extensives de sombre pronostic. Il existe une calcinose cutanée favorisant la survenue des thromboses des vaisseaux dermiques.

– Les nécroses liées à une *oxalose* sont exceptionnelles.

PROCESSUS EMBOLIGÈNE

Il doit être évoqué chez un polytraumatisé, en présence d'une athérosclérose ou d'une cardiopathie emboligène, tel un myxome, que le purpura peut révéler.

Chez le sujet polytraumatisé, les *embolies graisseuses* sont à l'origine de lésions purpuriques prédominant dans les régions axillaires antérieures ou les creux sus-claviculaires, associées à des troubles neurologiques ou psychiatriques. L'examen ophtalmologique révèle fréquemment des hémorragies conjonctivales ou des dépôts graisseux dans les vaisseaux rétinien. Il peut également s'y associer une insuffisance respiratoire secondaire à un infiltrat interstitiel diffus, une insuffisance rénale avec présence de graisses dans les urines. Un diagnostic et un traitement précoces permettent d'améliorer le pronostic.

Chez un sujet athéroscléreux, le diagnostic d'*embolies de cristaux de cholestérol* sera évoqué devant des lésions purpuriques des membres inférieurs associées à un livedo, des zones nécrotiques et un ou plusieurs orteils pourpres. Il existe généralement un syndrome algique, les poulx sont conservés. Des manifestations systémiques peuvent simuler une périartérite noueuse. Un facteur déclenchant est volontiers retrouvé dans les semaines précédentes : geste chirurgical vasculaire, cathétérisme artériel et/ou mise en route d'un traitement anticoagulant (héparine, antivitamines K) ou fibrinolytique.



La notion de *cardiopathie emboligène* est souvent méconnue avant l'apparition de lésions cutanées pouvant simuler une vasculite, d'où la nécessité au moindre doute de réaliser une échographie.

## **Autres manifestations dermatologiques associées aux vasculites systémiques**

### **GRANULOME NÉCROSANT EXTRAVASCULAIRE**

Initialement décrit par Churg et Strauss en 1951<sup>[6]</sup> comme une manifestation de l'angéite systémique allergique, le granulome nécrosant extravasculaire a été secondairement décrit dans diverses vasculites systémiques et connectivites<sup>[13]</sup>. Il se manifeste cliniquement par des papules ou des nodules de taille variable entre 2 mm et 2 cm de diamètre, souvent multiples, bilatéraux et symétriques. Leur couleur va de celle de la peau normale au rouge violacé. Une croûte ou une ulcération centrale est souvent présente. Rarement, il revêt d'autres aspects cliniques trompeurs tels que des vésicules, des pustules, des plaques arciformes ou une masse indurée. Les sièges de prédilection des lésions sont les faces d'extension des coudes, des doigts, moins fréquemment les fesses, le cuir chevelu, les faces d'extension des genoux, des mains, des pieds, le cou, les oreilles. Histologiquement, existe une nécrose fibrinoïde et œdémateuse du collagène entourée d'un granulome contenant des polynucléaires éosinophiles, des histiocytes et des lymphocytes. Le centre du granulome contient parfois des polynucléaires neutrophiles et des débris leucocytoclasiques. L'infiltrat peut prendre une disposition palissadique. Généralement, il n'existe pas de corrélation entre l'aspect clinique, histologique et la nature de la maladie systémique associée. Cependant, l'éosinophilie serait plus souvent rapportée en cas de syndrome de Churg et Strauss.

### **HYPODERMITE ET PANNICULITE**

Des lésions d'hypodermite et/ou de panniculite ont surtout été décrites au cours de la maladie de Takayasu ainsi que dans la vasculite observée au cours de la maladie de Behçet. Les lésions n'ont aucune particularité clinique ou histologique laissant présumer le rattachement à la vasculite. Elles siègent principalement sur les membres inférieurs formant des nodules de plus grosse taille que celle des nodules des vasculites nodulaires avec lesquelles elles peuvent coexister<sup>[14]</sup>.

### **PYODERMA GANGRENOSUM**

Des aspects de pyoderma gangrenosum ont été rarement décrits au cours de la maladie de Wegener, de la maladie de Takayasu et de la maladie de Behçet, généralement avec un aspect d'ulcérations torpides. L'histologie est non spécifique.

### **GRANULOME**

Des lésions granulomateuses sans vasculite ni nécrose centrale peuvent être observées au cours de certaines vasculites notamment au cours de la maladie de Wegener. Leur aspect clinique est très variable à type de papules, de nodules, d'infiltration sous-cutanée, de tumeur ou d'ulcération chronique. Tout le revêtement cutané peut être atteint ainsi que les muqueuses adjacentes ; les localisations les plus fréquentes étant le visage, la muqueuse buccale, les seins, le scrotum. Elles sont de diagnostic difficile en dehors du contexte clinique.

### **THROMBOPHLÉBITE SUPERFICIELLE**

Tantôt de diagnostic évident du fait d'une induration douloureuse d'un cordon veineux, tantôt de diagnostic plus difficile

essentiellement histologique devant des nodules inflammatoires, les thrombophlébites superficielles sont surtout observées au cours de la thromboangéite de Buerger, la maladie de Behçet et la polychondrite atrophiante.

### **GANGRÈNES**

Les gangrènes des extrémités, résultant d'une obstruction artériolaire ou artérielle, sont rapportées dans toutes les vasculites touchant les artères de moyen ou de plus gros calibre. Elles peuvent être d'origine vasculitique, thrombotique ou embolique, ces trois phénomènes pouvant être associés.

### **HÉMATOMES FILIFORMES SOUS-UNGUÉAUX**

Touchant souvent plusieurs doigts, des hémorragies sous-unguéales, en flammèches, sont le plus souvent le signe d'un processus thrombotique (syndrome des antiphospholipides) ou emboligène (myxome cardiaque)

### **SYNDROME DE RAYNAUD**

Lorsqu'il est bilatéral, le syndrome de Raynaud atteint 5 à 30 % de la population générale<sup>[22, 25]</sup>. Il est aussi classiquement associé à toutes les vasculites. Cependant, sa prévalence au cours de nombreuses vasculites reste inconnue ; il a peu de valeur diagnostique. En revanche, un phénomène de Raynaud unilatéral est suggestif d'une obstruction artérielle pouvant être secondaire à une maladie de Takayasu.

## **Stratégie diagnostique**

Devant un aspect clinique évocateur de vasculite, la nécessité d'une confirmation histologique du diagnostic nous paraît nécessaire étant donné les confusions cliniques possibles avec des manifestations thrombotiques ou emboliques et la définition histologique des vasculites. Une étude en immunofluorescence directe d'une lésion est souhaitable car pouvant orienter le diagnostic étiologique. Devant une vasculite confirmée par l'histologie, le clinicien doit apprécier l'extension de la vasculite et en rechercher une cause. L'interrogatoire et l'examen clinique sont d'une importance primordiale pour apprécier l'extension de la vasculite. En effet, ils permettent de suspecter ou de mettre en évidence une altération de l'état général, une atteinte articulaire (plus souvent à type d'arthralgies que d'arthrites), une hypertension artérielle, une atteinte digestive (douleurs abdominales, troubles du transit, hémorragies), une atteinte musculaire (myalgies, œdèmes segmentaires, plus rarement déficit), une atteinte du système nerveux central ou périphérique, une atteinte oto-rhino-laryngologique (sinusite, chute de l'audition), une atteinte oculaire ou urogénitale. La recherche d'une atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire oblige à pratiquer systématiquement un certain nombre d'examens complémentaires : sédiment urinaire, recherche de protéinurie, créatinine, radiographie pulmonaire face et profil, électrocardiogramme complété éventuellement par une échographie cardiaque. Il est important de répéter les examens urinaires (bandelette urinaire et protéinurie des 24 heures) au rythme d'une fois par semaine à une fois par mois pendant un minimum de 3 mois, voire pendant toute une année. Le bilan étiologique doit s'acharner à rechercher une cause. Les causes des vasculites cutanées sont résumées sur le tableau III. En l'absence de toute symptomatologie clinique orientant vers une cause, un certain nombre d'examens complémentaires seront demandés systématiquement : numération-formule sanguine, vitesse de sédimentation, transaminases, cryoglobulinémie, anticorps antinoyaux, facteur rhumatoïde, ANCA, dosage du complément total et de ses fractions, immunoélectrophorèse des protéines sériques, sérologies virales (hépatite B et C), anticorps antistreptococciques. Selon le contexte clinique, ce bilan sera

Tableau III. – Causes des vasculites et classification pragmatique.

I Vasculites de contact et alimentaires
II Vasculites médicamenteuses
III Vasculites infectieuses
- bactériennes
- streptococcies (endocardite d’Osler)
- méningococcémies, gonococcémies, ...
- virales
- hépatites virales, MNI, CMV, HIV...
- autres micro-organismes
- paludisme...
IV Vasculites individualisées comme entités définies
- maladie de Horton
- maladie de Takayasu
- périartérite noueuse
- polyangéite microscopique
- maladie de Churg et Strauss
- maladie de Wegener
- purpura rhumatoïde
- maladie de Kawasaki
- maladie de Behçet
- syndrome de Cogan
- syndrome de Mac Duffie
V Vasculites des connectivites et autres affections
- lupus érythémateux disséminé
- polyarthrite rhumatoïde
- syndrome de Gougerot-Sjögren
- dermatomyosite
- polychondrite chronique atrophiante
- entérocolites inflammatoires
VI Vasculites des hémopathies et affections malignes
- myélodysplasies
- leucémies à tricholeucocytes et autres
- lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
- myélome, maladie de Waldenström
- cancers solides
VII Anomalies biochimiques
- cryoglobulinémie type II ou III
- hypergammaglobulinémie
- Déficit génétique en fractions du complément C2, C3, C4
- déficit en α1-antitrypsine

complété par une sérologie du virus de l’immunodéficience humaine (VIH), des hémocultures, une échographie cardiaque ou une ponction lombaire. Les autres sérologies virales (parvovirus B19, Epstein-Barr virus, cytomégalovirus...), pour certains systématiques, nous paraissent facultatives en raison de l’absence de conséquences thérapeutiques à l’exception de certains cas particuliers (grossesse, collectivités, immunodépression). En l’absence de cause évidente, un panorex dentaire et le scanner des sinus aideront à la recherche d’une infection focale. Malgré ce bilan, plus de la moitié des vasculites vues en dermatologie restent de cause inconnue [2].

## Classification

La classification des vasculites est un casse-tête chinois auquel se sont régulièrement heurtés depuis plus d’un siècle de grands noms de la médecine internationale [4, 31]. Au fil du temps, de nombreuses entités ont été individualisées en raison de leurs particularités anatomocliniques, évolutives ou étiologiques. Certaines d’entre elles ont perduré malgré les progrès des connaissances médicales et les vagues successives des nouvelles classifications alors que d’autres ont été inconstamment reprises et cherchent encore leur identité. Les nombreux paramètres pouvant intervenir dans le classement ou la nomenclature des vasculites sont représentés sur le tableau IV. En fait, les classifications se heurtent à deux principaux écueils [21] : l’absence de corrélation entre les différents paramètres notamment histologiques et étiologiques et la possibilité de survenue concomitante ou successive chez un même malade de divers aspects cliniques ou histologiques de vasculites. Étant donné la définition

Tableau IV. – Éléments de classement des vasculites.

Type de vaisseau atteint
- nature (artère, capillaire, veine)
- calibre
- localisation
Caractéristiques des lésions histologiques
- vasculaire
- nature de l’infiltrat (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes, cellules géantes)
- existence d’une nécrose pariétale
- dépôts d’immunoglobulines (isotype) et de complément
- extravasculaire : présence d’un granulome
Éléments cliniques
- terrain
- lésions cutanées : aspect, topographie, modalités évolutives
- manifestations viscérales : présence, type, topographie
- évolution : aiguë, subaiguë, chronique
- manifestations associées : aphtose bipolaire, chondrite
Éléments d’imageries
- topographiques
- anévrismes (micro-/macro-)
Éléments biologiques
- hyperéosinophilie sanguine
- hypocomplémentémie
- cryoglobulinémie
- Dysglobulinémie monoclonale ou polyclonale
- anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et leur spécificité
- anticorps anticellule endothéliale et leur spécificité
- déficit en complément
- déficit en α1-antitrypsine
Éléments étiologiques
- causes reconnues
- intégration dans une entité anatomoclinique individualisée

Tableau V. – Classification des vasculites selon Fauci, 1983 [11].

I Groupe de la périartérite noueuse (PAN)
- PAN
- maladie de Churg et Strauss
- formes mixtes
II Vasculite d’hypersensibilité
- malade sérique et affections voisines
- purpura rhumatoïde
- vasculite des connectivites
- cryoglobulinémies mixtes
- vasculites avec d’autres affections primitives
III Maladie de Wegener
IV Granulomatose lymphomatoïde
V Artérites à cellules géantes
VI Maladie de Kawasaki
VII Angéites de Buerger
VIII Maladie de Behçet
IX Vasculites du système nerveux central
X Vasculites des affections malignes
XI Autres vasculites
- maladie de Cogan
- vasculite hypocomplémentémique
- Érythème noueux

histologique des vasculites, les classifications prenant en compte la description anatomopathologique des lésions, notamment la taille des vaisseaux atteints, ont été régulièrement reprises. Les principales classifications de ces vingt dernières années sont représentées sur les tableaux V, VI, VII. La classification de Fauci [11] apparaît aujourd’hui totalement confuse et obsolète pour plusieurs raisons : exclusion actuelle des vasculites de la granulomatose lymphomatoïde considérée comme une hémopathie, et de l’érythème noueux, regroupement arbitraire de diverses entités dans le groupe des vasculites d’hypersensibilité alors que les vasculites

Tableau VI. – Classification des vasculites selon Jorizzo, 1993 <sup>[19]</sup>.

<b>I Vasculites des petits vaisseaux cutanés</b>
A Vasculites idiopathiques
B Purpura rhumatoïde
C Cryoglobulinémies mixtes essentielles
D Purpura hyperglobulinémique de Waldenström
E Vasculites des connectivites
F Vasculites urticariennes
G Erythema elevatum diutinum
H Nodules rhumatoïdes
I Réactions lépreuses
J Vasculites septiques
<b>II Vasculites nécrosantes des vaisseaux de plus gros calibre</b>
A Périartérite noueuse
- formes cutanées bénignes
- formes systémiques
B Vasculites granulomateuses
- maladie de Wegener
- angéite de Churg et Strauss
- granulomatose lymphomatoïde
C Arthérites à cellules géantes
- maladie de Horton
- maladie de Takayasu
D Vasculites des connectivites
E Vasculites nodulaires

Tableau VII. – Classification des vasculites selon la conférence de consensus de Chapell Hill, 1994 <sup>[18]</sup>.

<b>I Vasculites des vaisseaux de gros calibre</b>
- maladie de Horton
- maladie de Takayasu
<b>II Vasculites des vaisseaux de moyen calibre</b>
- périartérite noueuse (forme classique)
- maladie de Kawasaki
<b>III Vasculites des petits vaisseaux</b>
- granulomatose de Wegener
- syndrome de Churg et Strauss
- polyangéite microscopique
- purpura rhumatoïde
- cryoglobulinémies essentielles
- vasculites leucocytoclasiques cutanées isolées

médicamenteuses ne sont pas incluses dans ce groupe, longue liste hétéroclite et incomplète des autres vasculites. Les critères de

classification de vasculites de l’ACR datant de 1990 ne sont applicables que chez des malades ayant déjà un diagnostic histologique de vasculite ; ils ont été établis sur des malades vus en milieu rhumatologique ; aussi sont-ils difficilement applicables en dermatologie (cf Vasculite d’hypersensibilité). La classification proposée par Jorizzo <sup>[19]</sup> en 1993 est difficilement compréhensible du fait de l’intégration dans le groupe des vasculites des nodules rhumatoïdes, proches des granulomes extravasculaires ainsi que de la granulomatose lymphomatoïde et des vasculites nodulaires, de l’individualisation de la réaction lépreuse qui devrait être incluse dans les vasculites septiques et de l’inclusion dans le groupe des vasculites touchant les artérioles de moyen calibre de la granulomatose de Wegener, qui intéresse préférentiellement les vaisseaux de petit calibre. La classification de la conférence de consensus de Chapel Hill <sup>[18]</sup> paraît actuellement la plus adaptée du fait de sa simplicité et de la séparation de la périartérite noueuse classique de la polyangéite microscopique qui ont en effet une symptomatologie et une évolution différentes. Cette classification prend relativement peu en compte les causes des vasculites. Toutes ces remarques reflètent les limites des classifications actuelles essentiellement issues des données anatomocliniques ainsi que notre relative méconnaissance des aspects étiologiques et physiopathologiques de ces affections qui se traduit par une thérapeutique généralement empirique et aspécifique. Aussi est-il nécessaire d’avoir une vision pragmatique globale des vasculites et notamment de ne pas les classer trop hâtivement sur les seules données d’un unique examen anatomopathologique, notamment cutané. La classification proposée dans ce traité (*tableau III*) privilégie les causes tout en maintenant un groupe de vasculites représentant une entité anatomoclinique définie, généralement de cause inconnue. Elle est également critiquable sur différents points : un même agent étiologique peut donner des aspects cliniques différents ; ainsi l’hépatite B est-elle responsable de lésions urticariennes correspondant à une vasculite des petits vaisseaux dermiques au stade prodromique et de certaines périartérites noueuses qui pourraient également figurer dans les vasculites infectieuses. Au cours des vasculites associées aux hémopathies peuvent être impliqués des agents infectieux (exemple : leucémie à tricholeucocytes et tuberculose), des anomalies immunologiques (cryoglobuline, hypergammaglobulinémie...) et/ou des médicaments. Ainsi, selon le proverbe chinois, titre d’un article de Lie <sup>[21]</sup> :

« Plus ça change, plus c’est la même chose »

Références ➤



## Références

- [1] Abdou NI. Vasculitis. *Clin Allergy Immunol* 2002 ; 16 : 435-447
- [2] Bonnefoy M, Claudy AL. Étude prospective des facteurs associés aux vascularites leucocytoclasiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 27-32
- [3] Brasile L, Kremer JM, Clarke JL, Cerilli J. Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1989 ; 87 : 74-80
- [4] Braverman IM. The angiitides. In : Braverman JM ed. Skin signs of systemic diseases. Philadelphia : WB Saunders, 1998 : 278-234
- [5] Chen KR, Su WP, Pittelkow MR, Conn DL, George T, Leiferman KL. Eosinophilic vasculitis in connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 173-182
- [6] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951 ; 27 : 277-294
- [7] Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro CM. Cutaneous vasculitis: a review. *J Cutan Pathol* 2003 ; 30 : 161-173
- [8] Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002 ; 4 : 9-17
- [9] Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 706-713
- [10] De Bandt M. Les ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires). Apport des ANCA à la compréhension des mécanismes pathogéniques des vascularites systémiques. *Ann Méd Interne* 1997 ; 148 : 542-562
- [11] Fauci AS. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 72 : 211-223
- [12] Ferraro G, Meroni PL, Tincani A, Sinico A, Barcellini W, Radice A et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyarteritis. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 79 : 47-53
- [13] Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine* 1983 ; 62 : 142-158
- [14] Frances C, Boissic S, Blettry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 266-272
- [15] Genereau T, Lortholary O, Guillemin L. Physiopathologie des vascularites virales. *Pathol Biol* 1999 ; 47 : 226-231
- [16] Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin* 2001 ; 19 : 603-615
- [17] Hannedouche T, Godin M, Fillastre JP. Vascularite d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse. *Ann Méd Interne* 1986 ; 137 : 57-64
- [18] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192
- [19] Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 106-110
- [20] Kevil CG, Bullard DC. Roles of leukocyte/endothelial cell adhesion molecules in the pathogenesis of vasculitis. *Am J Med* 1999 ; 106 : 677-687
- [21] Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 181-186
- [22] Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Le Roy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986 ; 39 : 423-427
- [23] Moser R, Schleiffenbaum B, Groscurth P, Fehr J. Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 444-455
- [24] Mullick FG, McAllister HA Jr, Wagner BM, Fenoglio JJ Jr. Drug related vasculitis. Clinicopathologic correlations in 30 patients. *Hum Pathol* 1979 ; 10 : 313-325
- [25] Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scand J Clin Lab Invest* 1978 ; 38 : 761-764
- [26] Sachdev DS, Kharkar VD, Mahajan SA, Gupte PD. Erythema elevatum diutinum. *J Postgrad Med* 2002 ; 48 : 310-311
- [27] Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997 ; 81 : 221-242
- [28] Tran MD, Becherel PA, Cordel N, Piette JC, Frances C. Atrophie blanche idiopathique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 1003-1007
- [29] van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, Van Es LA et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 ; 1 : 425-429
- [30] Wechsler J, Bruneval P, Capron F, Camilleri JP. Vasculite : classification anatomopathologique. *Rev Méd Interne* 1988 ; 9 : 507-515
- [31] Zeek PM. Periarteritis nodosa and others forms of necrotizing angiitis. *N Engl J Med* 1953 ; 248 : 764-771

# Hyperpigmentations

D Lipsker  
E Grosshans

**Résumé.** – La démarche diagnostique devant une hyperpigmentation est anatomoclinique, éventuellement aidée de certains examens complémentaires. L'hyperpigmentation peut résulter d'un excès de mélanine (hypermélanose), d'un dépôt cutané de fer (hémossidérose), d'un dépôt cutané de carotène (caroténodermie) ou d'un dépôt cutané d'une substance habituellement absente de la peau (dyschromie). Parmi les hypermélanoses, on peut distinguer celles qui sont circonscrites et celles qui sont généralisées. Les premières correspondent en général à des naevus ou des hamartomes et elles peuvent être l'expression cutanée de syndromes complexes, comportant notamment des anomalies cardiaques. Les hypermélanoses diffuses sont souvent le signe d'une maladie générale, le plus souvent métabolique ou endocrinienne. Les multiples causes des hyperpigmentations, ainsi que la conduite à tenir devant une hyperpigmentation, sont passées en revue.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les troubles de la pigmentation consistent en une exagération ou une diminution de la couleur normale de la peau. Ce travail concerne les hyperpigmentations, c'est-à-dire les exagérations de la pigmentation cutanée. On réserve le terme d'hyperpigmentation aux situations où seule une anomalie de la couleur de la peau est présente. Toutes les situations où l'hyperpigmentation est un épiphénomène, comme les tumeurs pigmentées par exemple, ne seront par conséquent pas abordées dans ce travail. La connaissance des causes des hyperpigmentations est importante, car s'il est vrai que certaines affections ne sont que de simples « curiosités » dermatologiques sans signification autre qu'esthétique, d'autres sont l'expression cutanée de syndromes polymalformatifs ou révèlent des maladies générales.

## Couleur normale de la peau

La couleur normale de la peau dépend du phototype du sujet et de l'exposition solaire. Ainsi, on parle de la couleur constitutive de la peau qui est le reflet de la pigmentation mélanique génétiquement déterminée et de la couleur inductible par le bronzage après exposition solaire. Chez un même sujet, la pigmentation cutanée varie selon les régions anatomiques. Les zones habituellement exposées au soleil (face, dos des mains, décolleté) ainsi que les plis et les organes génitaux sont naturellement plus pigmentés. Chez certains sujets, on peut observer des lignes de démarcation pigmentaire nettes entre les zones plus et moins pigmentées. La couleur de la peau résulte principalement de la présence d'un pigment appelé mélanine, dont le rôle essentiel est de protéger les couches basales de l'épiderme contre les ultraviolets. Il existe deux types de mélanine, les eumélanines (pigments marron ou noirs) et

les phaéomélanines (pigments jaunes, bruns ou rouges), qui résultent d'une même voie métabolique initiale. La mélanine est synthétisée par les mélanocytes dans des organelles, les mélanosomes, qui sont ensuite transférés vers les kératinocytes. Le mélanocyte constitue, avec les kératinocytes environnants qu'il pourvoit en mélanosomes, l'unité épidermique de mélanisation. Le nombre d'unités épidermiques de mélanisation par rapport à la surface cutanée est, à peu de chose près, équivalent chez tous les individus. Les différences ethniques sont liées à la taille des mélanosomes (plus grande chez le Noir que chez le Blanc) et à leur mode de répartition (grands mélanosomes isolés chez le Noir, petits mélanosomes groupés chez le Blanc). Ceci est déterminé génétiquement et régulé par différentes hormones à action mélanotrope comme l'alpha-MSH (*melanocytic stimulating hormone*), le bêta-MSH, le bêta-lipotropine ( $\beta$ -LPH), l'ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*), l'œstradiol... Les rayons ultraviolets sont capables de modifier cette pigmentation. Les pourcentages respectifs d'hémoglobine réduite (bleu foncé) et oxydée (rosée) dans les vaisseaux sanguins dermiques ainsi que la présence d'un autre pigment naturel, le carotène (jaune orangé), participent à moindre degré à la couleur de la peau.

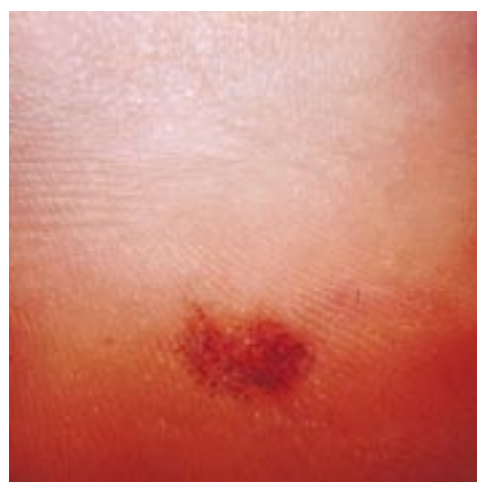
## Mécanisme et physiopathologie des hyperpigmentations

Les hyperpigmentations peuvent résulter d'une anomalie qualitative ou quantitative des constituants normaux de la peau, ou alors de la présence d'une substance anormalement présente dans la peau. Dans cette deuxième situation, la peau a souvent une couleur tout à fait inhabituelle et on parle de dyschromie. Par abus de terminologie, les termes d'hypermélanose et d'hyperpigmentation sont souvent utilisés indifféremment. Pourtant, même si l'hypermélanose est une cause fréquente d'hyperpigmentation, ce terme implique une augmentation du contenu en mélanine, ou alors une répartition anormale de celle-ci dans la peau, alors que l'hyperpigmentation est un terme plus général.

Dan Lipsker : Chef de clinique des Universités, assistant des Hôpitaux.  
Edouard Grosshans : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique des hôpitaux universitaires, 1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.



**1** Céruléodermie séquelaire d'un lupus érythémateux.



**2** Pseudochromidrose plantaire.

## HYPERPIGMENTATIONS

### ■ Hypermélanoses

On distingue deux aspects cliniques : les mélanodermies (aspect brun-noir) et les céruléodermies (aspect bleu-gris). Les mélanodermies peuvent correspondre à des hypermélanocytoses épidermiques (augmentation du nombre ou hyperplasie des mélanocytes ; exemple : lentigo) ou à des hypermélaninoses épidermiques (augmentation de la quantité de mélanine épidermique sans augmentation du nombre ou de l'aspect des mélanocytes ; exemple : éphélides). Cette distinction est artificielle, car dans la plupart des situations pathologiques les deux mécanismes sont intriqués. Les céruléodermies peuvent correspondre à des hypermélanocytoses dermiques (présence anormale dans le derme de cellules synthétisant de la mélanine ; exemple : nævus d'Ota) ou à des hypermélaninoses dermiques (accumulation dans le derme de mélanine épidermique ; exemple : mélanodermie postinflammatoire) (fig 1).

### ■ Hyperpigmentations d'origine hématique

On en distingue deux variétés : la stase intravasculaire d'hémoglobine réduite conférant à la peau la teinte bleu foncé caractéristique de la cyanose et l'extravasation de globules rouges après lésion de la paroi vasculaire, conférant à la peau la teinte rouge carminé du purpura. L'hémoglobine des globules rouges est alors localement dégradée en hémosidéridine qui s'accumule dans le derme, sous forme libre, et dans les macrophages, conférant à la peau une teinte jaune, brun ou doré typique dont l'exemple le plus caractéristique est la dermite ocre de l'insuffisance veineuse. Dans certains cas, il existe une élimination transépidermique du sang extravasé, comme au cours des pseudochromidroses plantaires (fig 2).

### ■ Hypercaroténémies

Elles résultent d'un dépôt exagéré de carotène dans l'hypoderme et dans la couche cornée, ainsi que d'une élimination des pigments caroténiques par le sébum, après une hypercaroténémie sanguine. Cela donne lieu à une coloration jaune orangé de la peau, encore appelée xanthodermie. Elle prédomine aux paumes et aux plantes en raison de l'épaisseur de leur couche cornée, ainsi qu'aux zones séborrhéiques (plis nasogéniens) en raison de l'excrétion sébacée des pigments. Les causes des hypercaroténémies sont dominées par les apports alimentaires et/ou thérapeutiques en caroténoïdes [84].

## DYSCHROMIES

### ■ Pigment d'origine exogène

Le pigment coloré se dépose dans la peau par pénétration transcutanée (tatouages, plaie...) ou est introduit par voie systémique (médicament dont les composants ou métabolites s'accumulent dans la peau).

### ■ Pigment d'origine endogène

Il s'agit alors le plus souvent de l'augmentation de la teneur sanguine d'un métabolite normal de l'organisme (exemple : ictère) ou d'un trouble métabolique avec dépôt d'un métabolite intermédiaire (exemple : alcaptonurie). La chromidrose apocrine consiste en la sécrétion de sueur colorée. Habituellement axillaire, elle peut aussi siéger à la face en raison de glandes apocrines ectopiques. La coloration est due à des lipofuchsines endogènes à la différence des « fausses » chromidroses eccrines où des substances exogènes ou des bactéries chromogènes agissent sur la sueur en la colorant.

## Diagnostic différentiel

### DERMATOSES OÙ LA PIGMENTATION EST UN ÉPIPHÉNOMÈNE

- Les tumeurs pigmentées [11] : mélanome, nævus, carcinome basocellulaire tatoué, kératose actinique pigmentée, maladie de Bowen pigmentée, porocarcinome eccrine pigmenté, dermatofibrosarcome, histiocytofibrome, angiokératome, kératose séborrhéique, verrue virale pigmentée,...
- Certaines dermatoses inflammatoires, lorsque la mélanodermie postinflammatoire est déjà présente alors que la lésion est encore caractérisée cliniquement et histologiquement : lupus érythémateux, lichen,...

### LEUCOMÉLANODERMIES (OU DYSCHROMIES)

Elles combinent hyper- et hypopigmentations : poikilodermie, leucomélanodermie des vagabonds, xeroderma pigmentosum, dyschromie symétrique héréditaire et acropigmentation de Dohi [92],...

## Démarche diagnostique et moyens d'évaluation des hyperpigmentations

La démarche diagnostique est anatomoclinique, éventuellement aidée de certains examens complémentaires.



Tableau I. – Diagnostic différentiel des hyperpigmentations en fonction de la couleur des lésions : lésion jaune, ocre et gris-bleu.

Pigmentation jaune ou jaune-orange	Caroténodermie Ictère (il existe une hypermélanose associée à l’hyperbilirubinémie au cours des cirrhoses biliaires) Dépôt de certaines substances exogènes : mépacrine, dinitrophénol, acide picrique, trinitrotoluène, acide nitrique...
Pigmentation jaune doré, rouge foncé ou ocre : hémosidérose	Purpura dermatologique (maladie de Schamberg, lichen aureus,...) Lymphome cutané à type de dermite purpurique et pigmentaire Stase et insuffisance veineuse (dermite ocre) Toxidermie Pseudochromidrose (plus souvent noire) Hémochromatose (l’hypermélanose associée domine le tableau) Anémie hémolytique congénitale et drépanocytose Pigmentation séquellaire des cryoglobulinémies Hémorragie en flammèche (parfois noire) Taches ardoisées de la phtiriase pubienne (bleutée) Dermopathie diabétique
Pigmentation métallique : dépôt métallique	Argyrie (bleu-gris, prédomine dans les zones photoexposées) Chrysocyanose (bleu-gris avec une note pourpre) Hydrargie (gris-brun, sur les zones d’application du produit) Coloration bismuthique (bleu-gris, atteinte gingivale)
Pigmentation gris-bleu : mélanocytose dermique, incontinence pigmentaire et certain dépôt exogène	Tache mongolique Nævus d’Ota et d’Ito et autres mélanocytoses dermiques acquises localisées Mélanocytose dermique diffuse Incontinentia pigmenti Syndrome de Nægeli-Franceschetti-Jadassohn Hémochromatose Mélanodermie postinflammatoire Érythème pigmenté fixe (barbiturique, phénolphthaléine, tétracycline...) Toxidermie : minocycline, phénothiazine, chlorpromazine... Carence alimentaire chronique Tréponématose endémique Erythema dyschromicum perstans Mélanome métastatique avec mélaninurie

APPRÉCIATION CLINIQUE

L’appréciation clinique est ici tout à fait capitale. L’interrogatoire précise l’âge d’apparition des lésions (congénitales, enfance, âge adulte), la précession par d’autres lésions (mélanodermie postinflammatoire), l’évolutivité des lésions et les antécédents familiaux. La couleur des lésions oriente le diagnostic différentiel (*tableaux I, II*) : brun ou brun-noir pour les hypermélanoses épidermiques et dermoépidermiques ; bleu ou bleu-gris, avec parfois un reflet métallique, pour les mélanoses dermiques et certains dépôts de pigments exogènes ou endogènes. L’examen en lumière de Wood peut être utile pour déterminer la topographie en profondeur de la surcharge mélanique. L’effet de l’irradiation par les ultraviolets longs accentue le contraste entre la peau lésionnelle et la peau normale en cas de surcharge mélanique épidermique et, au contraire, l’estompe presque totalement en cas de surcharge dermique. La teinte jaune cutanéocjonctivale des ictères, la couleur jaune-orange des caroténodermies ainsi que la coloration ocre, marron clair ou rouge-brun des dépôts d’hémosidérose suggèrent en général d’emblée le diagnostic. Les limites des lésions, circonscrites ou diffuses, permettent de distinguer les lésions tumorales bien circonscrites (hamartomes, lésions næviques) des hyperpigmentations plus diffuses (*tableau III*). L’arrangement (*tableau IV*) et la topographie (*tableau V*) des lésions peuvent apporter une aide considérable au diagnostic. Ainsi, la plupart des hyperpigmentations génétiquement déterminées apparaissent dès l’enfance, sont généralement circonscrites ou figurées et peuvent s’intégrer à un syndrome polymalformatif. Les hyperpigmentations acquises sont plus volontiers l’apanage de l’adulte, sont souvent mal limitées et étendues, et ont des causes multiples, notamment métabolique, endocrinienne et toximédicamenteuse.

HISTOPATHOLOGIE

L’évaluation histopathologique des hyperpigmentations a comme principaux objectifs de déterminer la nature du pigment responsable de la pigmentation (mélanine ou non), sa localisation (épidermique, dermoépidermique ou dermique) et la densité des mélanocytes (normale ou augmentée) [85].

Tableau II. – Diagnostic différentiel des hyperpigmentations en fonction de la couleur des lésions : lésion brune ou noire.

Pigmentation brune ou noire : hypermélanoses	
Génétique	Mélanocytose congénitale diffuse
Métabolique	Hépatopathie, hémochromatose, cirrhose biliaire, maladie de Wilson, porphyries, insuffisance rénale
Endocrinienne	Maladie d’Addison, tumeurs sécrétantes de l’ACTH ou du MSH, traitement par ACTH, hyperthyroïdie, grossesse et contraception, chloasma
Chimique	Médicaments, phytophotodermatose, dermite en « breloque »
Physique	Rayons UV, chaleur, radiation ionisante, traumatisme
Nutritionnel	Pellagre, carence en vitamine B <sub>12</sub> , malabsorption, kwashiorkor
Au cours de maladie systémique	Lupus érythémateux, sclérodermie, morphee, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still...
Postinflammatoire	Lichen, lupus érythémateux, eczéma, toxidermie...
Tumeurs	Urticaire pigmentée, <i>acanthosis nigricans</i> , éphélides, lentigines, tache café au lait...

ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; MSH : melanocytic stimulating hormone ; UV : ultraviolet.

Après examen au microscope optique (MO) de la coupe colorée en hémateïne-éosine-safran (HES), le dermatopathologiste peut observer des dépôts de pigment et demander différentes colorations spéciales pour identifier tel ou tel type de pigment ou de cellules. La coloration de Masson-Fontana permet de colorer la mélanine en noir, la coloration de Perls colore les dépôts de fer en bleu. L’identification de la lipofuchsine, un pigment jaune-brun, implique l’utilisation de plusieurs colorations spéciales : elle est colorée en bleu par le bleu de méthylène et le bleu de Lugol, en rouge-orange par le PAS (*periodic acid Schiff*) et le rouge Congo, en rouge-violet par le Ziehl-Neelsen et en noir par le Masson-Fontana. En revanche, les cellules qui contiennent ce pigment dans la peau sont les macrophages et non les kératinocytes ou les mélanocytes. Contrairement aux mélanocytes, les macrophages n’expriment

Tableau III. – Principales causes des hyperpigmentations diffuses.

Hypermélanose	Maladie d’Addison et autres endocrinopathies (hyperthyroïdie, acromégalie,...) Tumeurs sécrétantes de l’ACTH ou du MSH Hémochromatose (hémosidérose et hypermélanose) Porphyries Carence vitaminique et malabsorption Mélanome métastatique Affections neurologiques (tumeurs cérébrales) Maladies systémiques (sclérodermies, POEMS syndrome) Infections chroniques Cirrhose Insuffisance rénale Érythrodermies (au cours du syndrome de Sézary, de l’infection par le VIH...) Médicaments Toxique (arsenic...)
Hémosidérose	Dermite purpurique et pigmentaire généralisée
Dyschromie	Syndrome du « bébé bronzé » Argyrie Chrysocyanose Hydrargyrie Coloration bismuthique Médicaments (amiodarone, clofazimine, antipaludéens de synthèse...)

ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; MSH : melanocytic stimulating hormone ; VIH : virus de l’immunodéficience humaine ; POEMS syndrome : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, protéine Monoclonale, anomalies cutanées (Skin changes).

Tableau IV. – Hyperpigmentations blaschkolinéaires et réticulées.

Hyperpigmentations blaschkolinéaires	Incontinentia pigmenti Syndrome de McCune-Albright Hypermélanose linéaire et tourbillonnante Stade précoce d’un hamartome épidermique verruqueux Atrophodermie linéaire de Moulin Hypoplasie dermique en aire Amylose cutanée de type Partington (chez la fille) Neurofibromatose segmentaire Séquelles pigmentées de dermatoses blaschkolinéaires inflammatoires (lichen, psoriasis...)
Hyperpigmentations réticulées	Maladie de Zinsser-Engman-Cole Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn Dermopathie pigmentaire réticulée Maladie de Dowling-Degos Acropigmentation réticulée de Kitamura Papillomatose pigmentée et réticulée de Gougerot et Carteaud Amylose cutanée de type Partington (chez le garçon) Dyschromies (symétrique héréditaire, acrale de Dohi) Syndrome de Mendes da Costa Syndrome de Weary-Kindler Hyperpigmentation réticulée métamérique Syndrome de Revez Dermite des « chauffeuses » Séquelles pigmentées de dermatoses réticulées inflammatoires (livedo inflammatoire de la périartérite noueuse, prurigo pigmentosa...)

Tableau V. – Diagnostic topographique de certaines hyperpigmentations.

Pigmentation faciales	Pigmentation des plis	Pigmentation de la cavité buccale
Chloasma	Chromidrose	Causes externes : tatouage par amalgames dentaires, dépôt métallique, plomb, bismuth, arsenic...)
Stade initial des hyperpigmentations diffuses de type addisonien	Maladie de Dowling-Degos	Toxidermies : érythème pigmenté fixe, antipaludéens de synthèse, minocycline...
Toxidermie (hydantoïne)	Acanthosis nigricans	Hyperpigmentation buccales des maladies générales : maladie d’Addison, hémochromatose, infection par le VIH, maladies pulmonaires chroniques et carcinomes bronchiques
Hyperthyroïdie	Stade initial de la dermatopathie pigmentée réticulaire	Génétiques : lentigines du syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome de Laugier-Hunziker
Pellagre	Syndrome de Gougerot-Carteaud	Tumeurs acquises : mélanome, nævus
Porphyrie	Syndrome de Weary-Kindler	Inflammations : mélanoacanthome, hyperpigmentation postinflammatoire (lichen...)
Infection par le VIH	Lichen pigmentaire inversé	
Mélanose de Riehl		
Érythrose péri-buccale pigmentaire de Brocq		
Poikilodermie de Civatte		
Ochronose exogène (hydroquinone)		
Maladie de Gaucher		

VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

pas la protéine S100, mais l’antigène CD68. L’examen de la lipofuchsine au microscope à fluorescence donne lieu à une

autofluorescence jaune. Si la présence d’un pigment de nature exogène est suspectée, par exemple un métal lourd, un examen au

microscope à fond noir peut montrer des granules réfringents. La microscopie électronique permet d'identifier l'ultrastructure et la distribution du pigment, et une analyse par spectrométrie permet l'identification définitive de la nature du pigment. Plusieurs marqueurs sont utilisés pour identifier les cellules associées aux dépôts de pigment. Ainsi, les mélanocytes expriment la protéine S100 et le HMB45, le bleu de toluidine et le Giemsa permettent de colorer les mastocytes, et les macrophages expriment l'antigène CD68 et le MAC387. La quantification de la densité mélanocytaire est souvent difficile et doit se faire de manière comparative à la peau cliniquement normale, ce qui implique des biopsies en bordure de lésion. On peut s'aider d'un marquage de certains antigènes mélanocytaires en histologie conventionnelle (exemple : protéine S100) ou après une dihydroxyphénylalanine-réaction (DOPA-réaction). Le nombre de mélanocytes est exprimé en nombre moyen de mélanocytes par millimètre carré.

### AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Certains examens complémentaires peuvent être utiles au diagnostic des hyperpigmentations diffuses. Celles-ci sont souvent de cause endocrinienne ou métabolique et un dosage biologique de la cortisolémie de 8 heures, de la cortisolurie de 24 heures, de l'ACTH, de la TSHus (*thyroid stimulating hormone* ultrasensible), du fer, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine, sont souvent utiles en première intention. D'autres examens (cuprémie, profil des porphyrines, sérodiagnostic du virus de l'immunodéficience humaine [VIH],...) peuvent être indiqués en fonction du contexte.

## Hypermélanoses

Ces lésions sont brunes, noires ou bleu foncé et caractérisées sur le plan histologique par un excès de mélanine et/ou de mélanocytes, épidermique ou dermique. On distingue les lésions circonscrites qui correspondent cliniquement à des macules pigmentées bien limitées, des hyperpigmentations diffuses. Lorsqu'il s'agit de lésions circonscrites, la bordure entre la peau atteinte et la peau saine est bien visible. Les hyperpigmentations diffuses (*tableau III*) peuvent se voir au cours de plusieurs maladies générales et nécessitent toujours un bilan. Dans ce cas, l'enquête étiologique sera dominée par la recherche de maladies métaboliques et endocriniennes. Elles débutent et prédominent le plus souvent aux zones naturellement pigmentées, comme les zones photoexposées, les cicatrices et les plis. Une atteinte muqueuse doit toujours être recherchée. Certains troubles de la pigmentation, circonscrits initialement, peuvent prendre un aspect diffus par confluence de lésions, comme au cours du chloasma évolué par exemple, et sont de fait difficiles à classer cliniquement.

### HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES CIRCONSCRITES

Elles peuvent être congénitales ou apparaître plus tardivement. Les lésions peuvent être uniques ou multiples. Les lésions tumorales multiples peuvent révéler des syndromes complexes, comme les taches « café au lait » (TCL) de la neurofibromatose ou les lentigines des syndromes cardiocutanés.

#### ■ Hypermélanoses épidermiques

##### Taches café au lait <sup>[64]</sup>

Il s'agit de macules brun clair ou bistre, de couleur homogène, arrondies ou ovalaires, à contour régulier ou parfois déchiqueté, dont la taille peut varier de 1 à plus de 20 cm. De siège ubiquitaire, elles sont préférentiellement localisées sur le tronc et respectent les muqueuses. Elles peuvent être présentes dès la naissance ou alors apparaître dans les premières années de la vie. Leur taille est stable, mais augmente avec la croissance. Elles sont le plus souvent peu nombreuses. Elles peuvent être le signe cutané de maladies

générales. Ainsi, la présence de plus de cinq TCL de plus de 0,5 cm de diamètre chez l'enfant prépubertaire, ou plus de six TCL de plus de 1,5 cm de diamètre chez l'adulte, est un des critères du diagnostic de la neurofibromatose de von Recklinghausen. La présence d'une TCL de plusieurs centimètres, aux bords déchiquetés, unilatérale (linéaire ou segmentaire), distribuée selon les lignes de Blaschko (cf infra) doit faire évoquer le diagnostic du syndrome de McCune-Albright, qui y associe des troubles endocriniens avec puberté précoce et une dysplasie fibreuse des os. On sait aujourd'hui que ce syndrome autosomique dominant résulte d'une mutation d'une G-protéine impliquée dans la transduction du signal de plusieurs hormones <sup>[77]</sup>. Bien qu'on y observe fréquemment des TCL, l'anémie de Fanconi est en réalité plus souvent associée à une leucomélanoderme <sup>[89]</sup>. Le tableau clinique associe aux lésions cutanées un syndrome malformatif avec des anomalies squelettiques, rénales (agénésie, rein en « fer à cheval »,...), oculaires, un retard staturopondéral et une pancytopenie avec fragilité chromosomique. La survenue fréquente de cancers (carcinomes spinocellulaires cutanés, hépatome) contribue à la gravité du tableau.

Les principales maladies qui peuvent être révélées par la présence de TCL figurent dans le tableau VI. Cependant, il faut garder à l'esprit que 10 à 20 % des sujets sains ont une à deux TCL <sup>[64]</sup>. De fait, la présence de TCL a été rapportée au cours de nombreuses maladies (maladie de Gaucher, maladie de Cowden, maladie de Hunter, syndrome de Turner,...), mais il est possible qu'il ne s'agisse là que d'une simple association fortuite <sup>[64]</sup>. Histologiquement, les TCL correspondent à une hypermélaninose épidermique, avec parfois présence de macromélanosomes et un nombre normal de mélanocytes. Le diagnostic différentiel des TCL est représenté par le naevus de Becker, le naevus spilus, les naevus plans congénitaux, les hyperpigmentations postinflammatoires et le chloasma sur la face.

##### Éphélides

Elles sont encore appelées « taches de rousseur ». Elles sont transmises comme un caractère autosomique dominant et elles sont plus fréquentes chez les sujets roux ou blonds à phototype clair. Il s'agit de petites macules (1 à 3 mm) de teinte brun clair ou ocre. Leur coloration s'accroît après exposition solaire et elles s'éclaircissent à distance de l'exposition. Elles siègent aux zones photoexposées (face, dos des mains, décolleté, partie haute du dos) et respectent les muqueuses. Absentes à la naissance, elles apparaissent en général dans les 3 premières années de la vie et augmentent en nombre avec l'âge, puis ont tendance à disparaître. Les sujets porteurs d'un grand nombre d'éphélides ont, en général, une photosensibilité marquée. Histologiquement, on y trouve une hypermélaninose épidermique dans les kératinocytes, le nombre de mélanocytes étant normal. Elles ne sont pas associées à une maladie plus générale, les « éphélides » axillaires (*axillary freckling*) de la neurofibromatose des auteurs anglo-saxons correspondant en réalité à des petites TCL (signe de Crowe). Il faut les distinguer des lentigines, plus foncées (la distinction avec une lentigine solaire peut être difficile), des TCL, plus grandes, et des naevus jonctionnels, dont la teinte ne varie pas en fonction de l'exposition solaire.

##### Lentigines ou lentigo <sup>[72]</sup>

Il s'agit de macules pigmentées généralement de petite taille (moins de 5 mm), brunes ou noires, et dont la couleur n'est pas modifiée par l'exposition solaire. Elles peuvent siéger sur la peau, les ongles et les muqueuses (labiales, buccales, conjonctivales, vulvaires, vaginales, péniennes). Les limites de ces lésions rondes ou ovalaires sont nettes, sauf lorsqu'elles sont situées sur les muqueuses.

Parmi les lésions muqueuses, il faut distinguer les macules mélanotiques (nombre normal de mélanocytes) des vrais lentigos muqueux (nombre accru de mélanocytes) <sup>[80]</sup>. Les lentigos situés dans la cavité buccale et sur la conjonctive oculaire sont des précurseurs, ou du moins des marqueurs de risque, de mélanome <sup>[11]</sup>. La présence de lentigines vulvaires chez la femme ou péniennes chez l'homme est un des marqueurs du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba



Tableau VI. – Principaux syndromes et maladies associés aux taches café au lait (TCL).

Syndrome	Anomalies associées	Références
Neurofibromatose	cf texte	[9]
Syndrome d’Albright	cf texte	[10]
Syndrome de Silver-Russel	Nanisme intra-utérin avec dysmorphie craniofaciale, hémihypertrophie corporelle, anomalies digitales, raccourcissement des membres	[117]
Ataxie-télangiectasie	Ataxie, faiblesse musculaire, aréflexie, télangiectasies conjonctivales, infections, risque accru de cancer	[118]
Syndrome de Westerhof	Macules hypopigmentées, petites tailles, retard mental	[119]
Syndrome de Watson	Sténose pulmonaire, retard mental	[120]
Syndromes cardiocutanés	cf texte	[29, 34]
Sclérose tubéreuse de Bourneville	Tumeurs de Kœnen, macules hypopigmentées, adénomes sébacés, lésions en « peau de chagrin », convulsions, retard mental et autres manifestations viscérales ; autosomique dominant	[121]
Syndrome de Bloom	Érythème télangiectasique facial congénital, photosensibilité, retard de croissance	[122]
Anémie de Fanconi	cf texte	[11]

(qui comporte aussi des trichilemmomes, des syringomes, des lipomes multiples, des malformations vasculaires, des verrues, un acanthosis nigricans, un retard mental avec macrocéphalie, des malformations vasculaires du système nerveux central, des anomalies squelettiques, une polypose intestinale et des tumeurs thyroïdiennes) et dont les rapports avec la maladie de Cowden sont discutés en raison d’une anomalie génique commune dans le gène PTEN [27]. Le syndrome de Laugier et Hunziker associe des lentigines labiales, de la cavité buccale et souvent génitales, unguéales (stries nigricantes) et palmoplantaires [93]. Les lentigines du syndrome de Peutz-Jeghers prédominent également sur la muqueuse buccale (palais, langue, muqueuse jugale) et les lèvres (fig 3), mais touchent aussi la face (région péri-orale et péri-orbitaire) et les régions palmoplantaires. Elles sont présentes dès la naissance ou apparaissent dans la première enfance et elles sont associées à une polypose intestinale. Un cas associé à une hémangiomatose intestinale, responsable de saignement itératif, a été décrit [10]. Le syndrome se transmet de manière autosomique dominante et comporte un risque accru de cancers gastro-intestinaux, pancréatique et gynécologiques. Le syndrome de Peutz-Jeghers doit être distingué du syndrome de Cronkhite-Canada, qui associe des lentigines du dos des mains et des pieds, une pigmentation brun clair de la paume des mains et des doigts, une alopécie, une dystrophie unguéale et une polypose intestinale avec malabsorption [25]. En revanche, il n’existe pas de lentigines muqueuses.

Les lentigos cutanés peuvent être isolés, régionaux ou généralisés et ils prennent parfois une disposition particulière : métamérique, hémicorporelle,... Ils peuvent être présents dès la naissance ou apparaître plus tard. Ils correspondent histologiquement à une hyperplasie lentigineuse des mélanocytes épidermiques, avec parfois présence de grains de mélanine géants (macromélanosomes). Leur diagnostic différentiel clinique est représenté par les éphélides, plus claires et dont la coloration est accentuée par le soleil, et surtout les nævus (jonctionnel plan), les mélanomes à extension superficielle et les kératoses séborrhéiques planes. L’urticaire pigmentée peut être écartée par la présence du signe de Darier (turgescence de la macule pigmentée après frottement). Sur le visage, il faut aussi les distinguer des mélanoses de Dubreuilh. On distingue plusieurs formes cliniques de lentigo, en fonction de l’aspect et du nombre des lésions ainsi que de leur topographie :

- le lentigo simple correspond au type de description ci-dessus [72] ;
- les lentigos solaires ou séniles qui sont des macules pigmentées brun clair, lisses, souvent de plus grande taille (jusqu’à 3 cm) que les lentigos simples, qui apparaissent sur les zones photoexposées des sujets âgés (fig 4). Il faut les distinguer des mélanoses de Dubreuilh ;
- le lentigo réticulaire (ink spot lentigo ou reticulated melanotic macule) est une lésion unique brun foncé, siégeant souvent sur le



3 Lentigines labiales et péri-buccales au cours d’un syndrome de Peutz-Jeghers.



4 Lentigo sénile.

haut du dos parmi de nombreuses éphélides. Il s’agit d’une macule irrégulière, stellaire, mesurant 4 à 6 mm [48]. Histologiquement, il s’agit d’une hypermélaninose épidermique localisée, plus marquée au sommet des papilles dermiques qui sont allongées, ce qui rapproche le lentigo réticulaire des macules mélanotiques des muqueuses. Le diagnostic clinique évoqué est souvent celui de mélanome ;

– les lentigos postpsoralène-ultraviolet-A (-PUVA) apparaissent après un coup de soleil, après une photothérapie prolongée, après fréquentation des salons de bronzage ou après exposition aux radiations ionisantes. Ces lentigos ont souvent un aspect stellaire, irrégulier, différent des lentigos simples. Un aspect clinique très proche a pu être observé dans certaines lésions pigmentées survenant au cours d’albinisme oculocutané chez le Noir (mais le nombre de mélanocyte était normal) [15] et au cours d’une variété rare d’épidermolyse bulleuse [16]. Les lentigines du xeroderma pigmentosum ressemblent également à cette forme clinique [11] ;

- lentiginose acrale : les lésions prédominent sur les paumes et les plantes. Cette forme clinique s’observe surtout chez le Noir. Le diagnostic différentiel doit être fait avec le syndrome de Cronkhite-Canada (cf supra) ;
- lentiginose périgéno-axillaire : les lentigos sont confinés aux régions génitales et axillaires [11] ;
- lentiginose segmentaire : il s’agit d’une lésion congénitale ou acquise constituée par d’innombrables macules pigmentées à contour régulier mesurant 2 à 10 mm, disposées de manière hémicorporelle ou segmentaire métamérique [90] ;
- lentiginose centrofaciale neurodysraphique de Touraine [91] : il s’agit d’une lentiginose qui touche la face, avec de nombreuses lentigines distribuées en « aile de papillon » sur le nez et les joues, et plus rarement le front, les yeux et la lèvre inférieure. Les muqueuses sont habituellement respectées et des anomalies du raphé médian (palais ogival, spina bifida, synophris, hypertrichose sacrée) ainsi qu’une agénésie dentaire et des anomalies neurologiques (retard mental, comitialité) sont généralement associées ;
- lentiginose généralisée : c’est dans cette situation que le lentigo peut être le signe cutané d’une maladie générale qu’il peut d’ailleurs révéler. Plusieurs syndromes malformatifs, comportant notamment des malformations cardiaques et/ou vasculaires, peuvent être révélés par une lentiginose généralisée [7, 20, 69, 75, 81, 88] (fig 5). Un malade ayant une lentiginose généralisée doit toujours être examiné complètement et bénéficier d’une exploration cardiologique comportant au moins un électrocardiogramme et une échocardiographie. Les principaux syndromes associés aux lentiginoses diffuses sont résumés dans le tableau VII. Néanmoins, il existe aussi une forme de lentiginose profuse non associée à d’autres anomalies. Dans ce cas, les lésions peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître plus tardivement. Des formes faisant suite à un exanthème ont été décrites [72]. Le syndrome des lentigines multiples associe aux lentigines des lésions hypo- et hyperpigmentées ressemblant pour les dernières aux TCL [5]. Cependant, on a rapporté des anomalies cardiaques et des cas de surdité dans la famille des membres atteints de ce syndrome et, de ce fait, ses rapports avec le syndrome LEOPARD (*Lentigines, Electrocardiographic conductive defects, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of Growth, Deafness sensorineural*) sont discutés [5].

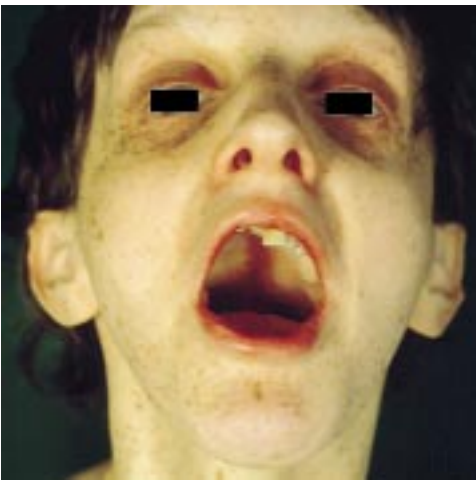
Nævus (ou hamartome) de Becker

Il s’agit d’une macule brune, à contour irrégulier, qui siège le plus souvent sur le thorax ou l’épaule. Elle devient souvent visible après une exposition solaire. Il existe des formes linéaires et métamériques. Parfois, les lésions peuvent être multiples. Il existe souvent une hypertrichose sur la lésion. Celle-ci serait due à la présence de récepteurs aux androgènes. Ceci explique également pourquoi cette lésion, qui est généralement acquise, devient apparente surtout après la puberté, entre 20 et 30 ans. Elle est six fois plus fréquente chez l’homme que chez la femme. Histologiquement, il s’agit d’un hamartome épidermique et pileaire comportant une hypermélaninose épidermique.

Il faut distinguer l’hamartome de Becker du syndrome du nævus de Becker qui associe à la lésion cutanée différentes anomalies du développement, en général ipsilatérales (hypoplasie mammaire, raccourcissement du membre, scoliose, spina bifida,...) [40]. Dans le cas du syndrome du nævus de Becker, le ratio femme/homme est inversé à 5/2.

Nævus spilus

Il s’agit d’une macule brun clair homogène (à type de TCL) parsemée de petites macules (1 à 6 mm) ou papules plus foncées. Il existe des lésions avec une distribution segmentaire ou métamérique. Histologiquement, il s’agit de plusieurs nævus nævocellulaires sur une TCL. La lésion peut être acquise ou congénitale. Plusieurs cas de mélanomes survenus sur nævus spilus



5 Multiples lentigines, hypertélorisme, palais ogival et anomalies dentaires chez une jeune fille atteinte d’un syndrome LEOPARD.

Tableau VII. – Principaux syndromes associés aux lentiginoses multiples.

Syndrome	Anomalies associées	Références
LEOPARD	Lentiginose ; troubles de la conduction à l’ECG ; hypertélorisme Oculaire ; sténose Pulmonaire ; Anomalies génitales ; Retard de croissance ; surdité ( <i>Deafness</i> ) ; <b>autosomique dominant</b>	[29]
LAMB	Lentigines ; myxome Auriculaire ; Myxomes mucocutanés ; nævus Bleu ; autosomique dominant	[30]
NAME	Nævus ; myxome Auriculaire ; neurofibrome Myxoïde ; Éphélides ; autosomique dominant	[31]
Carney	Lentigines, myxomes cardiaques, cutanés et mammaires, nævus bleu, anomalies endocriniennes et tumeurs testiculaires ; autosomique dominant	[32]
Lentiginose et dissection artérielle	Lentiginose diffuse, dissection artérielle (carotides) à un jeune âge avec dégénérescence kystique de la média ; transmission autosomique récessive probable	[33]
Tay	Lentigines, vitiligo, tache café au lait, retard de croissance, retard mental, anomalies squelettiques, cirrhose hépatique et hypersplénisme ; autosomique récessif	[34]

ECG : électrocardiogramme.

ont été rapportés, mais cette évolution semble néanmoins exceptionnelle. Des lésions ressemblant à un nævus spilus peuvent se voir au cours de la phacomatose pigmentokératosique, où ces nævus sont associés à des hamartomes épidermiques à différenciation sébacée, des anomalies squelettiques et neurologiques (hémiatrophie musculaire, dysesthésie segmentaire...) [87].

■ **Hypermélanoses dermiques**

Tache mongolique

Il s’agit d’une macule gris bleuté, de taille variable (une à plusieurs dizaines de centimètres), siégeant préférentiellement dans la région lombaire des nouveau-nés. Elle est plus fréquente chez les Noirs et les Asiatiques. Elle disparaît le plus souvent au cours de l’enfance. Elle n’est habituellement pas le signe cutané d’une maladie ou d’une malformation, bien que sa présence ait été rapportée au cours des gangliosidoses GM<sub>1</sub> [29]. Histologiquement, elle correspond à une hypermélanocytose dermique.

Nævus d’Ota et d’Ito et autres mélanocytoses dermiques acquises

Il s’agit de macules pigmentées bleu-gris, n’apparaissant quelquefois qu’à l’adolescence, qui ne disparaissent pas avec l’âge, à la différence des taches mongoliques. Ces lésions sont beaucoup plus fréquentes

chez les Asiatiques. Leur siège est évocateur du diagnostic. Le nævus d'Ota siège dans le territoire de la branche supérieure du nerf trigéminal et peut ainsi toucher le front, les structures oculaires (conjonctive, cornée, iris, rétine) et les muqueuses aérodigestives supérieures. Le nævus d'Ito siège sur le moignon de l'épaule, mais peut comporter une atteinte oculaire similaire à celle du nævus d'Ota. Il existe d'autres mélanocytoses dermiques acquises, parfois appelées hamartomes mélanocytaires dermiques, dans des localisations particulières telles que la région médiodorsale ou aux extrémités<sup>[28]</sup>. On peut aussi citer les macules cérulodermiques multiples qui peuvent se voir au cours de la neurofibromatose de type I.

### HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES DIFFUSES

Certains syndromes polymalformatifs génétiquement déterminés comportent des lésions de mélanocytose dermique plus diffuses. Ainsi, la phacomatose pigmentovasculaire associe des lésions de mélanose dermique, oculaire et parfois méningée à une angiomatose cutanée et/ou viscérale<sup>[41]</sup>. Elle est plus fréquente chez les Asiatiques. Elle est considérée par certains auteurs comme un phénomène du nævus jumeau (*twin nevus*). Dans ce cas, coexistent sur un même chromosome deux mutations récessives, l'une responsable des anomalies pigmentaires, l'autre des anomalies vasculaires, qui peuvent s'exprimer simultanément à la faveur d'une recombinaison lors de l'embryogenèse les rendant homozygotes<sup>[41]</sup>. La mélanose neurocutanée se manifeste par des nævus pigmentaires géants congénitaux, des lentigos et une mélanocytose méningée. Le risque de survenue de mélanome méningé est très élevé. Il existe une atteinte du système nerveux central avec hydrocéphalie, oligophrénie et signes de localisation. Un cas de mélanocytose dermique profuse acquise a été rapporté chez un enfant qui a développé de multiples macules bleutées<sup>[54]</sup>. Le malade est décédé à l'âge adulte d'un mélanome.

Il existe plusieurs observations de syndromes rares qui se caractérisent par des troubles pigmentaires sans anomalie viscérale associée. Il s'agit du syndrome de Cantù (macules brunes de la face, des avant-bras et des pieds et kératodermie apparaissant à l'adolescence) de transmission autosomique dominante<sup>[19]</sup>, du syndrome de Becker (macules brunes ou pigmentation plus diffuse de la nuque et des avant-bras présentes dès la jeune enfance, différant du syndrome du nævus de Becker)<sup>[12]</sup>, ainsi que d'autres observations isolées de pigmentation diffuse, secondairement leucomélanodermique, apparaissant dès l'enfance. Plusieurs cas de mélanocytose diffuse congénitale, caractérisée par une hyperpigmentation du tronc et des membres apparaissant dans la période postnatale, ont été rapportés<sup>[51]</sup>. La pigmentation prédomine sur l'abdomen et le dos et a un aspect réticulé aux plis et aux organes génitaux. Histologiquement, on trouve une hypermélaninose épidermique.

Enfin, il existe certaines lésions pigmentées génétiquement déterminées, non associées à d'autres malformations, dont la topographie particulière permet une identification aisée : périorbitaire, acrale.

### HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES LINÉAIRES ET RÉTICULÉES

Certaines maladies génétiques réalisent des hypermélaninoses dermiques par fuite de la mélanine vers le derme. Il en est ainsi dans l'incontinentia pigmenti de Bloch et Sulzberger qui touche presque exclusivement les femmes. La maladie se caractérise par l'apparition, dans les premiers jours de la vie, d'une éruption vésiculobulleuse tout à fait caractéristique par sa disposition selon les lignes de Blaschko (cf infra). Cette éruption vésiculeuse sera suivie par des lésions verruqueuses, puis une pigmentation brun grisâtre ou bleue. Les macules pigmentées, souvent déchiquetées, se localisent sur le thorax, l'abdomen, la racine des membres et respectent le visage et les muqueuses. La pigmentation s'atténue avec le temps et disparaît souvent vers l'adolescence. La disposition

des lésions et la précession par les phases vésiculeuses et verruqueuses imposent le diagnostic. Les cas masculins sont exceptionnels, car cette dermatose, transmise en dominance liée à l'X, est habituellement létale chez les hommes. Il s'agit alors le plus souvent de mutations postzygotiques résultant en un mosaïcisme. La maladie comporte également des anomalies de tous les phanères, des yeux, du système nerveux central et plus rarement des os et du cœur. La possibilité de survenue de tumeurs unguéales kératosiques douloureuses après la puberté doit être connue des dermatologues, car l'aspect histopathologique peut mimer un carcinome spinocellulaire, alors que le comportement biologique est bénin<sup>[1]</sup>.

Il faut savoir reconnaître les lésions pigmentées qui prennent cette disposition particulière, en « S » incurvé sur les membres, en « V » sur le tronc et avec des trajets plus tourbillonnants sur le cou et la face. Elles suivent les lignes de migration embryonnaires de Blaschko (d'après le nom du dermatologue allemand qui les a pour la première fois décrites)<sup>[14]</sup>. On pense aujourd'hui que ces troubles pigmentaires selon les lignes de Blaschko reflètent un mosaïcisme génétique et qu'ils en sont le marqueur cutané<sup>[39]</sup>. Les bandes pigmentées peuvent être fines, comme au cours de l'incontinentia pigmenti (cf supra) ou épaisses comme au cours du syndrome de McCune-Albright. Les autres maladies qui comportent des troubles pigmentaires selon les lignes de Blaschko sont illustrées dans le tableau III<sup>[14, 62, 98]</sup>. Happle<sup>[31]</sup> distingue encore trois autres aspects cliniques qui refléteraient un mosaïcisme cutané :

- le motif à damier (*checkerboard pattern*) : il se caractérise par des bandes hyperpigmentées successives, de part et d'autre de la ligne médiane ;

- le type « phylloïde » : l'arrangement des troubles pigmentaires évoque un ornement floral ou un tableau du Jugendstil. Il existe une séparation médiane dorsoventrale ;

- le type en plaque étendue (*patchy pattern*) : il s'agit d'une volumineuse lésion pigmentée, sans séparation médiane, comme au cours des nævus congénitaux géants ou au cours de la mélanose neurocutanée.

Le syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn comporte également une hypermélaninose dermique. Ce syndrome associe une hypermélanose réticulée prédominante à l'abdomen et dans les régions périorbitaire et périorale, une kératodermie palmoplantaire, des troubles de la thermorégulation et des anomalies dentaires<sup>[47]</sup>. Les troubles pigmentaires débutent en général vers l'âge de 2 ans et s'atténuent après la puberté. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante.

D'autres maladies sont caractérisées cliniquement par une hyperpigmentation réticulée (*tableau III*). Le syndrome de Zinsser-Engman-Cole (ou dyskératose congénitale) associe une hyperpigmentation réticulée, souvent poikilodermique, des dystrophies unguéales, des troubles oculaires (ectropion, cataracte, obstruction lacrymale), une leucoplasie de la muqueuse buccale, une dysphagie, un dysfonctionnement médullaire et une prédisposition aux cancers<sup>[79]</sup>. Les troubles pigmentaires de la dyskératose congénitale débutent dans les 10 premières années de la vie et prédominent sur la nuque, la partie haute du tronc et la partie proximale des membres supérieurs. Histologiquement, la maladie se caractérise par de nombreux mélanophages dans le derme papillaire, dont la présence pourrait résulter d'une dermite de l'interface avec agression et dégénérescence vacuolaire de la membrane basale<sup>[79]</sup>. Il s'agit le plus souvent d'une maladie récessive liée à l'X, et de fait la plupart des cas observés survenaient chez l'homme. Néanmoins, quelques cas féminins ont été rapportés.

La dermopathie pigmentaire réticulée se caractérise par une hyperpigmentation réticulée du tronc et une alopecie non cicatricielle du cuir chevelu, des sourcils et des régions axillaires ainsi qu'une onychodystrophie avec formation de pterygium<sup>[17]</sup>. La maladie de Dowling-Degos, de transmission autosomique dominante, se caractérise par une hyperpigmentation réticulée qui prédomine aux plis, des lésions à type de comédons et des cicatrices



acnéiformes péri-orales<sup>[9]</sup>. Une hyperpigmentation réticulée des plis axillaires est également classiquement présente au cours du syndrome de Weary-Kindler<sup>[44]</sup>. L'acropigmentation de Kitamura pourrait ne représenter qu'une variante de la maladie de Dowling-Degos ou alors être une maladie autonome<sup>[66]</sup>. Elle est plus fréquente chez les Japonais et se caractérise par des macules pigmentées atrophiques, prenant une disposition réticulaire sur le dos des mains et des pieds. Le syndrome de Mendes da Costa est rare et a été décrit chez une famille hollandaise<sup>[21]</sup>. Il touche les garçons qui développent des bulles tendues, distribuées de manière irrégulière sur le tronc et les membres, vers l'âge de 3 mois à 2 ans. Peu de temps après l'apparition des bulles, apparaissent une alopécie et une pigmentation réticulée avec une atrophie maculeuse de la face et des membres. Quelques observations d'hyperpigmentations réticulées métamériques ont été rapportées<sup>[45]</sup>. Les dyschromies, qu'elles soient universelles, symétriques ou segmentaires, sont en fait des leucomélanodermies puisqu'elles associent une hyper- et une hypopigmentation réticulées<sup>[92]</sup>. La papillomatose confluyente et réticulée de Gougerot et Carteaud se caractérise par des verrucosités de la nuque et du tronc ayant tendance à s'étendre et à confluer de manière réticulée. La cause de la maladie est inconnue, certains auteurs ayant voulu incriminer *Malassezia furfur* comme agent étiologique. Plusieurs cas de guérison ont été rapportés après traitement par tétracyclines<sup>[3]</sup>.

### HYPERMÉLANOSES MÉTABOLIQUES

Une hyperpigmentation cutanée est fréquente au cours des hémochromatoses<sup>[22]</sup>. La peau a une couleur brune avec un reflet métallique grisâtre caractéristique, presque noir, ce qui lui confère un aspect sale, mal lavé. L'accentuation de la pigmentation cutanée débute et prédomine aux zones exposées et dans les plis. Ces troubles de la pigmentation s'observent aussi bien au cours des hémochromatoses primaires que secondaires. Sur le plan histologique coexistent une hémossidérose et une hypermélanose. Le taux sérique de ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine sont très élevés et le diagnostic peut être confirmé par une recherche d'une mutation du gène de l'hémochromatose et/ou une biopsie hépatique.

Une hyperpigmentation des membres inférieurs a été rapportée au cours de la maladie de Wilson<sup>[53]</sup>. Une hyperpigmentation prédominante à la face, ressemblant au chloasma (cf infra), peut se voir au cours de la maladie de Gaucher (déficit en bêtaglucosidase). Une atteinte des muqueuses buccales et conjonctivales est possible. Il s'y associe d'autres signes dermatologiques comme une hyperpigmentation symétrique des membres inférieurs, à bordure inférieure nette et à bordure supérieure irrégulière, des pétéchies cutanéomuqueuses et des télangiectasies de la partie supérieure du tronc et du visage<sup>[33]</sup>. Une hyperpigmentation diffuse prédominante à la face a également été rapportée au cours de la maladie de Niemann-Pick<sup>[58]</sup>. Une hyperpigmentation de la face et des membres supérieurs, non liée à une photosensibilité, a été rapportée au cours d'une lipoprotéinose<sup>[63]</sup>.

Les porphyries, cutanée tardive, variegata et congénitale érythropoïétique, peuvent donner lieu à une hyperpigmentation qui prédomine aux zones découvertes. La porphyrie cutanée tardive du sujet infecté par le VIH peut se manifester exclusivement par une pigmentation prédominante aux zones exposées, sans autre signe de porphyrie<sup>[68]</sup> (fig 6).

L'amylose maculeuse se manifeste habituellement par une macule prurigineuse siégeant souvent à la partie haute du dos. Cette lésion est pigmentée, tout comme la notalgie parasthésique qui en représente le principal diagnostic différentiel dans cette topographie. L'amylose maculeuse peut être généralisée et se manifester par une hyperpigmentation diffuse<sup>[94]</sup>.

La cirrhose du foie, et en particulier la cirrhose biliaire primitive, peut se compliquer d'une mélanodermie diffuse dont les causes sont multiples<sup>[61]</sup>.

Enfin, une mélanodermie diffuse, grisâtre, qui prédomine aux régions découvertes et respecte les muqueuses peut se voir au cours des insuffisances rénales évoluées<sup>[82]</sup>.



**6** Hyperpigmentation prédominante aux zones photoexposées au cours d'une porphyrie cutanée tardive chez un sujet co-infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C.

### HYPERMÉLANOSES ENDOCRINIENNES

La maladie d'Addison peut donner lieu à une mélanodermie diffuse qui prédomine aux zones habituellement pigmentées, aux zones soumises à des frottements ou des traumatismes répétés et dans les plis palmoplantaires. Une atteinte de toutes les muqueuses est possible et la présence de taches ardoisées dans la cavité buccale est un signe classique de la maladie<sup>[26]</sup>. Il s'agit d'une hypermélanose par hyperfonctionnement des mélanocytes, probablement sous l'effet des taux élevés d'ACTH et/ou de MSH. Le nombre de mélanocytes est normal. Une incontinence pigmentaire est souvent présente. Les malades porteurs de tumeurs qui sécrètent de manière ectopique de l'ACTH ou du MSH ont des tableaux cliniques semblables (carcinomes bronchiques, ovariens)<sup>[55]</sup>. Il en est de même chez les sujets qui reçoivent ces hormones à des fins thérapeutiques.

Des hypermélanoses de type addisonien ont été décrites au cours du syndrome de Cushing, du syndrome de Nelson (adénome hypophysaire après surrénalectomie bilatérale)<sup>[49]</sup>, de l'acromégalie, du phéochromocytome, du syndrome carcinoïde et de l'hyperthyroïdie. Dans cette dernière maladie, on a également rapporté des hyperpigmentations péri-orbitaires (signe de Jellinek) et à type de chloasma. Une hyperpigmentation des organes génitaux a été rapportée dans l'hyperplasie congénitale des surrénales<sup>[31]</sup>.

Le mélasma ou chloasma, encore appelé « masque de grossesse », se voit également au cours des traitements aux œstrogènes et aux progestatifs (contraception, cancer de la prostate)<sup>[73]</sup>. Il s'agit d'une hyperpigmentation pas tout à fait symétrique du visage, qui touche le front en respectant la lisière du cuir chevelu. La pigmentation est inhomogène (brun clair ou foncé), parfois diffuse, parfois sous forme de plusieurs macules bien limitées dont la surface peut être normale ou un peu squameuse. La pigmentation est nettement accentuée par l'exposition solaire. Pendant la grossesse, l'hyperpigmentation apparaît également aux aréoles mammaires, aux cicatrices, sur la ligne blanche abdominale et sur les muqueuses génitales. Il s'agit d'une hypermélaninose épidermique sous l'effet d'une stimulation hormonale et d'une stimulation par les ultraviolets.

### HYPERMÉLANOSES CARENTIELLES<sup>[67]</sup>

De nombreux états de carence alimentaire, sélective ou globale, peuvent être responsables de troubles pigmentaires. Ce diagnostic doit toujours être évoqué chez les personnes âgées et/ou dénutries. La pellagre (déficit en vitamine PP) et les syndromes pellagroïdes peuvent donner lieu à une pigmentation qui prédomine aux zones photoexposées ou parfois à un tableau pseudoaddisonien. La carence en folates et/ou en vitamine B<sub>12</sub> peut s'accompagner d'une hypermélanose diffuse ou localisée au dos des mains et des doigts et sur les ongles (mélanonychie diffuse ou striée)<sup>[76]</sup>. La carence en vitamine C (scorbut) peut également s'accompagner d'une hyperpigmentation diffuse, pseudoaddisonienne, à côté du classique purpura périfolliculaire. L'avitaminose A s'accompagne de papules folliculaires kératosiques et pigmentées et d'une pigmentation

conjonctivale. Le kwashiorkor (déficit nutritionnel protidique) s'accompagne d'une hyperpigmentation. Enfin, les syndromes de malabsorption comme la maladie cœliaque ou la maladie de Whipple peuvent donner lieu à une hyperpigmentation diffuse <sup>[30]</sup>.

### HYPERMÉLANOSES PAR AGENT PHYSIQUE

L'exposition répétée à la chaleur peut provoquer une pigmentation réticulée tout à fait caractéristique des zones exposées (par exemple à une couverture chauffante). Il s'agit de l'« érythème des chaufferettes » qui correspond histologiquement à une hyperpigmentation mélanique à nombre normal de mélanocytes avec une incontinence pigmentaire importante. La radiothérapie peut être responsable d'une hyperpigmentation des champs d'irradiation (différente de la radiodermite chronique qui correspond à une poikilodermie). Les ultraviolets peuvent induire deux types d'hyperpigmentation :

- un assombrissement transitoire (quelques heures) immédiat de la peau lié aux modifications chimiques de la mélanine épidermique induite par les ultraviolets longs (320-400 nm) ;
- un bronzage retardé plus durable sous l'effet des ultraviolets moyens (290-320 nm) et longs.

Les traumatismes répétés (frottement, grattage) peuvent être responsables d'une hyperpigmentation (liée surtout à une incontinence pigmentaire). Ceci explique par exemple la pigmentation observée au cours de la notalgie parasthésique, qui fait suite au grattage répété induit par le prurit.

### HYPERMÉLANOSES TOXIMÉDICAMENTEUSES ET CHIMIQUES

Il existe plusieurs médicaments qui peuvent induire une pigmentation de couleur variable lorsqu'ils sont utilisés par voie topique ou par voie générale. Les mécanismes par lesquels ces médicaments sont responsables d'une pigmentation cutanée ne sont pas toujours connus et sont souvent intriqués. Il peut s'agir de pigmentation postinflammatoire après phototoxicité par exemple, d'une action sur la synthèse d'ACTH ou de MSH, d'une modulation de la synthèse de mélanine ou de lipofuschine directement induite par le médicament ou d'un dépôt dermique du médicament,... Ainsi, les aspects histopathologiques sont également variables : hypermélaninose, incontinence pigmentaire, dépôt d'hemosidérine ou dépôt d'une substance exogène, peuvent, selon la molécule, s'observer isolément ou coexister. Selon la nature et la hauteur du dépôt du pigment, on peut ainsi observer des hyperpigmentations brunes (hydantoïnes) ou gris-bleu (antipaludéens de synthèse, minocycline). La liste des médicaments responsables d'hyperpigmentation est longue. Les plus classiques sont les pigmentsations gris-bleu localisées ou généralisées à la minocycline, les hyperpigmentations cutanéomuqueuses aux antipaludéens de synthèse, les hyperpigmentations aux phénothiazines. Certains médicaments peuvent donner des tableaux originaux comme la bléomycine qui induit des bandes pigmentées digitiformes du tronc (pigmentation flagellée) (fig 7). Des informations sur les mécanismes et les médicaments responsables d'hyperpigmentations peuvent être trouvées dans des revues générales ou des ouvrages spécialisés <sup>[34, 56]</sup>.

L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie tout à fait caractéristique par son évolution et mérite une mention particulière. Au stade initial, c'est une macule ronde ou ovale érythémateuse ou érythématobulleuse. Dans un deuxième temps, la lésion évolue vers une pigmentation résiduelle, qui peut être considérée comme une pigmentation postinflammatoire (fig 8). Une récurrence à chaque nouvelle prise du médicament des lésions aux mêmes endroits est caractéristique <sup>[34]</sup>. La lésion peut siéger partout sur la peau et les muqueuses, préférentiellement aux extrémités et sur les organes génitaux externes. Il existe aussi une forme cutanéomuqueuse généralisée qui peut faire discuter une nécrolyse épidermique toxique. Les principaux médicaments responsables d'érythème



7 Bandes hyperpigmentées apparues après un traitement par bléomycine.



8 Macules rondes hyperpigmentées au cours d'un érythème pigmenté fixe à la phénophtaléine.

pigmenté fixe sont les barbituriques, les préparations qui contiennent de la phénolphtaléine et la tétracycline. Pour les hyperpigmentations médicamenteuses, il faut savoir évoquer les prises occultes de médicaments et les pathomimies.

Les phytophotodermatoses et la dermite en « breloque » sont des réactions phototoxiques laissant des séquelles pigmentaires après contact de la peau avec des plantes (furocoumarine) ou du parfum (5-méthoxypsoralène de l'huile de bergamote). La phytophotodermatose (d'Oppenheim) survient souvent après un contact de la peau humide (après un bain par exemple) et le végétal, ce qui facilite le contact avec la substance photosensibilisante. Après une phase initiale, érythémateuse et bulleuse, linéaire ou de configuration bizarre, reproduisant toujours le contact avec le végétal, survient une hyperpigmentation séquellaire particulièrement durable (quelques semaines à quelques mois).

La mélanose de Riehl correspond à une pigmentation brun-gris de la face, parfois squameuse, mal limitée, prédominant sur le front et les régions temporales. La dermatose peut s'étendre sur la nuque, au scalp, sur le thorax et parfois sur les mains et les avant-bras. La pigmentation résulte d'une incontinence pigmentaire. On pense



aujourd'hui qu'il s'agit d'une dermite de contact pigmentogène, les produits cosmétiques étant le plus souvent en cause.

La poikilodermie de Civatte et l'érythroïse péri-buccale pigmentaire de Brocq sont également des dermatoses faciales pour lesquelles un mécanisme phototoxique à un cosmétique est évoqué. La poikilodermie de Civatte touche surtout la femme de la cinquantaine et se manifeste par une pigmentation rouge-brun, finement réticulée, des faces latérales des joues et du cou, en respectant notamment le triangle sous-mentonnier. Dans l'érythroïse péri-buccale pigmentaire de Brocq, une pigmentation rouge-brun se développe de manière plus ou moins symétrique autour de la bouche, en respectant le pourtour direct.

L'ochronose exogène se manifeste par des macules pigmentées bleu foncé, plus ou moins confluentes, siégeant en général sur la face. Elle est due le plus souvent à l'utilisation de dépigmentant à base d'hydroquinone qui bloque localement l'acide homogénisique oxydase, ce qui entraîne une accumulation tissulaire d'acide homogénisique qui polymérise en une substance colorée [52].

Enfin, les mélanoses toxiques de causes professionnelles sont rares aujourd'hui. Elles se voyaient surtout chez les ouvriers manipulant pendant plusieurs années des dérivés du goudron, et elles étaient dues aux propriétés phototoxiques de l'anthracène ou du phénanthrène contenu dans ces produits.

### HYPERMÉLANOSES INFECTIEUSES

Certaines infections chroniques peuvent être responsables d'hyperpigmentation. Il faut insister tout particulièrement sur les pigmentations, souvent photodistribuées, qui s'observent au cours de l'infection par le VIH et qui seraient, pour certains auteurs, un reflet d'une photosensibilité viro-induite [35]. Elles ne sont en tout cas pas liées à une porphyrie cutanée tardive, fréquente chez les sujets co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C. L'infection évoluée par le VIH peut également se compliquer d'une érythrodermie pigmentée [70]. Les autres infections qui peuvent classiquement s'accompagner d'une hypermélanose sont l'endocardite, la tuberculose, le paludisme, la leishmaniose viscérale, l'amibiase, l'onchocercose, la bilharziose. Il faut également rappeler les mycoses tropicales qui peuvent provoquer des hyperpigmentations : tinea nigra, keratomycosis nigricans palmaris,... ainsi que les macules chamois, parfois foncées, du pityriasis versicolor. Enfin de nombreuses dermatoses peuvent laisser des séquelles inflammatoires après des éruptions diverses (cf infra).

### HYPERMÉLANOSES TUMORALES ET AU COURS DES HÉMOPATHIES

L'urticaire pigmentaire, qui est la forme la plus commune de la mastocytose de l'adulte, se manifeste par de nombreuses macules pigmentées brunes, un peu cuivrées. La turgescence des lésions après frottement (signe de Darier) est tout à fait caractéristique. L'acanthosis nigricans, surtout lorsqu'il est associé à un adénocarcinome, peut être pigmenté. Une hyperpigmentation peut marquer l'évolution métastatique d'un mélanome. L'analyse sémiologique peut initialement prêter à confusion dans cette situation, car l'appréciation de la couleur normale de la peau peut être difficile puisqu'il faut distinguer cette hyperpigmentation d'une hypopigmentation vitiligneuse, qui est également un marqueur d'évolution du mélanome. Nous avons déjà mentionné les hyperpigmentations pseudoaddisoniennes liées à une sécrétion ectopique d'ACTH ou de MSH par des tumeurs malignes. Certaines tumeurs cérébrales, en particulier d'encéphalique, peuvent être responsables d'une mélanodermie [2]. Les lymphomes cutanés T, et en particulier les syndromes de Sézary, peuvent évoluer vers une hyperpigmentation diffuse. Une forme de mycosis fongoïde se manifestant par des macules pigmentées à histologie spécifique a été rapportée [50]. D'autres hémopathies comme les lymphomes extracutanés, la maladie de Hodgkin ou la leucémie lymphoïde chronique peuvent s'accompagner d'hypermélanose [42]. Les paraprotéïnémies peuvent être responsables d'hyperpigmentation.



9 *Linea fusca.*

Ainsi, une hyperpigmentation est un signe classique au cours du POEMS syndrome (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, protéine Monoclonale, anomalies cutanées [Skin changes]) [83]. Une hyperpigmentation survenant au cours d'un sclérodème de l'adulte avec paraprotéïnémie a également été rapportée [59]. Nous mentionnerons également ici les épisodes d'hyperpigmentation pseudoaddisonienne récurrents que nous avons observés chez une malade au moment des poussées de son syndrome de Gleich. Le syndrome de Gleich est une variante du syndrome hyperéosinophilique, dont l'hyperéosinophilie évolue par poussée et s'accompagne d'un syndrome œdémateux majeur et d'une urticaire profonde. Entre les poussées, tout est normal.

### HYPERMÉLANOSES D'ORIGINE NEUROLOGIQUE

Plusieurs maladies du système nerveux central et en particulier celles qui touchent le diencephale peuvent être responsables d'une hypermélanose. En dehors des tumeurs, les plus classiques sont la maladie de Schilder, l'adrénoleucodystrophie, la maladie de Parkinson postencéphalitique, la maladie de Wilson et les schizophrénies [24]. La linea fusca (de Haxthausen) correspond à une pigmentation linéaire arciforme du front, de coloration café au lait, qui s'étend d'une tempe à l'autre, en restant à distance de la lisière du cuir chevelu (fig 9). Il peut exister en même temps des macules pigmentées sur la région intersourcilière et sur les joues. Elle survient presque toujours chez des sujets comitiaux ou ayant présenté une encéphalite.

### HYPERMÉLANOSES AU COURS DES MALADIES SYSTÉMIQUES

Certaines maladies systémiques peuvent se compliquer d'une hypermélanose au cours de leur évolution, bien que cela soit exceptionnel : polyarthrite rhumatoïde [43], maladie de Still, asthme [57], lupus érythémateux [8], dermatomyosite et sclérodermie,... L'hyperpigmentation tout à fait particulière en « confetti » de la sclérodermie systémique et des morphées mérite une mention particulière, car il s'agit d'une manifestation assez fréquente au cours de ces affections. On a même rapporté des sclérodermies systémiques « sans sclérose » associant des télangiectasies faciales, une sclérose du frein de la langue, une atteinte pulmonaire, la présence d'anticorps antinucléaires et une hyperpigmentation [46].

### HYPERMÉLANOSES POSTINFLAMMATOIRES

Dans ce cas, les macules pigmentées ont été précédées par d'autres lésions et il ne s'agit que de séquelles pigmentaires de dermatoses variées. Parfois, la lésion prend d'emblée un aspect pigmenté, mais cela est exceptionnel (exemple : lichen pigmentaire). Histologiquement, il s'agit presque toujours d'une incontinence pigmentaire. La liste des dermatoses qui peuvent laisser des séquelles pigmentaires est longue (tableau VIII), les plus fréquentes étant certaines dermatoses inflammatoires de l'interface



Tableau VIII. – Principales maladies responsables d’une hyperpigmentation postinflammatoire (d’après Ruiz-Maldonado et Orozco-Covarrubias [78]).

Infections	Impétigo Tréponématose endémique Varicelle Herpès Pityriasis versicolor Onchocercose
Origine immunoallergique	Piqûre d’insecte Prurigo Dermatite atopique Lupus érythémateux Sclérodermie Dermatomyosite Réaction du greffon contre l’hôte Vasculite Sarcoïdose Phytophotodermatose Dermatite herpétiforme
Dermatoses érythématosquameuses	Psoriasis Lichen
Toxidermies	(réaction phototoxique, érythème pigmenté fixe, syndrome de Stevens-Johnson,...)
De contact	(mélanose de Riehl, ochronose exogène,...)
Agents physiques	Traumatismes Brûlures Friction Radiothérapie Dermaabrasion (chimique, mécanique) Cryothérapie
Divers	Acné Mycosis fongoïde Pigmentation éruptive idiopathique Erythema dyschromicum perstans

dermoépidermique (lichen, lupus érythémateux) et infectieuses ou parasitaires. On peut y classer la dermatose cendrée de Ramirez (ou erythema dyschromicum perstans), que certains auteurs rapprochent du lichen pigmentaire [13]. La maladie se caractérise par des macules grises, dont la bordure est parfois rouge et papuleuse. Les lésions ont tendance à confluer sur le tronc, les membres et la face. La pigmentation résulte d’une hypermélaninose épidermique et d’une incontinence pigmentaire. L’aspect histologique de la bordure active de la lésion est lichénoïde, avec notamment un infiltrat lymphocytaire et une dégénérescence vacuolaire de la membrane basale. La maladie est beaucoup plus fréquente en Amérique du Sud.

La pigmentation éruptive idiopathique (ou mélanodermie maculeuse éruptive acquise) est une affection qui atteint l’enfant ou l’adolescent et qui est caractérisée par des macules pigmentées, souvent ovalaires, du cou, du tronc et des membres. Le début peut être d’emblée pigmentaire ou faire suite à d’autres lésions, érythémateuses, papuleuses, voire achromiques. L’évolution se fait vers une régression spontanée lente. L’histologie est non spécifique puisqu’il existe une hypermélaninose épidermique et/ou une incontinence pigmentaire. On doit classer cette dermatose parmi les mélanodermies postinflammatoires et, pour certains auteurs, elle serait proche du lichen pigmentaire [36].

Les séquelles pigmentaires des dermatoses inflammatoires surviennent préférentiellement chez les sujets à forte pigmentation. Il existerait une susceptibilité génétiquement déterminée qui détermine la réponse chromatique individuelle (hypo- ou hyperpigmentation) de la peau à une agression ou une maladie [78].



10 Pigmentation cutanée résultant d’une hémochromatose et d’une hypermélanose au cours d’une dermatite purpurique et pigmentaire généralisée, respectant partiellement les plis.

### Hyperpigmentation d’origine hématique

On peut les reconnaître par leur teinte ocre ou rougeâtre caractéristique. Cependant, elles peuvent initialement parfois avoir une teinte rouge sombre (purpurique) ou jaune-vert (ecchymotique). Elles peuvent même avoir un aspect bleu foncé ou noir sur les régions palmoplantaires et les ongles. Histologiquement, elles sont caractérisées par la présence d’hémossidérine qui peut être démontrée en utilisant une coloration de Perls. En cas d’hémossidérose, une hypermélanose qui contribue à l’hyperpigmentation est presque toujours associée (fig 10). Les principales dermatoses dont le caractère pigmenté résulte de dépôt d’hémossidérine sont illustrées dans le tableau I.

### Hyperpigmentation par hypercaroténémie

L’hypercaroténémie provoque une couleur jaune-orangé de la peau (xanthodermie) qui prédomine toujours sur les paumes et les plantes. L’atteinte palmoplantaire peut d’ailleurs être isolée au cours des formes localisées (fig 11). Les muqueuses sont toujours respectées. Le diagnostic différentiel de l’hypercaroténémie est représenté par les xanthomes plans palmoplantaires et certaines kératodermies palmoplantaires. La cause la plus fréquente est une consommation excessive d’aliments riches en caroténoïdes (carottes, épinards,...), en lycopènes (isomère du carotène contenu dans les tomates par exemple) ou en riboflavine (vitamine). Les autres causes sont les hyperlipidémies, car les lipides sériques peuvent se lier aux carotènes (diabète, hyperthyroïdie, syndrome néphrotique,...), les paraprotéinémies (les immunoglobulines pourraient se lier à la riboflavine), des anomalies congénitales du métabolisme du bêta-carotène [84].

### Dyschromie

#### PAR SURCHARGE PIGMENTAIRE ENDOGÈNE

L’ictère cutanéomuqueux est facilement reconnu. Le syndrome du « bébé bronzé » survient chez les nouveau-nés traités par photothérapie pour ictère néonatal. La peau, ainsi que le sérum et



11 Caroténodermie.



12 Pigmentation à l'amiodarone.

les urines du nouveau-né, ont une teinte gris-brun, bronzée [6]. La nature et l'origine exactes du pigment ne sont pas connues. L'alcaptonurie est une maladie génétique rare, liée à un dysfonctionnement enzymatique de l'acide homogénisique oxydase, qui conduit à l'accumulation et à l'excrétion urinaire d'acide homogénisique [38]. Ceci provoque deux manifestations cliniques : une arthrite dégénérative et des dépôts d'un pigment sombre dans le tissu conjonctif (ochronose), en particulier dans les cartilages. Sur la peau, l'ochronose se manifeste par des macules pigmentées bleutées des oreilles, du visage, des doigts, des aisselles, des régions génitales et plantaires. La chromidrose consiste en une sécrétion de sueur colorée qui pigmente la peau dans les régions apocrines (axillaires, génitales, mamelonnaires). La teinte de la coloration varie du jaune au bleu-noir.

#### PAR SURCHARGE PIGMENTAIRE EXOGÈNE

Elles résultent de la pénétration transcutanée accidentelle ou volontaire (tatouage, injection sous-cutanée ou intramusculaire) de substances non résorbables ou alors de l'absorption ou l'intoxication par voie systémique de certains métaux ou médicaments.

Lorsqu'il s'agit de tatouages accidentels (fréquent chez les mineurs de fond) ou volontaires, le diagnostic est en général facile. Les injections intramusculaires de sels de fer méritent ici une mention toute particulière car elles produisent régulièrement un tatouage brun-rouge à noir au site d'injection et cette voie d'administration devrait être définitivement proscrite [74]. L'argyrie consiste en une hyperpigmentation diffuse de la peau, tout à fait particulière par son teint gris ardoisé à reflets métalliques. Elle prédomine dans les zones découvertes et peut toucher les ongles, les muqueuses buccales, rhinopharyngées et oculaires. La pigmentation peut aussi toucher les viscères (foie, rate, reins, tube digestif). La pigmentation est indélébile car aucun traitement ne permet de mobiliser l'argent déposé. L'argyrie, exceptionnelle aujourd'hui, est due à une absorption prolongée d'argent et touche de fait préférentiellement certaines professions comme les imprimeurs, les photographes ou les bijoutiers. La chrysocyanose résulte d'un dépôt d'or dans le derme et confère à la peau une coloration bleu violacé « mauve cendré », prédominante aux zones découvertes. La muqueuse oculaire peut être atteinte, la muqueuse buccale est le plus souvent respectée. La surcharge aurique est également définitive et elle peut aussi se localiser dans différents viscères. La chrysocyanose est principalement liée à l'utilisation thérapeutique des sels d'or. La pigmentation bismuthique, de couleur gris-bleu, touche la peau et les muqueuses (buccale, vulvaire, oculaire). L'hydrargyrie est liée à l'utilisation de certaines préparations contenant du mercure. Elle confère un teint gris-brun à la peau, aux endroits où les préparations

ont été appliquées. Histologiquement, on note un dépôt dermique du pigment, mais aussi une hypermélanose épidermique et une incontinence pigmentaire. L'utilisation prolongée d'amiodarone à posologie élevée induit une hyperpigmentation diffuse, de coloration violacée, prédominant sur les zones découvertes et s'accompagnant d'une photosensibilité (fig 12). Il peut s'y associer des dépôts cornéens. Après arrêt du traitement, la pigmentation disparaît lentement. Les études histologiques ont pu démontrer l'accumulation de pigments de lipofuschine dans les macrophages dermiques. La prise de clofazimine induit régulièrement une pigmentation rouge-orangé, secondairement brun foncé.

#### Traitement des hyperpigmentations

Le traitement des hyperpigmentations doit être celui de leur cause à chaque fois que cela est possible. Les hypermélanoses diffuses ont une cause médicale qui est souvent accessible à un traitement (exemple : supplémentation hormonale) qui entraîne aussi la disparition du trouble pigmentaire. Il n'existe pas de traitement satisfaisant des hémossidéroses. Les caroténodermies sont le plus souvent d'origine alimentaire ou iatrogène et régressent progressivement après arrêt de l'excès d'apport. Ce sont surtout les dyschromies des zones visibles, notamment du visage, qui entraînent des demandes de traitement. Dans ce cas, il faut supprimer la cause, si cela est possible, ainsi que tous les facteurs potentiellement aggravants : produits photosensibilisants (parfums), exposition solaire et substances irritantes qui peuvent entraîner une mélanodermie postinflammatoire, surtout chez les sujets à peau foncée. Les hyperpigmentations le plus fréquemment rencontrées sont soit des chloasmas, soit des hyperpigmentations postinflammatoires.

Parmi les nombreuses substances dépigmentantes, les substances phénoliques comme l'hydroquinone ainsi que les acides dicarboxyliques comme l'acide azélaïque, sont les plus utilisés [37]. L'utilisation des dermocorticoïdes dans cette indication devrait être définitivement proscrite en raison des effets secondaires potentiels (atrophie télangiectasique et rubéose stéroïdienne sur le visage). L'hydroquinone est un agent dépigmentant ancien dont le mode d'action est encore discuté ; elle est active sur le chloasma et les éphélides. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 2 à 5 %. Le produit doit être utilisé matin et soir pendant au moins 3 mois. L'hydroquinone à 5 % est souvent utilisée en préparation magistrale avec de la vitamine A acide à 0,1 % et de la dexaméthasone à 0,1 % dans la préparation proposée par Kligman [87]. L'excipient est soit un onguent hydrophile, soit une solution contenant à parts égales de l'éthanol et du propylène glycol. La préparation doit être fraîche, jamais supérieure à 30 jours, et appliquée deux fois par jour. De nombreuses variantes de cette formule ont été publiées [37]. Un traitement d'entretien est nécessaire pour éviter la repigmentation. Son dérivé, le monobenzyléther d'hydroquinone, d'action

extrêmement puissante, est susceptible d'entraîner des dépigmentations de type vitiligineuses qui peuvent même survenir à distance des sites d'application du produit et qui peuvent continuer à s'étendre à l'arrêt du traitement. De ce fait, l'utilisation de ce produit est à proscrire formellement pour le traitement des hyperpigmentations, sauf pour le traitement des zones résiduelles de peau saine chez les patients atteints de vitiligo étendu.

L'acide azélaïque, formulé en crème à 20 %, a été proposé pour traiter différents troubles pigmentaires et a permis d'obtenir des résultats encourageants dans le traitement du chloasma et de la mélanose de Dubreuilh [37]. C'est surtout l'acide rétinolique qui a montré une certaine efficacité dans le traitement des lentigos séniles et des hyperpigmentations postinflammatoires, dans des études méthodologiquement satisfaisantes [18, 71]. L'acide rétinolique peut aussi être utilisé pour le traitement du chloasma. Les lasers sont également utilisés pour le traitement des hyperpigmentations. Il est difficile d'évaluer leur efficacité, car la plupart des études publiées

sont ouvertes et l'évaluation d'un trouble pigmentaire n'est pas facile. Les lasers les plus employés dans cette indication sont le laser à colorant pulsé et les lasers déclenchés (laser rubis, laser Alexandrite, laser Yag). Ces lasers peuvent, en théorie, atteindre les granules de mélanine jusqu'au niveau du derme moyen, comme en témoigne d'ailleurs leur efficacité dans les nævus d'Ota [95]. Bien que les réelles indications des lasers ne soient pas encore définies, on peut estimer que les lentigos et le nævus d'Ota sont de bonnes indications, alors que les résultats sont plus inconstants dans le traitement du nævus de Becker, du nævus spilus, des TCL et des hyperpigmentations postinflammatoires [32, 60]. Le taux de réussite, la fréquence des récurrences et les potentiels effets secondaires au long cours des lasers ne sont pas encore connus. La cryothérapie par l'azote liquide donne des résultats inconstants dans le traitement des lentigos séniles avec un risque de séquelles hyper- ou hypopigmentées. Les peelings peuvent donner des résultats satisfaisants, mais ils sont à proscrire chez les sujets à peau foncée en raison du risque d'hyperpigmentation postinflammatoire.

## Références

- [1] Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S et al. Late, painful, subungual hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1995 ; 12 : 340-342
- [2] Andreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumors of the brain. *Br J Dermatol* 1975 ; 92 : 675-678
- [3] Angeli-Besson C, Koeppl MC, Jacquet P et al. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud) treated with tetracyclines. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 567-569
- [4] Arbiser JL. Genetic immunodeficiencies : cutaneous manifestations and recent progress. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 82-89
- [5] Arnsmeier SL, Paller AS. Pigmentary anomalies in the multiple lentiginos syndrome: is it distinct from LEOPARD syndrome ? *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 100-104
- [6] Ashley JR, Littler CM, Burgdorf WH, Brann BS. Bronze baby syndrome: report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 325-328
- [7] Atherton DJ, Pitcher DW, Wells RS et al. A syndrome of various pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 421-429
- [8] Baird JS, Johnson JL, Elliott-Mills D, Opas LM. Systemic lupus erythematosus with acanthosis nigricans, hyperpigmentation, and insulin receptor antibody. *Lupus* 1997 ; 6 : 275-278
- [9] Balus L, Fazio M, Amantea A et al. Maladie de Dowling-Degos et maladie de Verneuil. *Ann Dermatol Venerol* 1993 ; 120 : 705-708
- [10] Bandler M. Haemangiomas of the small intestine associated with mucocutaneous pigmentation. *Gastroenterology* 1960 ; 38 : 641-645
- [11] Barnhill RL, Fitzpatrick TB, Fandrey K, Kenet RO, Mihm MC Jr, Sober AJ. Color atlas and synopsis of pigmented lesions. New York : McGraw-Hill, 1995 : 1-255
- [12] Becker SW, Reuter MJ. A familial pigmentary anomaly. *Arch Dermatol Syphilol* 1939 ; 40 : 987-998
- [13] Berger RS, Hayes JJ, Dixon SG. Erythema dyschromicum perstans and lichen planus: are they related? *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 438-442
- [14] Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 157-190
- [15] Bothwell JE. Pigmented skin lesions in tyrosinase-positive oculocutaneous albinos: a study in black South Africans. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 831-836
- [16] Bruckner-Tuderman L, Vogel A, Ruegger S, Odermatt B, Tönz O, Schnyder UW. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 425-432
- [17] Bu TS, Kim YK, Wang KU. A case of dermatopathia pigmentosa reticularis. *J Dermatol* 1997 ; 24 : 266-269
- [18] Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1438-1443
- [19] Cantù JM, Sanchez-Corona J, Fragoso R et al. A «new» autosomal dominant genodermatosis characterized by hyperpigmented spots and palmoplantar hyperkeratosis. *Clin Genet* 1978 ; 14 : 165-168
- [20] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985 ; 64 : 270-283
- [21] Carol WL, Kooij R. Typus maculatus der bullösen hereditären dystrophie. *Acta Derm Venereol* 1937 ; 18 : 265
- [22] Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M et al. Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis: study of 100 cases. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 161-165
- [23] Clark Lambert W. Genetic diseases associated with DNA and chromosomal instability. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 85-108
- [24] Crum BA, Carter JL. 26-year-old man with hyperpigmentation of skin and lower extremity spasticity. *Mayo Clin Proc* 1997 ; 72 : 479-482
- [25] Daniel ES, Ludwig S, Lewin KJ et al. The Cronkhite-Canada syndrome. *Medicine* 1982 ; 61 : 293-309
- [26] Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J* 1963 ; 2 : 887-891
- [27] Dvir M, Beer S, Aladjem M et al. Heredofamilial syndrome of mesodermal hamartomas, macrocephaly and pseudopapilledema. *Pediatrics* 1988 ; 81 : 287-290
- [28] Elder D, Elenitsas R. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In : Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr eds. *Lever's histopathology of the skin*. Philadelphia : Lippincott Raven Publishers, 1997 : 625-684
- [29] Esterly NB, Weissbluth M, Caro WA. Mongolian spots and GM1 gangliosidosis (letter). *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 320
- [30] Fantry GT, James SP. Whipple's disease. *Dig Dis* 1995 ; 13 : 108-118
- [31] Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1-20
- [32] Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. *Dermatol Clin* 1993 ; 15 : 397-407
- [33] Goldblatt J, Bighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 331-334
- [34] Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 1-18
- [35] Gregory N. Clinical manifestations of photosensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 630-633
- [36] Grosshans E, Basset A, Stoebner P, Strobel M. Diagnostic d'une mélanodermie maculeuse acquise. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1972 ; 79 : 686-692
- [37] Grosshans E, Chartier C. Thérapeutiques dépigmentantes. *Schweiz Rundschau Med* 1987 ; 76 : 1077-1081
- [38] Gutzmer R, Herbst RA, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Alkaptonuric ochronosis: report of two affected brothers. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 305-307
- [39] Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1460-1470
- [40] Happle R, Koopman RJ. Becker nevus syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 68 : 357-361
- [41] Happle R, Steijlen PM. Phacomatosis pigmentovascularis gedeutet als ein Phänomen der Zwillingsflecken. *Hautarzt* 1989 ; 40 : 721-724
- [42] Hayes TG, Rabin VR, Rosen T, Zubler MA. Hodgkin's disease presenting in the skin: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 944-947
- [43] Hofbauer LC, Diebold J, Heufelder AE. Rheumatoide Arthritis, Neutropenie und Splenomegalie: Felty-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1995 ; 120 : 1689-1694
- [44] Hovnanian A, Blanchet-Bardon C, De Prost Y et al. Poikiloderma of Theresa-Kindler: report of a case with ultrastructural study, and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 82-90
- [45] Iijima S, Naito Y, Naito S et al. Reticulate hyperpigmentation distributed in a zosteriform fashion: a new clinical type of hyperpigmentation. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 503-510
- [46] Inachi S, Mizutani H, Ando Y, Shimizu M. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma which developed after exposure to epoxy resin polymerization. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 344-346
- [47] Itin PH, Lautenschlager S, Meyer R et al. Natural history of the Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and further delineation of its clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 942-950
- [48] Kaddu S, Soyer HP, Wolf IH, Rieger E, Kerl H. Retikulare lentigo. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 181-185
- [49] Kasperlik-Zaluka AA, Walecki J, Jeske W et al. Early diagnosis of Nelson's syndrome. *J Mol Neurosci* 1996 ; 7 : 87-90
- [50] Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T. Mycosis fungoides with marked hyperpigmentation. *Dermatology* 1996 ; 192 : 360-363
- [51] Kint A, Oomen C, Geerts ML, Breuillard F. Mélanose diffuse congénitale. *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; 114 : 11-16
- [52] Lawrence N, Bligard CA, Reed R, Perret WJ. Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1207-1211
- [53] Leu ML, Strickland GT, Wang CC et al. Skin pigmentation in Wilson's disease. *JAMA* 1970 ; 211 : 1542-1543
- [54] Levene A. Disseminated dermal melanocytosis terminating in melanoma. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 197-205
- [55] Liddle GW, Givens JR, Nicholson WE et al. The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 1965 ; 25 : 1057-1061
- [56] Litt JZ, Pawlak WA. Drug eruption reference manual 1997. London : Parthenon publishing group, 1997
- [57] Loewenthal LJ, Shapiro S. Asthma melanodermica. *Arch Dermatol* 1958 ; 78 : 210-213
- [58] Mardini MK, Gergan P, Aktar M et al. Niemann-Pick disease: report of a case with skin involvement. *Am J Dis Child* 1982 ; 136 : 650-651
- [59] McFadden N, Ree K, Soyland E et al. Scleroderma adulltorum associated with a monoclonal gammopathy and generalised hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 629-632



[60] Michel S, Hohnleutner U, Baumler W, Landthaler M. Der gutgeschaltete Rubinlaser in der Dermatotherapie. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 462-470

[61] Mills PR, Skerrow CJ, MacKie RM. Melanin pigmentation of the skin in primary biliary cirrhosis. *J Cutan Pathol* 1981 ; 8 : 404-410

[62] Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevallier J, Thomas L. Bandes pigmentées atrophiques acquises suivant les lignes de Blaschko. *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; 119 : 729-736

[63] Muda AO, Paradisi M, Angelo C et al. Lipoid proteinosis: clinical, histologic, and ultrastructural investigations. *Cutis* 1995 ; 56 : 220-224

[64] Ortonne JP, Brocard E, Floret D, Perrot H, Thivolet J. Valeur diagnostique des taches café au lait (TCL). *Ann Dermatol Venerol* 1980 ; 107 : 313-327

[65] Osborne JP. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1423-1425

[66] Ostlere L, Holden CA. Dowling-Degos disease associated with Kitamura's reticulate acropigmentation. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 492-495

[67] Panizzon R. Hautsymptome bei Störungen des Vitamin- und Mineralhaushalts. *Ther Umsch* 1995 ; 52 : 257-263

[68] Pascual C, Garcia-Patos V, Bartralot R et al. Pigmentation cutanée, seule manifestation d'une porphyrie cutanée tardive chez un malade séropositif pour le VIH1. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 262-264

[69] Pernot C, Worms AM, Henry M. Les syndromes cardio-cutanés génétiques. *Nouv Presse Med* 1973 ; 2 : 2395-2400

[70] Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M et al. Érythrodermies pigmentées au cours du SIDA. Cinq cas. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 307-313

[71] Rafal ES, Griffith CE, Ditre CM et al. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamage. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 368-374

[72] Rahman SB, Bawan J. Lentigo. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 229-239

[73] Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967 ; 199 : 95-99

[74] Reyner CE. Pigmentation following the use of iron salts. *Arch Dermatol Syphilol* 1939 ; 40 : 380-381

[75] Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ et al. Mucocutaneous lentigines, cardiocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the LAMB syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 72-82

[76] Ridley CM. Pigmentation of fingertips and nails in vitamin B12 deficiency. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 105-106

[77] Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 1996 ; 75 : 171-184

[78] Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias M. Post-inflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 36-43

[79] Schnur RE, Heymann WR. Reticulate hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 72-80

[80] Sexton FM, Maize JC. Melanotic macules and melanoacanthomas of the lip. *Am J Dermatopathol* 1987 ; 9 : 438-444

[81] Shievink WI, Michels VV, Mokri B, Piepgras DG, Perry HO. Brief report: a familial syndrome of arterial dissections with lentiginosis. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 576-579

[82] Smith AG, Shuster S, Comaish JS et al. Plasma immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone and skin pigmentation in chronic renal failure. *Br Med J* 1975 ; 1 : 658-659

[83] Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ et al. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1994 ; 97 : 543-553

[84] Stack KM, Churchwell MA, Skinner R. Xanthoderma: case report and differential diagnosis. *Cutis* 1988 ; 41 : 100-102

[85] Stefanato CS, Bhawan J. Diffuse hyperpigmentation of the skin: a clinicopathologic approach to diagnosis. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 61-71

[86] Stoll C, Alembik Y, Steib JP, De Saint-Martin A. Twelve cases with hemihypertrophy. *Genet Couns* 1993 ; 4 : 119-126

[87] Tadini G, Restano L, Gonzalès-Perez R et al. Phacomatosis pigmentokeratolica. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 333-337

[88] Tay CH, Rajagopalan K, Mc Evoy-Bowe E et al. A recessive disorder with growth and mental retardation, peculiar facies, abnormal pigmentation, hepatic cirrhosis and aminoaciduria. *Acta Paediatr Scand* 1974 ; 63 : 777-782

[89] Texier L, Maleville J. La symptomatologie cutanée de l'anémie perniciosaforme de Fanconi. Rapports avec la dyskératose congénitale de Zinsser-Cole-Engman. *Ann Derm Syph* 1963 ; 90 : 563-568

[90] Thompson GW, Diehl AK. Partial unilateral lentiginosis. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 356-357

[91] Touraine A. Une neuroectodermose congenitale inédite. La lentiginose neuro-dysraphique centro-faciale et ses dysplasies associées. *Sem Hôp Paris* 1942 ; 18 : 53-59

[92] Urabe K, Hori Y. Dyschromatosis. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 81-85

[93] Veraldi S, Cavicchini S, Beneli C et al. Laugier-Hunziger syndrome: a clinical, histopathologic and ultrastructural study of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 632-636

[94] Wang CK, Lee JY. Macular amyloidosis with widespread diffuse pigmentation. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 135-138

[95] Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1745-1750

[96] Watson GA. Pulmonary stenosis, café au lait spots and dull intelligence. *Arch Dis Child* 1967 ; 42 : 303-307

[97] Westerhof W, Beemer FA, Cormane RH et al. Hereditary congenital hypopigmented and hyperpigmented macules. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 931-936

[98] Winter T, Gall H, Krone W, Sterry W. Neurofibrom mit kontrolateraler streifenformiger Hyperpigmentierung entlang der Blaschko-Linien. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 51-54

# Leucodermies

P. Bahadoran, D. Lipsker

*La leucodermie désigne une décoloration blanche de la peau. Une démarche diagnostique permettant d'aborder le sujet qui se présente avec une leucodermie est proposée avant d'étudier ses différentes causes. Nous distinguons notamment les leucodermies diffuses des formes circonscrites et les formes de révélation précoce des formes acquises plus tardivement. Dans ce chapitre seront ainsi abordés : les différentes formes d'albinisme oculocutané, les autres hypomélanoses génétiques diffuses, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le piébalisme, le syndrome de Waardenburg, le mosaïcisme pigmentaire et l'hamartome achromique, le vitiligo, les leucodermies de cause exogène, le phénomène de Sutton, les tumeurs blanches, les maladies infectieuses et inflammatoires leucodermiques ainsi que les hypopigmentations postinflammatoires, l'hypomélanose maculeuse progressive et confluyente, le pityriasis alba, l'hypomélanose idiopathique en goutte, l'hamartome anémique et les taches de Bier. Le traitement des leucodermies est détaillé, en nous focalisant sur le traitement du vitiligo.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Leucodermie ; Hypopigmentation ; Albinisme oculocutané ; Vitiligo ; Piébalisme ; Mosaïcisme pigmentaire

## Plan

■ Introduction	1
■ Démarche diagnostique	1
■ Aspects cliniques	3
Leucodermies diffuses génétiquement déterminées	3
Autres leucodermies diffuses	6
Leucodermies circonscrites génétiquement déterminées	7
Leucodermies circonscrites acquises	8
■ Traitement	14

- une tension exercée sur l'épiderme (par une paroi de kyste par exemple) ;
- une sclérose cutanée ou une hyalinisation des faisceaux de collagène, comme dans la morphee ou le lichen scléreux ;
- un infarctus cutané comme dans l'atrophie blanche ou la maladie de Degos ;
- une kératose comme dans les verrues ou les molluscum contagiosum.

## ■ Introduction

Une leucodermie est un éclaircissement localisé ou diffus de la peau, d'autant plus facile à voir que la peau est plus pigmentée. Les éléments qui interviennent dans la couleur normale de la peau saine sont abordés dans d'autres chapitres de cet ouvrage. [1, 2] Une leucodermie peut être la conséquence :

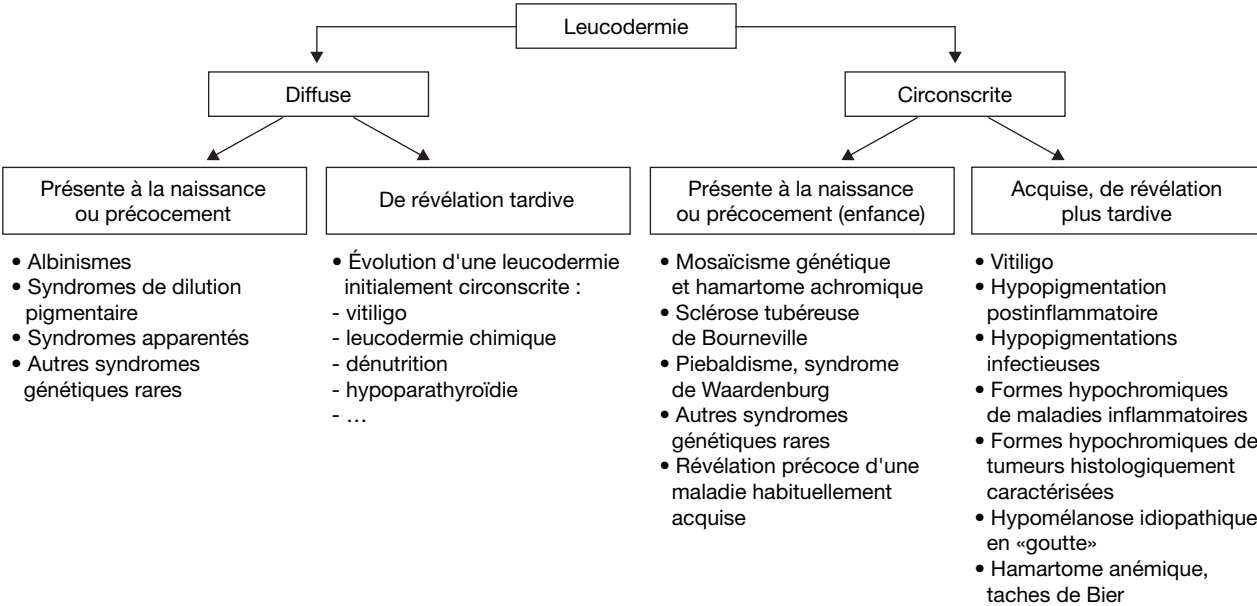
- d'un manque de pigment mélanique, qui peut résulter :
  - d'une diminution en nombre des mélanocytes ou de leur disparition complète (hypomélanose mélanocytopenique) ;
  - d'un défaut de synthèse ou de transfert de la mélanine (hypomélanose mélanopénique) ;
- d'une vasoconstriction localisée : il s'agit alors d'une pâleur ;
- de mécanismes divers, non proprement liés à un trouble pigmentaire et constituant le diagnostic différentiel des entités habituellement abordées dans les ouvrages de dermatologie dans le chapitre Hypopigmentation :
  - un dépôt de substance blanche (calcification cutanée par exemple) ;

## ■ Démarche diagnostique

L'identification d'une zone hypopigmentée est aisée lorsqu'elle est circonscrite chez un individu de phototype pas trop clair. L'importance de la diminution de pigmentation s'apprécie par comparaison à la peau saine environnante dans le cas d'une atteinte localisée et par comparaison à la couleur de la peau des parents, dans le cas d'une atteinte de tout le tégument. Parfois, lorsque les lésions sont étendues, il est difficile de savoir si le trouble pigmentaire est une hyper- ou une hypopigmentation. L'interrogatoire, l'effet du bronzage, l'inspection des zones naturellement peu pigmentées (face interne des bras, fesses, etc.) peuvent alors aider. Ailleurs, au contraire, les lésions peuvent être très discrètes. L'examen en lumière de Wood facilite alors l'identification des leucodermies de cause mélanique en accentuant le contraste avec la peau normalement pigmentée.

Le caractère diffus ou circonscrit ainsi que l'âge d'apparition des lésions sont les premiers éléments du diagnostic d'une leucodermie (Fig. 1). [3-5] Il est ainsi commode de distinguer les leucodermies diffuses, touchant l'ensemble du tégument et des phanères et correspondant essentiellement aux différents types

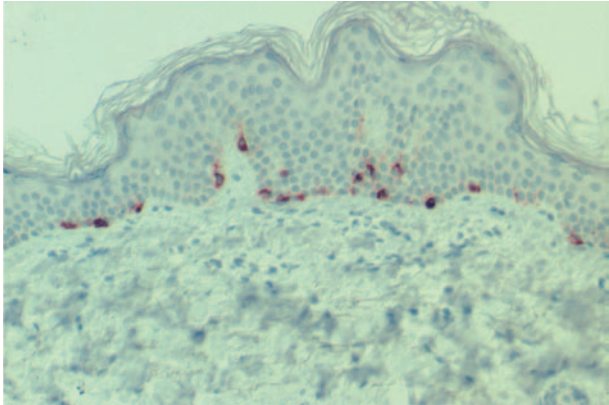




**Figure 1.** Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une leucodermie selon le caractère diffus ou localisé de la lésion et l'âge d'apparition.

**Tableau 1.**  
Diagnostic différentiel d'une leucodermie blaschkolinéaire.

Hypomélanoïse d'Ito, hamartome achromique et autre manifestation d'un mosaïcisme pigmentaire
Incontinentia pigmenti au stade hypopigmenté
Lichen striatus achromique et séquelles postinflammatoires du lichen striatus
Vitiligo (forme blaschkolinéaire)
Hypoplasie dermique en aire
Femme porteuse de la maladie de Menkes
Associée à certains hamartomes blaschkolinéaires : hamartome épidermique, hamartome comédonien, hamartome basaloïde folliculaire...



**Tableau 2.**  
Diagnostic différentiel d'une leucodermie en gouttes.

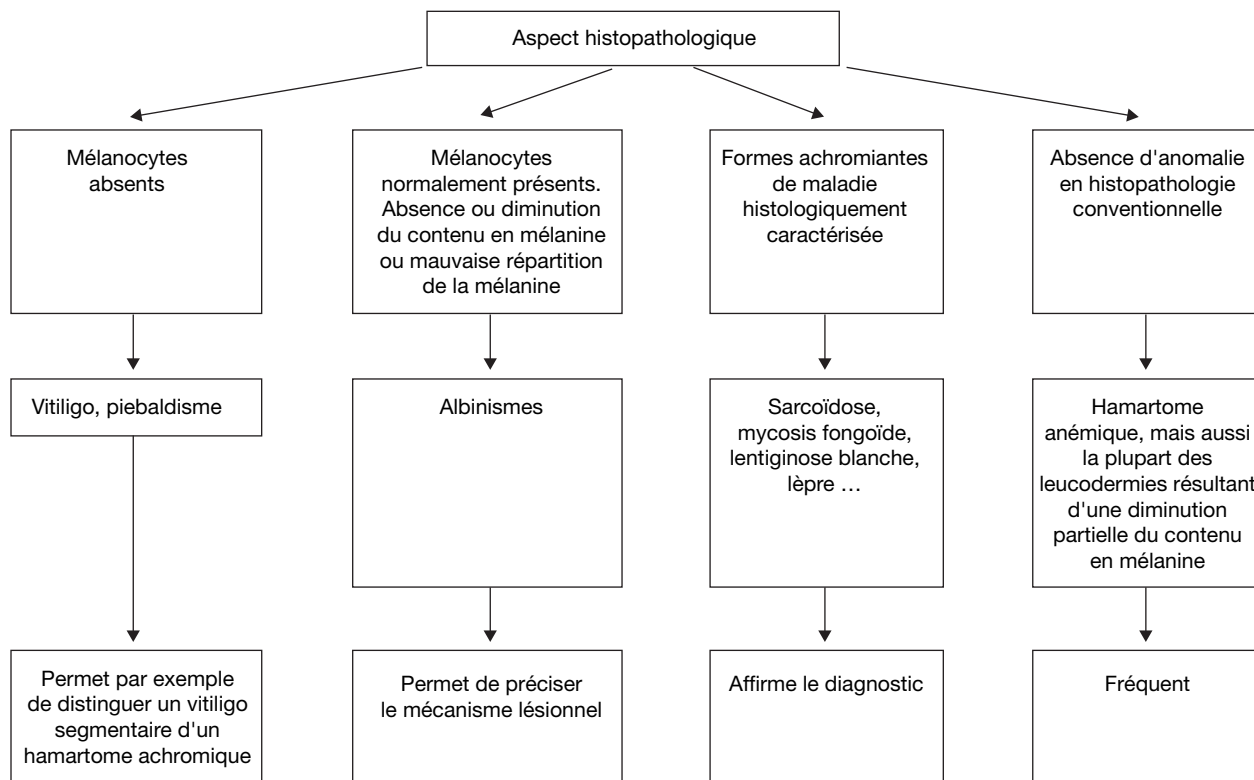
Hypomélanoïse idiopathique en gouttes
Pityriasis lichénoïde chronique
Lichen scléreux (« white spot disease »)
Amylose dyschromique
Verrues planes achromiques
Leucodermie ponctuée et kératoses hypopigmentées disséminées post-PUVA
Arsenicisme
Associée à différentes anomalies chromosomiques
Dermatose lichénoïde frictionnelle
Pityriasis alba (rarement en gouttes)
Troubles pigmentaires associés à la sclérodermie systémique
Leutiginose blanche
Vitiligo ponctué
Maladie de Darier
Xeroderma pigmentosum
Lésions en confettis de la sclérose tubéreuse
Néoplasie endocrinienne multiple de type I

d'albinisme, des leucodermies circonscrites, du moins initialement. L'âge d'apparition des lésions, une hyposensibilité lésionnelle, un contexte familial et les signes associés sont les autres éléments essentiels du diagnostic différentiel. Certains aspects cliniques particuliers comme les leucodermies en confetti [6] ou les leucodermies linéaires, permettent également d'orienter le diagnostic (Tableaux 1 et 2). Enfin, il est essentiel de préciser si la lésion était d'emblée leucodermique ou non. Si la zone hypopigmentée a été précédée par une autre lésion, le diagnostic d'une hypopigmentation postinflammatoire ou d'une lésion tumorale régressive est alors vraisemblable.

**Figure 2.** Immunomarquage par l'anticorps Melan A (Dako) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART-1 montrant la répartition normale des mélanocytes dans l'épiderme.

Le plus souvent, l'examen histologique n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic d'une hypopigmentation. L'interprétation microscopique d'un trouble pigmentaire est toujours difficile. Idéalement, la biopsie doit être faite à cheval sur la peau normalement pigmentée et la peau hypopigmentée afin de permettre une comparaison. L'évaluation histopathologique permet essentiellement de préciser s'il s'agit d'une hypopigmentation mélanocytopénique, par diminution du nombre ou disparition des mélanocytes ou mélanopénique, par absence de synthèse ou défaut de transfert de pigment mélanique. Dans le premier cas, il faut s'aider d'immunomarquage par des anticorps dirigés contre les mélanocytes, comme par exemple le Melan-A (Dako) (Fig. 2) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART-1, permettant de montrer la disparition complète ou partielle des mélanocytes comme par exemple au cours du vitiligo. Lorsque le nombre de mélanocytes paraît normal, l'étude de la répartition du pigment (qui se voit souvent déjà en hématoxyline éosine) est facilitée par le recours aux colorations argentiques comme le Fontana. La doparéaction permet une étude morphologique fonctionnelle et numérique de la population mélanocytaire. La contribution de l'examen histopathologique au diagnostic d'une hypopigmentation est résumée dans la Figure 3. De nos jours, l'examen ultrastructural n'a que peu d'utilité diagnostique. Dans les troubles pigmentaires à nombre normal de mélanocytes, la microscopie électronique interprétée par un observateur entraîné permet de préciser quels sont le ou les stades de la mélanogenèse qui sont altérés.





**Figure 3.** Arbre décisionnel. Apport de l'examen histologique dans l'évaluation d'une hypopigmentation.

## ■ Aspects cliniques

### Leucodermies diffuses génétiquement déterminées

Toutes les leucodermies diffuses génétiques sont dues à une diminution du pigment mélanique et il est donc possible de parler ici d'hypomélanoses diffuses génétiques.

#### Albinismes oculocutanés

Le terme d'albinisme oculocutané (AOC) désigne spécifiquement des maladies génétiques associant une hypomélanose diffuse et des manifestations oculaires caractéristiques. Les AOC sont dus à un défaut de synthèse de mélanine par les mélanocytes de la peau, des phanères et de l'œil. Les AOC représentent la forme la plus fréquente d'hypomélanose diffuse génétique, avec une prévalence estimée à 1/20 000. Les AOC sont transmis sur le mode autosomique récessif, hormis quelques cas exceptionnels. Il existe quatre types principaux d'AOC répertoriés à ce jour, parmi lesquels l'AOC1 et l'AOC2 représentent environ 90 % des cas. Il existe également des maladies rares où l'AOC s'associe à des manifestations extracutanées et qui pour cette raison seront présentées à part.

Sur le plan dermatologique, le diagnostic d'AOC est clinique. Dans les formes les plus sévères, le diagnostic est souvent évident. Les cheveux et les poils sont blanc neige, les yeux bleus, la peau blanc rosé (Fig. 4). Il n'y a aucun bronzage, la peau est donc très sensible aux ultraviolets avec un risque majeur d'héliodermie et de cancers cutanés. Il n'y a pas de lésion cutanée pigmentée, les nævus mélanocytaires sont achromiques. Dans les formes moins sévères, les cheveux sont blond paille ou brun clair, les yeux bleus à brun clair. La peau est capable de bronzer modérément, il peut y avoir des éphélides, des lentiginos, et des nævus faiblement pigmentés. Le diagnostic peut donc passer inaperçu en l'absence de comparaison avec les parents et la fratrie. Sur le plan ophtalmologique, l'atteinte est également variable. Dans les formes sévères, les iris sont bleu gris, translucides donc rouges en transillumination. Il existe une photophobie majeure, un nystagmus, un strabisme, et une diminution importante de l'acuité visuelle. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovea et une absence de pigment

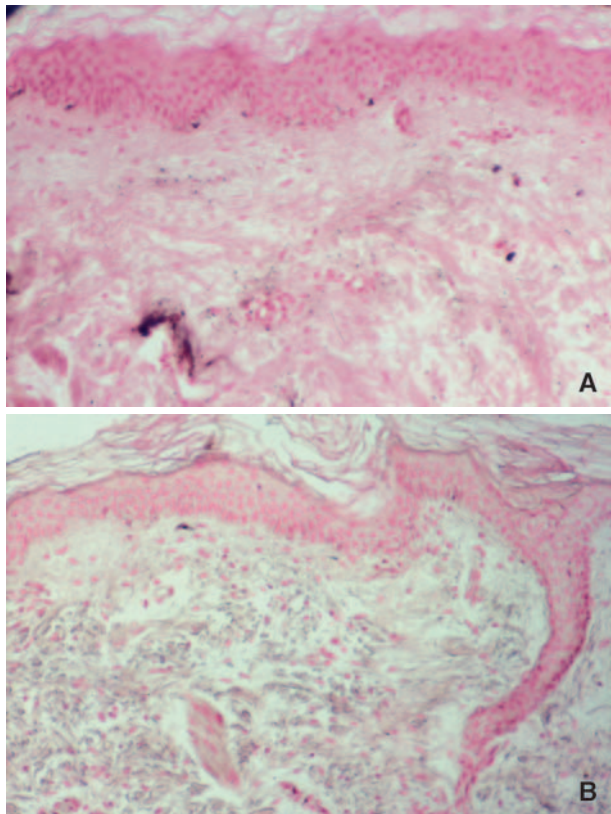


**Figure 4.** Albinisme oculocutané de type I.

réтинien. Dans les formes modérées, les iris sont bleus, jaune orangé à brun clair, ils se pigmentent en bordure avec un aspect en rayons de roue en transillumination. L'altération de la fonction visuelle est moindre avec possibilité d'amélioration avec l'âge. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovea et une diminution de pigment rétinien.

#### Albinisme oculocutané de type 1

L'AOC de type 1 (AOC1, OMIM 203100) est dû à une perte de fonction de l'enzyme mélanogénique tyrosinase, suite à des mutations du gène *TYR* (chr 11q21). La majorité des patients atteints d'AOC1 naissent avec des cheveux blancs, des yeux bleus, une peau blanche laiteuse et des poils blanc neige (Fig. 4). La présence de cheveux blancs à la naissance est en faveur d'un AOC1. En fonction de l'évolution, on distingue deux sous-types d'AOC1. Dans l'AOC1A dit également AOC « classique » ou AOC « tyrosinase négatif », il n'y a pas de tyrosinase donc il n'y a aucune synthèse de mélanine, ce qui donne le phénotype caractéristique dit « albinos ». L'aspect des cheveux, des yeux et de la peau reste le même qu'à la naissance, aucune lésion pigmentée n'apparaît sur la peau, toutefois il peut y avoir des nævus achromiques. Le phénotype AOC1A est le



**Figure 5.**  
**A.** Doparéaction positive au cours d'un albinisme oculocutané tyrosinase +.  
**B.** Doparéaction négative au cours d'un albinisme oculocutané tyrosinase –.

**Tableau 3.**  
Albinismes oculocutanés (AOC) : classification phénotypique.

Type	Sous-type	Phénotypes
AOC1	AOC1A	AOC tyrosinase négatif
	AOC1B	AOC jaune AOC température sensible AOC platine AOC pigment minimal Albinisme oculaire autosomique récessif
AOC2		AOC tyrosinase positif AOC brun (la majorité des cas) Syndrome de Prader-Willi Syndrome d'Angelman Albinisme oculaire autosomique récessif
AOC3		AOC roux AOC brun (peu de cas)
AOC4		

même quel que soit le groupe ethnique. Dans l'AOC1B, il persiste une synthèse de mélanine en rapport avec une activité résiduelle de la tyrosinase (Fig. 5). La plupart des patients atteints d'AOC1B développent une pigmentation modérée au cours de la 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> décennie et ont des cheveux blonds, des yeux bleus ou jaune-orangé, un bronzage discret, et des lésions cutanées pigmentées. Parfois, cette pigmentation est plus importante, auquel cas l'AOC1B peut être pris à tort pour un albinisme purement oculaire. Le phénotype original d'AOC1B a été appelé AOC « jaune » à cause de la couleur des cheveux des patients en question. Un autre phénotype particulier d'AOC1B est l'AOC « thermosensible » où la pigmentation est limitée aux membres car la tyrosinase mutée n'est fonctionnelle que dans les régions les moins chaudes du corps. D'autres phénotypes particuliers d'AOC1B ont été décrits (Tableau 3). L'homologue murin de l'AOC1 est la souris *albinos* (*c*). [7]

**Albinisme oculocutané de type 2**

L'AOC de type 2 (AOC2, OMIM 203200) est dû à des mutations du gène *P* (chr 15q11.2-q12) codant pour une protéine qui régule le pH des mélanosomes. Chez les Caucasiens, à la naissance, certains enfants peuvent ressembler à un AOC1A, mais en général il existe un début de pigmentation avec des cheveux blonds. Cette pigmentation, présente ou non à la naissance se développe au fil des décennies, avec des cheveux blonds, des yeux bleus à brun clair, si bien que chez l'adulte l'AOC2 peut être confondu avec l'AOC1B. Récemment, il a été montré que les sujets ayant des mutations du récepteur de la MSH MC1R ont aussi un phénotype AOC2 particulier car leurs cheveux sont roux. [8] Chez les Africains et les Afro-Américains, le phénotype AOC2 est différent car les cheveux sont jaunes à la naissance et le restent généralement. Chez certains Africains et Afro-Américains, il existe en plus un phénotype particulier d'AOC2 appelé AOC « brun ». À la naissance, les cheveux et la peau sont brun clair, et les yeux gris voire plus foncés. Les cheveux et les yeux peuvent devenir plus pigmentés. La peau ne devient pas plus pigmentée avec le temps mais peut bronzer. Le diagnostic d'AOC est donc souvent porté à cause des manifestations oculaires. L'AOC « brun » est en rapport avec des mutations hétérozygotes du gène *P* dont un allèle produit une protéine partiellement fonctionnelle. Récemment, il a été montré que l'AOC2 est particulièrement fréquent chez les Américains navajos. [9] L'homologue murin de l'AOC2 est la souris *pink-eyed* (*p*). [7]

Les syndromes de Prader-Willi (SPW) et d'Angelman (SA) sont des maladies génétiques complexes qui comportent une hypomélanose des cheveux et de la peau. Le SPW et l'SA sont en rapport avec une délétion chromosomique de la région 15q11-q13 qui réalise une hémizygotie pour le gène *P* mais ceci ne suffit pas à expliquer l'hypomélanose vu le caractère récessif des mutations du gène *P*. Cependant, dans les cas particuliers de SPW et de SA comportant un tableau complet d'AOC, il a été montré que l'allèle non détruit du gène *P* était muté, aboutissant à un authentique AOC2. [10]

**Albinisme oculocutané de type 3**

L'AOC de type 3 (AOC3, OMIM 203290) est en rapport avec des mutations du gène *TYRP1* (chr 9p23) qui code pour l'enzyme mélanogénique *tyrosinase-related protein 1*. Le phénotype correspondant à l'AOC3 a été décrit en Afrique du Sud et en Nouvelle-Guinée sous le terme d'AOC « roux ». Les patients ont des cheveux roux ou acajou, les yeux noisette ou marron, et la peau rouge cuivré. Il a été aussi été rapporté un cas d'AOC3 à type d'AOC « brun » comme dans l'AOC2. Les anomalies oculaires sont inconstantes et incomplètes dans l'AOC3, ce qui pourrait remettre en cause le terme d'albinisme. L'homologue murin de l'AOC3 est la souris *brown* (*b*). [7]

**Albinisme oculocutané de type 4**

L'AOC de type 4 (AOC4, OMIM 606574) est en rapport avec des mutations du gène *MATP* codant pour une protéine dont la fonction est inconnue. Le phénotype correspondant à l'AOC4 a initialement été décrit chez un patient turc présentant une hypomélanose et des anomalies oculaires suggérant un AOC2, mais qui n'avait pas de mutations du gène *P*. Récemment, il a été montré que l'AOC4 était particulièrement fréquent chez les Japonais. Les patients décrits ont les cheveux blonds ou jaunes et les yeux bleu-gris. [11] Le modèle murin correspondant à l'AOC4 est la souris *underwhite* (*uw*). [7]

**Aspects pratiques**

Le diagnostic d'AOC est évident dans les formes sévères, plus difficile dans les formes modérées où ce sont souvent les anomalies oculaires qui mènent au diagnostic. Le diagnostic est clinique car il n'existe pas de test diagnostique de routine et les études génétiques et moléculaires ne sont pas disponibles en dehors de rares centres spécialisés ; mais leur pratique doit être encouragée dans le cadre de protocoles de recherche clinique afin d'améliorer la prise en charge dans le futur.

Sur le plan thérapeutique, il faut informer les parents que les enfants atteints d'AOC ont un développement physique et intellectuel normal. Les problèmes rencontrés sont oculaires et

**Tableau 4.**

Hypomélanoses diffuses génétiques en rapport avec une anomalie des mélanosomes : classification génétique.

Maladie	Gène	Chromosome	Protéine	Homologue murin	OMIM
Syndrome d'Hermansky-Pudlak					203300
- type 1	<i>HPS1</i>	10q23	Composant du complexe BLOC-3	<i>Pale ear (ep)</i>	604982
- type 2	<i>AP3B1</i>	15q15	Sous-unité bêta3A du complexe AP-3	<i>Pearl (pe)</i>	603401
- type 3	<i>HPS3</i>	3q24	Composant du complexe BLOC-2	<i>Cocoa (co)</i>	606118
- type 4	<i>HPS4</i>	22q11.2-q12.2	Composant du complexe BLOC-3	<i>Light ear (le)</i>	606682
- type 5	<i>HPS5</i>	11p15-p13	Composant du complexe BLOC-2	<i>Ruby eye 2 (ru2)</i>	607521
- type 6	<i>HPS5</i>	10q24.31	Composant du complexe BLOC-2	<i>Ruby eye (ru)</i>	607522
- type 7	<i>DTNBP1</i>	6p22.3	Dysbindine, composant du complexe BLOC-1	<i>Sandy (sdy)</i>	607145
Syndrome de Chediak-Higashi	<i>LYST</i>	1q42.1-42.2	LRO fusion events and/or protein targeting	<i>Beige (be)</i>	214500
Syndrome de Griscelli-Prunieras					
- type 1	<i>MYOVA</i>	15q21	Myosine Va, transport des mélanosomes	<i>Dilute (dil)</i>	160777
- type 2	<i>RAB27A</i>	15q21	Rab27a, transport des mélanosomes mélanophiline, transport des mélanosomes	<i>Ashen (ash)</i>	607624
- type 3	<i>MLPH</i>	2q37		<i>Leaden (ln)</i>	606526

cutanés. Les patients doivent avoir une prise en charge ophtalmologique mais leur handicap visuel ne peut jamais être complètement corrigé et toutes les mesures applicables aux malvoyants (aménagements scolaires, équipements spéciaux, aides financières...) doivent être recherchées. En raison du risque accru de cancers cutanés, une adaptation des loisirs, une photoprotection et un suivi dermatologique sont nécessaires pour les patients ayant un AOC aboutissant à un phototype I ou II. Un diagnostic anténatal est théoriquement possible dans quelques centres spécialisés. En pratique, le diagnostic par biologie moléculaire est rendu difficile par le grand nombre de mutations en cause et le diagnostic par fœtoscopie avec biopsie cutanée possible pour l'AOC1 n'est pas dénué de risques. Par ailleurs, la mise en œuvre d'un diagnostic anténatal est discutable éthiquement car il s'agit d'une maladie tout à fait compatible avec la vie. Enfin, il existe des associations de malades, en France : Genespoir ([www.genespoir.org](http://www.genespoir.org)).

### Hypomélanoses diffuses génétiques dues à une anomalie des mélanosomes

Il a été récemment établi que les syndromes d'Hermansky-Pudlak (SHP), de Chediak-Higashi (SCH) et de Griscelli-Prunieras (SGP) sont dus à une anomalie de biogenèse (SHP, SCH) ou de transport (SGP) des mélanosomes, les vésicules intracellulaires qui synthétisent, stockent, et transportent la mélanine (Tableau 4). Les mélanosomes appartiennent à une famille de vésicules intracellulaires appelées organites apparentées aux lysosomes (OAL) qui comprend notamment les granules cytotoxiques des lymphocytes et les granules denses des plaquettes. Ce concept physiopathologique explique pourquoi, dans ces trois syndromes, l'hypomélanoïse s'associe à des symptômes extracutanés, notamment immunohématologiques.

#### Syndrome d'Hermansky-Pudlak

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (SHP, OMIM 203300) est une maladie autosomique récessive très rare associant un AOC, un syndrome hémorragique, et l'accumulation dans les lysosomes d'un complexe lipidoprotéique appelé lipofuscine céroïde. Le SHP est cependant fréquent à Porto-Rico où la majorité des cas a été décrite. Les manifestations cliniques du SHP dépendent du locus génétique et du fond ethnique. L'albinisme cutané du SHP comporte une pigmentation résiduelle variable. À Porto Rico, les patients ont des cheveux allant du blanc au brun en passant par le jaune. La peau est toujours plus claire que dans la population normale. Il peut y avoir des lésions cutanées pigmentées, notamment des nævus. La couleur des yeux varie du bleu au marron. Toutes les manifestations oculaires d'albinisme sont présentes et les patients ont généralement une acuité visuelle très basse. Compte tenu de la persistance d'une pigmentation, le diagnostic de l'AOC chez un Porto-Ricain repose surtout sur la comparaison avec la famille et l'atteinte oculaire. Dans les autres populations, l'AOC du SHP présente la même variabilité de pigmentation. Le syndrome hémorragique du SHP est généralement modéré (hématomes, épistaxis, ménorragies, saignements postchirurgicaux). Il est dû à l'absence

de granules denses plaquettaires (dont le contenu est nécessaire à l'agrégation des plaquettes). Cette anomalie peut être mise en évidence par microscopie électronique pour confirmer le diagnostic. Les manifestations les plus sévères du SHP sont respiratoires et digestives. De nombreux patients atteints de SHP présentent une fibrose pulmonaire, à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive. Environ 15 % des patients atteints de SHP ont une colite granulomateuse rappelant la maladie de Crohn. La survie moyenne des patients atteints de SHP est de 30-50 ans. L'insuffisance respiratoire est la première cause de décès, devant la colite et les hémorragies. L'identification de sept gènes responsables de SHP a permis de distinguer des différences épidémiologiques et cliniques dépendant du locus en cause, conduisant à distinguer sept sous-types de SHP, SHP1 à SHP7 (Tableau 4). [7, 12, 13]

#### Syndrome de Chediak-Higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi (SCH, OMIM 214500) est une maladie autosomique récessive très rare associant un AOC, un déficit immunitaire sévère, une tendance hémorragique, une atteinte neurologique et la présence de granules géants peroxydase-positifs dans les polynucléaires. L'albinisme cutané du SCH est discret et peut n'apparaître qu'après comparaison avec la famille (dilution pigmentaire). Les cheveux sont blonds ou châains, avec un reflet gris argenté particulier d'où l'appellation de « syndrome des cheveux argentés ». La peau est blanchâtre ou gris ardoisé. Il existe une atteinte oculaire caractéristique d'albinisme mais son expression clinique est instable. L'aspect le plus grave du SCH, en rapport avec un déficit immunitaire, est la survenue dans l'enfance d'une phase dite accélérée, consistant en un syndrome lymphoprolifératif avec activation macrophagique et hémophagocytose, qui est létal en l'absence de greffe de moelle. Environ 10 % des patients ont un phénotype plus modéré permettant une survie jusqu'à l'âge adulte, mais ils présentent une atteinte neurologique souvent fatale. Les cellules des patients atteints de SCH, ainsi que de leur homologue murin la souris *beige (be)*, présentent des vésicules intracellulaires géantes caractéristiques de la maladie. Dans les mélanocytes, il s'agit de mélanosomes géants qui ne peuvent pas être transférés aux kératinocytes, d'où l'hypomélanoïse. Dans la gaine des cheveux, il existe un aspect caractéristique de petits amas réguliers de mélanine. Le SCH est dû à des mutations du gène *LYST* (chr 1q42.1-42.2) qui code pour une protéine qui régulerait la fusion entre vésicules intracellulaires. [7, 12]

#### Syndrome de Griscelli-Prunieras

Le syndrome de Griscelli-Prunieras (SGP, OMIM 160777) est une maladie autosomique récessive très rare caractérisée par une hypomélanoïse, un déficit immunitaire sévère, et une atteinte neurologique. Il n'y a pas de granules géants dans les polynucléaires, ce qui permet de différencier le SGP du SCH. L'hypomélanoïse du SGP est une dilution pigmentaire. Sa manifestation la plus caractéristique est un reflet gris argenté des cheveux d'où l'appellation de « syndrome des cheveux argentés » (Fig. 6). Il n'y a pas de manifestations d'albinisme oculaire, si bien qu'à la





**Figure 6.** Cheveux et sourcils argentés et papules à évolution atrophique faciales, correspondant histologiquement à des granulomes aseptiques, chez une enfant avec un syndrome de Griscelli-Prunieras ayant évolué vers un syndrome d'activation macrophagique.

différence du SHP et du SCH, le SGP ne peut pas être classé comme AOC. L'hypomélanose du SGP est due à un défaut de transport des mélanosomes à l'extrémité des dendrites des mélanocytes. Dans la peau, il en résulte une absence de transfert des mélanosomes aux kératinocytes d'où l'hypomélanose. Dans la gaine des cheveux, il existe un aspect caractéristique de gros amas irréguliers de mélanine. La présence et la nature des symptômes extracutanés dans le SGP dépendent du locus en cause, parmi les trois gènes incriminés ces dernières années, aboutissant à distinguer trois sous-types, SGP1 à SGP3. [7, 12]

**SGP1.** Les mutations du gène *MYO10A* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP1 où l'hypomélanose s'associe à une atteinte du système nerveux central avec hypotonie, retard psychomoteur et mental. Le gène *MYO10A* code pour une protéine appelée myosine Va, une molécule qui transporte les mélanosomes dans les dendrites des mélanocytes et le réticulum endoplasmique lisse dans les dendrites des neurones. L'homologue murin du SGP1 est la souris *dilute* (*dil*).

**SGP2.** Les mutations du gène *RAB27A* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP2 où l'hypomélanose s'associe à un déficit immunitaire responsable d'infections récurrentes, mais surtout de la survenue dans l'enfance d'une phase dite accélérée semblable à celle du SCH. Le gène *RAB27A* code pour une protéine qui sert de récepteur pour la myosine Va à la surface des mélanosomes. L'homologue murin du SGP2 est la souris *ashen* (*ash*).

**SGP3.** Les mutations du gène *MLPH* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP3 qui se limite à une hypomélanose sans atteinte immunitaire ni neurologique. Le gène *MLPH* code pour une protéine appelée mélanophiline qui sert de lien entre la myosine Va et Rab27a. L'homologue murin du SGP3 est la souris *leaden* (*ln*).

## Hypomélanoses secondaires à des maladies métaboliques

### Phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PKU, OMIM 261600) est une maladie autosomique récessive fréquente (prévalence 1/10000) associant une hypomélanose avec cheveux blonds, yeux bleus, peau claire

et une atteinte du système nerveux central avec comme conséquence principale un retard mental. Les patients présentent aussi une odeur caractéristique dite « de souris ». La PKU est due à un défaut génétique de la phénylalanine oxydase, une enzyme qui convertit la phénylalanine en tyrosine. Le diagnostic précoce de PKU est essentiel car un régime pauvre en phénylalanine permet de prévenir les manifestations neurologiques qui, une fois installées, sont irréversibles. Le dépistage néonatal de PKU par le test de Guthrie est systématique dans les pays développés. [14]

### Homocystinurie

L'homocystinurie (OMIM 236200) est une maladie autosomique récessive donnant le même type de manifestations cutanées et neurologiques que la PKU, mais plus rare (prévalence 1/100 000). Il s'y associe des anomalies squelettiques, une luxation du cristallin et des complications thrombotiques. Le défaut génétique concerne la cystathionine synthase, enzyme qui convertit l'homocystéine en cystathionine. Le traitement repose sur la vitamine B<sub>6</sub>. [14]

### Maladie de Menkes

La maladie de Menkes (OMIM 309400) est une maladie autosomique récessive liée à l'X rare (prévalence 1/100000). Il existe une hypomélanose et une atteinte du système nerveux central, ainsi qu'un faciès bouffi, un pili torti ainsi que des anomalies squelettiques et vasculaires. La maladie est due à un défaut génétique d'un transporteur du cuivre qui régule le niveau de cuivre intracellulaire. Il n'y a pas de traitement efficace. L'homologue murin de la maladie de Menkes est la souris *mottled*. [14]

## Autres hypomélanoses génétiques diffuses

Le syndrome PAID (*partial albinism with immunodeficiency*) est une maladie autosomique récessive décrite chez 12 patients qui associe une hypomélanose et un déficit immunitaire. Le syndrome PAID pourrait donc être allélique au SGP2 mais il n'existe pas de données sur les mélanosomes ni sur le gène *RAB27A* pour confirmer cette hypothèse. Le syndrome d'Elejalde est une maladie autosomique récessive décrite chez une dizaine de patients, qui associe une hypomélanose avec cheveux argentés et une atteinte du système nerveux central. Dans certains cas, il a été rapporté un défaut de transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Ces cas pourraient représenter une forme allélique de SGP1 mais il n'existe pas de données sur le gène *MYO10A* pour confirmer cette hypothèse. Le syndrome de Cross (OMIM 257800) est une maladie autosomique récessive décrite chez une vingtaine de patients associant une hypomélanose, une atteinte du système nerveux central et une cataracte. Dans certains cas, il a été rapporté des anomalies des gaines des cheveux suggérant un défaut de transport des mélanosomes, mais il n'existe pas de données génétiques dans cette maladie. Le syndrome de Vici (OMIM 242840) est une maladie autosomique récessive rapportée chez deux patients comportant un AOC, une agénésie du corps calleux, une fente palatine, une cataracte et des infections récurrentes. [15]

## Autres leucodermies diffuses

Un vitiligo, une dépigmentation généralisée évoluant parallèlement à une dissémination métastatique d'un mélanome ou encore une leucodermie de cause chimique peuvent évoluer vers la généralisation. Néanmoins, dans ce cas le début a toujours été circonscrit, et de ce fait ces maladies sont abordées dans le chapitre des hypopigmentations circonscrites. Les hypopigmentations et syndromes de dilution pigmentaire observés au cours des grandes dénutritions (kwashiorkor, déperdition protidique) sont de diagnostic aisé en raison du contexte. Des syndromes de dilution pigmentaire ont été rapportés au cours de l'hypoparathyroïdie et de l'hypoandrogénisme.



**Figure 7.** Macule hypopigmentée au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

## Leucodermies circonscrites génétiquement déterminées

### Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique à transmission autosomique dominante.<sup>[16, 17]</sup> Son incidence est d'environ 1 naissance sur 10 000. Elle peut toucher tous les organes. Elle est caractérisée par l'apparition de multiples hamartomes viscéraux, qui en font la gravité, et la fréquence et la précocité des signes cutanés.

L'hypopigmentation a une valeur diagnostique importante puisqu'elle apparaît précocement au cours de la vie, avant les autres signes caractéristiques de l'affection. La présence de macules hypopigmentées, comparées classiquement à des feuilles de sorbier, lancéolées (arrondies à l'une des extrémités et pointues à l'autre) est hautement évocatrice du diagnostic lorsque leur nombre dépasse 3 (Fig. 7). Il n'est en effet pas rare d'observer une ou deux macules dépigmentées chez des enfants par ailleurs sains. Ces lésions peuvent siéger partout, sauf sur les mains, les pieds et la région génitale. La localisation dans la région lombaire est caractéristique. Si une sclérose tubéreuse est suspectée chez le nouveau-né ou le nourrisson (le diagnostic est d'autant plus facile que l'enfant est plus âgé), une échocardiographie et une échographie rénale sont indiquées, car ces examens peuvent révéler des kystes rénaux multiples (et chez le sujet plus âgé des angiomyolipomes rénaux multiples) et des rhabdomyomes cardiaques. Les lésions leucodermiques de la sclérose tubéreuse sont souvent peu visibles et doivent être cherchées systématiquement en lumière de Wood. Les taches hypopigmentées sont présentes chez plus de 90 % des sujets atteints de sclérose tubéreuse.<sup>[18]</sup> La leucodermie associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville ne se résume pas à ces macules lancéolées, puisque des leucodermies en confettis ou segmentaires peuvent également être présentes. Les sujets atteints de néoplasies endocriniennes multiples de type 1 peuvent également avoir des leucodermies en confettis, tout comme d'ailleurs des angiofibromes multiples du visage et des hamartomes collagéniques,<sup>[19]</sup> comme les malades avec une sclérose tubéreuse. Les autres signes cutanés de la sclérose tubéreuse de Bourneville comme les angiofibromes multiples du visage, les

tumeurs de Koenen, les plaques fibreuses et les plaques « peau de chagrin » apparaissent plus tardivement.

L'examen histopathologique des lésions hypopigmentées des sujets atteints de sclérose tubéreuse montre un nombre normal de mélanocytes et une diminution du contenu en mélanine. Des études ultrastructurales ont montré un défaut de mélanisation.

### Pièbaldisme

Devant un tableau de leucodermie congénitale faisant évoquer un vitiligo, il faut systématiquement penser au pièbaldisme. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, rare, dont la prévalence est estimée à 1/40 000. La maladie résulte d'une mutation dans le proto-oncogène KIT ou dans le gène *SLUG* (*SNAI2*).<sup>[20, 21]</sup> Le signe évocateur de cette affection est la présence d'une mèche blanche frontale, dont l'absence ne permet toutefois pas d'exclure le diagnostic. La peau sous la mèche est le siège d'une leucodermie, tout comme d'ailleurs la partie attenante et centrale du front. Une poliose des sourcils et des cils est possible. Il existe également des macules blanches irrégulières mais bien circonscrites sur la face antérieure et centrale du thorax, sur la partie médiane des membres, mais les extrémités sont épargnées. Dans les macules blanches, on peut voir des zones dont la couleur de la peau est normale ou hyperpigmentée. Par ailleurs, dans cette affection peuvent également se voir des zones hyperpigmentées, qui ne doivent pas être interprétées à tort comme des taches café-au-lait d'une neurofibromatose. La bordure des macules leucodermiques est souvent hyperpigmentée. Sur le plan microscopique, le pièbaldisme est caractérisé par l'absence de mélanocytes dans les macules blanches et par un excès de pigments dans les mélanocytes et les kératinocytes des zones pigmentées, dont l'étude ultrastructurale a montré qu'il s'agit bien de mélanosomes. Tous les malades avec une hypopigmentation congénitale et/ou un pièbaldisme nécessitent un examen ORL avec exploration audiophonique pour dépister une surdité congénitale de perception dans le cadre d'un syndrome de Waardenburg.

### Syndrome de Waardenburg

Dans le syndrome autosomique dominant de Waardenburg, les enfants ont des lésions leucodermiques et une hypertrichose sourcilière avec synophrys (les sourcils s'étendent vers et se rejoignent dans la région glabellaire), une poliose, une hétérochromie irienne et une dysmorphie faciale avec élargissement de la distance séparant les canthus internes (télécanthus). Les lésions dépigmentées, tout comme dans le pièbaldisme, résultent d'une disparition des mélanocytes. On distingue actuellement plusieurs types de syndromes de Waardenburg, avec au moins quatre variations phénotypiques correspondant à des mutations dans différents gènes,<sup>[22]</sup> illustrés dans le Tableau 5.

### Hypomélanose et mosaïcisme pigmentaire

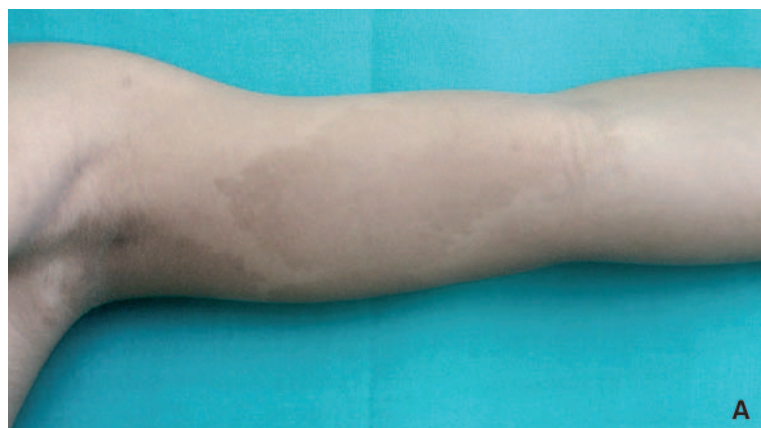
L'hypomélanose d'Ito, dénommée antérieurement incontinentia pigmenti achromians, se présente comme une leucodermie cutanée dont la disposition très caractéristique est tourbillonnante, en « éclaboussures », en « jets d'eau ». Les lésions sont plus souvent hypopigmentées que dépigmentées et deviennent apparentes dans la période postnatale ou chez le

**Tableau 5.**

Différentes variantes du syndrome de Waardenburg.

Type de syndrome de Waardenburg et mode de transmission	Clinique	Gène muté
1, AD	Mèche blanche, canitie précoce, leucodermie (proche pièbaldisme), surdité, hétérochromie irienne, synophrys, télécanthus, blépharophimosis	PAX3
2, AD	Comme 1, mais surdité plus fréquente et absence de télécanthus	MITF
3, AD	Comme 1, mais avec anomalies des membres	PAX3
4, AD ou AR	Associé à une maladie de Hirschsprung	SOX10 EDN3 EDNRB

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.



**Figure 8.** Leucodermie blaschkolinéaire (A) et tache café-au-lait (B) chez un enfant sans anomalies extracutanées traduisant un mosaïcisme pigmentaire.

jeune enfant. L'anomalie cutanée est associée à des manifestations oculaires, osseuses, cardiaques et neurologiques (comitativité, retard mental, microcéphalie) chez environ un tiers des malades. [23] Certains considèrent que l'hypomélanose d'Ito est un syndrome neurocutané. [23-25] Les études cytogénétiques pratiquées chez de nombreux patients présentant cette affection ont démontré l'existence d'un mosaïcisme génétique parmi les lymphocytes circulants, les fibroblastes cutanés ou exceptionnellement les kératinocytes. Ceci est un argument pour assimiler l'hypomélanose d'Ito à une manifestation cutanée de mosaïcisme. Il a donc été proposé de nommer cette anomalie « mosaïcisme pigmentaire de type Ito ». [23-25]

### Hamartome achromique

L'hamartome achromique, également dénommé nævus depigmentosus, correspond à une hypomélanose localisée, congénitale, qui peut prendre des aspects cliniques variés : macule isolée de forme et de taille variables, (blaschko) linéaire, segmentaire, en tourbillons et en éclaboussures ressemblant à celles de l'hypomélanose d'Ito, se localisant le plus souvent sur le thorax et l'abdomen. [26, 27] Les leucodermies peuvent parfois se couvrir de lentigines à partir de la bordure de la lésion. [28] L'hamartome achromique peut également être associé à une lentiginose segmentaire [29] ou à un angiome plan [30] et alors être l'un des éléments d'un nævus jumeau (« twin naevus ») ou d'une phacomatose pigmentovasculaire. Sur le plan histopathologique, le nombre de mélanocytes est normal, mais il existe une diminution en pigment mélanique bien visible après coloration par le Fontana. [26] Des études ultrastructurales ont montré une diminution du nombre des mélanosomes dans les mélanocytes ainsi que l'agrégation de rares mélanosomes aux membranes des kératinocytes. [26]

Du fait d'une similitude clinique avec l'hypomélanose d'Ito, certains auteurs considèrent que l'hamartome achromique est en fait également une manifestation cutanée de mosaïcisme (Fig. 8). Toutefois, cette conclusion ne pourra être retenue que lorsque des preuves cytogénétiques directes auront été obtenues.

### Autres

Plusieurs maladies génétiquement déterminées peuvent s'accompagner de lésions cutanées leucodermiques. Il en est ainsi dans l'ataxie-télangiectasie (macules achromiques, grisonnement prématuré des cheveux), le syndrome de Bloom, la maladie de Darier (forme achromique), la neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen), l'hypoplasie dermique en aires, le syndrome de Kindler, certaines dysplasies ectodermiques. La liste des maladies génétiques, souvent rares, dans lesquelles des zones hypopigmentées ont été décrites est longue et la plupart de ces syndromes sont recensés sur le site OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man™) à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Souvent, il s'agit de syndromes malformatifs complexes avec anomalies chromosomiques où le trouble pigmentaire n'est qu'un épiphénomène, comme dans l'hypomélanose phylloïde décrite en cas de translocation du

**Tableau 6.**

Diagnostic différentiel d'une poliose (« mèche blanche »).

Maladies héréditaires
Pièbaldisme
Syndrome de Waardenburg
Sclérose tubéreuse
Forme isolée (héréditaire, liée à l'X)
Forme associée à d'autres anomalies : ostéopathie striée, malformations multiples
Idiopathique (pourrait correspondre à une forme mineure de pièbaldisme)
Maladies acquises
Halonævus
Postinflammatoire et post-traumatique
Pelade
Vitiligo
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Syndrome d'Alezzandrini

chromosome 13 et qui s'accompagne de troubles graves du système nerveux central avec agénésie des corps calleux, colobomes rétiniens, anomalies squelettiques, [31] ... Parfois cependant, des anomalies pigmentaires - hyper- et hypopigmentation, taches café-au-lait, lentigines multiples - peuvent être la seule manifestation clinique d'une maladie autosomique dominante. [32] Il en est également ainsi dans le syndrome de Westhoff, supposé autosomique dominant, où coexistent des macules hypo- et hyperpigmentées, non associées à des anomalies extracutanées.

### Hypopigmentation des poils et des cheveux

Certaines affections sont associées à des troubles pigmentaires qui ne paraissent atteindre que la pigmentation des cheveux, des poils, des cils et des sourcils. L'apparition d'une mèche blanche, caractéristique notamment du pièbaldisme et du syndrome de Waardenburg, est appelée poliose. [33] Les causes de poliose sont résumées dans le Tableau 6. La canitie, au contraire, désigne un blanchissement diffus des cheveux ; les causes de canitie sont illustrées dans le Tableau 7. Nous y mentionnons également les causes de grisonnement prématuré des cheveux ; dans ce cas, il existe un mélange de cheveux normalement pigmentés, hypopigmentés et blancs. Enfin, il ne faut pas confondre les cheveux blancs ou gris avec les cheveux argentés qui peuvent se voir au cours du syndrome de Chediak-Higashi et du syndrome de Griscelli-Prunieras.

### Leucodermies circonscrites acquises

#### Vitiligo

Le vitiligo est familial dans 10 à 30 % des cas et un gène de susceptibilité est probablement localisé sur le bras court du chromosome 1. [34] Une association avec l'haplotype HLA DR4 a été rapportée. L'affection a une fréquence mondiale d'environ 1



**Tableau 7.**

Diagnostic différentiel d'une canitie et d'un grisonnement prématuré des cheveux. <sup>a</sup>

Pièbaldisme
Syndromes de Waardenburg
Vitiligo
Progeria
Syndrome de Werner
Ataxie-télangiectasie
Syndrome de Rothmund-Thomson
Syndrome de Fisch
Dystrophie myotonique
Déficit en prolidase
Maladie d'Oasthouse
Blanchiment soudain des cheveux <sup>a</sup>
Syndrome de Boek
Anémie de Fanconi
Trisomie 21
Syndrome de Hallermann-Streiff
Syndrome de Treacher-Collins
Syndrome de Seckel
Hyperthyroïdie
Syndromes de déperdition protidique
Carence en vitamine B <sub>12</sub>

<sup>a</sup> au cours de la pelade, les cheveux blancs sont respectés : la chute de tous les cheveux pigmentés peut donc en imposer pour un faux blanchiment, ne laissant persister que les cheveux blancs.

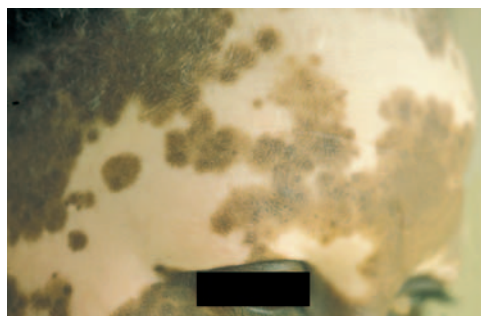
à 2 % et touche autant les hommes que les femmes. L'intervention de traumatismes psychoaffectifs ou physiques est parfois invoquée par les malades.

### Lésion élémentaire du vitiligo

C'est une macule ou une tache blanche, couleur lait, de forme et taille variables, dont la bordure, habituellement convexe, peut être soit de la couleur normale de la peau, soit hyperpigmentée, ou encore, exceptionnellement, érythémateuse et même discrètement palpable. Dans ce cas, on parle de vitiligo à début inflammatoire qui peut poser un difficile problème de diagnostic différentiel anatomoclinique avec le mycosis fongique achromique [35]. Très exceptionnellement, le vitiligo à début inflammatoire peut se présenter sous forme de lésions érythématosquameuses, parfois serpigineuses. [36] Les lésions peuvent siéger partout (Fig. 9). Il existe cependant des zones « bastions », particulièrement caractéristiques de l'affection : dos des mains, pieds, coudes et genoux, organes génitaux, régions périorificielles, axillaires, inguinales et ombilic. L'apparition d'un vitiligo sur une zone cutanée soumise à des traumatismes répétés (phénomène de Koebner) est une observation classique. L'absence de protection mélanique rend les plaques très photosensibles et même une exposition solaire modérée peut induire un érythème marqué avec prurit et sensation de cuisson. L'extension de la maladie est imprévisible. Dans les cas les plus



**Figure 9.** Vitiligo (A, B, C, D).



**Figure 10.** Vitiligo trichrome.

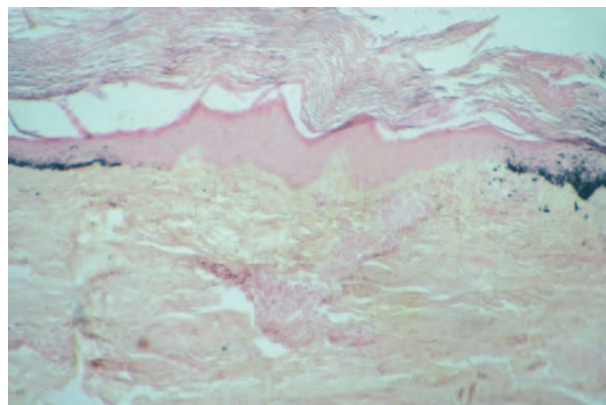
évolutifs, la confluence des lésions peut entraîner une dépigmentation généralisée (vitiligo universalis). Les cheveux, les poils, les cils et les sourcils peuvent également être dépigmentés. Il n'y a cependant pas de parallélisme évolutif entre l'atteinte de l'épiderme et celle des follicules pileux. Ce phénomène explique la persistance de zones pigmentées périfolliculaires en confettis dans les macules de vitiligo (vitiligo moucheté), la repigmentation s'effectuant à partir des mélanocytes pileux plus profondément situés. La dépigmentation des poils dans les lésions de vitiligo est d'ailleurs un élément prédictif de mauvaise réponse thérapeutique.

### Formes cliniques du vitiligo

Selon l'aspect et la distribution des lésions, il est possible de distinguer différentes formes cliniques. Le vitiligo trichrome a un aspect en cocarde avec une zone centrale achromique et une couronne périphérique hypopigmentée de manière homogène puis la peau de couleur normale (Fig. 10). Un vitiligo quadrichrome et même un vitiligo pentachrome ont été décrits. Le vitiligo moucheté est une macule blanche avec des îlots de pigmentations centrés par un poil qui traduisent une repigmentation à partir des mélanocytes pileux. Le vitiligo ponctué consiste en une multitude de petites macules arrondies, en confettis. La distribution des lésions est très variable d'un individu à l'autre, parfois remarquable. Ainsi, le vitiligo bilatéral ou vulgaire peut évoluer vers le vitiligo généralisé avec atteinte de plus d'une région du corps et, dans les cas extrêmes, atteinte de la totalité du tégument (vitiligo universalis). Le vitiligo localisé est unilatéral, ne déborde pas la ligne médiane et il est parfois de topographie segmentaire. La plupart des malades (90 %) ont un vitiligo vulgaire. Le vitiligo localisé se distingue des autres formes cliniques de vitiligo par un âge de début plus précoce, une extension rapide, en 1 année environ, des lésions à tout le dermatome puis un arrêt de la propagation, une absence de phénomène de Koebner et une rareté de l'association au halonævus et à des affections auto-immunes. Ces constatations suggèrent que cette forme clinique de vitiligo a une pathogénie distincte de celle des autres formes.

### Associations du vitiligo à d'autres maladies

Une des particularités du vitiligo est qu'il présente des associations privilégiées avec de nombreuses maladies à déterminisme auto-immun, comme la thyroïdite, la maladie de Biermer, la maladie d'Addison, le lupus érythémateux, les entéropathies inflammatoires... [37] Parmi ces différentes endocrinopathies auto-immunes, c'est l'association avec les thyroïdites (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto) qui est la plus forte. Le vitiligo fait partie intégrante des syndromes auto-immuns multiples HLA-dépendants et il est fréquent chez les malades atteints de polyendocrinopathies auto-immunes. [38] D'autres associations sont également significatives. Il s'agit du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada où un vitiligo avec poliose et pelade est associé à une uvéoméningite lymphocytaire aseptique avec atteinte auditive. [39] Le syndrome d'Alezzandrini qui associe un vitiligo segmentaire facial avec poliose, atteinte sourcilière et ciliaire à une rétinite pigmentaire et une surdité [40] pourrait n'être qu'une variante du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Des zones dépigmentées non inflammatoires ont été décrites au fond d'œil chez des malades atteints de vitiligo, témoignant probablement de foyers de déperdition



**Figure 11.** Absence complète de pigment mélanique dans une macule de vitiligo (coloration par le Fontana).

mélanocytaire. [41] L'ophtalmie sympathique et la candidose mucocutanée chronique peuvent également être associées au vitiligo. Le vitiligo a aussi été décrit au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), notamment au cours de restauration immunitaire sous trithérapie efficace. [42] Enfin, il est de bonne clinique d'examiner complètement un malade consultant pour un vitiligo d'installation récente, car le vitiligo peut révéler un mélanome évolutif.

### Diagnostic du vitiligo

Il est habituellement exclusivement clinique. La biopsie pour examen histopathologique, pratiquée en cas de doute, montre une absence de pigment mélanique et de mélanocytes dans la peau lésionnelle (Fig. 11).

### Pathogénie du vitiligo

Les nombreuses hypothèses proposées pour expliquer la survenue d'un vitiligo soulignent le fait que nous ne connaissons pas encore la véritable pathogénie. La disparition des mélanocytes au cours du vitiligo est un processus lent, et des mélanocytes dépourvus d'activité de mélanosynthèse persisteraient dans la peau atteinte. [43, 44] La théorie auto-immune est la plus acceptée. [45] Proposée depuis longtemps, notamment du fait de l'association du vitiligo aux maladies auto-immunes, elle a reçu récemment des arguments solides émanant des essais d'immunothérapies antimélanome. En effet, au cours des immunothérapies par cytokines (IL-2), l'apparition d'une réponse antitumorale objective ou parfois simplement l'apparition de lymphocytes cytotoxiques dirigés contre les mélanocytes peut s'accompagner de dépigmentations cutanées identiques au vitiligo. Des lymphocytes cytotoxiques T CD8 circulants, dirigés spécifiquement contre des antigènes mélanocytaires ont été détectés dans le sang ou dans des biopsies de peau de sujets atteints de vitiligo. [46] Des anticorps dirigés contre des protéines mélanocytaires (tyrosinase, TRP1, TRP2, les facteurs de transcription SOX9 et SOX10, le récepteur 1 de la MCH [*melanin concentrating hormone*]) sont présents chez des patients atteints de vitiligo simple ou de vitiligo associé au syndrome polyendocrinien auto-immun de type 1, démontrant également l'implication de l'immunité humorale. [47]

Il existe de nombreuses autres théories, moins à la mode et pour la plupart moins bien étayées : l'anomalie initiale induisant le vitiligo pourrait être une infection virale par le cytomégalovirus, [48] un déficit intrinsèque des mélanocytes (anomalie du trafic intramélanocytaire des protéines de régulation de la mélanogenèse et/ou des fonctions vitales de la cellule pigmentaire), une absence ou une diminution de récepteurs aux facteurs de croissance comme le c-Kit, une origine nerveuse (impliquant les neuropeptides), des altérations de l'environnement mélanocytaire (cytokines et facteurs de croissance d'origine kératinocytaire...), un manque d'adhésion des mélanocytes et une élimination transépidermique par « mélanocytotaxie ». [49] L'autodestruction des mélanocytes par des précurseurs toxiques de la mélanine du fait de la perte d'un système de protection qui serait inopérant au cours du vitiligo est une





**Figure 12.** Dépigmentation à l'hydroquinone.

théorie classique, mais peu étayée. [50] Une autre théorie, répandue actuellement, propose qu'un déficit des processus de détoxification en radicaux libres soit responsable de la mort mélanocytaire au cours du vitiligo. [51] Cette théorie a conduit à l'utilisation de pseudocatalase et d'agents antioxydants pour traiter le vitiligo. Aucun argument scientifique solide ne valide actuellement cette stratégie.

### Leucodermies par agents physiques et/ou chimiques

Le tableau anatomoclinique des dépigmentations induites par agents physiques et chimiques est proche du vitiligo, car il s'agit également d'une leucodermie mélanocytopenique.

Les mélanocytes sont en effet vulnérables à la plupart des agressions physiques, comme les rayons X, les ultraviolets, les brûlures, le froid et diverses agressions mécaniques.

Les leucodermies par agents chimiques peuvent résulter soit d'une exposition accidentelle professionnelle, soit de l'utilisation à des fins cosmétiques de préparations diverses, contenant des agents dépigmentants (Fig. 12). L'utilisation de préparations dépigmentantes à des fins cosmétiques est particulièrement répandue en Afrique. [52] Il s'agit principalement de dérivés phénolés (monobenzyléther d'hydroquinone, hydroquinone, butyl- et amylphénols paratertiaires, 4-isopropylcatéchol,

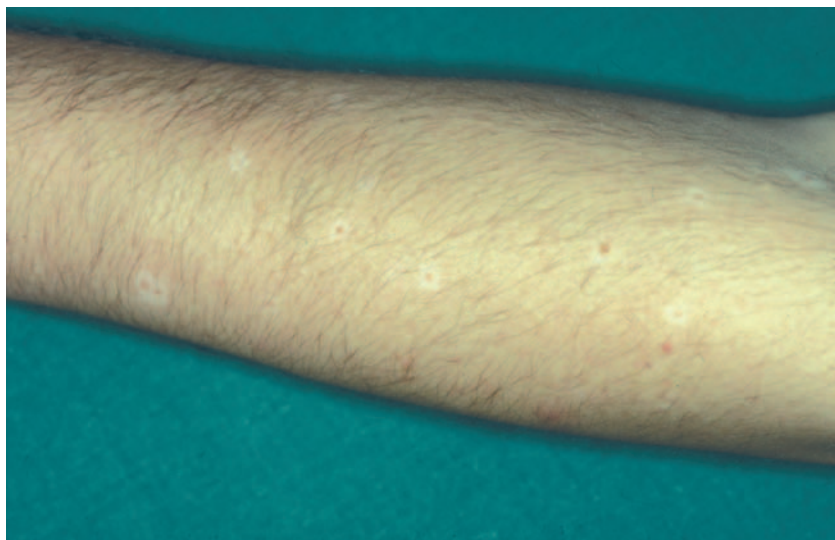
p-crésol, dihydroxyphénylméthane, hydroxytoluène), [53] soufrés et de métaux lourds. Certains dérivés phénoliques sont utilisés comme antioxydants dans l'industrie du caoutchouc. D'autres sont utilisés dans la fabrication de vernis, de laques, d'huiles, d'insecticides, de détergents, de désinfectants, d'encre d'imprimerie, de germicides, d'agents fumigènes et dans les synthèses organiques. On peut rappeler un tableau clinique décrit surtout dans la littérature dermatologique allemande associant une dépigmentation vitiligineuse associée à un goitre avec hypersécrétion de *thyroid stimulating hormone* (TSH), des autoanticorps antithyroïdiens et une hépatosplénomégalie chez des travailleurs exposés à des butylphénols paratertiaires. [54] En ce qui concerne les dérivés soufrés, il faut en rapprocher des cas d'hypomélanoses observés chez des hyperthyroïdiens traités par thio-uracile. Des dépigmentations peuvent se voir en cas d'intoxication par certains métaux lourds comme le mercure ou l'arsenic.

Plusieurs agents thérapeutiques sont également susceptibles de perturber la mélanogénèse.

Ainsi, par exemple, la chloroquine peut provoquer une achromotrichie en modifiant la couleur des cheveux dans le sens d'un éclaircissement chez les sujets blonds ou roux. Les dermocorticoïdes et l'acide azélaïque peuvent induire une hypopigmentation. De nombreux autres traitements topiques peuvent entraîner des leucodermies. Il s'agit d'antimitotiques pour le traitement de lésions cutanées prolifératives, de collyre à l'ésérine, du dinitrochlorobenzène (DNCB) des thérapeutiques immunostimulantes locales, du peroxyde des préparations antiacnéiques, etc.

### Halonævus et « leucodermie acquise centrifuge » ou phénomène de Sutton

Un halo hypo- puis dépigmenté peut apparaître autour de nombreuses proliférations tumorales, bénignes et malignes. Le plus classique est le halo blanc qui apparaît autour d'un nævus. On parle alors de phénomène de Sutton s'il touche un nævus ou de maladie de Sutton s'il touche plusieurs nævus (Fig. 13). Sur le plan histologique, les nævocytes ont complètement disparu. À la phase active, l'analyse microscopique montre un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel dense au contact des thèques mélanocytaires. Au stade de macule blanche, l'examen histopathologique montre une zone de fibrose cicatricielle avec des dépôts de pigment mélanique. Il a été montré que ce sont des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des lymphocytes T CD4 qui infiltrent la lésion mélanocytaire. Il existe une expansion oligoclonale intralésionnelle des lymphocytes T. [55] Si l'anneau de dépigmentation survient le plus souvent autour d'un nævus, des halomélanomes et des phénomènes de Sutton autour de métastases de mélanome ont également été décrits. Enfin, un malade consultant pour une maladie de



**Figure 13.** Multiples halos dépigmentés apparaissant simultanément autour de plusieurs nævus au cours d'une maladie de Sutton.





**Figure 14.** Pityriasis versicolor achromiant.

Sutton doit toujours être examiné complètement afin de s'assurer que cette dernière ne soit pas la conséquence d'un mélanome évoluant par ailleurs.

Des anneaux de dépigmentation ont également été décrits autour de nævus bleu, de neurofibrome, d'angiome, de fibrome, de carcinome basocellulaire, de kératose séborrhéique, de verrues, ... [3, 56] Les mécanismes n'ont pas été étudiés. Ils doivent être distingués des anneaux de pâleur couramment observés autour de plaques urticariennes ou de l'anneau de Woronoff qui entoure des plaques de psoriasis, surtout après photothérapie ou utilisation de dermocorticoïdes. [57]

### Tumeurs blanches

Plusieurs tumeurs peuvent avoir une présentation leucodermique inhabituelle. Il peut en être ainsi dans le mélanome achromique d'emblée, [58] le nævus blanc cliniquement atypique, [59] la tumeur de l'infundibulum pileaire, [60] la maladie de Paget. [61] La papulose à cellules claires est une maladie de l'enfant, essentiellement asiatique, se manifestant par de nombreuses macules ou maculopapules blanches, le long de la zone de migration mammaire, qui s'étend de la région axillaire vers la région pubienne, en passant à travers le mamelon, dans un axe légèrement oblique vers en bas et en dedans. Histologiquement, existent de grandes cellules claires dans l'épiderme, assimilées à des cellules de Tokier. [62] La papulose blanche du cou consiste en l'apparition de multiples papules couleur peau normale, jaune ou blanche sur le cou de personnes âgées. Histologiquement, les lésions sont caractérisées par une élastolyse et une fibrose du derme superficiel et de la partie haute du derme réticulaire. [63] La lentiginose blanche a été décrite en 1994 par Grosshans, Sengel et Heid chez une femme de 28 ans. [64] Sur le plan clinique, cette entité est caractérisée par la présence, dès la naissance, de macules et kératoses hypopigmentées, en « gouttes » dans les zones photoprotégées du tronc et de macules pigmentées sur les zones exposées des membres. Sur le plan histopathologique, les lésions sont caractérisées par une hyperplasie lentigineuse de l'épiderme et une diminution du pigment mélanique.

Le mycosis fongoïde et la mucinose folliculaire peuvent également, surtout chez le sujet noir et l'enfant, être hypopigmentés. [65, 66] Le diagnostic histopathologique des formes précoces de mycosis fongoïde n'est jamais facile et plusieurs biopsies sont généralement nécessaires.

### Maladies infectieuses et inflammatoires leucodermiques histologiquement caractérisées

Parmi les maladies infectieuses, la lèpre tuberculoïde ou indéterminée peut se présenter sous forme d'une ou de plusieurs



**Figure 15.** Macules et papules discrètement kératosiques, confluentes sur le front, chez un enfant atteint d'épidermodysplasie verruciforme.

macules hypopigmentées. Le contexte, les troubles de la sensibilité peuvent aider au diagnostic. L'histologie peut montrer une inflammation granulomateuse dont la topographie périnerveuse et la présence de cellules spumeuses sont évocatrices du diagnostic. Le pityriasis versicolor peut être achromiant, mais il n'est que rarement biopsié, le diagnostic étant le plus souvent évident (Fig. 14). L'histologie montrerait les nombreux spores dans la couche cornée dès la coloration standard par l'hématoxyline éosine. Un diagnostic différentiel du pityriasis versicolor achromiant est l'épidermodysplasie verruciforme (Fig. 15). La biopsie permet cependant un diagnostic de cette affection en montrant l'effet cytopathogène viral caractéristique.

Dans les autres maladies infectieuses avec lésions leucodermiques, l'examen microscopique est moins spécifique. Il peut cependant suggérer le diagnostic de syphilis lorsqu'il existe un infiltrat dermique à cellules mononucléées riche en plasmocytes, surtout s'il est de topographie périnerveuse. Ceci se voit surtout au cours de la syphilis secondaire avec les macules hypopigmentées disposées en collier autour du cou (« collier de Vénus »). Les tréponématoses endémiques seront suspectées en raison du contexte épidémiologique. Dans la pinta, les macules



**Figure 16.** Hypomélanose idiopathique en gouttes.

hypomélanostiques peuvent apparaître au cours de la période primosecondaire, mais elles sont surtout caractéristiques de la phase tardive. Elles siègent le plus souvent sur les extrémités et sont parsemées d'îlots pigmentés folliculaires. L'existence de leucokératodermies pintoïdes au cours du pian est discutée ; elle est admise par les spécialistes de langue française. [67]

Dans l'onchocercose, les lésions hypopigmentées résultent probablement du grattage répété et elles ne sont pas spécifiques. Il en est de même dans les lésions hypopigmentées du kala-azar.

En revanche, il existe des formes hypopigmentées d'amylose, de sarcoïdose, de pityriasis lichénoïde chronique [68] histologiquement caractérisées. Au cours de la sarcoïdose, il s'agit de papules ou de plaques hypopigmentées ou d'une hypopigmentation autour d'une papule normalement pigmentée. [69] Le lichen scléreux, la maladie de Degos, l'atrophie blanche, la morphee et les troubles pigmentaires de la sclérodermie systémique ne sont que cités pour mémoire, la leucodermie n'étant qu'un des signes lésionnels.

### **Hypomélanose maculeuse progressive et confluyente**

L'hypomélanose maculeuse progressive et confluyente est caractérisée par des macules leucodermiques multiples, numulaires, plus ou moins confluentes des faces antérieures et postérieures du tronc. Les lésions ne sont pas squameuses et ont tendance à confluer autour de la ligne médiane. Les lésions ont été décrites surtout chez les métis mélanodermes, [70] cependant des aspects cliniques proches peuvent être constatés chez des sujets d'une autre origine ethnique, y compris des sujets blancs. La pathogénie demeure inconnue ; récemment des dermatologues hollandais ont observé une fluorescence rouge folliculaire liée à *Propionibacterium acnes* prédominant dans les lésions évolutives de cette affection. [71] Ces auteurs suggèrent donc que *Propionibacterium acnes* pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de cette affection.

### **Pityriasis alba**

Situation extrêmement courante, il s'agit de macules à peine squameuses, rondes ou ovales, mal délimitées, légèrement moins pigmentées que la peau normale adjacente, mais jamais dépigmentées. La lésion initiale, rarement présente au moment de la consultation est une macule rose, qui, rapidement, évolue vers une macule hypopigmentée. Les lésions sont plus visibles chez les sujets à phototype foncé et pendant l'été, car leur visibilité est accentuée par le bronzage du fait d'un contraste plus important. Les lésions prédominent sur le visage, dans les régions malaires et les bras. Cette affection concerne surtout les enfants et les adolescents. Il existe en général une ou deux lésions, mais parfois les lésions peuvent être multiples. Les lésions persistent souvent plusieurs années puis guérissent spontanément vers la puberté.

### **Hypopigmentations postinflammatoires**

C'est une cause très fréquente de leucodermie, car la plupart des maladies inflammatoires touchant la peau peuvent évoluer vers une hypo- ou une hyperpigmentation postinflammatoire. Le diagnostic est évident lorsque les lésions préexistantes sont encore présentes ou qu'elles peuvent être clairement établies par l'interrogatoire. Si ce n'est pas le cas, comme par exemple au cours de certains pityriasis lichénoïdes chroniques ou encore au cours de certaines formes de lupus érythémateux subaigu, le diagnostic est beaucoup plus difficile. Les lésions sont surtout visibles et affichantes chez les sujets à phototype foncé. Sur le plan microscopique, les signes de l'affection initiale ne sont, le plus souvent, plus présents à ce stade. Une hypopigmentation postinflammatoire peut également résulter d'une « agression » physique (cryothérapie, dermabrasion, brûlure) ou chimique (« peeling ») de la peau. En effet, l'hypopigmentation peut résulter d'un effet mélanocytotoxique direct de ces agents ou alors être la conséquence de la réaction inflammatoire que ces agents ont suscitée. Le pronostic des hypopigmentations postinflammatoires est variable et dépend notamment de la présence et de l'importance des lésions mélanocytaires.

### **Hypomélanose idiopathique en gouttes**

Il s'agit d'une entité très fréquente touchant surtout les sujets de phototype foncé. On désigne par le terme d'hypomélanose idiopathique en gouttes les macules blanches, de petite taille, localisées le plus souvent sur les zones photoexposées des membres inférieurs de sujets s'exposant beaucoup au soleil (Fig. 16). Les lésions sont lisses, ni atrophiques, ni squameuses. Sur le plan histopathologique, on voit une hyperkératose orthokératosique aérée, une perte du dessin papillaire habituel et une diminution en pigment mélanique des couches basales et suprabasales. Le nombre de mélanocytes est diminué à la DOPA réaction, mais les mélanocytes ne sont jamais absents. La cryothérapie ménagée ou la dermabrasion superficielle peuvent parfois induire la repigmentation.

### **Hamartome anémique et taches de Bier**

L'hamartome anémique correspond à des macules un peu plus claires que la peau environnante, à contours irréguliers, émettés et qui ne rougissent pas après frottement, exposition au froid ou au chaud [72, 73] (Fig. 17). Il est plus fréquent au cours de la neurofibromatose de type I et de la dermatite atopique. La pâleur de la peau lésionnelle est due à une vasoconstriction permanente des vaisseaux dermiques superficiels par hypersensibilité localisée des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ou par aplasie des  $\beta$ -2 récepteurs adrénergiques. La lésion disparaît en lumière de Wood.

Il en est tout autrement des taches de Bier qui, multiples, peuvent en imposer pour un réseau et être confondues avec un livedo du fait du contraste avec la peau normale située autour d'elles. Elles sont la conséquence d'une réponse physiologique exagérée des petits vaisseaux dermiques à une hyperpression veineuse. De ce fait, ces taches blanches apparaissent volontiers





**Figure 17.** Hamartome anémique ne rougissant pas après friction.

sur la partie distale d'un membre en déclivité et disparaissent si le membre est surélevé et la pression veineuse ainsi abaissée. En cas de stase vasculaire, comme par exemple au cours d'une cryoglobulinémie, des taches de Bier peuvent apparaître. [74] Si l'hamartome anémique est un hamartome fonctionnel ou pharmacologique, les taches de Bier ne traduisent qu'un phénomène physiologique. [75]

## ■ Traitement

Le traitement d'une leucodermie doit être causal à chaque fois que possible, comme par exemple le traitement de l'infection responsable (pityriasis versicolor achromiant, lèpre ...). [76] La discussion qui suit se focalisera avant tout sur le traitement du vitiligo. Malgré la multiplicité des moyens thérapeutiques, les résultats thérapeutiques restent décevants ; les bonnes techniques de maquillage peuvent parfois donner de meilleurs résultats que la plupart des traitements médicaux.

Au cours du vitiligo, un traitement ne sera envisagé que s'il existe une demande thérapeutique ; ailleurs l'abstention ou le maquillage suffisent. Le traitement du piébalisme est encore plus décevant que celui du vitiligo et repose surtout sur les techniques de greffes de mélanocytes si la demande thérapeutique est importante.

La photothérapie UVB sélective (311 nm) s'impose de plus en plus comme le traitement de première intention du vitiligo généralisé. [77, 78] La dose initiale est de l'ordre de 100 à 250 mJ/cm<sup>2</sup> et elle est progressivement augmentée de 10 à 20 % à chaque séance, en essayant d'obtenir un érythème des lésions de vitiligo. On débute par deux à trois séances de photothérapie par semaine, mais jamais 2 jours consécutifs. Il est recommandé de ne pas dépasser 300 séances de traitement. On peut en rapprocher l'efficacité partielle du laser excimer, dont le spectre d'action est proche (308 nm), pour traiter les macules de vitiligo. [79]

La photothérapie UVB large spectre est moins efficace.

La photochimiothérapie orale ou PUVAthérapie, associant les psoralènes et les UVA, est actuellement moins utilisée car plus contraignante et ayant plus d'effets secondaires. Un schéma de traitement est de débiter par deux séances par semaine à la dose de 0,5 à 1 J/cm<sup>2</sup> et en augmentant les joules jusqu'à obtenir un érythème indolore. Plus de 100 séances sont souvent nécessaires et il est recommandé de ne pas dépasser 1000 J/cm<sup>2</sup> dans cette indication.

La photochimiothérapie locale, utilisant les psoralènes et le soleil, doit être évitée, car elle s'accompagne constamment d'incidents ou d'accidents phototoxiques exposant au risque surajouté d'un phénomène de Koebner avec aggravation des lésions. Les autres modalités de photothérapie, utilisant comme agent photosensibilisant la khelline ou la phénylalanine et

les UVA donnent des résultats comparables à la PUVAthérapie, mais ne peuvent pas encore être recommandées pour traiter le vitiligo. [80]

Les précautions d'emploi ainsi que les modalités pratiques de la photothérapie sont détaillées dans l'article « Photothérapie » n° 98930-A-10 de l'EMC. Pour l'ensemble des techniques de photothérapie, la repigmentation, si elle se fait, est généralement inhomogène et prédomine autour des poils.

Dans l'hypothèse qui considère que le vitiligo résulte d'un déficit des systèmes de neutralisation des radicaux libres dans la peau, un traitement associant l'application d'une pseudocatalase jointe à l'administration de calcium et une UVB-thérapie à faible dose a été proposé. Toutefois, les résultats encourageants d'une étude pilote ouverte n'ont pas été confirmés. [81]

Les dermocorticoïdes et les immunosuppresseurs topiques par inhibition de la calcineurine (tacrolimus) peuvent être recommandés pour le traitement des vitiligos très localisés. L'efficacité du tacrolimus topique est comparable à celle d'un dermocorticoïde de classe II. [82] L'utilisation combinée d'un dermocorticoïde et d'une photothérapie UVA serait plus efficace que chacun de ces traitements utilisé isolément. [83] Les injections intralésionnelles de corticoïdes doivent être évitées en raison du risque d'atrophie cutanée. La corticothérapie générale en bolus [84] a été créditée de quelques succès pour arrêter la progression de vitiligo rapidement évolutif dans des études non contrôlées.

Les greffes de mélanocytes autologues ont été essayées au cours du piébalisme et du vitiligo. Les critères habituellement exigés pour être candidat à ces techniques sont : vitiligo stable, non évolutif, sans phénomène de Koebner, avec échec aux traitements habituels, chez un sujet qui cicatrise correctement sans chéloïdes. Il est toujours recommandé de débiter par une zone test. De nombreuses méthodes ont été publiées, plus ou moins contraignantes du point de vue technique, notamment pour la préparation des mélanocytes. Il s'agit par exemple de la greffe en peau dépigmentée de mélanocytes autologues préalablement multipliés en culture à partir d'une biopsie cutanée de peau cliniquement saine. D'autres ont proposé la greffe autologue d'épiderme pigmenté prélevé par succion en peau saine [85] et appliqué sur la zone dépigmentée où l'épiderme a été enlevé par dermabrasion, succion ou brûlure aux rayons ultraviolets. Une des méthodes les plus simples est la greffe de peau pigmentée prélevée par biopsies au trépan (« punch »), implantée au sein des macules dépigmentées. Des résultats apparemment satisfaisants ont été publiés. Il faut cependant souligner les limites de ces techniques, très lourdes et difficiles (cultures de mélanocytes), qui ne peuvent permettre de traiter que des lésions très localisées, dont le potentiel évolutif est nul (vitiligo segmentaire), et qui ne peuvent être réalisées que par des praticiens entraînés. Il faut considérer que ces techniques ne sont encore qu'expérimentales. Les résultats esthétiques ne sont pas toujours satisfaisants, car la repigmentation obtenue n'est pas homogène.

L'éviction des microtraumatismes, qui sont un des facteurs possibles de l'extension du vitiligo, est recommandée.

Des techniques de micropigmentation (tatouage) peuvent être très utiles sur de petites zones, comme les extrémités des doigts par exemple.

La dépigmentation complète au contraire est une technique qui peut être proposée pour traiter les quelques zones pigmentées résiduelles au cours des vitiligos universels, car ces zones, par le contraste qu'elles génèrent, deviennent particulièrement visibles. Le malade doit évidemment être informé du caractère définitif et irréversible de ce geste et des risques (coup de soleil, carcinomes) et contraintes (photoprotection) qui en découlent. L'agent le plus utilisé est le monobenzyl ether d'hydroquinone à 20 %, appliqué deux fois par jour pendant plusieurs mois. [86] Il s'agit d'un allergène et d'un irritant puissant et un test sur une petite surface doit toujours être effectué au préalable. Des dépigmentations à



distance des zones appliquées sont une complication classique et fréquente et de ce fait ce traitement doit être réservé au vitiligo universel où l'effet cherché est une dépigmentation complète. Des repigmentations en confettis peuvent parfois survenir après dépigmentation par cette molécule. Le laser pulsé Q-switched a également été utilisé dans cette indication. [87]

## “ Points forts

- L'extension des lésions, l'âge d'apparition et les signes associés sont les éléments essentiels du diagnostic de la cause d'une leucodermie.
- La biopsie cutanée est souvent peu contributive pour le diagnostic d'une leucodermie. Elle doit être pratiquée à cheval sur la peau leucodermique et sur la peau normalement pigmentée.
- Chez le nouveau-né et le nourrisson, la présence de plusieurs lésions leucodermiques circonscrites est évocatrice d'une sclérose tubéreuse de Bourneville et une mèche blanche frontale oriente vers un piébalisme ou un syndrome de Waardenburg.
- La photothérapie UVB sélective est actuellement le traitement de première intention des vitiligos étendus.



## ■ Références

- [1] Lipsker D, Grosshans E. Hyperpigmentations. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-580-A-10, 1999: 15p.
- [2] Ortonne JP, Nordlund JJ. Mechanisms that cause abnormal skin color. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP, editors. *The pigmentary system and its disorders: physiology and pathophysiology*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 1025.
- [3] Bolognia JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19**:217-55.
- [4] Bolognia JL. Unusual leucodermas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;**15**:386-7.
- [5] Bolognia JL. A clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 1999; **38**:568-72.
- [6] Jimbow K. Tuberous sclerosis and guttate leukodermas. *Semin Cutan Med Surg* 1997;**16**:30-5.
- [7] Bahadoran P, Ortonne JP, King RA, Oetting WS. Albinism. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2002. p. 826-36.
- [8] King RA, Willaert RK, Schmidt RM, Pietsch J, Savage S, Brott MJ, et al. MC1R mutations modify the classic phenotype of oculocutaneous albinism type 2 (OCA2). *Am J Hum Genet* 2003;**73**:638-45.
- [9] Yi Z, Garrison N, Cohen-Barak O, Karafet TM, King RA, Erickson RP, et al. A 122.5-kilobase deletion of the P gene underlies the high prevalence of oculocutaneous albinism type 2 in the Navajo population. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:62-72.
- [10] Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;**40**:87-95.
- [11] Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al. Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet* 2004;**74**:466-71.
- [12] Bahadoran P. Hypomelanoses related to defective biogenesis or transport of melanosomes. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP, editors. *The pigmentary system: physiology and pathophysiology*. 2005.
- [13] Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, McCain L, Huizing M, White J, et al. Milder ocular findings in Hermansky Pudlak syndrome type 3 compared with Hermansky Pudlak syndrome type 1. *Ophthalmology* 2004;**111**:1599-603.
- [14] Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2002. p. 836-81.
- [15] Bahadoran P, Ballotti R, Ortonne JP. Hypomelanosis, immunity, central nervous system: No more and, not the end. *Am J Med Genet* 2003;**116A**: 334-7.
- [16] Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003;**29**:404-9.
- [17] Feng JH, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K. Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberlin in cultured tumor cells with an insertion mutation. *Hum Mutat* 2004;**23**:397.
- [18] Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;**37**:911-7.
- [19] Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiomas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Arch Dermatol* 1997;**133**: 853-7.
- [20] Spritz RA, Holmes SA, Itin P, Kuster W. Novel mutations of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1993;**101**:22-5.
- [21] Sanchez-Martin M, Perez-Losada J, Rodriguez-Garcia A, Gonzalez-Sanchez B, Korf BR, Kuster W, et al. Deletion of the SLUG (SNAI2) gene results in human piebaldism. *Am J Med Genet* 2003;**122A**: 125-32.
- [22] Pardono E, Van Bever Y, Van den Ende J, Havrenne PC, Iughetti P, Maestrelli SR, et al. Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am J Med Genet* 2003;**117A**:223-35.
- [23] Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation, including mosaicism. *Semin Cutan Med Surg* 1997;**16**:44-53.
- [24] Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: clinical syndrome or just phenotype? *J Child Neurol* 2000;**15**:635-44.
- [25] Kuster W, König A. Hypomelanosis of Ito: no entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999;**85**:346-50.
- [26] Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:21-6.
- [27] Di Lernia V. Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patients. *Pediatr Dermatol* 1999;**16**:349-53.
- [28] Bolognia JL, Lazova R, Watsky K. The development of lentiginos within segmental achromic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**: 330-3.
- [29] Dippel E, Utikal J, Feller G, Fackel N, Klemke CD, Happle R, et al. Nevi flammei affecting two contralateral quadrants and nevus depigmentosus: a new type of phacomatosis pigmentovascularis? *Am J Med Genet* 2003;**119A**:228-30.
- [30] Baba M, Akcali C, Seckin D, Happle R. Segmental lentiginosis with ipsilateral nevus depigmentosus: another example of twin spotting? *Eur J Dermatol* 2002;**12**:319-21.
- [31] Happle R. Phylloide Hypomelanose und Mosaiktrisomie 13 Ein neues ätiologisch definiertes neurokutanes Syndrom. *Hautarzt* 2001;**52**: 3-5.
- [32] Zannardo L, Stolz W, Schmitz G, Kaminski W, Vikkula M, Landthaler M, et al. Progressive hyperpigmentation and generalized lentiginosis without associated systemic symptoms: a rare hereditary pigmentation disorder in South-East Germany. *Acta Derm Venereol* 2004;**84**:57-60.
- [33] Herman KL, Salman K, Rose LI. White forelock in Marfan's syndrome: an unusual association, with review of the literature. *Cutis* 1991;**48**: 82-4.
- [34] Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:1560-4.

- [35] Petit T, Cribier B, Bagot M, Wechsler J. Inflammatory vitiligo-like macules that simulate hypopigmented mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2003;**13**:410-2.
- [36] Lee D, Lazova R, Bolognia JL. A figurate papulosquamous variant of inflammatory vitiligo. *Dermatology* 2000;**200**:270-4.
- [37] Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;**16**:208-14.
- [38] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:2983-92.
- [39] Machado S, Sanchez M, Maia L, Correia M, Massa A. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Eur J Dermatol* 2002;**12**:484.
- [40] Hoffman MD, Dudley C. Suspected AIZZandini's syndrome in a diabetic patient with unilateral retinal detachment and ipsilateral vitiligo and poliosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:496-7.
- [41] Cowan Jr CL, Halder RM, Grimes PE, Chakrabarti SG, Kenney Jr JA. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:17-24.
- [42] Antony FC, Marsden RA. Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;**17**:456-8.
- [43] Tobin DJ, Swanson NN, Pittelkow MR, Peters EM, Schallreuter KU. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000;**191**:407-16.
- [44] Le Poole IC, Van den Wijngaard R, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Loss of melanocytes in vitiligo lesions. *J Invest Dermatol* 1992;**98**:541.
- [45] Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;**9**:68-72.
- [46] Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High-frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;**188**:1203-8.
- [47] Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001;**276**:35390-5.
- [48] Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**:21-6.
- [49] Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003;**16**:322-32.
- [50] Slominski A, Paus R, Bomirski A. Hypothesis: possible role for the melanin receptor in vitiligo: discussion paper. *J R Soc Med* 1989;**82**:539-41.
- [51] Hasse S, Gibbons NC, Rokos H, Marles LK, Schallreuter KU. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H2O2 stress. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:307-13.
- [52] Mahe A, Blanc L, Halna JM, Keita S, Sanogo T, Bobin P. Enquête épidémiologique sur l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants par les femmes de Bamako (Mali). *Ann Dermatol Vénereol* 1993;**120**:870-3.
- [53] James O, Mayes RW, Stevenson CJ. Occupational vitiligo induced by p-tert-butylphenol, a systemic disease? *Lancet* 1977;**2**:1217-9.
- [54] Goldmann PJ, Thiess AM. Berufsbedingte Vitiligo durch para-tertiär-Butylphenol, eine Trias von Vitiligo, Hepatose und Struma. *Hautarzt* 1976;**27**:155-9.
- [55] Musette P, Bachelez H, Flageul B, Delarbre C, Kourilsky P, Dubertret L, et al. Immune-mediated destruction of melanocytes in halo nevi is associated with the local expansion of a limited number of T cell clones. *J Immunol* 1999;**162**:1789-94.
- [56] Johnson Jr DB, Ceilley RI. Basal cell carcinoma with annular leukoderma mimicking leukoderma acquisitum centrifugum. *Arch Dermatol* 1980;**116**:352-3.
- [57] Varma S, Finlay AY. The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;**148**:170.
- [58] Kossard S, Commens C. Hypopigmented malignant melanoma simulating vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:840-2.
- [59] Zalaudek I, Hoffmann-Wellenhorst R, Cerroni L, Kerl H. White dysplastic melanocytic naevi. *Lancet* 2002;**359**:1999-2000.
- [60] Cribier B, Grosshans E. Tumor of the follicular infundibulum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:979-84.
- [61] Chen YH, Wong TW, Lee JY. Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Toker's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:105-8.
- [62] Lee JY, Chao SC. Clear cell papulosis of the skin. *Br J Dermatol* 1998;**138**:678-83.
- [63] Balus L, Amantea A, Donati P, Fazio M, Giuliano MC, Bellocchi M. Fibroelastolytic papulosis of the neck: a report of 20 cases. *Br J Dermatol* 1997;**137**:461-6.
- [64] Grosshans E, Sengel D, Heid E. La lentiginose blanche. *Ann Dermatol Vénereol* 1994;**121**:7-10.
- [65] Stone ML, Styles AR, Cockerell CJ, Pandya AG. Hypopigmented mycosis fungoides: a report of 7 cases and review of the literature. *Cutis* 2001;**67**:133-8.
- [66] Capizzi R, Rotoli M, Cavalieri S, Amerio P. Hypopigmented mycosis fungoides in a 12-year-old caucasian girl with solely hypopigmented lesions. *Dermatology* 2003;**207**:201-2.
- [67] Heid E. Tréponématoses vénériennes exotiques. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Lacour JP, et al., editors. *Dermatologie et I.S.T.* Paris: Masson; 2004. p. 176-8.
- [68] Clayton R, Warin A. Pityriasis lichenoides chronica presenting as hypopigmentation. *Br J Dermatol* 1979;**100**:297-302.
- [69] Mitchell IC, Sweatman MC, Rustin MH, Wilson R. Ulcerative and hypopigmented sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:1062-5.
- [70] Guillet G, Helenon R, Guillet MH, Gauthier Y, Menard N. Hypomélanose maculeuse confluyente et progressive du méris mélanoderme. *Ann Dermatol Vénereol* 1992;**119**:19-24.
- [71] Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, de Man P, Menke HE. *Propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol* 2004;**140**:210-4.
- [72] Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg* 1997;**16**:36-43.
- [73] Heid E. Hamartome anémique. *Ann Dermatol Vénereol* 1999;**126**:529-30.
- [74] Bessis D, Dereure O, Rivire S, Ravi N, Le Quellec A, Guilhou JJ. Diffuse Bier white spots revealing cryoglobulinaemia. *Br J Dermatol* 2002;**146**:921-2.
- [75] Grosshans E. Multiple anemic macules or bier's spots? *Dermatology* 2001;**202**:272.
- [76] Hartmann A, Brocker EB, Becker JC. Hypopigmentary skin disorders: current treatment options and future directions. *Drugs* 2004;**64**:89-107.
- [77] Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;**133**:1525-8.
- [78] Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:999-1003.
- [79] Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:133-7.
- [80] Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:180-4.
- [81] Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol* 2002;**27**:641-4.
- [82] Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;**139**:581-5.
- [83] Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1061-6.
- [84] Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;**39**:624-7.

- [85] Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:191-4.
- [86] Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzyloxy of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1977;**97**:669-79.

- [87] Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* 1997;**36**:386-8.

## Pour en savoir plus

Site OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man™) recensant la liste des maladies génétiques dans lesquelles des zones hypopigmentées ont été décrites. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.

P. Bahadoran, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.  
Service de dermatologie, Hôpital Archet 2, 06202 Nice, France.

D. Lipsker, Professeur des Universités, praticien hospitalier (dlipsker@noos.fr).  
Clinique dermatologique, 1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bahadoran P., Lipsker D. Leucodermies. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-585-A-10, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Mélanome

MP Di Cesare  
A Antunes  
F Truchetet

**Résumé.** – Le terme de mélanome désigne toujours une tumeur maligne, développée aux dépens des mélanocytes. Le mélanome apparaît le plus souvent de novo ou plus rarement sur un nævus préexistant. Son incidence est en rapide augmentation depuis 30 ans. Il possède un grand potentiel métastatique. Aucune thérapeutique n'a prouvé son efficacité sur la survie des malades en phase métastatique, d'où l'importance d'un diagnostic précoce et du développement des mesures préventives, en particulier de la photoprotection. La dermatoscopie est une aide au diagnostic précoce. L'exérèse chirurgicale, avant la dissémination métastatique, est l'unique traitement curatif disponible. Le facteur pronostique indépendant le plus puissant est l'épaisseur tumorale selon l'indice de Breslow. Les chimiothérapies, les immunothérapies et toute nouvelle modalité thérapeutique doivent être prescrites, si possible, dans le cadre de protocoles évalués.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Épidémiologie

### ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE : INCIDENCE, MORTALITÉ ET RÉPARTITION

Le mélanome a vu son incidence augmenter dans toutes les populations à peau claire, en particulier dans les tranches d'âge de 30 à 50 ans. Cette incidence est en augmentation depuis ces 30 dernières années dans tous les pays développés. Elle varie d'un facteur 100 en fonction de la localisation géographique. L'incidence chez les sujets blancs est supérieure à celle des sujets à peau foncée. L'incidence chez les Noirs américains et africains est supérieure à celle des sujets asiatiques<sup>[79]</sup>. La plus élevée est observée en Australie : 40 cas pour 100 000 habitants par an. La plus faible incidence concerne la Chine, l'Inde, le Japon et Singapour (< 0,5 cas pour 100 000 habitants par an)<sup>[79]</sup>. Dans les pays occidentaux, c'est l'une des tumeurs dont l'incidence augmente le plus. En France, l'incidence est de 7 à 10 cas pour 100 000 habitants pour l'année 1995<sup>[9, 47, 66]</sup>.

Dans les pays de la communauté européenne, la mortalité due au mélanome a augmenté dans les deux sexes au cours de la période 1970-1990 : cette augmentation a été de 89,2 % chez les hommes et de 72,6 % chez les femmes ; elle a été plus marquée chez les hommes de plus de 45 ans et chez les femmes de plus de 65 ans<sup>[6]</sup>. En France, l'augmentation de la mortalité par mélanome a été de 6 % par an entre 1895 et 1925 et de 7,7 % entre la fin des années 1950 et le début des années 1980<sup>[31]</sup>. Pour la période 1970-1990, la mortalité a augmenté de plus de 100 % dans les deux sexes et de façon uniforme dans les différents groupes d'âge<sup>[13]</sup>. Les sites de prédilection diffèrent selon le sexe : tronc et membres supérieurs chez l'homme, membres inférieurs et supérieurs chez la femme. L'augmentation de

l'incidence est plus prononcée chez les sujets d'âge moyen. Chez les sujets âgés, les mélanomes acrolentigineux et nodulaires sont les plus fréquents alors que chez les sujets jeunes les mélanomes les plus fréquents sont ceux à extension superficielle (SSM : *superficial spreading melanoma*). C'est une tumeur exceptionnelle chez l'enfant. L'augmentation d'incidence des mélanomes de faible épaisseur est plus forte que celle des mélanomes épais.

### FACTEURS DE RISQUE

#### ■ Facteurs constitutifs

##### Phototype

Les individus ayant une peau claire qui ne bronze pas ou très peu et qui brûle (coups de soleil) lors des expositions solaires (phototypes I et II de la classification Fitzpatrick) sont plus exposés au risque de mélanome que les individus qui bronzent facilement (phototypes IV et V). Ce risque est majoré par la survenue de nombreux coups de soleil bulleux dans l'enfance. La présence de nombreux lentigos solaires permet de repérer cette susceptibilité accrue aux rayons ultraviolets (UV). La pigmentation raciale et le phototype cutané sont des facteurs importants puisque le mélanome est sept à huit fois moins fréquent chez les Noirs et les Orientaux que chez les sujets à peau blanche vivant dans le même pays<sup>[57, 79]</sup>.

##### Association nævus-mélanome

Certains mélanomes, au vu de critères cliniques et histopathologiques, apparaissent sur des nævus préexistants qui peuvent être banals, congénitaux ou atypiques. L'absence de méthode satisfaisante pour apprécier la fréquence des mélanomes sur nævus explique que, selon les études, 5 à 70 % des mélanomes sont attribués à la transformation d'un nævus.

#### • Mélanome et nævus acquis préexistant

L'absence de méthodes satisfaisantes pour apprécier la fréquence des mélanomes sur nævus explique que, selon les études, ce

Marie-Pierre Di Cesare : Assistante des Hôpitaux.

Agnès Antunes : Praticien hospitalier.

François Truchetet : Praticien hospitalier.

Service de dermatologie, centre hospitalier régional de Metz-Thionville, hôpital Beauregard, 21, rue des Frères, 57126 Thionville cedex, France.



1 Nævus atypique.

pourcentage varie de 5 à 70 %. Les nævus peuvent constituer des marqueurs de risque du mélanome lorsqu'ils sont nombreux et que leur taille excède 6 mm. Le type SSM semble prédominant. Dans une étude prospective française, Richard et al <sup>[74]</sup> ont pu montrer que le nombre de nævus augmentait proportionnellement à l'exposition solaire dans une population blanche dont l'âge médian était de 20 ans. Ils ont montré également que la peau exposée de manière permanente au soleil était le siège de petits nævus typiques, alors que la peau exposée de manière intermittente était le siège de grands nævus atypiques. Le sujet jeune à peau blanche a généralement 20 à 40 nævus banals acquis sur l'ensemble du tégument, dont la très grande majorité sont des lésions bénignes non évolutives qui involuent avec le temps. Le risque de transformation maligne d'un nævus banal semble très faible (1 pour 7 000). L'exérèse prophylactique de ces lésions est inutile <sup>[34]</sup>.

#### • Mélanome et nævus congénital

La fréquence du nævus pigmentaire congénital est de 1 à 2,5 %, la forme géante (diamètre supérieur à 20 cm) représentant 1 % des cas. Le risque de transformation au cours de la vie d'un nævus congénital géant en mélanome est estimé entre 5 et 15 % <sup>[64]</sup>. Ce risque est proportionnel à la surface de la lésion. Cette transformation survient le plus souvent chez l'enfant de moins de 5 ans (60 %), plus rarement à l'adolescence (10 %) et à l'âge adulte (30 %). L'étude rétrospective réalisée par Lorentzen et al est la plus utile à ce jour pour évaluer le risque de transformation maligne de ces nævus <sup>[60]</sup>. Elle concerne 150 sujets atteints de grands nævus congénitaux suivis pendant 60 ans au travers des registres de cancérologie de Scandinavie. Elle conclut que le risque de transformation maligne peut être évalué à 4 % ; ce risque, considéré comme élevé, constitue une forte justification à l'excision chirurgicale prophylactique de ces lésions <sup>[34, 86]</sup>.

La mélanose neurocutanée est une entité rare qui associe la présence d'un grand nævus congénital du cuir chevelu et/ou de la partie supérieure du dos à une mélanose neuroméningée. Elle peut être responsable d'hydrocéphalie et de convulsions chez l'enfant. Ces enfants peuvent développer un mélanome leptoméningé <sup>[2]</sup>.

#### • Mélanome et nævus atypique (fig 1)

Le nævus dysplasique décrit initialement dans les formes familiales, puis dans les formes sporadiques, a été le sujet de multiples controverses et le terme d'« atypique » ou « nævus de Clark » semble être actuellement le plus approprié. Les nævus atypiques sont généralement multiples, siègent volontiers sur le tronc et apparaissent pour la plupart entre 10 et 20 ans. Plus grands que les nævus banals (> 6 mm), leurs bords sont irréguliers, mal définis, et leur couleur est inhomogène, pouvant aller du noir au rose en passant par le brun, voire le bleu. On y observe fréquemment un érythème qui s'efface à la vitropression. La survenue de nævus

atypique peut être suspectée chez l'enfant dès l'âge de 5 ou 6 ans, dès lors qu'il existe de nombreux nævus d'apparence banale, notamment sur le cuir chevelu. Histologiquement, il s'agit d'un nævus jonctionnel avec une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse associée à des atypies nucléaires. Il se distingue donc des autres nævus par ses atypies architecturales et cytologiques et sa réaction stromale. L'existence de nævus atypique est corrélée à une augmentation du risque de mélanome ; ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de nævus atypique et/ou d'antécédents de mélanome familial ou personnel. En effet, le risque de développer une tumeur maligne pour des sujets ayant des nævus atypiques sans antécédents familiaux de mélanome est multiplié par 80. Si ces mêmes sujets ont en outre des antécédents familiaux de mélanome avec un parent du premier degré atteint, leur risque est alors multiplié par 100 à 400. Cependant, la transformation maligne ne survient pas uniquement sur un nævus atypique préexistant, le mélanome peut se développer de novo. Ainsi, l'exérèse prophylactique de tous les nævus cliniquement atypiques n'élimine pas chez ces sujets le risque de mélanome. Il est nécessaire de mettre en place une surveillance clinique et éventuellement dermatoscopique des nævus atypiques. Ces lésions ne seront excisées qu'en cas de suspicion de lésion maligne. La présence de nævus atypiques doit être considérée comme un facteur de risque de développer un mélanome sur l'ensemble du tégument et pas seulement à partir des nævus atypiques <sup>[65]</sup>.

#### Mélanome et antécédents familiaux de mélanome

Un antécédent familial de mélanome, en particulier dans la parenté du premier degré, augmente le risque de mélanome d'environ deux à trois fois. Environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial, défini comme le développement d'au moins deux mélanomes sur trois générations. Le syndrome du nævus atypique est souvent familial. La présence de nævus atypiques permet d'identifier, dans les familles de mélanomes, les sujets à haut risque (risque proche de 100 %) <sup>[68]</sup>. La prédisposition au mélanome est peut-être génétiquement hétérogène (portée par des gènes différents selon les cas). L'étude de délétion sur le site 9p21 a permis de soupçonner des gènes de prédisposition au mélanome dont *CDKN2/MTS 1* qui code la synthèse de la protéine p16 capable de réguler la réplication cellulaire <sup>[20]</sup>.

#### ■ Facteurs exogènes et comportementaux

##### Soleil

La plus forte incidence du mélanome est observée dans les pays à fort ensoleillement où il touche principalement les Blancs (Australie, Israël, Afrique du Sud). L'exposition de la peau au soleil ou aux rayons UV artificiels est le seul facteur exogène pour lequel l'augmentation du risque de mélanome est démontrée. Le rôle cancérogène des UVB (280 à 320 nm) est démontré. La relation avec les UVA (320 à 400 nm) est moins directe, mais elle a été récemment mise en évidence à la fois par des données expérimentales et épidémiologiques <sup>[7]</sup>. Si l'ensemble des études épidémiologiques a montré l'existence certaine d'une relation entre l'exposition aux UV et la survenue de mélanome, celle-ci paraît complexe. Il existe surtout une corrélation entre une exposition solaire intense et intermittente et la survenue de mélanome. En effet, l'exposition intermittente à de fortes doses d'UV, et en particulier celle responsable de la survenue de coups de soleil dans l'enfance <sup>[7]</sup>, conférerait un risque accru de mélanome, contrairement à une exposition continue sur une longue période, même si la dose reçue est plus élevée. Cette hypothèse n'est pas valable dans le cas du lentigo malin (LM). La relation entre le développement du mélanome et la durée totale d'exposition est toutefois complexe et influencée par de nombreuses caractéristiques du sujet dont sa capacité à bronzer. L'exposition aux UV artificiels produits par les lampes et les bancs solaires augmente également le risque de mélanome <sup>[8]</sup>. La prévention primaire a pour but de réduire les habitudes d'exposition solaire en enseignant le rôle néfaste du soleil surtout chez les enfants.

Tableau I. – Marqueurs du risque de mélanome.	
Facteurs constitutifs	Facteurs exogènes et comportementaux
- phototype clair (peau claire lentigineuse, cheveux roux ou blonds) - antécédents personnels ou familiaux de mélanome - présence de nævus atypiques	- exposition solaire surtout intermittente et intense - coups de soleil fréquents dans l'enfance - déficit immunologique congénital ou acquis

Facteur hormonal

Il a été démontré qu’il n’existe pas d’association entre l’utilisation de contraceptifs oraux et le risque de mélanome [79].

État immunitaire

Les états d’immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (en attente de greffe rénale, traités par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques, atteints de maladie de Hodgkin). Ces malades doivent être régulièrement surveillés.

Les troubles de la réparation de l’acide désoxyribonucléique (ADN), comme dans le xenoderma pigmentosum, s’accompagnent d’un risque élevé, 1 000 fois plus grand que dans la population normale, de développer un mélanome. Chez ces malades, la distribution topographique des mélanomes est différente de celle de la population générale, siégeant surtout dans les zones découvertes. Le rôle de l’exposition solaire est donc indiscutable dans l’induction de ces mélanomes, mais les mécanismes de carcinogenèse sont différents de ceux des cancers cutanés épithéliaux.

En résumé : les données épidémiologiques sur le mélanome montrent que deux types de facteurs de risque ont été identifiés : facteurs individuels, constitutifs (phototype, nombre de nævus, nævus atypiques, nævus congénitaux, antécédents personnels ou familiaux de mélanome) et un facteur comportemental (exposition solaire ou aux UV artificiels abusive). L’identification de ces facteurs de risque peut permettre le développement de mesures préventives (tableau I) [79].

Clinique

TYPES ANATOMOCLINIQUES

Tous les mélanomes sont issus de la transformation maligne du mélanocyte, mais ils peuvent être subdivisés en fonction de leur aspect clinique et histopathologique et de leur mode de progression tumorale. Ceci permet d’individualiser quatre types anatomocliniques avec des particularités épidémiologiques et des pronostics différents :

- le mélanome à extension superficielle ou mélanome superficiel extensif (SSM) ;
- le lentigo malin (LM lentigo melanoma) ou mélanome de Dubreuilh ;
- le mélanome acrolentigineux (ALM : *acral lentiginous melanoma*) ;
- le mélanome nodulaire (NM : *nodular melanoma*).

Les mélanomes de type NM et SSM sont de siège ubiquitaire. Les mélanomes de type LM siègent presque exclusivement sur le visage des sujets âgés. Les mélanomes de type ALM siègent par définition sur les extrémités et sont la forme élective chez les sujets noirs, asiatiques et hispaniques où les autres formes sont plus rares [53, 72].

■ Mélanome à extension superficielle (SSM) (fig 2)

C’est la plus fréquente des variétés de mélanome (70 % des cas) [14]. L’âge moyen de survenue est situé entre 40 et 50 ans ; le site de prédilection est le membre inférieur chez la femme, le dos chez



2 Mélanome SSM (superficial spreading melanoma).



3 Mélanome de Dubreuilh.

l’homme. La phase de croissance radiale précède habituellement, de plusieurs mois à plusieurs années, la phase de croissance verticale. L’« ABCDaire » du mélanome est un outil précieux d’aide au diagnostic de malignité d’une lésion nævique pigmentée :

- A = asymétrie : désigne une lésion dont les deux moitiés séparées par un axe fictif ne sont pas superposables ;
- B = irrégularité des bords : présence d’encoches ou de limites floues et imprécises ;
- C = couleur inhomogène : présence de plusieurs couleurs au sein de la même lésion allant du brun au rouge, au violet, au noir ou au blanc ;
- D = diamètre supérieur à 6 mm : une lésion pigmentée dont le diamètre est supérieur à 6 mm est suspecte, mais il existe d’authentiques mélanomes dont le diamètre est inférieur à cette limite ;
- E = extension en surface ou évolution : critère dynamique de valeur primordiale ;

Les lésions les plus précoces sont en général maculeuses, mais des altérations de leur surface modifiant le relief cutané habituel sont parfois déjà visibles (cf infra). D’autres signes, comme l’existence d’un prurit, d’une douleur, d’une sensation de brûlure, doivent également attirer l’attention. La détection précoce que permet leur lente évolution initiale donne à ces lésions un meilleur pronostic que celui du mélanome nodulaire, mais à épaisseur égale, la survie des patients est comparable.

■ Lentigo malin (mélanome de Dubreuilh) (fig 3)

Il représente 4 à 10 % des cas de mélanome [14, 72]. Il s’agit de macules brunâtres à type de lentigo solaire siégeant sur les zones





4 Mélanome acrolentigineux.



5 Mélanome nodulaire.

photoexposées des sujets âgés (après 60 ans) et survenant sur une peau actinique. Il touche plus souvent la femme. Ces lésions ont une extension longue sur plusieurs années (5 à 40 ans : 10 ans en moyenne) avant de se transformer en mélanome invasif qui apparaît généralement sous la forme d'un petit nodule. Contrairement aux autres formes de mélanome, le facteur de risque essentiel est la dose cumulée de rayons UV. Le lentigo malin évolue très longtemps in situ avant de devenir invasif. L'évolutivité de ces mélanomes est lente mais, à épaisseur égale, son pronostic est identique à celui des autres types de mélanome.

#### ■ Mélanome acrolentigineux (fig 4)

C'est une variété rare : 2 à 8 % des cas chez le Blanc, mais il est beaucoup plus fréquent (35 à 60 % des cas) chez le Noir, chez les Orientaux et les Hispaniques [72]. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans. Il débute généralement par une macule brune, noire, qui se forme en quelques années ou en quelques mois. Les bords de la lésion sont généralement déchiquetés et des nodules peuvent apparaître et former une tumeur exophytique pouvant s'ulcérer. Cette tumeur est parfois achromique ce qui augmente le délai diagnostique. Le mélanome acrolentigineux siège principalement sur les zones palmoplantaires, le lit et le pourtour unguéal. Dans ces localisations acrales, toute lésion pigmentée mesurant plus de 7 mm, toute lésion dont le diagnostic clinique est incertain ou qui se modifie doit être excisée.

#### ■ Mélanome nodulaire (fig 5)

Il représente 15 à 30 % des mélanomes [14, 72]. Il est caractérisé par une progression d'emblée verticale. C'est une tumeur à croissance



6 Mélanome unguéal.

rapide qui se développe en plusieurs semaines ou mois et se caractérise par un nodule souvent arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène, mais qui peut parfois être achromique (5 % des cas). Sa croissance rapide peut donner une lésion polypoïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité. Du fait de son évolutivité rapide conduisant à une épaisseur plus importante, ce type de tumeur a un pronostic plus défavorable. Il est parfois achromique. L'âge de prédilection du mélanome nodulaire est celui de l'adulte de 50 à 60 ans avec une fréquence deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme.

### FORMES CLINIQUES

#### ■ Mélanomes non cutanés

##### Mélanomes unguéaux (fig 6)

Ils appartiennent au groupe des mélanomes acrolentigineux et en partagent les caractéristiques épidémiologiques et pronostiques [72]. Il s'agit d'une macule brune ou noire du lit de l'ongle, qui siège préférentiellement au gros orteil ou au pouce. Devant cette bande pigmentée, seule la biopsie unguéale permet de porter avec certitude le diagnostic de mélanome. Toute lésion pigmentée, que ce soit une éphélide, un lentigo, un nævus ou un mélanome, s'exprime par une bande dès lors qu'elle est située dans la matrice unguéale. Le risque de mélanome devant une pigmentation en bande unguéale est faible. Les bandes pigmentées unguéales touchant plusieurs ongles sont le plus souvent des pigmentations ethniques ou iatrogènes. Il n'existe pas d'image spécifique de mélanome. Néanmoins, les bandes pigmentées apparues récemment ou qui se sont modifiées, les bandes d'une largeur excédant 4 mm, les bandes multiples sur un même ongle ou les bandes pour lesquelles la pigmentation déborde sur le repli unguéal (signe de Hutchinson), sont les plus suspectes. Au moindre doute, une biopsie unguéale doit être réalisée. Dans les formes évoluées, une dystrophie unguéale, une destruction matricielle ou une tumeur ulcérée peuvent apparaître.

##### Mélanomes muqueux (fig 7, 8)

D'une fréquence constante, quelle que soit l'ethnie ou la couleur de peau, ils représentent 5 % de l'ensemble des mélanomes [72]. L'exposition solaire n'a aucun rôle pathogénique dans ce type de lésion. L'aspect clinique est le plus souvent lentigineux, mais des formes nodulaires peuvent être observées. Ces lésions peuvent être achromiques et simuler un processus inflammatoire ou peuvent être difficiles à distinguer de la muqueuse normale. Les lésions peuvent s'ulcérer. Le diagnostic est souvent difficile et la détection tardive, parfois au stade métastatique. Il s'agit souvent de mélanomes de mauvais pronostic, d'autant que la tumeur a probablement un accès rapide à un drainage ganglionnaire bilatéral. Chez la femme âgée, il touche volontiers la vulve. Le mélanome des fosses nasales ne donnerait que tardivement des métastases viscérales. Le pronostic



7 Mélanome de la semi-muqueuse labiale.



8 Mélanome conjonctival.



9 Mélanome achromique.

du mélanome anorectal est, quant à lui, catastrophique car la tumeur reste longtemps asymptomatique et donc méconnue. Les autres localisations muqueuses sont exceptionnelles.

### ■ Formes particulières

#### Mélanome achromique (fig 9)

Cette tumeur ne contient que peu ou aucun pigment mélanique. La lésion est rose ou rouge ; elle peut simuler un granulome

pyogénique, un carcinome basocellulaire, un nævus ou un fibrome. À la plante du pied, elle peut simuler un botryomycome ou un mal perforant. Le diagnostic clinique de cette tumeur est particulièrement difficile. Il est souvent tardif, ce qui assombrit le pronostic.

#### Mélanome desmoplastique

La première description de cette forme rare a été réalisée en 1971 par Conley et al <sup>[27]</sup>. Il survient sur les zones photoexposées chez des sujets d'âge moyen ou âgés à peau claire <sup>[72]</sup>. La tête et le cou sont les sites de prédilection. Mais il peut également se développer sur le tronc, les extrémités ou les muqueuses. La tumeur apparaît généralement sur une peau sénile endommagée par une exposition solaire prolongée. Elle se développe également sur une radiodermite ou des cicatrices de brûlures. Cliniquement, il s'agit d'une plaque indurée ou d'un nodule souvent achromique. Le diagnostic est difficile. Le pronostic est donné, comme pour les autres formes, par l'épaisseur de la tumeur.

#### Mélanome primitif non trouvé

Il s'agit d'un mélanome métastatique avec des métastases cutanées, ganglionnaires ou viscérales, apparemment primitives. Le mélanome primitif peut être soit un mélanome cutané non diagnostiqué qui a été détruit sans examen anatomopathologique (cryothérapie, électrocoagulation), soit un mélanome ayant spontanément régressé ou encore un mélanome muqueux non détecté. Malgré l'interrogatoire et l'examen clinique de l'ensemble des téguments et des muqueuses (sphère oto-rhino-laryngologique [ORL], anus, rectum, muqueuse buccale), la localisation du mélanome primitif reste souvent indéterminée. Les mélanocytes étant parfois physiologiquement présents dans les ganglions, certains mélanomes peuvent probablement naître dans ces ganglions <sup>[72]</sup>. Leur pronostic est identique à celui des formes métastatiques de mélanome cutané identifié.

#### Mélanome de l'enfant

Il est rare. Les mélanomes avant 20 ans représentent 1 à 4 % de tous les mélanomes, et ceux diagnostiqués avant la puberté 0,3 à 0,4 % <sup>[64]</sup>. Ils sont sept fois plus fréquents au cours de la deuxième décennie que durant la première. Ils sont souvent diagnostiqués tardivement (plus épais) en raison des difficultés de diagnostic.

Quarante à 80 % des mélanomes de l'enfant et de l'adolescent surviennent de novo <sup>[64]</sup>. Ils sont peu différents des mélanomes de l'adulte. C'est dans cette catégorie qu'ont été isolés les mélanomes spitzoïdes ou nævus de Spitz malin qui représentent un des diagnostics histologiques les plus difficiles. Ces mélanomes spitzoïdes ont une extension métastatique le plus souvent ganglionnaire. Les métastases extraganglionnaires sont rares et le pronostic est souvent bon.

Dans un tiers des cas, les mélanomes apparaissent sur nævus congénitaux, le plus souvent sur nævus congénital géant <sup>[25]</sup>. Le risque, au cours de la vie, d'avoir un mélanome sur un nævus congénital géant est estimé entre 5 et 15 % <sup>[64]</sup>. D'où la recommandation consensuelle de l'excision précoce de ces nævus quand cela est possible.

La survenue de mélanomes sur les petits nævus congénitaux qui sont 100 fois plus fréquents que les nævus géants est l'objet de controverses. Le risque, au cours de la vie, chez les sujets vivant au-delà de 60 ans est estimé entre 0,8 et 4,9 % <sup>[64]</sup>. Le risque de transformation, contrairement aux nævus géants, est plus fréquent après la puberté. Il n'y a pas d'attitude consensuelle à leur égard.

Les mélanomes congénitaux sont exceptionnels. Les mélanomes de l'enfant et de l'adolescent peuvent également être observés au cours du syndrome du nævus de Clark (dysplasique), du xeroderma pigmentosum ou d'un état d'immunodépression (immunodéficience génétique, néoplasie, chimiothérapie, transplantations d'organes, infection par le virus d'immunodéficience humaine). Le risque de mélanome est multiplié par trois à six chez ces malades.



## Dermatoscopie

Selon plusieurs études, la capacité de poser le diagnostic de mélanome cutané, exclusivement sur des critères cliniques, n'est performante que dans 60 à 80 % des cas [5, 6, 59]. Mais ce score peut être augmenté de 10 à 27 % par l'examen dermatoscopique ou microscopie épiluminescente. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage incident dont le rayonnement est absorbé ou réfléchi par la mélanine. Les lésions cutanées sont examinées à travers une goutte d'huile d'immersion, grâce à un système optique permettant un grossissement allant de  $\times 10$  à  $\times 80$ . Il s'agit d'une technique non invasive, réalisable in vivo, peu coûteuse, mais dont la performance dépend beaucoup de l'expérience du manipulateur.

Pour affiner la valeur diagnostique de la dermatoscopie chez l'utilisateur peu expérimenté, Stolz et al ont proposé une méthode dénommée règle de l'« ABCDaire » permettant d'estimer, grâce à un calcul de scores, la nature bénigne ou maligne d'une tumeur mélanocytaire [82]. Les critères dermatoscopiques étudiés prédictifs de malignité sont l'Asymétrie de la lésion, la présence d'arrêts brutaux de la Bordure, un grand nombre de Couleurs et de Différentes structures (réseau pigmenté, globules bruns, points noirs, stries radiaires, pseudopodes, zones sans structure) [17, 82].

Argenziano et al ont proposé en 1998 un schéma d'analyse dermatoscopique aussi simple à utiliser que la règle de l' ABCDaire, mais plus sensible et plus spécifique [5]. Cette analyse est basée sur l'étude de sept points ou critères dermatoscopiques de malignité. Les trois critères majeurs sont la présence d'un réseau pigmenté atypique, d'aires bleu violacé et de structures vasculaires atypiques. Les cinq critères mineurs sont la présence d'un courant radiaire, d'une répartition irrégulière de points noirs ou de globules bruns, d'une répartition irrégulière de la pigmentation diffuse et enfin la présence de zones de régression ou de zones dépigmentées. Un score de deux points est attribué à chaque critère majeur et de un point à chaque critère mineur. Le diagnostic de mélanome est retenu lorsque le total des scores est supérieur ou égal à trois points. Facile à apprendre et à appliquer, cette méthode en sept points permet de diagnostiquer les mélanomes avec une très grande sensibilité (95 %), supérieure à celle de l'analyse dermatoscopique standard (91 %), ainsi qu'à celle de la règle de l'« ABCDaire » (75 %) [5]. Elle est particulièrement performante dans le dépistage des mélanomes débutants. Sa spécificité (75 %), bien que supérieure à celle de la règle de l'« ABCDaire » (66 %), est moins bonne en raison du diagnostic de mélanome porté à tort pour certains nævus atypiques. La dermatoscopie permettrait, de plus, d'apprécier l'épaisseur du mélanome [4].

La microscopie de surface permet enfin d'observer d'autres pigments tels que l'hémoglobine ou l'hémossidéine. Elle est utile dans le diagnostic différentiel du mélanome puisqu'elle permet, entre autres, de dépister l'origine vasculaire de certaines lésions, de diagnostiquer assez spécifiquement les kératoses séborrhéiques ou d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'un carcinome basocellulaire pigmenté.

## Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels du mélanome varient selon la forme clinique du mélanome (à extension superficielle ou nodulaire, achromique) et selon sa localisation. Ils se posent avec des lésions pigmentées malignes ou bénignes, mélanocytaires ou non. Lorsque la lésion est mélanocytaire, il convient de déterminer sa bénignité sur des critères cliniques, dermatoscopiques et, au moindre doute, histologiques.

### KÉRATOSE SÉBORRHÉIQUE

Les lésions sont souvent multiples, se situent sur les régions séborrhéiques du visage et du tronc et restent stables pendant une longue période. De couleur jaunâtre à leur début, elles peuvent

devenir plus foncées, brunes ou franchement noires. Leur surface est verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques caractéristiques. Le diagnostic clinique différentiel avec le mélanome est habituellement facile, mais peut parfois se poser lorsque les lésions sont inflammatoires, traumatisées ou très noires. La dermatoscopie permet aisément le diagnostic.

### CARCINOME BASOCELLULAIRE PIGMENTÉ

Il peut poser un problème de diagnostic différentiel difficile avec le mélanome nodulaire ou avec le mélanome à extension superficielle. Outre sa coloration brune, bleue ou noire, cette lésion peut afficher certains critères cliniques de malignité étudiés pour le mélanome (asymétrie de la lésion, irrégularité des contours, grande taille, ulcération). La présence d'un bourrelet perlé permet en général d'orienter le diagnostic. Dans le cas contraire, celui-ci se fera par l'examen histologique de la lésion.

### HISTIOCYTOFIBROME PIGMENTÉ

Nodulaire, strictement intradermique, sa surface est parfois kératosique et souvent pigmentée en raison d'un excès d'hémossidéine. La stabilité dans le temps des lésions, leur bordure nette, leur croissance symétrique et leur dureté à la palpation doivent faire évoquer un processus bénin.

### HÉMANGIOME

Cette lésion peut ressembler à un mélanome lorsqu'elle prend une coloration bleue ou noire, essentiellement en cas d'irritation ou de thrombose. La dermatoscopie est souvent caractéristique.

### BOTRYOMYCOME

Cette petite tumeur inflammatoire, rouge foncé, saignant au contact, pose un problème de diagnostic différentiel difficile avec le mélanome nodulaire achromique des extrémités. Sa survenue dans une zone préalablement traumatisée peut aider à poser le diagnostic.

### HÉMATOME SOUS-UNGUÉAL

Son apparition brutale, la notion d'un traumatisme et l'absence habituelle de signe de Hutchinson le différencient d'un mélanome sous-unguéal. L'hématome peut facilement être évacué après ponction de l'ongle.

### TUMEURS MÉLANOCYTAIRES

#### ■ *Nævus mélanocytaire*

Il ne pose habituellement pas de problème diagnostique. Sa petite taille, ses contours réguliers, la symétrie de sa forme, sa couleur homogène permettent d'évoquer la nature bénigne de cette lésion. Une folliculite sous-nævique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit. Au moindre doute, un examen histologique, après exérèse complète de la lésion, doit être réalisé.

#### ■ *Nævus congénitaux*

Leurs caractéristiques varient selon leur taille. Lorsqu'ils sont inférieurs à 20 cm de diamètre, les nævus congénitaux affichent souvent les caractères cliniques de bénignité des nævus (symétrie, homogénéité de la répartition des couleurs, contours réguliers). En revanche, les nævus géants de plus de 20 cm de diamètre ont souvent une pigmentation irrégulière avec présence de petites macules ou papules dispersées sur leur surface. Leurs contours sont mal limités et on peut même observer l'existence de lésions satellites. Le diagnostic de transformation maligne d'un nævus congénital est le plus souvent difficile, voire impossible cliniquement [71].



### ■ **Pseudomélanome de Kornberg et d'Ackerman**

Il s'agit d'un diagnostic histologique difficile lors de la biopsie d'une récursive pigmentaire après exérèse incomplète d'un nævus mélanocytaire. L'anamnèse aide à redresser le diagnostic.

### ■ **Nævus bleu**

C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds, sur les fesses ou dans la région sacrococcygienne. Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.

### ■ **Nævus de Spitz**

Cliniquement d'aspect bénin, cette lésion touche préférentiellement les enfants et les adultes jeunes et survient sur le visage et les membres. Il s'agit d'une lésion nodulaire, de petite taille, inflammatoire, rosée, que son aspect histologique peut faire confondre avec un mélanome nodulaire. L'âge du patient est le principal argument permettant d'évoquer le diagnostic.

### ■ **Nævus spilus**

Il s'agit d'une tache café au lait présente à la naissance et qui se couvre progressivement de petits nævus lenticulaires. Bien que bénin et de diagnostic habituellement facile, l'apparition de zones pigmentées irrégulières peut, dans certains cas, faire discuter un mélanome, d'autant que d'exceptionnels mélanomes sur nævus spilus ont été décrits.

### ■ **Lentignes**

Le lentigo simple ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques, sauf pour la forme récemment décrite en « tache d'encre ». Cette lésion de couleur noire, à pigmentation irrégulière, prend un aspect réticulaire qui peut faire discuter un mélanome. Son exérèse pour analyse anatomopathologique est indispensable [71].

### ■ **Nævus atypique**

Un nævus est considéré cliniquement atypique lorsque sa taille est supérieure à 5 mm, sa couleur inhomogène avec un fond érythémateux, ses contours irréguliers ou mal limités. L'aspect histologique est parfois, mais pas toujours, celui d'un nævus dysplasique. Ces nævus dysplasiques surviennent sporadiquement ou s'intègrent dans un syndrome du nævus dysplasique. Ils sont parfois indifférenciables d'un mélanome débutant [71].

### ■ **Mélanonychie longitudinale**

Fréquente chez les Noirs et les Orientaux, elle peut parfois, alors que son étiologie est effectivement bénigne, être confondue avec un mélanome. La multiplicité des lésions, leur stabilité dans le temps, la régularité de la pigmentation, la nette limitation des bords et l'absence de pigmentation cutanée périunguëale, sont en faveur d'un processus bénin. Au moindre doute, une biopsie est nécessaire.

## **Histopathologie du mélanome**

Au stade de tumeur primitive, le diagnostic de malignité repose sur l'examen histopathologique. L'histopathologiste doit avoir à sa disposition des renseignements cliniques précis sur l'âge du malade, le sexe, le site de la lésion, l'aspect et les dimensions de la tumeur, son ancienneté et ses modalités de progression. La qualité du compte rendu dépend en partie de la qualité des informations fournies à l'histopathologiste.

### **CONDITIONS TECHNIQUES DE L'EXAMEN**

Pour obtenir ces informations, il faut réaliser une exérèse de la totalité de la lésion suspecte et la soumettre à un examen histopathologique conventionnel.

La simple biopsie partielle ne peut être réalisée qu'exceptionnellement si la lésion est de grande taille et que l'excision représente un acte chirurgical majeur. Dans ce cas, elle sera faite sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse. Ce geste n'influence pas défavorablement le pronostic si l'acte thérapeutique est fait rapidement [56].

Les marges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées à l'encre, de préférence avant la fixation. La pièce est ensuite sectionnée en tranches verticales avec des plans de coupe de 2 mm. Cette façon de débiter permet d'avoir les informations les plus pertinentes sur la tumeur.

### **COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE**

Il doit préciser six critères jugés indispensables :

- le diagnostic de la nature mélanocytaire et de la malignité ;
- l'épaisseur maximale en millimètres selon la méthode de Breslow ;
- l'état des marges d'exérèse ;
- le niveau d'invasion (niveau de Clark) ;
- l'existence ou non d'une régression ;
- l'existence ou non d'une ulcération.

D'autres indications, moins importantes, sont utiles : le type histologique et les formes particulières ; l'existence d'une lésion préexistante, d'embolies vasculaires, lymphatiques ou sanguins ; les phases de croissance verticales ou horizontales ; la stroma réaction ; le type cellulaire ; l'activité mitotique.

### **CRITÈRES DU DIAGNOSTIC DE MALIGNITÉ**

Le mélanome est une prolifération maligne des mélanocytes présents le long de la jonction dermoépidermique ou, moins fréquemment, des mélanocytes des nævus pigmentaires. La démonstration du pigment mélanique intracellulaire est très utile pour la reconnaissance de la nature mélanocytaire de la tumeur.

Reconnaître cette nature peut être difficile dans les mélanomes achromiques.

Les techniques immunohistologiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) ont amélioré cette étape de la démarche diagnostique.

Affirmer la malignité repose sur deux sortes de critères.

### ■ **Critères architecturaux**

- La grande taille de la tumeur qui n'est toutefois pas un critère absolu.
- L'asymétrie des limites latérales, mais dans les mélanomes nodulaires celle-ci peut manquer. L'épidermotropisme va au-delà des limites dermiques de la tumeur.
- L'invasion des couches superficielles du stratum malpighien (épidermotropisme pagétoïde) est le critère majeur de malignité.
- Dans le derme, l'absence d'involution (de maturation) des cellules vers la profondeur et le polymorphisme cellulaire avec plusieurs populations cellulaires différentes, sont d'autres critères de malignité.
- La présence d'éventuels embolies vasculaires ou d'une extension neurotrope est précieuse au diagnostic.

### ■ **Critères cytologiques**

Ils sont moins importants.

La notion d'atypie cellulaire est subjective, les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes. Les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme. Les mélanomes à cellules ballonnisées sont rares ; la présence de mitoses est significative ; celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

Les éléments du diagnostic entre nævus et mélanome sont souvent simples. Il reste des situations difficiles et, dans ces cas, il apparaît fondamental, en particulier chez l'enfant, de faire appel à plusieurs histopathologistes indépendants.

## TYPES ANATOMOCLINIQUES <sup>[33]</sup>

### Classification histologique des mélanomes

#### Phase de croissance radiale

- mélanomes *in situ* ou micro-invasif
- mélanomes à extension superficielle (SSM)
- mélanomes sur lentigo malin (LMM)
- mélanomes acrolentigineux (ALM)

#### Phase de croissance verticale

- mélanomes précédents (SSM, ALM, LMM)
- mélanomes nodulaires
- autres variantes : *neurotrope*, *desmoplastique*, *nævoïde* ou à déviation minime, à cellules fusiformes, à cellules ballonnisantes

Les mélanomes peuvent être *in situ* ou invasifs. Les mélanomes invasifs ont une phase de croissance radiale (« non tumorigène ») et/ou une phase de croissance verticale (« tumorigène »).

Les mélanomes *in situ* et les mélanomes invasifs à phase de croissance radiale peuvent être classés en : SSM, LM, LMM, mélanome lentigineux, ALM ou muqueux, mélanome non classé à croissance radiale.

Les mélanomes à phase de croissance verticale peuvent apparaître sur un type précédent et ils portent le même nom. Ils peuvent apparaître de novo, auquel cas on leur réserve le terme de « mélanome nodulaire ».

Dans les phases de croissance radiale ou horizontale, les mélanocytes néoplasiques sont intraépidermiques (mélanome *in situ*) ou dans le derme papillaire (mélanome micro-invasif).

La phase de croissance verticale est définie morphologiquement par l'existence de thèques dermiques plus grosses que la plus grosse thèque intraépidermique, ou la présence de mitoses dans le contingent dermique du mélanome.

Dans la phase de croissance radiale, il n'y a pas de mitose visible dans le contingent dermique du mélanome et les thèques intradermiques sont toujours de taille plus petite que celles présentes dans l'épiderme <sup>[33]</sup>.

La classification anatomoclinique des mélanomes issue des travaux de Clark (1969) et MacGovern (1973) n'apparaît pas fondamentale en clinique. Ce n'est pas l'appartenance à telle ou telle variété qui détermine le pronostic de la tumeur et guide le geste thérapeutique. En effet, la seule information déterminante est la mesure de l'épaisseur tumorale maximale selon Breslow. D'autres facteurs sont également à prendre en compte (ulcération, régression tumorale).

- Mélanome à extension superficielle (SSM) : à croissance radiale très prolongée.
- Mélanome sur lentigo malin (LMM) : restant très longtemps *in situ* (LM : lentigo malin) avec une prolifération mélanocytaire purement jonctionnelle touchant l'épiderme et l'épithélium des infundibulums pilaires.
- Mélanome acrolentigineux (ALM) : l'épiderme comporte une acanthose hyperplasique interpapillaire comme dans les lésions lentigineuses bénignes. La croissance verticale est identique aux autres formes.
- Mélanome nodulaire (NM : nodular melanoma) : la croissance verticale précoce caractérise ce mélanome. L'activité latérale est limitée, intéressant moins de trois crêtes épidermiques. Cette forme est plus souvent ulcérée et achromique que les précédentes.

Malgré leur distinction non fondamentale en histopathologie, ces formes ont des présentations clinique, évolutive et histologique différentes. Certes, à épaisseur égale, le pronostic apparaît sensiblement identique mais, à partir de la transformation maligne d'un mélanocyte, une épaisseur de 2 mm est atteinte beaucoup plus lentement par un mélanome de Dubreuilh que par un NM <sup>[62, 73]</sup>. Cette classification reste donc pertinente pour ces raisons cliniques, pédagogiques et épidémiologiques.

## FORMES HISTOLOGIQUES RARES <sup>[26]</sup>

Le sarcome à cellules claires est en fait un mélanome des parties molles. Ce mélanome à cellules fusiformes des tendons et des aponévroses a été décrit par Enzinger en 1965. Il prédomine aux extrémités. Il n'y a pas d'activité jonctionnelle. La microscopie électronique (présence de mélanosomes dans les cellules tumorales) et les techniques d'immunomarquage ont permis d'affirmer que cette tumeur était un mélanome.

Il existe des variantes de mélanomes que l'on peut individualiser en fonction de leur cytologie (mélanome à cellules fusiformes, mélanome plasmocytoïde, mélanome à cellules ballonnisantes...) ou d'un stroma inhabituel (mélanome desmoplastique, mélanome myxoïde, mélanome ostéogénique) ou par l'interaction avec les tissus adjacents (mélanome neurotrope).

D'autres variantes de mélanomes simulant des lésions mélanocytaires bénignes sont décrites, mais ces lésions frontières ne sont pas reconnues par tous les auteurs : mélanome à déviation minime ou mélanome nævoïde. Ceci est probablement dû au fait que sont regroupés, sous ce terme ambigu, des nævus et des mélanomes.

Les mélanomes sur nævus bleu ou sur mélanose dermique (nævus ophthalmomaxillaire d'Ota) à développement intradermique sont diagnostiqués souvent tardivement. L'existence de foyers hémorragiques ou de nécrose sont plus évocateurs que les atypies cellulaires difficiles à mettre en évidence sur des cellules tumorales fortement pigmentées.

Les mélanomes spitzoïdes ou mélanomes se développant sur nævus de Spitz, observés chez l'enfant et l'adulte jeune, sont de diagnostic extrêmement difficile. Les critères de malignité retenus sont l'absence de maturation en profondeur, la présence de mitoses atypiques dans les couches les plus profondes du derme. Mais il apparaît souvent nécessaire de faire appel à plusieurs lecteurs indépendants.

## HISTOPRONOSTIC

Le diagnostic histologique de mélanome étant posé, il est essentiel de préciser les marqueurs histopronostiques qui sont de première importance.

### ■ Épaisseur

L'épaisseur tumorale selon Breslow ou « indice de Breslow » est le paramètre le plus reproductible. C'est un facteur indépendant, prédictif du risque de récurrence et de décès. Il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie <sup>[16]</sup>.

Diverses propositions ont été faites, définissant des groupes pronostiques dont les bornes étaient le plus souvent 0,75, 1,5, 2 et 4 mm. Les études les plus récentes semblent démontrer que la relation entre épaisseur et survie est progressive et linéaire pour les mélanomes inférieurs à 6 mm. Au-delà, cette progression du risque relatif de décès n'augmente pas de façon linéaire. Les bornes en épaisseur les plus utilisées apparaissent être 1, 2 et 4 mm <sup>[21]</sup>.

Les niveaux d'invasion de Clark et Mihm sont basés sur le concept de franchissement de « barrières anatomiques ». Il est parfois difficile de distinguer un niveau II d'un niveau III, et un niveau III d'un niveau IV. Ce paramètre a une valeur pronostique bien moins établie que l'épaisseur de Breslow. Sa valeur pronostique apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1 mm) <sup>[16, 21, 41]</sup>.

**Mesures de l'épaisseur selon la méthode de Breslow**

- Coupe histologique standard, au micromètre oculaire.
- Mesure en millimètres de l'épaisseur maximale depuis la couche granuleuse la plus haut située de l'épiderme (ou depuis le fond de l'ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée, sans reconstruire fictivement la zone manquante) jusqu'à la cellule maligne la plus profonde (îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur en profondeur compris).
- Mesure verticale par rapport à la surface épidermique (éviter les coupes tangentielles).
- Ne pas mesurer les épaisseurs tumorales périannexielles.
- En cas de naevus préexistants, donner les deux mesures (le bénin et le malin) si la partie bénigne est située en profondeur sous la partie maligne. Mais la difficulté à déterminer où s'arrêtent les cellules tumorales et où commence le naevus bénin est grande.

**Niveaux d'invasion de Clark, Mihm, McGovern**

Niveau I : mélanome in situ, intraépidermique.

Niveau II : invasion discontinue du derme papillaire. Les mélanocytes peuvent accompagner les annexes dans leur trajet profond. Si la lésion est polypoïde, il faut la surclasser en niveau III même si les mélanocytes n'atteignent pas le derme réticulaire.

Niveau III : invasion de la totalité du derme papillaire jusqu'au plan des plexus veineux sous-papillaires. Le derme réticulaire ne doit pas être infiltré.

Niveau IV : infiltration du derme réticulaire.

Niveau V : extension à l'hypoderme.

■ **Ulcération**

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative. Ce phénomène apparaît être un facteur pronostique indépendant. L'ulcération et l'épaisseur de Breslow semblent être les paramètres histopathologiques les plus intéressants [16, 21, 41].

■ **Régression**

La régression histologique est un facteur pronostique difficile à évaluer car sa définition varie selon les études. Elle peut être classée comme faible, moyenne ou importante. Toutefois, elle correspond à des critères histologiques bien définis : dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, angiogenèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique. La régression mineure souvent l'indice de Breslow. Cet indice peut ainsi être considéré comme plus faible qu'il ne le serait en réalité s'il n'y avait pas eu de régression.

■ **Autres facteurs histopronostiques de moindre importance**

– L'index mitotique (nombre de mitoses/mm<sup>2</sup> à l'objectif × 40) est de peu d'intérêt en pratique.

– La présence d'une invasion vasculaire (vaisseaux sanguins et lymphatiques) est péjorative.

Les termes de récidives locales, satellites (dans un rayon de moins de 5 cm autour de la tumeur), en transit, ont la même valeur pronostique, à savoir une extension lymphatique régionale, et les distinguer apparaît sans valeur.

**MARQUEURS IMMUNOHISTOLOGIQUES**

Les cellules du mélanome expriment un certain nombre d'antigènes ou élaborent des substances dont l'identification est facilitée par des techniques immunohistochimiques. Toutefois, il n'existe aujourd'hui aucun immunomarquage spécifique du mélanocyte et encore moins

de la cellule du mélanome. Les techniques immunohistologiques sont applicables aux coupes déparaffinées. Elles ont essentiellement une valeur diagnostique et non pronostique. Il faut toujours utiliser une batterie d'anticorps (vimentine, protéine S100, HMB45, kératine, EMA, panleucocytaire). Les marquages négatifs sont utiles pour le diagnostic différentiel :

- panleucocytaire : lymphome ;
- kératine, EMA : marqueurs épithéliaux pour les différencier des carcinomes, en sachant que les mélanomes peuvent être occasionnellement focalement positifs.

En cas de tumeur mélanocytaire, on observe fréquemment des marquages positifs avec la vimentine (qui marque toutes les tumeurs conjonctives et quelques carcinomes peu différenciés). Les cellules mélanocytaires bénignes ou malignes expriment la protéine S100, mais également les cellules nerveuses ainsi que les cellules de Langerhans. Le marquage par l'anticorps monoclonal HMB45 peut être intéressant. Cet anticorps révèle un antigène des prémélanosomes qui est rarement exprimé par les mélanocytes de la peau normale. L'anticorps HMB45 marque les mélanocytes de l'héliodermie, les contingents jonctionnels et dermiques superficiels des naevus usuels et des naevus de Clark (dysplasiques). Il peut être exprimé par le contingent dermique des naevus de Spitz et naevus bleus cellulaires. Il marque les cellules mélanocytaires malignes, en particulier les mélanomes des tissus mous (sarcome à cellules claires). Les mélanomes desmoplastiques sont en règle générale HMB45 négatifs.

Ces immunomarquages sont également utiles pour rechercher des micrométastases achromiques au sein des structures ganglionnaires dans les pièces d'adénectomie ou de curage. L'anticorps HMB45 a l'avantage sur l'antiprotéine S100 de ne pas réagir avec les cellules interdigitées ganglionnaires. L'apport diagnostique du marqueur de prolifération Ki67 (MIB1) n'est pas évalué à ce jour.

**MÉTASTASES GANGLIONNAIRES**

L'affirmation de la nature maligne et l'origine mélanocytaire de l'adénopathie reposent sur l'examen histologique. Il faut au moins une coupe passant par le centre de chaque ganglion. Il faut indiquer le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis, les ruptures capsulaires. Depuis 1988, certains auteurs recommandent de préciser le nombre de ganglions de plus de 3 cm (auparavant, la taille de 5 cm devait être indiquée). Les études récentes semblent montrer que la taille des ganglions envahis n'a aucune influence sur la survie globale. Cependant, le nombre de ganglions envahis apparaît être un élément de grande valeur pour la survie globale (et le délai sans récurrence) [21].

Les groupes de risque peuvent être répartis en : un ganglion atteint, deux à quatre ganglions, plus de quatre [21].

**Bilan initial après le diagnostic** [3]

Le bilan initial d'un mélanome apparemment primitif exige un examen clinique complet. Son objectif est triple :

- la détection d'un deuxième mélanome : la fréquence des mélanomes multiples varie de 1,2 à 5,3 % ; le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit, mais le risque vis-à-vis d'un deuxième mélanome reste significatif au-delà de 10 ans [37, 48]. Le risque de mélanomes multiples est plus élevé chez les malades ayant eu un mélanome à un âge précoce, qui sont atteints de naevus atypiques ou qui ont une histoire familiale documentée de mélanome. Dans ce dernier cas, la proportion de mélanomes multiples varie de 13,8 à 50 % selon les séries [12] ;

– l'initiation à l'autosurveillance ;

– le diagnostic de métastases : en cas de mélanome primitif isolé, la plupart des études soulignent qu'il n'y a pas d'indication à la



réalisation d’explorations complémentaires [75, 81]. Certains auteurs réalisent une échographie abdominale et une radiographie du thorax, avec comme argumentation la constitution d’une imagerie de référence et le dépistage d’image fortuite (détection d’anomalie bénigne ou maligne). Mais la valeur de ces examens, en tant qu’imagerie de référence, est discutée et peut déboucher sur des compléments d’exploration invasifs [70, 75, 76]. Une échographie des aires ganglionnaires superficielles peut être utilisée en cas de doute du clinicien, mais cette technique n’apparaît pas validée [81]. Il en est de même de la lymphoscintigraphie ganglionnaire permettant de localiser les aires ganglionnaires de drainage des mélanomes situés sur les régions médianes (tête, cou, tronc), mais cette technique n’est intéressante que si un curage prophylactique est envisagé dans le cadre d’une étude prospective. L’étude du ganglion « sentinelle », qui peut être identifié à l’aide d’un colorant vital ou par un colloïde marqué, est également en cours d’évaluation [68]. La découverte d’une métastase ganglionnaire ou à distance justifie des explorations complémentaires. En effet, 10 % des métastases asymptomatiques à distance sont découvertes au moment du diagnostic d’atteinte ganglionnaire [23]. Mais il n’y a pas d’attitude consensuelle sur le type d’examens à réaliser. Les examens scanographiques semblent les plus adaptés [22].

Au terme de ce bilan initial, il importe de déterminer le stade évolutif selon une classification à visée pronostique et thérapeutique.

Classifications [21, 81]

Les cinq principales classifications internationales différentes proposées pour définir les stades cliniques des mélanomes sont les suivantes :

- classification du MD Anderson, utilisée surtout pour les travaux consacrés aux thermochimiothérapies des membres et actuellement moins employée ;
- classification en trois stades principalement utilisée en Europe. Le système original de Goldsmith (1979) a été modifié en 1993 par Mastrangelo ;
- classification de l’Union internationale contre le cancer TNM UICC (1978) actuellement peu utilisée ;
- classification TNM de l’American Joint Committee on Cancer (1983).

Ces deux dernières classifications ont été regroupées en une classification de l’Union internationale contre le cancer et de l’American Joint Committee on Cancer (1992) qui est la classification la plus utilisée dans la littérature (tableau II).

Tableau II. – Classification de l’Union internationale contre le cancer et de l’American Joint Committee on Cancer (UICC, 1992).	
Stades	Critères
IA	Mélanome primitif ≤ 0,75 mm d’épaisseur et/ou de niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (N0, M0)
IB	Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d’épaisseur et/ou de niveau III de Clark (pT2) ; N0, M0
IIA	Mélanome primitif de 1,51 à 4,00 mm d’épaisseur et/ou de niveau IV de Clark (pT3) ; N0, M0
IIB	Mélanome primitif > 4,0 mm d’épaisseur et/ou de niveau V de Clark (pT4) ; N0, M0
III	Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit (pTx, N1 ou N2, M0) N1 : métastase ganglionnaire ≤ 3 cm dans son plus grand diamètre N2 : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre et/ou métastase en transit N2a : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre N2b : métastase en transit N2c : N2a + N2b
IV	Métastases systémiques (Nx, Mx)

Tableau III. – Classification clinique des stades évolutifs du mélanome [21].		
Stades	Critères	
I	- IA - IB	T ≤ 1 mm sans ulcération T ≤ 1 mm avec ulcération T > 1 mm et ≤ 2 mm sans ulcération
II	- II A - II B	T > 1 mm et ≤ 2 mm avec ulcération T > 2 mm et ≤ 4 mm sans ulcération T > 2 mm et ≤ 4 mm avec ulcération T > 4 mm sans ulcération
III	- III A - III B	T > 4 mm avec ulcération Toute T avec N+ ou M cutanées régionales
IV	- IV A - IV B	Toute T avec N+ ou M cutanées non régionales Toute T avec M viscérales

T : tumeur ; N : ganglion ; M : métastases.

À partir de cette dernière classification, une nouvelle classification vient d’être proposée par Buzaid et al, tenant compte des principaux facteurs cliniques, histopronostiques, d’évolutivité, et qui semble la plus cohérente :

- épaisseur de Breslow avec les bornes 1, 2, 4 mm ;
- présence ou absence d’ulcération ;
- présence ou absence de métastases lymphatiques, régionales (satellites, microsatellites, en transit) ;
- présence ou absence de ganglions atteints ;
- présence ou absence de métastases à distance.

Cette classification ne tient pas compte du niveau de Clark (tableau III).

Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques sont histopathologiques et cliniques. Des tables intégrant plusieurs facteurs pronostiques ont été validées sur des séries indépendantes [78].

Facteurs pronostiques

- L’épaisseur selon l’indice de Breslow est le facteur pronostique indépendant le plus puissant. L’épaisseur est proportionnelle au pourcentage de récidives et de décès et inversement proportionnelle au taux de survie sans récidive.
- D’autres critères cliniques (sexe, âge, siège du mélanome) ont aussi une valeur pronostique indépendante. Toutefois, il existe des relations complexes entre ces deux facteurs et leur valeur pronostique apparaît faible après prise en compte de l’indice de Breslow.
- Lorsqu’il existe des métastases ganglionnaires, le nombre de ganglions envahis est le facteur pronostique le plus important.
- Pour les autres métastases, le nombre de sites métastatiques paraît le facteur pronostique le plus important, ainsi que la durée de l’intervalle entre tumeur primitive et métastase.

FACTEURS HISTOLOGIQUES

Dans la majorité des études, l’indice de Breslow est considéré comme le paramètre pronostique le plus fiable, indépendant, reproductible. D’autres facteurs de moindre importance sont également retenus :

- l’ulcération considérée comme un facteur indépendant ;
- la régression tumorale qui peut fausser la mesure de l’indice de Breslow (sous-estimation) ;
- dans les mélanomes fins (inférieurs à 1 mm), le niveau de Clark aurait une valeur pronostique indépendante prédictive du risque de récidive et de décès. Mais cette valeur est faible [21] ;

Tableau IV. – Probabilité de survie à 5 et 10 ans des mélanomes primitifs en fonction de l'indice de Breslow (d'après Buzaid et al [21]).

Indice de Breslow (mm)	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
≤ 1,0	95 %	91 %
1,1 - 2	84 %	74 %
2,1 - 4	68 %	57 %
> 4	56 %	44 %

– les marqueurs moléculaires de progression suscitent de nombreux travaux et permettent d’espérer des progrès dans le dépistage de groupes à risque de progression (marqueurs de prolifération, oncogènes, antioncogènes, molécules d’adhésion, gangliosides...), mais aucun n’a actuellement fait l’objet de preuves incontestables de son utilité pratique à ce jour [44, 49, 83].

FACTEURS CLINIQUES

Le sexe masculin, l’âge avancé, la topographie en régions axiale, acrale, seraient des facteurs de mauvais pronostic indépendants. Cependant, analysée de façon plurifactorielle, la valeur pronostique de ces paramètres cliniques paraît faible après prise en compte de l’épaisseur de Breslow.

FACTEURS HORMONAUX

Les facteurs hormonaux analysés sur des études rétrospectives semblent n’intervenir que faiblement sur le pronostic.

Le pronostic du mélanome au cours d’une grossesse ne semble pas modifié, les grossesses ultérieures n’aggravent pas le pronostic du mélanome qui vient d’être opéré. La contraception hormonale et l’hormonothérapie de substitution de la ménopause n’ont pas d’influence sur le pronostic [28, 35, 63].

ÉVOLUTION (tableau IV)

Le risque évolutif des mélanomes cutanés primitifs est la survenue de métastases. Le taux de survie, tous mélanomes confondus, à 5 et 10 ans, varie de 74 à 86 % selon les études [35].

L’évolution peut se faire vers une récurrence locorégionale (cutanée ou ganglionnaire) ou vers la constitution de métastases viscérales qui ne sont pas nécessairement précédées d’une récurrence locorégionale. Les premières métastases peuvent être viscérales dans 18 à 27 % des cas. Les localisations des premières récurrences à type de métastases à distance sont, par ordre de fréquence décroissante : pulmonaires (33-44 %), cérébrales ou atteinte du système nerveux central (17-22 %), hépatiques (7-14 %) et osseuses (7-8 %) [35]. Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des traitements efficaces. Au-delà, les chances d’un traitement curatif sont quasi nulles, d’où l’intérêt du suivi des malades opérés d’un mélanome primitif. Les délais et fréquences de survenue d’une première métastase sont significativement corrélés à l’indice de Breslow. La survenue d’une première métastase est d’autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la probabilité du décès est maximum entre la deuxième et la troisième année postopératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives. Dans tous les cas, des métastases tardives, au-delà de 10 ans, peuvent survenir.

Souvent, à l’échelon individuel, nous sommes incapables de prédire fidèlement l’évolution et nous avons tous des exemples de tumeurs minces qui ont métastasé et de tumeurs épaisses qui n’ont pas métastasé.

Au stade de l’extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est lié au nombre de ganglions envahis et trois sous-populations de pronostic différent sont distinguées : un ganglion envahi, deux à quatre et plus de quatre ganglions envahis. En fonction de ces caractéristiques, la survie globale à 5 ans s’échelonne de 14 à 79 % [21, 81]. La taille des ganglions ne semble pas intervenir de façon

significative dans le pronostic [21]. Au stade des métastases à distance, le pronostic du mélanome est sombre, avec moins de 10 % de survie à 5 ans. La survie médiane est entre 6 et 9 mois. Le nombre de sites métastatiques et l’intervalle libre entre la tumeur et les métastases ont une grande valeur pronostique. La survie médiane est de 7 mois chez les patients ayant un seul site métastatique, 4 mois avec deux sites et 2 mois avec au moins trois sites [81]. Les atteintes cutanées ou ganglionnaires sont associées à une survie plus prolongée que les atteintes viscérales.

Surveillance

La surveillance instituée après traitement du mélanome primitif a pour objectif la détection précoce d’une métastase cutanéoganglionnaire locorégionale ou à distance, ou viscérale. Cette détection précoce permettra la mise en œuvre de mesures thérapeutiques plus précocement qu’elles n’auraient été instituées sans surveillance régulière. Certains auteurs, soulignant la pauvreté des résultats thérapeutiques actuels des mélanomes métastatiques, pensent que la recherche acharnée de métastases par des bilans sophistiqués et répétés est coûteuse et sans intérêt. D’autres font remarquer que le traitement chirurgical de métastases locorégionales peut être suivi de guérison et que des rémissions de longue durée ont été observées après traitement de métastases viscérales isolées. En outre, cette surveillance est indispensable pour dépister un deuxième mélanome. La fréquence de la surveillance est également diversement appréciée. Certains auteurs soulignent que les métastases de mélanome grossissent très vite et conseillent des intervalles de surveillance inférieurs à 3 mois [38]. Par ailleurs, 75 à 80 % des premières récurrences sont locales ou locorégionales [32].

Une étude a montré que 47 % des métastases ganglionnaires et 72 % des récurrences cutanées locales sont découvertes par le malade lui-même [15].

Compte tenu de ces données, les tests de surveillance se limitent en pratique à l’examen clinique. Les autres examens (radiographie du thorax, échographie des chaînes ganglionnaires ou viscérales, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique nucléaire) ne sont réalisés qu’en cas de point d’appel clinique. Ces tests ne sont par ailleurs performants (compte tenu de la croissance rapide des métastases) que s’ils sont faits fréquemment. Une surveillance à vie est conseillée car au-delà de la cinquième année, le risque de récurrence se stabilise mais ne devient pas nul, quelle que soit l’épaisseur du mélanome initial [15]. De nombreuses propositions et réunions de consensus ont été faites dans divers pays. Leurs conclusions, bien que parfois divergentes, sont toutefois consensuelles sur les principales recommandations. Nous citerons les recommandations des études françaises (conférence de consensus française, 1995 ; Standard Options Recommendations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, 1998) (tableau V) [3, 81].

La surveillance repose sur l’examen clinique.

Enseigner l’autosurveillance est un impératif qui a pour but de détecter un deuxième mélanome et des récurrences cutanées et ganglionnaires.

Tableau V. – Fréquence des contrôles de surveillance des mélanomes stade I + autosurveillance.

	ANDEM 1995 [3]	SOR 1998 [81]
Mélanome in situ	1 fois/6 mois - 2 ans 1 fois/an - 5 ans	1 fois/an à vie
Breslow < 1,5 mm	1 fois/6 mois - 10 ans 1 fois/an à vie	1 fois/6 mois - 10 ans 1 fois/an à vie
Breslow ≥ 1,5 mm ou signe de régression quelle que soit l’épaisseur (ou avec niveau de Clark IV ou V SOR)	1 fois/3 mois - 5 ans 1 fois/6 mois - 5 ans 1 fois/an à vie	1 fois/3 mois - 4 ans 1 fois/6 mois - 6 ans 1 fois/an à vie

ANDEM : Agence nationale pour le développement de l’évaluation médicale. SOR : standard options recommendations.

Il n’y a pas d’argument pour la réalisation d’imagerie ou de bilan biologique en l’absence de signe d’appel.

La surveillance après exérèse des ganglions métastatiques et la surveillance des formes métastatiques ne font pas l’objet d’attitude consensuelle. La surveillance est adaptée en fonction du traitement utilisé.

Traitement

La meilleure façon de diminuer la mortalité et la morbidité liées au mélanome est de développer les actions de prévention. Le traitement du mélanome ne peut être radical qu’à la phase de tumeur primitive et à celle d’extension locorégionale. Le traitement le plus efficace à ces stades est la chirurgie. Le consensus thérapeutique ne va pas plus loin. Aucune des options des phases thérapeutiques ultérieures n’est entièrement satisfaisante. Les traitements adjuvants ne doivent actuellement être faits que dans le cadre d’essais thérapeutiques contrôlés. Il convient ensuite d’évaluer les indications et les limites du traitement des mélanomes disséminés, dans la mesure où ces traitements sont souvent palliatifs. Un grand nombre de résultats favorables ont été infirmés peu de temps après leur publication en raison de traitements évalués à court terme, sans bras contrôle, avec des critères d’évaluation peu cohérents. Il faut tenir compte du nombre de réponses objectives, mais aussi de la durée, de la qualité de ces réponses. Ces traitements doivent être prescrits si possible dans le cadre de protocoles évalués.

STADE DE LA TUMEUR PRIMITIVE

■ Chirurgie

La chirurgie est actuellement, sans équivoque, le traitement de choix du mélanome. Mais les règles de l’exérèse ont été pendant des décennies le triomphe de l’irrationnalité [85]. Plusieurs études prospectives randomisées ont montré l’absence d’intérêt des marges d’exérèse larges pour diminuer le risque métastatique locorégional et améliorer la survie. Certains auteurs soulignent que ce n’est pas dans la marge saine que se trouve la métastase qui va être fatale au malade. Ils avancent qu’une exérèse, certifiée histologiquement complète, est carcinologiquement suffisante et efficace [1].

Les recommandations les plus conformes aux données de la littérature sont les suivantes (tableau VI) [81] :

- une marge de 3 cm est parfois proposée pour les mélanomes de plus de 4 mm. Cette recommandation ne repose pas sur des études randomisées. Dans ce type de mélanome, il existe sans doute des micrométastases hématogènes et l’importance de la marge apparaît donc moins essentielle. En attendant les résultats d’essais contrôlés, la marge de 2 cm peut être préconisée [24, 45, 55]. En profondeur, l’exérèse doit emporter tout l’hypoderme. Le respect de l’aponévrose en profondeur est toujours de règle à la suite de l’étude rétrospective de Kenady (1982) montrant que son ablation n’a pas d’incidence sur le contrôle local ni sur la survie [50] ;
- pour les mélanomes du visage, des pieds et des mains, ces marges de 1 à 2 cm peuvent être mutilantes. Le chirurgien adopte ces consignes en fonction du résultat fonctionnel et esthétique adapté au malade. Un mélanome unguéal, de l’extrémité d’un doigt ou d’un orteil, nécessite souvent une amputation partielle enlevant la dernière phalange et l’articulation interphalangienne adjacente. Il n’est pas démontré que cela améliore le contrôle local ou général [81]. La radiothérapie, la cryothérapie peuvent être proposées lorsque les malades sont inopérables [81].

Tableau VI. – Marges d’exérèse des mélanomes cutanés.	
Type histopronostique	Marge d’exérèse
- Mélanome in situ	0,5 cm
- Mélanome d’indice de Breslow ≤ 2 mm	1 cm
- Mélanome d’indice de Breslow > 2 mm	2 cm

■ Traitements adjuvants de la tumeur primitive

Curage ganglionnaire prophylactique

Bien que toujours controversées, les trois études prospectives randomisées sur l’intérêt du curage systématique dans les mélanomes des membres ont conclu à l’inutilité de ce geste chirurgical en termes de délai de récurrence et de survie [11, 80, 84]. Ce fait, associé à la morbidité de ces curages, ont conduit la plupart des auteurs à ne pas le recommander après exérèse d’un mélanome cutané isolé [45, 55, 81].

Ganglion « sentinelle » [67]

Le ganglion « sentinelle » correspond au relais ganglionnaire le plus proche de la tumeur primitive. Son repérage pré- et peropératoire, par injection d’un colorant et d’un traceur radioactif lors de l’exérèse du mélanome primitif, et son exérèse avec analyse histologique et immunohistochimique, sont des techniques en cours de validation. Cette technique permettrait d’identifier précocement les malades ayant des micrométastases ganglionnaires régionales pour lesquelles un curage ganglionnaire pourrait être proposé. Des micrométastases dans le ganglion « sentinelle » seraient observées dans 20 % des cas de mélanomes primitifs de plus de 1 mm d’épaisseur selon Breslow. Mais le ganglion « sentinelle » peut aussi être le point de départ de la mise en place de défenses immunitaires et il n’est pas certain que ce curage guidé améliore la survie. Ainsi, la signification biologique de ganglions « sentinelles » atteints n’est pas connue et la valeur des curages, dans ces cas, nécessite d’être déterminée à l’aide d’études en cours [19].

Thermochimiothérapie adjuvante régionale

La principale étude prospective de 835 patients avec un recul de 6,5 ans, utilisant le melphalan et comparant la chirurgie seule à la chirurgie associée à la thermochimiothérapie, ne constate aucun bénéfice de cette technique dans les mélanomes primitifs [77].

Chimiothérapies et immunothérapies adjuvantes

Les résultats des études comparatives sont concordantes pour montrer que la chimiothérapie adjuvante et l’hormonothérapie ne permettent pas d’obtenir un gain de survie après exérèse d’un mélanome primitif [29, 81]. Les études contrôlées sur l’immunothérapie adjuvante ont donné des résultats hétérogènes controversés. Les résultats d’une étude française multicentrique randomisée tendent à montrer que l’interféron alpha-2 (IFNα-2) à faibles doses (3 MU trois fois/semaine pendant 18 mois) retarde les récurrences et tend à augmenter la survie dans les mélanomes de stade I, d’épaisseur supérieure à 1,5 mm et sans ganglion décelable. Le recul est de 3 ans, mais cet effet bénéfique semble s’amenuiser avec le temps [40, 51].

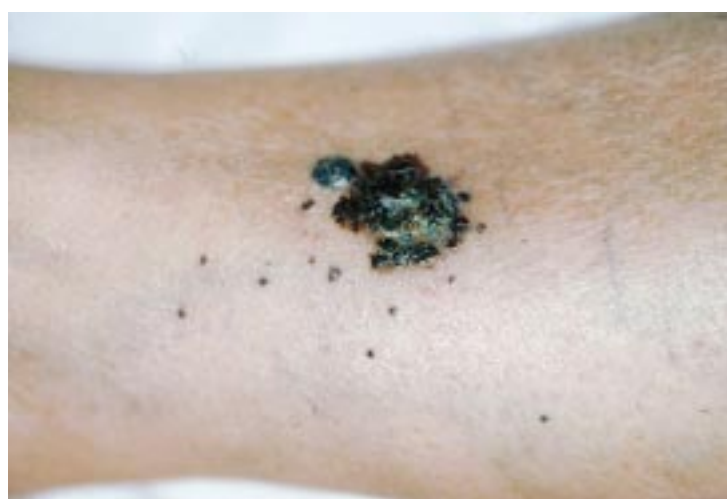
Ces résultats font recommander la poursuite active des essais thérapeutiques prospectifs randomisés sur le rôle de l’immunothérapie adjuvante. Il n’y a pas actuellement d’indication de traitement adjuvant de principe en dehors d’essais thérapeutiques en cas de mélanome cutané opéré.

STADE DE MÉTASTASES LOCORÉGIONALES

■ Métastases en transit (fig 10) [55]

Plusieurs méthodes permettent d’améliorer le confort du malade, mais leur action sur la prolongation de la survie n’est pas prouvée. La chirurgie reste le traitement de choix lorsque le nombre de lésions le permet. La thermochimiothérapie régionale (melphalan, TNFα [tumor necrosis factor], IFNγ) permet souvent un bon contrôle local, mais l’amélioration de la survie n’est pas prouvée et la morbidité locale est réelle (4 à 33 %), avec toutefois un taux d’amputation inférieur à 2 % [58, 81]. D’autres méthodes peuvent rendre des services dans certaines situations (radiothérapie, radiothérapie associée à l’hyperthermie, cryochirurgie, laser, administration intralésionnelle d’immunomodulateurs type DNCB [dinitrochlorobenzène]...) [55].





10 Métastases régionales de mélanome.

Des protocoles d'étude de vaccination commencent à se développer, les nodules en transit étant une cible idéale chez des malades pour lesquels l'affection a habituellement une évolution lente.

### ■ Métastases ganglionnaires

#### Curage ganglionnaire

Le traitement de référence demeure le curage de l'aire ganglionnaire atteinte. Aucun autre traitement n'a fait la preuve de sa supériorité. L'étendue du curage ganglionnaire ne fait pas l'objet de consensus. En cas d'atteinte ganglionnaire inguinale, le curage inguinocrural simple est le plus souvent réalisé. Certains font remarquer qu'il existe un envahissement ilio-obturateur dans 25 à 50 % des cas, mais la réalisation d'un curage inguinocrural et ilio-obturateur augmente la morbidité. Il n'est actuellement pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur de manière systématique<sup>[81]</sup>. On peut suggérer de vérifier l'absence d'anomalie scanographique des ganglions d'amont et la palpation du ganglion de Cloquet peropératoire avant de compléter éventuellement le curage. En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, un curage axillaire complet est recommandé. En cas d'atteinte ganglionnaire cervicale, le territoire de drainage des mélanomes de la tête et du cou est très hétérogène. La chirurgie compte au minimum un curage de la chaîne ganglionnaire atteinte, mais il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant la nécessité d'un curage élargi aux chaînes ganglionnaires voisines<sup>[81]</sup>.

#### Traitement adjuvant après curage ganglionnaire

##### • Chimiothérapie

Aucune chimiothérapie adjuvante ne permet d'obtenir un gain de survie et ne doit donc être recommandée après curage ganglionnaire.

##### • Immunothérapie

Les seules études donnant un avantage significatif en faveur d'un traitement adjuvant par IFN $\alpha$ -2b (sont celles de Kirkwood avec des doses très élevées d'IFN (20 MU/m<sup>2</sup> en intraveineux j1-j5 pendant 4 semaines, puis 10 MU/m<sup>2</sup> trois fois par semaine en sous-cutané pendant 11 mois)<sup>[52]</sup>. Ce traitement apporte un bénéfice de survie de 1 an au prix d'une forte toxicité, parfois de décès, et d'un lourd impact sur la qualité de vie. Une diminution des doses a été réalisée chez 60 % des patients. De plus, une analyse récente semble montrer que le bénéfice s'amenuise avec le temps.

Il apparaît donc impossible, à l'heure actuelle, de recommander une immunothérapie adjuvante après curage ganglionnaire. Toutefois, ces résultats encouragent à la poursuite d'études prospectives randomisées sur le rôle de l'immunothérapie adjuvante dans le mélanome.

##### • Radiothérapie

Elle peut être proposée à titre complémentaire en cas de chirurgie ganglionnaire incomplète (adénopathie fixée, envahissement majeur inaccessible).

### MÉTASTASES À DISTANCE

Il n'y a pas de traitement curatif du mélanome métastatique. Toutefois, certains traitements palliatifs permettent d'obtenir une régression tumorale significative et, dans certaines séries, on trouve des malades vivant plus de 5 ans après le diagnostic des métastases. Cette population représente un faible pourcentage (inférieur à 10 %)<sup>[81]</sup>.

#### ■ Chirurgie

Elle doit être discutée en fonction de l'évolutivité de la maladie. En cas de lésion unique ou en petit nombre, groupées, cette chirurgie radicale offre une possibilité de rémission complète durable pour les malades ayant une maladie d'évolution lente (métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales)<sup>[45]</sup>. La chirurgie peut également être envisagée à titre de confort (décompression médullaire...).

#### ■ Radiothérapie

Elle s'envisage à titre symptomatique pour le contrôle transitoire de certaines localisations. Les meilleures indications sont palliatives pour les métastases osseuses hyperalgiques avec sédation des douleurs osseuses dans 75 à 85 % des cas, les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables et les métastases cérébrales. En cas de métastase cérébrale isolée, une exérèse suivie d'une irradiation permettraient un meilleur contrôle des symptômes neurologiques<sup>[81]</sup>.

#### ■ Chimiothérapie

La dacarbazine est toujours considérée comme le médicament de référence en monothérapie. Les taux de réponses sont de 15 à 23 %<sup>[81]</sup> avec seulement 5 % de rémission complète. La durée de la réponse est de l'ordre de 3 à 6 mois. Un à 2 % des malades traités par dacarbazine pour un mélanome métastatique restent sans récurrence après plusieurs années. Le temozolomide (Temodal®) est un médicament proche de la dacarbazine avec une activité qui semble identique, mais qui a l'avantage d'une administration orale<sup>[43]</sup>.

Trois autres classes de médicaments ont également une activité dans le mélanome en monochimiothérapie avec des taux de réponse de 10 à 20 % : les nitroso-urées, les alcaloïdes de la pervenche, le cisplatine. La fotémustine, de la famille des nitroso-urées, demeure la chimiothérapie de référence dans les métastases cérébrales avec des taux de réponse de l'ordre de 25 %<sup>[46]</sup>.

De nombreuses combinaisons de chimiothérapies ou d'immunochimiothérapies, ou de chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle, ont été proposées avec des taux de réponse au-delà de 50 %, mais les études portent sur des effectifs limites, la qualité de vie des malades se trouve lourdement affectée, les durées de réponse demeurent très brèves, de 2 à 6 mois, et ces études n'ont pas été confirmées ultérieurement<sup>[81]</sup>.

Ainsi, la supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée.

#### ■ Modificateurs de la réponse biologique

##### Interféron alpha (IFN $\alpha$ )

Les IFN recombinants donnent des taux de réponse de l'ordre de 15 %. Les réponses sont souvent observées sur des maladies lentement évolutives et des localisations cutanées ou ganglionnaires. Les réponses sont courtes. L'administration d'IFN doit être prolongée avec des doses minimales efficaces (10 MU/injection)<sup>[81]</sup>.

##### Interleukine 2 (IL2)

Des taux de réponse de l'ordre de 15 à 25 % ont été rapportés avec l'IL2, seule ou en association, avec près de 5 % de réponse complète, mais ce traitement par voie veineuse a une toxicité importante.

## Autres possibilités

De nombreux autres traitements sont en évaluation :

- les anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes tumoraux ;
- la vaccination antitumorale par des antigènes tumoraux (famille MAGE) ou des antigènes de différenciation reconnus par les cellules cytotoxiques ;
- les techniques de génie génétique sont également explorées. Elles peuvent améliorer l'approche vaccinale ; cette approche se fait essentiellement par transfection de gène soit dans la cellule tumorale, soit dans les lymphocytes cytotoxiques :
  - dans les cellules tumorales ont été réalisés :
    - le remplacement d'un gène muté ;
    - l'introduction d'un « gène suicide » faisant exprimer directement par la cellule tumorale un gène la rendant sensible à une drogue ;
    - l'introduction d'un oligonucléotide inactivant un produit oncogène ;
    - l'introduction d'un gène augmentant l'immunogénicité tumorale ou favorisant la production de cytokines immunomodulatrices ;
  - à partir de lymphocytes cytotoxiques, la thérapie génique vise à transférer des gènes augmentant la fonction cytotoxique de ces cellules (IFN $\alpha$ , IL2) ;
- en fait, il existe un déséquilibre entre le grand nombre de publications de recherche et la rareté des études cliniques concernant ce sujet.

*Au total, à ce jour, le meilleur traitement du mélanome reste son exérèse à un stade très précoce. Les chimiothérapies et immunothérapies peuvent progresser uniquement par l'établissement d'essais contrôlés.*

## Prévention

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, associée à la gravité du pronostic lorsqu'il est diagnostiqué tardivement, plaide en faveur du développement des mesures de prévention. En effet, la guérison peut être obtenue si le diagnostic est porté à un stade précoce.

### PRÉVENTION PRIMAIRE

Elle a pour objectif de diminuer l'incidence d'une maladie en agissant sur un facteur de risque déterminé. Elle cherche donc à réduire l'exposition solaire, seul facteur de risque identifié de l'environnement. Son intérêt est limité pour deux raisons :

l'importance réelle du facteur solaire est mal précisée ainsi que le type d'exposition en cause<sup>[36]</sup>. De nombreuses campagnes ont été menées (Australie, Grande-Bretagne, France, États-Unis...) [39, 54, 61]. L'efficacité de ces campagnes et leur rapport coût-efficacité sont très difficiles à évaluer. La protection solaire consiste avant tout à éviter de s'exposer pendant les heures chaudes de la journée (entre 12 h et 16 h) et à porter des vêtements appropriés. Les photoprotecteurs externes ont montré leur efficacité en réduisant l'apparition de kératoses actiniques, mais leur action préventive vis-à-vis du mélanome n'est pas prouvée<sup>[8]</sup>. En protégeant contre le coup de soleil et en retardant l'érythème solaire, ces produits peuvent encourager à une exposition prolongée. Ils doivent donc être utilisés uniquement comme un moyen complémentaire à la protection vestimentaire.

### PRÉVENTION SECONDAIRE

Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité d'une affection en découvrant la maladie à un stade précoce. Le diagnostic précoce des mélanomes est à ce jour la principale arme thérapeutique.

L'exérèse préventive des lésions à haut risque de transformation se limite à l'exérèse des « grands » nævus congénitaux. La question des « petits » nævus congénitaux est débattue et il est inutile d'exciser tous les nævus « atypiques ».

Seulement 20 % des mélanomes sont découverts par un médecin. C'est le patient ou ses proches qui permettent le diagnostic dans la majorité des cas<sup>[81]</sup>, d'où l'importance de l'éducation à l'autosurveillance. De nombreuses campagnes avec des outils sémiologiques efficaces ont été proposées : les critères de l'« ABCDaire », le concept du « vilain petit canard »<sup>[39]</sup>.

Cet apprentissage de l'autodépistage est d'autant plus nécessaire qu'un certain nombre de mélanomes encore mal définis ont un profil de croissance tumorale rapide sans lésion préexistante<sup>[62, 73]</sup>. Néanmoins, ces campagnes d'éducation à l'autodépistage se heurtent aux problèmes de la lourdeur, du coût de mise en place de ces campagnes, à l'angoisse et la lassitude des personnes. De plus, l'effet « campagne » est limité dans le temps, nécessitant de le répéter.

La surveillance des sujets à risque est indispensable.

Les principales recommandations de la littérature (conférences de consensus) sont les suivantes<sup>[3, 81]</sup> :

- un examen des parents, des enfants et de la fratrie des patients atteints de mélanome afin d'identifier les formes familiales (5 à 10 % des mélanomes) et de diagnostiquer les sujets à haut risque (nævus atypiques, nævus très nombreux) ;
- dans le cadre d'un mélanome familial, un examen systématique des membres de la famille avec proposition d'une surveillance clinique annuelle à chacun des membres apparentés au premier degré, associé à une éducation de l'autosurveillance régulière et de la photoprotection.

## Références

- [1] Ackerman A, Scheiner AM. How wide and deep is wide and deep enough? A critique of surgical practice in excisions of primary cutaneous malignant melanoma. *Hum Pathol* 1983 ; 14 : 743-744
- [2] Alcott D, Michowicz S, Weitzman S. Primary leptomeningeal melanoma: an unusually aggressive tumor in childhood. *Neurosurgery* 1993 ; 32 : 721-729
- [3] ANDEM (Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale). Conférence de consensus : suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Texte du consensus. Paris : ANDEM, 1995
- [4] Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 61-68
- [5] Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1563-1570
- [6] Arthur J, Sober MD. Digital epiluminescence microscopy in the evaluation of pigmented lesions: a brief review. *Semin Surg Oncol* 1993 ; 9 : 198-201
- [7] Autier P, Doré JF, Cesarini JP, Boyle P. Should subjects who used psoralen suntan activators be screened for melanoma? For the epidemiology and prevention Subgroup, EORTC melanoma cooperative group. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 435-437
- [8] Autier P, Doré JF, Lejeune F, Koelmel KF, Geffeler O, Hille P et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC melanoma cooperative group. *Int J Cancer* 1994 ; 58 : 809-813
- [9] Autier P, Doré JF, Schifflers E, Cesarini JP, Bollaert A, Koelmel KF et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case control study in Germany, Belgium and France. The EORTC melanoma cooperative group. *Int J Cancer* 1995 ; 61 : 749-755
- [10] Baccard M, Havard S, Souques M et al. Prospective study of the incidence of melanoma in the Paris region in 1994. *Melanoma Res* 1997 ; 7 : 335-338
- [11] Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousi CP, Smith TJ et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996 ; 224 : 255-263
- [12] Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA, Clark WH Jr, Fraser MC, Stranger BZ et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma dysplastic nevus to chromosome 1p. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1367-1372

- [13] Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in european community countries. *Cancer Causes Control* 1997 ; 8 : 85-92
- [14] Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Juber J. Neoplasms: malignant melanoma. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K eds. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill, 1993 : 1078-1115
- [15] Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol* 1993 ; 5 : 174-180
- [16] Belaich S. Facteurs histologiques de risque du mélanome primitif isolé. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 276-278
- [17] Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 171-176
- [18] Bonerandi JJ, Grob JJ, Cnudde N, Enel P, Gouvernet J. Campagne de détection précoce du mélanome dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse en 1989. Leçons d'une expérience. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 105-109
- [19] Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node evaluation in melanoma. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1014-1020
- [20] Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Coonor M, Mackie R et al. Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 261-265
- [21] Buzaid AC, Ross MI, Balch LM, Soong SJ, McCarthy WH, Tinoco L et al. Critical analysis of the current American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1039-1051
- [22] Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, Legha SS, Benjamin RS. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2104-2108
- [23] Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tuz N, Lee JJ, Legha SS et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2361-2368
- [24] Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998 ; 14 : 272-275
- [25] Ceballos PI, Ruiz Maldonado R, Mihm ML Jr. Melanoma in children. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 656-662
- [26] Cochran AJ, Bailly C, Paul E, Remotti F. Melanocytic tumors. A guide to diagnosis. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 189-204
- [27] Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971 ; 28 : 914-936
- [28] Delaunay M. Facteurs pronostiques du mélanome de stade I: facteurs non histologiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 267-275
- [29] Demierre MF, Koh HK. Adjuvant therapy for cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 747-764
- [30] Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 275-280
- [31] Doré JF, Muir CS, Clerc F. Soleil et mélanome. Analyse des risques de cancers cutanés. Moyens de prévention. Paris : Inserm, La documentation française, 1990
- [32] Eggermont AM. Surveillance des malades atteints de mélanome de stade I après exérèse de la tumeur primitive. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 292-297
- [33] Elder D, Elenitsas R. Benign pigmented lesions and malignant melanomas. In : Lever's histopathology of the skin. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 625-684
- [34] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factor for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 695-699
- [35] Gautier MS. Devant un patient opéré d'un mélanome primitif isolé, quel est le risque évolutif de sa maladie ? Comment apprécier ce risque ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 336-348
- [36] Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1341-1348
- [37] Grange F. Mélanomes primitifs multiples et mélanome familial. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 365-371
- [38] Grob JJ. Méthodes de détection des récidives, lesquelles, à quelle fréquence et pendant combien de temps ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 298-304
- [39] Grob JJ, Bonerandi JJ. The "ugly duckling" sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 103-104
- [40] Grob JJ, Dreno B, De La Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B et al. Randomised trial of interferon  $\alpha 2a$  as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998 ; 35 : 1905-1910
- [41] Grosshans E. Diagnostic anatomo-pathologique. In : Delaunay MM éd. *Mélanome cutané*. Paris: Masson, 1992 : 28-34
- [42] Hagen NA, Cirincione C, Thaler HT, De Angelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990 ; 40 : 158-160
- [43] Hanson J. Systemic therapy of malignant melanoma. *Med Oncol* 1997 ; 14 : 73-81
- [44] Hieken TJ, Ronan SG, Farolan M, Shilkaitis AL, Das Gupta TK. Molecular prognostic markers in intermediate thickness cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 375-382
- [45] Huth JF. Surgical treatment of malignant melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 12 : 159-164
- [46] Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990 ; 66 : 1873-1878
- [47] Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the european community and its member states. *Eur J Cancer* 1990 ; 26 : 1176-1256
- [48] Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992 ; 70 : 1911-1916
- [49] Kelley MC, Jones RC, Gupta RK, Yee R, Stern S, Wanek L et al. Tumor associated antigen TA90 immune complex assay predicts subclinical metastasis and survival for patients with early stage melanoma. *Cancer* 1998 ; 83 : 1355-1361
- [50] Kenady DE, Brown BW, McPride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982 ; 92 : 615-618
- [51] Kirkwood JM. Adjuvant IFN $\alpha 2$  therapy of melanoma. *Lancet* 1998 ; 351 : 1901-1903
- [52] Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon $\alpha 2b$  adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the eastern cooperative oncology group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 7-17
- [53] Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 171-182
- [54] Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 436-443
- [55] Kroon BB, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Lejeune FJ. Principles and guidelines for surgeons: management of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1997 ; 23 : 550-568
- [56] Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 983-987
- [57] Lee JA. The causation of melanoma. In : Balch CM, Milpton GW eds. *Cutaneous melanoma*. Philadelphia : JB Lippincott, 1985 : 303-311
- [58] Lejeune FJ. The management of malignant melanoma revisited. *Acta Chir Belg* 1997 ; 97 : 209-214
- [59] Lemonnier E, Braun RP, Guilloid J, Saurat JH. Dermatoscopie. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-105-A-10, 1998 : 1-8
- [60] Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977 ; 11 : 163-167
- [61] Mackie RM. Secondary prevention of cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 1997 ; 7 (suppl 2) : S154-S155
- [62] Mackie RM. Thickness and delay in diagnosis of melanoma. How far can we go? *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 339-340
- [63] Mackie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 1991 ; 337 : 653-655
- [64] Maldonado RR, Orozco Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 363-371
- [65] Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedlan RJ, Yadav S et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with "classic" atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 993-998
- [66] Ménéguez F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur J Cancer Prev* 1997 ; 6 : 442-466
- [67] Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1751-1756
- [68] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992 ; 127 : 392-399
- [69] Newton JA. Genetics of melanoma. *Br Med Bull* 1994 ; 50 : 677-687
- [70] Parish LC, Witkowski JA. Melanoma and the radiograph: sanctity of human life. *Lancet* 1998 ; 352 : 922-923
- [71] Perez IA, Fenske NA, Brozena SJ. Malignant melanoma: differential diagnosis of the pigmented lesion. *Semin Surg Oncol* 1993 ; 9 : 168-173
- [72] Porras BH, Cockerell CJ. Cutaneous malignant melanoma: classification and clinical diagnosis. *Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 16 : 88-96
- [73] Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P et al. Melanoma and tumor thickness. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 269-274
- [74] Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J, Culat J, Normand P, Zarour H et al. Role of sun exposure on nevi: first study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1280-1285
- [75] Richard-Lallemant M. Après exérèse d'un mélanome cutané primitif apparemment de stade I, faut-il faire un bilan initial ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 349-359
- [76] Roger M, Derancourt C, Grossieux C, Kalis B, Bernard P. Intérêt du bilan paraclinique initial dans les mélanomes de stade I. *Nouv Dermatol* 1998 ; 17 : 639-643
- [77] Schaffrodt-Koops H, Vaglini M, Kroon B, Thomson J, Gohl J, Eggermont A et al. Value of prophylactic isolated limb perfusion for stage I high risk malignant melanoma: a randomized phase III trial [abstract]. *Melanoma Res* 1997 ; 7 : 534
- [78] Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 369-375
- [79] Serraino D, Fratio L, Walter G, Campisi P, Pietropaolo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rep* 1998 ; 5 : 905-909
- [80] Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986 ; 61 : 697-705
- [81] SOR (standards options recommendations). Mélanome cutané. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Paris : John Libbey Eurotext, 1998
- [82] Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cogenetta AB. Color atlas of dermatoscopy. Oxford : Blackwell Science, 1994
- [83] Thomas L. Quels sont les progrès espérés dans la surveillance et le traitement du mélanome de stade I ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 378-388
- [84] Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 627-630
- [85] Weyers W. Excision of melanoma in historical perspective: triumph of irrationality for nearly a century. *Dermatopathology* 1997 ; 3 : 238-248
- [86] Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 833-845



# Nævus pigmentaires

C Becuwe  
S Dalle  
S Ronger  
B Balme  
L Thomas

**Résumé.** – Les nævus pigmentaires, encore appelés nævus mélanocytaires ou plus improprement « nævus nævocellulaires » sont des tumeurs mélanocytaires bénignes caractérisées par une prolifération de mélanocytes à proximité de la jonction dermoépidermique, avec un regroupement en amas ou thèques qui les différencient des mélanocytes normaux. On distingue notablement les nævus acquis communs et les différentes formes anatomocliniques et/ou variantes évolutives. Les problèmes principaux posés par les nævus pigmentaires sont le diagnostic différentiel avec le mélanome, et dans certains cas, le risque évolutif de transformation maligne.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** nævus, mélanocytes, mélanome, pigmentation.

## Nævus pigmentaire acquis commun

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Les nævus pigmentaires acquis représentent la majorité des nævus. Ils sont plus nombreux que les nævus congénitaux, et s'en distinguent par leur apparition après la naissance, à partir de 6 à 12 mois. Ils se multiplient progressivement pendant l'enfance puis plus rapidement à l'adolescence. L'adulte jeune présente en moyenne 20 à 30 nævus. Leur nombre diminue ensuite avec le vieillissement. Certains disparaissent tandis que d'autres présentent une involution fibreuse. Les patients de race noire présentent un nombre moyen de nævus moins important que les Caucasiens.

Les expositions solaires de l'enfance influenceraient leur grand nombre, leur taille et leur survenue précoce.

*La présence d'un grand nombre de nævus (supérieur à 50) peut être héréditaire, et serait un facteur de risque indépendant pour le mélanome* [18, 25].

### ASPECT DERMATOPATHOLOGIQUE

Les mélanocytes næviques sont des cellules rondes ou fusiformes caractérisées par leur arrangement caractéristique en thèques.

On distingue trois types de nævus, en fonction de la localisation des thèques, qui correspondent à trois stades évolutifs.

Lorsque la prolifération de cellules næviques se situe dans la partie basale de l'épiderme et au niveau de la jonction dermoépidermique, le nævus est dit jonctionnel. Les nævus dermiques présentent une diminution ou disparition de l'activité jonctionnelle, les mélanocytes se détachent de la membrane basale pour rejoindre le derme. Les nævus composés ou mixtes résultent de l'association des deux types.

Les mélanocytes næviques intraépidermiques ou situés dans le derme papillaire sont « épithélioïdes » et pigmentés. Leur forme est ovale ou cuboïde. Ils restent localisés dans les assises basales et n'atteignent pas la partie supérieure de l'épiderme.

Dans le derme moyen et profond, les cellules sont de plus petite taille que dans le derme superficiel, et d'aspect « lymphoïde ». Il existe un gradient de maturation vers la profondeur du derme, les cellules apparaissant plus petites et moins pigmentées.

Certaines cellules du derme profond sont de forme plus allongée et prennent une allure neuroïde ou fibroblastique, surtout si elles sont isolées.

L'architecture globale du nævus est symétrique, et les cellules næviques sont semblables entre elles à un niveau donné de la lésion. D'autres cellules peuvent également être occasionnellement retrouvées, comme des cellules géantes multinucléées, des cellules fusiformes ou ballonnisantes.

Des images histologiques de fibrose (fibroplasie sous-épithéliale), d'involution adipeuse, de mucinose suggèrent une régression nævique.

Les immunomarquages par les anti-PS100, vimentine et parfois HMB45 (en cas de composante jonctionnelle) sont positifs.

### HISTOGENÈSE

Les cellules næviques sont issues des mélanoblastes qui dérivent de la crête neurale [21]. Après une étape de migration (d'environ 6 semaines) et de différenciation, les mélanocytes næviques atteindraient la membrane basale de l'épiderme et le derme entre les 40<sup>e</sup> et 50<sup>e</sup> jours de gestation (ou le derme profond et l'hypoderme dans le cas des nævus congénitaux). La perte d'adhésion avec les kératinocytes adjacents permettrait la formation de thèques dans l'épiderme (nævus jonctionnel), le derme (nævus dermique) ou les deux (nævus mixte ou composé).

*Ces cellules sont semblables aux mélanocytes normaux de par leurs caractéristiques architecturales, immunophénotypiques et fonctionnelles* [27] ; c'est la raison pour laquelle le terme de « nævocytes » ou de « nævus nævocellulaire » doit être abandonné.

Cécile Becuwe : Interne des hôpitaux de Lyon (MD).  
Stéphane Dalle : Interne des hôpitaux de Lyon (MD PhD).  
Sandra Ronger : Assistante-chef de clinique (MD PhD).  
Brigitte Balme : Praticien hospitalier (MD).  
Luc Thomas : Professeur des Universités, praticien hospitalier (MD PhD).  
Unité de dermatologie, Hôtel-Dieu, 1 place de l'Hôpital, 69288 Lyon cedex 02, France.

Des controverses persistent quant à l'origine commune des mélanocytes naïves dermiques et épidermiques. En effet, certains auteurs suggèrent que les mélanocytes du derme profond dériveraient des cellules de Schwann. Ces suppositions sont fondées sur l'aspect neuroïde en profondeur, l'arrangement en corpuscules ressemblant aux corpuscules de Meissner, la positivité des anticorps dirigés contre les cellules de Schwann et de la cholinestérase.

Pour la plupart des auteurs, l'évolution des nævus pigmentaires se fait vers la profondeur. Les nævus récents étant jonctionnels, ils évoluent secondairement vers le derme en devenant composés puis dermiques purs avant de prendre, en fin d'évolution, un aspect « neuroïde ».

Le nombre de nævus dont un individu est porteur à l'âge adulte jeune est bien corrélé avec son taux d'exposition solaire dans l'enfance et l'adolescence [8, 41]. Il semble donc bien exister, à côté des facteurs liés à l'embryogenèse, un déterminisme « environnemental » de l'apparition des nævus.

### ASPECTS CLINIQUES HABITUELS

Les aspects cliniques des nævus sont très variés.

Contrairement aux nævus congénitaux, ils sont habituellement de petite taille, inférieure à 15 mm, et mesurent souvent moins de 5 mm.

Il s'agit de macules ou papules hyperpigmentées symétriques, à bords réguliers, de couleur et de surface homogènes, ovales ou arrondies. Ces lésions sont de taille stable. Dans ces formes typiques, les critères ABCDE (asymétrie, bords irréguliers, couleur inhomogène, diamètre = 6 mm et extension en surface) sont donc tous négatifs. Les plus irréguliers en forme et en couleur sont dits « cliniquement atypiques ».

La coloration est orange-rosé chez les sujets roux et, à l'inverse, très foncée, marron-noir chez les sujets de phototype plus foncé.

On les retrouve sur l'ensemble du tégument ainsi que sur les organes génitaux (10 à 15 %) [10, 42], mais les localisations sur le cuir chevelu, les paumes, les plantes et les muqueuses sont plus inhabituelles [31]. Les zones non exposées sont relativement épargnées.

Les localisations conjonctivales et palmoplantaires sont plus fréquemment rencontrées chez les patients à peau noire.

Le nombre et l'aspect général des nævus sont variables selon les individus, mais une personne donnée est souvent porteuse de nævus d'aspect similaire.

### ASPECTS ANATOMOCLINIQUES ET DERMOSCOPIQUES [7]

L'évolution clinique d'un nævus suit étroitement son évolution histologique.

Quatre-vingt-dix pour cent des nævus sont jonctionnels dans l'enfance, ils évoluent au cours de la vie pour devenir des nævus dermiques ou composés (diminution ou disparition de l'activité jonctionnelle). Ainsi, initialement maculeux et pigmentés, il deviennent progressivement en relief et moins pigmentés. Leur croissance est proportionnelle à celle du site anatomique sur lequel ils se trouvent. Des formes éruptives existent [49].

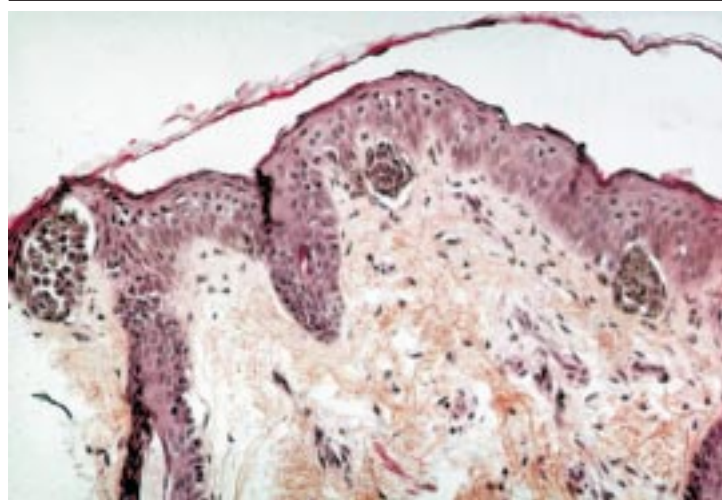
#### ■ Nævus jonctionnel

Il est cliniquement plutôt plan ou légèrement en relief et pigmenté. Sa couleur varie du marron clair au marron foncé, voire noir, avec parfois un renforcement de la coloration au centre de la lésion [51]. Il s'agit du principal type anatomoclinique des nævus de l'enfant, et le plus souvent observé dans les localisations palmoplantaires et génitales.

L'examen dermoscopique (fig 1) retrouve un réseau pigmenté fin, régulier, non interrompu, qui s'efface progressivement en périphérie. Ses mailles représentent la mélanine située en regard des crêtes épidermiques. Inversement, les entre-mailles, plus hétérogènes, correspondent à la projection des papilles dermiques. La symétrie



1 Nævus jonctionnel, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter la réticulation fine et homogène. Les trous dans la réticulation correspondent aux poils.



2 Nævus jonctionnel, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES], × 100). Noter les thèques mélanocytaires en position jonctionnelle.

de la lésion, la régularité de ses bords, l'homogénéité des couleurs, la régularité des mailles avec extinction progressive du réseau en périphérie, sont autant de critères dermoscopiques rassurants [7].

L'examen anatomopathologique retrouve une prolifération mélanocytaire en thèques situées dans les couches inférieures de l'épiderme (fig 2). La lésion est symétrique et les thèques sont régulières dans leur taille, leur espacement et dans la taille des cellules qui les composent.

Ce type de nævus est susceptible de dégénérer, notamment chez l'adulte. On retrouve alors, histologiquement, la présence d'un contingent naïve coexistant avec les zones de mélanome.

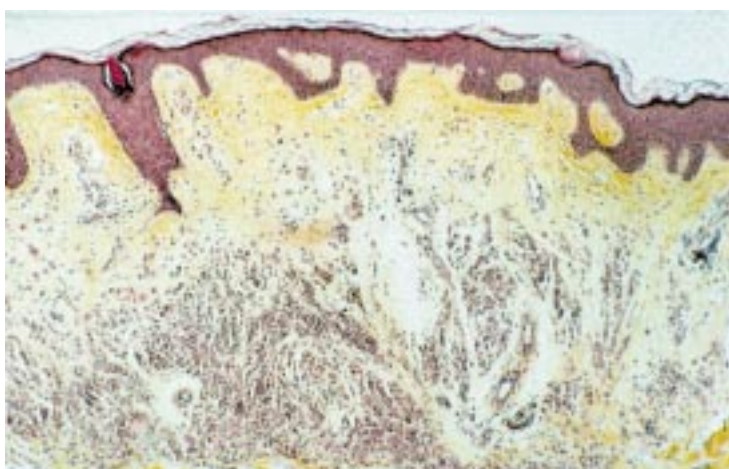
#### ■ Nævus composé

Il est discrètement en relief ou plus papuleux. La pigmentation, marron clair à marron foncé, est homogène. Chez les grands enfants ou les adolescents, ce type de nævus s'épaissit et sa couleur s'atténue, en raison de la profondeur du pigment, inquiétant injustement les parents.

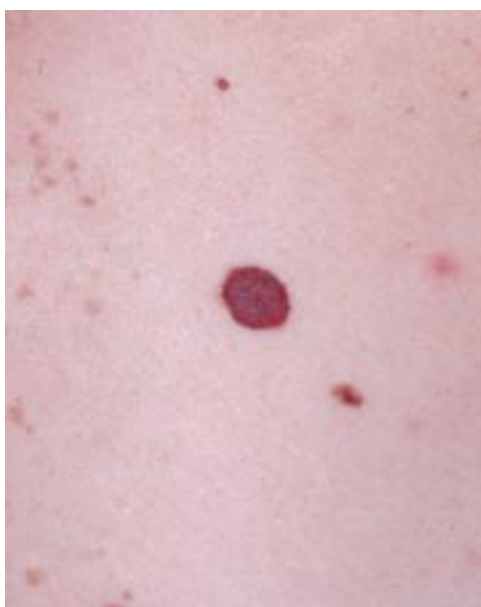
Le réseau, en dermoscopie, est comparable au nævus jonctionnel, mais il peut disparaître au centre de la lésion, éventuellement remplacé par un aspect de zone sans structure, plus ou moins pigmentée, avec parfois un « pseudoréseau inversé ». Des globules bruns s'associent à ces images, ils correspondent aux mélanocytes de la jonction ou du derme papillaire. Ce sont des éléments ronds ou ovales, de couleur beige-marron à noir-bleu selon la profondeur des thèques. L'homogénéité de leur taille, de leur répartition, est en faveur de la bénignité [7].

L'examen dermatopathologique retrouve une combinaison des images de nævus jonctionnel et dermique (fig 3).

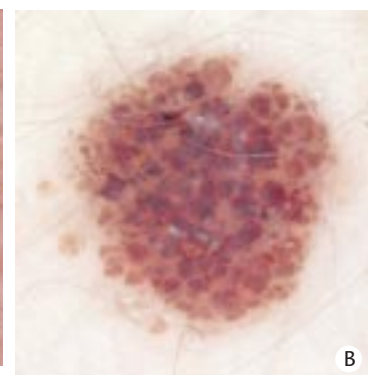




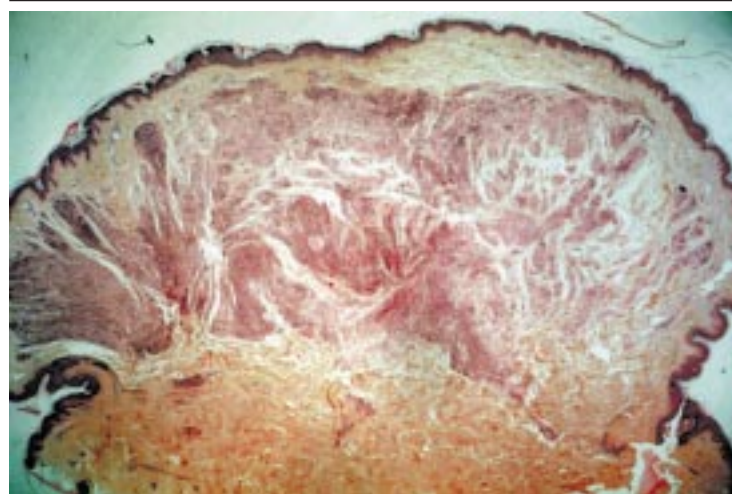
**3** Nævus composé, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES], × 50). Noter la minime prolifération jonctionnelle associée aux thèques dermiques.



**4** Nævus dermique à forme tubéreuse.



**5** Nævus dermique, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter les globules bruns polygonaux « pavimenteux ».



**6** Nævus dermique, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES], × 25). Noter l'importante prolifération mélanocytaire dermique et la « grenz zone » respectée entre mélanocytes et épiderme.

population occidentale contemporaine, que la différence du nombre de nævus entre sujets jeunes et âgés ne soit en partie que le reflet de ces changements sociologiques.

### ■ Nævus dermique

C'est le principal type de nævus rencontré chez l'adulte, surtout sur le visage. Sa forme est en dôme, sessile ou pédiculée. Parfois papillomateux, ou mou, à type de sac vidé, il peut être peu ou pas pigmenté (fig 4). Il peut se recouvrir de télangiectasies ou de poils, ces derniers sont souvent plus foncés, plus épais et plus longs que ceux de la peau adjacente. Leur présence ne présage en rien de leur bénignité !

En dermoscopie, le réseau pigmenté est absent avec parfois un aspect de « pseudoréseau ». Les globules bruns sont marron ou bleu violacé, de couleur, de taille et de répartition homogènes (fig 5). Les vaisseaux sont décrits en « virgule », c'est-à-dire courts, épais et courbés, superficiels et disposés parallèlement à la surface [7].

À l'examen histologique, on retrouve habituellement une « grenz-zone », dépourvue de mélanocytes sous l'épiderme, et une prolifération mélanocytaire dermique avec le plus souvent une « maturation » cellulaire en profondeur (fig 6).

*Leur involution adipeuse, voire leur disparition est possible. Malgré tout, le mécanisme de la disparition progressive des nævus observée chez les sujets âgés n'est pas, à ce jour, complètement élucidé. À côté de ces phénomènes d'involution dermique, des mécanismes de régression d'origine immunologique sont évoqués (cf infra : phénomène de Sutton). Enfin il n'est pas exclu, compte tenu du rôle de l'exposition solaire dans l'apparition des nævus [41] et de l'accroissement de celle-ci dans la*

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

### ■ Lésions mélaniques non næviques

#### Éphélides

Elles correspondent à une hypermélaninose localisée (augmentation de la production de mélanine par un nombre normal de mélanocytes) et se présentent sous la forme de petites macules bruns clair de quelques millimètres. On les rencontre principalement en cas de phototype clair, et elles sont influencées par le soleil, ce qui les distingue des lentigos.

#### Lentigos

Ce sont des lésions maculaires uniformes, plus sombres, brunes à noires, de 2-3 mm, qui ne présentent pas de variation saisonnière, elles ne disparaissent pas en hiver. Ils correspondent à une augmentation de mélanocytes à la jonction dermoépidermique, non regroupés en thèques, une hyperplasie localisée de l'épiderme (dite « lentigineuse ») est observée. Il existe un réseau régulier en dermoscopie, non interrompu, avec des mailles et entre-mailles homogènes. Des points noirs, correspondant au pigment présent dans la couche cornée, et des globules marron-noir peuvent être retrouvés au centre. L'« ink spot lentigo » est une forme anatomoclinique très foncée de lentigo observée volontiers chez les sujets de phototype clair en zone photoexposée. Il se caractérise en dermoscopie par un réseau extrêmement foncé et épais, à bords nets



mais très homogène. Le « lentigo-nævus » est une variante anatomoclinique intermédiaire entre nævus et lentigo.

### Mélanome

C'est évidemment le principal diagnostic différentiel. Dans les cas typiques, le diagnostic peut être facile avec les critères ABCDE [51]. Ce diagnostic différentiel peut être extrêmement difficile notamment avec les nævus atypiques. La dermoscopie apporte souvent des arguments plus fins en faveur de la bénignité ou de la malignité d'une lésion [7], mais, en cas de doute, seul l'examen anatomopathologique permet de trancher.

### ■ Lésions non mélanocytaires

Elles sont toutes caractérisées par une absence de réseau pigmentaire en dermoscopie.

#### Kératose séborrhéique

Ce sont des lésions en relief, comme posées sur la peau, d'aspect squamokératosique, de coloration brun-gris à noire, mates. Elles sont bénignes, très fréquentes chez le sujet âgé, notamment sur le dos, et se détachent facilement à l'aide d'une curette. En dermoscopie, en l'absence de réseau, la présence de pseudokystes cornés et d'ouvertures pseudocomédoniennes oriente le diagnostic. Un patron « cérébriforme » peut également être observé. Les limites sont nettes avec un arrêt brutal de la pigmentation [7].

#### Dermatofibrome pigmenté

Tumeur bénigne d'origine conjonctive, il se présente sous la forme d'une pastille de consistance dure. Habituelle sur les jambes en particulier chez la femme, elle peut prendre une teinte très foncée. En dermoscopie, cette lésion se caractérise par une accentuation périphérique de la réticulation cutanée physiologique, avec une zone sans structure plus ou moins kératosique centrale [7].

#### Angiome thrombosé

Il constitue plutôt un diagnostic différentiel du mélanome nodulaire, et apparaît comme un nodule très noir, d'apparition rapide. La structure dermoscopique est sacculaire avec la présence de globules rouge-violet, bleus ou noirs s'arrêtant brutalement en périphérie [7].

#### Carcinome basocellulaire pigmenté

Le diagnostic différentiel avec un nævus ou un mélanome n'est pas toujours aisé, surtout lorsque le carcinome est pigmenté de façon diffuse. En dermoscopie, la pigmentation dessine des structures en forme de feuilles ou de doigts de gant, des nids ovoïdes ou des structures gris-bleu en forme de roue dentée. Il est associé à des télangiectasies en forme de tronc d'arbre et à des micro-ulcérations. Son exérèse confirme le diagnostic [7, 35].

## MODIFICATIONS BÉNIGNES DES NÆVUS COMMUNS

### ■ Modifications physiologiques

Des modifications physiologiques des nævus acquis peuvent être observées pendant la puberté, avec l'exposition solaire, en cas de maladie bulleuse associée, lors d'un traitement par hormones stéroïdiennes ou d'immunosuppression (virus de l'immuno-déficience humaine [VIH], greffe ou chimiothérapie) [16]. L'ensemble des nævus est alors concerné, on s'inquiétera davantage en cas de modification isolée.

Contrairement à une notion assez répandue, la grossesse ne change pas l'aspect clinique ni histologique des nævus préexistants en dehors des zones modifiées par l'état gravidique [38].

### ■ Folliculite sous-nævique

Souvent secondaire à l'ablation d'un poil situé en regard du nævus, la folliculite sous-nævique se manifeste par une augmentation



7 Phénomène de Sutton ou halonævus.

rapide du volume de la lésion (en quelques jours) qui devient inflammatoire, ferme et sensible. L'examen histologique, quand il est pratiqué, retrouve un abcès folliculaire ou plus tardivement un granulome à corps étrangers autour du follicule pileux.

Les signes sont habituellement résolutifs en moins de 10 jours sous traitement antiseptique.

### ■ Hémorragie et thrombose intranævique

Ce phénomène se traduit par un durcissement et un gonflement soudain du nævus. Il peut se produire en cas de torsion d'un nævus pédiculé. L'examen dermoscopique peut dans ces cas être trompeur et faire croire à tort à un angiome thrombosé.

### ■ Phénomène de Sutton ou halonævus

Survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans, il s'agit de l'apparition d'un halo de dépigmentation symétrique (fig 7) autour d'un nævus préexistant, sur une période de quelques jours à quelques semaines. Il s'agit souvent d'un nævus acquis (surtout composé), mais également parfois d'un nævus congénital. La pigmentation centrale peut alors devenir rouge ou plus rosée. Le dos est préférentiellement atteint, mais toutes les localisations peuvent être concernées. L'évolution se fait souvent, mais non obligatoirement, vers la disparition complète ou partielle du nævus central puis de la zone achromique quelques mois ou années plus tard. Dans 25 à 50 % des cas, l'atteinte est multiple.

L'association à un vitiligo n'est pas obligatoire, mais elle a été rapportée dans environ 20 % des cas. Le même phénomène peut survenir rarement autour de tumeurs non mélanocytaires.

En particulier chez les adultes, un aspect central atypique (forme ou couleur), un halo asymétrique ou irrégulier, doivent faire craindre la possibilité d'un nævus atypique ou surtout d'un mélanome avec phénomènes de régression tumorale.

À l'examen histologique, les thèques næviques centrales sont dissociées par un infiltrat lymphocytaire et mélanophagique dense, et les mélanocytes épidermiques disparaissent de la zone dépigmentée.

Le mécanisme physiopathologique reste incertain, mais il pourrait s'agir d'un processus auto-immun.

Le patient doit être averti de la possibilité de brûlures voire de bulles au niveau de la zone dépigmentée en cas d'exposition solaire en l'absence de protection. L'exérèse des halonævus cliniquement typiques n'est pas justifiée.

### ■ Eczématisation : phénomène de Meyerson

Elle se manifeste par une réaction inflammatoire asymétrique et eczématiforme sur et autour d'un nævus généralement acquis, avec possibilité de prurit et de desquamation superficielle. Cette modification touche habituellement les nævus composés, mais elle

est également rapportée pour des nævus atypiques. Ce phénomène a été également décrit en rapport avec des tumeurs cutanées non mélanocytaires.

L'exérèse est souvent pratiquée, car l'inflammation pourrait faire craindre une éventuelle dégénérescence. L'étude microscopique retrouve, en plus du nævus, une spongiose épidermique, une hyperacanthose, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire, associé, dans certains cas, à des éosinophiles.

#### TRANSFORMATION MALIGNE <sup>[53]</sup>

La majorité des mélanomes survient de novo en peau saine. Cependant, le risque de transformation d'un nævus pigmentaire acquis typique en mélanome existe, mais reste rare. On estime qu'environ 30 % des mélanomes surviennent sur un nævus, mais cette notion dérive d'études anatomopathologiques et sous- (ou sur-) estime peut-être le phénomène. En outre, les reliquats næviques le plus souvent observés à proximité d'un mélanome présentent généralement les altérations architecturales et/ou cytologiques des nævus atypiques.

L'apparition de plusieurs couleurs au sein de la lésion (marron foncé ou noir), l'hétérogénéité et l'asymétrie de leur répartition sont des signes suspects. C'est surtout en fait la modification d'aspect (changement de taille, de couleur, apparition d'un halo inflammatoire...) ou parfois de sensations (apparition d'un prurit, d'une minime douleur...) d'une lésion pigmentaire ancienne qui va, le plus souvent, permettre de poser le diagnostic de transformation maligne. Une fragilité anormale, avec saignements pour des traumatismes minimes, pourra également faire suspecter une transformation, mais c'est plutôt un signe tardif.

Une exérèse de la totalité de la lésion s'impose alors au moindre doute, avec une marge de 1 à 2 mm afin d'affirmer ou non la transformation.

#### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

En dehors des cas de doute diagnostique pour un mélanome ou de l'apparition de signes faisant craindre la transformation maligne d'un nævus, l'exérèse n'est pas indiquée.

L'exérèse peut être réalisée dans un but esthétique, sur demande du patient, en raison de la localisation, d'une gêne ou d'une irritation du nævus (zones de friction vestimentaire), même si dans ce dernier cas, il n'existe pas de risque de dégénérescence accru. Il faut peser cette indication en fonction du risque cicatriciel. L'exérèse peut également être proposée en cas de phénomènes récurrents de folliculite sous-nævique.

On peut parfois proposer une exérèse des lésions situées dans les endroits difficiles à surveiller (espace interorteil, plante, périnée ou cuir chevelu), tout en sachant que le potentiel malin dans ces localisations n'est pas majoré, et que les cicatrices peuvent être douloureuses dans certaines de ces topographies.

Si l'exérèse est réalisée, elle sera toujours complète, avec une marge de 1 à 2 mm et analyse histologique de la pièce.

Le « *shaving* » des nævus dermiques est une technique chirurgicale plus discutable. Il ne doit en tout cas jamais être réalisé en cas de suspicion clinique de mélanome, car ce mode d'exérèse est quasi toujours incomplet en profondeur. Il persiste ainsi souvent un contingent de cellules næviques dans le derme profond. Ces cellules résiduelles peuvent donner naissance à une nouvelle lésion pigmentaire, atypique cliniquement, et dont l'image histologique est proche de celle retrouvée dans les mélanomes à un stade précoce. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « pseudomélanome d'Ackerman » ou de nævus récurrent ; il peut également survenir lors d'une exérèse classique incomplète ou lors du traumatisme d'un nævus. L'organisation lentigineuse des mélanocytes, l'absence de mitoses, l'existence d'une fibrose cicatricielle et surtout la relecture des lames initiales permettent de rétablir le diagnostic.

La surveillance est souvent une alternative préférable à la chirurgie dans les nævus pigmentaires. Elle peut se baser sur la mesure des

lésions, la réalisation de calques ou de photographies. Les appareillages numériques de vidéodermoscopie permettent une surveillance très précise des lésions les plus atypiques non excisées <sup>[23, 24, 34]</sup>.

## Formes cliniques

#### NÆVUS EN COCARDE <sup>[20]</sup>

Souvent de localisation multiple chez les jeunes patients, ce nævus pigmentaire assez rare est composé de cercles concentriques avec :

- un centre pigmenté (zone de nævus jonctionnel ou composé) ;
- une zone intermédiaire qui peut être dépigmentée ;
- une zone périphérique pigmentée (thèques jonctionnelles).

Il peut ressembler cliniquement à un nævus atypique, mais l'examen histologique est tout à fait rassurant.

#### NÆVUS SUR NÆVUS OU « NÆVUS SPILUS » (NÆVUS LENTIGINEUX MOUCHETÉ) <sup>[40, 47]</sup>

Le nævus sur nævus (terme désormais préféré à celui de « nævus spilus ») se présente comme une macule pigmentée bien limitée, de 1 à 10 cm de diamètre (mais des variétés géantes existent), tachetée d'éléments plus foncés (fig 8). La lésion apparaît souvent dans l'enfance sur le dos ou les membres, initialement comme une macule brune homogène, qui se parsème progressivement d'éléments punctiformes maculeux ou discrètement papuleux plus sombres de quelques millimètres. On la retrouve chez 2 % des adultes caucasiens environ.

La tache de fond correspond à une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse (hypermélanose ou « tache café au lait ») avec, par endroits, une prolifération de cellules næviques groupées en thèques qui correspondent aux points lenticulaires. Ces derniers réalisent des aspects localisés de nævus jonctionnels, composés ou dermiques, et plus rarement de nævus de Spitz, bleus <sup>[6]</sup> ou atypiques.

Les principaux diagnostics différentiels se posent avec les taches café au lait, l'hamartome de Becker et les nævus congénitaux en nappe.

Le nævus sur nævus est habituellement bénin, et moins d'une vingtaine de cas de mélanomes associés ont été rapportés. Le risque semblerait plus important dans les formes dysplasiques ou congénitales. L'exérèse n'est indiquée qu'en cas d'aspect clinique atypique des éléments pigmentés ou de modification de la lésion.

#### OSTÉONÆVUS (DE NANTA) <sup>[36]</sup>

Défini par l'association d'un nævus pigmentaire et d'une ossification cutanée, l'ostéonævus est un diagnostic de découverte histologique (fig 9). Il représente environ 1,5 % des nævus pigmentaires, dont la grande majorité sont des nævus dermiques. Il concerne essentiellement le visage de la femme (80 %), d'un âge moyen de 30 à 50 ans.

L'ossification pourrait être secondaire à une folliculite sous-nævique ou aux microtraumatismes induits, par exemple, par l'épilation mécanique.



8 Nævus sur nævus ou « nævus spilus ».





**9** Ostéonævus de Nanta, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES],  $\times 50$ ).



**10** Nævus de Spitz pigmenté.

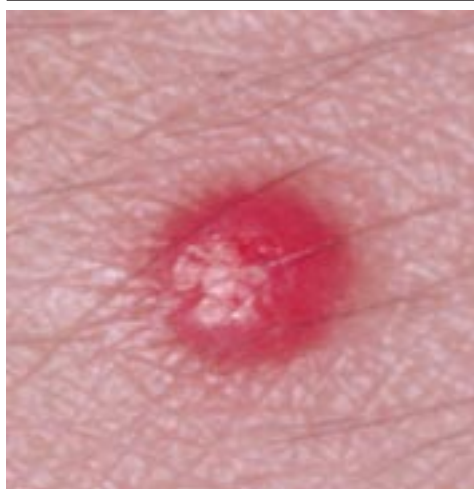
#### NÆVUS DE SPITZ

##### (NÆVUS À CELLULES ÉPITHÉLIOÏDES ET FUSIFORMES)

Cette lésion mélanocytaire bénigne survient essentiellement chez l'enfant. Elle présente des images histologiques souvent difficiles à distinguer du mélanome. D'ailleurs, AS Spitz la décrivait pour la première fois en 1948 sous le terme de « mélanome juvénile »<sup>[48]</sup>. Cette dénomination doit être abandonnée au profit de « nævus de Spitz » ou éventuellement de « nævus à cellules épithélioïdes et fusiformes ». Il représente moins de 1 % des nævus de l'enfant.

Près de 80 % des nævus de Spitz apparaissent avant l'âge de 20 ans, avec une discrète prédominance féminine. Les formes congénitales sont estimées à 7 %. Leur croissance est rapide, en 3 à 6 mois, suivie d'une période de stabilité.

La présentation clinique habituelle est celle d'une lésion nodulaire unique (des formes multiples voire éruptives existent cependant) et ferme de couleur rose, rouge ou marron clair, de surface lisse ou verruqueuse. Sa taille est habituellement inférieure à 0,6 cm (70 % des cas), mais elle peut atteindre 1,5 cm. Certaines lésions peuvent avoir un aspect clinique très inquiétant (fig 10). Les lésions sont plus rarement planes, ou pédiculées. C'est classiquement un nodule de



**11** Nævus de Spitz, forme achromique.

couleur rosée de la tête (joues) et du cou chez les enfants (fig 11) tandis que, chez les adultes, il se présente plus volontiers sous la forme d'une lésion brune, des jambes chez la femme et du tronc chez l'homme. Les paumes, plantes et les muqueuses sont généralement épargnées.

Ce nævus est habituellement asymptomatique, mais certains signes peuvent alerter le patient comme un prurit localisé, un saignement après un traumatisme minime, en raison d'une fragilité de l'épiderme en regard. La présence d'une ulcération est inhabituelle.

L'image dermoscopique la plus fréquente est décrite en « rayons de soleil »<sup>[39]</sup>. La lésion apparaît symétrique, avec une pigmentation gris-bleu à noire diffuse, selon la profondeur du pigment, plus marquée au centre. Elle est surtout caractérisée par la présence d'extensions périphériques du réseau pigmenté, appelées stries (ou parfois pseudopodes lorsque leur extrémité est renflée) réparties sur toute la circonférence de la lésion et s'arrêtant brutalement. Cette répartition très symétrique des extensions radiaires permet de distinguer le nævus de Spitz du mélanome. Les pelotons vasculaires peuvent être nombreux et facilement observables en dermoscopie dans des lésions peu pigmentées. Un aspect de pseudoréseau inversé localisé au centre est souvent décrit dans les lésions plus pigmentées.

#### ■ Histologie

Histologiquement, la lésion est symétrique, en forme de parachute et composée de mélanocytes de grande taille, fusiformes et/ou épithélioïdes de grande taille, parfois multinucléés, présentant des atypies nucléaires. Ces cellules sont regroupées en thèques, de topographie intradermique, jonctionnelle ou, plus souvent, mixte (deux tiers des cas). On observe en profondeur une maturation progressive des cellules næviques, qui deviennent plus petites et semblables aux mélanocytes næviques habituels. Une hyperacanthose épidermique recouvre fréquemment la tumeur. Au niveau de la jonction dermoépidermique, on observe des images de clivage séparant les thèques mélanocytaires des kératinocytes adjacents, ce qui est inhabituel dans le mélanome, ainsi que des globules éosinophiles appelés corps de Kamino, équivalents de corps colloïdes. Ces derniers ne sont pas caractéristiques de ce nævus, on les retrouve en effet aussi, quoique plus rarement, dans les mélanomes à un stade précoce. Une dilatation capillaire importante est souvent notée. Au niveau du derme, il existe fréquemment un infiltrat inflammatoire dense ou modéré, périvasculaire ou plus diffus, disposé en bande, et un œdème qui peut être marqué dans certains cas. Des mitoses peuvent être retrouvées dans 50 % des cas, mais on n'observe pas de divisions anormales. Des mitoses situées dans le contingent profond de la lésion doivent faire plutôt évoquer un mélanome.

Le diagnostic différentiel dermatopathologique entre nævus de Spitz et mélanome spitzoïde est parfois extrêmement difficile<sup>[4]</sup>. On devra toujours préciser à l'intention du laboratoire de dermatopathologie



l'âge du patient et la topographie de la lésion. On retiendra également *en faveur du diagnostic de nævus de Spitz* :

- une activité mitotique faible, surtout en profondeur ;
- l'absence de mitoses atypiques ;
- un pléiomorphisme discret ;
- la rareté des noyaux de grande taille ;
- une composante de cellules fusiformes marquée ;
- l'absence ou un degré modéré d'invasion épidermique ;
- l'absence de pigmentation intense, surtout en profondeur ;
- l'absence d'ulcération marquée ;
- l'absence d'extension de la tumeur dans le derme réticulaire profond ou dans l'hypoderme.

À l'inverse, les critères histologiques *en faveur de la malignité de la lésion* sont :

- la profondeur de la tumeur dans le derme ;
- l'asymétrie architecturale de la lésion ;
- la densité du contingent profond de la lésion (« *heavy bottom* ») ;
- l'importance de production de pigment mélanique dans le derme ;
- l'absence de maturation des mélanocytes vers la profondeur ;
- la présence de nombreuses mitoses d'aspect atypique en profondeur ;
- la formation d'agréats continus de cellules épithélioïdes.

La tumeur exprime la protéine S100, l'HMB45 et le PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) de façon inconstante, mais, de toutes façons, ces marquages ne sont pas discriminatifs avec le mélanome car ils manquent de spécificité. La cytométrie de flux, l'étude de l'organisation des régions nucléaires à l'argent colloïdal (AgNOR) sont utilisés en recherche mais n'ont pas d'intérêt en routine dans le diagnostic différentiel avec le mélanome.

### ■ Traitement

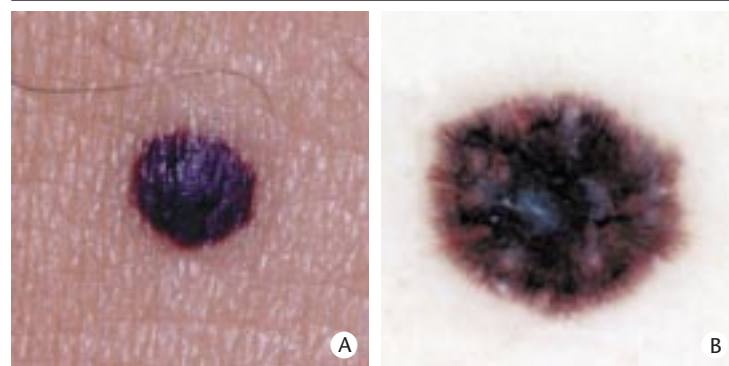
Le traitement consiste en une excision complète de la lésion, avec recoupe en cas de marges positives. Elle est habituellement conseillée, surtout en cas de modification récente de la couleur, de la taille ou de la forme. On préconise également un suivi des patients opérés, surtout à l'âge adulte. Les récurrences, même si elles sont rares, surviennent le plus souvent en cas d'exérèse incomplète, dans un délai moyen de 12 mois, et prennent un aspect de « pseudomélanome », ce qui rend le diagnostic différentiel anatomopathologique encore plus difficile.

### NÆVUS DE REED-GARTMANN OU NÆVUS À CELLULES FUSIFORMES PIGMENTÉ

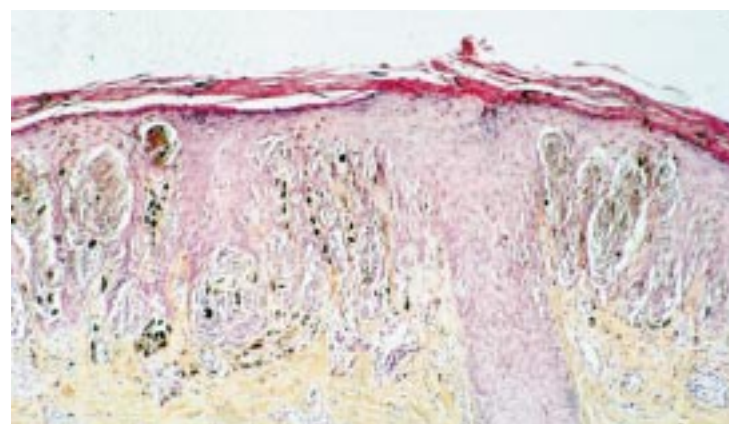
Sa description classique est une lésion papuleuse unique, lisse, bien limitée, très pigmentée voire noire, de 3 à 6 mm de diamètre des jambes du sujet jeune. Malgré sa nature bénigne, son aspect clinique inquiétant et sa croissance initialement rapide conduisent souvent à suspecter cliniquement un mélanome.

L'aspect dermoscopique peut aider au diagnostic différentiel. On retrouve un aspect proche du nævus de Spitz<sup>[39]</sup> avec un centre noir uniforme, masquant parfois les structures sous-jacentes, et une couronne de stries périphériques en « rayons de soleil » (fig 12), ayant parfois l'aspect de pseudopodes, avec un arrêt brutal de la pigmentation.

Ce nævus jonctionnel ou composé est histologiquement caractérisé par la présence de cellules fusiformes regroupées en thèques à la jonction ou dans le derme superficiel (fig 13). Elles sont chargées d'un pigment mélanique abondant. La lésion est symétrique. Le diagnostic de mélanome est écarté notamment devant l'absence d'ascension « pagétoïde » des mélanocytes dans l'épiderme, mais le diagnostic différentiel est parfois difficile.



12 Nævus à cellules fusiformes de Reed, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter les stries radiaires périphériques en « rayons de soleil ».



13 Nævus à cellules fusiformes de Reed, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES], × 100). Noter les thèques jonctionnelles composées de mélanocytes fusiformes et fortement pigmentés.

Certains le rapprochent du nævus de Spitz et le considèrent comme un de ses variants en raison de la présence de cellules fusiformes.

### NÆVUS DESMOPLASTIQUE<sup>[30]</sup>

Il s'agit d'un nævus intradermique qui se présente sous la forme d'un nodule rose ou rouge, dur, semblable à une chéloïde. Il est caractérisé par une fibrose importante. Histologiquement, de rares cellules næviques, sans formation de thèques vraies, sont dispersées dans un stroma collagène abondant. Les cellules sont souvent de grande taille avec un large cytoplasme qui peut contenir des inclusions. Les atypies nucléaires sont fréquentes mais non suspectes et les mitoses sont rares.

L'exérèse initiale est souvent incomplète en raison de l'infiltration du tissu dermique.

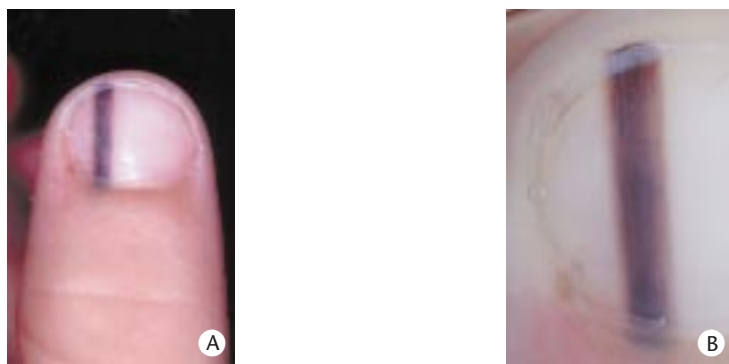
### NÆVUS À PÉNÉTRATION PROFONDE (NÆVUS PLEXIFORME À CELLULES FUSIFORMES OU NÆVUS DE MEHREGAN)<sup>[33, 45]</sup>

Le nævus à pénétration profonde est rare. Il touche le visage, le tronc et les extrémités proximales de l'adulte de moins de 40 ans. Il se présente sous la forme d'une lésion de moins de 1 cm de diamètre, en relief, pigmentée marron-bleu à noire, facilement confondue avec un nævus bleu ou un mélanome.

Il apparaît à l'analyse histologique comme une lésion s'étendant du derme superficiel jusqu'à l'hypoderme qu'il pénètre « en coin » en profondeur, suivant les vaisseaux, les nerfs et les annexes.

Les thèques superficielles semblent bénignes, tandis qu'à la partie profonde on retrouve des mélanocytes fusiformes pléiomorphes organisés en thèques ou en faisceaux, associés à de nombreux mélanophages. Les atypies cytologiques sont modérées. Un infiltrat inflammatoire discret s'y associe dans 75 % des cas.

Le mélanome, cliniquement suspecté dans 30 % des cas, est éliminé devant l'architecture globale de la lésion, l'absence de thèques



**14** Nævus de la matrice proximale de l'ongle, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter le fond brun de la pigmentation et les lignes longitudinales régulières dans leur coloration, leur épaisseur, leur parallélisme et leur espacement.

intraépidermiques, d'atypies sévères et la rareté des mitoses. Les autres diagnostics différentiels histologiques sont le nævus combiné, congénital, ou le nævus de Spitz profond pigmenté.

Le nævus à pénétration profonde est de nature bénigne, aucun cas de transformation maligne ou de métastase n'a été rapporté.

### NAEVUS UNGUÉAL

#### ■ Clinique

Cliniquement, un nævus jonctionnel situé dans la matrice de l'ongle se traduit sur la tablette par une bande longitudinale plus ou moins pigmentée ; la pigmentation unguéale peut survenir à tout âge et tend à persister indéfiniment. Cette mélanonychie longitudinale ne peut être facilement différenciée cliniquement d'un lentigo simple, d'une pigmentation ethnique, d'une pigmentation postinflammatoire, de certaines ecchymoses sous-unguéales et surtout d'un mélanome unguéal.

Sont cliniquement <sup>[52]</sup> en faveur de la bénignité d'une mélanonychie longitudinale :

- le caractère acquis pendant l'enfance de la lésion ;
- la stabilité de la lésion ;
- son caractère polydactylique ;
- l'homogénéité de sa couleur.

Sont à l'inverse évocateurs d'un mélanome les éléments sémiologiques suivants :

- l'apparition à l'âge adulte de la bande pigmentée ;
- son caractère évolutif ;
- la présence d'une pigmentation de la peau périunguéal (signe de Hutchinson) ;
- l'unicité de la lésion ;
- l'hétérochromie.

La biopsie-exérèse s'impose au moindre doute avec un mélanome, mais la biopsie d'une lésion unguéale est douloureuse, et peut conduire à une dystrophie permanente de l'ongle.

#### ■ Examen dermoscopique

L'examen dermoscopique des pigmentations unguéales, récemment proposé <sup>[43]</sup>, permet de mieux déterminer les cas suspects qui devront faire l'objet d'une biopsie matricielle. Un nævus unguéal se caractérise alors par un fond brun, une disposition régulière des lignes longitudinales (fig 14). Ces lignes sont de coloration, de largeur, et d'espacement réguliers et sont parallèles entre elles. À l'inverse, dans le mélanome si le fond est également brun, la coloration des lignes longitudinales, leur largeur et leurs intervalles sont irréguliers ; il existe des zones de perte de parallélisme entre ces lignes.



**15** Nævus géant congénital chez une petite fille au deuxième jour de vie.

#### ■ Histologie

L'histologie des lésions mélanocytaires de l'appareil unguéal est d'interprétation délicate et nécessite des biopsies de très bonne qualité <sup>[52]</sup>. La distinction entre un lentigo et un nævus, et surtout entre une hyperplasie mélanocytaire atypique et un mélanome in situ est souvent très difficile, d'autant plus que ces différents aspects peuvent se succéder au sein d'une même lésion, d'où la nécessité de réaliser des coupes sériées sur l'ensemble de la lésion. Les nævus de la matrice unguéale sont le plus souvent de type jonctionnel, avec une présentation comparable à celle des nævus cutanés. Les cellules næviques sont organisées en thèques à la jonction dermo-épidermique.

#### ■ Prise en charge

La prise en charge des mélanonychies longitudinales ne fait pas l'objet d'un consensus. Certains auteurs proposent une exérèse systématique de toute bande pigmentée unguéale au risque de créer une dystrophie unguéale définitive ; d'autres ne proposent d'intervenir que dans les cas où le diagnostic de mélanome ne peut être éliminé par la clinique et la dermoscopie <sup>[43]</sup>. Il n'existe aucune raison de penser que les nævus unguéaux aient un potentiel de dégénérescence supérieur à celui des nævus cutanés habituels <sup>[14]</sup>.

### NAEVUS À CELLULES BALLONNISANTES

C'est une variété anatomoclinique rare de nævus composé. Son aspect clinique est indistinguable des nævus composés communs acquis. Il est anatomiquement composé de cellules ballonnisées au cytoplasme vacuolisé représentant tout ou une partie de la tumeur (au moins 30 %). La présence de cellules géantes multinucléées est souvent rapportée <sup>[13]</sup>.

Une forme histologique de mélanome à cellules ballonnisantes, avec lequel il ne doit pas être confondu, a aussi été décrite.

### NAEVUS CONGÉNITAUX

#### ■ Nosologie

Ils sont apparents dès la naissance et surviennent chez environ 1 % des nouveau-nés sans prédominance de sexe. Leur survenue est très majoritairement sporadique, bien qu'existent aussi de rares formes familiales. Ils peuvent être séparés de manière arbitraire en fonction de leur plus grand diamètre le jour de la naissance : petits nævus congénitaux si < 1,5 cm, moyens de 1,5 à 20 cm et grands si > à 20 cm. Une autre classification est basée sur les possibilités d'exérèse chirurgicale de ces nævus. Ils sont alors petits s'ils peuvent être excisés facilement avec simple suture d'emblée, et grands dans les autres cas nécessitant notamment des lambeaux de reconstruction ou des greffes cutanées. Ils sont aussi enfin parfois qualifiés de « géants » s'ils occupent une surface équivalant à au moins 30 % de la surface corporelle totale (fig 15).

#### ■ Clinique

Les petits nævus congénitaux sont cliniquement indistinguable des nævus acquis. Les nævus congénitaux de taille moyenne ou de





**16** Nævus congénital en nappe de taille moyenne.

grande taille peuvent atteindre n'importe quelle partie du corps. Ils forment une nappe souvent asymétrique et de pigmentation inhomogène. Leur surface est souvent irrégulière, mamelonnée, cérébriforme, voire verruqueuse, leur coloration varie du brun clair au noir. Ils sont souvent recouverts de poils épais et longs (fig 16). Ils peuvent être l'objet d'une perte de pigmentation, de régression, ou être cerclés d'un halo de dépigmentation. Les nævus congénitaux géants peuvent être associés de façon significative avec une neurofibromatose de type I. Les grands nævus congénitaux de l'extrémité céphalique, du cou et de la ligne médiane postérieure, sont parfois associés avec une mélanose leptoméningée. Ce phénomène est le plus souvent totalement asymptomatique. Si la mélanose leptoméningée est symptomatique (hydrocéphalie, épilepsie, déficits neurologiques focalisés, retard mental), le pronostic devient alors médiocre. En cas d'apparition ou d'aggravation brutale des signes neurologiques, il faut craindre une dégénérescence en mélanome du nævus leptoméningé.

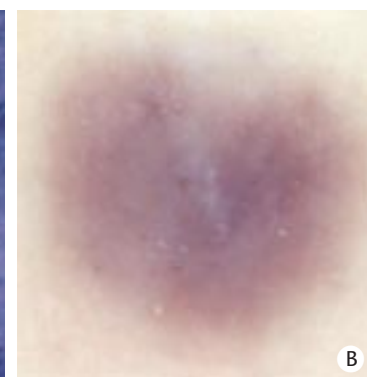
### ■ Histologie

Sur le plan histologique, on retrouve une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse associée à une infiltration profonde du derme voire de l'hypoderme, en nappes, dissociant le collagène, ainsi qu'une extension aux annexes épidermiques, aux nerfs et aux vaisseaux sanguins cutanés. Les petits nævus congénitaux n'ont le plus souvent aucune caractéristique microscopique formelle permettant de les distinguer des nævus communs acquis ; cependant l'expansion dans les deux tiers inférieurs du derme réticulaire et les tissus sous-jacents est en faveur d'un nævus congénital. Notons cependant que ces constatations histologiques peuvent être faites dans le cas d'authentiques nævus acquis, aussi si le compte rendu histologique peut parfois rapporter une « architecture de type nævus congénital », seul l'interrogatoire des parents peut établir le caractère formellement congénital d'une lésion. Les grands nævus congénitaux se présentent sous la forme d'hamartomes complexes associant des contingents mélanocytaires, épithéliaux, nerveux et annexiels. Les très grands nævus congénitaux peuvent également s'étendre dans les tissus osseux, cartilagineux, musculaires, placentaires ou méningés. En outre, on peut observer des malformations vasculaires, des hémangiomes, du tissu osseux ou cartilagineux au sein de ces nævus congénitaux géants.

### ■ Évolution et pronostic

Les nævus congénitaux se développent pendant la croissance dans les mêmes proportions que l'organe atteint. Ils prennent aussi le plus souvent du relief, des poils se développent à leur surface, leur pigmentation peut s'intensifier ou au contraire s'atténuer.

Les grands nævus congénitaux sont associés à un risque augmenté de développer un mélanome. Ce risque est d'environ 4,5 %, et la dégénérescence se produit dans un peu moins d'un quart des cas en dehors de la lésion cutanée, sur le tissu méningé [32]. Le risque serait proportionnel à la taille du nævus ; 70 % sont diagnostiqués avant la puberté. Le risque de dégénérescence des nævus congénitaux de taille moyenne ne serait pas significativement supérieur à celui des nævus acquis [46]. Enfin, le risque évolutif des petits nævus congénitaux n'est pas connu à ce jour, mais il ne semble pas logique de leur attribuer un risque supérieur à celui des nævus de taille moyenne.



**17** Nævus bleu, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter le patron bleu homogène à bords flous de la pigmentation.

### ■ Traitement

Le traitement des grands nævus congénitaux est très difficile, et fait encore l'objet de controverses [28]. L'excision chirurgicale doit être proposée lorsqu'elle est techniquement possible sans être trop délabrante. Elle nécessite souvent des gestes multiples, des hospitalisations répétées et l'usage de techniques d'expansion cutanée. Les alternatives que sont la dermabrasion, le laser CO<sub>2</sub>, le curetage en période néonatale, permettent d'obtenir un résultat cosmétique acceptable (avec cependant une pousse de poils tardive compromettant parfois le bon résultat cosmétique initial) [11]. Aucune méthode chirurgicale ne peut être considérée comme anatomiquement complète, et ne peut donc éliminer complètement le risque de transformation en mélanome. Le bénéfice de ces méthodes est donc essentiellement psychologique et social, mais on doit peser l'impact négatif éventuel des interventions répétées sur le développement psychologique de l'enfant.

Pour les nævus congénitaux de taille moyenne ou de petite taille, l'excision systématique n'est pas la règle. Elle doit en revanche être proposée en cas de retentissement psychosocial défavorable de la lésion. Une surveillance régulière, parfois aidée de clichés photographiques peut être proposée. L'évolution naturelle des nævus congénitaux, en termes de taille et de pigmentation, rend évidemment cette surveillance difficile. La biopsie des zones suspectes pourra être proposée au cours de cette surveillance.

## NÆVUS BLEUS

### ■ Nævus bleu lenticulaire

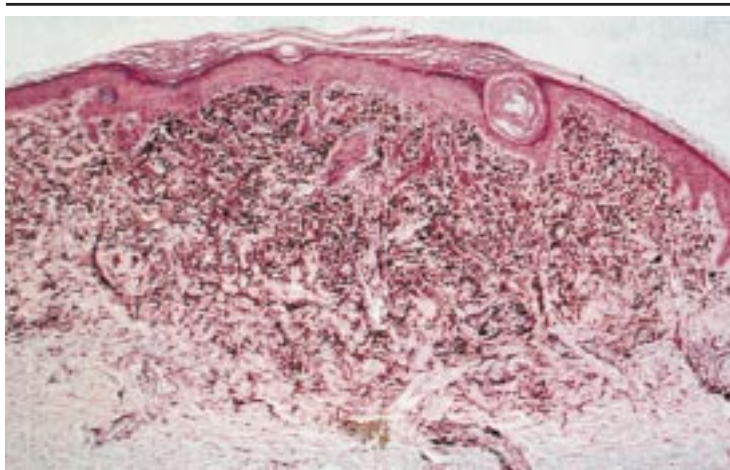
C'est une tumeur congénitale ou acquise bleue, bleu-gris ou bleu-noir, présente chez 0,5 à 4 % des adultes sains. On en distingue trois formes anatomocliniques principales : le nævus bleu commun, le nævus bleu cellulaire et le nævus bleu combiné. La couleur de ces nævus est due à un effet d'optique ; la mélanine intradermique étant plus profonde, seules les longueurs d'ondes correspondant au bleu visible sont renvoyées.

#### Nævus bleu commun

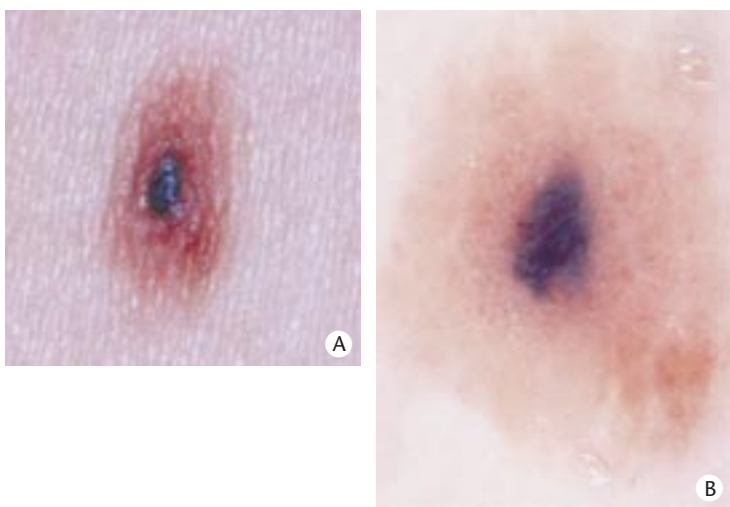
C'est une papule ou nodule bleu sombre ou noir, généralement de moins de 10 mm de diamètre, principalement localisé aux extrémités, surtout le dos des mains et des pieds mais aussi le visage. Il est habituellement unique, mais des formes multiples existent. Une forme en net relief ou « agminée » existe également. Il peut rarement prendre une apparence de cible, avec des zones hyperpigmentées au centre et en périphérie séparées par un anneau hypopigmenté. Le nævus bleu en grandes plaques [54], présent dès la naissance ou survenant au cours de l'enfance, est composé d'un lentigo associé à des lésions de nævus bleu.

En dermoscopie, le nævus bleu est marqué par l'absence de réseau pigmenté, des bords flous et la présence de zones bleues diffuses sans pseudoréseau et sans réseau inversé (fig 17).





**18** Nævus bleu commun, aspect dermatopathologique (hémalun-éosine-safran [HES],  $\times 50$ ). Noter les très nombreux mélanophages chargés de pigment.



**19** Nævus bleu combiné, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter l'association de critères dermoscopiques pour un nævus bleu (plage bleue homogène) et pour un nævus jonctionnel (réticulation).

L'examen histologique révèle des mélanocytes fusiformes ou étoilés, pigmentés, isolés ou groupés dans le derme réticulaire, pouvant s'étendre dans le derme papillaire ou l'hypoderme, associés à des mélanophages (fig 18).

#### Nævus bleu cellulaire

Il est en général de plus grande taille, 1 à 3 cm. Il est situé sur les fesses ou la région sacrococcygienne. Il est histologiquement composé des mêmes éléments que la forme commune, avec en plus par endroits de larges cellules ayant un arrangement sarcomatoïde ou neuroïde.

D'évolution généralement bénigne, il peut être associé à des localisations ganglionnaires improprement appelées « métastases bénignes ».

#### Nævus bleu combiné

Il fait souvent évoquer à tort le diagnostic de mélanome ou de nævus atypique. Ces lésions sont irrégulières, bleu-marron ou bleu-noir (fig 19). Histologiquement, un nævus bleu est associé à un nævus mélanocytaire commun [12].

#### Nævus bleu épithélioïde [9]

Récemment décrit, il est le plus souvent associé à un syndrome de Carney avec myxomes cardiaques et cutanés, lentigines, une hyperactivité endocrinienne (syndrome de Cushing, adénome hypophysaire) et des schwannomes. Ce type survient

essentiellement sur le tronc et les extrémités. En histologie, il est mal limité, très pigmenté et composé de deux types de mélanocytes différents à localisation intradermique : des mélanocytes très pigmentés fusiformes, et des mélanocytes peu pigmentés polygonaux.

#### Nævus bleu amélanique

Il est cliniquement difficile à reconnaître du fait de sa faible pigmentation [55].

Aucun traitement n'est requis pour un nævus bleu stable depuis plusieurs années chez un sujet adulte. En revanche, l'apparition rapide d'un nodule bleuté ou la modification récente d'un nævus bleu doivent conduire à une analyse histologique. L'excision doit alors comprendre l'hypoderme sous-jacent.

#### ■ Nævus d'Ota

Le nævus d'Ota ou « nævus fuscocæruleus ophtalmomaxillaris » est localisé au visage, dans le territoire innervé par la première et la deuxième branche du nerf trijumeau. Il est présent dès la naissance dans 50 % des cas, mais peut apparaître chez l'enfant et l'adulte jeune. Il est nettement plus fréquent chez les sujets asiatiques, de sexe féminin dans 80 % des cas, avec 5 % de formes bilatérales.

Cliniquement, il s'agit d'une pigmentation de couleur variable, noire ou brune, bleu-noir, pourpre ou ardoisée siégeant dans la région orbitaire : paupière, front, nez, région malaire et temporale. Les muqueuses aérodigestives supérieures peuvent aussi être pigmentées. Le globe oculaire est atteint dans 70 % des cas avec une pigmentation de la sclérotique, de la conjonctive, de la cornée, de l'iris, le nerf optique, la graisse rétrobulbaire ou du périoste ; sans répercussion sur la fonction visuelle.

L'examen histologique note la présence de mélanocytes dans le derme réticulaire autour des vaisseaux, des glandes sébacées et sudorales. Ces mélanocytes, regroupés en amas, sont fusiformes, bipolaires ou étoilés, contiennent des mélanosomes de type IV. Les mélanocytes épidermiques peuvent être en nombre augmenté.

L'évolution vers un mélanome ou, plus souvent, vers une forme localement invasive (intraoculaire, sinusienne, osseuse, méningoencéphalique) à partir d'un nævus d'Ota demeure exceptionnelle. Elle se traduit par des modifications visibles de la lésion et/ou par une modification de l'acuité visuelle.

Le traitement, à but essentiellement esthétique, peut reposer sur les lasers émetteurs de longueurs d'ondes sélectives pour les mélanosomes, avec des temps d'impact brefs et une puissance élevée (laser Q-switched) [26, 29].

#### ■ Nævus d'Ito

Le nævus d'Ito ne diffère du nævus d'Ota que par la topographie de la pigmentation cutanée. Le moignon de l'épaule, les aires supraclaviculaires, la partie latérale du cou et la partie supérieure du cou sont atteints de façon homolatérale avec le globe oculaire.

#### ■ Nævus fusco-cæruleus-zygomatique [50]

Il se distingue du nævus d'Ota par son extension bilatérale au niveau zygomatique et par un caractère souvent familial.

#### ■ Tache bleue mongolique

La tache mongolique est une pigmentation bleu-gris de la région sacrée présente à la naissance d'enfants normaux à peau foncée. Son incidence varie de 1 % chez les enfants blancs européens, à plus de 90 % chez les enfants de type mongoloïde. Généralement unique, parfois multiple, mesurant à la naissance 10 cm ou plus, exceptionnellement étendue aux lombes, aux cuisses ou aux épaules, elle pâlit progressivement et a en principe cliniquement disparu dans la première décennie. Elle ne persiste que très rarement à l'âge adulte. En revanche, les altérations histologiques restent présentes après l'effacement clinique de la lésion.

L'examen histologique trouve dans le derme profond des mélanocytes dendritiques contenant de fins granules de mélanine dispersés entre les fibres de collagène dermiques et autour des faisceaux vasculonerveux. On n'observe pas de mélanophagocytose. Aucun traitement n'est nécessaire.

### ■ *Nævus bleu malin*

Il ne s'agit pas d'un nævus mais d'une forme clinique exceptionnelle de mélanome survenant de novo, à partir d'un nævus bleu cellulaire ou d'un nævus d'Ota<sup>[15]</sup>. Le diagnostic clinique mais également l'analyse histologique sont très difficiles ; le recours à des méthodes de biologie moléculaire peut aider dans ces cas-là à asseoir le diagnostic.

## NÆVUS ATYPIQUE (OU DYSPLASIQUE)

Peu de sujets ont enflammé la littérature dermatologique comme la « querelle du nævus dysplasique ». Aujourd'hui, alors que les passions se sont apaisées, on peut raisonnablement admettre qu'il existe un type histologique de nævus avec des caractéristiques architecturales et surtout cytologiques particulières qui, s'il n'est pas le « chaînon manquant » entre nævus et mélanome, est plus souvent que les autres associé au mélanome<sup>[19, 25, 53]</sup>. Sa définition est désormais exclusivement dermatopathologique, car la corrélation clinicopathologique est globalement mauvaise<sup>[5]</sup>. Le terme de nævus atypique a progressivement remplacé celui de nævus dysplasique, de nævus de Clark, de *BK mole syndrome* voire de *FAM(M) (familial atypical mole melanoma) syndrome*.

### ■ *Épidémiologie*

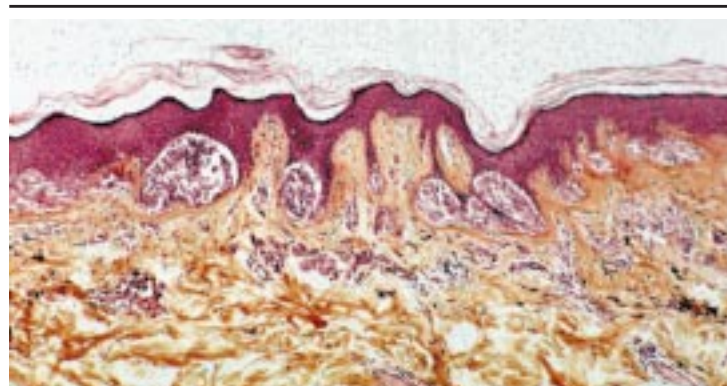
La prévalence du nævus atypique est estimée de 1,8 à 4,9 % aux États-Unis et 2,2 % en Allemagne. Parmi les sujets atteints de mélanome, 17 % sont porteurs d'un ou plusieurs nævus atypiques, d'où la notion de marqueur de risque<sup>[53]</sup>. Dans certaines familles atteintes du syndrome familial des nævus atypiques avec mélanome, 40 % des enfants d'une fratrie ont des nævus atypiques, et tous les sujets développant un mélanome ont des nævus atypiques. Les mutations génétiques concernant 33 familles porteuses de nævus atypiques et mélanome(s) ont mis en évidence une mutation du gène *CDKN2A* dans 17 cas, *CDK4* dans deux cas et l'absence de mutation génétique connue dans les 14 cas restants. Dans le cas des nævus atypiques sporadiques, les délétions intralésionnelles homozygotes de *CDKN2A* semblent particulièrement fréquentes ainsi que les instabilités de microsatellites<sup>[44]</sup>. Les sujets porteurs de nævus atypiques peuvent avoir de une à plusieurs dizaines de lésions pigmentées irrégulières. La moyenne serait de 10 par individu, en dehors des cas familiaux.

### ■ *Anatomie pathologique*

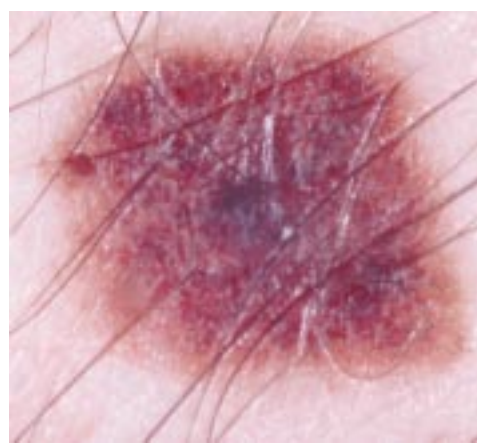
Par définition, les nævus atypiques sont caractérisés cytologiquement par une dysplasie mélanocytaire, avec des noyaux mélanocytaires plus gros que ceux des kératinocytes adjacents mais de manière non continue à la jonction dermoépidermique. Sur le plan architectural, on observe une prolifération mélanocytaire jonctionnelle ou composée symétrique, caractérisée en périphérie par des phénomènes d'horizontalisation et de fusion des thèques (appelés effet d'épaule) (fig 20). Une fibroplasie sous-épithéliale, voire une minime réaction inflammatoire dermique, sont parfois observées<sup>[5]</sup>. Les cas limites, très complexes, sont fréquents, et la distinction entre dysplasie cellulaire sévère et mélanome in situ est souvent très difficile voire, dans certains travaux, discutable...

### ■ *Clinique*

Il n'existe pas de corrélation satisfaisante entre l'aspect clinique de ces nævus et leur définition histologique. Le degré de dysplasie mélanocytaire n'est pas prévisible à partir des données de l'examen clinique. Ces lésions sont souvent multiples, elles siègent généralement sur le tronc, leur diamètre est souvent supérieur à



20 Nævus atypique, aspect dermatopathologique (hémalum-éosine-safran [HES], × 50). Noter l'horizontalisation des thèques.



21 Nævus jonctionnel atypique.

6 mm, elles sont volontiers asymétriques et hétérochromes (fig 21). Les critères classiques ABCD ne permettent donc pas une distinction satisfaisante avec le mélanome<sup>[51]</sup>. Seule leur stabilité évolutive est un critère diagnostique robuste, mais on dispose rarement d'éléments objectifs fiables pour l'authentifier<sup>[23, 24, 34]</sup>. Ces nævus sont le plus souvent assez semblables entre eux chez un même individu. C'est pour cette raison que certains auteurs ont proposé, dans le cadre de campagnes de dépistage, de porter attention sur les lésions différant notablement du canevas habituel des nævus du sujet, celles-ci ayant plus de risque de correspondre à un éventuel mélanome (concept du « vilain petit canard »)<sup>[17]</sup>.x

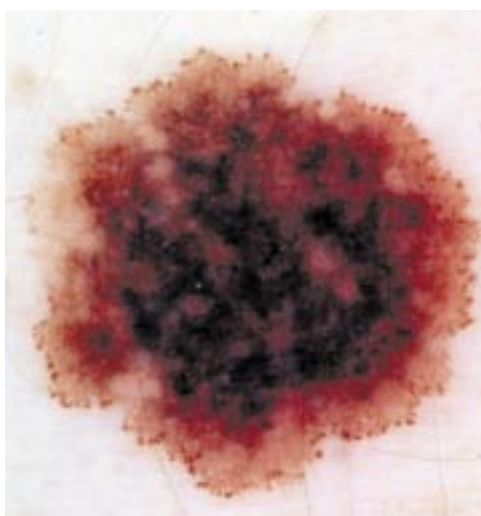
### ■ *Examen dermoscopique*

L'examen dermoscopique revêt ici toute son importance<sup>[3]</sup>, il objective un patron polymorphe asymétrique associant des zones de réticulation, des zones sans structures pigmentées et parfois même des zones de régression. Les bords sont irréguliers parfois abrupts, avec des zones de stries radiaires (fig 22). L'ensemble reste cependant assez symétrique. Le diagnostic différentiel avec un mélanome est donc, dans certains cas, extrêmement difficile même pour des experts. Les algorithmes de Stolz<sup>[37]</sup>, Argenziano<sup>[1, 2]</sup> ou Menzies<sup>[22]</sup> permettent d'approcher plus finement le diagnostic, mais ils sont difficilement utilisables en pratique quotidienne. Le suivi dynamique de ces lésions en vidéodermoscopie digitale permet de mieux distinguer les cas douteux<sup>[23, 24, 34]</sup>.

### ■ *Évolution*

Ils commencent à apparaître comme des nævus de grande taille vers l'âge de 10 ans, mais le diagnostic ne peut généralement pas être posé avant la puberté. La présence de nævus atypiques chez un individu signe un risque accru de mélanome, mais ces lésions ne peuvent en aucun cas être considérées comme un état précancéreux. On note néanmoins que les reliquats næviques le plus souvent retrouvés à proximité d'un mélanome ont les caractéristiques cytologiques et architecturales des nævus atypiques. Le risque de





**22** Nævus jonctionnel atypique, aspect dermoscopique. Noter la réticulation plus atypique que sur la figure 1 et les pseudopodes en couronne autour de la lésion.

développer un mélanome est important chez les patients porteurs d'un syndrome familial des nævus atypiques avec mélanome. Ce risque cumulé a été estimé à 56 % entre 20 et 59 ans, et 100 % à 76 ans. En dehors de ces cas, le risque est estimé, selon les auteurs, de 7 à 70 fois supérieur à celui de la population générale, avec une incidence cumulée de 18 % au cours de la vie. La présence de nævus atypiques constitue certes, en analyse multivariée, un risque indépendant de mélanome, mais ce critère prédictif est moins puissant que le nombre de nævus dont un individu est porteur à 25 ans [18]. Il paraît donc plus raisonnable de se baser sur le nombre de nævus pour établir des programmes ciblés de dépistage du mélanome ou de surveillance des individus à risque. Enfin, même si les patients porteurs de nævus atypiques ont un risque supérieur de nævus conjonctival, irien ou choroïdien, l'incidence du mélanome oculaire chez eux ne semble pas augmentée. Il n'existe donc pas de recommandation particulière concernant le suivi ophtalmologique de ces individus.

### ■ Traitement

Le traitement a longtemps fait l'objet de nombreuses discussions. Des règles simples doivent être soulignées :

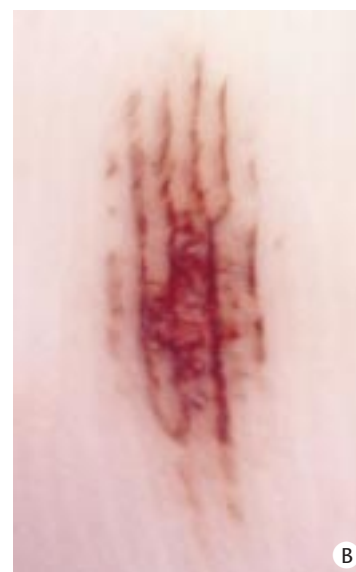
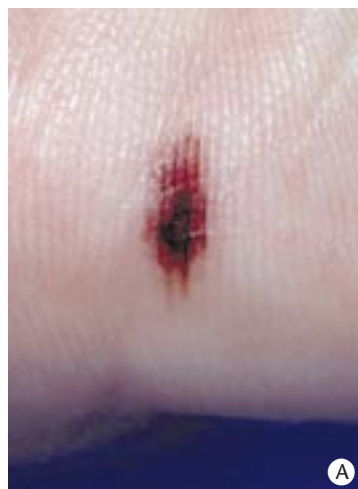
- l'exérèse de toute lésion suspecte d'être un mélanome doit être proposée et les indications chirurgicales doivent rester larges en cas de doute ;
- la destruction systématique de tous les nævus d'un individu porteur de nævus atypiques n'a aucun sens ;
- lorsqu'elle est décidée, l'exérèse d'un nævus atypique se doit d'être complète (marge de 2 mm, exérèse jusqu'à l'hypoderme, « shaving » interdit et examen dermatopathologique impératif) ;
- un individu ayant au moins l'un des facteurs de risque suivant : antécédent personnel ou familial de mélanome, antécédent de nævus atypiques, nombre de nævus supérieur à 50, doit être surveillé régulièrement (autosurveillance et surveillance spécialisée dermatologique) ;
- les cas difficiles peuvent faire l'objet d'une surveillance photographique et photodermoscopique.

### NÆVUS DES EXTRÉMITÉS

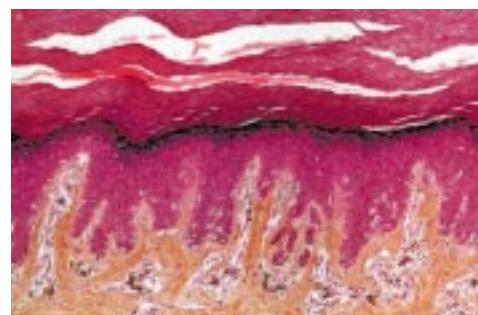
Il ne s'agit pas, à proprement parler d'une forme clinique de nævus car, dans la plupart des cas, les lésions mélanocytaires bénignes des extrémités entrent dans le cadre des nævus jonctionnels, composés ou dermiques habituels ; cependant certaines caractéristiques anatomocliniques méritent d'être soulignées [10].

### ■ Clinique

Cliniquement, ces lésions sont souvent asymétriques et allongées le long des dermatoglyphes. Leur couleur est le plus souvent



**23** Nævus plantaire, aspect clinique (A) et dermoscopique (B). Noter la pigmentation prépondérante des sillons des dermatoglyphes et le respect relatif des crêtes.



**24** Nævus acral type « MANIAC », aspect dermatopathologique (hémalun-éosine-safran [HES], × 100). Noter la prolifération mélanocytaire jonctionnelle en cellules isolées avec, par places, une ascension intraépidermique des mélanocytes.

homogène et leur taille stable. Des cas complexes existent, notamment en raison du diagnostic différentiel parfois difficile avec le mélanome de type acrolentigineux (ALM : *acral lentiginous melanoma*).

### ■ Examen dermoscopique

L'examen dermoscopique permet par, des critères simples, de distinguer les cas suspects. En effet, une disposition parallèle de la pigmentation est observée selon l'axe des dermatoglyphes. Si les sillons sont pigmentés, avec respect des crêtes et respect des orifices sudoraux (au sommet des crêtes des dermatoglyphes), il s'agit vraisemblablement d'une lésion bénigne (fig 23). À l'inverse, un mélanome acrolentigineux se caractérise par des sillons achromiques et des crêtes pigmentées avec une pigmentation assez caractéristique en points des orifices sudoraux.

Contrairement à une idée très répandue, le risque de transformation maligne d'une lésion pigmentaire bénigne palmo-plantaire ne semble pas supérieur à celui d'une lésion du même type sur un quelconque autre territoire cutané.

### ■ Examen histologique

L'examen histologique d'une lésion pigmentée palmo-plantaire est parfois d'interprétation difficile. En effet, la prolifération jonctionnelle peut parfois se faire sous la forme d'une hyperplasie mélanocytaire en cellules isolées à la jonction dermo-épidermique. Dans certains cas, comme dans le type anatomique « MANIAC » (fig 24), une ébauche d'ascension pagétoïde de ces mélanocytes est également observée.



■ **Exérèse**

L'exérèse chirurgicale d'un nævus acral n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique avec un éventuel mélanome. La destruction de

telles lésions sous le prétexte qu'elles sont moins facilement accessibles à la surveillance que d'autres doit être mise en balance avec le risque de création de cicatrices douloureuses, notamment sur les plantes.

## Références

- [1] Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, DeGiorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1563-1570
- [2] Argenziano G, Soyer H. Dermoscopy of pigmented skin lesions : a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet oncol* 2001 ; 2 : 443-449
- [3] Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 (10) : 1343-50
- [4] Barnhill R, Flotte T, Fleisschli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995 ; 76 : 1833-1845
- [5] Barnhill R, Roush G. Correlation of clinical and histopathologic features in clinically atypical melanocytic nevi. *Cancer* 1991 ; 67 : 3157-3164
- [6] Betti R, Inselvini E, Crosti C. Blue nevi and basal cell carcinoma within a speckled lentiginous nevus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 1039-1041
- [7] Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A, Saurat J, Thomas L. Dermatoscopie des lésions pigmentées. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129 : 187-202
- [8] Carli P, Naldi L, Lovati S, LaVecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional? Variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J cancer* 2002 ; 101 : 375-379
- [9] Carney J, Ferreira J. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 259-272
- [10] Cullen S. Incidence of nevi: Report of a survey of the palms, soles and genitalia of 10 000 young men. *Arch Dermatol* 1962 ; 86 : 40
- [11] DeRaeve L, Roseeuw D. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 943-947
- [12] Ferrara G, Argenziano G, Zgavec B, Bartenjev I, Staibano S, De Rosa G et al. "Compound blue nevus": a reappraisal of "superficial blue nevus with prominent intraepidermal dendritic melanocytes" with emphasis on dermoscopic and histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 85-89
- [13] Goette D, Doty R. Balloon cell nevus. Summary of the clinical and histological characteristics. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 109-111
- [14] Goettmann-Bonvallot S, Andre J, Belaich S. Longitudinal melanonychia in children: a clinical and histopathologic study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 (1) : 17-22
- [15] Granter S, McKee P, Calonje E, Mihm JRM, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called 'malignant blue nevus'. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 316-323
- [16] Grob J, Bastuji-Garin S, Vaillant L, Roujeau J, Bernard P, Sassolas B et al. Excess of nevi related to immunodeficiency: a study in HIV-infected patients and renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 694-697
- [17] Grob J, Bonerandi J. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 103-104
- [18] Grob J, Gouvenet J, Aymar D, Mostaque A, Romano M, Collet A et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990 ; 66 : 387-395
- [19] Grulich A, Bataille V, Swerdlow A, Newton-Bishop J, Cuzick J, Hersey P et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case control-study in New South Wales, Australia. *Int J cancer* 1996 ; 67 : 485-491
- [20] Guzzo C, Johnson B, Honig P. Cockarde nevus: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1988 ; 5 : 250-253
- [21] Holbrook K, Underwood R, Vogel A, Gown A, Kimball H. The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the anti-melanoma monoclonal antibody, HMB-45. *Anat Embryol* 1989 ; 180 : 443-455
- [22] Johr R, Menzies S. Lessons on dermoscopy. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 811-912
- [23] Kittler H, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy: risks and benefits. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 1379
- [24] Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 467-476
- [25] Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 (3) : 171-82
- [26] Kono T, Nozaki M, Chan H, Mikashima Y. A retrospective study looking at the long-term complications of Q-switched ruby laser in the treatment of nevus of Ota. *Lasers Surg Med* 2001 ; 29 : 156-159
- [27] Kornberg R, Ackerman A. What are nevus cells? *Am J Dermatopathol* 1990 ; 12 : 93-102
- [28] Lawrence C. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 7-11
- [29] Loche F, Bazex J. Naevus de Ota. *Ann Dermatol Venerol* 1999 ; 126 : 745-748
- [30] Mackie R, Doherty V. The desmoplastic naevus. A distinct histological entity. *Histopathology* 1992 ; 20 : 207-211
- [31] Mackie R, English J, Aitchison T. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol* 1985 ; 113 : 167-174
- [32] Marghoob A, Schoenbach S, Kopf A, Orlow S, Nossa R, Bart R. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 170-175
- [33] Mehregan D, Mehregan A. Deep penetrating nevus. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 328-331
- [34] Menzies S, Gutevnev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy W. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1583-1589
- [35] Menzies S, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf A, McCarthy W, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1012-1016
- [36] Moulin G, Souquet D, Balme B. Naevus pigmentaires et ossifications cutanées: à propos de 125 cas d'ostéonævus. *Ann Dermatol Venerol* 1991 ; 118 : 199-204
- [37] Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta A, Vogt T, Landthaler M et al. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 551-559
- [38] Pennoyer J, Grin C, Driscoll M, Dry S, Walsh S, Gelineau J et al. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 378
- [39] Peris K, Ferrari A, Argenziano G, Soyer H, Chimenti S. Dermoscopic classification of Spitz/Reed nevi. *Clin Dermatol* 2002 ; 20 : 259-262
- [40] Rhodes A. Naevus spilus. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 250-252
- [41] Richard M, Grob J, Gouvenet J, Culat J, Normand P, Zarour H et al. Role of sun exposure on nevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1280-1285
- [42] Rock B, Hood A, Rock J. Prospective study of vulvar nevi. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 104
- [43] Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 1327-1333
- [44] Rubben A, Bogdan I, Grussendorf-Conen E, Burg G, Boni R. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in acquired melanocytic nevi: towards a molecular definition of the dysplastic nevus. *Recent Results Cancer Res* 2002 ; 160 : 100-110
- [45] Saeb J, Graham J, Helwig E. Deep penetrating nevus. *Am J Surg Pathol* 1989 ; 13 : 39-44
- [46] Sahin S, Levin L, Kopf A, Rao B, Triola M, Koenig K et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 428-433
- [47] Schaffer J, Orlow S, Lazova R, Bolognia J. Speckled lentiginous nevus. Within the spectrum of congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 172-178
- [48] Shimek C, Golitz L. The Golden anniversary of the Spitz nevus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 333-335
- [49] Shoji T, Cockerell C, Koff A, Bhawan J. Eruptive melanocytic naevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 337-339
- [50] Sun C, Lu Y, Lee E, Nakagawa H. Naevus fusco-caeruleus zygomaticus. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 545-553
- [51] Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998 ; 197 (1) : 11-7
- [52] Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Cameli N, Fanti PA. Nail matrix nevi: a clinical and histopathologic study of twenty-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 765-71
- [53] Tucker M, Fraser M, Goldstein A, Struwing J, King M, Crawford J et al. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer* 2002 ; 94 : 3192-3209
- [54] Wen S. Plaque-type blue nevus. Review and an unusual Case. *Acta Derm Venerol* 1997 ; 77 : 458-459
- [55] Zembowicz A, Granter S, McKee P, Mihm JRM. Amelanotic cellular blue nevus: a hypopigmented variant of the cellular blue nevus: clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1493-1500



# Acanthosis nigricans

JM Mazer

**Résumé.** – L’acanthosis nigricans est une dermatose de fréquence probablement sous-évaluée, facilement reconnaissable cliniquement du fait de son aspect et de sa topographie élective aux plis. On différencie les acanthosis nigricans malins et les acanthosis nigricans bénins. Les premiers constituent un authentique syndrome paranéoplasique. Les seconds sont le plus souvent réactionnels à une hyperinsulinémie secondaire à un état d’insulinorésistance. Ils sont ainsi le marqueur d’une hyperinsulinémie qui représente elle-même un facteur de risque cardiovasculaire. L’intérêt de l’acanthosis nigricans est donc qu’il constitue un double marqueur cutané.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Décrit initialement par Unna et Pollitzer en 1890, puis quelques années plus tard par Darier sous le terme de dystrophie papillaire et pigmentaire, l’acanthosis nigricans est une dermatose cutanéomuqueuse de fréquence assez rare, mais de diagnostic facile, reposant sur un aspect clinique caractéristique.

L’acanthosis nigricans a longtemps posé des problèmes d’ordre nosologique et étiologique : dans un premier temps, ses rapports avec une néoplasie viscérale sous-jacente ont été mis en évidence, constituant ainsi un des premiers syndromes paranéoplasiques décrits. Puis ont été décrites des associations à des endocrinopathies [6, 11], dont le point commun est le plus souvent un hyperinsulinisme réactionnel à un état d’insulinorésistance [30, 58].

Des travaux récents insistent sur le probable facteur de risque cardiovasculaire que représente intrinsèquement l’hyperinsulinisme [7, 20].

## Historique

Les premiers cas d’acanthosis nigricans, décrits à la fin du siècle dernier par l’équipe germanique de Unna et Pollitzer, correspondaient à des formes paranéoplasiques, les auteurs relevant d’emblée le lien existant entre cette éruption et un cancer viscéral, le plus souvent abdominal, en particulier gastrique. Darier le décrit sous le terme de dystrophie papillaire et pigmentaire.

Au début du siècle, l’attention fut attirée sur l’existence de formes non paranéoplasiques, « bénignes », fréquemment associées à des endocrinopathies [11]. Celles-ci étaient multiples et variées, concernant paradoxalement des états aussi opposés que des hyperthyroïdies, des hypothyroïdies, des hypercorticismes et des hypocorticismes, des acromégalies, des syndromes complexes avec nanisme [6, 12].

Sur la base des travaux de Curth, l’acanthosis nigricans fut scindé en quatre syndromes différents : des formes paranéoplasiques, bénignes, syndromiques et des pseudoacanthosis nigricans observés chez le sujet obèse [11].

Suite aux travaux de Kahn [32], dans les années 1970, cette classification est actuellement rejetée. La physiopathologie des acanthosis nigricans non paranéoplasiques a été bien mieux comprise, insistant sur la responsabilité d’un état d’hyperinsulinisme, réactionnel à une situation d’insulinorésistance [8, 30]. Ceci semble constituer le point commun à la majorité des acanthosis nigricans bénins, qu’il s’agisse de cas associés à une endocrinopathie, à une surcharge pondérale ou de ceux apparaissant dans un contexte familial génétique [13, 38, 54].

## Description

L’acanthosis nigricans est caractéristique par sa topographie et par ses lésions élémentaires [38, 59].

### TOPOGRAPHIE

L’acanthosis nigricans débute puis prédomine dans les grands plis, surtout ceux des régions axillaires (fig 1) et inguinales et autour de la nuque qui semble constituer la région le plus fréquemment et le plus précocement atteinte. Secondairement, les lésions peuvent diffuser, concerner tous les plis, en particulier ceux de la région périombilicale (fig 2), des creux poplités, des coudes (fig 3), la face dorsale des articulations interphalangiennes.

Des atteintes extensives, touchant de grandes surfaces cutanées, ont été observées (fig 4) [59]. De façon exceptionnelle, l’ensemble des téguments peut être atteint ; ces cas peuvent s’associer à une alopécie et à une leuconychie. Ces formes profuses semblent surtout être l’apanage des acanthosis nigricans paranéoplasiques [59, 60].

Plus rarement, les paupières [13, 35], les lèvres [41] et la région vulvaire [59] sont concernées. La semi-muqueuse des lèvres peut être recouverte de petites formations papillomateuses prédominant aux commissures (fig 5) [41, 59]. Les muqueuses pharyngolaryngées, œsophagiennes et anogénitales sont parfois le siège de lésions d’acanthosis nigricans [41, 59]. Dans son ensemble, l’éruption est le plus souvent symétrique.

Jean-Michel Mazer : Attaché, service du Professeur B Crickx, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.





**1** Aspect caractéristique d'acanthosis nigricans du pli axillaire, région le plus fréquemment atteinte.



**3** Acanthosis nigricans du pli du coude.



**2** Atteinte périombilicale fréquente.



**4** Lésions disséminées, profuses et trompeuses de la région présternale.

### LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

L'acanthosis nigricans associe deux types d'anomalies : une hyperpigmentation brunâtre, d'origine mélanique, et un épaissement cutané donnant l'impression d'une peau rugueuse, sèche, infiltrée, reflet de l'acanthose et de la papillomatose [59].

Au niveau des paupières, les lésions sont parfois exclusivement papillomateuses, non pigmentées [41]. Une hyperkératose isolée des mamelons a été observée [61].

Au niveau des paumes des mains, on peut observer un aspect épaissi ressemblant plus ou moins à celui de la muqueuse intestinale [59, 60]. L'aspect le plus caractéristique est un épaissement des dermatoglyphes [28, 36, 56]. Cette pachydermatoglyphie est très évocatrice d'un acanthosis nigricans paranéoplasique. Elle serait fréquente dans environ un quart des cas paranéoplasiques, alors qu'elle est absente, ou en tout cas très discrète, dans les formes bénignes [59].

Les muqueuses sont le siège de lésions pigmentées, généralement isolées, rarement papillomateuses et infiltrées.

### Diagnostic positif

Le diagnostic de l'acanthosis nigricans est avant tout clinique et ne nécessite généralement pas d'examen complémentaires, à l'exception de ceux nécessités par l'enquête étiologique.



**5** Lésions de la muqueuse labiale.

### EXAMEN HISTOLOGIQUE

Les lésions sont non spécifiques [38, 59]. On observe une hyperplasie épidermique qualitativement normale avec une importante papillomatose, une hyperkératose de type orthokératosique, une acanthose plus discrète. Au niveau de la couche basale, il existe une discrète hyperpigmentation mélanique.

Dans le derme, on n'observe aucune lésion et en particulier aucun infiltrat. Les colorations histologiques ne présentent pas d'intérêt. On ne remarque pas d'anomalie du réseau dermique (fibres élastiques et collagéniques). La coloration argentaffine montre une augmentation de la quantité de mélanine dans l'épiderme, sans élévation du nombre des mélanocytes [59].

### MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Lorsque cet examen est pratiqué, on observe la présence de grandes vacuoles à l'intérieur des kératinocytes, des altérations dégénératives des kératinocytes superficiels. Les grains de kératohyaline sont irréguliers [59]. Il existe une hyperactivité des mélanocytes très riches en mélanosomes. Des dépôts de glycosaminoglycans ont été décrits chez des patients présentant un acanthosis nigricans avec syndrome des ovaires polykystiques. L'origine de ces dépôts est mal précisée et pourrait traduire des anomalies du métabolisme glucidique en rapport avec l'état d'insulinorésistance [59].

## Épidémiologie

L'acanthosis nigricans a longtemps été considéré comme une dermatose rare. En fait, son incidence véritable a sans doute été en partie sous-estimée. Des cas d'acanthosis nigricans bénins ont été observés à tout âge, parfois même dès la naissance [59].

Dans une étude portant sur l'examen systématique de 1 412 enfants [68], l'incidence de l'acanthosis nigricans s'est révélée être de l'ordre de 7,1 %. La prévalence exacte était de 5,7 % à l'âge de 11 ans, 9,3 % à l'âge de 12 ans, 6,6 % à l'âge de 13 ans et 6,5 % à l'âge 16 ans. Le sex-ratio était à peu près égal avec 52,5 % de garçons et 47,5 % de filles. Cette étude, réalisée aux États-Unis, a également démontré des différences d'incidences suivant l'origine des patients : l'incidence est inférieure à 1 % chez les sujets « blancs non hispaniques » ; elle montait à 5,5 % chez les sujets d'origine hispanique et à 13,3 % chez les Noirs.

Dans une population adulte de sujets obèses, les trois quarts des 34 patients examinés étaient atteints d'acanthosis nigricans [29].

Les formes paranéoplasiques d'acanthosis nigricans sont beaucoup plus rares. Si l'incidence exacte de ces acanthosis nigricans est inconnue, il est en tout cas clair que la plupart des patients présentant un cancer n'ont pas d'acanthosis nigricans : dans une étude portant sur 12 000 patients atteints de cancers observés pendant 10 ans, seulement deux présentaient un acanthosis nigricans [59]. La plupart des associations acanthosis nigricans-cancers mettent en évidence des néoplasies d'origine variée, le plus souvent abdominales, en particulier gastriques.

## Diagnostics différentiels

Le diagnostic d'acanthosis nigricans est le plus souvent cliniquement facile ; certains diagnostics différentiels peuvent parfois se discuter, en particulier les dermatoses présentant un aspect pigmenté et touchant fréquemment les plis.

### DERMATOSE PIGMENTAIRE ET RÉTICULÉE DES PLIS OU MALADIE DE DOWLING-DEGOS

C'est une génodermatose autosomique dominante, de fréquence plus rare chez l'homme. Elle se caractérise par une pigmentation brunâtre et réticulée des plis prédominant dans les plis axillaires,

inguinaux et sous-mammaires. Cette pigmentation est isolée, n'étant associée à aucune anomalie quantitativement visible de l'épiderme : ni hyperkératose, ni papillomatose.

### PAPILLOMATOSE CONFLUENTE ET RÉTICULÉE DE GOUGEROT-CARTEAUD

Elle réalise des placards pigmentés hyperkératosiques, papillomateux, formés par la coalescence de petites papules. Elle prédomine sur des régions présternales et médiodorsales. Elle est parfois associée à d'authentiques acanthosis nigricans. Le traitement spécifique semble être la minocycline qui permettrait des régressions complètes.

### MALADIE DE DARIER

Elle peut simuler un acanthosis nigricans du fait de l'existence de plaques brunâtres « crasseuses », à surface kératosique. Comparées à un acanthosis nigricans, les lésions sont mieux limitées et sont plus kératosiques que papillomateuses. En cas de doute, l'examen histologique confirme le diagnostic : présence d'une hyperkératose de type parakératosique avec globes cornés, existence de corps ronds dans le corps muqueux traduisant la dyskératose kératinocytaire.

### MALADIE DE FOX-FORDYCE

Elle peut évoquer un acanthosis nigricans du fait de sa localisation aux plis et de son aspect pigmenté en « nappes ». Ses lésions sont beaucoup plus papuleuses, de nature folliculaire, en rapport avec une rétention des glandes apocrines. Surtout, la maladie de Fox-Fordyce se différencie facilement d'un acanthosis nigricans par la présence d'un prurit intense, source d'un grattage répété, responsable d'une lichénification.

### MÉLANODERMIES

Elles siègent souvent dans les plis et sur les zones de frottement. Elles peuvent donc simuler un acanthosis nigricans bien qu'il manque la composante hyperkératosique. Les principales étiologies sont :

- l'insuffisance surrénale d'Addison ;
- la maladie de Cushing ;
- les hypersécrétions de *melanocytic stimulating hormone* (MSH) ;
- l'hémochromatose ;
- l'arsénicisme ;
- enfin, les hypermélanoses induites par certains antimétabolites.

### LYMPHOMES CUTANÉS

Certains lymphomes cutanés peuvent simuler des acanthosis nigricans, essentiellement des états parapsoriasiques en « plaques » ou certains lymphomes T cutanés. À l'inverse, des proliférations hémato-dermiques peuvent s'accompagner d'un acanthosis nigricans [31, 64].

### PITYRIASIS VERSICOLOR

Cette dermatomycose est parfois discutée devant des lésions profuses et émiettées de topographie présternale ou dorsale, mais le diagnostic en est généralement facile.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ATTEINTES ORALES

On peut discuter un syndrome de Goltz-Gorlin, une maladie de Cowden, une granulomatose de Wegener, une lipoprotéinose, une réticulohistiocytose, une hypertrichose lanugineuse buccale [59].

## Pathologies associées

Les acanthosis nigricans peuvent être classés en deux grands types : paranéoplasiques, et bénins ou non paranéoplasiques.



### ACANTHOSIS NIGRICANS PARANÉOPLASIQUES

Ils constituent d'authentiques syndromes paranéoplasiques. Ils apparaissent à la suite du développement d'une néoplasie, régressent habituellement après la cure chirurgicale de ces cancers, mais récidivent en cas de métastases ou de développement secondaire de ces cancers. D'après des travaux de Curth<sup>[9, 10, 12, 14]</sup>, le cancer est précédé par l'acanthosis nigricans dans 17 % des cas, et apparaît de façon simultanée dans 61 % des cas. Dans 22 % des cas, le cancer est découvert avant la survenue de l'acanthosis nigricans.

D'une façon générale, il semble que l'existence d'un acanthosis nigricans au cours d'un cancer soit un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, dans nombre de cas, lorsque des cancers étaient associés à un acanthosis nigricans, ils se révélaient déjà inopérables et de pronostic particulièrement mauvais<sup>[12, 40, 59]</sup>.

Devant un acanthosis nigricans, les arguments en faveur de l'origine paranéoplasique sont les suivants :

- installation rapide ;
- association d'autres manifestations cutanées, tel un signe de Leser-Trelat ;
- hyperkératose palmoplantaire ;
- papillomatose cutanée floride.

Cette dernière association pose toutefois des problèmes nosologiques. L'âge de survenue constitue un argument faible, puisque si les formes paranéoplasiques sont plus fréquentes à l'âge adulte, comme l'ensemble des cancers, des formes paranéoplasiques ont néanmoins été décrites chez l'enfant dès l'âge de 2 ans.

Les meilleurs signes en faveur de l'origine paranéoplasique sont l'existence d'une pachydermatoglyphie<sup>[36]</sup> et une éruption particulièrement intense et diffuse touchant l'ensemble des plis et les muqueuses<sup>[49, 55, 59, 62]</sup>. L'existence d'un prurit, présent dans 47 % des cas environ, plaide également en faveur de l'origine paranéoplasique.

Les différents types de cancers associés sont variables mais sont dominés par des cancers abdominaux, en particulier les cancers de l'estomac. Ainsi, dans une étude de Curth<sup>[10]</sup> portant sur 191 cas, il s'avère que 90 % des acanthosis nigricans étaient associés à un cancer abdominal. Les cancers de l'estomac représentaient à eux seuls 69 % des étiologies. Les 31 % restants étaient dominés par des cancers de l'utérus, du foie, de l'intestin, du rectum et du côlon. Parfois, des cancers non abdominaux ont été observés, dans 8 % des cas ; il s'agit surtout des cancers mammaires et pulmonaires. En 1984, une autre étude, portant cette fois-ci sur 247 cas, a mis en évidence 112 cancers de l'estomac, 20 cancers du poumon, 19 cancers du foie, 18 cancers de l'utérus et 10 lymphomes, aussi bien des lymphomes hodgkiniens que non hodgkiniens, dont des cas de mycosis fongoïde<sup>[1, 31, 49, 59]</sup>. Sur un plan histologique, la plupart des cancers associés sont des adénocarcinomes<sup>[10, 57, 59]</sup>.

### ACANTHOSIS NIGRICANS BÉNINS

Au cours des acanthosis nigricans bénins, plusieurs situations peuvent être rencontrées :

- acanthosis nigricans associés à des endocrinopathies ;
- acanthosis nigricans avec surcharge pondérale ;
- acanthosis nigricans familiaux isolés ;
- acanthosis nigricans et syndromes dysmorphiques complexes ;
- acanthosis nigricans et maladies auto-immunes ;
- acanthosis nigricans et médicaments.

#### ■ Acanthosis nigricans associés à des endocrinopathies

De multiples endocrinopathies ont été décrites comme pouvant être associées à des acanthosis nigricans non paranéoplasiques<sup>[6, 11, 37, 42, 53, 59, 66]</sup>. Celles-ci étaient aussi variées que des hypercorticismes, des insuffisances surrénaliennes, des



6 Acanthosis nigricans du sujet obèse.

hyperthyroïdies, des hypothyroïdies, des cas d'acromégalie, des diabètes, etc. Il convient de signaler que ces observations datent d'une époque où le dosage de l'insuline n'était pas courant : ainsi on ne peut préciser, dans la plupart de ces observations, s'il existait ou non un hyperinsulinisme. Ceci n'a pas facilité la compréhension de la pathogénie de l'acanthosis nigricans.

On constate que dans tous ces cas, l'existence d'une insulino-résistance avec hyperinsulinisme réactionnel est possible. Les hypercorticismes induisent par eux-mêmes un état d'insulino-résistance, et l'origine de l'hypercorticisme peut être auto-immune, ce qui peut favoriser la sécrétion d'autoanticorps antirécepteurs à l'insuline qui, comme nous le verrons ultérieurement, est la source d'une insulino-résistance. De même, l'insuffisance surrénale est souvent d'origine auto-immune. En cas d'hypothyroïdie, il existe une surcharge pondérale qui est la source d'une insulino-résistance. Nombre d'hyperthyroïdies sont d'origine auto-immune, avec sécrétions possibles d'autres types d'autoanticorps, tels des anticorps antirécepteurs à l'insuline.

#### ■ Acanthosis nigricans et surcharge pondérale

La survenue d'un acanthosis nigricans chez un patient obèse a longtemps été considérée comme sans valeur, et on parlait volontiers de « pseudoacanthosis nigricans » du sujet obèse<sup>[11, 12, 29]</sup>. On considérait que les lésions de type acanthosis nigricans ne traduisaient qu'une simple hyperplasie épidermique en rapport avec le frottement et la macération dans les plis épaissis de ces patients. Or, des études ont démontré que l'existence d'un acanthosis nigricans était loin d'être constante chez un sujet en état de surcharge pondérale<sup>[18, 59]</sup>. De plus, les lésions débordent largement des zones de frottement, ce qui démontre bien qu'on ne puisse pas incriminer le seul facteur de frottement pour expliquer la survenue de ces lésions. Aujourd'hui, l'ensemble des auteurs considèrent qu'il s'agit d'authentiques acanthosis nigricans (fig 6).

Chez un sujet en état de surcharge pondérale, il existe toujours un certain degré d'insulino-résistance avec hyperinsulinisme réactionnel. Des travaux, en particulier ceux de Flier<sup>[18]</sup>, semblent démontrer que chez un sujet obèse, l'existence d'un acanthosis nigricans signe un hyperinsulinisme particulièrement important, plus important que celui habituellement observé pour un même poids. L'évolution de l'hyperinsulinémie est parallèle à celle de la surcharge pondérale : en cas d'aggravation, elle augmente ; en cas de régime et de perte de poids, elle diminue rapidement. Cette notion prend toute son importance chez les sujets obèses puisque de nombreux arguments plaident actuellement pour le fait que l'hyperinsulinémie constitue en soi un facteur intrinsèque de risque cardiovasculaire, venant s'ajouter au facteur de risque représenté par la surcharge lipidique (cf infra)<sup>[7]</sup>.



Tableau I. – Principaux syndromes associés à l’acanthosis nigricans (d’après Schwartz RA <sup>[54]</sup>).

Syndrome d’Alström
Syndrome d’Hirschowitz
Syndrome ataxie téléangiectasies
Syndrome de Crouzon
Syndrome de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire)
Syndrome de Capozucca
Syndrome de Bloom
Syndrome de Rud
Acromégalie
Hypertrophie familiale de la glande pinéale
Syndrome de Rabson-Mendenhall
Syndrome de Prader et Willi
Hypogonadisme d’origine hypophysaire
Syndrome des ovaires polykystiques
Lepréchaunisme
Syndrome de Kahn type A (anomalies des récepteurs)
Syndrome de Kahn type C (anomalie postrécepteur)
Syndrome de Seip et Lawrence
Diabète lipoatrophiques
Syndrome de Werner
Syndrome de Bartter
Phénylcétonurie
Syndrome de Laurence-Moon
Syndrome de Beare-Stevenson
Syndrome de Costello
Syndrome de Kahn type B (autoanticorps antirécepteurs à l’insuline)
Hépatite lupoïde
Lupus érythémateux systémique
Dermatomyosite
Sclérodermie
Thyroïdite auto-immune de Hashimoto

■ Acanthosis nigricans familiaux

Ils sont considérés comme une génodermatose rare transmise sur un mode autosomique dominant. L’âge de survenue est variable, parfois dès la naissance, parfois plus tardivement <sup>[21, 45]</sup>. Lorsqu’il débute précocement, il s’accompagne d’une accélération de la croissance des os responsable d’une grande taille. De même que pour les endocrinopathies, la plupart des cas décrits l’ont été à une époque où le dosage de l’insuline n’était pas de pratique courante. Il est permis de se demander si une insulino-résistance, source d’hyperinsulinémie, n’existait pas chez ces patients, comme cela semble être le cas dans les observations les plus récentes <sup>[19, 22, 39]</sup>.

■ Acanthosis nigricans et syndromes dysmorphiques complexes

De très nombreux syndromes plus ou moins complexes peuvent être associés à un acanthosis nigricans. La liste en est longue (tableau I), mais on retiendra plus particulièrement :

- le lepréchaunisme <sup>[34]</sup> ;
- le syndrome ataxie-téléangiectasie <sup>[59]</sup> ;
- le syndrome de Seip-Lawrence <sup>[63, 65]</sup> et les autres états de diabète lipoatrophique <sup>[67]</sup> ;
- le syndrome des ovaires micropolykystiques <sup>[59]</sup> ;
- les syndromes de Bloom, de Rud, de Crouzon, d’Alström <sup>[23]</sup> ;
- les syndromes de Rabson et Mendenhall <sup>[48]</sup>, de Berardinelli <sup>[3]</sup>.

Ces syndromes sont extrêmement variés dans leur expression, mais le point commun semble constitué par l’existence d’un état d’hyperinsulinisme.

Lepréchaunisme

Il s’agit d’une affection exceptionnelle, caractérisée par un faciès d’elfe avec proéminence oculaire, un retard de croissance, une hypertrophie des organes génitaux externes. Au niveau de la peau, on observe une hypertrichose, un acanthosis nigricans, une diminution relative du tissu adipeux et une hypertrophie gingivale.

Tableau II. – Médicaments en cause dans la survenue d’acanthosis nigricans.

Responsabilité probable :
- acide nicotinique
- diéthylstilbestrol
- extraits hypophysaires
- insuline (autour des points d’injections)
- corticostéroïdes
Responsabilité possible :
- contraceptifs oraux
- méthyltestostérone
- triazine
- acide fusidique

Le lepréchaunisme s’accompagne fréquemment d’anomalies du métabolisme glucidique avec insulino-résistance. Celui-ci serait lié à une anomalie de nature « postrécepteur ».

Syndrome de Bloom

De transmission autosomique récessive, il associe un état poikilodermique téléangiectasique, du visage avec photosensibilité. Plus tard, une fragilité chromosomique héréditaire favorise la survenue de multiples néoplasies. L’acanthosis nigricans y est possible mais inconstant.

Syndrome de Rud

Congénital, transmis sur un mode autosomique récessif, il associe une érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, un nanisme, des anomalies du squelette des mains et des pieds, une comitialité, un hypogonadisme d’origine centrale, une surdité et une rétinite. L’acanthosis nigricans y est inconstant.

Syndrome de Mendenhall

Ce syndrome associe une lipoatrophie de la partie supérieure du corps avec distension abdominale, hépatomégalie de surcharge, hypertrophie des organes génitaux externes. Un acanthosis nigricans y est fréquent associé à une insulino-résistance par baisse du nombre des récepteurs à l’insuline.

Maladie de Werner et progeria

Elles peuvent présenter des acanthosis nigricans. Un état d’insulino-résistance est habituel au cours de ces affections d’évolution sévère.

■ Acanthosis nigricans et maladies auto-immunes

Des affections auto-immunes ont également été associées à des acanthosis nigricans, telles que cirrhose biliaire primitive, lupus érythémateux, dermatomyosite, sclérodermie, maladies au cours desquelles la production d’autoanticorps est habituelle <sup>[33, 59, 69]</sup>. La sécrétion d’autoanticorps antirécepteurs à l’insuline, responsable d’un état d’insulino-résistance, a été décrite au cours de ces syndromes.

■ Acanthosis nigricans et médicaments

Quelques cas d’acanthosis nigricans apparemment induits par une prise médicamenteuse ont été décrits (tableau II) <sup>[2, 16, 17, 24, 43, 44, 47, 48, 54, 58, 59]</sup>.

Il est important de noter que la plupart des médicaments répertoriés se révèlent capables d’induire, par voie générale ou localement, un état d’insulino-résistance ou un hyperinsulinisme.

Physiopathologie

INTRODUCTION

Comme le montre l’examen histologique, l’acanthosis nigricans correspond à une hyperplasie qualitativement normale de

l'épiderme. Celle-ci est responsable de l'aspect clinique. Il est raisonnable de considérer que l'acanthosis nigricans est le résultat d'une stimulation exagérée de la croissance épidermique par des facteurs de croissance. Ceux-ci peuvent agir directement en stimulant les kératinocytes, ou indirectement en stimulant les fibroblastes dermiques qui, on le sait, interviennent dans la régulation du renouvellement épidermique.

Dans les formes paranéoplasiques, la pathogénie est encore mal précisée, mais on s'accorde à penser que des facteurs de croissance sécrétés par les cellules cancéreuses induisent l'hyperplasie. Dans les autres formes d'acanthosis nigricans, il semble que l'hyperinsulinisme généralement retrouvé constitue le facteur de croissance responsable.

### **PATHOGÉNIE DES ACANTHOSIS NIGRICANS PARANÉOPLASIQUES**

L'acanthosis nigricans constitue un véritable syndrome paranéoplasique, régressant avec la cure de la tumeur et récidivant en même temps qu'elle [40]. Cette affection a été décrite chez le chien, en cas de cancer du foie, avec cette même évolution parallèle de type paranéoplasique [14].

L'acanthosis nigricans est secondaire à une hyperplasie épidermique réactionnelle à une sécrétion d'un facteur de croissance par les cellules cancéreuses, le plus souvent de type adénocarcinome [9, 26]. Plusieurs molécules se révèlent capables de stimuler les kératinocytes, ou les fibroblastes dermiques, alors qu'elles peuvent être sécrétées par des cellules cancéreuses. Le principal facteur de croissance aujourd'hui suspecté est le *transforming growth factor alpha* (TGF $\alpha$ ).

Ainsi chez un patient porteur d'un mélanome et chez d'autres atteints de cancer gastrique, des taux élevés de TGF $\alpha$  ont été retrouvés dans les urines [59]. Le TGF $\alpha$  pourrait stimuler les kératinocytes de façon directe ou indirecte, par le biais des récepteurs à l'*epidermal growth factor* (EGF), autre facteur de croissance important de l'épiderme, du fait de sa ressemblance sur un plan tridimensionnel. De même, il est possible que d'autres cas d'acanthosis nigricans soient secondaires à la sécrétion d'EGF par les cellules cancéreuses. Les cellules épidermiques présentent des récepteurs pour de nombreux facteurs de croissance dont le TGF $\alpha$  et l'EGF.

### **PATHOGÉNIE DES ACANTHOSIS NIGRICANS NON PARANÉOPLASIQUES**

Les pathologies associées à des acanthosis nigricans bénins sont multiples. Dans la plupart des cas, le point commun se révèle être un état d'hyperinsulinisme réactionnel à une situation d'insulinorésistance.

#### **■ Rappel sur les métabolismes de l'insuline et des somatomédines**

L'insuline est sécrétée par les cellules bêta de Langerhans du pancréas. Elle intervient fondamentalement dans la régulation du métabolisme glucidique, mais joue également un rôle non négligeable dans une multitude d'autres actions métaboliques. Son activité passe par le biais d'une fixation à des récepteurs spécifiques appelés récepteurs à l'insuline. Ces récepteurs, situés au niveau des membranes des cellules cibles, sont des glycoprotéines, d'un poids moléculaire de 300 000 Da. La fixation de l'insuline sur le récepteur membranaire provoque une réaction enzymatique à type de phosphorylation. Il s'ensuit une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la synthèse d'acides nucléiques.

Il existe une corrélation inverse entre le taux d'insuline et le nombre de récepteurs, ce qui constitue un mécanisme de régulation par *feedback* : plus le taux d'insuline augmente, plus le nombre de récepteurs diminue. Ainsi, en cas d'hyperinsulinisme, le nombre de récepteurs à l'insuline est plus faible, de même en cas de surcharge pondérale, on observe une diminution nette du nombre des récepteurs à l'insuline [46].

Les actions cellulaires de l'insuline sont multiples. Elles régulent le métabolisme du glucose mais interviennent également dans celui des acides aminés et exercent donc des effets anabolisants. Point fondamental pour comprendre la physiopathogénie de l'acanthosis nigricans, l'insuline présente également une affinité, faible certes, mais non négligeable, pour les récepteurs aux somatomédines appelées *insuline-like growth factor I* (IGF-I).

L'IGF-I est un facteur de croissance essentiel, en particulier pour la croissance osseuse, sécrété par le foie sous l'influence de l'hormone de croissance. En fait, l'IGF-I constitue le médiateur périphérique de l'hormone de croissance. En cas de sécrétion excessive d'hormone de croissance, on observe une élévation du taux d'IGF-I responsable du syndrome d'acromégalie. À l'inverse, l'absence de réponse de sécrétion de l'IGF-I après stimulation par l'hormone de croissance conduit à un nanisme harmonieux. L'exemple classique est le pygmée d'Afrique dont le foie ne sécrète pas d'IGF-I.

Les somatomédines de type IGF-I présentent des effets anabolisants majeurs sur la croissance osseuse et les diverses synthèses protéiques. Elles stimulent la croissance de multiples tissus tels que l'os, le muscle, l'épiderme (les kératinocytes présentent des récepteurs aux IGF-I), les vaisseaux, les cellules sexuelles de l'ovaire et des testicules. Il a été démontré que l'insuline et l'IGF-I dérivent probablement d'une même molécule qui, au cours de l'évolution, s'est scindée en deux molécules distinctes restant encore assez proches sur le plan de leur structure tridimensionnelle.

De plus, il s'avère que l'insuline est capable de se fixer et de stimuler les récepteurs membranaires aux IGF-I, avec toutefois une faible affinité. Néanmoins, on comprend facilement qu'en cas d'hyperinsulinisme, c'est-à-dire lorsque le taux d'insuline est très élevé, cette action de l'insuline, par le biais des récepteurs à l'IGF-I, n'est plus négligeable et que l'insuline exerce alors un effet anabolisant important sur les divers tissus cibles tels que les ovaires, les testicules, les os, les vaisseaux et l'épiderme.

#### **■ Insulinorésistance**

Elle peut être révélée soit par des dosages simultanés de la glycémie et de l'insulinémie lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée, soit par une deuxième méthode : le clamp euglycémique. Celui-ci mesure la quantité de glucose exogène nécessaire pour maintenir une glycémie constante lorsqu'une quantité d'insuline prédéterminée est perfusée.

Cette insulinorésistance peut être due à trois mécanismes différents [18, 32, 39] :

- le premier, qui est assimilé au syndrome de Kahn de type A, correspond à une disparition ou à une diminution importante du nombre des récepteurs à l'insuline à la surface des membranes cellulaires ;
- le deuxième, appelé syndrome de Kahn type B, est lié à la présence d'autoanticorps antirécepteurs à l'insuline qui, en se fixant sur les récepteurs à l'insuline avec une forte affinité, empêchent la fixation de l'insuline ;
- le troisième, correspondant au syndrome de Kahn de type C, est moins bien connu et traduit une anomalie enzymatique postrécepteur siégeant sur la cascade enzymatique qui intervient après la stimulation du récepteur à l'insuline.

Quel que soit le mécanisme de l'insulinorésistance, qu'il s'agisse d'une anomalie du récepteur (type A) postrécepteur (type C) ou d'une maladie auto-immune (type B), le résultat sera le même : pour compenser cette insulinorésistance, le pancréas va synthétiser une quantité beaucoup plus importante d'insuline, ce qui crée une hyperinsulinémie et peut contribuer à éviter une perturbation du métabolisme glucidique. Ainsi, un état d'insulinorésistance ne s'accompagne pas forcément d'un diabète [18, 32]. Au contraire même, l'hyperinsulinémie vise à éviter l'hyperglycémie. On comprend qu'un simple dosage de la glycémie ne suffise en aucun cas à éliminer un état d'insulinorésistance.

### ■ Rôle de l'hyperinsulinémie dans la survenue de l'acanthosis nigricans

En cas d'hyperinsulinémie, l'insuline, présente en taux élevé dans le sang et ne pouvant plus se fixer sur les récepteurs à l'insuline, a tendance à se fixer de façon importante sur les récepteurs aux IGF-I. Il s'ensuit une action de l'insuline de type pseudosomatomédine, c'est-à-dire une action fortement anabolisante sur divers tissus :

- au niveau du muscle, ceci entraîne une hypertrophie musculaire ;
- au niveau des veines, une phlébomégalie ;
- au niveau des cellules sexuelles, une hyperandrogénie ;
- au niveau des cellules osseuses, lorsque la croissance n'est pas terminée, donc chez l'enfant, une grande taille ;
- enfin au niveau de la peau, une hyperplasie épidermique telle que celle que l'on observe au cours des acanthosis nigricans [8, 30].

La présence de récepteurs kératinocytaires à l'insuline et à l'IGF-I a été démontrée [50, 51].

### ■ Syndromes de Kahn

On a longtemps décrit les syndromes de Kahn comme des syndromes anatomocliniques [32]. Le type A se traduisait cliniquement par des signes d'hyperandrogénie (acné, hyperpilosité, alopecie androgénogénétique, stérilité) ; chez la femme, une association fréquente à un syndrome des ovaires micropolykystiques. Sur un plan biologique, l'anomalie était une diminution très importante du nombre des récepteurs à l'insuline. On lui opposait le type B de Kahn, cliniquement caractérisé par sa survenue plutôt chez une femme plus âgée présentant diverses anomalies traduisant des anomalies d'ordre auto-immun : association à divers autoanticorps (lupus érythémateux systémique, vitiligo, cirrhose biliaire primitive, thyroïdite auto-immune, syndrome néphrotique, syndrome ataxie-télangiectasies). Sur un plan biologique, l'insulinorésistance est donc liée à des autoanticorps se fixant sur les récepteurs à l'insuline. Aujourd'hui, on ne doit plus considérer qu'il s'agisse de syndromes cliniques, mais simplement d'un mécanisme physiopathologique permettant de comprendre la survenue d'une insulinorésistance.

### ■ Insulinorésistance et endocrinopathies

Nous avons déjà signalé la possibilité d'une insulinorésistance et donc d'un hyperinsulinisme en cas de thyroïdite d'Hashimoto par synthèse d'autoanticorps antirécepteurs à l'insuline. À l'inverse, en cas d'hypothyroïdie, le mécanisme semble être plus en rapport avec la surcharge pondérale (due à l'hypothyroïdie), ce qui induit l'état d'insulinorésistance. La maladie de Cushing peut provoquer une insulinorésistance par deux mécanismes :

- d'une part, les corticostéroïdes exercent un effet anti-insuline ;
  - d'autre part, la maladie de Cushing peut être d'origine auto-immune avec synthèse d'autoanticorps antirécepteurs à l'insuline.
- La maladie d'Addison est le plus souvent d'origine auto-immune, avec possibles sécrétions d'autoanticorps antirécepteurs. L'acromégalie peut s'accompagner d'acanthosis nigricans : le mécanisme semble alors légèrement différent puisque, dans ce cas, l'hyperplasie épidermique serait le résultat direct de la stimulation excessive des récepteurs à l'IGF-I par un taux anormalement élevé d'IGF-I et non d'insuline.

### ■ Insulinorésistance et médicaments

L'acide nicotinique induit directement un état d'insulinorésistance [43, 48]. Les cas d'acanthosis nigricans, apparaissant au site d'injection de l'insuline, illustrent directement l'effet anabolisant de l'insuline au niveau de l'épiderme en cas d'hyperinsulinémie localisée [17]. Les hormones sexuelles, les corticostéroïdes, induisent des insulinorésistances [24, 30, 32, 59].

### ■ Insulinorésistance et syndromes dysmorphiques complexes

Parmi les très nombreux syndromes dysmorphiques complexes décrits comme pouvant être associés à un acanthosis nigricans, la



7 Lipoatrophie faciale, avec fonte de la boule graisseuse de Bichat, dans le cadre d'un syndrome de Seip-Lawrence.



8 Cas de syndrome de Seip-Lawrence à début précoce : l'hyperinsulinisme est alors responsable d'une croissance osseuse amplifiée.

recherche d'une hyperinsulinémie révélatrice d'une insulinorésistance a rarement été entreprise. On constate toutefois que dans la plupart des cas, il est possible de proposer une explication à la présence d'une insulinorésistance. Celle-ci est habituelle en cas de lepréchaunisme, de syndrome de Bloom, de syndrome de Werner et de progeria, de syndrome de Seip-Lawrence (fig 7, 8), ou d'autres états avec lipoatrophie, et de syndrome ataxie-télangiectasies.

### ■ Maladies auto-immunes et insulinorésistance

Les cas d'acanthosis nigricans décrits au cours d'affections auto-immunes, tels le lupus érythémateux et la dermatomyosite, peuvent s'expliquer par la présence d'autoanticorps antirécepteurs à l'insuline induisant une insulinorésistance. Dans ce cas, il est important de connaître cette situation avant de prescrire des



corticostéroïdes, si ce traitement est envisagé. En effet, la prescription des corticoïdes entraîne une diminution brutale de la synthèse des autoanticorps antirécepteurs à l'insuline, alors que l'hyperinsulinémie diminue plus lentement. Ceci peut induire de façon rapide une hypoglycémie qui peut se révéler mortelle. Ainsi, en théorie, lorsque l'on prescrit des corticostéroïdes au cours d'un lupus érythémateux ou d'une autre affection auto-immune, il devrait être obligatoire de dépister la présence d'un acanthosis nigricans, qui signifierait une possible insulino-résistance. Celle-ci est toutefois d'incidence très faible au cours de ces affections, expliquant la rareté de tels accidents.

### ■ Hyperandrogénie et insulino-résistance

On a longtemps considéré que l'hyperandrogénie était également une cause possible d'acanthosis nigricans illustrant les effets anabolisants des androgènes sur l'épiderme. Il est maintenant établi que l'hyperinsulinisme, en stimulant les cellules du stroma ovarien et les cellules sexuelles du testicule, est capable d'induire une sécrétion excessive d'hormones sexuelles mâles et donc un état d'hyperandrogénie.

L'hyperandrogénie est en elle-même responsable d'une aggravation de l'insulino-résistance. Il s'établit donc un cercle vicieux, l'insulino-résistance provoquant l'hyperandrogénie qui aggrave elle-même l'insulino-résistance. Il semble aujourd'hui très peu probable que l'hyperandrogénie, si elle est isolée, soit capable par elle-même de provoquer un acanthosis nigricans [8, 32]. Le principal argument tient dans le fait que tous les hommes présentent des taux de testostérone beaucoup plus élevés que ceux de la femme, alors qu'ils ne présentent pas d'acanthosis nigricans ! L'existence d'un hyperinsulinisme semble donc nécessaire pour que la situation d'hyperandrogénie s'accompagne d'un acanthosis nigricans.

La signification des syndromes appelés *hair-an syndromes* doit probablement être très relativisée. Les syndromes traduisaient l'association d'une hyperandrogénie, d'une insulino-résistance et d'un acanthosis nigricans. En fait, tout hyperinsulinisme peut induire chez la femme une hyperandrogénie et, bien sûr, un acanthosis nigricans.

## Signification de l'acanthosis nigricans

### DOUBLE MARQUEUR CUTANÉ

Il constitue un double marqueur cutané soit d'une néoplasie viscérale profonde, soit d'une insulino-résistance avec hyperinsulinémie réactionnelle.

Cette deuxième notion est fondamentale, car il est aujourd'hui établi que l'hyperinsulinémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Ainsi, alors qu'il est facile de dépister cliniquement un acanthosis nigricans en examinant les plis d'un patient, ceci peut conduire à modifier l'attitude thérapeutique puisque l'on aura dépisté un facteur de risque cardiovasculaire accru.

### MARQUEUR CUTANÉ DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ACCRU

Les facteurs de risque cardiovasculaire les plus connus sont le tabac, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie. L'hyperglycémie constitue un facteur indépendant de maladie coronarienne.

Diverses études épidémiologiques [7, 20] ont démontré que le taux de l'insulinémie à jeun était prédictif de la mortalité coronarienne à côté d'autres facteurs (cf supra). Une étude réalisée récemment au Québec suggère que l'hyperinsulinisme est un facteur de risque indépendant de la glycémie. Une étude scandinave a montré une mortalité plus élevée par cardiopathie ischémique ou accident vasculaire cérébral lorsqu'il existe une hyperinsulinémie. Plusieurs études de suivi prospectif de cohortes de patients ont démontré qu'un taux élevé d'insuline, supérieur à  $15 \times 10^{-3}$  UI/L, provoquait un risque cardiovasculaire exagéré. Celui-ci est indépendant de celui

conféré par les facteurs de risque classiques. De plus, l'insulino-résistance semble favoriser ou aggraver l'hypertension artérielle. Celle-ci passerait par une activation par l'insuline du système nerveux sympathique, ce qui provoquerait une hypertension artérielle. Celle-ci va elle-même se comporter comme un deuxième facteur de risque cardiovasculaire venant aggraver la situation d'insulino-résistance.

## Traitement

Il doit d'abord être étiopathogénique.

### ACANTHOSIS NIGRICANS PARANÉOPLASIQUES

En cas d'acanthosis nigricans paranéoplasiques, le traitement repose sur celui de la tumeur. L'acanthosis nigricans constituant un authentique syndrome paranéoplasique, la cure de la tumeur provoque une régression de l'acanthosis nigricans [40, 59]. A contrario, la récurrence de l'acanthosis nigricans doit faire évoquer la survenue d'une récurrence ou de métastases secondaires. Un cas d'acanthosis nigricans aurait régressé après traitement par cyproheptadine [25].

### ACANTHOSIS NIGRICANS BÉNINS

Là encore, le traitement repose d'abord sur celui de l'étiologie, même si des traitements locaux, à visée kératolytique, ont pu être proposés par certains [59].

En cas de surcharge pondérale, une cure d'amaigrissement provoque une régression de l'acanthosis nigricans. De même, une augmentation de l'utilisation périphérique de l'insuline, telle que celle qui est apportée par un exercice physique régulier, en réduisant l'état d'insulino-résistance, peut entraîner une diminution de l'acanthosis nigricans.

En cas d'acanthosis nigricans induit par la prescription d'un médicament (en particulier corticostéroïdes, acide nicotinique), l'arrêt de la prescription ou la baisse de la posologie permet généralement une régression de l'acanthosis nigricans.

Dans les différents syndromes où l'insulino-résistance semble de nature essentielle et primitive, le traitement est plus difficile. Sur un plan local, purement symptomatique, il est possible d'utiliser des topiques kératolytiques. Les résultats sont variables avec la trétinoïne topique, les dérivés salicylés et la cryothérapie. Par voie générale, les rétinoïdes ont pu provoquer des régressions de l'acanthosis nigricans, mais seulement pour des posologies extrêmement élevées, de l'ordre de 2 mg/kg/j, sources d'effets secondaires nets [15]. Dans cette optique, cette prescription ne semble pas logique. De plus, elle risque d'aggraver les anomalies du métabolisme lipidique, très fréquentes en cas d'insulino-résistance.

Le kétoconazole pourrait dans certains cas permettre une diminution de l'acanthosis nigricans du fait d'un effet antiandrogénique modéré [59].

En réalité, en cas d'acanthosis nigricans révélateur d'une hyperinsulinémie, l'essentiel du traitement doit viser à diminuer l'insulino-résistance, puisque l'hyperinsulinémie se comporte comme un facteur de risque cardiovasculaire [7, 20].

Plusieurs médicaments peuvent réduire l'insulino-résistance :

- les biguanides, en particulier la metformine ;
- les dérivés de la thiazolidine-dione ;
- les hypolipémiants.

Ils réduisent le taux d'insuline circulant et améliorent le métabolisme de l'insuline. Enfin, en plus des médicaments, deux démarches permettent de diminuer l'insulino-résistance en améliorant le métabolisme de l'insuline au niveau de son récepteur : il s'agit de l'exercice physique régulier et du régime alimentaire pauvre en graisses et en sucres d'absorption rapide [20].

## Conclusion

L'acanthosis nigricans se révèle être un double marqueur cutané particulièrement intéressant puisque, à côté du syndrome paranéoplasique, il peut également révéler une hyperinsulinémie jusque-là méconnue. Or, l'hyperinsulinémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que la consommation de tabac,

l'hypercholestérolémie, ou l'hypertension artérielle. Ainsi, reconnaître un acanthosis nigricans, ce qui est possible par un simple examen clinique, sans passer par la réalisation d'examen sophistiqués, permet de dépister une insulino-résistance. Par ailleurs, pour les chercheurs, le cadre des acanthosis nigricans avec hyperinsulinisme contribue à mieux faire comprendre la régulation du renouvellement épidermique, l'influence et le rôle des divers facteurs de croissance.

## Références

- [1] Ackerman AB, Lantis LR. Acanthosis nigricans associated with Hodgkin's disease: concurrent remission and exacerbation. *Arch Dermatol* 1967 ; 95 : 202-205
- [2] Banuchi SR, Cohen L, Lorincz AL et al. Acanthosis nigricans following diethylstilbestrol therapy: occurrence in patients with childhood muscular dystrophy. *Arch Dermatol* 1974 ; 109 : 545-546
- [3] Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol* 1954 ; 14 : 193-204
- [4] Bilet S, Faucher F, Crickx B. Pemphigus foliacé de Caze-naue: difficultés thérapeutiques. Aspect d'acanthosis nigricans transitoire lors de la cicatrisation. *Ann Dermatol Véné-réol* 1988 ; 115 : 1140-1142
- [5] Boor R, Herwig J, Schrezenmeir J. Familial insulin resistant diabetes associated with acanthosis nigricans, polycystic ovaries, hypogonadism, pigmentary retinopathy, labyrinthine deafness, and mental retardation. *Am J Med Genet* 1993 ; 45 : 649-653
- [6] Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine* 1968 ; 47 : 33-51
- [7] Chamontin B, Marre M. Insulino-résistance, hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire. Implications thérapeutiques. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 671-677
- [8] Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulinlike growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 (suppl 6) : 825-855
- [9] Curth HO. Does the cancer accompanying acanthosis nigricans contain endocrine cells of the APUD series? *Acta Derm Venerol* 1979 ; 59 : 261-263
- [10] Curth HO. Cancer associated with acanthosis nigricans: review of literature and report of a case of acanthosis nigricans with cancer of the breast. *Arch Surg* 1943 ; 47 : 517
- [11] Curth HO. The necessity of distinguishing four types of acanthosis nigricans. In: Jadassohn W, Schirren CG, eds. XIII Congressus Internationalis Dermatologiae 31. 7-5. 8. 1967 München. Berlin : Springer-Verlag, 1968 : 557-558
- [12] Curth HO, Gibbs RG. Benign acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 345-346
- [13] Curth HO, Hilberg AW, Machacek GF. The site and histology of the cancer associated with malignant acanthosis nigricans. *Cancer* 1962 ; 15 : 364-382
- [14] Curth HO, Slanetz CA. Acanthosis nigricans and cancer of the liver in a dog. *Am J Cancer* 1939 ; 37 : 216-223
- [15] Darmstadt GL, Yokel BK, Horn TD. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1139-1140
- [16] Elgart ML. Acanthosis nigricans and nicotinic acid [Letter]. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 709-710
- [17] Fleming MG, Simon SI. Cutaneous insulin reaction resembling acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1054-1056
- [18] Flier JS, Eastman RC, Minaker KL. Acanthosis nigricans in obese women-with hyperandrogenism: characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985 ; 34 : 101-107
- [19] Flier JS, Young JB, Landsberg L. Familial insulin resistance with acanthosis nigricans, acral hypertrophy, and muscle cramps. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 970-973
- [20] Fontbonne A, Eschwege E. Insulines, triglycérides et athérome. Données épidémiologiques et hypothèses. *Ann Med Interne* 1993 ; 144 : 267-274
- [21] Friedman CI, Richards S, Kim MH. Familial acanthosis nigricans: a longitudinal study. *J Reprod Med* 1987 ; 32 : 531-536
- [22] Garcier F, Claudy AL. Acanthosis nigricans in monozygotic twins with post receptor defects causing insulin resistance. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 358-364
- [23] Goldstein JL, Fialkow PJ. The Alstrom syndrome: report of three cases with further delineation of the clinical, pathophysiological, and genetic aspects of the disorder. *Medicine* 1973 ; 52 : 53-71
- [24] Greenspan AH, Shupack JL, Foo SH, Wise AC. Acanthosis nigricans-like hyperpigmentation secondary to triazinate therapy. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 232-235
- [25] Greenwood R, Tring FC. Treatment of malignant acanthosis nigricans with cyproheptadine. *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 705-710
- [26] Hage E, Hage J. Malignant acanthosis nigricans: a para-endocrine syndrome? *Acta Derm Venereol* 1977 ; 57 : 169-172
- [27] Hazen PG, Carney JF, Walker AE et al. Acanthosis nigricans presenting as hyperkeratosis of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 541-544
- [28] Hisler BM, Savoy LB. Acanthosis nigricans of the forehead and fingers associated with hyperinsulinemia. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1141-1142
- [29] Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 941-944
- [30] Humbert P, Nguyen N. Physiopathologie de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Vénérologie* 1998 ; 125 : 851-855
- [31] Janier M, Blanchet-bardon C, Bonvalet D et al. Malignant acanthosis nigricans associated with non-Hodgkin's lymphoma: report of 2 cases. *Dermatologica* 1988 ; 176 : 133-137
- [32] Kahn CR, Flier JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 739-745
- [33] Kok DA. Acanthosis nigricans: report of a case associated with hepatic cirrhosis. *Br J Dermatol* 1951 ; 63 : 317-322
- [34] Krook A, Brueton L, O'Rahilly S. Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene in infant with leprechaunism. *Lancet* 1993 ; 342 : 277-278
- [35] Lamba PA, Lal S. Ocular changes in benign acanthosis nigricans. *Dermatologica* 1970 ; 140 : 356-361
- [36] Larrègue M, Bazex J, Bonnetblanc J-M et al. Pachydermatoglyphie: signe en faveur de la malignité au cours de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Vénérologie* 1979 ; 106 : 781-785
- [37] Levin SR, Hofeldt FD, Becker N et al. Hypersomatotropism and acanthosis nigricans in two brothers. *Arch Intern Med* 1974 ; 134 : 365-367
- [38] Matsuoka LY, Wortsman J, Goldman J. Acanthosis nigricans. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 21-25
- [39] Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 938-948
- [40] Moller H, Eriksson S, Holen O et al. Complete reversibility of paraneoplastic acanthosis nigricans after operation. *Acta Med Scand* 1978 ; 203 : 245-246
- [41] Nomachi K, Mori M, Matsuda N. Improvement of oral lesions associated with malignant acanthosis nigricans after treatment of lung cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989 ; 68 : 74-79
- [42] Ober KP. Acanthosis nigricans and insulin resistance associated with hypothyroidism. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 229-231
- [43] Pascal J, Roagna C, Bonerandi JJ. Acanthosis nigricans induit par acide nicotinique local. *Ann Dermatol Vénérologie* 1984 ; 111 : 739-740
- [44] Pavithran K. Oestrogen-induced acanthosis nigricans. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1990 ; 56 : 460-461
- [45] Pindborg JJ, Gorlin RJ. Oral changes in acanthosis nigricans (juvenile type): survey of the literature and report of a case. *Acta Derm Venereol* 1962 ; 42 : 63-71
- [46] Podskalny JM, Kahn CR. Cell culture studies on patients with extreme insulin resistance. I. Receptor defects on cultured fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54 : 261-268
- [47] Puel O, Massicot P, Taieb A et al. Diabète insulino-résistant, acanthosis nigricans et syndrome de Bartter : une association fortuite ? *Arch Fr Pédiatr* 1992 ; 49 : 361-363
- [48] Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus: report of 3 cases. *Am J Clin Pathol* 1956 ; 26 : 283-290
- [49] Randle HW, Winkelmann RK. Steroid-induced acanthosis nigricans in dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 587-588
- [50] Reid JH, Pierson DL, Rodman OG. Malignant acanthosis nigricans universalis: report of a case. *J Assoc Mil Derm* 1978 ; 4 : 10-13
- [51] Rigel DS, Jacobs ML. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1980 ; 6 : 923-927
- [52] Schmidt KT, Massa MC, Welykyj SE. Acanthosis nigricans and a rectal carcinoid. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 361-365
- [53] Schwartz HJ, Montgomery H. Acanthosis nigricans. *Arch Dermatol Syphilol* 1934 ; 30 : 878
- [54] Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 1-19
- [55] Schwartz RA. Acanthosis nigricans. In : Demis DJ ed. Clinical dermatology. Philadelphia : JB Lippincott, 1991 : 1-11
- [56] Schwartz RA. Hyperkeratosis of nipple and areola. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1844-1845
- [57] Schwartz RA. Florid cutaneous papillomatosis. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 89-91
- [58] Schwartz RA, Cohen PJ. Congenital lipodystrophic diabetes with acanthosis nigricans (Lawrence-Seip syndrome). In : Demis DJ ed. Clinical dermatology. Philadelphia : JB Lippincott, 1989 : 1-5
- [59] Schweitzer WJ, Goldin HM, Bronson DM et al. Acanthosis nigricans associated with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 951-953
- [60] Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy. *Arch Dis Child* 1963 ; 38 : 447-453
- [61] Sheldon SA, Curtis AC. Juvenile acanthosis nigricans associated with pituitary hypogonadism. *AMA Arch Dermatol* 1955 ; 72 : 63-67
- [62] Shuttleworth D, Weavind GF, Graham-brown RA. Acanthosis nigricans and diabetes mellitus in a patient with Klinefelter's syndrome: a reaction to methyltestosterone. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 288-290
- [63] Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989 ; 87 : 269-272
- [64] Sturmer RA, Denning S, Marchase P. Acanthosis nigricans and autoimmune reactivity. *JAMA* 1981 ; 246 : 763-765
- [65] Teknetzis A, Lefaki I, Joannides D et al. Acanthosis nigricans-like lesions after local application of fusidic acid. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 501-502
- [66] Tromovitch TA, Jacobs PH, Kern S. Acanthosis nigricans-like lesions from nicotinic acid. *Arch Dermatol* 1964 ; 89 : 222-223
- [67] Under PF, Bordessoule D, Marty M et al. Acanthosis nigricans paranéoplasique, leucémie aiguë. *Nouv Presse Méd* 1980 ; 9 : 3276
- [68] Verrando P, Ortonne JP. Insulin receptors in cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 1984 ; 27 (suppl) : 232-234
- [69] Verrando P, Ortonne JP. Insulin binding properties of normal and transformed human epidermal cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 : 328-333

# Carcinome neuroendocrine cutané primitif

D Couillet  
A Caille <sup>†</sup>  
JC Guillaume

**Résumé.** – Le carcinome neuroendocrine cutané primitif est, avec le mélanome, l'une des tumeurs malignes les plus graves à laquelle puisse être confronté le dermatologue. Ce cancer rare survient préférentiellement chez le sujet âgé de peau blanche. Il s'agit le plus souvent d'un nodule ferme, érythémateux à violacé, siégeant sur les zones découvertes, en particulier sur la région cervicocéphalique. L'association fréquente de cette tumeur à des lésions cutanées photo-induites, ainsi que sa topographie, sont en faveur du rôle de l'irradiation ultraviolette dans sa genèse. Le diagnostic repose sur l'examen histologique standard et l'étude immunohistochimique. La microscopie électronique a actuellement un rôle plus accessoire. L'évolution se caractérise par un taux élevé de récidives locales, locorégionales et de métastases à distance. Environ un malade sur trois décède de sa maladie. Le pronostic semble plus mauvais chez l'homme. Aux stades local et locorégional, le traitement repose principalement sur l'association radiochirurgicale. La chimiothérapie est utilisée au stade de diffusion systémique et utilise les médicaments employés dans le traitement de carcinomes pulmonaires à petites cellules. Son bénéfice est inconstant et le plus souvent transitoire.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** carcinome neuroendocrine cutané, tumeur de Merkel, tumeur cutanée, épidémiologie, présentation clinique, histologie, étiologie, immunohistochimie, évolution, traitement.

## Introduction

Le carcinome neuroendocrine cutané primitif (CNECP) est une tumeur cutanée rare, initialement décrite par Toker en 1972 sous le nom de « carcinome trabéculaire de la peau », du fait de son aspect histologique <sup>[115]</sup>. L'origine cellulaire précise du CNECP est encore débattue, et ceci explique en grande partie les nombreux autres termes utilisés pour le désigner depuis sa description : apudome cutané <sup>[2, 21]</sup>, tumeur ou carcinome à cellules de Merkel <sup>[1, 13, 19, 20, 26, 28, 32]</sup>, merkelome <sup>[18]</sup>, carcinome à petites cellules de la peau <sup>[113]</sup>, carcinome cutané primitif indifférencié <sup>[104]</sup>, tumeur neuroépithéliale primitive cutanée <sup>[90]</sup> et carcinome endocrine de la peau <sup>[106]</sup>, pour ne citer que les principaux. La dénomination « carcinome neuroendocrine cutané » apparaît préférable, puisqu'elle est le reflet des caractéristiques ultrastructurales et immuno-histo-chimiques de la tumeur et ne préjuge pas de son origine.

Le diagnostic du CNECP a été facilité par l'apport de la microscopie électronique et surtout de l'immuno-histo-chimie. Ce cancer était initialement considéré comme faiblement agressif <sup>[21]</sup>, mais son pronostic s'est secondairement révélé redoutable, avec une propension nette aux récidives locales, locorégionales et aux métastases, ces dernières conduisant le plus souvent au décès du malade. La rareté du CNECP explique qu'aucune étude prospective comparant l'efficacité des divers protocoles thérapeutiques utilisés aux différents stades de la maladie n'ait encore pu être réalisée, et qu'il n'existe encore aucun consensus sur la conduite thérapeutique à adopter lors de la découverte de la tumeur primitive isolée.

## Données épidémiologiques

L'incidence annuelle du CNECP chez les Blancs, calculée à partir d'un registre regroupant les données d'environ 10 % de la population américaine entre 1986 et 1994, était de 0,35 cas/100 000 chez l'homme et de 0,15 cas/100 000 chez la femme <sup>[79]</sup>. De 1991 à 1996, l'incidence annuelle brute, obtenue à partir des données du registre du cancer du Haut-Rhin, variait entre 0,3 et 0,4 cas/100 000 chez l'homme et entre 0,2 et 0,3 cas/100 000 chez la femme. L'affection atteint principalement des sujets de plus de 65 ans, mais n'épargne aucune tranche d'âge, et des cas ont été décrits chez des enfants dont le plus jeune avait 7 ans <sup>[28, 51, 75, 78, 79, 96, 101, 108, 128]</sup>. Les malades sont presque tous blancs <sup>[12, 28, 58, 75, 79, 92, 128]</sup> et les cas rapportés chez les Noirs, les Asiatiques ou les Polynésiens sont exceptionnels <sup>[28, 54, 72, 79, 101, 106, 108, 110]</sup>.

## Clinique

Aucun signe clinique n'est spécifique du CNECP. Les malades consultent le plus souvent en parfait état général, pour un nodule cutané isolé ou une plaque de couleur érythémateuse, violacée ou pourpre, bien limité et mobile par rapport aux plans adjacents. Quelques cas de tumeur pédiculée ont été rapportés <sup>[71]</sup>. La surface est luisante, fréquemment télangiectasique, avec un épiderme parfois ulcéré, mais le plus souvent intact (fig 1, 2). La lésion est asymptomatique et mesure en moyenne 2 à 4 cm lors du diagnostic <sup>[2, 4, 10, 19, 83, 87, 89, 98, 101, 108, 128]</sup>.

Le siège est cervicocéphalique dans au moins 50 % des cas, et alors une fois sur cinq en zone périorbitaire ou palpébrale. Les autres sites sont, par ordre de fréquence décroissant : les membres inférieurs, les membres supérieurs et le tronc. Cette dernière localisation

Didier Couillet : Assistant des Hôpitaux.

Anne Caille <sup>†</sup> : Interne des Hôpitaux.

Jean-Claude Guillaume : Praticien hospitalier.

Service de dermatologie, hôpital Pasteur, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar cedex, France.





**1** Carcinome neuroendocrine de l'aile droite du nez chez une femme de 64 ans. Surface très télangectasique (collection de la clinique dermatologique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).



**2** Carcinome neuroendocrine de la joue gauche chez une femme de 82 ans (collection de la clinique de dermatologie de Strasbourg [Professeur Grosshans]).

représente moins de 10 % des cas [1, 2, 28, 79, 89, 92, 101, 108]. Les muqueuses génitales [11, 16, 17] ou buccopharyngées [94, 120] sont exceptionnellement atteintes. Quelques cas de localisations cutanées multiples ont été rapportés [21, 28, 51, 57, 94, 103]. Il peut arriver que le malade consulte pour une adénopathie spécifique, sans qu'une lésion primitive cutanée puisse être découverte [29, 73].

Les principaux diagnostics différentiels cliniques sont le mélanome achromique, les lymphomes, les métastases cutanées d'autres tumeurs, les tumeurs annexielles, les localisations cutanées de leucémie, les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, les kératoacanthomes, voire les chalazions [71].

Les anomalies biologiques sont rares, des cas d'élévation des taux sériques d'adrenocorticotrophique hormone (ACTH), de calcitonine, de bêta-human chorionic gonadotrophin (βhCG) ou d'énolase neuronale spécifique (ENS) ont été rapportés [35, 39, 55, 56, 116].

## Associations et hypothèses étiologiques

Au total, 30 à 40 % des malades atteints de CNECP ont eu ou ont, lors du diagnostic, une autre tumeur cutanée considérée comme photo-induite, telle que des kératoses actiniques, une maladie de Bowen, un carcinome épidermoïde, un carcinome basocellulaire ou un mélanome [5, 28, 49, 79, 98, 110]. Plusieurs cas d'associations, au sein de la même lésion, d'un carcinome neuroendocrine et d'une maladie de Bowen, ou d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde ont même été rapportés [5, 10, 14, 35, 59, 72, 94, 102, 112].

La survenue préférentielle du CNECP sur les régions photoexposées (85 % des cas), chez des sujets presque exclusivement blancs et ayant fréquemment d'autres tumeurs photo-induites, est en faveur du rôle des irradiations ultraviolettes dans l'apparition de ces tumeurs. D'autres facteurs doivent cependant exister puisque la lésion peut aussi apparaître sur des zones couvertes, voire des muqueuses. Quelques cas de CNECP ont été décrits sur des sites précédemment irradiés [10, 118].

La tumeur s'est parfois développée chez des malades ayant une dysplasie ectodermique congénitale [81, 122] ou une maladie de Cowden [45]. L'association à des cancers hématopoïétiques ne semble pas exceptionnelle : il s'agit principalement de leucémies

lymphoïdes chroniques, de lymphomes [12, 28, 41, 59, 60, 79, 89, 103, 113], et plus rarement d'autres types de leucémies [8]. Ces hémopathies pourraient favoriser le développement du CNECP par l'intermédiaire de l'immunodépression qu'elles provoquent. L'incidence du CNECP paraît d'ailleurs plus importante parmi les transplantés et les malades recevant un traitement immunosuppresseur [37, 79, 125]. Il semble en revanche que les cas décrits chez les sujets ayant des tumeurs solides telles que des cancers bronchiques, du pancréas, de la prostate ou du côlon, soient plus anecdotiques et liés à la moyenne d'âge élevée de la population atteinte préférentiellement par le CNECP [5, 28, 94, 103].

## Histologie

Macroscopiquement, le CNECP forme une tumeur non encapsulée, mais bien limitée, ferme et homogène.

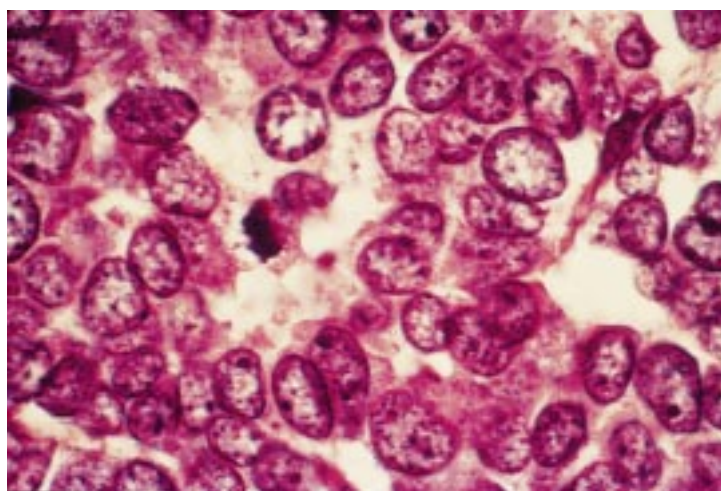
L'étude anatomopathologique permet d'observer une lésion située dans le derme, généralement réticulaire, ayant parfois une extension vers l'hypoderme, voire les structures musculaires, ainsi que dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il existe habituellement une zone de séparation avec l'épiderme (*Grenz zone*) ; quelques cas d'extension intraépidermique, pouvant prendre un aspect pagetoïde, ont cependant été signalés [64, 94]. L'envahissement des annexes pilosébacées est rare [106].

Les cellules tumorales sont rondes ou ovales, leur taille est relativement uniforme au sein d'une même lésion, avec un diamètre compris entre 12 et 25 μm. Le cytoplasme est plus ou moins abondant selon le type histologique et le noyau contient une chromatine le plus souvent dispersée en petits amas, mais d'aspect parfois plus dense [21, 88, 103, 123]. Les nucléoles sont absents ou discrets, typiquement situés à proximité de la membrane nucléaire [88, 104]. Les mitoses sont habituellement nombreuses, entre 3 et 15 par champ au plus fort grossissement [69, 105, 106]. Les images de nécrose et d'apoptose sont banales. Il existe souvent un infiltrat lymphocytaire dense périlésionnel et parfois intratumoral (fig 3) [6, 103, 106].

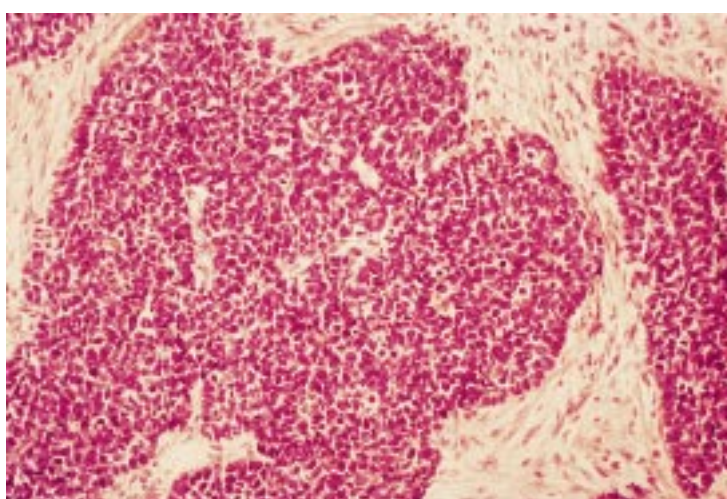
Gould et al ont individualisé trois types histologiques de CNECP : trabéculaire, à cellules intermédiaires et à petites cellules [38, 40].

### CNECP DE TYPE TRABÉCULAIRE

Il correspond à la tumeur décrite initialement par Toker en 1972 [115]. Il s'agit en réalité de la forme la moins fréquente [40], représentant moins de 25 % des cas. Les cellules s'organisent en travées séparées par un stroma fibreux. Ces cellules sont rondes ou polygonales, avec un cytoplasme généralement bien défini et abondant. Elles sont tassées les unes contre les autres, ce qui donne un aspect compact à la lésion. L'activité mitotique est modérée. Il peut exister, entre les



**3** Aspect histologique des cellules d'un carcinome neuroendocrine (× 100) (collection de la clinique dermatologique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).



4 Carcinome trabéculaire (× 16) (collection de la clinique dermatologique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).

travées, des cavités contenant une substance mucoïde se colorant au bleu alcian. La tumeur est en connexion étroite avec les structures annexielles, en particulier les follicules pileux (fig 4).

#### CNECP À CELLULES INTERMÉDIAIRES

C'était le type le plus fréquent dans la série de Gould et al [40] et dans celle de Bayrou et al [10]. Les cellules se disposent de façon moins compacte que dans le type trabéculaire, leur cytoplasme est aussi moins abondant et moins bien défini. L'activité mitotique est importante. L'aspect général peut être assez proche de celui d'un lymphome. En périphérie de la lésion, on observe régulièrement une organisation trabéculaire.

#### CNECP À PETITES CELLULES

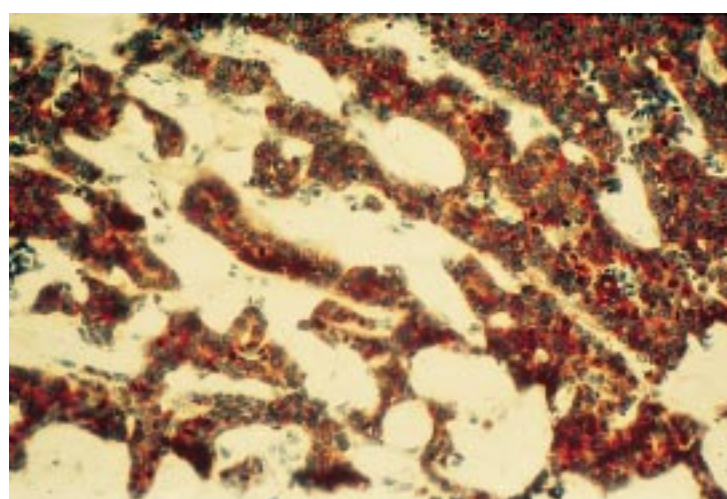
Dans la forme à petites cellules, il existe un infiltrat diffus, en « nappe », de petites cellules rondes ou fusiformes, au cytoplasme peu abondant, au noyau hyperchromatique, séparées par un stroma abondant. L'activité mitotique est très intense. Il existe de larges plages de nécrose. L'aspect est ici voisin de celui des carcinomes bronchiques à petites cellules, ou des carcinomes neuroendocrines d'autre origine. Ce type peut n'être observé que sur une partie de la lésion et s'associer à un type à cellules intermédiaires.

L'examen histologique standard pose régulièrement des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs à petites cellules faiblement différenciées. La confusion est en effet possible avec une métastase de carcinome bronchique à petites cellules, un lymphome, une leucémie, un mélanome achromique, un carcinome épidermoïde peu différencié, un carcinome annexiel primitif, une histiocytose X, une métastase de tumeur carcinoïde, de carcinome anaplasique, de neuroblastome, de sarcome d'Ewing ou de cancer médullaire de la thyroïde [36, 83, 88, 91, 92, 110]. Goepfert et al estimaient ainsi que le risque d'erreur était de 66 % lorsque la microscopie optique était utilisée seule pour le diagnostic de CNECP [36]. Aussi, il faut avoir recours à l'examen en microscopie électronique et/ou surtout à une étude immuno-histo-chimique, pour confirmer le diagnostic.

### Microscopie électronique

Elle a constitué un apport important dans le diagnostic du CNECP, mais le développement des immunomarquages en a réduit l'intérêt. Cet examen n'est donc plus demandé systématiquement en 2000, puisque la clinique, la microscopie optique, et l'immuno-histo-chimie suffisent le plus souvent à faire le diagnostic.

Deux éléments ultrastructuraux sont caractéristiques des cellules du CNECP. Il s'agit d'une part des filaments intermédiaires, et d'autre part des grains neurosécrétoires [33, 38, 46, 103, 105, 111, 123].



5 Marquage positif à l'énolase neurospécifique d'un carcinome neuroendocrine (collection de la clinique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).

Les filaments intermédiaires sont composés de cytokératines seules ou associées le plus souvent à des neurofilaments et forment des agrégats périnucléaires qui repoussent les autres structures en périphérie du cytoplasme. Leur diamètre est d'environ 10 nm. Ces filaments, à l'inverse des tonofilaments, ne se raccordent pas avec les systèmes de jonction de la cellule. Ils ne sont pas détruits par une fixation dans du formol [46]. Les filaments intermédiaires ne sont par ailleurs observés que dans les métastases de cancers bronchiques à petites cellules et de tumeurs carcinoïdes, avec une fréquence faible dans les deux cas et une disposition différente.

Les grains neurosécrétoires sont des structures arrondies de 80 à 200 nm de diamètre, prédominant en périphérie du cytoplasme. Ils sont denses aux électrons, avec un halo clair périphérique, et sont limités par une membrane. Leur nombre est d'autant plus important que la cellule est plus grande et mieux différenciée. La plus grande partie de ces grains disparaît si la lésion n'a pas été fixée dans le glutaraldéhyde [46]. Les granules neurosécrétoires des métastases de carcinomes à petites cellules du poumon sont plus petits et dispersés dans le cytoplasme.

### Immuno-histo-chimie

L'étude immuno-histo-chimique constitue une aide importante au diagnostic, notamment par l'expression conjointe et très rare dans d'autres proliférations tumorales de cytokératines et de neurofilaments qui constituent les filaments intermédiaires.

La presque-totalité des CNECP ont un marquage positif pour les cytokératines de bas poids moléculaire 8, 18, 19, et 20, alors que les cytokératines de poids moléculaires plus importants ne sont pas exprimées [15, 40, 52, 69, 78, 97, 99, 102]. Leur disposition périnucléaire, en motte, est très particulière au CNECP, même si elle peut parfois être observée dans les métastases des carcinomes bronchiques à petites cellules [9, 49]. La positivité du marquage pour la cytokératine 20 est à la fois sensible et assez spécifique du diagnostic de CNECP [15, 97].

Cette même disposition périnucléaire est observée pour les neurofilaments, dont le marquage est aussi fréquemment positif dans les cellules tumorales [24, 40, 52, 102, 119].

Parmi les marqueurs neuroendocriniens, l'ENS est celui qui est le plus régulièrement positif, donnant un marquage diffus de la cellule (fig 5) [25, 40, 43, 52, 65, 70]. La spécificité de l'ENS est cependant médiocre puisque des métastases telles que celles de cancers à petites cellules du poumon, de tumeurs carcinoïdes et de neuroblastomes ne peuvent être éliminées devant la seule positivité de ce marqueur [41, 65, 99]. Par ailleurs, la chromogranine A et la synaptophysine, protéines présentes dans les grains neurosécrétoires, donnent une réaction positive dans moins de 50 % des cas [9, 70].

Divers neuropeptides peuvent être exprimés par les tumeurs, quelquefois avec une fréquence faible, et finalement avec une valeur



médiocre pour le diagnostic : il s'agit principalement de la calcitonine, du polypeptide intestinal vasoactif, de l'ACTH, de la bombésine, de la somatostatine, de la substance P, de la gastrine, de la metenképhaline et de la leu-enképhaline [25, 70, 102, 106, 123].

L'antigène membranaire épithélial est un marqueur important de différenciation épithéliale. Il est souvent positif et donne un marquage diffus ou membranaire, mais il est présent dans d'autres tumeurs épithéliales [38].

L'absence de marquage avec la protéine S 100 est un argument important pour éliminer le diagnostic de mélanome, de même que l'absence de marquage avec l'antigène leucocytaire commun qui élimine le diagnostic de lymphome.

## Étude cytogénétique

Plusieurs anomalies chromosomiques ont été décrites sur les lignées de cellules de CNECP. Il s'agit le plus souvent d'altérations du chromosome 1 à type de délétion, de translocation ou de trisomie [109, 117]. Des cas de délétion du bras court du chromosome 3, de trisomie des chromosomes 6 ou 11, et de perte des chromosomes Y ou 13 ou 22, ont aussi été signalés [63, 66, 68, 117].

## Origine du carcinome neuroendocrine cutané primitif

La plupart des auteurs considèrent que le CNECP dérive des cellules de Merkel. Ces cellules sont situées, chez l'homme, dans les assises basales et suprabasales de l'épiderme, de l'épithélium des muqueuses, de celui des annexes, et parfois dans le derme où elles forment des complexes avec les fibres nerveuses. Leur nombre est plus important sur les lèvres, le palais, les paumes et les pulpes digitales [62]. Le rôle des cellules de Merkel est imprécis. Leurs rapports étroits avec les axones terminaux des neurones sensoriels cutanés, avec lesquels elles forment parfois de véritables synapses, incitent à penser que ces cellules jouent un rôle dans la perception tactile. Ce rôle pourrait être celui de mécanorécepteur qui transformerait le stimulus mécanique en signal électrique ou de cellule influençant le seuil d'excitabilité des terminaisons nerveuses [34, 92]. Il semble aussi que les cellules de Merkel soient impliquées dans le positionnement de ces terminaisons nerveuses [34].

L'origine de la cellule de Merkel fait encore l'objet de controverses. Néanmoins, l'hypothèse selon laquelle la cellule dérive d'une cellule souche épidermique capable de se différencier en cellules neuroendocrines ou en kératinocytes est actuellement privilégiée par rapport à celles en faisant une cellule dérivée de la crête neurale [34] ou une cellule du système *amin precursor uptake and decarboxylation* (APUD) [21].

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'origine merkelienne du carcinome neuroendocrine. Il s'agit d'abord de l'aspect très proche des cellules de Merkel normales et des cellules tumorales en microscopie optique et en microscopie électronique, cette dernière révélant des filaments intermédiaires et des grains neurosecrétoires également dans la cellule de Merkel [90, 105, 121]. Il s'agit ensuite et surtout des caractéristiques immuno-histo-chimiques, avec positivité commune à la fois pour des marqueurs témoignant d'une différenciation épithéliale et pour des marqueurs du système neuroendocrinien. En effet, la cellule de Merkel exprime les cytokératines 8, 18, 19 et 20, l'antigène de membrane épithéliale [40, 85], la NSE, les chromogranines et la synaptophysine [30, 42, 74, 86, 126], de même que certains neuropeptides exprimés par les cellules tumorales telles que la calcitonine, le peptide intestinal vasoactif et la metenképhaline [30, 34].

Cependant, plusieurs données expliquent qu'il n'y ait pas encore d'unanimité pour considérer que la cellule de Merkel soit à l'origine du CNECP. D'abord, les CNECP n'ont pas une répartition sur le tégument parallèle à celle des cellules de Merkel, puisqu'ils sont

plus fréquents sur la tête, le cou et les membres. Ensuite, le CNECP est le plus souvent de localisation dermique, avec une séparation nette de l'épiderme, alors que la cellule de Merkel est plutôt intraépithéliale. Enfin, il existe des différences immunophénotypiques entre les cellules tumorales et les cellules de Merkel. L'expression des neurofilaments est en effet rare dans ces dernières, à tel point qu'elle fût considérée comme inexistante jusqu'à très récemment ; de plus, la fluorescence obtenue est diffuse et non pas paranucléaire comme dans les cellules du CNECP [30, 82]. Par ailleurs, des neuropeptides tels que la somatostatine, l'ACTH, ou la substance P n'ont été identifiés que de façon très rare dans les cellules de Merkel humaines normales, alors qu'ils sont plus fréquemment exprimés par les cellules tumorales [30].

D'autres auteurs considèrent donc que le CNECP se développe à partir de cellules neuroendocrines situées dans le derme, différentes des cellules de Merkel épidermiques [52], ou à partir d'une cellule souche immature totipotente, qui acquerrait des caractéristiques neuroendocrines lors de sa transformation maligne [33, 88, 113]. Cette cellule souche pourrait être d'origine épidermique ou annexielle [33, 49, 112, 115]. Cette dernière théorie pourrait expliquer les cas de tumeurs où coexistent un CNECP et une tumeur épithéliale [5, 10, 35, 59, 72, 94, 103, 112].

Quelle que soit la nature précise de la cellule à partir de laquelle les CNECP se développent, il semble que sa transformation maligne soit favorisée par l'exposition solaire, les radiations ionisantes et, éventuellement, par des aberrations génétiques qui pourraient altérer le fonctionnement d'un gène suppresseur de tumeur [47].

## Évolution

Bien que quelques cas de régression spontanée aient été rapportés, y compris au stade de métastases [26, 58, 84], le CNECP doit être considéré comme une tumeur agressive qui comporte un taux important de récides locales, locorégionales et de métastases à distance. Plusieurs études ont montré que la diffusion se faisait le plus souvent par étapes, les malades souffrant d'une maladie disséminée ayant le plus souvent eu, dans un premier temps, une atteinte du premier relais ganglionnaire [12, 101, 108, 128].

Dans la revue de Shaw et Rumball [101], 78 des 208 malades (37,5 %) qui avaient une maladie localisée à l'admission étaient décédés au cours d'une durée de suivi moyenne des survivants de 28 mois. Morisson et al [80] ont trouvé une médiane de survie de 40 mois en l'absence d'atteinte ganglionnaire, tandis que les taux de survie à 5 ans des malades ayant une maladie localisée à l'admission étaient respectivement de 63 et 64 % dans les études de Yiengpruksawan et al et de Eftekhari et al [28, 128].

Le taux de récide locale est d'environ 35 % dans l'année suivant l'excision de la lésion primitive (fig 6). Dans un cas sur trois, la récide est multifocale [4, 83, 101]. Le délai moyen de survenue de ces récides locaux varie de 4,3 à 10,1 mois selon les séries, avec des extrêmes de 1 et 54 mois [51, 76, 87, 103]. Au total, 75 % des 71 malades qui avaient eu une récide locale et un suivi de 6 mois au moins dans la série de Hitchcock et al [51] ont développé des métastases ganglionnaires régionales et/ou systémiques. Parmi eux, 55 % sont décédés de leur maladie.

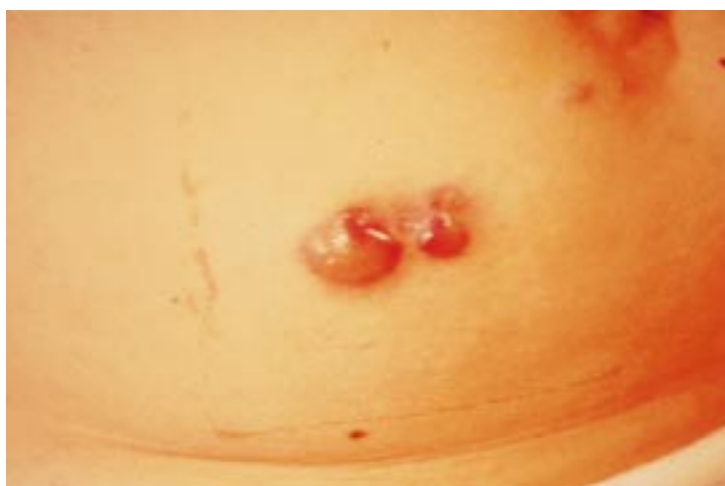
Des métastases ganglionnaires dans le premier relais apparaissent chez la moitié à deux tiers des malades [12, 28, 36, 51, 89, 91, 101, 102, 106, 123, 128]. Elles sont présentes lors du diagnostic dans 10 à 30 % des cas [10, 12, 28, 51, 89, 101], sinon elles surviennent en moyenne 7 à 13 mois après le traitement de la tumeur primitive [51, 89, 128]. Les taux de survie à 5 ans de ces malades étaient respectivement de 48 et 35 % dans les études de Yiengpruksawan et al et de Eftekhari et al [28, 128], quant à la médiane de survie, elle est de 13 à 34 mois [28, 80].

Les principaux sites de métastases, au-delà du premier relais ganglionnaire, sont les ganglions, le foie, les os, le cerveau, les poumons, la peau et le tube digestif, mais presque tous les organes peuvent être concernés (fig 7) [28, 32, 51, 89, 101, 106, 123, 128]. Cette évolution survient chez environ un malade sur trois [10, 28, 51, 83, 89], dans un délai





**6** Récidive locale multinodulaire d'un carcinome neuroendocrine chez une femme de 84 ans (collection de la clinique dermatologique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).



**7** Métastases cutanées d'un carcinome neuroendocrine (collection de la clinique dermatologique de Strasbourg [Professeur Grosshans]).

moyen de 8 à 18 mois [51, 89] et entraîne le décès d'au moins 70 % des sujets dont le suivi est supérieur ou égal à 24 mois. Le délai moyen entre le diagnostic de maladie disséminée et le décès est proche de 6 mois [12, 51, 128]. La médiane de survie à ce stade est de 5 à 25 mois [28, 128].

Sur les 80 malades de Meeuwissen et al [75], 29 % seulement étaient encore vivants sans avoir eu de rechute 36 mois après le diagnostic. Hitchcock et al [51] ont trouvé des taux de survie globale de 88 % à 1 an, 72 % à 2 ans et de 55 % à 3 ans. Certains auteurs ont cependant rapporté des chiffres un peu plus optimistes de 68 % de survie à 3 ans [75] et 64 % de survie à 5 ans [128], mais sur des échantillons plus faibles, respectivement de 80 et 70 malades. Environ un malade sur trois décède de sa maladie [28, 83, 128].

## Facteurs pronostiques

De nombreux auteurs ont tenté d'individualiser l'existence de facteurs pronostiques dans l'évolution des CNECP. En dehors de l'influence du sexe et du type histologique, les résultats de ces études sont relativement discordants [12, 51, 75, 89, 101, 108, 128].

Une classification de la lésion dans le groupe des CNECP à petites cellules, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou un index mitotique supérieur à dix mitoses par champ au fort grossissement sont des facteurs histologiques de mauvais pronostic [10, 36, 51, 106, 112].

Il ressort clairement que le pronostic de la maladie en termes de survie est meilleur chez la femme que chez l'homme [51, 75, 89, 101, 108]. Hitchcock et al [51] ont trouvé que le taux de survie à 3 ans était de 67,6 % chez les femmes et de 35,6 % chez les hommes.

L'âge ne semble pas influencer l'évolution de la maladie [51, 75, 108]. Seules, deux analyses univariées, sur de petits effectifs, ont fait ressortir cette variable, mais avec des résultats inverses [12, 108]. Il en est de même du site initial de la lésion [12, 75, 89, 108].

Si la découverte de métastase(s) systémique(s) est toujours associée à un pronostic mauvais, cela est moins net pour les récurrences locales et/ou locorégionales qui, pour Pitale et al [89] notamment, ne semblent pas diminuer la survie. Une récurrence ganglionnaire au premier relais apparaît cependant de mauvais pronostic dans plusieurs séries [75, 80, 101, 108, 128].

La taille de la lésion lors du diagnostic et sa durée d'évolution avant traitement n'influent sur le pronostic ni pour Pitale et al, ni pour Smith et al [89, 108], tandis que d'autres études ont trouvé qu'une taille du CNECP supérieure à 2 cm était associée à une évolution plus sombre [103, 106].

## Bilan et suivi

En dehors d'un examen clinique détaillé et de l'exploitation de tout signe d'appel à la recherche d'une extension locorégionale ou systémique, les examens complémentaires se limitent à une radiographie du thorax. Ce cliché a surtout pour but d'éliminer la présence d'un carcinome pulmonaire à petites cellules. Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt de réaliser d'autres explorations à titre systémique dans le bilan initial.

Eftekhari et al [28] ont suggéré récemment de réaliser une échographie du premier relais ganglionnaire chez tous les malades et de compléter cet examen par un bilan tomodensitométrique (TDM) ou par résonance magnétique thoraco-abdomino-pelvienne si des adénopathies étaient découvertes. La scintigraphie à l'octréotide couplée à l'iode 123 ou à l'indium 110, aurait une sensibilité au moins équivalente à la TDM dans le dépistage des métastases du CNECP [61]. Mais il reste à prouver que la découverte par ces techniques de lésions secondaires encore cliniquement muettes s'accompagne d'une amélioration du pronostic pour le malade.

Il n'y a pas non plus de recommandation officielle pour le suivi des malades considérés en rémission complète, après le traitement d'une lésion primitive. Certains auteurs préconisent un examen clinique complet tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 2 à 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois [44, 76, 83, 92].

Pour les malades ayant une maladie disséminée, l'évaluation de la réponse au traitement peut se faire suivant les cas par l'examen clinique, la TDM et/ou la scintigraphie à l'octréotide marqué. Le taux sérique d'ENS pourrait parfois être utile pour évaluer l'évolution de la masse tumorale globale, ou pour surveiller la persistance d'une rémission complète, mais l'intérêt de ce dosage en pratique courante reste à préciser [35, 116].

## Traitement

L'attitude thérapeutique dépend du stade de la maladie mais aussi, dans bien des situations, de l'expérience de chacun. En effet, la rareté de la tumeur n'a pas permis jusqu'à présent de conduire d'étude comparant les résultats des différentes modalités thérapeutiques.

### MALADIE LOCALISÉE AU SITE INITIAL

Le mauvais pronostic du CNECP, et les difficultés actuelles pour contrôler une maladie ayant dépassé le stade localisé, justifient une conduite agressive au stade initial de l'affection.

Il existe une certaine unanimité pour considérer que le traitement de choix de la lésion primitive est chirurgical et que chaque fois que

cela est possible, la marge d'exérèse de tissu sain doit être d'environ 3 cm [36, 51, 76, 91, 101, 103, 106, 128]. Yiengprunksawan et al [128] ont comparé les taux de récurrence locale chez 27 malades ayant eu une marge d'exérèse inférieure ou égale à 3 cm et chez 11 malades avec une marge plus importante. Ces taux étaient respectivement de 15 % et 0 % ( $p = 0,16$ ). Cette différence, bien que non significative, a conduit les auteurs à recommander une marge d'exérèse d'au moins 3 cm, attitude qui nous paraît aussi justifiée en l'absence d'essais contrôlés plus larges.

Des auteurs ont proposé d'utiliser la technique de Mohs, en particulier dans les régions où il est difficilement envisageable d'effectuer une exérèse avec la marge souhaitable, comme sur le visage [76, 95].

Le CNECP est une tumeur radiosensible et, la lésion étant excisée, la plupart des équipes réalisent une radiothérapie sur la cicatrice d'exérèse, ainsi que sa périphérie, afin de réduire le risque de récurrence locorégionale et ainsi d'augmenter la survie [3, 8, 10, 19, 67, 72, 75, 80, 83, 87, 101, 106, 108, 110, 124]. Cette attitude est d'autant moins discutée que la marge d'exérèse est réduite ou que l'examen anatomopathologique révèle l'existence d'une extension lymphatique ou vasculaire [36, 51, 114]. La dose préconisée est de 50 à 70 Gy à administrer en 20 à 25 fractions, sur 4 à 5 semaines [12, 19, 75, 80, 87, 108, 124].

La radiothérapie est utilisée seule lorsque l'exérèse chirurgicale n'est pas possible, en raison de la taille et/ou du siège de la tumeur ou du fait de l'état du malade. Elle peut permettre d'obtenir une rémission complète prolongée [3, 12, 36, 48, 87, 124]. Les données ne sont pas suffisantes pour proposer de réduire systématiquement les marges d'exérèse et conseiller, par exemple, de n'effectuer qu'une exérèse au ras de la lésion, chez les malades bénéficiant d'une radiothérapie adjuvante.

L'intérêt d'un traitement prophylactique sur les ganglions régionaux est plus discuté. Plusieurs auteurs préconisent d'irradier, en plus du lit tumoral, le premier relais ganglionnaire et le trajet lymphatique entre la cicatrice d'exérèse et ce premier relais [3, 8, 10, 19, 67, 72, 75, 80, 83, 87, 101, 106, 108, 110, 124]. La dose préconisée est aussi de 50 à 70 Gy. Cette attitude méritait d'être évaluée par une étude prospective comme celle menée par M Delaunay (hôpital Pellegrin, Bordeaux), actuellement en cours de réalisation en France.

Le curage ganglionnaire du premier relais n'est le plus souvent réalisé que si des adénopathies sont palpées. Silva et al [106] recommandaient cependant un curage systématique si la tumeur avait un diamètre supérieur à 2 cm, si l'examen histologique permettait d'observer plus de dix mitoses par champ au plus fort grossissement, ou s'il s'agissait d'un CNECP à petites cellules. Hitchcock et al [51] préconisaient, quant à eux, ce curage systématique si un envahissement vasculaire était constaté, ou si la lésion siégeait sur la tête ou le cou, allant jusqu'à recommander un curage cervical bilatéral radical en cas de siège médian. Shaw et Rumball [101] jugeaient ce curage souhaitable chez les hommes, les sujets jeunes, et en cas de localisation sur la tête et le cou. Plus récemment, des auteurs ont suggéré de repérer le ganglion sentinelle, de le biopsier, et de procéder à un curage complet si l'examen histologique révélait son envahissement [50, 77]. Il reste à prouver que le traitement de métastases infracliniques s'accompagne d'une amélioration du pronostic.

À titre anecdotique, on peut signaler l'obtention d'une rémission complète avec des injections intralésionnelles de *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) par Ito et al [53]. Une dose totale de 1,5 million d'unités avait été administrée en 12 jours. Les auteurs disposaient d'un recul de 1 an sans récurrence.

## RÉCIDIVE LOCALE OU LOCORÉGIONALE

Au stade de récurrence locale et/ou dans le premier relais ganglionnaire, les meilleures chances de survie sont obtenues par un traitement associant l'exérèse chirurgicale de la tumeur et le curage ganglionnaire, si les ganglions sont atteints, suivi d'une radiothérapie sur la zone de récurrence, et sur l'aire de drainage lymphatique. Les rechutes après cette association sont moins fréquentes que lorsque la chirurgie ou la radiothérapie sont utilisées seules [3, 12, 19, 51, 75, 76, 80, 87, 101].

Certains auteurs ont obtenu de bons résultats en administrant dès ce stade, de façon isolée ou en association à la radiothérapie et/ou à la chirurgie, un des protocoles de chimiothérapie utilisé habituellement lorsque la maladie est disséminée [9, 31, 32, 93, 127]. Il n'est pas possible, devant le faible effectif des malades traités de la sorte, de préciser la place de la chimiothérapie à ce stade de la maladie, et surtout de déterminer le bénéfice supplémentaire qu'elle apporte à l'association radiochirurgicale.

Durand et al [27] ont signalé la régression complète d'une récurrence locale traitée par l'interféron  $\alpha$  2b en intralésionnel. Il n'y a pas eu de récurrence avec 1 an de recul.

## MALADIE DISSÉMINÉE

Au stade de métastase(s) au-delà du premier relais ganglionnaire, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie. La chirurgie et/ou la radiothérapie peuvent lui être associées dans certains cas [12, 13, 87, 100, 101, 127].

Les drogues les plus utilisées sont celles employées dans le traitement du carcinome pulmonaire à petites cellules. Les protocoles donnant les meilleurs résultats associent : soit doxorubicine (ou adriamycine), cyclophosphamide et vincristine ou prednisone ou dacarbazine ou étoposide (VP 16), soit étoposide et cisplatine, soit vincristine et cisplatine, soit streptozotocine et 5-fluoro-uracile [6, 12, 20, 32, 51, 59, 93, 100, 124, 127]. Il convient d'associer un traitement préventif du syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les malades ayant une maladie très étendue [23]. Ces traitements permettent régulièrement d'obtenir une réponse partielle ou complète. Dans leur revue de la littérature, Sharma et al [100] trouvaient un taux de 38 % de réponses complètes et de 31 % de réponses partielles avec les protocoles à base de doxorubicine et de cyclophosphamide, avec les protocoles à base de cisplatine, ces taux étaient respectivement de 44 % et 11 %. Mais ces réponses sont de courte durée dans la majorité des cas, la maladie redevenant évolutive en moyenne en 3,5 à 12 mois [20, 93].

Les tentatives d'injections intramusculaires d'interféron  $\alpha$  2a ou sous-cutanées d'octréotide n'ont pas donné de résultat satisfaisant à ce stade disséminé de la maladie [7, 13, 22].

## Conclusion

*Le CNECP est une tumeur rare, d'individualisation récente et dont le pronostic est redoutable. Les études dont nous disposons actuellement sont rétrospectives et comprennent des effectifs le plus souvent faibles. La mise en place de protocoles thérapeutiques prospectifs multicentriques, destinés à définir les meilleurs choix à chaque stade de la maladie, devrait également permettre d'obtenir des données plus fiables sur les taux de récurrence et de survie, ainsi que sur la valeur réelle des différents facteurs pronostiques proposés jusqu'à présent.*



## Références

- [1] Arnaud B, Zaghloul K, Dupeyron G, Malrieu C. Tumeurs palpébrales à cellules de Merkel. À propos de 3 cas. *Bull Soc Fr Ophthalmol* 1989 ; 89 : 979-984
- [2] Arnulf C, Ettore F, Barety M, Abbes M, Duplay H. Les apudomes cutanés. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Arch Anat Cytol Pathol* 1982 ; 30 : 284-288
- [3] Ashby MA, Jones DH, Tasker AD, Blackshaw AJ. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: a radioresponsive tumour. *Clin Radiol* 1989 ; 40 : 85-87
- [4] Atlan D, Chevalier B. Carcinomes neuroendocrines cutanés primitifs ou carcinomes à cellules de Merkel. Revue de la littérature. *Bull Cancer* 1992 ; 79 : 659-666
- [5] Avesti C, Grossin M, Toublanc M, Benrejeb N, Bourgeois-Drion C, Delacretaz J et al. Association d'un carcinome neuroendocrine cutané et d'une maladie de Bowen. *Ann Pathol* 1990 ; 10 : 86-98
- [6] Bajetta E, Di-Bartolomeo M, Zilembo N, Bochicchio AM. Medical treatment of neuroendocrine tumors. *Tumori* 1993 ; 79 : 380-388
- [7] Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, DiLeo A, Pilotti S, Bochicchio AM et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant Interferon alpha 2a. *Cancer* 1993 ; 72 : 3099-3105
- [8] Bassereau G, Manceau A, Soïn C, Maitre F, Breteau N. Carcinome neuroendocrine cutané primitif (tumeur de Merkel). Actualités cliniques et thérapeutiques : à propos de 4 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995 ; 112 : 123-128
- [9] Battifora H, Silva EG. The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 1040-1046
- [10] Bayrou O, Avril MF, Charpentier P, Caillou B, Guillaume JC, Prade M. Primary neuroendocrine carcinoma of the skin: clinicopathologic study of 18 cases. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 198-207
- [11] Bottles K, Lacey CG, Goldberg J, Lanner-Cusin K, Hom J, Miller TR. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 (suppl) : 61S-65S
- [12] Boyle F, Pendlebury S, Bell D. Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 315-323
- [13] Brousse C, Baumelou E, Moisson P, Epardeau B, Mignot L. Carcinome à cellules de Merkel : tumeur neuroendocrine cutanée primitive. *Rev Méd Interne* 1996 ; 17 : 1025-1028
- [14] Cerroni L, Kerl H. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma in association with squamous- and basal-cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 610-613
- [15] Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 226-234
- [16] Chen KT. Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994 ; 73 : 2186-2191
- [17] Copeland LJ, Cleary K, Sneige N, Edwards CL. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva. A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1985 ; 22 : 367-378
- [18] Costagliola M, Rouge D, Grolleau JL, Kertesz P, Chavoïn JP. Carcinome de la peau à cellules de Merkel (merkelome). *Ann Chir Plast Esthét* 1994 ; 39 : 750-755
- [19] Cotlar AM, Gates JO, Gibbs FA. Merkel cell carcinoma: combined surgery and radiation therapy. *Am Surg* 1986 ; 52 : 159-164
- [20] Crown J, Lipzstein R, Cohen S, Goldsmith M, Wisch N, Paciuci PA et al. Chemotherapy of metastatic Merkel cell cancer. *Cancer Invest* 1991 ; 9 : 129-132
- [21] De Wolf-Peters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. A cutaneous apudoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer* 1980 ; 46 : 1810-1816
- [22] Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1996 ; 77 : 402-408
- [23] Dirix LY, Prove A, Becquart D, Wouters E, Vermeulen P, Van Oosterom A. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1991 ; 67 : 2207-2210
- [24] Dreno B, Mousset S, Stadler JF, Bureau B, Litouse P, Barrière H. A study of intermediate filaments (cytokeratin, vimentin, neurofilament) in two cases of Merkel cell tumor. *J Cutan Pathol* 1985 ; 12 : 37-45
- [25] Drijkoningen M, De Wolf-Peters C, Van Limbergen E, Desmet V. Merkel cell tumor of the skin. An immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1986 ; 17 : 301-307
- [26] Duncan WC, Tschén JA. Spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 653-654
- [27] Durand JM, Weiller C, Richard MA, Portal I, Mongin M. Treatment of Merkel cell tumour with interferon alpha 2b. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 509
- [28] Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol* 1996 ; 69 : 226-233
- [29] Eusebi V, Capella C, Cossu A, Rosai J. Neuroendocrine carcinoma within lymph nodes in the absence of primary tumor, with special reference to Merkel cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 658-666
- [30] Fantini F, Johansson O. Neurochemical markers in human cutaneous Merkel cells. An immunohistochemical investigation. *Exp Dermatol* 1995 ; 4 : 365-371
- [31] Fenig E, Lurie H, Klein B, Sulkes A. The treatment of advanced Merkel cell carcinoma. A multimodality chemotherapy and radiation therapy treatment approach. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ; 19 : 860-864
- [32] Feun LG, Savaraj N, Legha SS, Silva EG, Benjamin RS, Burgess MA. Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. Review of the MD Anderson Hospital's Experience. *Cancer* 1988 ; 62 : 683-685
- [33] Frigerio B, Capella C, Eusebi V, Tenti P, Azzopardi JG. Merkel cell carcinoma of the skin: the structure and origin of normal Merkel cells. *Histopathology* 1983 ; 7 : 229-249
- [34] Gaudillière A, Misery L. La cellule de Merkel. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 909-917
- [35] Giannone L, Johnson DH, Grosh W, Davis BW, Marangos PJ, Greco FA. Serum neuron specific enolase in metastatic Merkel cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 1985 ; 13 : 357-362
- [36] Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984 ; 110 : 707-712
- [37] Gooptu C, Woollons A, Ross J, Price M, Wojnarowska F, Morris PJ et al. Merkel cell carcinoma arising after immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 637-641
- [38] Gould VE, Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV. Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1980 ; 1 : 499-509
- [39] Gould VE, Memoli VA, Dardi LE, Sobel HJ, Somers SC, Johannessen JV. Neuroendocrine carcinomas with multiple immunoreactive peptides and melanin production. *Ultrastruct Pathol* 1981 ; 2 : 199-217
- [40] Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Biology of disease: neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1985 ; 52 : 334-353
- [41] Green WR, Linnoila RI, Triche TJ. Neuroendocrine carcinoma of skin with simultaneous cytokeratin expression. *Ultrastruct Pathol* 1984 ; 6 : 141-152
- [42] Gu J, Polak JM, Tapia FJ, Marangos PJ, Pearse AG. Neuron-specific enolase in the Merkel cells of mammalian skin. The use of specific antibody as a simple and reliable histologic marker. *Am J Pathol* 1981 ; 104 : 63-68
- [43] Gu J, Polak JM, Van Noorden S, Pearse AG, Marangos PJ, Azzopardi JG. Immunostaining for neuron-specific enolase as a diagnostic tool for Merkel tumors. *Cancer* 1983 ; 52 : 1039-1043
- [44] Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 669-683
- [45] Haibach H, Burno TW, Carlson HE, Burman KD, Deftos LJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Am J Clin Pathol* 1992 ; 97 : 705-712
- [46] Haneke E. Electron microscopy of Merkel cell carcinoma from formalin fixed tissue. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 487-492
- [47] Harnett PR, Kearsley JH, Hayward NL, Dracopoli NC, Kefford RF. Loss of allelic heterozygosity on distal chromosome 1 in Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1994 ; 54 : 109-113
- [48] Hasle H. Merkel cell carcinoma: the role of primary treatment with radiotherapy. *Clin Oncol* 1991 ; 3 : 114-6.
- [49] Heenan PJ, Cole JM, Spagnolo DV. Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma (Merkel cell tumor). An adnexal epithelial neoplasm. *Am J Dermatopathol* 1990 ; 12 : 7-16
- [50] Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 1999 ; 86 : 518-521
- [51] Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, Franzini D, Harris B, Copeland EM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: its natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988 ; 207 : 201-207
- [52] Hoeffler H, Rauch H, Kerl H, Denk H. New immunohistochemical observations with diagnostic significance in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1984 ; 6 : 525-530
- [53] Ito Y, Kawamura K, Miura T, Ueda K, Onodera H, Takahashi H et al. Merkel cell carcinoma. A successful treatment with tumor necrosis factor. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1093-1095
- [54] Iwafuchi M, Watanabe H, Ishira N, Takahashi Y, Yoshimura M. A neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma with coexisting intra-epidermal squamous cell carcinoma of the skin. Its growth accelerated by an extrinsic factor. *Acta Pathol Jpn* 1986 ; 36 : 1099-1108
- [55] Iwasaki H, Mitsui T, Kikuchi M, Imai T, Fukushima K. Neuroendocrine carcinoma (trabecular carcinoma) of the skin with ectopic ACTH production. *Cancer* 1981 ; 48 : 753-756
- [56] Johannessen JV, Gould VE. Neuroendocrine skin carcinoma associated with calcitonin production: a Merkel cell carcinoma? *Hum Pathol* 1980 ; 11 : 586-589
- [57] Katzenkamp D, Watzig V. Multiple neuroendocrine carcinoma (so called Merkel cell tumors of the skin). *Virchows Arch* 1984 ; 404 : 403-411
- [58] Kayashima K, Ono T, Johno M, Kojo Y, Yamashita N, Matsunaga W. Spontaneous regression in Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 550-553
- [59] Kroll MH, Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin: further clinicopathologic and morphology study. *Arch Pathol Lab Med* 1982 ; 106 : 404-408
- [60] Kuhadja FP, Olsen JL, Mann RB. Merkel cell (small cell) carcinoma of the skin: immunohistochemical and ultrastructural demonstration of distinctive perinuclear cytoplasmic aggregates and a possible association with B cell neoplasms. *Histochem J* 1986 ; 18 : 239-244
- [61] Kwekkeboom DJ, Hoff AM, Lamberts SW, Oei HY, Krenning EP. Somatostatin analogue scintigraphy. A simple and sensitive method for the in vivo visualisation of Merkel cell tumors and their metastases. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 818-821
- [62] Lacour JP, Dubois D, Pisani A, Ortonne JP. Anatomical mapping of Merkel cells in normal human adult epidermis. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 535-542
- [63] Larsimont D, Verhest A. Chromosome 6 trisomy as sole anomaly in a primary Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch* 1996 ; 428 : 305-309
- [64] Leboit PE, Crutcher WA, Shapiro PE. Pagetoid intraepidermal spread in Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 584-592
- [65] Leff E, Brooks J, Trojanowski J. Expression of neurofilament and neuron specific enolase in small cell tumors of skin using immunohistochemistry. *Cancer* 1985 ; 56 : 625-631
- [66] Leonard JH, Leonard P, Kearsley JH. Chromosomes 1, 11, 13 are frequently involved in karyotypic abnormalities in metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1993 ; 67 : 65-70
- [67] Leonard JH, Ramsay JR, Kearsley JH, Birrell GW. Radiation sensitivity of Merkel cell carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 1401-1407



- [68] Leonard JH, Williams G, Walters MK, Nancarrow DJ, Rabbits PH. Deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in Merkel cell carcinoma. *Genes Chromosom Cancer* 1996 ; 15 : 102-107
- [69] Leong AS, Milios J. Cytokeratin distribution in Merkel cell tumour of the skin. *Hum Pathol* 1987 ; 18 : 308-309
- [70] Leong AS, Phillips GE, Pieterse AS, Milios J. Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma): a histological, immunohistochemical and ultrastructure of 13 cases. *Pathology* 1986 ; 18 : 393-399
- [71] Mamalis N, Medlock RD, Holds JB, Anderson RL, Crandall AS. Merkel cell tumor of the eyelid: a review and report of an unusual case. *Ophthalmic Surg* 1989 ; 20 : 410-414
- [72] Marks ME, Kim RY, Salter MM. Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990 ; 65 : 60-64
- [73] Martin S, Davril A, Chevelle C, Mazet J, Truchetet F, Cuny JF. Carcinome neuro-endocrine ganglionnaire en l'absence de tumeur primitive. Deux observations. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 555
- [74] Masuda T, Ikeda S, Tajima K, Kawamura T. Neuron specific enolase: a specific marker for Merkel cells in human epidermis. *J Dermatol* 1986 ; 13 : 67-69
- [75] Meeuwissen JA, Bourne RG, Hearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 325-331
- [76] Meland NB, Jackson IT. Merkel cell tumor: diagnosis, prognosis, and management. *Plast Reconstr Surg* 1986 ; 77 : 632-638
- [77] Messina LJ, Reingten DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Fenske NA et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 389-395
- [78] Micalli G, Ferraù F, Innocenzi D. Primary Merkel cell tumor: a clinical analysis of eight cases. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 345-349
- [79] Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer epidemiol Biomark Prev* 1999 ; 8 : 153-158
- [80] Morisson WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 583-591
- [81] Moya CE, Guarda LA, Dyer GA, Silva EG, Shah S. Neuroendocrine carcinoma of the skin in a young adult. *Am J Clin Pathol* 1982 ; 78 : 783-785
- [82] Narisawa Y, Hashimoto K, Kohda H. Immunohistochemical demonstration of neurofilament proteins in Merkel cells. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 441-443
- [83] O'Connor WJ, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 262-267
- [84] O'Rourke MG, Bell JR. Merkel cell tumor with spontaneous regression. *J Dermatol Surg Oncol* 1986 ; 12 : 994-1000
- [85] Ortonne JP, Darmon M. Merkel cells express desmosomal proteins and cytokeratins. *Acta Derm Venereol* 1985 ; 65 : 161-164
- [86] Ortonne JP, Petchot-Bacque JP, Verrando P, Pisani A, Pautrat G, Bernerd F. Normal Merkel cell express a synaptophysin-like immunoreactivity. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 1-10
- [87] Pacella J, Ashby M, Ainslie J, Minty C. The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): experience at the Peter Mac Callum Cancer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 1077-1084
- [88] Pilotti S, Rilke F, Lombardi L. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 1982 ; 6 : 243-254
- [89] Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992 ; 102 : 244-249
- [90] Pollack SV, Goslen JB. Small cell neuroepithelial tumor of the skin: a Merkel cell neoplasm? *J Dermatol Surg Oncol* 1982 ; 8 : 116-122
- [91] Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, Shiu MH, Chang EWK. Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin: treatment of primary, recurrent and metastatic disease. *Cancer* 1986 ; 57 : 178-182
- [92] Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 143-156
- [93] Redmond J, Perry J, Sowray P, Vulkela SJ, Dawson N. Chemotherapy of disseminated Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 305-307
- [94] Rocamora A, Badia N, Vives R, Carillo R, Ulloa J, Ledo A. Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 1163-1168
- [95] Roenigk RK, Goltz RW. Merkel cell carcinoma: a problem with microscopically controlled surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1986 ; 12 : 332-336
- [96] Schmid C, Beham A, Feichtingen I, Auboeck L, Dietze O. Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology* 1992 ; 20 : 437-439
- [97] Scott MP, Helm KF. Cytokeratin 20: a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 16-20
- [98] Shack RB, Barton RM, DeLozier J, Rees RS, Lynch JB. Is aggressive surgical management justified in the treatment of Merkel cell carcinoma? *Plast Reconstr Surg* 1994 ; 94 : 970-975
- [99] Shah IA, Netto D, Schlageter MO, Muth C, Fox I, Manne RK. Neurofilament immunoreactivity in Merkel cell tumors: a differentiating feature from oat-cell carcinoma. *Mod Pathol* 1993 ; 6 : 3-9
- [100] Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 166-169
- [101] Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 138-142
- [102] Sibley RK, Dahl D. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. An immunocytochemical study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 109-116
- [103] Sibley RK, Dehner LP, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. A clinicopathological and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 95-108
- [104] Sidhu GS. What's in a name? Should it be Merkel cell neoplasm or trabecular carcinoma? *Am J Dermatopathol* 1982 ; 4 : 509-511
- [105] Sidhu GS, Feiner H, Flotte RJ, Mullins TJ, Schaeffler K, Schultenover SJ. Merkel cell neoplasm: histology, electron microscopy, biology and histogenesis. *Am J Dermatopathol* 1980 ; 2 : 101-119
- [106] Silva EG, Mackay B, Goepfert H, Burgess MA, Fields RS. Endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Pathol Annu* 1984 ; 19 : 1-30
- [107] Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, Mc Carthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 734-739
- [108] Smith DE, Bielamowicz S, Kagan AR, Anderson PJ, Peddada AV. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. A report of 35 cases. *Am J Clin Oncol* 1995 ; 18 : 199-203
- [109] Sozzi G, Bertoglia M, Pilotti S, Rilke F, Pierotti S, Della Porta G. Cytogenetic studies in primary and metastatic neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1988 ; 30 : 151-158
- [110] Takes RP, Balm AJ, Loftus BM, Baris G, Hilgers FJ, Gregor RT. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 1994 ; 19 : 222-229
- [111] Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer* 1978 ; 42 : 2311-2321
- [112] Tang CK, Toker C, Nedwich A, Zaman AN. Unusual cutaneous carcinoma with features of small cell (oat cell like) and squamous cell carcinomas. A variant of Merkel cell neoplasm. *Am J Dermatopathol* 1982 ; 4 : 537-548
- [113] Taxy JB, Ettinger DS, Wharam MD. Primary small cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1980 ; 46 : 2308-2311
- [114] Tennvall J, Biörklund A, Johansson L, Akerman M. Merkel cell carcinoma: management of primary, recurrent and metastatic disease. A clinicopathological study of 17 patients. *Eur J Surg Oncol* 1989 ; 15 : 1-9
- [115] Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972 ; 105 : 107-110
- [116] Toma A, Spatz A, Comoy E, Margulis A, Lartigau E, Schlumberger M et al. L'énolase neuronale spécifique sérique dans les tumeurs de Merkel métastatiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 (suppl) : S147-S148
- [117] Tope WD, Sangüeza OP. Merkel cell carcinoma. Histopathology, immunochemistry and cytogenetic analysis. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 648-652
- [118] Tuneu A, Pujol R, Moreno A, Barnadas MA, De Moragas JM. Postirradiation Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 505-507
- [119] Van Muijen GN, Ruiter DJ, Warnaar SO. Intermediate filaments in Merkel cell tumors. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 590-595
- [120] Vigneswaran N, Muller S, Lense E, Stacey B, Hewan-Lowe K, Weathers DR. Merkel cell carcinoma of the labial mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study with a review of the literature on oral Merkel cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992 ; 74 : 193-200
- [121] Warner T, Uno H, Reza Hafez G, Burgess J, Bolles C, Lloyd RV et al. Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunochemistry and review of the literature. *Cancer* 1983 ; 52 : 238-245
- [122] Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW, Jackson IT. Multifocal Merkel's cell tumor associated with a cutaneous dysplasia syndrome. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 409-414
- [123] Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW, Thomas JR, Sanchez NP, Schroeter AL. Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors): a clinical, histologic, and ultrastructure study of 13 cases. *Am J Clin Pathol* 1983 ; 79 : 6-13
- [124] Wilder RB, Harari PM, Graham AR, Schimm DS, Cassady R. Merkel cell carcinoma. Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. *Cancer* 1991 ; 68 : 1004-1008
- [125] Williams RH, Morgan MB, Mathieson IM, Rabb H. Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient: increased incidence? *Transplantation* 1998 ; 27 : 1396-1397
- [126] Wilson BS, Lloyd RV. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1984 ; 115 : 458-468
- [127] Wynne CJ, Kearsley JH. Merkel cell tumor: a chemosensitive skin cancer. *Cancer* 1988 ; 62 : 28-31
- [128] Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma: prognosis and management. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 1514-1519

# Carcinomes annexiels

B Cribier

**Résumé.** – Les carcinomes annexiels sont des tumeurs malignes cutanées rares dérivant des glandes sudorales eccrines et apocrines, des follicules et des glandes sébacées. Ils touchent surtout les sujets âgés. Tous peuvent être envahissants localement et entraîner une dissémination métastatique locorégionale ou générale. Leur aspect clinique n'est souvent pas spécifique et seul l'examen histopathologique permet leur identification. Les plus caractéristiques sont les porocarcinomes eccrines, dont il existe une forme épidermotrope de mauvais pronostic et une forme trabéculaire qui ressemble beaucoup au porome bénin. Le carcinome sébacé est une tumeur qui peut se développer tardivement sur un hamartome sébacé ou être primitive, principalement aux paupières. Le carcinome microkystique survient chez des sujets plus jeunes, sous forme d'une tumeur dure, d'aspect sclérodermiforme. Il existe de très nombreuses autres formes de carcinomes annexiels, telles que les hidradénocarcinomes, les pilomatricomes malins, les carcinomes trichilemmaux ou les carcinomes apocrines. Le traitement fait appel à la chirurgie large avant tout pour les tumeurs localisées ; les tumeurs non opérables peuvent être irradiées. Les polychimiothérapies sont peu efficaces dans les formes disséminées dont le pronostic est sombre.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les carcinomes annexiels regroupent de nombreuses tumeurs malignes, très différentes mais qui dérivent toutes des annexes épithéliales de la peau. On les classe en fonction de leur histogenèse en quatre groupes : carcinomes dérivant des glandes eccrines, des glandes apocrines, des structures folliculaires et des glandes sébacées [28]. Leur distinction est fondée sur l'examen histopathologique, car bien souvent leur aspect est celui d'une tumeur plus ou moins ulcérée non reconnaissable. Il existe toutefois plusieurs formes anatomocliniques accessibles au diagnostic clinique. Ces carcinomes ne doivent pas être méconnus car ils sont souvent envahissants et de mauvais pronostic quand le diagnostic est tardif. La distinction entre tumeur annexielle bénigne et carcinome n'est pas toujours aisée, car on peut trouver des mitoses dans les tumeurs eccrines bénignes par exemple, alors que les mitoses peuvent manquer dans certains carcinomes invasifs sur le plan architectural. C'est pourquoi il faut toujours pouvoir être certain de l'excision complète des lésions de malignité éventuellement douteuse.

L'individualisation des divers carcinomes annexiels est relativement récente et chaque année des variantes nouvelles sont décrites et font l'objet de discussions entre dermatopathologistes. Nous décrirons ici les principaux carcinomes bien caractérisés. Il existe des carcinomes qui sont manifestement d'origine annexielle, mais dont la classification précise est parfois impossible en raison de différenciations histologiques complexes [46], doubles ou multiples [36, 53].

**Bernard Cribier** : Praticien hospitalier, médecin des Hôpitaux, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

## Carcinomes dérivant des glandes eccrines

### POROCARCINOME

Il a été longtemps considéré comme une variante maligne du porome eccrine bénin. Il en existe toutefois deux formes différentes [44], dont le pronostic est dissemblable.

#### ■ Porocarcinome trabéculaire

C'est la forme la mieux connue ; elle ressemble cliniquement et histologiquement au porome eccrine. Il s'agit d'une tumeur exophytique, souvent exulcérée et discrètement suintante ou hémorragique, de 1 à 5 cm de grand axe. Les localisations préférentielles sont le membre inférieur, principalement le pied et la jambe (fig 1). Il touche surtout les adultes après 60 ans, avec une légère prédominance féminine. Les métastases cutanées locorégionales sont possibles, ainsi qu'une dissémination viscérale. La dissémination cutanée locorégionale est très caractéristique des porocarcinomes (fig 2), mais il semble exister d'exceptionnelles formes de porocarcinomes multiples [59].

Histologiquement, la tumeur est faite de petites cellules porales rondes, à cytoplasme légèrement basophile. L'architecture en est trabéculaire, c'est-à-dire faite de vastes travées anastomotiques fusant vers le derme profond. La tumeur est connectée à l'épiderme en surface et est bien limitée de part et d'autre, comme dans le porome. Les noyaux sont souvent atypiques et regroupés en amas irréguliers, avec de fréquentes mitoses. Certaines masses tumorales sont centrées par de la nécrose. L'examen attentif permet de trouver de petites structures ductales au sein des massifs épithéliaux, ou des différenciations ductales intracytoplasmiques, mieux visibles grâce à l'acide périodique Schiff (PAS) ou à l'immunomarquage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Les massifs profonds



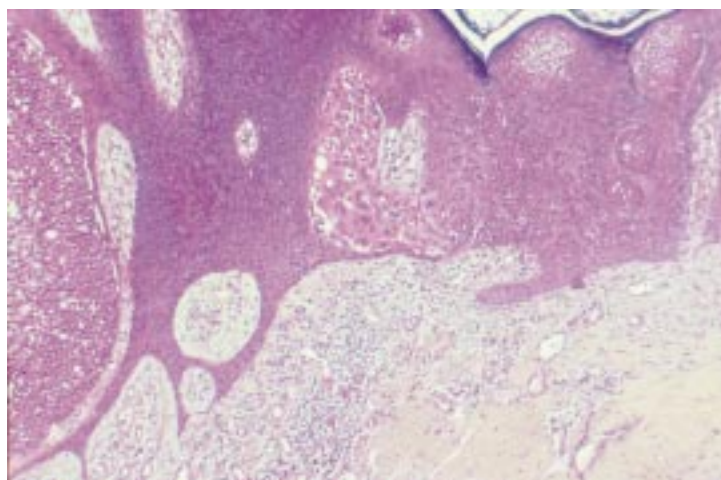
**1** Porocarcinome eccrine trabéculaire de la jambe.



**4** Porocarcinome eccrine superficiel.



**2** Dissémination métastatique locorégionale d'un porocarcinome eccrine de la jambe.



**5** Porocarcinome eccrine superficiel : nids de cellules atypiques dans l'épiderme (coloration HESA).

peuvent être entourés d'artefacts de rétraction. C'est l'activité mitotique, l'invasion en profondeur, ainsi que la mauvaise limitation avec le stroma qui posent le diagnostic de malignité (fig 3). On peut trouver une image de porome eccrine bénin sur un bord et des zones très atypiques démontrant la transformation de la lésion. La forte expression de PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) et de Ki67 pourrait être un marqueur de distinction des porocarcinomes par rapport aux poromes bénins [3, 57]. La récurrence après excision même large est fréquente, en raison d'extensions lymphatiques à distance de la tumeur.

### ■ Porocarcinome eccrine épidermotrope ou superficiel

Cette tumeur est parfois appelée « hidroacanthome malin ». Dans cette forme, la lésion est plus difficile à reconnaître. Elle évolue longtemps comme une plaque croûteuse à extension centrifuge. On peut y voir se développer des nodules ou une ulcération. La taille

peut être importante et atteindre 10 à 15 cm de grand axe, la lésion évoluant pendant des années sans occasionner de gêne fonctionnelle (fig 4) [25].

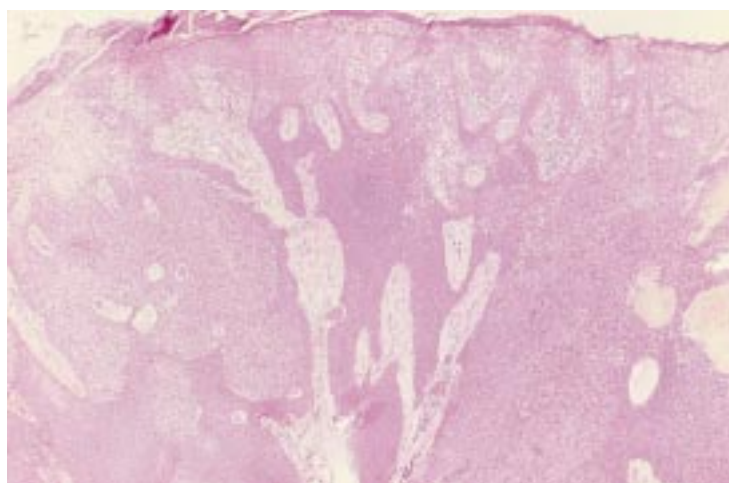
L'examen histopathologique démontre une acanthose majeure, avec présence de nids de cellules malignes au sein de l'épiderme. Ces cellules ont aussi des caractéristiques porales, avec des noyaux atypiques et des mitoses (fig 5). Il peut exister une migration de cellules malignes dans l'épiderme qui peut simuler une maladie de Paget. Certaines formes sont pigmentées et en raison de la migration pagétoïde, la tumeur peut être prise pour un mélanome [50]. La bonne limitation des structures tumorales est frappante et contraste avec l'existence d'embolies lymphatiques parfois invisibles sur la pièce initiale. Le diagnostic différentiel peut être difficile et ce carcinome doit être distingué du mélanome, de la maladie de Paget extramammaire et surtout de certaines formes de maladie de Bowen.

### ■ Traitement

Ces tumeurs doivent être excisées très largement et profondément jusqu'au fascia. Vingt à 50 % des porocarcinomes sont responsables de métastases [30], parfois associées à un lymphœdème [19]. La radiothérapie est parfois associée à la chirurgie, bien que les carcinomes sudoraux soient souvent radiorésistants : des doses de plus de 70 Gy ont été nécessaires pour obtenir un contrôle local de la maladie [17]. Une radiothérapie adjuvante sur le site de drainage ganglionnaire est aussi proposée [5]. Au stade métastatique, les polychimiothérapies sont peu efficaces ; les agents les plus actifs sont la doxorubicine et le cyclophosphamide [9], ainsi que la vincristine, le cisplatine et la bléomycine [43]. Plus récemment, l'association d'interféron alpha avec l'isotrétinoïne [9] ou avec l'interleukine 2 [12] a été proposée.

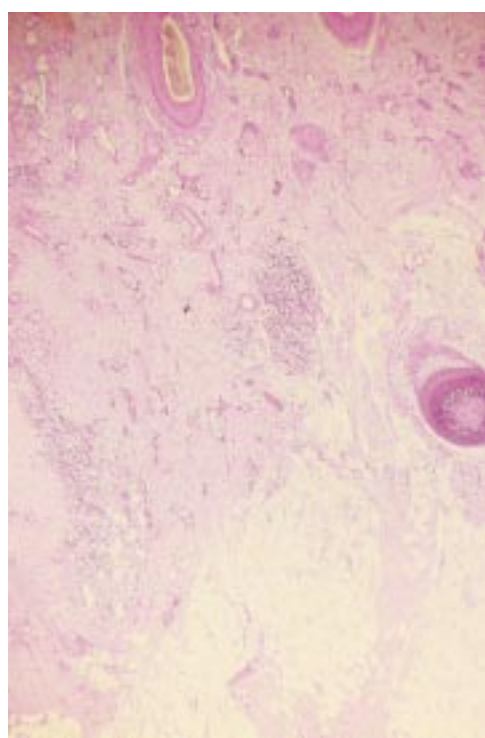
### CARCINOME MICROKYSTIQUE [14]

Il se situe surtout à la lèvre supérieure ou dans d'autres régions du visage, comme la joue ou les plis nasogéniens [38]. On le trouve chez des adultes d'âge moyen, surtout des femmes, à un âge inférieur à



**3** Porocarcinome eccrine trabéculaire (coloration HESA). Noter l'invasion profonde et les connexions avec l'épiderme.





**6** Carcinome microkystique : aspect histologique (coloration HESA).

celui du porocarcinome. Cliniquement, il ressemble beaucoup au carcinome basocellulaire sclérodermiforme, par son aspect dur et son potentiel d'invasion locale élevé. La lésion est une plaque indurée et scléreuse de couleur peau normale ou légèrement jaunâtre. Malgré le caractère invasif, l'ulcération est rare et l'évolution est lente.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une tumeur invasive faite de travées de cellules basophiles, contenant des structures kystiques, parfois kératinisantes, parfois reproduisant des structures glandulaires exprimant l'ACE (fig 6). Certaines structures sont franchement folliculaires, avec des éléments sébacés et des follicules abortifs. D'autres sont tubulaires [51]. Ces travées épithéliales envahissent le derme, l'hypoderme et le muscle sous-jacent. Une perméation périnerveuse est possible. Le stroma est très fibreux et a le même aspect que celui des carcinomes sclérodermiformes, ce qui explique l'aspect rétracté de la tumeur. Le diagnostic en est difficile [26], la tumeur pouvant être confondue avec un syringome, un carcinome eccrine syringomateux, un carcinome basocellulaire à différenciation ductale ou un trichoépithéliome desmoplastique. La double différenciation de cette tumeur rend son histogénèse mystérieuse ; Abenoza et Ackermann parlent de « carcinome avec kystes kératinisants et structures tubulaires » [1].

Les récurrences après excision sont fréquentes (près de 40 % des cas) et la chirurgie large est de ce fait recommandée, ainsi que la chirurgie de Mohs [6]. Il ne semble pas y avoir de métastases [26].

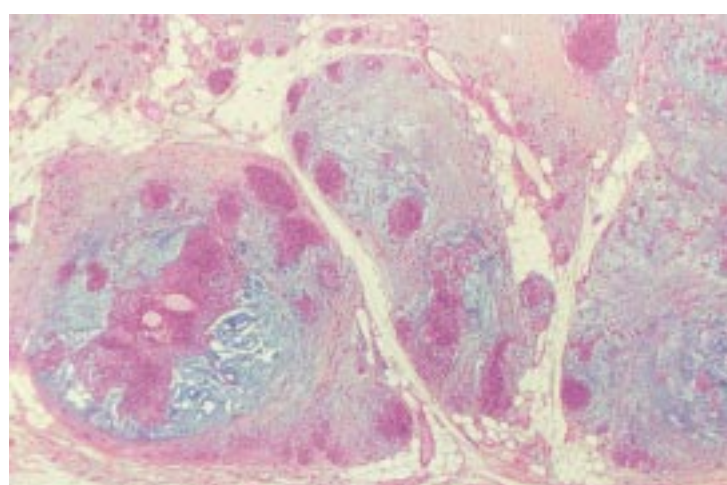
#### **HIDRADÉNOME MALIN OU HIDRADÉNOCARCINOME**

Ces tumeurs sont extrêmement rares [18]. Ces carcinomes ont été décrits à tout âge, sans présentation clinique distincte. Ils ont une évolution agressive et métastasent très souvent, aussi bien vers les ganglions [62] que dans la circulation générale [24].

Le diagnostic histopathologique de malignité se fait sur l'architecture (mauvaise limitation, travées invasives) et sur les critères cytologiques (mitoses nombreuses et agrégats de noyaux atypiques regroupés de façon irrégulière) [31]. Les cellules gardent néanmoins, comme dans la forme bénigne, un aspect clair témoignant de leur richesse en glycogène. Cette tumeur est intradermique, sans connexion avec l'épiderme et contient des structures ductales intracytoplasmiques.

#### **CARCINOME ADÉNOÏDE KYSTIQUE**

Ce carcinome se rapproche de celui des glandes salivaires. C'est une tumeur nodulaire profonde, de croissance lente, sans particularités cliniques notables. Elle survient surtout au cuir chevelu (40 % des



**7** Carcinome eccrine mucipare (coloration quadrichromique HESA, contenant du bleu Astra qui colore fortement les mucines du stroma).

cas), puis au tronc [52]. Dans certains cas, la tumeur cutanée est en fait une extension à la peau d'une tumeur salivaire. Il faut donc réaliser une imagerie permettant d'explorer les glandes salivaires en cas de localisation faciale.

Histologiquement, on trouve des amas et travées de cellules basophiles dermiques ou hypodermiques, de petite taille, sans palissade ni artefact de rétraction périphériques, ayant une architecture très infiltrante. On observe de nombreuses structures tubulaires ou kystiques remplies de matériel mucineux, colorable au PAS et au bleu Alcian.

Les récurrences sont notées dans plus de la moitié des cas, même après de longs délais [32], mais les métastases sont rares. Les récurrences résultent de fréquentes extensions périnerveuses.

#### **CARCINOME ECCRINE MUCIPARE**

Cette tumeur est importante à connaître car elle peut simuler une métastase de carcinome mammaire ou colique mucipare. Elle est localisée en général à l'extrémité céphalique [42], surtout aux paupières [64], mais toutes les localisations ont été rapportées. Des cas ont été décrits à tout âge, avec toutefois une prédominance chez les sujets âgés. Il s'agit d'un volumineux nodule de couleur chair, bien limité et parfois ulcéré [42]. Son développement est lent, mais avec un potentiel d'invasion locale et de récurrence important. Les métastases ganglionnaires sont fréquentes et les métastases systémiques plus rares.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une tumeur intradermique ou envahissant l'hypoderme, faite de petites structures épithéliales basophiles à noyau vésiculeux, noyées dans des plages de stroma très clair, riche en mucines. La tumeur est de ce fait spectaculairement colorée par le PAS et le bleu Alcian (fig 7). Les cellules malignes forment de petites travées anastomotiques ou des ébauches de structures tubulaires. On y trouve des mitoses et de nombreuses cellules atypiques. Les zones hémorragiques y sont fréquemment observées. La tumeur exprime l'ACE et l'EMA (antigène de membrane épithéliale) [23].

Le traitement est, comme pour tous ces carcinomes, l'excision chirurgicale large, suivie de récurrences dans près de 50 % des cas.

#### **ADÉNOME DIGITAL PAPILLAIRE AGRESSIF [22]**

Cette tumeur n'est souvent pas classée dans les carcinomes, mais son potentiel invasif justifie la classification de certains cas dans les tumeurs malignes (adénocarcinome papillaire digital) [8]. Il se développe aux extrémités, principalement aux doigts et aux orteils, à la jonction entre la pulpe et le bord latéral de l'ongle. Ces petites tumeurs ne sont pas gênantes au début, mais peuvent atteindre quelques centimètres de diamètre. On note plus de 50 % de récurrences après excision et des cas métastatiques. Il existe une très nette

prédominance masculine (sept hommes pour une femme), ce qui contraste avec toutes les autres tumeurs sudorales.

La tumeur est dermique profonde, atteint l'hypoderme ou parfois le muscle et l'os sous-jacents. Elle est faite de multiples amas épithéliaux arrondis, d'aspect kystique, au sein desquels on observe de multiples projections papillaires. Ces images peuvent mimer des métastases de cancer du sein, de la thyroïde ou du côlon. Les cellules expriment la protéine S100 et l'ACE.

### CARCINOME ECCRINE SYRINGOMATEUX <sup>[1]</sup>

Ces tumeurs surviennent en moyenne à 60 ans, légèrement plus souvent chez les femmes. Plus de la moitié sont localisées au cuir chevelu, occasionnant parfois une alopécie <sup>[1]</sup>. Il s'agit d'une tumeur ou d'une plaque infiltrée. Le visage est aussi un site de prédilection pour les formes bien différenciées. L'évolution métastatique est rare <sup>[33]</sup>, mais les récurrences locales sont possibles.

Le carcinome syringomateux est invasif et mal limité, souvent très étendu vers le derme profond et l'hypoderme. Il est fait de petites travées de cellules basophiles formant des structures ductales ou kystiques comme dans le syringome, avec parfois des formations tubulaires <sup>[60]</sup>. Une invasion périnerveuse est souvent observée. Les signes cytologiques de malignité ne sont pas toujours évidents : on ne trouve que peu de mitoses et de franches atypies nucléaires. Le stroma est souvent très dense, d'aspect hyalinisé. Les cellules expriment l'EMA, l'ACE et la protéine S100 <sup>[35]</sup>.

### DIVERS

Il existe une extraordinaire variété de carcinomes eccrines dans la littérature <sup>[1]</sup>. Certains sont les équivalents malins des tumeurs eccrines bénignes. On décrit ainsi des spiradénomes eccrines malins <sup>[4]</sup>, des cylindromes malins <sup>[13]</sup>, des syringomes chondroïdes malins ou tumeur mixte cutanée maligne <sup>[34, 58]</sup>, des syringoacanthomes malins <sup>[45]</sup> ou mutilants <sup>[10]</sup> et même des syringofibroadénomes malins <sup>[15]</sup>.

## Carcinomes apocrines

Ils sont encore plus rares que les carcinomes eccrines et comprennent moins d'entités distinctes. Pour la plupart des auteurs, ils sont regroupés sous le terme de « carcinome apocrine ». Toutefois, depuis la publication récente de l'ouvrage de Requena et al <sup>[49]</sup>, toute une gamme de tumeurs s'apparentant aux variétés des carcinomes eccrines est recensée : formes tubulaires, ductales ou papillaires, hidradénocarcinome apocrine, syringocystadénocarcinome apocrine, forme mucineuse, type cribriforme, etc. En effet, ces auteurs démontrent par une analyse morphologique fine que de nombreux carcinomes qu'on a toujours classés dans les tumeurs eccrines peuvent avoir une histogenèse apocrine. Ishihara et al proposent l'utilisation d'un nouvel anticorps spécifique des structures eccrines (IKH-4), qui pourrait éventuellement permettre de clarifier l'histogenèse <sup>[20]</sup>.

Les carcinomes apocrines sont fréquemment localisés dans le creux axillaire (fig 8) <sup>[65]</sup>, mais aussi occasionnellement aux paupières, sur le tronc ou dans les régions anogénitales <sup>[41]</sup>. Ce sont des tumeurs à croissance lente, pouvant atteindre de grands diamètres et s'ulcérer. Certaines peuvent se développer sur des hamartomes sébacés du cuir chevelu. On trouve aussi des carcinomes se développant à partir des glandes cérumineuses de l'oreille <sup>[27]</sup>. Ils surviennent à un âge moyen de 60 ans, sans sex-ratio préférentiel. Les tumeurs axillaires posent le problème du diagnostic différentiel avec une métastase de cancer mammaire, ce qui conduit le plus souvent à proposer une mammographie. Il existe aussi des hidradénocarcinomes papillifères de la vulve, résultant de la transformation d'un hidradénome papillifère bénin après une très longue durée d'évolution <sup>[49]</sup>.

Sur le plan histologique, la composante épithéliale de ces carcinomes est organisée en structures tubulaires et papillaires, avec des



8 Carcinome apocrine du creux axillaire.

éléments ductaux bien individualisés dans certains cas. Parfois, on a au contraire un aspect très massif dans lequel il faut rechercher les éléments rappelant les glandes sudorales pour faire le diagnostic. Les cellules sont en général éosinophiles et le diagnostic de tumeur apocrine se fait en présence d'images de sécrétion par décapitation au sein d'une structure kystique ou tubulaire. Les projections papillaires sont aussi évocatrices. L'architecture invasive vers la profondeur, l'asymétrie, la mauvaise limitation, l'activité mitotique et le pléomorphisme nucléaire posent le diagnostic de malignité.

Des récurrences après excision sont possibles, en raison des extensions profondes de ces tumeurs. Une évolution métastatique fatale a été notée dans trois des dix cas publiés par Warkel et Helwig <sup>[61]</sup>.

## Carcinomes d'origine folliculaire

Le carcinome microkystique, déjà cité, a une différenciation folliculaire évidente dans beaucoup de cas, ainsi que des différenciations apocrines parfois <sup>[1, 49]</sup>. Il existe toutefois d'autres carcinomes authentiquement folliculaires.

### CARCINOME TRICHILEMMAL

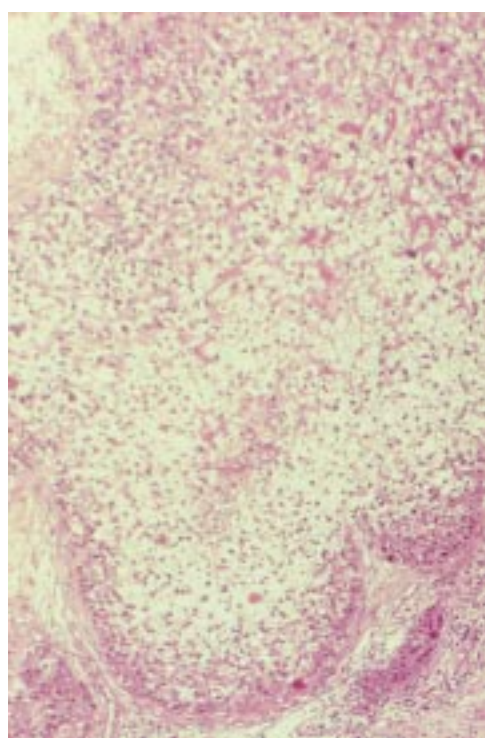
Cette tumeur maligne rare, aussi individualisée assez récemment, touche des adultes âgés, en général après 60 à 70 ans. Elle se présente comme une tumeur exophytique à croissance rapide, survenant principalement sur le visage, le cou ou le cuir chevelu (fig 9) <sup>[56]</sup>. Malgré les signes cytologiques de malignité évidents, il n'y a en général pas de récurrence après excision <sup>[56, 63]</sup>. Les métastases sont exceptionnelles. La tumeur est en général isolée, mais un cas a été décrit au cours d'une maladie de Cowden <sup>[39]</sup>.

L'analyse histologique montre une prolifération bien limitée, faite de grandes cellules au cytoplasme clair, avec de nombreux signes d'atypies et une activité mitotique importante. L'organisation palissadique de cellules claires réalise des images très similaires à celles de la gaine folliculaire externe (fig 10). Ces cellules sont très bien colorées par le PAS <sup>[48]</sup>.



9 Carcinome trichilemmal.

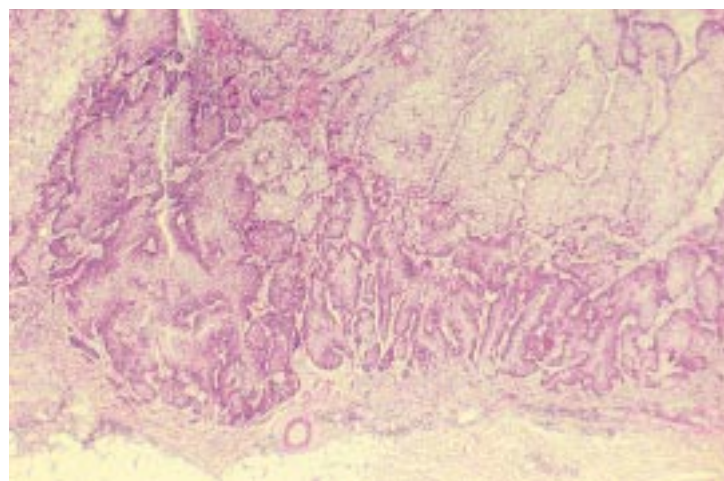




**10** Carcinome trichilemmal (coloration HESA, noter les cellules claires).



**11** Carcinome sébacé du cuir chevelu.



**12** Aspect histologique d'un carcinome sébacé (coloration HESA).

### PILOMATRICOME MALIN

Cette tumeur est très rare en comparaison de la fréquence du pilomatricome bénin. Elle se développe chez des adultes d'âge moyen, principalement des hommes, et est localisée en général à la nuque ou à la partie haute du dos et plus rarement au visage<sup>[29]</sup>. Après excision, les récurrences sont fréquentes et la dissémination métastatique n'est pas rare<sup>[16]</sup>.

L'image histologique est proche du pilomatricome, avec des amas de cellules fantômes sans noyau visible et des zones de cellules basophiles. Cette composante forme des îlots mal limités, invasifs en périphérie, avec parfois des images intravasculaires<sup>[29]</sup>. La présence de nombreux noyaux atypiques, de cellules plus fusiformes et de mitoses est caractéristique de la forme maligne. Il est parfois difficile de distinguer les authentiques carcinomes des pilomatricomes « proliférants »<sup>[21]</sup>, qu'on appelle ainsi par analogie avec les kystes proliférants. Il n'y a alors pas d'envahissement vasculaire ou périnerveux, ni de franches atypies.

### DIVERS

Des cas de « trichogermiomes » malins, tumeurs difficilement classables mais semblant dériver des cellules germinales folliculaires, sont rapportés<sup>[54]</sup>.

Ackerman et al<sup>[2]</sup> distinguent une forme particulière de carcinome basocellulaire à différenciation folliculaire qu'ils nomment carcinome basocellulaire « infundibulokystique ».

## Carcinomes sébacés

Ils sont plus fréquents que les carcinomes purement folliculaires et sont souvent vus en milieu extradermatologique. Il existe en effet de nombreux cas localisés aux paupières<sup>[11]</sup> et d'autres à la vulve<sup>[7]</sup>. Il est classique de distinguer les formes oculaires et extraoculaires<sup>[37]</sup>.

### CARCINOME SÉBACÉ OCULAIRE

Il s'agit d'une tumeur agressive, naissant des glandes de Meibomius, chez des adultes en général âgés de plus de 60 ans, avec une légère prédominance féminine. Ce carcinome peut aussi naître des glandes de Zeis et des glandes sébacées des paupières, des sourcils ou de la caroncule. Les métastases sont fréquentes, touchant plus d'un

malade sur quatre<sup>[47]</sup>. L'aspect clinique est difficilement identifiable, ces tumeurs plus ou moins exophytiques et ulcérées étant le plus souvent prises pour des carcinomes spinocellulaires.

### CARCINOMES SÉBACÉS EXTRAOCULAIRES

Ils sont surtout localisés au visage, au cuir chevelu, au tronc ou aux organes génitaux. Dans ces formes, la prédominance masculine est nette (deux hommes pour une femme). Il s'agit de tumeurs ulcéronodulaires pouvant atteindre de grands diamètres chez des adultes âgés (fig 11). Une couleur rouge-jaune a parfois été rapportée. Ces carcinomes ont surtout une malignité locale et le taux de métastases est plus faible que dans les formes oculaires. Certains se développent sur des hamartomes sébacés. L'association pathologique majeure à connaître est la possibilité de survenue de carcinomes sébacés au cours du syndrome de Muir et Torre<sup>[40]</sup>. Certaines tumeurs sont survenues après irradiation par rayons X.

### HISTOLOGIE

Le carcinome sébacé est fait de lobules épithéliaux irréguliers, plus ou moins limités, envahissant le derme ou l'hypoderme. Ils sont composés d'un mélange de cellules immatures basaloïdes et de cellules claires de grande taille, à noyau central et au cytoplasme rempli de vacuoles lipidiques caractéristiques des cellules sébacées différenciées (fig 12). Les noyaux sont groupés irrégulièrement et sont souvent atypiques. Les mitoses sont fréquentes et anormales. Un envahissement périnerveux ou vasculaire est parfois noté. Les cellules expriment fortement l'EMA, mais pas l'ACE et ne sont pas colorées par le PAS comme celles du carcinome trichilemmal. L'architecture irrégulière, le pléomorphisme et l'activité mitotique permettent de distinguer les carcinomes sébacés des « épithéliomas sébacés », cette appellation ambiguë très contestée désignant des tumeurs bénignes à architecture régulière. La forme oculaire est en général plus superficielle et se caractérise par une fréquente atteinte intraépidermique<sup>[55]</sup>. Certains auteurs classent les carcinomes sébacés en fonction de leur degré de différenciation<sup>[37]</sup>, du grade I au grade IV très peu différencié.



## TRAITEMENT

Comme pour tous ces carcinomes, l'excision large est toujours le traitement de première intention. Les récides sont fréquentes dans les localisations oculaires<sup>[11]</sup>, surtout quand la marge de tissu sain excisé est inférieure à 5 mm. La cryothérapie a parfois été utilisée dans les formes oculaires à extension superficielle<sup>[37]</sup>. Dans les cas

traités par radiothérapie (45 à 65 Gy), un contrôle local du carcinome a pu être obtenu<sup>[37]</sup>, mais ce traitement est recommandé surtout à titre palliatif ou comme adjuvant en postopératoire. Les métastases sont traitées par des polychimiothérapies faisant appel principalement à la doxorubicine, au cisplatine ou au 5-fluorouracile. Leur efficacité est toutefois mal documentée.

## Références

- [1] Abenzoa P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia : Lea and Febiger, 1990 : 1-536
- [2] Ackerman AB, De Viragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Philadelphia : Lea and Febiger, 1993 : 1-703
- [3] Ansai S, Koseki Y, Hozumi Y, Kondo S. Assessment of proliferation of eccrine acrospiromas and eccrine sweat gland carcinomas by AgNOR counting and immunohistochemical demonstration of PCNA and Ki-67. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 27-34
- [4] Argenyi ZB, Nguyen AV, Balogh K, Sears JK, Whitaker DC. Malignant eccrine spiradenoma: a clinicopathologic study. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 381-390
- [5] Barzi AS, Ruggeri S, Recchia F, Bertoldi I. Malignant metastatic eccrine poroma. Proposal for a new therapeutic protocol. *Dermatol Surg* 1997 ; 23 : 267-272
- [6] Burns MK, Chen SP, Goldberg LH. Microcystic adnexal carcinoma: ten cases treated by Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 429-434
- [7] Carlson JW, McGlennen RC, Gomez R, Longbella C, Carter J, Carson LF. Sebaceous carcinoma of the vulva : a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 489-491
- [8] Ceballos PI, Penneys NS, Acosta R. Aggressive digital papillary adenocarcinoma is a tumour of eccrine coil. *J Cutan Pathol* 1988 ; 15 : 299-304
- [9] Cooley CJ, Kelsen DP, Huvos AG, Schauer P, Sordilo P. Chemotherapy of metastatic sweat gland carcinoma. Retrospective review. *Am J Clin Oncol* 1985 ; 8 : 307-311
- [10] Cribier B, Halna JM, Grosshans E. Mutilating syringoacanthoma. *Dermatology* 1994 ; 188 : 145-147
- [11] Dogru M, Matsuo H, Inoue M, Okubu K, Yamamoto M. Management of eyelid sebaceous carcinomas. *Ophthalmologica* 1997 ; 211 : 40-43
- [12] Dummer R, Becker JC, Boser B, Hartmann AA, Burg G. Successful therapy of metastatic eccrine porocarcinoma using perilesional interferon alpha and interleukin 2. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1127-1128
- [13] Gerretsen AL, Van Der Putte SC, Deenstra W, Van Vloten WA. Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer* 1993 ; 72 : 1618-1623
- [14] Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma of the skin. *Cancer* 1982 ; 50 : 566-572
- [15] Gonzalez-Serva A, Pro-Risquez MA, Oliver M, Caruso MG. Syringofibrocarcinoma vs squamous cell carcinoma involving syringofibroadenoma: is there a malignant counterpart of Mascaro's syringofibroadenoma? *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 58-65
- [16] Hanly MG, Allsbrook WC, Pantazis CG, Lane R, Porubsky ES, Mann ES. Pilomatrical carcinosarcoma of the cheek with subsequent pulmonary metastasis. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 196-200
- [17] Harari PM, Shimm DS, Bangert JL, Cassady JR. The role of radiotherapy in the treatment of malignant sweat gland neoplasms. *Cancer* 1990 ; 65 : 1737-1740
- [18] Hernandez-Perez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 15-20
- [19] Huet P, Dandurand M, Pignodel C, Guillot B. Metastizing eccrine porocarcinoma: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 860-864
- [20] Ishihara M, Mehregan DR, Hashimoto K, Yotsumoto S, Toi Y, Pietruk T et al. Staining of eccrine and apocrine neoplasms and metastatic adenocarcinoma with IKH-4, a monoclonal antibody specific for the eccrine gland. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 100-105
- [21] Kaddu S, Soyfer HP, Wolf IH, Kerl H. Proliferating pilomatricoma. A histologic simulator of matrical carcinoma. *J Cutan Pathol* 1997 ; 24 : 228-234
- [22] Kao GF, Helwig EB, Graham JH. Aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma: a clinicopathological study of 57 patients with histochemical, immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1987 ; 14 : 129-146
- [23] Katoh N, Hirano S, Hosokawa Y, Miyashita A, Kishimoto S, Yasuno H. Mucinous carcinoma of the skin: report of a case with DNA cytofluorometric study. *J Dermatol* 1994 ; 21 : 117-121
- [24] Keasbey LE, Hadley GC. Clear cell hidradenoma. Report of 3 cases with widespread metastases. *Cancer* 1954 ; 7 : 934-952
- [25] Landa NG, Winkelman RK. Epidermotropic eccrine porocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 27-31
- [26] Leboit PE, Sexton M. Microcystic adnexal carcinoma of the skin. A reappraisal of the differentiation and differential diagnosis of an underrecognized neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 609-618
- [27] Lynde CW, McLean DI, Woods WS. Tumors of ceruminous glands. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 841-884
- [28] McCalmont TH. A call for logic in the classification of adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 (éditorial)
- [29] McCulloch TA, Cotton DW. Pilomatrix carcinoma and multiple pilomatrixomas. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 368-371
- [30] Maeda T, Mori H, Matsuo T, Yamauchi H, Tuziguchi H, Hongou Y. Malignant eccrine poroma with multiple visceral metastases: report of a case with autopsy findings. *J Cutan Pathol* 1996 ; 23 : 566-570
- [31] Mambo NC. The significance of atypical nuclei in benign eccrine acrospiromas: a clinical and pathological study of 18 cases. *J Cutan Pathol* 1984 ; 11 : 35-44
- [32] Matsumura T, Kumakiri M, Okkawara A, Yoshida T. Adenoid cystic carcinoma of the skin. *J Dermatol* 1993 ; 20 : 164-170
- [33] Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 104-114
- [34] Metzler G, Schaumburg-Lever G, Hornstein O, Rassner G. Malignant chondroid syringoma, immunohistopathology. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 83-89
- [35] Moy RL, Rivkin JE, Lee H, Brooks WS, Zitelli JA. Syringoid eccrine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 864-867
- [36] Nakleh RE, Swanson PE, Wick MR. Cutaneous adnexal carcinomas with divergent differentiation. *Am J Dermatopathol* 1990 ; 12 : 325-334
- [37] Nelson BR, Hamlet KR, Gillard M, Railan D, Johnson TM. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 1-15
- [38] Nickoloff BJ, Fleischmann HE, Carmel J. Microcystic adnexal carcinoma. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 290-294
- [39] O'hare AM, Cooper PH, Parlette HL. Trichilemmoma carcinoma in a patient with Cowden's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 1021-1023
- [40] Paraf F, Sasseville D, Waters AK, Narod S, Ginsburg O, Shibata H et al. Clinicopathological relevance of the association between gastrointestinal and sebaceous neoplasms. The Torre-Muir syndrome. *Hum Pathol* 1995 ; 26 : 422-427
- [41] Paties C, Taccagni GL, Papotti M, Valente G, Zagrandi A, Aloï F. Apocrine carcinoma of the skin: a clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1993 ; 71 : 375-381
- [42] Periole B, Gorguet B, Bazex J. Carcinome eccrine à stroma mucineux de la face. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 569-571
- [43] Piedbois P, Breau JL, Morere JF, Israel L. Sweat gland carcinoma with bone and visceral metastases. Prolonged complete remission lasting 16 months as a result of chemotherapy. *Cancer* 1987 ; 60 : 170-172
- [44] Poiras Baptista A, Tellechea O, Reis JP, Cunha MF, Figueiredo P. Porocarcinome eccrine. Revue de 24 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 107-115
- [45] Rahbari H. Syringoacanthoma. Acanthotic lesion of the acrosyringium. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 751-756
- [46] Rahbari H, Mehregan AH. Pilary complex carcinoma: an adnexal carcinoma of the skin with differentiation towards the components of the pilary complex. *J Dermatol* 1993 ; 20 : 630-637
- [47] Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmermann LE. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa: a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up. *Hum Pathol* 1982 ; 13 : 113-122
- [48] Reis JP, Tellechea O, Cunha MF, Poiras Baptista A. Tricholemmal carcinoma: review of 8 cases. *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 44-49
- [49] Requena L, Kirku H, Ackerman AB. Neoplasms with apocrine differentiation. Philadelphia : Lippincott Raven, 1998 : 1-1160
- [50] Roaf V, Chin N, Lynfield Y. Pigmented sweat gland tumor mimicking melanoma. *Cutis* 1997 ; 59 : 43-46
- [51] Rongioletti F, Grosshans E, Rebora A. Microcystic adnexal carcinoma. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 101-104
- [52] Salzman MJ, Eades E. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: a case report and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 1991 ; 88 : 140-144
- [53] Sanchez Yus E, Requena L, Simon P, Sanchez M. Complex adnexal tumor of the primary epithelial germ. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 245-252
- [54] Sau P, Lupton GP, Graham JH. Trichogermoma. Report of 14 cases. *J Cutan Pathol* 1992 ; 19 : 357-365
- [55] Steffen C, Ackerman AB. Neoplasms with sebaceous differentiation. Philadelphia : Lea and Febiger, 1994 : 1-751
- [56] Swanson PE, Marrogi AJ, Williams DJ, Cherwitz DL, Wick MR. Tricholemmal carcinoma: clinicopathologic study of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992 ; 19 : 100-109
- [57] Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Inagaki H, Nakamura T, Yamauchi R. p53 protein and PCNA in eccrine poroma and porocarcinoma, an immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1995 ; 17 : 457-464
- [58] Trown K, Heenan PJ. Malignant mixed tumour of the skin (malignant syringoid chondroma). *Pathology* 1994 ; 26 : 237-243
- [59] Ujihara M, Hamanaka S, Hamanaka Y, Kamei T. A case of multiple eccrine porocarcinoma with stepping zone distribution on the foot. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 450-457
- [60] Urso C, Paglierani M, Bondi R. Histologic spectrum of carcinomas with eccrine differentiation (sweat-gland ductal carcinomas). *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 435-440
- [61] Warkel RL, Helwig EB. Apocrine gland adenoma and adenocarcinoma of the axilla. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 198-203
- [62] Waxtein L, Vega E, Cortes R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Malignant nodular hidradenoma. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 221-230
- [63] Wong TY, Suster S. Tricholemmal carcinoma. A clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 463-473
- [64] Wright JD, Font RL. Mucinous sweat gland carcinoma of eyelid: a clinico-pathologic study of 21 cases with histochemical and electron microscopy observations. *Cancer* 1979 ; 44 : 1757-1768
- [65] Zehr KJ, Rubin M, Ratner L. Apocrine adenocarcinoma presenting as a large ulcerated axillary mass. *Dermatol Surg* 1997 ; 23 : 585-587

# Carcinomes basocellulaires

E Grosshans

**Résumé.** – Les carcinomes basocellulaires sont les plus fréquents des cancers en général, atteignant une incidence annuelle de 7/10 000 en France. Ce sont en revanche les cancers dont la mortalité est la plus faible, inférieure à 1/1 000 carcinomes et dont le risque métastatique, inférieur à 1/10 000, est exceptionnel. La plupart de ces carcinomes sont diagnostiqués à un stade où ils sont curables à 95 % en un seul acte thérapeutique, de préférence chirurgical. Les éléments de mauvais pronostic sont les aspects térébrants et sclérodermiformes, le caractère métatypique à l'examen histologique, les localisations dans les fentes embryonnaires de la face (sillons périnarinaires, canthus internes, sillons périauriculaires), le jeune âge du malade, la récurrence post-thérapeutique, la multiplicité des lésions et les facteurs génétiques prédisposants.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers en général (15 à 20 % des cancers)<sup>[1]</sup> et a fortiori le plus fréquent des cancers cutanés. C'est en revanche le cancer dont la mortalité est la plus faible, inférieure à 1/1 000, et dont le risque métastatique, inférieur à 1/10 000, est tout à fait exceptionnel. Ce pronostic relativement favorable est lié à la localisation exclusivement cutanée, donc précocement accessible au diagnostic, et à la lente progression de la tumeur. Il existe néanmoins encore des cas dépassés, mutilants ou térébrants, que l'on ne parvient pas à sauver malgré la conjugaison de tous les moyens thérapeutiques, chirurgicaux, radiothérapiques et chimiothérapiques.

## Épidémiologie, étiologie et histogénèse

### LOCALISATIONS ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le carcinome basocellulaire est le plus souvent localisé au visage : 75 % de ces tumeurs sont localisées au-dessus d'une ligne allant du lobule de l'oreille à la commissure labiale, c'est-à-dire au front, aux tempes, aux paupières, au nez et aux joues. Ces localisations aux parties découvertes ne se superposent pas exactement aux parties de la face et du cou qui sont les plus ensoleillées : ainsi, une analyse topographique plus fine montre que ces lésions ont quelques localisations électives, qui sont pourtant relativement « à l'ombre », telles que les paupières, les canthus internes, les régions auriculomastoïdiennes, les sillons périnarinaires. Au contraire, des régions très exposées comme les dos des mains, siège fréquent de kératoses précancéreuses, sont rarement le siège de carcinomes basocellulaires. Les muqueuses ne sont jamais atteintes.

Une étude épidémiologique descriptive récente<sup>[2]</sup>, portant sur une série de 13 478 carcinomes basocellulaires observés en 30 ans fournit

des chiffres précis sur les conditions de survenue de cette tumeur cutanée :

- sex-ratio : il n'y a pas de différences entre les deux sexes (48 % de cas masculins, 52 % de cas féminins) ;
- âge : l'âge moyen de survenue se situe autour de 65 ans avec une répartition par tranches d'âge de 0,27 % entre 0 et 19 ans, de 5,2 % entre 20 et 39 ans, de 27 % entre 40 et 59 ans, de 51,9 % entre 60 et 79 ans et de 15,6 % au-delà de 80 ans (1,6 % d'âges inconnus) ;
- localisation de la tumeur : 81,7 % des tumeurs sont localisées à la tête et au cou, 11,5 % au tronc, 3,1 % aux membres supérieurs, 2 % aux membres inférieurs, 0,2 % aux organes génitaux (1,6 % de localisations non identifiées). Pour les carcinomes du tronc et des membres supérieurs, le sex-ratio est en faveur des hommes et pour ceux des membres inférieurs il y a une légère prédominance féminine. La proportion des tumeurs localisées à la face et au cou augmente avec l'âge au détriment de celles du tronc.

Ces chiffres sont proches, à part une moyenne d'âge plus élevée dans la population européenne, de ceux d'une étude nord-américaine ne portant cependant que sur 3 541 cas<sup>[14]</sup>.

Le carcinome basocellulaire est une tumeur des individus à peau claire. Si l'aspect et la répartition corporelle sont les mêmes dans toutes les races, la fréquence relative dans la race noire ne correspond qu'à 1,7 % de l'ensemble des cancers (soit la même fréquence que celle des carcinomes cutanés annexiels) et à 3 % de tous les cancers cutanés. La rareté des carcinomes basocellulaires sur peau noire paraît due à la photoprotection mélanique, mais surtout à la rareté du système pileux dans les régions photoexposées du visage. La fréquence absolue dans la race blanche est plus difficile à déterminer ; l'incidence est de l'ordre de 7/10 000 en France et de 2/1 000 aux États-Unis et le taux de prévalence peut atteindre 4,2/100 dans le Queensland en Australie chez les sujets de 20 à 69 ans<sup>[7]</sup>. Une augmentation d'incidence annuelle a été signalée dans différents pays occidentaux (+ 238 % en 14 ans en Angleterre)<sup>[13]</sup> ; elle n'a pas été confirmée par l'étude rétrospective de Scrivener<sup>[20]</sup> en France.

Édouard Grosshans : Professeur des Universités, praticien hospitalier, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

## PRÉCURSEURS ET FACTEURS FAVORISANTS

À l'inverse de ce qui se passe pour les carcinomes spinocellulaires, il y a très peu de lésions précurseurs sur lesquelles un carcinome basocellulaire risque de se développer. Le plus souvent il apparaît de novo.

Les affections décrites dans ce paragraphe peuvent se compliquer localement ou favorisent l'apparition de carcinomes basocellulaires.

### ■ *Hamartome sébacé*

Il peut se compliquer de diverses tumeurs bénignes (syringocystadénome papillifère, trichoblastomes) et exceptionnellement de carcinomes basocellulaires à l'âge adulte (moins de 5 %).

### ■ *Syndrome des hamartomes basocellulaires (naevomatose basocellulaire, syndrome de Gorlin)*

Son évolution oncotique est notablement favorisée par l'exposition aux radiations ionisantes ; la survenue d'un carcinome basocellulaire chez un enfant doit systématiquement faire rechercher les autres signes cardinaux de cette affection et susciter une enquête familiale.

### ■ *Génodermatoses*

Les génodermatoses rares telles que le syndrome de Bazex qui associe une atrophodermie folliculaire, une carcinomatose basocellulaire, une hypotrichose congénitale et, de façon plus inconstante, des grains de milium et une hypohidrose, sont une entité rare, transmise en dominance, liée au chromosome X, due à une anomalie génique localisée en Xq24-q27 (McKusik MIM 301845).

### ■ *Arsénicisme chronique*

Il favorise la survenue des précurseurs des carcinomes spinocellulaires et celle des carcinomes basocellulaires superficiels (pagétoïdes) multiples du tronc.

### ■ *Précancéroses épithéliales*

Elles évoluent généralement vers des carcinomes spinocellulaires. La filiation kératose actinique-carcinome basocellulaire est une éventualité rare et la prophylaxie des carcinomes basocellulaires ne passe pas par le traitement systématique des lésions cutanées précancéreuses. Néanmoins, des « baso » peuvent apparaître sur un xeroderma pigmentosum, sur un albinisme, sur des radiodermes ou sur des cicatrices.

### ■ *Carcinomes postradiothérapiques*

Ils apparaissent en dehors de tout signe de radiodystrophie : en particulier sur le tronc, après des radiothérapies à visée anti-inflammatoire et, même après de très nombreuses radioscopies pour maladie pleuropulmonaire, on a observé la survenue de carcinomes pagétoïdes multiples et de tumeurs fibroépithéliales de Pinkus. Cela a également été observé chez des enfants dans des champs d'irradiation, pour maladie de Hodgkin par exemple, ou sur peau noire après radiothérapie du cuir chevelu. La radio-induction de carcinomes basocellulaires doit systématiquement faire rechercher une maladie par instabilité chromosomique (syndromes de Gorlin, de Bloom, de Zinsser-Fanconi...).

### ■ *Carcinomes basocellulaires post-traumatiques*

Ils surviennent soit après un traumatisme unique dûment daté et décrit, soit après des microtraumatismes circonscrits itératifs. Dans la première éventualité, pour pouvoir imputer la survenue du cancer au traumatisme, il faut exiger des critères très rigoureux : authenticité et importance du traumatisme, état normal antérieur de la peau, développement du cancer au point même où a porté le traumatisme, manifestations cliniques locales continues entre la date de l'accident et l'apparition de la tumeur, délai raisonnable entre le traumatisme et les premiers signes du cancer cutané. Le pourcentage

des carcinomes basocellulaires qui pourraient être imputés à de telles circonstances étiologiques est, selon les estimations, de l'ordre de 0,5 % à 3,7 %, et le nombre de cas publiés et authentifiés est de l'ordre d'une centaine, avec une nette prédominance masculine. Les traumatismes invoqués sont divers : coupures, brûlures thermiques ou chimiques superficielles, vaccinations antivarioliques, tatouages...

### ■ *Immunodépression*

Iatrogénique ou liée à des maladies caractérisées (déficits génétiques, infection par le virus d'immunodéficience humaine ou VIH), elle favorise beaucoup moins la survenue de carcinomes basocellulaires que celle des carcinomes spinocellulaires. Elle n'en est pas moins réelle et le nombre de plus en plus grand de malades porteurs de greffes cardiaques, hépatiques ou rénales risque de favoriser aussi l'augmentation d'incidence des carcinomes basocellulaires.

## HISTOPATHOLOGIE

### ■ *Histogenèse*

Les études histochimiques et immunocytologiques ont apporté quelques éclaircissements sur l'histogenèse de cette tumeur. Les cellules tumorales contiennent du glycogène, de rares groupements -SH- et -S-S- ; le derme adventiciel qui entoure les amas tumoraux contient un abondant matériel mucoïde métachromatique bleu Alcian<sup>+</sup> et Hale<sup>+</sup> comme le tissu conjonctif des papilles pilaires. L'activité enzymatique est plus faible que celle des kératinocytes épidermiques (estérases, phosphatase acide, cytochrome-oxydase, succinodéshydrogénase). En immunohistochimie, elles réagissent comme les cellules des épithéliums glandulaires ou annexiels et non comme les kératinocytes matures de l'épiderme ou d'un carcinome spinocellulaire [21]. En microscopie électronique, les cellules ressemblent à des cellules épithéliales indifférenciées et Kint [12] les identifie aux cellules folliculaires indifférenciées qui se forment lors de la phase catagène du cycle pileux.

Les cellules de la tumeur sont capables d'élaborer des molécules adhésives des membranes basales telles que la laminine ou le collagène IV ou des ligands tels que les antigènes de la pemphigoïde, mais de façon inconstante, ce qui pourrait expliquer les lacunes de clivage qui se forment autour des lobules tumoraux. Elles conservent in vitro [6] un certain nombre de leurs caractères morphologiques et fonctionnels, notamment l'expression des cytokératines 5 et 6. On observe dans presque 50 % des carcinomes basocellulaires une mutation de l'antigène p53 suppresseur de tumeurs [17]. L'invasivité de la tumeur est liée à l'aptitude de cellules à produire, même in vitro, des protéines du stroma telles que la fibronectine [8] ou à induire la production de métalloprotéases telles que la stromélysine 3 par les cellules mêmes du stroma [22].

### ■ *Diagnostic différentiel*

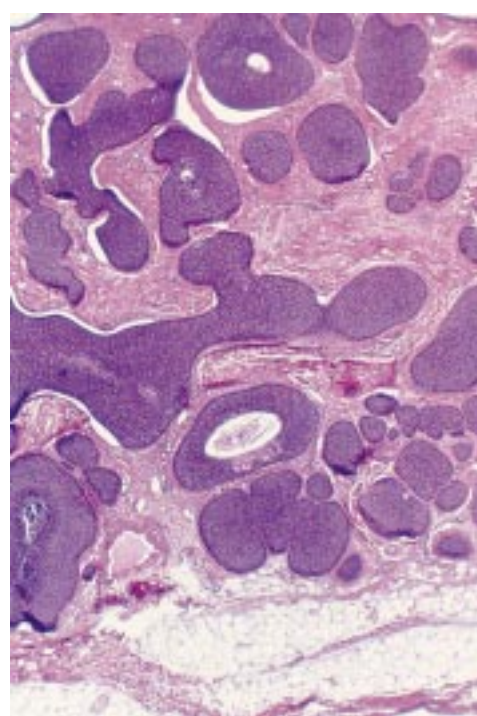
Les formes anatomocliniques (cf supra) sont fort nombreuses et chaque forme anatomoclinique fait discuter différents diagnostics différentiels.

Le carcinome basocellulaire nodulaire non ulcéré, surtout s'il comporte des images de différenciation kératinisante ou folliculaire, peut faire discuter le trichoépithéliome solitaire ou le trichoblastome. Le carcinome infiltrant de structure très trabéculaire peut faire discuter un carcinome annexiel, sudoral en particulier, ou un carcinome neuroendocrine cutané dans sa forme dite trabéculaire. Les techniques immunohistochimiques sont ici d'un grand intérêt : ainsi, les cellules du carcinome neuroendocrine expriment la cytokératine 20 que n'expriment pas les cellules même très indifférenciées d'un carcinome basocellulaire. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme est à distinguer des autres tumeurs cutanées à stroma très scléreux et cellules fusiformes : mélanome desmoplastique, métastases squirreuses, carcinomes annexiels sclérosants, sarcomes même. Enfin, les carcinomes basocellulaires à différenciation épidermoïde formant jusqu'à des globes cornés (carcinomes métatypiques ou basospinocellulaires) peuvent





**1** Carcinome basocellulaire nodulaire ulcéré de la région préauriculaire gauche.



**2** Carcinome basocellulaire nodulaire : aspect histopathologique caractéristique (grossissement  $\times 10$ ).

difficilement être distingués des vrais carcinomes spinocellulaires dont ils partagent d'ailleurs souvent le pronostic (récidives, risque métastatique).

## Aspects anatomocliniques

### TYPE DE DESCRIPTION : L'« ULCUS RODENS »

#### ■ Aspect clinique

Le plus caractéristique des carcinomes basocellulaires est l'ulcus rodens. Il débute par une petite élévure rosée de consistance molle, qui va s'étaler en un petit placard dont le centre se déprime, puis s'ulcère. Cette ulcération en « coup d'ongle » attire l'attention par sa torpidité anormale et l'examen clinique montre, dès ce stade, l'aspect caractéristique de ses bords : ceux-ci sont marqués par la juxtaposition de petits grains fermes, translucides, gris ou opalins, lisses, plus ou moins bien individualisés, de 1 à 2 mm, les « perles ». Quand elles sont très petites et confluentes, le bord de l'ulcération est filiforme et il faut un examen à la loupe pour distinguer les lésions élémentaires. Souvent le bord est aussi télangiectasique avec de petites taches pigmentaires noires ou brunâtres. La lésion est généralement indolente et, fait clinique négatif important, il n'y a pas d'adénopathie satellite.

En l'absence de traitement, la lésion s'élargit et se creuse en conservant ses mêmes caractères séméiologiques (fig 1). Dans cette forme typique, le diagnostic est généralement facile et il est confirmé par l'examen histopathologique d'une biopsie faite au trépan dans la bordure perlée ou de la pièce de biopsie excisionnelle.

#### ■ Aspect histopathologique

Il est tout aussi caractéristique : la tumeur est constituée d'amas cellulaires massifs ou trabéculaires, constitués de petites cellules basophiles (fig 2). Les cellules périphériques sont cubiques ou cylindriques, nettement individualisées, alignées en « palissade ». Les cellules centrales sont rondes ou ovales, plus rarement polyédriques et agencées en puzzle ; généralement, elles sont agencées sans ordre, ont des limites cytoplasmiques floues sans filaments d'union visibles au microscope photonique. Sur ce fond d'aspect dit « primordial » on peut observer de nombreuses variations en rapport avec des processus de différenciation et/ou de régression tumorale :

- images de différenciation telle qu'une kératinisation (carcinome basocellulaire kératotique) ou de petits foyers de différenciation sébocyttaire ou exocrétoire ;
- images de régression se traduisant morphologiquement par des zones de nécrose aseptique aboutissant à des cavités pseudokystiques, une dégénérescence de la jonction des amas tumoraux avec le stroma avec accumulation de matériel mucoïde, une dégénérescence amyloïde avec accumulation de dépôts d'amylose secondaire dans les masses tumorales et autour. Une stroma-réaction conjonctive et inflammatoire accompagne la tumeur. Au contact des lobules tumoraux il y a habituellement plusieurs couches de fibrocytes et un peu plus à distance des infiltrats

cellulaires lymphocytaires et plasmocytaires avec différenciation dans 2 % des cas de centres germinatifs (réactions lymphadénoides) [10]. Sur le plan immunocytologique, les infiltrats sont constitués en moyenne de 10 % de lymphocytes B et de 90 % de lymphocytes T (70 à 80 % d'immunophénotype CD4 et 20 à 30 % de type CD8). La qualité et l'intensité de cette réaction inflammatoire ne semblent pas avoir de signification diagnostique ou pronostique.

### FORMES ANATOMOCLINIQUES

#### ■ Carcinome basocellulaire nodulaire

C'est un nodule ferme, bien circonscrit, translucide, souvent un peu pigmenté en imposant pour un kyste ou une tumeur cutanée annexielle ; quand les nodules sont multiples et juxtaposés, leur identification à de grosses perles est en général plus facile. La peau qui les recouvre est tendue, amincie, parcourue de télangiectasies.

Histologiquement, cette forme nodulaire est constituée de gros lobules épithéliaux avec une cavitation pseudokystique ou de multiples petites cavités régulières simulant une structure glandulaire (aspect adénoïde).

#### ■ Carcinome basocellulaire végétant

Cette forme clinique, simulant un carcinome spinocellulaire, est rare. C'est une tumeur exophytique, bourgeonnante et ulcérée, dont le caractère « perlé » n'est pas facile à mettre en évidence. Le diagnostic est avant tout histologique.

#### ■ Carcinome basocellulaire plan cicatriciel

Il débute comme un ulcus rodens, puis s'étend de façon superficielle et centrifuge en régressant dans sa partie centrale sur un mode cicatriciel (fig 3). À la phase d'état, la lésion, pouvant atteindre plusieurs centimètres de diamètre, comporte une zone centrale blanchâtre, atrophique et cicatricielle avec quelquefois de petites ulcérations correspondant à des restes tumoraux et une bordure nette, typiquement perlée, ronde et continue ou en arcs de cercles successifs interrompus par des zones cicatricielles. Dans les zones pileuses, les poils et cheveux disparaissent à l'emplacement de la lésion.

Histologiquement, la bordure est constituée des « perles » élémentaires et l'extension de la tumeur est multicentrique et superficielle sans invasion du derme réticulaire.



3 Carcinome basocellulaire plan cicatriciel de la tempe.

### ■ Carcinome basocellulaire pagétoïde

Sa localisation préférentielle est sur le tronc ; on observe, moins fréquemment, cette forme clinique au cou et au visage. C'est un carcinome basocellulaire superficiel, à croissance centrifuge, pouvant atteindre jusqu'à 20 cm de diamètre. Les formes multiples et récidivantes du tronc sont fréquentes. Cliniquement, il s'agit de plaques érythémateuses recouvertes de croûtelles, nettement arrondies ou ovalaires avec une bordure nette et quelquefois typiquement perlée, mais pas de régression cicatricielle centrale comme dans la forme clinique précédente (fig 4).

Histologiquement, sur toute sa largeur, la tumeur est constituée de petits lobules tumoraux indifférenciés appendus de façon multicentrique à l'épiderme, en « gourdes de pèlerin », séparés par un peu de fibrose inflammatoire du derme papillaire. La lésion est rarement invasive en profondeur.

### ■ Carcinome basocellulaire sclérodermique

Cette forme anatomoclinique est plus fréquemment observée à la face, en particulier dans les régions nasales et orbitopalpébrales (fig 5). Elle se présente sous la forme d'une plaque blanchâtre, dure, infiltrée en profondeur, souvent déprimée et rétractile, quelquefois parcourue de télangiectasies ; elle peut s'ulcérer tardivement. La délimitation de la lésion est difficile à la vue et à la palpation et ceci surtout si la lésion a déjà été antérieurement remaniée par des traitements insuffisants. Cette forme constitue assez souvent une forme de récurrence locale d'un carcinome basocellulaire antérieurement plus typique.

Histologiquement, la tumeur est caractérisée par de très fines travées tumorales, d'une ou deux couches cellulaires, sans différenciation, ni alignement palissadique, au sein d'un stroma fibreux constitué d'une prolifération fibrocytaire et de fibres collagènes denses ; le processus tumoral est extensif, en superficie et en profondeur, englobant progressivement la graisse et les muscles peauciers, dont on retrouve par endroits des restes au sein de la tumeur. Le



4 Carcinome basocellulaire pagétoïde du tronc.



5 Carcinome basocellulaire sclérodermique de la région fronto-orbitaire droite.

diagnostic différentiel est à faire sur le plan histologique avec d'autres tumeurs desmoplastiques de la face : mélanome desmoplastique sur mélanose de Dubreuilh, trichoépithéliome desmoplastique, carcinome annexiel desmoplastique, métastase squirrheuse plus souvent observée au cuir chevelu.

### ■ Carcinome basocellulaire pigmenté (tatoué)

N'importe quelle forme de carcinome basocellulaire, sauf la forme sclérodermique, peut comporter la présence de pigments mélaniques. Il y a cependant des carcinomes nodulaires pagétoïdes ou ulcéreux particulièrement pigmentés pouvant en imposer pour un mélanome nodulaire ou pagétoïde.

Histologiquement, le plus souvent il n'y a que des dépôts de gros amas de mélanine dans le stroma et dans les zones de régression ou de nécrose (carcinome tatoué) ; plus rarement il y a une prolifération de mélanocytes dendritiques associée à la prolifération de cellules basaloïdes. La présence de pigment ne confère pas à la tumeur de signification pronostique particulière.

### ■ Tumeur de Pinkus

Celle-ci est maintenant assimilée à un authentique carcinome basocellulaire. C'est classiquement une tumeur ferme, exophytique, sessile, de la couleur de la peau ou avec quelques discrètes marbrures pigmentaires, siégeant dans la région dorsolombaire, ressemblant à un molluscum pendulum un peu fibreux. Ces lésions peuvent être multiples après radio-induction, survenant des années après une radiothérapie anti-inflammatoire pour des douleurs vertébrales (fig 6) ou des examens radioscopiques répétés pour une maladie pulmonaire (anciens malades tuberculeux ou silicotiques). Ces formes multiples peuvent être associées ou se compliquer de carcinomes pagétoïdes.

Histologiquement, la tumeur est constituée d'une fine dentelle de cordons épithéliaux mono- ou bistratifiés, anastomosés en un réseau régulier au sein d'un stroma conjonctif riche en fibrocytes mais non scléreux. Sur ces cordons cellulaires fins se branchent des amas cellulaires plus compacts ayant la morphologie des bourgeons épithéliaux primaires de l'embryogenèse annexielle ou de perles carcinomateuses.

### ■ Fréquences respectives de ces diverses formes anatomocliniques

Il y a peu de données concernant les fréquences relatives de ces diverses formes, d'autant plus que tous les auteurs n'adoptent pas la même terminologie. D'après Scrivener [20], les carcinomes nodulaires et ulcéronodulaires représentent 78,5 % des cas, les carcinomes superficiels (plans cicatriciels et pagétoïdes) 15 %, les carcinomes sclérodermiques 6,2 %, le reste correspondant à des formes rares ou inclassées ; les formes nodulaires et ulcéreuses et les





6 Tumeurs de Pinkus multiples survenues après radiothérapie anti-inflammatoire de la région dorsolombaire.

carcinomes sclérodermiformes prédominent à la tête et au cou (90 à 95 %), alors que les formes pagétoïdes prédominent au tronc (46 %).

### FORMES TOPOGRAPHIQUES

#### ■ Localisations sur les membres

Des formes ulcéreuses typiques, pagétoïdes ou nodulaires peuvent être observées sur les avant-bras et sur les jambes, en particulier chez les femmes dans cette dernière localisation. Sur le plan anatomoclinique, elles n'ont rien de particulier. Aux membres inférieurs, on peut quelquefois être amené à discuter la survenue d'un carcinome basocellulaire sur un fibrome (histiocytofibrome) : en effet, l'épiderme recouvrant les dermatofibromes comporte souvent une très forte hyperplasie basaloïde avec une néogenèse annexielle (sébuglandulaire et même trichogénique) simulant un carcinome pagétoïde, plus rarement un carcinome nodulaire invasif. L'interprétation de ces lésions histologiques est encore controversée, mais il semble bien que de rares carcinomes invasifs aient été observés en regard de dermatofibromes bénins. De même, la survenue de carcinomes basocellulaires palmaires ou plantaires est aussi contestée : en dehors des minibasaliomes microscopiques qui se trouvent à la base des *palmar pits* de la nævomatose basocellulaire, les autres rares cas rapportés pourraient bien être des tumeurs excréto-sudorales telles que des poromes eccrines bénins ou malins <sup>[19]</sup>.

#### ■ Localisations génitales

Les carcinomes basocellulaires vulvaires nodulaires, ulcérés ou pigmentés ne sont pas rares ; ils sont exclusivement localisés sur les zones pileuses des grandes lèvres. De même, on peut observer de telles tumeurs sur les organes génitaux externes chez l'homme. La survenue de telles lésions sur ces régions très couvertes permet de retenir que l'irradiation actinique n'est pas le facteur carcinogène exclusif et que des anomalies liées au cycle pileux peuvent expliquer l'histogénèse de ces tumeurs.

#### ■ Localisations anales

Elles sont rares, moins d'une centaine de cas décrits ; il y a surtout des carcinomes ulcéreux et infiltrants, envahissant les cloisons rectogénitales et nécessitant dans certains cas une amputation anorectale.

## Évolution, éléments du pronostic et formes évolutives

### ÉVOLUTION SPONTANÉE

En l'absence de traitement, la tumeur progresse lentement, doublant sa taille chaque année. Sa progression peu apparente, l'aspect anodin de la lésion débutante, son caractère indolore, font que beaucoup de

malades ne consultent qu'après quelques années d'évolution : chez 25 % des malades qui consultent pour un carcinome basocellulaire, celui-ci a déjà une évolution de plus de 5 ans, ce qui explique que plus de la moitié des tumeurs observées aient déjà des dimensions supérieures à 1 cm. La malignité locale est différente selon la forme anatomoclinique : faible pour les formes superficielles et nodulaires facilement accessibles à un traitement curateur, moyenne mais assortie de difficultés d'ordre thérapeutique pour les carcinomes sclérodermiformes, forte pour les carcinomes très ulcéreux, risquant de récidiver plus facilement sous une forme térébrante invasive. Une régression spontanée n'a jamais été observée, mais elle serait théoriquement possible pour des tumeurs de 2 à 5 mm : ainsi, des applications épifocales de DNCB peuvent provoquer une réaction inflammatoire de rejet immun de petits carcinomes et il se pourrait que la stroma-réaction cellulaire spontanée puisse naturellement jouer ce même rôle.

### AUTRES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC

Ce sont les éléments à prendre en considération lors du choix thérapeutique et lors de la surveillance post-thérapeutique. En dehors de la forme anatomoclinique, sont à prendre en considération :

- le *siège de la tumeur* : les carcinomes basocellulaires ulcéreux ou ulcéronodulaires des « fentes embryonnaires », c'est-à-dire des sillons périnariaires, des angles naso-orbitaires, des régions rétro-auriculaires, sont plus précocement infiltrants en profondeur et récidivent plus fréquemment du fait de l'insuffisance des traitements appliqués ;
- le *niveau d'invasion* : sans que l'on puisse établir un parallèle avec la valeur des paramètres histopronostiques du mélanome, les carcinomes invasifs ayant dépassé le plan dermique récidivent plus souvent parce qu'ils sont plus souvent insuffisamment traités ; en fait, ce facteur de pronostic se recoupe avec la forme anatomoclinique (carcinomes ulcéreux et sclérodermiformes) et le siège de la tumeur ;
- l'*antériorité d'un autre carcinome basocellulaire* : un malade ayant eu une telle tumeur a 20 % de risque d'une seconde localisation dans un délai de 18 mois ; s'il y a déjà eu plusieurs localisations, le risque de développer sans cesse de nouvelles lésions est presque perpétuel ;
- les *facteurs liés à l'hôte* : les carcinomes basocellulaires qui surviennent avant l'âge de 35 ans sont généralement plus agressifs que ceux de survenue plus tardive <sup>[15]</sup>. La multiplication des tumeurs est plus fréquente en cas d'immunosuppression de l'hôte (leucémie lymphoïde chronique) ou de tares génétiques prédisposantes (syndrome de Gorlin par exemple) ;
- la *qualité du traitement antérieur en cas de récidive* : quand la tumeur récidive dans un stroma très cicatriciel, elle a souvent un caractère infiltrant et multifocal et une première récidive après curetage-électrocoagulation ou radiothérapie comporte un risque plus élevé d'une seconde récidive que la chirurgie d'exérèse. Le succès des réinterventions thérapeutiques dans les formes récidivantes tombe progressivement de 95 à 50 %. Il faut cependant rajouter qu'une excision incomplète n'est pas fatalement suivie de récidive : si la fréquence des récidives après excision complète est en moyenne de 5 %, elle n'est curieusement que de 24 % en cas d'excision passant à travers le tissu tumoral <sup>[9]</sup> ; dans les autres cas, les restes du carcinome sont probablement résorbés dans la réaction inflammatoire postopératoire. Pour cette raison, en cas d'excision incomplète, surtout si elle n'est pas d'emblée repérable, il est préférable d'attendre au moins 6 mois avant de réintervenir, la récidive pouvant alors être plus aisément repérée et délimitée.

### FORMES ÉVOLUTIVES PARTICULIÈRES

Elles sont rarement la résultante du génie propre du carcinome basocellulaire mais généralement celle des effets cumulés de la négligence du malade et des carences médicales. Des évolutions catastrophiques ont été fréquemment observées dans des



nævomatoses basocellulaires après irradiation par rayons X. Elles sont encore courantes dans certains pays où le dépistage et le traitement précoce des carcinomes cutanés sont encore mal organisés. Les situations suivantes peuvent être observées.

### ■ **Carcinomes basocellulaires multiples ou carcinomatose basocellulaire**

Ce sont des malades de phototype clair, de complexion xérodermoïde, sans antécédents d'arsénisme chronique ou de nævomatose basocellulaire, qui développent des carcinomes ulcéreux, nodulaires et superficiels de la face et du cou. Il y a constamment chez ces patients un mélange de récurrences de carcinomes déjà traités et de nouvelles localisations nécessitant de nouvelles interventions thérapeutiques. Chez ces malades, l'éradication systématique deux à trois fois par an de toute nouvelle lésion permet quelquefois de contrôler la situation.

### ■ **Carcinomes basocellulaires térébrants**

Il s'agit de carcinomes ulcéreux creusant de grands cratères nécrotiques qui finissent par envahir et effondrer les cavités nasosinusiennes et orbitaires ou perforer les os du crâne jusqu'aux méninges, provoquant des méningites mortelles, ou détruire les vaisseaux du cou, entraînant la mort par hémorragie. Ces formes térébrantes sont inaccessibles à un traitement chirurgical, dont elles sont souvent l'échec, ou radiothérapie, dont elles sont quelquefois la conséquence. On peut quelquefois obtenir un arrêt de la progression voire une rémission avec certains protocoles de polychimiothérapie (méthotrexate, bléomycine, cisplatine, 5-fluorouracile) permettant ensuite une réparation chirurgicale des dégâts.

Histologiquement, les carcinomes térébrants appartiennent souvent à la variété dite métatypique. Le concept microscopique et biologique de métatypie s'applique à un carcinome basocellulaire qui a perdu ses caractères typiques et qui acquiert une structure trabéculaire infiltrante avec des cellules indifférenciées ressemblant davantage à des kératinocytes malpighiens non kératinisants. La métatypie peut apparaître spontanément lors de récurrences successives du même carcinome ; elle peut être induite ou facilitée par des irradiations X subthérapeutiques qui facilitent le « dévergondage » (en allemand *Verwilderung*) cellulaire.

### ■ **Carcinomes basocellulaires métastatiques**

C'est une éventualité très rare, moins de 1/10 000 tumeurs [16]. Les métastases compliquent dans la plupart des cas des carcinomes volumineux, ulcéreux, térébrants ou récidivants, et elles se constituent surtout par voie hématogène : métastases pulmonaires et osseuses, plus rarement ganglionnaires, spléniques ou hépatiques. Des greffes métastatiques bronchopulmonaires peuvent se constituer par inhalation de cellules tumorales à partir de carcinomes térébrants de la face. Ces formes métastatiques surviennent dans des délais moyens longs de 9 ans, mais la survie après leur découverte est brève, en moyenne de 8 mois. Pour affirmer le caractère métastatique d'un carcinome basocellulaire, il faut exiger que la tumeur primitive soit cutanée et non muqueuse, que la métastase apparaisse à distance et non par contiguïté et que la métastase ait le même aspect de carcinome basocellulaire que la tumeur primitive. En fait, la principale difficulté est de reconnaître formellement la tumeur primitive comme un carcinome basocellulaire ; ceux qui métastasent sont kératinisants ou métatypiques et le risque est grand de méconnaître initialement un carcinome annexiel ou même un carcinome neuroendocrine [1].

## Traitement et prévention

En moyenne, la guérison définitive des carcinomes est assurée dans 95 % des cas, quel que soit le moyen thérapeutique utilisé. On rajoute généralement à cette affirmation qu'un dermatologue « entraîné » pratiquant la technique du curetage-électrocoagulation

a d'aussi bons résultats sur les plans carcinologique et esthétique qu'un chirurgien plasticien ou qu'un radiothérapeute. Cette vérité mérite d'être nuancée en fonction de la taille de la tumeur, de sa localisation et de sa variété anatomoclinique.

## MOYENS THÉRAPEUTIQUES

### ■ **Chirurgie d'exérèse**

C'est probablement la solution thérapeutique de choix : elle a l'énorme avantage sur tous les autres traitements de procurer à l'histopathologiste une pièce opératoire qui peut être examinée selon diverses incidences de coupe, à partir desquelles le caractère complet ou incomplet de l'excision peut être affirmé. Dans la plupart des cas, il s'agit de tumeurs bien circonscrites cliniquement et les limites de l'excision chirurgicale peuvent facilement être tracées : une marge latérale minimale de 4 mm est nécessaire et suffisante pour éradiquer les carcinomes basocellulaires de moins de 2 cm ; en profondeur, il est conseillé de faire passer la section chirurgicale dans le pannicule graisseux ou, si celui-ci est absent (oreilles) ou peu épais (front et cuir chevelu), de passer à ras du périchondre, du périoste ou de l'aponévrose épicroânienne (galéa). Pour les tumeurs mal limitées ou les récurrences tumorales, il est conseillé de procéder en deux ou trois temps : excision élargie avec microtomie et examen méthodique de la pièce opératoire orientée [3], réintervention dirigée si l'excision est incomplète, puis fermeture de la plaie opératoire par suture, plastie ou greffe. Les limites exactes de la tumeur peuvent éventuellement être repérées au préalable par des trépanations biopsiques multiples de 2 à 3 mm faites aux confins présumés de la lésion clinique.

### ■ **Technique de curetage-électrodessiccation**

Elle a la faveur de nombreux dermatologues. Pratiquée sous anesthésie locale, elle consiste à enlever la lésion avec une curette tranchante ; la consistance molle de la tumeur contraste avec la fermeté du derme et la curette « crisse » quand elle entame le derme sain ambiant. Le curetage est suivi d'une électrocoagulation de la cavité d'évidement, suivie d'un second curetage et d'une seconde électrodessiccation à visée surtout hémostatique. La plaie opératoire cicatrise en 2 à 3 semaines en laissant une cicatrice blanche souple.

### ■ **Cryochirurgie à l'azote liquide**

Elle a quelques adeptes. À condition d'utiliser une méthode contrôlée avec thermométrie et impédancemétrie permettant de déterminer l'intensité (-20 à -30 °C) et la profondeur (5 mm en moyenne) de la congélation, cette technique permet d'obtenir d'aussi bons résultats que la chirurgie conventionnelle : 96 à 98 % de guérisons définitives, si elle est utilisée pour les carcinomes basocellulaires bien limités d'épaisseur réduite de 3 mm environ, ce qui correspond à 90 % des carcinomes basocellulaires de la face. Cette technique est particulièrement indiquée chez les malades âgés ou handicapés ou en cas de contre-indication de l'anesthésie générale ou chez les malades sous anticoagulants. Les cicatrices résiduelles sont dépigmentées et souples ; il y a toutefois un petit risque de rétraction aux paupières et aux rebords nasaires.

### ■ **Chirurgie micrographique de Mohs**

Elle est réservée aux carcinomes infiltrants et plus particulièrement aux récurrences en multiples foyers dispersés par des interventions thérapeutiques antérieures insuffisantes. Elle n'est pratiquée que dans quelques centres, car elle nécessite une coopération quasi extemporanée avec le laboratoire d'anatomie pathologique. La tumeur est enlevée, orientée, quadrillée et examinée ; le résultat de l'examen microscopique est reporté sur un schéma qui est retourné au chirurgien, qui peut compléter en deux ou plusieurs temps la destruction de la tumeur jusqu'à ce que toutes les recoupes passent en tissu sain. Cette technique est longue, mais elle n'est pas « aveugle » car tous les temps thérapeutiques successifs sont soumis au contrôle histologique.

### ■ Radiothérapie

Elle donne à court terme d'aussi bons résultats que la chirurgie d'exérèse ; à long terme, la qualité de la cicatrice est généralement moins satisfaisante. Ce qui fait que le dermatologue ne retient l'indication de la radiothérapie dans les carcinomes basocellulaires qu'en cas de refus ou de contre-indication de la solution chirurgicale. On utilise la radiothérapie superficielle pour les tumeurs de petite taille de 10-15 mm de diamètre et de préférence l'électronthérapie pour les carcinomes plus infiltrants ; l'électronthérapie a l'avantage d'avoir une énergie modulable en fonction de la profondeur d'irradiation requise (approximativement 1 MeV pour 1 mm). La radiothérapie est contre-indiquée formellement dans les carcinomes de la nævomatose basocellulaire, dans les carcinomes ulcéreux et térébrants histologiquement métatypiques et dans le carcinome sclérodermoforme.

### ■ Traitement médicamenteux

Il est rarement envisagé. La chimiothérapie cytostatique de contact au 5-fluoro-uracile (Efudix®) est à déconseiller dans les carcinomes basocellulaires, même superficiels, en raison du risque de récives en « plongée ». La chimiothérapie systémique réservée aux formes inopérables ou métastatiques permet quelquefois une réduction tumorale. Les injections intralésionnelles d' $\alpha 2$ -interféron, trois fois par semaine, de 1 500 000 U par injection pour les tumeurs de moins de 2 cm<sup>2</sup> et de 3 000 000 U par injection pour les tumeurs de 2 à 12 cm<sup>2</sup>, entraînent une régression tumorale qui peut être définitive et totale, mais comportent une importante morbidité et un risque de récive même si l'amélioration initiale est encourageante. Le mode d'action de l'interféron est mal connu : il induit certainement une différenciation kératinisante, ce qui explique que les « perles » du carcinome soient remplacées par de petits kystes épidermoïdes qui s'éliminent comme des grains de milium ; il a aussi une cytotoxicité directe, ce qui est notamment démontré sur les cellules du carcinome basocellulaire en culture<sup>[4]</sup> ; il stimule enfin localement les réactions immunitaires à médiation T-lymphocytaire<sup>[5]</sup>.

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les carcinomes basocellulaires de petite taille (moins de 2 à 5 cm selon les localisations), bien circonscrits, superficiels, nodulaires ou ulcéronodulaires, seront de préférence excisés en un seul temps opératoire. La totalité de l'exérèse devra être scrupuleusement vérifiée s'il s'agit d'ulcus rodens des régions périnariaires, péri-auriculaires et naso-orbitaires, plus enclins à évoluer d'emblée ou à récider sur un mode invasif voire térébrant. Sur les ailes du nez, où l'on ne dispose pas de bons plans de clivage, ou sur le tronc, où les cicatrices chirurgicales sont souvent déhiscentes, le curetage suivi d'électrodessication avec cicatrisation « dirigée » est en général plus satisfaisant.

En cas de contre-indication ou de refus du traitement chirurgical, les carcinomes de petite taille peuvent être traités, au choix, selon les disponibilités, par la cryochirurgie ou la radiothérapie (roentgenthérapie conventionnelle, électronthérapie, curiethérapie).

Pour les carcinomes ulcéreux de grande taille et les carcinomes sclérodermoformes, il faut choisir soit l'excision chirurgicale élargie en plusieurs temps avec des contrôles histologiques méthodiques, soit la chirurgie selon Mohs si l'on est entraîné à cette technique spéciale.

Il y a enfin des situations particulières où la décision finale résulte d'une discussion entre dermatologues, chirurgiens, radiothérapeutes et spécialistes d'autres disciplines : ainsi, pour les petits carcinomes des paupières et même du canthus interne, on préfère souvent l'électronthérapie à la chirurgie excisionnelle ; les lésions du cuir chevelu sont à traiter préférentiellement par la chirurgie plastique avec recouvrement, les autres traitements comportant le risque de plaies torpides ou de radionécroses osseuses.

### SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

#### ■ Calendrier de surveillance

La probabilité de récive après traitement d'un premier carcinome étant de l'ordre de 5 % et celle d'une seconde localisation de l'ordre de 20 % dans un délai de 12-18 mois, il est souhaitable de surveiller les cicatrices et la peau de ces malades à un rythme semestriel au moins pendant 2 ans. Il serait toutefois fastidieux d'inclure dans un protocole de surveillance de longue durée tous les malades traités pour une première localisation de carcinome basocellulaire.

En revanche, les autres malades, qui ont déjà eu une ou plusieurs récives ou des localisations multiples ou une seule tumeur ulcéreuse invasive ou sclérodermoforme, doivent être surveillés indéfiniment au moins une fois par an. De même ceux qui ont eu un carcinome dans le sillon périalaire du nez, au canthus interne de l'œil, dans un sillon rétroauriculaire et forcément ceux qui sont atteints d'un syndrome de Gorlin ou d'une autre génodermatose pronéoplasique.

#### ■ Photoprotection préventive

Bien que la photocarcinogénèse soit reconnue comme le principal facteur pathogénique, il n'est pas établi en ce qui concerne le carcinome basocellulaire que la photoprotection externe ou interne soit d'un quelconque intérêt. Entre le moment de la photo-induction d'un cancer épithélial et sa révélation clinique s'écoulent généralement des années, probablement 15 années, et il faudrait donc que la photoprotection, pour être efficace, soit permanente et non pas occasionnelle comme pour la prévention des coups de soleil. Théoriquement, un photoprotecteur interne de coefficient deux, utilisé régulièrement, peut diminuer d'un facteur cinq à dix le nombre de cancers cutanés épithéliaux apparaissant pour un temps d'exposition donné<sup>[2]</sup> ; ce que cela donne en pratique n'a pas pu être démontré. Néanmoins, il est de tradition de conseiller l'éviction solaire, mais ce conseil est basé sur l'empirisme ou... sur la foi.

#### ■ Chimio prophylaxie systémique

La prophylaxie par l'isotrétinoïne ou l'acitrétine, en administration continue à faibles doses (inférieures ou égales à 0,5 mg/kg/j) dans des maladies où le risque de survenue de cancers cutanés épithéliaux est majeur (arsénicose chronique, syndrome des hamartomes basocellulaires, xeroderma pigmentosum...), paraît justifiée mais son impact est faible ou même fortement contesté<sup>[18]</sup>. Dans le cas précis du carcinome basocellulaire, aucune étude clinique contrôlée n'a jamais démontré de réel pouvoir protecteur de ce type de chimio prophylaxie.

## Références

- 
- [1] Beaulieu-Lacoste I, Joly P, Ruto F, Thomine E, Fusade T, Chevallier B et al. Carcinome basocellulaire métastatique. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 135-138
- [2] Black BS. Systemic photo-protective agents. *Photodermatology* 1987 ; 4 : 187-195
- [3] Breuninger H, Castanet PH. Méthode du contrôle histologique des bords de la pièce opératoire des épithéliomas basocellulaires. *Ann Dermatol Venereol* 1987 ; 114 : 511-514
- [4] Brysk MM, Santschi CH, Bell T, Wagner RF Jr, Tying SK, Rajaraman S. Culture of basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 45-49
- [5] Buechner SA. Intralesional interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 731-734
- [6] Grando SA, Schofield OM, Skubitz AP, Kist DA, Zelickson BD, Zachary CB. Nodular basal cell carcinoma in vivo vs in vitro. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1185-1193
- [7] Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1045-1052
- [8] Grimwood RE, Ferris CF, Nielsen LD, Huff JC, Clark RAF. Basal cell carcinomas grown in nude mice produce and deposit fibronectin in the extracellular matrix. *J Invest Dermatol* 1986 ; 87 : 42-46
- [9] Grosshans E. Faut-il réexciser un carcinome basocellulaire incomplètement excisé ? *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 188-192
- [10] Grosshans E, Juillard J, Schaefflé B, Ball C. Réactions inflammatoires lymphadénoides autour des épithéliomas basocellulaires. *Ann Dermatol Venereol* 1984 ; 111 : 447-459
- [11] Guillaume JC. Carcinomes basocellulaires. In : Saurat JH, Grosshans E, Lachapelle JM, Laugier Peds. *Dermatologie et MST*. Paris : Masson, 1998
- [12] Kint A. Die Histogenese des Basalioms. *Hautarzt* 1974 ; 25 : 521-527
- [13] Ko CB, Walton S, Keczk K, Bury HPR, Nicholson C. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 269-272
- [14] Kopf AW. Computer analysis of 3, 531 basal-cell carcinomas of the skin. *J Dermatol* 1979 ; 6 : 267-281
- [15] Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson DS. Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1663-1667
- [16] Mikhail GR, Nims LP, Kelly AP, Ditmars DM, Eyler WR. Metastatic basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1261-1269
- [17] Molès JP, Moyret C, Guillot B, Jeanteur PH, Guilhou JJ, Theillet C et al. p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene* 1993 ; 8 : 583-588
- [18] Robinson JK, Salasche SJ. Isotretinoin does not prevent basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 975-976
- [19] Roth MJ, Stern JB, Haupt HM, Smith RRL, Berlin SJ. Basal cell carcinoma of the sole. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 349-353
- [20] Scrivener JN. Évolution des carcinomes basocellulaires à Strasbourg de 1967 à 1996 : étude épidémiologique descriptive. [thèse], Strasbourg, 1998
- [21] Tellechea O, Reis JP, Domingues JC, Poiàres-Baptista A. Monoclonal antibody Ber EP4 distinguishes basal-cell carcinoma from squamous-cell carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 452-455
- [22] Wolf C, Chenard MP, Durand De Grossouvre PH, Bellocq JP, Chambon P, Basset P. Breast cancer associated stromelysin-3 gene is expressed in basal cell carcinoma and during cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 870-872
-



# Carcinomes spinocellulaires

N Basset-Séguin  
C Renaud-Vilmer  
O Verola

**Résumé.** – Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte. Les carcinomes spinocellulaires représentent un tiers de ces carcinomes. Les facteurs étiologiques majeurs sont l'exposition chronique aux ultraviolets sur la peau glabre et les papillomavirus sur les muqueuses. Tout carcinome spinocellulaire doit être considéré comme agressif et impose un traitement adapté. Le traitement de choix est la chirurgie. Une surveillance clinique régulière des malades s'impose, associée à un traitement préventif. L'éducation de la population et les mesures de photoprotection dès la petite enfance devraient permettre de nettement diminuer la fréquence de cette lésion grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** carcinome spinocellulaire, carcinome épidermoïde, kératoses actiniques, maladie de Bowen.

## Introduction

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte puisqu'ils représentent environ 30 % des tumeurs malignes [12]. Parmi ces carcinomes, 80 % sont des carcinomes basocellulaires (CBC) d'évolution essentiellement locale et 20 % sont des carcinomes spinocellulaires (CSC), encore appelés carcinomes épidermoïdes, en particulier sur les muqueuses, qui sont beaucoup plus agressifs et associés à un risque non négligeable de métastases. Les carcinomes cutanés représentent donc un véritable problème de Santé publique du fait de leur fréquence, de leur morbidité et, pour les CSC, de leur mortalité.

## Incidence

L'incidence exacte des CSC est difficile à évaluer car la plupart des cas ne sont pas collectés dans les registres du cancer. L'incidence annuelle standardisée (par rapport à la population mondiale) en France et dans les principaux pays européens est de 10 à 20/100 000 habitants chez l'homme et 5 à 10/100 000 chez la femme. Aux États-Unis, le risque de survenue d'un CSC a été estimé de 9 à 14 % chez l'homme et de 4 à 9 % chez la femme [29]. Malgré le sous-enregistrement de ces tumeurs, une augmentation nette de leur incidence a été documentée en Amérique du Nord puisque leur incidence aurait augmenté de 50 à 200 % dans les 10 à 30 dernières années [2, 29]. Dans la population blanche nord-américaine, l'incidence ajustée à l'âge est de 100 à 150/100 000 personnes et ce chiffre est multiplié par dix dans la population de plus de 75 ans [2].

Cette incidence augmente encore de façon très nette en fonction de la latitude. Ainsi, en Australie, en 1990, elle était estimée à 250/100 000 habitants. Chez les migrants, la fréquence augmente avec la durée de vie en Australie et est maximale pour les Européens qui y sont nés et pour les zones proches de l'équateur où le taux peut atteindre 1/100 [17, 39].

## Étiologie

Les facteurs carcinogènes impliqués dans le développement des CSC sont multiples : l'irradiation par les ultraviolets (UV), les radiations ionisantes, la PUVAthérapie, les infections par les *human papillomavirus* (hPV), l'exposition à différentes substances chimiques comme l'arsenic ou les hydrocarbures polycycliques, mais aussi les génodermatoses, l'immunosuppression et les dermatoses ulcéranes ou cicatricielles chroniques.

### RAYONS ULTRAVIOLETS

Le facteur étiologique le plus fréquemment retrouvé est le soleil, en particulier l'irradiation solaire chronique, ce qui explique la plus grande fréquence de localisation sur les zones photoexposées et chez les sujets de phototype clair. Dans le spectre solaire, l'effet carcinogène des UVB (290 à 320 nm) est le plus documenté mais plus récemment, le rôle des UVA a été également rapporté [48].

Les arguments épidémiologiques prouvant le rôle des UV dans ces tumeurs sont essentiellement descriptifs mais ont été confirmés dans quelques études cas/témoins récentes [39].

– Quatre-vingts pour cent des carcinomes surviennent au visage, au cou, au dos des mains, aux avant-bras (zones les plus photoexposées).

– Dans les populations blanches, il existe une relation inverse entre l'incidence des cancers cutanés et la latitude.

– L'incidence augmente avec l'âge et témoigne indirectement d'un effet dose cumulé.

Nicole Basset-Séguin : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de Dermatologie (Pr Dubertret).

Catherine Renaud-Vilmer : Attachée des Hôpitaux, médecin spécialiste du centre anticancéreux René-Huguenin, 92210 Saint-Cloud, France ; service de dermatologie (Pr Dubertret).

Olivier Verola : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, service de pathologie (Pr Janin). Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

– L'incidence des CSC est fortement augmentée chez les sujets atteints de trouble de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (xeroderma pigmentosum) qui entraîne une importante photosensibilité cutanée.

– Le taux des cancers de la peau est plus bas dans les populations pigmentées.

Malgré la difficulté et le peu d'études menées visant à quantifier le rôle des UV, les relations exposition UV, phototype cutané et CSC peuvent être résumées ainsi :

– les phototypes les plus susceptibles sont ceux ayant une faible fabrication d'eumélanine (sujets roux) et ceci est directement lié à certains variants génétiques du récepteur de la mélanocortine, le MC1R [52] ;

– la durée d'exposition aux UV joue un rôle important avec un effet seuil (et non pas une relation purement linéaire) à partir duquel il est observé une forte augmentation de risque [40] ;

– les lésions cutanées UV induites : éphélides, télangiectasies, élastose, kératoses, nævus, sont des marqueurs de risques avec un risque relatif (RR) de 5 à 10 [39].

L'épidémiologie moléculaire a confirmé le rôle des UV en montrant la présence de mutations de signature UV-induite (transitions C-T et surtout doubles transitions CC-TT, spécifiques des UV) sur de nombreux gènes, en particulier le gène suppresseur de tumeur p53 qui est le gène le plus fréquemment muté dans ces cancers [4].

Enfin, de nombreuses expérimentations animales ont permis de confirmer le rôle des UV dans la carcinogenèse cutanée [6, 35].

### PUVATHÉRAPIE

La PUVathérapie augmente le risque de développement de carcinomes cutanés, en particulier CSC [49], d'où l'importance du contrôle médical de son utilisation.

### RADIATIONS IONISANTES

Les radiations ionisantes, en particulier X et  $\gamma$ , autrefois utilisées pour traiter diverses maladies cutanées ou non (acné, teigne, hémangiome, arthropathies, etc), sont aussi responsables de la formation de carcinomes cutanés.

### CARCINOGENÈS CHIMIQUES

Le rôle carcinogène d'agents chimiques a été décrit pour la première fois en 1775 par Percivall Pott en rapportant l'augmentation de l'incidence des CSC du scrotum chez les ramoneurs exposés aux goudrons de houille [17]. L'arsenic, qui était autrefois utilisé dans diverses préparations et qui revient sur la scène thérapeutique aujourd'hui pour le traitement de diverses hémopathies malignes, est également carcinogène. L'effet de l'arsenic est dose-dépendant et est associé à un risque de cancers viscéraux. L'arsenic est responsable de la formation de CSC in situ ou invasifs et de kératoses, en particulier des paumes et des plantes. Son effet carcinogène semble indépendant des UV et des mutations de p53 sont peu retrouvées dans les tumeurs des sujets exposés [9].

### PAPILLOMAVIRUS

Le rôle des papillomavirus (hPV) dans la carcinogenèse de la peau glabre est moins bien connu que celui plus évident dans la carcinogenèse des muqueuses génitales. Les hPV de types oncogènes (en particulier 16 et 18) sont retrouvés dans la plupart des carcinomes muqueux (col, anus) et dans un certain nombre de carcinomes génitaux (vulve, verge) et dans une forme particulière de CSC cutanés : les CSC périunguéaux. Les hPV oncogènes inactivent la protéine codée par le gène suppresseur de tumeur p53 par interaction entre les protéines E6 des hPV et la protéine P53. Un polymorphisme du gène p53, qui est retrouvé dans une proportion de la population, serait plus susceptible à la dégradation par la

protéine E6 d'hPV mais sa conséquence sur la susceptibilité à développer un carcinome génital n'est pas claire [50].

### IMMUNOSUPPRESSION

L'immunosuppression, en particulier celle observée chez les greffés d'organes, s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des carcinomes cutanés, surtout CSC. En effet, le rapport CBC/CSC est inversé dans ces populations. Les facteurs de risque sont majorés chez les transplantés rénaux en fonction du phototype (clair), d'une exposition solaire élevée et de la durée de la transplantation. Ceci illustre l'interaction chez ces malades entre différents facteurs : infection à hPV, UV et déficit immunitaire.

### GÉNODERMATOSES

Il existe plusieurs génodermatoses prédisposant au développement de CSC. La plus fréquente et la mieux connue est le *xeroderma pigmentosum*, maladie autosomique récessive caractérisée par un défaut de réparation de l'ADN. Elle associe une extrême photosensibilité et le développement précoce de multiples tumeurs cutanées (CBC, CSC et mélanomes). Les anomalies génétiques portent sur les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la réparation par excision de nucléotide (NER). Selon l'enzyme touchée, le phénotype est plus ou moins marqué. On distingue ainsi sept groupes de complémentation dans le *xeroderma pigmentosum* classique [45].

L'*albinisme oculocutané* de type II est l'albinisme le plus fréquent dans le monde. Il est responsable d'une grande morbidité avec d'importantes séquelles visuelles et le développement de tumeurs cutanées, principalement des CSC. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène P, localisé en 15q11-q13, entraînant une réduction de la synthèse d'eumélanine et une altération des mélanosomes [38].

L'*épidermodysplasie verruciforme* est une maladie extrêmement rare caractérisée par le développement de verrues planes, de lésions pityriasis versicolor-like, et plus tardivement de CSC sur les zones photoexposées. Une infection par les hPV oncogènes de type 5 ou apparentés est fréquemment associée, de même qu'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Le gène a été récemment localisé sur le bras long du chromosome 17 [36].

Enfin, la *maladie de Ferguson-Smith*, autosomique dominante, donne des lésions CSC-like spontanément régressives. Son gène a été localisé en 9q22-31 [15].

La *dyskératose congénitale*, de transmission autosomique récessive liée à l'X (Xq28), associe une leucoplasie orale avec dystrophie unguéale, atrophie cutanée, hyperpigmentation et pancytopenie. Il existe une instabilité chromosomique associée au risque de survenue de plusieurs cancers dont des CSC. Le gène impliqué code pour la dyskérine qui pourrait agir sur le cycle cellulaire et l'activité télomérase [30].

## Présentation clinique

Le CSC survient souvent sur une lésion précancéreuse telle que la *kératose actinique* (KA). La KA est une lésion squameuse, de quelques millimètres, couleur de peau normale ou légèrement rosée ou pigmentée, qui se palpe plus qu'elle ne se voit, et siège principalement sur les zones photoexposées (fig 1). Les malades ont le plus souvent de multiples KA qui peuvent, soit persister, soit involuer. Seul un petit nombre de KA vont évoluer vers un CSC. Le risque de développement d'un CSC chez les malades atteints de KA multiples serait autour de 6 à 10 % et dépend du nombre de lésions et de leur délai de persistance [2]. La KA peut prendre un aspect de corne cutanée (fig 2). Les signes qui doivent faire craindre la transformation d'une kératose sont : l'étalement de la lésion, son bourgeonnement en surface, son infiltration, son ulcération, son caractère saignant. Un contrôle histologique est alors indis-



1 Kératoses actiniques multiples sur le visage.



2 Corne cutanée à la lisière du cuir chevelu.



3 Maladie de Bowen de la jambe.



4 Carcinome spinocellulaire ulcérévégétant du front.



5 Carcinome spinocellulaire nodulocroûteux de la joue.

pensable. Le risque de transformation d'une KA justifie que l'on surveille régulièrement (au moins une fois par an) les malades atteints de KA multiples et que l'on emploie divers traitements destructeurs pour les faire disparaître (cryothérapie, électrocoagulation, 5-fluorouracil (5-FU) topique, laser, photothérapie dynamique, etc).

Le CSC invasif peut aussi se développer à partir d'une lésion cancéreuse in situ ou *maladie de Bowen* qui forme une plaque érythémateuse ou rosée bien limitée, persistante, plus ou moins squameuse, située sur les zones photoexposées (fig 3). Ici encore, l'étalement de la lésion, son induration, son bourgeonnement, son ulcération, l'apparition d'un nodule doivent alerter et imposer un contrôle histologique. Toute maladie de Bowen doit être traitée efficacement. Le meilleur traitement est la chirurgie, mais des alternatives (cryothérapie, laser, photothérapie, etc) sont également possibles.

Enfin, le CSC peut se développer sur d'autres lésions précancéreuses comme les cicatrices de brûlures, les radiodermes, les ulcérations chroniques.

La plupart des CSC se développent sur la tête et le cou. Le tronc est ensuite le deuxième site le plus atteint. La lésion la plus fréquente est ulcérévégante. Il s'agit d'une tumeur saillante, volumineuse, infiltrée, de surface irrégulière, bourgeonnante et ulcérée (fig 4). Elle saigne facilement. Son bord est dur, épais et la base infiltrée de la lésion dépasse les limites visibles.

Parfois, la lésion prend un aspect nodulaire, symétrique, croûteux en son centre qui peut simuler un kératoacanthome dont le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé (fig 5). La lésion peut être essentiellement bourgeonnante, sans ulcération, formant un nodule rouge rosé plus ou moins volumineux ou des masses charnues condylomateuses, souvent de grande taille. Les formes débutantes peuvent se présenter sous forme de papules fermes, couleur de peau normale ou rosée, parfois hyperkératosiques et

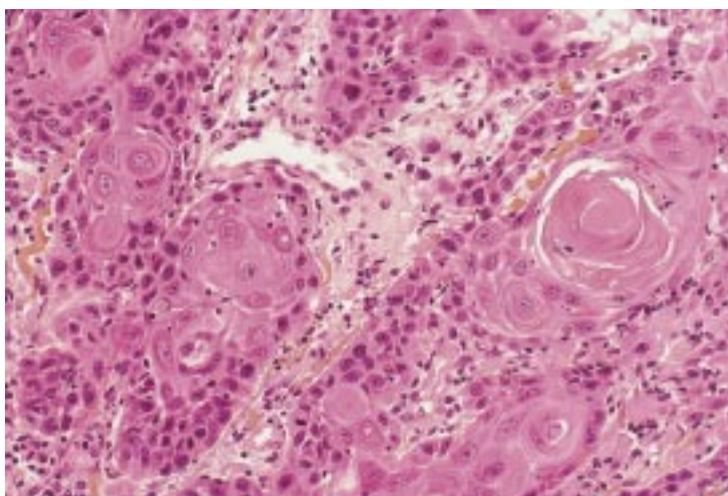
persistantes. Une biopsie s'impose. Les formes superficielles peu infiltrées, ulcérées ou non, sont plus rares et souvent confondues avec une maladie de Bowen.

Des symptômes peuvent être associés et doivent alerter comme l'existence d'un prurit, une sensation douloureuse ou un saignement. En particulier, il faut toujours suspecter une transformation en CSC d'une plaie chronique qui devient douloureuse et qui saigne.

## Histopathologie

Le CSC est une prolifération épithéliale maligne développée aux dépens des kératinocytes. Selon le degré d'infiltration du derme et de franchissement de la membrane basale, on parle de carcinome in





6 Aspect histopathologique d'un carcinome spinocellulaire (coloration par hématoxyline-éosine  $\times 200$ ). Lobules de cellules épithéliales éosinophiles avec atypies et globe corné.



7 Carcinome cuniculatum du talon.

situ, de carcinome micro-invasif ou de carcinome invasif. Le CSC invasif correspond à une prolifération de cellules de grande taille, organisées en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, de disposition anarchique. Une différenciation fonctionnelle (ou maturation) sous forme de globes cornés est fréquente. Cette maturation est variable, allant des formes très différenciées aux formes quasiment anaplasiques. Dans ces cas, les cellules prennent un aspect fusiforme difficile à différencier des cellules de mélanome ou de sarcome. Les immunomarquages à la recherche des marqueurs kératinocytaires sont alors utiles pour le diagnostic. Il existe fréquemment de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. L'atteinte du derme réticulaire, le caractère peu différencié et l'existence d'un certain degré de neurotropisme sont des facteurs de mauvais pronostic (fig 6).

## Formes cliniques particulières

### CARCINOME SPINOCELLULAIRE VERRUQUEUX

La forme verruqueuse est plus rare et se caractérise par une malignité essentiellement locale. C'est un CSC de bas grade de malignité. Les tumeurs ressemblent à de larges verrues exophytiques, en « choux-fleurs ». Elles peuvent siéger n'importe où mais leur site de prédilection est la cavité buccale, le larynx ou les parties génitales. On rattache à cette entité le carcinome cuniculatum (fig 7) qui siège électivement sur le membre inférieur, souvent sur une plaie chronique du pied, la papillomatose orale floride et la tumeur de Buschke-Loewenstein aux organes génitaux et à la région périanale.

Ces tumeurs évoluent classiquement en trois stades : le stade 1 où l'aspect clinique inquiétant contraste avec un aspect histologique

bénin ; le stade 2 où cet aspect histologique reste bénin sans franchissement de la basale mais l'infiltration en profondeur par refoulement des tissus est très marquée et s'associe à une récurrence quasi constante en cas de chirurgie limitée. Aux stades 1 et 2, le diagnostic histopathologique sur prélèvement biopsique est souvent très difficile, voire impossible devant des lobules épithéliaux très bien différenciés sans atypie architecturale ou cytologique. Une ou plusieurs biopsies chirurgicales profondes sont bien souvent nécessaires pour faire le diagnostic différentiel avec une hyperplasie épithéliale pseudocarcinomateuse ; enfin, le stade 3, où la biopsie retrouve un carcinome invasif avec anomalies cytonucléaires, désorganisation architecturale et franchissement de la membrane basale. À ce stade, le pronostic est celui d'un carcinome épidermoïde classique. L'envahissement locorégional peut être très important, en particulier au niveau du petit bassin. Une atteinte ganglionnaire est peu fréquente. Une atteinte osseuse par contiguïté peut se voir. Les métastases viscérales sont exceptionnelles. Le rôle de divers facteurs carcinogènes, dont les HPV, est suspecté.

### CARCINOME SPINOCELLULAIRE MUQUEUX

#### ■ Carcinome des lèvres buccales

Les CSC des lèvres représentent 90 % des cancers des lèvres, près de 10 % des cancers cutanés et 1,7 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ils siègent dans 88 à 98 % des cas sur le vermillon de la lèvre inférieure<sup>[56]</sup> et atteignent préférentiellement l'homme de plus de 60 ans. Ils sont essentiellement liés à deux facteurs de risque représentés par l'exposition solaire chronique (comme les autres CSC du visage) et par le tabac, en particulier au niveau de la zone de contact avec la cigarette. Ils sont souvent précédés d'un état précancéreux représenté, soit par une chéilite actinique, soit par une chéilite tabagique, les deux pouvant s'associer et augmenter le risque de carcinome. Toute lésion leucoplasique, érosive ou indurée et fixe doit être biopsiée. Beaucoup plus rarement, le CSC peut survenir sur une chéilite glandulaire chronique, ou des lésions de lupus chronique et de lichen plan.

Le CSC se présente le plus souvent sous forme d'une ulcération à bords irréguliers, reposant sur une base indurée (fig 8). L'aspect de tumeur végétante ou bourgeonnante est plus rare. L'examen clinique comporte la recherche d'adénopathies dans les territoires sous-mentaux, sous-maxillaires, jugulocarotidiens, spinaux et sus-claviculaires, et la recherche, chez les fumeurs, d'une deuxième localisation au niveau des VADS par un examen complet de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx : une panendoscopie peut être proposée. Une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique complètent ce bilan. Pour les tumeurs



8 Carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure chez un sujet alcoolotabagique (noter le mauvais état buccodentaire évocateur du terrain).



**9** Maladie de Bowen vulvaire dans sa forme hyperplasique.



**10** Carcinome vulvaire sur lichen scléroatrophique.

de grande taille (> 2 cm), ou en présence d'adénopathie, on demande une tomodensitométrie de la région cervicale pour mieux juger de l'extension locorégionale.

### ■ Carcinome spinocellulaire de la vulve

Ces carcinomes sont des tumeurs rares (3 à 5 % des cancers génitaux de la femme) et surviennent dans la plupart des cas sur une lésion ou un état précancéreux représentés par [41, 53] :

- soit des lésions de dysplasie sévère, « étagée », appelée par l'International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) « dysplasie indifférenciée » ou « carcinome in situ », liées à une infection à HPV oncogène (hPV 16 ++). Cliniquement, ces lésions correspondent à une maladie de Bowen génitale leucoplasique ou érythroplasique (anciennement dénommée érythroplasie de Queyrat) qui survient préférentiellement chez la femme ménopausée, plus rarement à des papuloses bowénoïdes (PB) qui atteignent la femme jeune et qui n'évoluent vers une invasion qu'exceptionnellement, en l'absence d'immunodépression associée (fig 9) ;

- soit des lésions épithéliales associées et secondaires à un lichen scléreux (LS) vulvaire généralement mal ou non traité : elles sont appelées « dysplasies sévères différenciées » par l'ISSVD et réalisent une hyperplasie épithéliale associée à des atypies cytonucléaires qui restent à la partie inférieure de l'épithélium. Cliniquement, ces lésions réalisent des plaques leucoplasiques ou érythroplasiques (fig 10). Après contrôle histologique et en l'absence de traitement médical du LS sous-jacent, un traitement local par un dermocorticoïde de niveau 1 (clobétasol) peut être proposé pendant 1 à 3 mois sous surveillance stricte. En cas de non-régression, une exérèse de ces lésions s'impose.

Les CSC vulvaires surviennent généralement chez les femmes âgées (moyenne d'âge de 70 à 80 ans) et peuvent se présenter cliniquement sous forme d'une ulcération indurée, d'une lésion végétante ou bourgeonnante, saignant au contact. Un scanner abdominopelvien est proposé en présence d'adénopathie palpable ou chez une patiente difficile à examiner. Une radiographie pulmonaire complète ce bilan.

### ■ Carcinome spinocellulaire de la verge

Ce carcinome est rare dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord (1 % des cancers de l'homme), mais beaucoup plus fréquent



**11** Carcinome de la verge sur maladie de Bowen dans sa forme leucoplasique.

en Amérique latine, en Asie et en Afrique (15 à 20 %). Cette différence est liée au rôle des HPV dans l'étiologie de ces cancers dans les zones de forte incidence [19, 43]. Comme à la vulve, le LS favorise aussi les CSC du pénis [10, 33, 54] et il n'est pas sûr que les balanoposthites chroniques associées à un phimosis, cause classique des CSC de la verge, ne soient pas dues en partie à un LS non reconnu et non traité. Le rôle étiologique des UV chez les patients de phototype clair, traités par PUVAthérapie, est aussi reconnu, bien que cet événement soit rare dans les cohortes de malades traités [3]. Le rôle du contact avec des hydrocarbures dans certaines professions (ramoneurs, métallurgistes...) est devenu plus rare du fait de réglementations protectrices. Les lésions précancéreuses HPV induites ou liées à un LS sont les mêmes qu'à la vulve (cf supra). Ce carcinome se présente cliniquement comme une tumeur souvent ulcérée, mais peut aussi se révéler par un phimosis acquis, irréductible, qui doit toujours être l'objet d'une exploration chirurgicale. L'évaluation de l'extension locale nécessite une image en résonance magnétique (IRM) du pénis ; une radiographie pulmonaire et un scanner abdominopelvien à la recherche de métastases viscérales et ganglionnaires complètent le bilan (fig 11).

### ■ Carcinome spinocellulaire du scrotum

Son intérêt est historique, puisqu'il s'agit du premier cas de CSC professionnel rapporté. Le rôle des carcinogènes chimiques est prépondérant. Il a été initialement décrit chez les ramoneurs. Les mesures de protection actuelles en ont beaucoup diminué la fréquence. Les professions les plus exposées sont les ouvriers travaillant dans la métallurgie. Typiquement, il s'agit d'une lésion



verruqueuse infiltrée du scrotum qui s'étend et s'ulcère. La richesse du réseau lymphatique explique que les atteintes ganglionnaires rapides ne sont pas rares. Le pronostic de cette forme est mauvais (survie à 5 ans de 40 à 50 %). Son intérêt a été récemment relancé du fait de la description d'une augmentation de fréquence chez les malades traités par PUVAthérapie ayant reçu de fortes doses <sup>[49]</sup>.

### FORMES INHABITUELLES

#### ■ Carcinome périunguéal

Son individualisation récente tient à la démonstration de la présence d'hPV oncogène type hPV 16 qui évoque une possible transmission sexuelle dans cette localisation et le rôle de ce virus dans l'étiologie de ce carcinome <sup>[32]</sup>. Il faut toujours se méfier des verrues périunguéales récalcitrantes et demander une biopsie au moindre doute.

#### ■ Formes à type d'intertrigo

Cette présentation est rare mais doit être évoquée là encore devant tout intertrigo résistant au traitement usuel, en particulier lorsqu'il est érosif, bourgeonnant et douloureux.

## Pronostic

Tout CSC doit être considéré comme agressif. Le CSC invasif a tendance à récidiver et peut métastaser. Le taux de récurrence d'une tumeur primitive à 5 ans est d'environ 8 % et celui de métastase de 5 % <sup>[2]</sup>. Il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

– *Taille de la lésion* : une lésion supérieure à 2 cm de diamètre a un taux de récurrence à 5 ans de 15 % et de métastase encore plus élevé, à 30 % <sup>[2]</sup>.

– *Localisation* : les CSC de la lèvre et des oreilles sont plus agressifs avec un taux de récurrence entre 20 et 25 %. D'autres localisations ont également un mauvais pronostic comme le cuir chevelu, le front, les paupières, le nez, la face dorsale des mains, le pénis, le scrotum et l'anus et les muqueuses d'une manière générale. D'autre part, les CSC survenant sur des plaies chroniques (ulcères, épidermolyses bulleuses congénitales) ont un fort risque de métastases, avoisinant les 40 %.

– *Évolutivité de la lésion* : une croissance rapide ou une récurrence de la lésion augmentent les risques de récurrences ultérieures et de métastases.

– *Immunosuppression* : elle entraîne l'apparition plus précoce des CSC (deux à trois décennies plus tôt que la population immunocompétente) dont le risque métastatique est plus élevé (10 %).

– *Critères histologiques* :

– la profondeur de la lésion : elle n'a été étudiée que par quelques auteurs et la gravité d'un CSC serait supérieure en cas d'atteinte du derme réticulaire (> à 4 mm) ;

– l'atteinte périneurale observée dans 2 à 7 % des cas qui est souvent asymptomatique ;

– le caractère peu différencié de la tumeur.

Ainsi, si la majorité des malades atteints de CSC ont un bon pronostic, il faut rester vigilant devant tout malade atteint de CSC et procéder à un examen cutané corps entier soigneux à la recherche d'une autre lésion (environ 30 % des patients développent une deuxième lésion dans les 5 ans <sup>[2]</sup>) ou de signes d'extension de sa lésion, en particulier dans les aires ganglionnaires. En cas de métastase à distance, l'atteinte ganglionnaire est très fréquemment associée (85 % des cas).

En cas d'extension métastatique à distance, le pronostic est beaucoup plus réservé puisque la survie est inférieure à 20 % à 10 ans.

## Diagnostic différentiel

Certains carcinomes cutanés sont de diagnostic parfois difficile avec d'autres tumeurs. Le diagnostic différentiel le plus difficile, tant sur le plan clinique qu'histopathologique, est celui du *kératoacanthome*. L'existence d'une infiltration profonde, d'une véritable ulcération centrale, la persistance de la lésion au-delà de quelques mois sans régression doivent être considérées comme suspectes. Une exérèse-biopsie est préférable à une biopsie partielle en raison des difficultés de l'examen histopathologique. Il est fréquent que ce dernier ne puisse pas formellement trancher entre les deux diagnostics. Certains kératoacanthomes géants et très destructeurs posent le problème d'une forme particulière de CSC très différencié. Tous les cas de kératoacanthomes difficiles à classer doivent être traités comme des CSC. D'autre part, la *distinction entre CBC et CSC* est parfois difficile, même pour un œil habitué. Ceci souligne l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique. Dans les cas indifférenciés, on peut s'aider de certains marqueurs immunohistochimiques (marquage positif des kératines, marquage négatif avec les anticorps antivimentine, PS100, HMB45, reconnaissant d'autres cellules cutanées, fibroblastes, cellules dendritiques, mélanocytes, etc).

En dehors du kératoacanthome, les autres diagnostics différentiels sont les *carcinomes annexiels* bénins ou malins : carcinome trichilemmal du sujet âgé, porocarcinome, carcinome sébacé, le fibroanthome atypique, le sarcome épithélioïde, le carcinome neuroendocrine de Merkel, les métastases de carcinomes, les fibrosarcomes et le mélanome. Dans tous les cas, la biopsie permet d'orienter le diagnostic.

## Traitement

### TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE

#### ■ Chirurgie

Le traitement des CSC cutanés est avant tout chirurgical. En effet, seul ce traitement permet un contrôle histologique des marges d'exérèse et donc un meilleur contrôle de l'évolution à moyen et long termes, ce qui devient de plus en plus nécessaire du fait de l'augmentation de la durée de vie de la population. Il n'existe pas d'étude prospective comparant la chirurgie aux autres traitements. De même, si les exérèses selon la technique de Mohs permettent d'évaluer la marge nécessaire pour obtenir une exérèse histologique complète à partir des limites cliniques de la tumeur, il n'y a pas, au cours de ces études, de recul évolutif supérieur ou égal à 5 ans <sup>[7]</sup>. L'évaluation des marges d'exérèse tient compte des facteurs de mauvais pronostic des CSC, à savoir la taille et l'épaisseur de la tumeur, la différenciation histologique du carcinome, le neurotropisme de la tumeur, sa localisation (zone à risque : sites de fusion embryonnaire [région rétroauriculaire, paupières, sillons nasogéniens] mais aussi cuir chevelu et extrémités) et ses caractéristiques évolutives (lésion primitive ou récidivante), ou l'existence d'une immunodépression <sup>[42]</sup>.

L'étude histologique des marges d'exérèse faite par Broadland <sup>[7]</sup> par la technique de Mohs portant sur 141 CSC montre que si, dans la majorité des cas, une marge de 4 mm serait suffisante pour obtenir une exérèse complète des petites tumeurs, une marge de 6 mm est en revanche nécessaire pour les tumeurs de 10 à 20 mm, ou mal différenciées, ou encore situées sur les zones dites à risque. Mais pour les tumeurs supérieures à 2 cm, une marge de 9 mm est nécessaire. Cependant, cette étude ne s'accompagne pas d'un suivi des patients.

D'après ces résultats et en tenant compte des facteurs de risque, nous préconisons pour les CSC cutanés les marges suivantes (cf encadré).

D'autre part, toute exérèse incomplète, tant latéralement qu'en profondeur, doit, étant donné le potentiel métastatique des CSC, être l'objet d'une reprise chirurgicale.



- **Carcinomes in situ : 5 mm.**
  - **CSC inférieur à 2 cm, primitif, bien différencié, hors d'un site à risque, non récidivant : marge de 5 mm.**
  - **CSC supérieur à 2 cm, ou mal différencié, présentant un neurotropisme, ou situé sur une zone à risque : marge de 10 mm.**
- Les marges en profondeur doivent inclure, quand il est présent, tout l'hypoderme** <sup>[21]</sup>.

Pour les tumeurs de petite taille et de bon pronostic, la marge d'exérèse permet généralement une exérèse-suture sous anesthésie locale en ambulatoire. En revanche, les tumeurs de grande taille nécessitent un temps de reconstruction (greffe, lambeau) après vérification histologique de l'absence de tumeur résiduelle sur les marges d'exérèse. Cette analyse peut se faire pendant le temps opératoire (étude extemporanée, technique de Mohs), soit après l'intervention (chirurgie en deux temps), la lésion étant mise à plat, recouverte d'un pansement, et la reconstruction réalisée dans un deuxième temps.

La technique de Mohs comporte une fixation de la tumeur in situ généralement par congélation. L'excision se fait par des coupes horizontales réalisées en série, dont l'étude anatomopathologique immédiate guide l'acte chirurgical. Cette technique est longue et coûteuse et est peu utilisée en France. L'examen extemporané en peropératoire est une technique analogue nécessitant aussi la présence d'un anatomopathologiste. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la pratique et des moyens de l'équipe médicale <sup>[37]</sup>.

En l'absence d'adénopathie palpable, le traitement des CSC primitifs cutanés ne comporte pas de curage ganglionnaire.

### ■ Radiothérapie

Les progrès de la chirurgie réparatrice et des techniques anesthésiques en ont limité les indications. En dehors de la radionécrose liée à la taille (grande surface lésionnelle) et au site (cartilage), les inconvénients de la radiothérapie sont, à moyen et long termes : la radiodystrophie, la reprise chirurgicale difficile si survient une récurrence et le risque carcinogène. Il faut donc l'éviter chez des sujets de moins de 60 ans et si possible chez les immunodéprimés qui présentent des lésions multiples et multifocales.

Actuellement, ce traitement est réservé, soit à des tumeurs inopérables (atteinte d'organe vital), soit à des patients inopérables <sup>[46]</sup>. La décision est prise le plus souvent en consultation pluridisciplinaire (dermatologue, chirurgien, radiothérapeute, chimiothérapeute). En cas d'exérèse incomplète, une reprise chirurgicale est toujours préférable si l'état du patient le permet plutôt qu'une radiothérapie complémentaire systématique.

Les rayons X de basse énergie (contactthérapie) sont progressivement abandonnés pour des électrons de haute énergie (6 à 13 MeV), parfois associés à des protons de basse énergie. Le traitement est généralement fractionné à 3 à 4 Gy par séance, étalé sur 4 à 6 semaines. Les doses utilisées sont de l'ordre de 50 à 60 Gy <sup>[8]</sup>. En cas d'altération importante de l'état général, rendant les déplacements difficiles, il est tentant de proposer une irradiation hypofractionnée délivrant par exemple 10 Gy ou 11 Gy à j1, j8, j15 <sup>[5]</sup>. Mais ces schémas d'irradiation augmentent le risque de nécrose immédiate (surtout si la surface irradiée est large, supérieure à 5 cm<sup>2</sup>) et le risque de radiodystrophie <sup>[1]</sup>.

La curiethérapie interstitielle (iridium 192) est indiquée surtout pour les lésions de la pyramide nasale ou des lèvres. Mais il existe aussi un risque de nécrose si la tumeur est supérieure à 4 cm, ou est située près du cartilage. Elle nécessite une hospitalisation avec une chambre isolée pouvant être à l'origine d'une décompensation chez un sujet âgé fragile. Cette technique est à l'origine d'un risque trophique non négligeable. Les résultats d'études rétrospectives, ne distinguant pas les CSC cutanés des CBC, montrent un taux de

récurrence à 5 ans qui dépend de la taille de la tumeur (5 à 10 % de récurrence pour les tumeurs primitives inférieures à 5 cm et 27 % pour les tumeurs primitives supérieures à 5 cm), et de son caractère évolutif (10 à 12 % de récurrences pour les tumeurs récidivantes inférieures à 5 cm et 60 % pour les tumeurs récidivantes supérieures à 5 cm).

### ■ Autres techniques destructrices

#### Curetage-électrocoagulation

Cette technique consiste à cureter la lésion jusqu'à l'obtention d'un tissu apparemment sain en profondeur et latéralement, suivi d'une électrocoagulation des berges. Elle ne peut être utilisée que pour les petites lésions (1 cm), superficielles, non récidivantes, et n'a donc pas d'intérêt par rapport à une exérèse-suture qui est généralement indiquée pour ce type de lésion, et qui permet un examen histologique des marges d'exérèse.

#### Cryochirurgie

Elle est réservée aux patients ayant une contre-indication à la chirurgie classique. Le taux de succès est estimé à 97,3 % dans les CSC primitifs de petite taille, inférieure à 1,2 cm <sup>[16]</sup>.

#### Laser CO<sub>2</sub>, électroporation, photothérapie dynamique (PTD)

Ce sont des techniques en cours d'évaluation. La PTD, qui repose sur l'utilisation combinée d'une substance photosensibilisante (ou son précurseur) et d'une lumière de longueur d'onde appropriée, semble une bonne alternative dans les formes superficielles essentiellement (KA, maladie de Bowen) <sup>[31]</sup>. L'imiquimod, une substance immunomodulatrice en cours d'expérimentation dans le traitement des maladies de Bowen cutanées, est une autre alternative <sup>[26]</sup>.

### ■ Chimiothérapie

Il y a très peu de séries publiées étudiant la chimiosensibilité des CSC cutanés, alors que celle d'autres CSC, en particulier des muqueuses des VADS, est bien reconnue. Le 5-FU, le cisplatine et la bléomycine sont les drogues qui ont été le plus utilisées <sup>[44]</sup>. La chimiothérapie est réservée aux formes inopérables d'emblée (atteinte d'un organe vital), en association éventuellement à la radiothérapie, ou pour les formes métastatiques. Son effet est essentiellement palliatif. La chimioréduction préopératoire des CSC de grande taille (associée ou non à une radiothérapie) est intéressante, car elle peut permettre une exérèse chirurgicale secondaire, considérée initialement comme trop mutilante <sup>[11, 44]</sup>, avec une survie sans récurrence ou un contrôle stable supérieur à 1 an chez six sur 13 patients dans une étude <sup>[44]</sup>. Des essais de chimiothérapie des membres isolés associant *tumor necrosis factor* (TNF) $\alpha$ , interféron (IFN), melphalan et hyperthermie ont été réalisés avec succès mais nécessitent confirmation <sup>[34]</sup>.

## TRAITEMENT SELON LA LOCALISATION

### ■ Carcinome spinocellulaire de la lèvre

Le traitement de ces états et lésions précancéreuses labiales repose sur la vermillionectomie qui permet un examen histologique complet des lésions. Le laser CO<sub>2</sub> est une alternative thérapeutique, bien que moins sûre au plan carcinologique. Il doit être précédé de multiples biopsies si les lésions sont étendues. Les applications de 5-FU sont abandonnées du fait des effets secondaires (irritation ++) et de leur efficacité inconsistante.

Le traitement des CSC des lèvres repose sur la chirurgie ou/et la radiothérapie. Pour les tumeurs T1, T2, N0, une exérèse chirurgicale avec une marge de 1 cm suivie d'une réparation dans le même temps opératoire est préférable (l'exérèse en deux temps n'est pas possible lorsqu'une chirurgie interruptrice est réalisée) <sup>[22]</sup> : en l'absence d'adénopathie, la plupart des auteurs préconisent une

surveillance ganglionnaire sans curage systématique. Pour les tumeurs plus grandes, la discussion entre chirurgie et curiethérapie, associée ou non à une radiothérapie externe, se pose. Ces traitements sont systématiquement associés à un curage sous-mento-sous-digastrique bilatéral, et une radiothérapie complémentaire des aires ganglionnaires est faite en cas d'envahissement histologique. Dans les formes inopérables ou métastatiques, une chimiothérapie reposant essentiellement sur le 5-FU et le cisplatine est indiquée, parfois associée à une radiothérapie de la tumeur inopérable (protocole de chimioradiothérapie), permettant une exérèse chirurgicale secondaire.

### ■ Carcinome spinocellulaire génital

Le traitement des maladies de Bowen génitales repose sur leur exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm suivie si besoin d'une greffe. Au prépuce, on réalise une circoncision, et au gland, une exérèse superficielle avec une marge de 5 mm, suivie d'une greffe. Ces traitements chirurgicaux sont sans conséquence sur la qualité de vie du patient. Le traitement des papuloses bowénoïdes est identique à celui des condylomes génitaux (électrocoagulation, laser CO<sub>2</sub>...). L'imiquimod, un nouvel immunomodulateur aux propriétés antivirales et antitumorales, disponible sous forme de topique (crème Aldara® à 5 %) dans le traitement des condylomes, est en cours d'expérimentation dans le traitement des maladies de Bowen génitales. Dans tous les cas, la recherche d'une autre lésion précancéreuse ou cancéreuse anogénitale HPV induite associée, présente dans un tiers des cas, s'impose avec un frottis, une colposcopie et une anoscopie.

### ■ Carcinome spinocellulaire vulvaire

Le traitement des CSC vulvaires repose sur l'exérèse chirurgicale avec une marge de 1 cm et un curage inguinocrural homolatéral (si la lésion est latéralisée) ou bilatéral (si la lésion est médiane) dès que l'épaisseur de l'envahissement est supérieure à 1 mm (au-delà de la membrane basale). Une radiothérapie complémentaire est proposée si l'exérèse est incomplète et la reprise chirurgicale impossible. Au niveau des aires ganglionnaires, une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas d'atteinte histologique. En cas de tumeur inopérable, une chimiothérapie peut être proposée si l'état général de la patiente le permet (associée ou non à une radiothérapie). Une exérèse chirurgicale dans un deuxième temps est alors parfois possible. Les protocoles chimio/radiothérapie utilisent le 5-FU, associé ou non à du cisplatine ou à de la mitomycine. Des polychimiothérapies associant diversement bléomycine, méthotrexate, CCNU, vincristine, mitomycine ou cisplatine ont aussi été utilisées dans cette indication et dans les formes métastatiques inopérables [25, 55]. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes à haut risque de récurrence est à discuter au cas par cas, ou mieux, dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

### ■ Carcinome spinocellulaire de la verge

Le traitement de référence du CSC invasif de la verge repose sur l'exérèse chirurgicale avec une marge de 1,5 à 2 cm, guidée par l'extension de la tumeur, allant de la simple circoncision pour les petites tumeurs du prépuce (permettant une marge de 2 cm), à une amputation totale en cas d'envahissement des corps caverneux [47]. Une amputation partielle peut être proposée dans les autres cas. Les traitements conservateurs reposent essentiellement sur la radiothérapie (curiethérapie, radiothérapie externe), mais sont surtout l'indication des petites tumeurs (qui ne nécessitent pas de traitement chirurgical extensif) et aucune étude contrôlée n'a comparé ces deux traitements, tant au niveau du taux d'échec que du retentissement sur la vie sexuelle du patient (risque de radiodermite avec sclérose et retentissement douloureux après radiothérapie). En l'absence de ganglion palpable ou visualisé au

scanner, deux attitudes thérapeutiques sont possibles : une surveillance rapprochée ou un curage inguino-iliaque prophylactique, en particulier quand la tumeur est peu différenciée, de grande taille et touche les corps caverneux (la technique du ganglion « sentinelle » est en cours d'évaluation). En cas de ganglion palpable et persistant après un traitement antibiotique de 4 à 6 semaines, un curage s'impose, unilatéral ou bilatéral selon les auteurs. L'extension du curage (inguinal ou ilio-inguinal) n'est pas non plus consensuelle. Une radiothérapie postopératoire est proposée en cas d'atteinte de deux ganglions ou de rupture capsulaire. Une chimiothérapie est indiquée dans les formes métastatiques ou inopérables. Le cisplatine, le 5-FU, la bléomycine, le méthotrexate, la vincristine ou la vinblastine sont les produits les plus utilisés, mais sans étude contrôle [18]. L'association chimio/radiothérapie externe semble intéressante pour des adénopathies initialement inopérables. L'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante pour permettre un traitement conservateur, ou adjuvante pour les malades à haut risque de récurrence, est en cours d'évaluation [19].

### TRAITEMENT DES ATTEINTES GANGLIONNAIRES

L'exploration chirurgicale systématique des ganglions dans les CSC a été longtemps débattue. Actuellement, en l'absence d'adénopathie palpable, l'abstention chirurgicale est la règle. Cependant, cette attitude impose une surveillance clinique régulière et rapprochée (tous les 4 mois la première année).

En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique, un curage chirurgical est nécessaire. Celui-ci est complété d'une irradiation systématique de l'aire ganglionnaire en cas d'effraction capsulaire [27] ou d'atteinte de plus de deux ganglions par analogie aux CSC d'autres localisations.

### TRAITEMENT PRÉVENTIF ET SURVEILLANCE

Le traitement préventif des CSC est possible et devrait être plus largement exploité. Il repose sur plusieurs principes. Le premier est la photoprotection solaire puisque le soleil est le principal agent carcinogène. L'éducation de la population grâce aux campagnes de dépistage et d'information permet progressivement de voir un changement de comportement. Cependant, l'augmentation du temps de loisir, le développement de vacances bon marché dans les pays exotiques et de courte durée, l'augmentation de la longévité, sont responsables d'une augmentation importante de l'incidence de ces tumeurs. Il faut donc continuer à informer les gens des risques liés à l'exposition excessive au soleil. L'utilisation d'écrans solaires puissants (facteur de protection solaire supérieur à 30) et couvrant UVB et UVA est à recommander. Cependant, leur utilisation ne doit pas entraîner un comportement paradoxal, à savoir un plus long temps d'exposition solaire, l'absence de coup de soleil ne prévenant pas de la possibilité d'autres dommages cellulaires plus irréversibles et pouvant initier la transformation des cellules cutanées.

Le deuxième principe repose sur le traitement de toute lésion précancéreuse cutanéomuqueuse et le troisième principe sur la surveillance régulière des patients (deux à trois fois par an, voire tous les mois pour les sujets à haut risque).

Les rétinoïdes à fortes doses (3 à 4 mg/kg) ont un effet curatif partiel (diminution de la taille des gros CSC) mais au prix d'effets secondaires majeurs et sans que l'on connaisse l'effet à long terme. Aux doses plus faibles (0,75 à 1 mg/kg pour l'acitrétine et 1 à 2 mg/kg pour l'isotrétinoïne), ils n'ont pas d'effet curatif mais un effet préventif qui peut être intéressant chez les patients à risques (généodermatoses, immunodéprimés). L'intérêt de petites doses d'acitrétine chez des patients à risques est controversé [23, 28, 51]. Les rétinoïdes ont un effet essentiellement suspensif [13, 24]. Enfin, une publication récente a rapporté l'inefficacité d'un traitement préventif par  $\beta$ -carotène [14].

## Références

- [1] Abbatucci JS, Boulrier N, Laforge T, Lozier JC. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. *Radiother Oncol* 1989 ; 14 : 114-119
- [2] Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 975-983
- [3] Aubin F, Puzenat E, Arveux P, Louvat P, Quencez E, Humbert P. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based study from 1978 to 1998. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 1204-1206
- [4] Basset-Séguin N, Molès JP, Mils V, Dereure O, Guilhou JJ. TP53 gene mutation and skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 (suppl) : 1025-1065
- [5] Bélembaogo E, Calitchi E, Le Bourgeois JP. Intérêt de la radiothérapie hypofractionnée de basse énergie dans les carcinomes cutanés. *Cancer Radiother* 1997 ; 1 : 347-348
- [6] Berg RJ, Van Kranen HJ, Rebel HG, Devries A, Van Vloten WA, Van Kreijl CF et al. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of the P53 protein in clusters of pre-neoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 274-278
- [7] Broadland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 241-248
- [8] Calitchi E, Kirova Y, Le Bourgeois JP. Radiothérapie et tumeurs cutanées. *Cancer Radiother* 1998 ; 2 : 556-565
- [9] Castren K, Ranki A, Welsh JA, Vahakangas KH. Infrequent p53 mutations in arsenic-related skin lesions. *Oncol Res* 1998 ; 10 : 475-482
- [10] Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 753-763
- [11] Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. *Am J Clin Oncol* 1999 ; 22 : 32-34
- [12] Depinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000 ; 408 : 248-254
- [13] Digiovanna JJ, Island PR. Retinoid chemoprevention in the high-risk patients. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 (suppl) : S82-S85
- [14] Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary prevention trial of beta-carotene supplementation for non melanoma skin cancer in the physicians' health study. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 179-184
- [15] Goudie DR, Yuille MA, Leversha MA, Furlong RA, Carter NP, Lush MJ et al. Multiple self healing squamous epitheliomata (ESS1) mapped to chromosome 9q22-q31 in families with common ancestry. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 165-169
- [16] Graham G, Clark L. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 101-107
- [17] Guillaume JC. Carcinomes spinocellulaires. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 3581-3587
- [18] Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL et al. Penile cancer chemotherapy: twelve year's experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 1993 ; 42 : 559-562
- [19] Krieg R, Hoffman R. Current management of unusual genitourinary cancers par 1: penile cancer. *Oncology* 1999 ; 13 : 1347-1352
- [20] Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 (3 Pt 1) : 414-418
- [21] Lang PG. Management of squamous carcinomas and lymph node evaluation. In : Wheeland R éd. *Cutaneous surgery*. Philadelphia : WB Saunders, 1994 : 752-792
- [22] Levisnac J. Chirurgie des lèvres. Monographie de chirurgie réparatrice. Paris : Masson, 1991
- [23] Levine N, Moon TE, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997 ; 6 : 957-961
- [24] Lippman SM, Heyman RA, Kurie J, Benner SE, Ki Hong W. Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. *J Cell Biochem* 1995 ; 22 : 1-10
- [25] Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, Fontanelli R, Paladini D, Kenda R et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. *Cancer* 1996 ; 77 : 1472-1478
- [26] MacKenzie-Wood A, Kossard S, Delauney J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 462-470
- [27] Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996 ; 347 : 735-738
- [28] McKenna DB, Murphy G. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 656-660
- [29] Miller DL, Weinstock MA. Non melanoma skin cancer in the united states: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 774-778
- [30] Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999 ; 402 : 551-555
- [31] Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 766-771
- [32] Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, Zitelli JA, Bennett RG, Silverstein S. Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. *JAMA* 1989 ; 261 : 2669-2673
- [33] Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 911-914
- [34] Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced non melanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999 ; 134 : 303-307
- [35] Queille S, Seite S, Tison S, Medaisko C, Drougard C, Fourtanier A et al. p53 mutations in cutaneous lesions induced in the hairless mouse by a solar ultraviolet light simulator. *Mol Carcinogenesis* 1998 ; 22 : 167-174
- [36] Ramoz N, Taieb A, Rueda LA, Montoya LS, Bouadjar B, Favre M et al. Evidence for nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 1148-1153
- [37] Renaud-Vilmer C. Les marges d'exérèse. *Objectif Peau* 1999 ; 7 : 248-254
- [38] Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993 ; 361 : 72-76
- [39] Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho Garnier H et al. The multicentre south European study « Hélios » II: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 1440-1446
- [40] Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H et al. The multicentre south European study « Hélios » II: different sun exposure patterns in the etiology of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 1447-1454
- [41] Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillar P et al. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 414-419
- [42] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 976-990
- [43] Ruggers J, Badalament R, Drago J. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992 ; 19 : 247-256
- [44] Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil and bleomycin. *Cancer* 1990 ; 66 : 1692-1696
- [45] Sarasin A, Robert-Knebelmann C, Sary A. La réparation de l'ADN et les réparations. *Pathol Biol* 1992 ; 40 : 169-177
- [46] Shimm DS, Wong RB, Peters LJ. Radiotherapy for basal and squamous cell skin carcinomas. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 383-386
- [47] Soria JC, Theodore C, Gerbaulet A. Carcinome épidermoïde de la verge. *Bull Cancer* 1998 ; 85 : 773-784
- [48] Staberg BL, Wulf HC. The carcinogenic effect of UVA irradiation. *J Invest Dermatol* 1978 ; 81 : 517-559
- [49] Stern RS, Lunder EJ. Out risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1582-1585
- [50] Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998 ; 393 : 229-234
- [51] Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, Hartman AM et al. Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 : 328-332
- [52] Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 328-330
- [53] Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Noguès C, Trassard M, Le Doussal V. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998 ; 19 : 25-31
- [54] Vilmer C, Ramirez S, Cavellier-Balloy B, Guichard S, Verola O, Dubertret L. Carcinoma of the penis arising in differentiated epithelial dysplasia associated with lichen sclerosus. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 127-128
- [55] Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hochtin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC gynaecological cancer cooperative group study. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 348-354
- [56] Zitsch R. Carcinoma of the lip. *Otolaryngol Clin North Am* 1993 ; 26 : 265-277



# Dermatoses paranéoplasiques

S Monestier  
MA Richard

**Résumé.** – Les dermatoses paranéoplasiques représentent un groupe hétérogène d'affections en relation avec une néoplasie interne. Les lésions ne résultent pas d'une extension directe du cancer ou ne sont pas des métastases, mais leur présence est évocatrice d'une tumeur sous-jacente. Les manifestations cliniques peuvent précéder, coïncider ou suivre le diagnostic de cancer mais la dermatose survient uniquement après le développement de la tumeur. L'évolution de la dermatose est parallèle à celle du cancer : le traitement du cancer aboutit à la régression des manifestations cutanées.

Les dermatoses spécifiquement associées au cancer sont rares mais leur présence est fortement évocatrice d'une tumeur profonde. Cependant, la majorité de ces dermatoses apparaît de manière isolée, ou n'est que occasionnellement observée au cours du cancer. Certaines associations demeurent même controversées.

Les mécanismes pathogéniques restent mal connus : production par la tumeur d'hormones, de cytokines, de facteurs de croissance ou de diverses autres substances encore inconnues ou interactions antigènes-anticorps.

Ces manifestations cutanées peuvent être les premiers signes d'une néoplasie et elles permettent ainsi d'évoquer plus précocement un cancer viscéral. Les individus qui présentent de telles lésions doivent donc bénéficier d'une évaluation exhaustive à la recherche d'une tumeur profonde.

Nous présentons ici les caractéristiques cliniques, les hypothèses physiopathogéniques actuelles des principales dermatoses paranéoplasiques.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** dermatoses paranéoplasiques, syndromes paranéoplasiques, néoplasies internes, signes cutanéomuqueux, syndromes associés aux cancers.

## Généralités. Définitions

Les syndromes paranéoplasiques désignent un ensemble de manifestations qui ne sont pas liées à un envahissement métastatique mais qui sont la conséquence indirecte de l'évolution d'un processus néoplasique interne. Elles ont aussi pour particularité de suivre intimement l'histoire naturelle du cancer : apparaissant avec lui, disparaissant lors du traitement curatif du cancer, réapparaissant lors des rechutes [21, 24, 56].

Les dermatoses paranéoplasiques (DPN) semblent relativement fréquentes, puisqu'elles seraient rapportées au cours de l'évolution de 7 à 15 % des cancers diagnostiqués [1]. Les lésions cutanées étant directement accessibles à la vue, la reconnaissance des principaux syndromes cutanés paranéoplasiques peut permettre au clinicien d'évoquer plus rapidement la possibilité d'un cancer sous-jacent, favorisant la prise en charge d'une tumeur à un stade débutant. Par ailleurs, les lésions cutanées observées au cours des DPN sont parfois très affichantes, voire gênantes et le contrôle de la maladie cancéreuse peut permettre d'améliorer la qualité de la vie des patients.

Plusieurs critères caractérisent une DPN [2, 5, 12, 21, 24, 28, 56, 61, 66, 79, 81, 101].

– Des critères cliniques. La DPN est une entité clinicopathologique spécifique et précise, facilement identifiable et orientant d'emblée vers un cancer associé donné.

– Des critères chronologiques. La DPN doit survenir uniquement après le développement de la tumeur. La DPN peut être diagnostiquée avant que le cancer n'ait été dépisté, et c'est l'intérêt de la connaître pour le diagnostic précoce du cancer, mais le développement du cancer précède la DPN. L'évolution de la DPN accompagne étroitement celle favorable ou défavorable du cancer. Autrement dit encore, la dermatose et la tumeur ont le même profil évolutif : l'ablation ou tout autre moyen de mise en rémission du cancer aboutit à la régression de la dermatose, alors que la récurrence du cancer ou la survenue de métastases s'associent à une reprise évolutive des manifestations cutanées.

– Des critères étiopathogéniques. La DPN ne connaît habituellement pas d'autre étiologie que le cancer. Dans l'idéal, chaque DPN devrait répondre à un mécanisme pathogénique clair et identifié et devrait avoir une prédilection pour un type histologique particulier de cancer. Autrement dit, on pourrait supposer une relation directe de cause à effet entre la DPN et le cancer profond.

## Classifications

Plusieurs classifications des DPN peuvent être proposées [2, 5, 81, 101] : classification selon les lésions élémentaires qui est celle que nous adopterons pour décrire les principaux tableaux (tableau I),

Sandrine Monestier : Assistante-chef de clinique.

Marie Aleth Richard : Dermatologue, attachée de consultation des Hôpitaux.

Service de dermatologie, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

Tableau I. – Manifestations dermatologiques et externes des néoplasies profondes. Classification anatomoclinique [5, 56].

Syndrome neuroendocrines
Érythème nécrolytique migrateur
Syndrome de Cushing
Syndrome carcinoïde
Anomalies musculosquelettiques
Hippocratisme digital
Ostéoarthropathie hypertrophiante
Dermatomyosite
Fasciite palmaire et arthrite
Érythèmes réactifs
Érythème annulaire centrifuge
Érythème gyratum repens
Érythème nécrolytique migrateur
Érythrodermie desquamative
Érythrodermies autres
Flush et manifestations des syndromes carcinoïdes
Anomalies vasculaires et sanguines
Érythrose palmaire
Télangiectasies
Purpura
Vascularites (panartérite noueuse, vascularite leucocytoclasique)
Thrombophlébites superficielles et profondes
Ischémie cutanée
Cryoglobulinémie
Érythrealgie
Dermatoses bulleuses
Pemphigus paranéoplasique
Dermatite herpétiforme
Érythème polymorphe
Épidermolyse bulleuse acquise
Dermatose à IgA linéaire
Pemphigoïde bulleuse
Porphyrie cutanée tardive
Troubles de la kératinisation, dermatoses papuleuses, squameuses, pigmentées
Acanthosis nigricans
Ichtyose acquise
Hyperkératose filiforme palmoplantaire
Tripe palm ou pachydermatoglyphie
Papillomatose cutanée orale floride
Acrokératose de Bazex
Verrues séborrhéiques éruptives multiples ou signe de Leser-Trélat
Pityriasis rotunda
Kératodermie palmoplantaire
Anomalies de la pilosité
Hypertrichose lanugineuse acquise
Autres
Syndrome de Sweet et autres dermatoses neutrophiliques
Adiponécrose et syndrome de Weber-Christian

Ig : immunoglobulines.

classification selon le mécanisme pathogénique, selon la chronologie d’apparition de la DPN par rapport au diagnostic du cancer, etc. Cependant, aucune n’est réellement satisfaisante car les DPN se caractérisent avant tout par leur grande hétérogénéité, ce qui rend impossible toute tentative de classification cohérente et logique. On a même une certaine impression d’amalgame ou de confusion dans la littérature. Enfin, on distingue aussi une classification de type « probabiliste » qui est celle qui tient le mieux compte de la spécificité et de la fréquence de l’association entre la DPN et le cancer et qui isole des DPN vraies (tableau II), des DPN facultatives (tableau III) et des DPN dont la réalité est plus controversée car le plus souvent fortuites (tableau IV).

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES CUTANÉS VRAIS

Il s’agit de phénomènes cutanés spécifiquement associés à un cancer et qui suivent intimement son évolution [5, 28, 66]. Le tableau clinique est stéréotypé et va permettre de poser d’emblée à la fois un diagnostic de DPN et d’évoquer la présence d’un cancer profond. Autrement dit, une telle dermatose est tellement spécifique qu’elle n’a pas d’autre étiologie que le cancer. Le syndrome paranéoplasique

est ainsi un véritable marqueur du cancer qui doit être recherché avec acharnement. Et c’est dans ces circonstances qu’il faut pratiquer un bilan exhaustif.

Seul un petit nombre de dermatoses répondent stricto sensu à cette définition. Bien qu’elles soient rares, leur association quasi obligatoire à un cancer spécifique suggère que ce rapprochement n’est pas le fruit du hasard mais résulte bien d’une relation directe entre ces deux processus pathologiques. Cependant, même dans ce cadre restrictif, certaines DPN peuvent être rapportées au cours de l’évolution de différents types de cancers : par exemple le pemphigus paranéoplasique a été décrit en association avec des lymphomes ou des hémopathies lymphoïdes chroniques mais aussi au cours de l’évolution de sarcomes ou de cancers pulmonaires [12].

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES NON SPÉCIFIQUES OU FACULTATIFS

Un grand nombre de manifestations cutanées sont occasionnellement observées au cours de certains cancers sans répondre stricto sensu aux critères qui définissent une DPN. Il s’agit de dermatoses fréquentes et non spécifiques qui ont parfois été décrites en association avec certaines néoplasies profondes mais qui apparaissent habituellement de manière isolée, ou qui coexistent avec des pathologies bénignes. C’est le cas par exemple des vascularites qui relèvent habituellement d’une cause infectieuse, médicamenteuse ou dysimmunitaire, de l’ichtyose acquise qui peut être aussi d’origine médicamenteuse ou carentielle, du syndrome des ongles jaunes qui associe une xanthonychie, des œdèmes des membres inférieurs et des épanchements pleuraux et qui serait consécutif à des processus intrathoraciques qui sont habituellement bénins (bronchectasies, anomalies du réseau lymphatique, etc). De la même manière, le caractère paranéoplasique des érythèmes annulaires centrifuges est probablement exceptionnel [65].

Ces DPN facultatives semblent moins spécifiques d’un type donné de cancer. Ainsi, par exemple, l’ichtyose acquise a été décrite au cours des hémopathies, des cancers du sein, du poumon, des cancers digestifs, etc. Par ailleurs, plusieurs DPN différentes peuvent apparaître de manière conjointe ou successive au cours de l’évolution d’un seul cancer [3, 5].

ASSOCIATIONS DERMATOSES-CANCER

La pertinence de certaines associations dermatose-cancer est discutable car la survenue conjointe d’une dermatose et d’une tumeur peut être tout à fait fortuite. Ce cadre représente quantitativement probablement la majorité des lésions pour lesquelles le caractère « paranéoplasique » est attribué par excès, et qui s’explique par la grande fréquence de certaines dermatoses. Ainsi, les relations sclérodermies-cancer sont douteuses, et la fréquence des cancers au cours de cette collagénose est tout à fait identique à celle de l’ensemble de la population [29]. Dans d’autres cas, la dermatose peut avoir simplement aussi simulé une évolution selon un mode paranéoplasique par sa chronologie de survenue par rapport à la tumeur. Dans d’autres cas aussi, la dermatose et le cancer partagent une étiologie commune : ainsi, la porphyrie cutanée tardive (PCT) est souvent associée à une infection par le virus de l’hépatite C, et cette infection se complique fréquemment de cirrhose et d’hépatocarcinome, mais la PCT n’est pas un syndrome paranéoplasique révélateur du cancer du foie. Ainsi aussi, la dermatite herpétiforme est associée à une entéropathie au gluten qui se complique souvent de lymphome digestif, mais la dermatite herpétiforme n’est pas stricto sensu un syndrome paranéoplasique [8].

Seuls les outils épidémiologiques comme les études de type cas-témoin peuvent vérifier la validité de certaines de ces associations. Les études cas-témoin remettent ainsi en question l’existence du signe de Leser-Trélat [38].

Tableau II. – Classification des dermatoses paranéoplasiques (DPN) selon la spécificité et la fréquence de l'association avec un cancer [2, 5, 12, 61, 81]. DPN vraies spécifiques et évocatrices d'un cancer.

Syndrome paranéoplasique cutané	Néoplasie la plus fréquente	Autres	Fréquence de l'association au cancer (%) quand celle-ci a été estimée dans la littérature
Acrochératose paranéoplasique de Bazex	Carcinomes des voies aérodigestives supérieures	Tumeur carcinoïde bronchique	100 %
Érythème nécrolytique migrateur	Glucagonome (cellules $\alpha$ des îlots de Langerhans)		> 90 %
Erythema gyratum repens	Carcinome bronchique	Adénocarcinomes mammaires, œsophagiens	77 à 85 %
Pemphigus paranéoplasique	Leucémie lymphoïde chronique, lymphomes	Thymomes, sarcomes, carcinomes bronchiques, pancréatiques, Kaposi	100 %
Papillomatose cutanée floride	Carcinome gastrique	Carcinomes gynécologiques, urologiques ou pulmonaires	100 %
Fasciite palmaire et arthrite	Carcinomes ovariens, bronchiques	Carcinomes pancréatiques, mammaires, prostatiques, coliques	100 %
Hypertrichose lanugineuse acquise	Carcinomes d'origines diverses (pulmonaires, colorectaux, voies biliaires, vessie, gynécologiques, etc.)		?
Ostéoarthropathie hypertrophiante	Carcinomes bronchopulmonaires		90 %
Pachydermatoglyphie (« tripe palms »)	Carcinomes bronchopulmonaires Carcinomes gastriques	Carcinomes mammaires, rénaux, ovariens	90 %

Tableau III. – Classification des dermatoses paranéoplasiques selon la spécificité et la fréquence de l'association avec un cancer [2, 5, 12, 61, 81]. Dermatoses associées de manière inconstante avec un cancer.

Syndrome paranéoplasique cutané	Néoplasie	Fréquence de l'association au cancer (%) quand celle-ci a été estimée dans la littérature
Syndrome carcinoïde	Tumeur carcinoïde (au stade de métastases hépatiques)	?
Acanthosis nigricans d'apparition tardive	Adénocarcinomes du tractus digestif (gastriques)	20 %
Ichtyose acquise	Maladie de Hodgkin, myélome, carcinomes divers	?
Vascularites	Syndromes myélodysplasiques, variable	8 à 25 %
Érythrodermies	Carcinomes variables, lymphome	25 %
Dermatomyosite	Carcinomes bronchiques, mammaires, ovariens	?
Hippocratisme digital acquis	Carcinomes bronchopulmonaires, mésothéliome	?
Hyperchératose filiforme palmoplantaire	Carcinomes pulmonaires, mammaires	37 %
Réticulohistiocytose multicentrique	Hémopathies, carcinomes mammaires et gastriques	28 %
Syndrome de Sweet	Syndromes myélodysplasiques et acutisation, carcinomes mammaires, génito-urinaires et gastro-intestinaux	20 % pour les hémopathies
Pyoderma gangrenosum	Myélomes, syndromes myélodysplasiques, carcinomes génito-urinaires, mammaires, pulmonaires... Lymphome	7 % pour les hémopathies
Érythéralgie	Syndromes myéloprolifératifs	20 %
Prurit	Maladie de Hodgkin, lymphomes autres	1-11 %
Phlébites superficielles migratoires	Carcinome gastrique, pancréatique, tumeur du poumon	2-58 %

**ANOMALIES CUTANÉES EN RELATION AVEC DES CANCERS PROFONDS MAIS NON CONSIDÉRÉES COMME DES DERMATOSES PARANÉOPLASIQUES**

Un grand nombre de lésions cutanées peuvent être décrites lors de l'évolution d'un cancer et elles relèvent de mécanismes divers non paranéoplasiques [12, 24, 56, 80, 101].

- Lésions qui sont la conséquence directe de l'évolution du processus néoplasique, résultant par exemple d'un phénomène d'envahissement métastatique à la peau ou d'une extension par contiguïté à la peau du processus néoplasique [12], etc.
- Lésions secondaires à divers dépôts dans la peau (ictère, mélanose, amyloïdose, etc) ou à différentes sécrétions ou produits de la tumeur ayant un impact sur la peau (flush, prurit, etc), encore que stricto sensu certaines de ces lésions répondent à certains des critères caractérisant une DPN.

- Lésions cutanées secondaires à une complication lors de l'évolution du cancer : phénomènes compressifs ou complications des traitements du cancer : radiodermite, herpès, infections bactériennes, etc.
- Dermatoses non spécifiques secondaires à des anomalies systémiques variées causées par le cancer : malnutrition, etc.

D'autres lésions cutanées s'intègrent dans le cadre des génodermatoses [2, 5, 80].

Certaines lésions cutanées sont intégrées dans des syndromes habituellement héréditaires et bien individualisés (génodermatoses) au cours de l'évolution desquels surviennent de façon quasi obligatoire un ou plusieurs cancers profonds. Les lésions cutanées sont alors un marqueur de la prédisposition des individus atteints au développement de néoplasie. Elles précèdent les tumeurs internes mais elles ne sont pas directement le témoin de l'apparition du



Tableau IV. – Classification des dermatoses paranéoplasiques selon la spécificité et la fréquence de l’association avec un cancer [2, 5, 12, 61, 81]. Associations controversées.

Syndrome paranéoplasique cutané	Néoplasie
Phénomène de Raynaud	Variable (testicule)
États sclérodermiformes	Cancers bronchopulmonaires, variable
Pemphigoïde bulleuse	Variable
Kératodermie ponctuée palmoplantaire	Carcinomes des voies aérodigestives supérieures, carcinoïdes bronchiques
Pityriasis rotunda	Hépatocarcinome, carcinome gastrique
Signe de Leser-Trélat	Carcinomes digestifs, sein, lymphome, leucémie
Épidermolyse bulleuse acquise	Lymphome, myélome, carcinomes bronchiques
Dermatite herpétiforme	Lymphome
Dermatose à IgA linéaire	Maladie de Hodgkin
Engelures	Lymphome, leucémie
Érythème annulaire centrifuge	Carcinomes génitaux, bronchiques, prostatiques, lymphomes
Urticaire	Lymphome, leucémie, carcinome ovarien
Maladie de Grover	Carcinomes digestifs, hémopathies
Vascularite cutanée	Hémopathies, cancers bronchopulmonaires
Porphyrie cutanée tardive	Hépatocarcinome

Ig : immunoglobulines.

cancer, ou ne sont pas causées par lui. Au sein d’une même famille, l’ensemble des individus atteints de ces lésions cutanées doit bénéficier d’un suivi régulier et orienté afin de dépister rapidement l’apparition d’un cancer au cours de la vie. À l’inverse, par définition, les sujets atteints de DPN ne sont pas génétiquement prédisposés à développer des cancers et il n’y a pas de risque familial [21].

Mécanismes des dermatoses paranéoplasiques

Bien que ce soit la tumeur qui soit à l’origine des lésions cutanées, les mécanismes sont probablement multiples et intriqués, ce qui expliquerait les associations privilégiées qui semblent exister entre certaines DPN pour des cancers donnés. Globalement, ces mécanismes ne sont toujours pas bien appréhendés. À l’échelon tissulaire, le fait qu’une même DPN peut être retrouvée dans des cancers histologiquement très différents suggère que des lignées cellulaires d’origine variée pourraient se différencier ou se redifférencier en un même état fonctionnel intermédiaire devenant métaboliquement actif [66]. À l’échelon cellulaire, les lésions seraient expliquées par l’activation d’oncogènes ou la perte d’expression des protéines inhibant les oncogènes, favorisant l’activation ou la production de différentes cytokines ou de certaines substances biologiquement actives agissant à distance sur des organes-cibles [94]. On peut évoquer les différents mécanismes pathogéniques possibles indiqués ci-après [2, 12, 39, 79].

PROCESSUS CARENTIEL

– Déplétion, détournement ou surconsommation de différentes substances par la tumeur entraînant un tableau de carence ayant un retentissement cutané par troubles de la synthèse des protéines de l’épiderme [79] : surconsommation de tryptophane et perte accrue par

les diarrhées, responsables des dermatoses pellagroïdes des tumeurs carcinoïdes, surconsommation en tryptophane qui intervient aussi dans la synthèse du glucagon au cours de l’érythème nécrolytique migrateur des cancers du pancréas, etc.

PROCESSUS HORMONAL OU HUMORAL

– Production par la tumeur de substances hormonales ou à action hormonale, directement responsable des manifestations cutanées mais agissant à distance : sécrétion et libération de peptides vasoactifs comme la sérotonine, la kallitréine, l’histamine par les tumeurs carcinoïdes, sécrétion d’hormone antidiurétique (ADH) par les cancers à petites cellules pulmonaires [1, 79], libération ectopique par la tumeur (carcinome bronchique) de peptides à action *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH)-like et *β-melanocyte stimulating hormone* (β-MSH)-like au cours des syndromes de Cushing paranéoplasiques, production exagérée et ectopique de *growth hormone* (GH), *thyroid stimulating hormone* (TSH), MSH, ACTH par la tumeur au cours des acanthosis nigricans malins, production exagérée de GH au cours de certaines kératodermies palmoplantaires [68]. Mais l’identification de ces polypeptides reste exceptionnelle.

– Sécrétion accrue et libération systémique de diverses enzymes pancréatiques (amylase, lipase, etc) qui sont responsables des panniculites nodulaires avec adiponécrose (syndrome de Weber-Christian) observées au cours des carcinomes du pancréas, etc.

LIBÉRATION DE CYTOKINES ET DE FACTEURS DE CROISSANCE

– Sécrétion par la tumeur de facteurs de croissance ou de facteurs équivalents dans les DPN prolifératives : *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor* (TGF), *insulin-like growth factor 1* (IGF1) au cours des acanthosis nigricans [30], de certaines ichtyoses [3, 62], de certaines kératodermies palmoplantaires, de l’hippocratisme digital et de l’ostéoarthropathie pneumique hypertrophique, de l’éruption de kératoses séborrhéiques (KS) profuses (signe de Leser-Trélat), etc.

DIVERS PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES

– Production par la tumeur de superantigènes bactériens capables de se fixer avec les récepteurs du complexe majeur d’histocompatibilité induisant l’activation et la prolifération de lymphocytes T spécifiques [79, 102].

– Production par la tumeur d’haptènes tumoraux qui ont une antigénicité croisée avec divers composants de la peau induisant une rupture de tolérance et la fixation de ces anticorps sur des antigènes épithéliaux dans le pemphigus paranéoplasique.

– Immunité lymphocytaire de type cytotoxique dirigée contre les antigènes tumoraux, mais aussi contre des composants musculaires et cutanés au cours de la dermatomyosite [61].

– Rupture du processus de « non-contact » entre les cellules épithéliales, mésenchymateuses et neuroendocrines, par défaillance du dispositif mésenchymateux immunologique favorisant les échanges moléculaires normalement réprimés et l’activation des lymphocytes [39].

Cas particulier des dermatoses au cours des hémopathies

Les hémopathies s’accompagnent très fréquemment de manifestations cutanées [12, 58, 61]. Les lésions sont soit en relation avec la cytopénie (pâleur, purpura, etc), soit liées à la localisation et à la prolifération au niveau de la peau des cellules hématopoïétiques malignes, soit liées à l’immunodépression assez spécifique de ces contextes, soit liées à un syndrome paranéoplasique.



1 Syndrome de Sweet (collection professeur JJ Bonerandi, Marseille).

Les DPN au cours des hémopathies ont des mécanismes physiopathogéniques relativement spécifiques : dépôts d'immunoglobulines (Ig) ou de complexes immuns circulants sécrétés par la tumeur, activation des polynucléaires par différentes cytokines circulantes (*granulocyte-colony stimulating factor* [G-CSF])<sup>[64]</sup>, autres effets immunologiques de ces Ig, syndrome d'hyperviscosité sanguine par aggrégation et activation plaquettaire responsable d'une obstruction artériolaire au cours de l'érythralgie des syndromes myéloprolifératifs<sup>[58]</sup>, etc. Mais la majeure partie des DPN décrites au cours des hémopathies ne sont pas spécifiques puisqu'elles ont aussi été décrites avec des tumeurs solides<sup>[56, 58, 61]</sup>, ou particulièrement pour les dermatoses neutrophiliques au cours de l'évolution de maladies inflammatoires, rhumatismales ou digestives. On peut malgré tout individualiser quelques liens étroits et relativement spécifiques. C'est le cas par exemple des érythrodermies et des dermatoses exfoliatrices survenant au cours de l'évolution des lymphomes cutanés T, des myélodysplasies ou des leucémies, ou celui des vascularites cutanées au cours des syndromes myélodysplasiques (leucémie aiguë à tricholeucocytes)<sup>[55]</sup>. C'est le cas aussi des dermatoses neutrophiliques : syndrome de Sweet (fig. 1) qui peut annoncer l'acutisation du syndrome myélodysplasique, pyoderma gangrenosum au cours du myélome ou des leucémies aiguës<sup>[70]</sup>.

L'aspect chronologique est assez particulier : les manifestations cutanées surviennent habituellement au cours de l'évolution de l'hémopathie, quand celle-ci a déjà été diagnostiquée.

## Principales dermatoses paranéoplasiques

### DÉSORDRES MUSCULOSQUELETTIQUES

#### ■ Syndrome de pachydermopériostose

Il correspond à une hypertrophie des différents composants de la peau (épiderme épaissi, collagène hypertrophié), de ses annexes (hyperséborrhée et hyperhidrose) et des extrémités osseuses. La pachydermopériostose peut être primitive autosomique dominante (expressivité variable)<sup>[5]</sup> ou secondaire paranéoplasique.

Le tableau clinique est habituellement localisé, réalisant au niveau des mains un *hippocratisme digital*, au niveau des extrémités des membres un tableau d'*ostéarthropathie hypertrophiante*, au scalp celui de *cutis verticis gyrata* ou *pachydermie plicaturée*. Si la réalité du caractère paranéoplasique de l'*hippocratisme digital* et de l'*ostéarthropathie hypertrophiante* (qui coexistent dans 10 à 20 % des cas et qui seraient deux stades différents d'une même affection<sup>[56]</sup>) est indiscutable, la majorité des observations de *cutis*

*verticis gyrata* seraient génétiquement déterminées ou d'origine postinflammatoire alors que les cas paranéoplasiques seraient exceptionnels.

Mécanisme : les manifestations seraient liées à la sécrétion de facteurs de croissance, dont le *transforming growth factor* (TGF)  $\alpha$ <sup>[20]</sup>.

#### Hippocratisme digital

**Clinique** : il se caractérise par une hypertrophie symétrique des phalanges distales associée à une déformation des ongles bombés en « verre de montre ». Une cyanose peut venir compléter le tableau<sup>[23]</sup>.

**Cancers associés** : dans le contexte de DPN, les manifestations prédominent chez l'homme d'âge moyen, et sont associées à un carcinome bronchopulmonaire, plus rarement à un mésothéliome, un carcinome de l'estomac, de l'œsophage. Souvent, les lésions apparaissent lorsque le cancer est à un stade déjà avancé.

**Mécanisme** : l'épaississement résulte d'une augmentation du flux sanguin périphérique (trouble primitif de la circulation pulmonaire ?) avec œdème périunguéal, responsable d'anomalies de l'oxygénation tissulaire locale, d'une dilatation des vaisseaux des extrémités et d'une stase des éléments figurés.

**Particularités** : l'*hippocratisme digital* peut aussi être héréditaire et il a été décrit au cours de nombreuses affections bénignes cardiorespiratoires (abcès, bronchopneumopathies obstructives chroniques, bronchectasies...) et au cours des cirrhoses.

#### Ostéarthropathie hypertrophiante

**Clinique** : l'*ostéarthropathie hypertrophiante* associe des extrémités acromégaloïdes ou « mains en battoir » à des manifestations articulaires et osseuses douloureuses des os longs et des grosses articulations. Les manifestations osseuses pseudo-inflammatoires et très douloureuses correspondent à une périostite proliférante bilatérale avec ossification périostée irrégulière dont les signes radiologiques sont pathognomoniques : présence d'une ligne transparente entre une corticale osseuse épaissie et une réaction périostée<sup>[41]</sup>.

**Cancers associés** : l'*ostéarthropathie hypertrophiante* est pratiquement toujours associée à un carcinome bronchique, plus rarement à d'autres tumeurs intrathoraciques ou à des métastases pulmonaires de tumeurs d'origine variée.

**Particularités** : une gynécomastie est signalée dans 10 % des cas<sup>[61]</sup>. Les douleurs osseuses ne répondent pas à la colchicine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) mais plutôt aux diphosphonates, à l'ocrotéotide ou à la radiothérapie<sup>[61]</sup>.

#### ■ Dermatomyosite

**Clinique** : un rash héliotrope, une myopathie proximale et des papules sur les phalanges proximales sont caractéristiques du tableau. La survenue après 60 ans, chez un homme, un caractère érosif nécrotique ou ulcéré des lésions cutanées, l'existence d'une fibrose pulmonaire, la présence de nécroses musculaires<sup>[34, 93]</sup> ou d'une vascularite leucocytoclasique à l'histologie<sup>[49]</sup>, un syndrome inflammatoire biologique majeur (vitesse de sédimentation > 40 la première heure)<sup>[93]</sup> et des taux élevés de créatine phosphokinase sérique<sup>[19]</sup> doivent faire évoquer le caractère paranéoplasique de la dermatomyosite.

**Cancers associés** : la dermatomyosite serait associée à un cancer dans 20 à 30 % des cas<sup>[15]</sup>. Chez l'homme, les localisations tumorales sont par ordre de fréquence les cancers bronchiques et digestifs (estomac et côlon), chez la femme les cancers gynécologiques prédominent (tumeurs ovariennes). En Asie et en Tunisie, la localisation préférentielle du cancer au niveau de la sphère ORL, en particulier le cavum, est à mentionner<sup>[10, 19]</sup>.

**Particularités** : les cancers sont habituellement diagnostiqués de façon concomitante à la dermatomyosite ou dans les mois qui suivent ou précèdent le tableau cutané. La dermatomyosite amyopathique, sans atteinte musculaire inflammatoire, peut aussi s'associer avec un cancer<sup>[36]</sup>.

Le traitement des manifestations cutanées et musculaires fait appel aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et il n'aurait pas d'influence sur le développement de la néoplasie et sur son cours évolutif. Le traitement de la néoplasie sous-jacente améliore aussi la dermatomyosite.

### ■ Fasciite palmaire et polyarthralgies

**Clinique :** l'âge de survenue est généralement supérieur à 55 ans, avec une nette prédominance féminine [99]. Le tableau touche de façon symétrique les mains et les doigts, plus rarement les plantes. On observe des arthralgies avec raideur matinale, un œdème digital et palmaire limitant les amplitudes et évoluant rapidement vers une induration, une rétractation irréductible des doigts. Une cyanose sans syndrome de Raynaud, une hyperhidrose ainsi que des arthralgies des épaules peuvent compléter le tableau. Les radiographies montrent une simple déminéralisation. Le bilan sanguin immunologique (latex, Waaler-Rose, ACAN) est le plus souvent normal et le syndrome inflammatoire modéré.

**Histologie :** elle montre une fibrose au niveau du derme et du fascia associée à un infiltrat mononucléé périvasculaire habituellement modéré [77].

**Cancers associés :** la nature paranéoplasique de cette entité est incertaine. Dans les cas publiés de néoplasies associées, 50 % étaient des adénocarcinomes ovariens [67]. On trouve également des cancers du pancréas, côlon, vessie, poumon, etc. La fasciite palmaire survient souvent au stade métastatique, d'où un pronostic péjoratif.

**Mécanismes :** la présence d'IgG en immunofluorescence directe (IFD) inconstamment retrouvée au niveau de l'aponévrose palmaire est en faveur d'une origine auto-immune. Certains auteurs supposent l'existence d'une substance circulante sécrétée par la tumeur et induisant une prolifération fibroblastique. Enfin, les similitudes avec l'algodystrophie font discuter une anomalie du système sympathique.

## ÉRYTHÈMES RÉACTIFS

### ■ Érythème nécrolytique migrateur

**Clinique :** le tableau se caractérise par des placards érythémateux et circonscrits, limités par une collerette desquamative, qui évoluent de façon centrifuge. Les lésions évoluent par poussées successives et peuvent devenir vésiculobulleuses puis croûteuses. Elles régressent spontanément en quelques semaines en laissant des placards hyperpigmentés. La topographie est surtout péri-orificielle : périnée (fig. 2), face ; et distale : extrémités des membres. Une stomatite, une glossite douloureuse et une perlèche peuvent accompagner le tableau cutané. Une altération de l'état général avec amaigrissement et l'apparition brutale d'un diabète insulino-dépendant sont décrites dans plus de 90 % des cas, plus rarement une anémie, une démence ou des manifestations digestives avec diarrhée, douleurs. Le risque thromboembolique est considéré comme élevé. Le bilan biologique confirme une intolérance glucidique, avec un taux plasmatique élevé de glucagon. Le test à l'arginine (doublement rapide du taux de glucagon après administration d'arginine) est positif [18, 43].

**Histologie :** on observe une parakératose surmontant une dégénérescence vacuolaire du tiers supérieur de l'épiderme avec œdème et nécroses kératinocytaires alors que la partie inférieure de l'épiderme est conservée (réalisant l'image de « tranche napolitaine »). Il existe un infiltrat polymorphe périvasculaire du derme et l'IFD est négative.

**Cancers associés :** l'érythème nécrolytique migrateur est le plus souvent lié à un glucagonome qui est développé aux dépens des îlots  $\alpha$  de Langerhans et localisé dans la moitié des cas au niveau de la queue du pancréas [43]. Le glucagonome peut être sporadique ou s'intégrer dans un contexte de néoplasies endocriniennes multiples (NEM). Dans 50 % des cas, il existe des métastases au moment du diagnostic (hépatiques ou ganglionnaires), et la survie médiane au moment du diagnostic est de 2 ans [56].

**Particularités :** la fréquence de l'association entre érythème nécrolytique et glucagonome est proche de 100 %, mais des cas sans



2 Érythème nécrolytique migrateur (collection docteur B Schubert, Mulhouse).

glucagonome ont été rapportés (24 cas décrits en 1998) [71]. Il s'agit le plus souvent de maladie cœliaque, ou d'autres syndromes avec malabsorption ou d'hépatopathies chroniques (cirrhose ou hépatites), mais aussi d'autres tumeurs. Le traitement est chirurgical plus ou moins associé à une chimiothérapie (streptozocine ou dacarbazine) [96]. Le traitement par somatostatine est symptomatique et transitoire.

**Mécanisme :** le rôle précis du glucagon dans la dermatose n'est pas établi mais semble passer par un hypercatabolisme entraînant une hypoaminoacidémie. En effet, on note une amélioration des signes cutanés après perfusion d'acides aminés ainsi qu'une remontée des taux d'acides aminés après traitement du glucagonome [2, 18]. Le rôle d'un déficit en zinc reste à établir [18].

### ■ Erythema gyratum repens

**Clinique :** l'éruption est constituée de bandes érythémateuses de 1 à 3 cm de large, concentriques, serpiginieuses, réalisant un aspect de vagues ou de « nervures de bois » rapidement migratrices (jusqu'à 1 cm/j). Ces bandes présentent une collerette desquamative et sont habituellement très prurigineuses. Les lésions siègent préférentiellement sur le tronc et la racine des membres et épargnent habituellement la face et les extrémités des membres [32, 57] (fig. 3). Le sex-ratio serait de deux hommes pour une femme et l'âge moyen de survenue est de 63 ans [46]. Une hyperéosinophilie est inconstamment notée.

**Histologie :** elle est non spécifique ; hyperkératose légère à modérée, parfois spongieuse et parakératose focale, associées à un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire sans vascularite. En IFD, des dépôts granulaires d'IgG et de complément ont été parfois constatés au niveau de la membrane basale [17, 32].

**Cancers associés :** sur 49 cas recensés par Boyd en 1992, seuls sept cas n'étaient pas associés à un cancer sous-jacent, soit une fréquence de l'association de 85 % [11]. Le plus souvent, l'éruption précède le diagnostic de cancer (7 mois en moyenne) et l'évolution cutanée est parallèle à la néoplasie associée. Les cancers les plus fréquemment associés sont les carcinomes pulmonaires (32 %), les carcinomes œsophagiens ou mammaires sont plus rares (6 à 7 %). Il s'associe parfois à cette éruption serpiginieuse une hyperkératose palmoplantaire ou une ichtyose [3]. Des observations ponctuelles en association avec un syndrome CREST, une tuberculose pulmonaire ont été rapportées [95].

**Mécanisme :** la découverte par plusieurs auteurs de dépôts d'Ig et de complément au niveau de la membrane basale en peau lésée [17, 46]





3 Erythema gyratum repens (collection professeur JJ Bonerandi, Marseille).

fait évoquer une hypothèse immunologique : réaction croisée entre des antigènes constitutifs de la membrane basale bronchique altérée et des antigènes de la membrane basale cutanée.

### ■ Syndrome carcinoïde

**Clinique** : les manifestations paroxystiques, souvent déclenchées par les aliments épicés, l'alcool, l'exercice, certains médicaments, associent bouffées vasomotrices (*flush* dans la région céphalique), sueurs, larmoiements, érythème facial. À long terme, elles peuvent aboutir à des modifications sclérodermiformes de la peau, des télangiectasies et un érythème violacé du visage de type pellagroïde<sup>[84]</sup>. Les manifestations extradermatologiques peuvent compléter cette sémiologie : tachycardie, malaise, diarrhée motrice, toux ou dyspnée asthmatiforme, insuffisance cardiaque droite progressive par fibrose de l'endocarde, etc.

Le diagnostic se confirme par le dosage de la sérotonine circulante et de divers de ses métabolites urinaires tels que l'acide 5-hydroxy-indol-acétique.

**Cancers associés** : dans le contexte de tumeur maligne, les manifestations paroxystiques évoluent sur un mode aigu mais le diagnostic est souvent porté à un stade tardif lorsque la tumeur, qui est habituellement localisée au niveau de l'intestin grêle, du rectum, du poumon, des ovaires, du pancréas s'est déjà compliquée de localisations secondaires habituellement hépatiques.

**Mécanisme** : il résulte de la sécrétion en grande quantité et du passage dans la circulation générale de peptides vasoactifs type sérotonine, prostaglandines, *vaso-intestinal peptide* (VIP), bradykinines et kallikréines à partir d'une tumeur neuroendocrine développée aux dépens du système *amine precursor uptake decarboxylation* (APUD). Les autres étiologies classiques des *flushes* sont à éliminer (médicaments...). L'octréotide pourrait améliorer les manifestations paroxystiques.

### ■ Érythrodermies

Les érythrodermies ont été majoritairement décrites au cours des hémopathies : lymphomes cutanés ou systémiques, plus rarement myélodysplasies ou leucémies<sup>[58]</sup>. D'autres cancers (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, mélanome) ont été décrits en association, mais la relation de cause à effet n'est pas toujours bien documentée.

## DÉSORDRES VASCULAIRES

### ■ Thrombophlébites migrantes ou phlébites de Trousseau

**Clinique** : des localisations inhabituelles (membre supérieur), des épisodes de thromboses à la fois artérielles et veineuses,

l'importance de la réaction inflammatoire associée et une évolution prolongée précédant de plusieurs années le diagnostic de cancer caractérisent cette affection<sup>[7, 88]</sup>.

**Cancers associés** : les phlébites migratrices superficielles et récurrentes sont en relation avec des cancers gastriques, pancréatiques<sup>[78]</sup>, pulmonaires ou génitaux.

**Mécanisme** : il reste mal connu ; activation plaquettaire, production de facteurs activant l'hémostase, rôle des anticorps anti-phospholipides<sup>[87]</sup>, etc.

## DERMATOSES SQUAMEUSES ET PROLIFÉRANTES

Toutes sont caractérisées par un épaississement de l'épiderme : soit par hyperkératose (acanthosis nigricans, ichtyose, pityriasis rotunda, pachydermatoglyphie), soit par acanthose (syndrome de Bazex), soit par l'association des deux processus (papillomatose floride, signe de Leser-Trélat).

### ■ Acanthosis nigricans

**Clinique** : il est caractérisé par un épaississement de la peau et se présente sous la forme de lésions brunâtres parfois papillomateuses, d'aspect sale et qui se localisent de façon symétrique au niveau des plis axillaires, de la nuque et des faces latérales du cou, mais aussi du périnée, des régions antécubitales et poplitées ainsi que des aréoles mammaires. On distingue classiquement l'acanthosis nigricans malin (paranéoplasique) de l'acanthosis nigricans bénin, qui peut être familial, endocrinien, médicamenteux (corticoïdes, acide nicotinique, acide fusidique, œstrogènes, insuline) ou idiopathique. La survenue rapide, extensive, chez un sujet d'âge mûr, les localisations muqueuses (langue, lèvres, paupières) et périorbitaires, voire le caractère prurigineux, sont évocateurs d'une origine paranéoplasique<sup>[89]</sup>. D'autres dermatoses, que certains auteurs veulent intégrer dans un unique continuum, peuvent s'associer à l'acanthosis malin : la papillomatose cutanée floride, les anomalies palmoplantaires (kératodermie et pachydermatoglyphie), le signe de Leser-Trélat.

**Histologie** : elle ne permet pas de différencier l'acanthosis nigricans malin de l'acanthosis nigricans bénin. Elle montre une hyperkératose orthokératosique, une papillomatose, des zones d'acanthose alternant avec des zones d'atrophie épidermique, une augmentation des pigments mélaniques dans le stratum corneum.

**Cancers associés** : la néoplasie sous-jacente est principalement abdominale (90 %) et est représentée plus spécialement par un adénocarcinome gastrique (64 %)<sup>[13, 25]</sup>. Les autres cancers associés sont utérins, hépatiques, colorectaux, ovariens, etc. Concrètement, l'évolution de l'acanthosis nigricans est corrélée à celle de la néoplasie associée qui est déjà souvent à un stade avancé.

**Physiopathologie** : l'expression de facteurs de croissance par la tumeur pourrait être incriminée. En effet, plusieurs auteurs ont retrouvé des expressions cutanée et tumorale de récepteurs pour l'EGF, impliqués dans la prolifération et la différenciation des divers épithéliums, ainsi que des taux élevés de TGF  $\alpha$  tantôt sanguins, tantôt urinaires<sup>[30, 54]</sup>.

### ■ Ichtyose

**Clinique** : il s'agit d'une affection à prédominance masculine, cliniquement proche de l'ichtyose vulgaire mais qui s'en différencie par un âge d'apparition tardif, l'absence d'antécédents familiaux, le caractère inflammatoire (« aspect d'ichtyose rouge »), l'extension aux plis de flexion, l'atteinte palmoplantaire et le prurit souvent associés<sup>[81]</sup>.

**Histologie** : elle est proche de celle décrite dans l'ichtyose vulgaire : hyperkératose orthokératosique modérée, amincissement de la granuleuse, discret infiltrat périvasculaire. L'étude ultrastructurale met en évidence une réduction de la synthèse de kératohyaline dont la structure reste normale, contrairement à l'ichtyose vulgaire dominante.

**Cancers associés** : la maladie de Hodgkin représenterait 70 à 80 % des cas<sup>[81, 98]</sup> d'ichtyose paranéoplasique. L'ichtyose est



4 Ichtyose et acanthosis nigricans au cours d'un carcinome bronchique (collection professeur JJ Grob, Marseille).

habituellement concomitante ou postérieure au diagnostic de la maladie de Hodgkin mais elle peut précéder le diagnostic de 1 an ou plus [62]. L'ichtyose associée aux lymphomes non hodgkiniens est plus rare et les lésions cutanées sont contemporaines de la rechute du lymphome. Elle a également été décrite en association avec d'autres hémopathies : myélome multiple, leucémies, mycosis fongoïde et plus rarement avec des carcinomes du poumon, côlon, sein, des sarcomes de Kaposi [79].

**Particularités :** elle peut coexister avec d'autres DPN comme l'acrokératose de Bazex [62], l'acanthosis nigricans (fig. 4). Par ailleurs, des tableaux similaires ont été décrits au cours de maladies variées qu'il conviendra d'éliminer avant de porter le diagnostic de DPN : causes médicamenteuses (hypocholestérolémiantes), endocriniennes (hypothyroïdie), carences en vitamine A, états de dénutrition, infections à virus d'immunodéficience humaine (VIH) [81].

**Mécanismes :** la cellule tumorale produirait différents facteurs de croissance ; le rôle du TGF  $\alpha$  qui module le métabolisme lipidique est particulièrement discuté [3, 62].

### ■ Pityriasis rotunda

**Clinique :** cette affection est habituellement décrite dans les populations asiatiques et noires sud-américaines alors qu'elle est rare en Europe. L'homme d'âge moyen est le plus souvent concerné. La lésion élémentaire est finement squameuse, asymptomatique, réalisant des plaques circulaires non inflammatoires bien limitées, à bords nets, dont la teinte est uniforme et parfois pigmentée. Le nombre et la taille des lésions sont variables, elles peuvent confluer sur le tronc, les épaules, les cuisses donnant un aspect géométrique évocateur (fig. 5).

**Histologie :** hyperkératose orthokératosique, avec un amincissement de la couche granuleuse.

**Cancers associés :** le pityriasis rotunda prédominerait en association avec des adénocarcinomes hépatiques dans 6 % des cas [6, 27, 56] et avec des adénocarcinomes gastriques, mais la majorité des lésions évoluent sans cancer associé : tuberculose, cirrhose ou dans des contextes de dénutrition. Il existe aussi des formes familiales [37].

**Mécanismes :** la présence d'une hyperkératose et d'une atrophie de la couche granuleuse suggère qu'un grand nombre de ces lésions s'apparentent probablement à une forme localisée d'ichtyose [59].

### ■ Pachydermatoglyphie ou « tripe palms »

**Clinique :** dans une revue de la littérature de 1993, PR Cohen fait la synthèse des 87 cas publiés de cette entité qu'on rapporte indifféremment sous plusieurs noms : acanthosis palmaris, pachydermatoglyphie ou « tripe palms » dans le vocabulaire anglo-saxon en référence à l'aspect de la muqueuse bovine [22]. Ces termes traduisent indifféremment un épaissement rugueux des paumes



5 Pityriasis rotunda (collection professeur JJ Grob, Marseille).



6 Pachydermatoglyphie au cours d'un carcinome bronchique (collection professeur JJ Grob, Marseille).

et parfois des plantes, avec un aspect velouté et une coloration jaunâtre. Cette apparence villeuse correspond à une accentuation des dermatoglyphes de la face palmaire des mains (fig. 6). La pachydermatoglyphie serait associée dans 75 % des cas à un acanthosis nigricans. Certains auteurs pensent d'ailleurs que la pachydermatoglyphie n'est qu'une manifestation palmaire de cette dermatose.

**Histologie :** bien que rarement réalisée, elle montre une hyperkératose et une acanthose. Plus rarement, ont été rapportés une papillomatose, une mucinose dermique et une augmentation des mastocytes dermiques [20].

**Cancers associés :** une néoplasie est retrouvée dans 90 % des cas. Les signes cutanés précèdent ou accompagnent la néoplasie dans deux tiers des cas. Si la pachydermatoglyphie est associée à un acanthosis nigricans, le cancer le plus souvent retrouvé est le cancer gastrique, avec une fréquence supérieure à celle retrouvée en cas de pachydermatoglyphie isolée (35 % contre 12 %). En revanche, en cas de pachydermatoglyphie isolée, le cancer le plus souvent associé est pulmonaire (53 %). Viennent ensuite les cancers gastriques (12 %), vésicaux, mammaires, rénaux, ovariens...

**Mécanismes :** le rôle de l'hormone de croissance (GH) a été initialement décrit [56] mais les hypothèses actuelles évoquent la sécrétion par la tumeur de facteurs de croissance kératinocytaires stimulant l'hyperplasie épidermique : des taux élevés de TGF  $\alpha$ , d'EGF ont parfois été mesurés [20].





7 Hyperkératose filiforme palmoplantaire (collection professeur JJ Bonerandi, Marseille).

### ■ Hyperkératose palmaire filiforme acquise

**Clinique :** multiples lésions acuminées filiformes kératosiques et spiculées localisées à la face palmaire des deux mains et des doigts (fig. 7) [40].

**Histologie :** les anomalies sont essentiellement épidermiques et sont composées d'une hyperkératose focale orthokératosique disposée en colonnes compactes avec une granuleuse peu développée.

**Cancers associés :** les néoplasies associées sont bronchiques, gastriques [83], mammaires, œsophagiennes [40], rénales, rectales et le mélanome.

**Particularités :** le caractère paranéoplasique de ces lésions serait inconstant (environ 35 % des cas [51]) : certaines formes seraient héréditaires, et pour certains cette affection serait plus un marqueur cutané témoignant d'une prédisposition génétique à la survenue d'un cancer qu'un réel syndrome paranéoplasique.

### ■ Kératodermies palmoplantaires

Les kératodermies palmoplantaires acquises ponctuelles ou diffuses forment un groupe hétérogène. Certaines kératodermies pourraient s'associer à des carcinomes pulmonaires ou gastriques [68] mais l'exposition à certains carcinogènes comme l'arsenic pourrait à la fois expliquer la survenue de la kératodermie et d'un cancer [56]. Par ailleurs, la kératodermie du syndrome de Howel-Evans ou tylosis, génodermatose de transmission autosomique dominante, apparaît plus comme un marqueur de risque de survenue d'un carcinome œsophagien qu'une DPN. Globalement, le caractère paranéoplasique de certaines kératodermies palmoplantaires reste controversé car la prévalence des lésions ne semble pas différente entre les patients atteints de néoplasie et la population générale [81, 86].

### ■ Acrokératose paranéoplasique de Bazex

**Clinique :** elle prédomine chez l'homme de plus de 50 ans, aux antécédents alcoolotabagiques. Elle se caractérise par plusieurs stades évolutifs successifs [5]. L'éruption est initialement asymptomatique et de façon simultanée et symétrique surviennent sur les faces dorsales et palmaires des doigts, des orteils, sur l'arête nasale et sur l'hélix des plaques rouge violacé recouvertes d'éléments érythématosquameux adhérents, psoriasiformes, qui résistent aux traitements (fig. 8). En l'absence de diagnostic et de traitement du cancer associé, les lésions ont une extension centripète aboutissant à une kératodermie palmoplantaire fissuraire, jaunâtre, respectant l'arche plantaire et la partie médiane des paumes. Elle est associée à des dystrophies unguéales : ponctuations, hyperkératose sous-unguéale, paronychie. Dans les formes tardives, le tableau est quasi érythrodermique par extension des lésions au cuir chevelu, aux membres, tronc, organes génitaux, et la néoplasie associée est souvent au-delà de toute sanction thérapeutique.



8 Acrokératose de Bazex (collection professeur Ph Berbis, Marseille).

**Histologie cutanée :** elle n'est pas spécifique ; parakératose, acanthose, papillomatose, infiltrat lymphocytaire du derme superficiel. L'IFD met parfois en évidence des dépôts d'IgG, A ou M et de C3 à la jonction dermoépidermique.

**Cancers associés :** dans la majorité des cas, la néoplasie associée est un épithélioma spinocellulaire des voies aérodigestives supérieures (cavum, sinus piriforme, cordes vocales, base de la langue), plus rarement l'œsophage ou les bronches. Dans certaines observations, l'acrokératose se diagnostique dans un contexte de métastases ganglionnaires cervicales prévalentes d'un carcinome épidermoïde sans tumeur primitive identifiée [76, 100]. Plus rarement, l'acrokératose de Bazex a été rapportée en association avec un carcinome vulvaire, un adénocarcinome gastrique, prostatique [42], une néoplasie thymique ou un myélome multiple, des lymphomes [61].

**Signes associés :** lichen pigmentaire, leucomélanoderme, prurit, vitiligo [5], pelade [42] ou autres syndromes paranéoplasiques associés : ichtyose acquise, hypercalcémie, sécrétion inappropriée d'ADH.

**Mécanisme :** la participation de facteurs de croissance est probable : sécrétion de TGF  $\alpha$ , EGF, IGF1 par les cellules tumorales agissant sur la kératinisation. Un mécanisme immunologique est aussi possible, au vu des données de l'IFD et des dépôts IgM, A, G et de C3 au niveau de la membrane basale, par dépôt d'antigènes circulants (SCC-Ag ou *squamous cell carcinoma antigen*) [42, 76].

**Traitement :** c'est celui de la néoplasie sous-jacente. Les rétinoïdes, en l'absence de traitement spécifique, ont été efficaces dans des observations ponctuelles [31].

### ■ Papillomatose cutanée

**Clinique :** il s'agit d'une affection rare (moins de 25 cas), qui prédominerait chez l'homme d'âge moyen [85, 90]. Elle se caractérise par l'éruption soudaine de lésions planes, papillomateuses ou verruqueuses indistinguables des papillomes et des verrues à *human papilloma virus* (HPV), en n'importe quel point du tégument (papillomatose cutanée) ou principalement au niveau des régions périorificielles : yeux, bouche et muqueuse buccale [85]. La papillomatose orale floride isolée est rarement paranéoplasique.

**Histologie :** lésions non spécifiques à type d'hyperkératose, d'acanthose, de papillomatose sans les signes cytologiques évocateurs d'une infection des kératinocytes par des HPV (clarification cellulaire, densification des grains de kératohyaline). La recherche de papillomavirus par technique d'hybridation reste négative [56].

**Cancers associés :** la néoplasie associée est souvent gastrique, plus rarement gynécologique, urologique ou pulmonaire.

**Particularités :** des associations privilégiées avec l'acanthosis nigricans paranéoplasique [9], avec le signe de Leser-Trélat,



l'hypertrichose lanugineuse acquise, le vitiligo ou l'ichtyose acquise ont été rapportées<sup>[101]</sup>. L'apparition de la papillomatose serait tardive en cours d'évolution du néoplasme associé.

**Mécanisme :** la survenue des lésions serait en relation avec une sécrétion d'EGF par la tumeur<sup>[5]</sup>.

### ■ **Signe de Leser-Trélat ou éruption de kératoses séborrhéiques (KS)**

**Clinique :** le signe de Leser-Trélat est défini comme l'apparition brutale, « éruptive », de nombreuses KS ou comme une augmentation soudaine du nombre et de la taille des lésions de KS préexistantes, quelques mois avant la découverte d'une néoplasie sous-jacente chez un sujet âgé de 60 ans en moyenne<sup>[91]</sup>. La topographie préférentielle n'est pas différente de celle habituellement constatée pour ces kératoses : le tronc, les extrémités et la face.

**Cancers associés :** cette efflorescence de KS s'associerait dans plus de la moitié des cas à un adénocarcinome à point de départ gastrique (36 % des cas), mammaire, mais d'autres néoplasies ont été rapportées : lymphomes, carcinomes épidermoïdes bronchiques<sup>[44, 45]</sup>.

**Mécanismes :** la pathogénie est inconnue. Certains auteurs tentent de rapprocher ce phénomène de l'acanthosis nigricans où la sécrétion de facteurs de croissance par la tumeur interviendrait.

**Particularités :** le signe de Leser-Trélat peut s'associer à un prurit (dans presque la moitié des cas) ou à d'autres lésions considérées comme paranéoplasiques, en particulier l'acanthosis nigricans (présent dans 35 % des cas). La signification du signe de Leser-Trélat est très controversée pour diverses raisons :

- la régression des KS après le traitement du cancer est relativement inconstante, ce qui va à l'encontre des critères de Curth établissant un lien entre une dermatose et une néoplasie<sup>[24]</sup> ;
- l'association entre KS et cancer peut être fortuite du fait de la grande fréquence des deux pathologies chez le sujet âgé ;
- il existe un « flou » dans la définition : le critère « multiple » des KS est peu fiable, de même que le caractère éruptif qui est très subjectif et difficile à authentifier chez une personne âgée. Rampen<sup>[82]</sup> a montré que le délai entre l'apparition des KS éruptives et le diagnostic de cancer tend à diminuer avec l'âge, ce qui peut correspondre à un biais de rappel ;
- d'autre part, des études cas-témoins n'ont pas montré d'augmentation du nombre de KS chez des sujets porteurs de diverses néoplasies<sup>[38, 92]</sup>.

## AUTRES DERMATOSES PARANÉOPLASIQUES

### ■ **Hypertrichose lanugineuse acquise**

**Clinique :** appelée par certains auteurs « duvet malin », cette affection semble rare, avec moins de 50 cas décrits dans la littérature<sup>[33, 50]</sup>. La majorité des sujets concernés sont de sexe féminin<sup>[79]</sup>. En quelques semaines se développe brutalement un duvet de poils sur les régions du corps habituellement glabre. Les poils sont fins, doux et de couleur claire. Le duvet prédomine en région cervicofaciale et concerne les joues, le nez, les oreilles, les paupières, le cou, mais il atteint aussi les extrémités et le tronc. Ce duvet respecte les paumes, les plantes et les zones où se développe la pilosité terminale qui est sans changement. L'intensité de la pilosité peut être très variable d'un patient à l'autre.

**Histologie :** l'étude histologique des lésions est plus en faveur d'une régression des follicules pileux existants vers le stade fœtal que de l'apparition de nouveaux poils. Les poils visibles prédominent en phase anagène et n'ont plus de gaine ni de médulla.

**Cancers associés :** la néoplasie associée est parfois de diagnostic tardif par rapport aux anomalies pilaires : il s'agit de carcinomes des voies biliaires, de carcinomes vésicaux, colorectaux, bronchopulmonaires, gynécologiques, souvent au stade métastatique<sup>[50, 79]</sup>, plus rarement de lymphomes<sup>[48]</sup>.



9 Pemphigus paranéoplasique (collection professeur P Joly, Rouen).

**Particularités :** des anomalies sont parfois associées au niveau de la muqueuse buccale : glossite douloureuse avec une langue recouverte de papules œdémateuses ou langue fissuraire et leucokératosique. Des associations à d'autres DPN semblent habituelles : acanthosis nigricans et pigmentation généralisée, ichtyose acquise, kératodermie palmoplantaire, kératoses séborrhéiques profuses, papillomatose cutanée floride<sup>[50, 56, 79]</sup>. La survenue rapide du tableau à l'âge adulte permet d'éliminer les formes congénitales et familiales d'hypertrichose lanugineuse qui s'associent à diverses anomalies dentaires et osseuses, voire à un retard mental<sup>[52, 81]</sup>. Il n'existe par ailleurs aucun symptôme associé endocrinien, notamment aucun signe de virilisation, aucun signe métabolique (malnutrition) ou cutané (porphyrie), et aucune prise médicamenteuse favorisant l'hyperpilosité<sup>[5, 33, 52]</sup>.

**Mécanisme :** le duvet serait secondaire à la production d'une substance capable de reproduire le lanugo physiologique qui se développe au cours de la vie fœtale. Les taux d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) sont souvent augmentés au cours de cette DPN, mais on ne sait pas s'il joue un rôle ou s'il est seulement un simple « témoin » du cancer.

### ■ **Pemphigus paranéoplasique**

Anhalt propose en 1990 le terme de pemphigus paranéoplasique pour décrire chez des patients porteurs de néoplasies le développement de lésions cutanées polymorphes associées à des anticorps dirigés contre certaines cibles moléculaires cutanées<sup>[4]</sup>.

**Clinique :** le tableau clinique est hétérogène et associe des critères communs au pemphigus vulgaire, à la pemphigoïde bulleuse et à l'érythème polymorphe (fig. 9) : maculopapules, cocardes, lésions lichénoides, érosions muqueuses pouvant toucher la cavité buccale, les conjonctives mais aussi l'oropharynx. Les manifestations pulmonaires ne sont pas rares. L'âge moyen est de 56 ans et le sex-ratio de 1:1<sup>[74]</sup>.

**Histologie :** l'association d'une acantholyse qui prédomine au niveau de la couche granuleuse, d'une dyskératose avec nécrose kératinocytaire et l'absence de spongiose à éosinophiles doivent faire évoquer le diagnostic<sup>[47]</sup>. Les lésions sont parfois aussi associées à une exocytose mononucléée sans vascularite. L'IFD révèle des dépôts d'IgG et de complément au niveau de la substance intercellulaire et des dépôts de complément au niveau de la membrane basale (linéaire et/ou granulaire). L'immunofluorescence

indirecte sur oesophage de singe montre un profil d'IgG 1, 2, 3, 4 de prédominance lambda sur la substance intercellulaire. L'utilisation de substrats tels que la vessie de rat est justifiée pour mettre en évidence des anticorps dirigés contre les desmoplakines présentes dans ces substrats alors que les desmoglénines en sont absentes. Les cibles antigéniques identifiées par immunotransfert (ou immunoblot) et immunoprécipitation sont des protéines de 190 kDa (périplakine), 210 et 250 kDa (respectivement desmoplakines II et I), 230 kDa (antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse) ainsi que la desmoglénine 3 et une protéine non identifiée de 170 kDa [16, 53, 75].

**Cancers associés :** ce pemphigus paranéoplasique est par définition associé à un cancer, le plus souvent une hémopathie maligne (Hodgkin, lymphome malin non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, etc.) [16]. Le plus souvent, le diagnostic de cancer est posé avant la survenue des lésions cutanées. Des tableaux similaires ont cependant été décrits en association à diverses tumeurs bénignes (thymome, maladie de Castelman).

**Mécanismes :** le pemphigus paranéoplasique est une maladie auto-immune complexe pouvant provenir d'une levée de la tolérance envers certains antigènes impliqués dans les systèmes de jonction kératinocytaires. Les anticorps produits par l'hôte en guise de défense contre la tumeur pourraient aussi être dirigés contre des épitopes cutanés [16]. La grande hétérogénéité clinique et paraclinique de cette entité a conduit certains auteurs à parler de « syndrome auto-immun multiorgane paranéoplasique » [73]. Certains auteurs suspectent aussi le rôle inducteur de certains traitements de la néoplasie comme l'interféron ou la radiothérapie par le déséquilibre immunitaire induit [16, 35].

### ■ Autres dermatoses bulleuses observées au cours des syndromes paranéoplasiques

#### Pemphigoïde bulleuse

Les observations sont ponctuelles et controversées. Le jeune âge des sujets, la résistance à la corticothérapie par voie générale et l'absence

d'anticorps circulants pourraient être évocateurs [69, 81]. Cependant, les études contrôlées montrent une augmentation des cas de pemphigoïde bulleuse avec l'âge des sujets mais pas d'association significative avec les cancers [60].

#### Dermatose à IgA linéaire

De rares cas ont été décrits en association avec des affections lymphoprolifératives, plus rarement avec des cancers viscéraux [97]. Cependant, la majorité des observations restent idiopathiques ou en relation avec des prises médicamenteuses concomitantes.

#### Autres

Différentes observations ponctuelles de dermatoses bulleuses auto-immunes « intriquées ou inclassables » sont rapportées dans la littérature [14, 72] souvent au cours de lymphomes : elles ont l'avantage d'illustrer le phénomène de rupture de tolérance des lymphocytes B à différents antigènes épidermiques induits par le cancer, avec par exemple production d'autoanticorps dirigés contre les antigènes des desmosomes et des hémidesmosomes.

## Conclusion

Pour la pratique, on retiendra les points suivants.

Les dermatoses paranéoplasiques ne résultent pas d'une extension directe du cancer, mais leur présence est évocatrice d'une tumeur sous-jacente dont le développement précède toujours les manifestations cutanées. L'évolution de la dermatose est parallèle à celle du cancer avec régression lorsque le cancer est en rémission, et reprise évolutive en cas de récurrence de la néoplasie.

Les dermatoses spécifiquement associées au cancer sont rares mais très évocatrices d'une tumeur profonde qu'il faudra rechercher de principe.

## Références

- Abeloff MD. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1598-1600
- Achten G, Ledoux-Corbusier M, Goens J. Autonomie nosologique et pathogénie des syndromes paranéoplasiques cutanés. *Ann Intern Med* 1984 ; 135 : 646-653
- Ameen M, Chopra S, Darvay A, Acland K, Chu AC. Erythema gyratum repens and acquired ichthyosis associated with transitional cell carcinoma of the kidney. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 510-512
- Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1729-1735
- Bazex J. Manifestations cutanées des maladies internes. Syndromes paranéoplasiques. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 1999 : 888-895
- Berkowitz I, Hodgkinson HJ, Kew MC, Dibisceglie AM. Pityriasis rotunda: a cutaneous marker of hepatocellular carcinoma: a comparison with its prevalence in other diseases. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 545-549
- Bessis D, Porneuf M, Dandurand M, Ramos J, Ciurana AJ. Superficial migratory thrombophlebitis. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 480-483
- Bose SK, Lacour JP, Bodokh I, Ortonne JP. Malignant lymphoma and dermatitis herpetiformis. *Dermatology* 1994 ; 188 : 177-181
- Bottoni U, Dianzani C, Pranteda G, Innocenzi D, DeGiacomo P, Balzani A et al. Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with Acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 205-208
- Boussen H, Mebazaa A, Gritli S, Khafallah S, Touati S, El May A et al. Dermatomyosite et cancer du cavum : 3 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 389-392
- Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: A paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 757-762
- Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001 ; 19 : 290-297
- Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine* 1968 ; 47 : 33-51
- Bystryn JC, Hodak E, Gao SQ, Chuba JV, Amorosi EL. A paraneoplastic mixed bullous skin disease associated with anti-skin antibodies and a B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 870-875
- Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet* 2001 ; 357 : 85-86
- Canepèle-Carel S, Mazereeuw-Hautier J, Bazex J. Actualités sur le pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 561-566
- Caux F, Lebbe C, Thomine E, Benyahia B, Flageul B, Joly P et al. Erythema gyratum repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectronmicroscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 102-107
- Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001 ; 321 : 306-320
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 825-831
- Chosidow O, Bécherel PA, Piette JC, Arock M, Debré P, Francès C. Tripe palms associated with systemic mastocytosis: the role of transforming growth factor- $\alpha$  and efficacy of interferon- $\alpha$ . *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 698-703
- Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes and genodermatoses with malignant potential. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 229-236
- Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN, Kuzrock R. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 165-173
- Coury C. Hippocratic fingers and hypertrophic osteoarthropathy: a study of 350 cases. *Br J Dis Chest* 1960 ; 54 : 202-209
- Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In : Andrate R, Gumpert SL, Popkin GL eds. Cancer of the skin. Philadelphia : WB Saunders, 1976 : 1308-1341
- Curth HO, Hilberg AW, Machacek GF. The site and histology of the cancer associated with malignant acanthosis nigricans. *Cancer* 1962 ; 15 : 364-382
- Cuzick J, Babiker A, De Stavola BL, McCance D, Cartwright R, Glashan RW. Palmar keratoses in family members of individuals with bladder cancer. *J Clin Epidemiol* 1990 ; 43 : 1421-1426
- Dibisceglie AM, Hodgkinson HJ, Berkowitz I, Kew MC. Pityriasis rotunda. A cutaneous marker of hepatocellular carcinoma in South African Blacks. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 802-804
- Doutre MS. Dermatoses paranéoplasiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 603
- Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 950-955
- Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, McCadden ME et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat and multiple acrochordons. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1582-1587
- Esteve E, Serpier H, Cambie MP, Armingaud P, Huet C, Penouil MH et al. Acrochéatose paranéoplasique de Bazex. Traitement par acitrétine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 26-29
- Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 2001 ; 321 : 302-305
- Farina MC, Tarin N, Grilli R, Soriano ML, Sarasa JL, Martin L et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa: case reports and review of the literature. *J Surg Oncol* 1998 ; 68 : 199-203
- Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 722-726
- Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwicz S et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 1102-1104
- Goyal S, Nousari H. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 874-875
- Grimalt R, Gelmetti C, Brusasco A, Tadini G, Caputo R. Pityriasis rotunda: report of a familial occurrence and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 866-871
- Grob JJ, Rava MC, Gouvenet J. The relation between seborrheic keratoses and malignant solid tumours: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 166-169

[39] Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol* 1997 ; 24 : 269-276

[40] Handa Y, Sakakibara A, Araki M, Yamanaka N. Spiny keratoderma of the palms and soles-report of two cases. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 542-545

[41] Hansen-Flaschen J, Nordberg J. Clubbing and hyper-trophic osteoarthropathy. *Clin Chest Med* 1987 ; 8 : 287-298

[42] Hara M, Hunayama M, Aiba S, Suetake T, Watanabe M, Tanaka M et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with primary cutaneous squamous cell carcinoma of the lower leg, vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 121-124

[43] Hashizume T, Kiryu H, Noda K, Kano T, Nakano R. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 377-383

[44] Holdiness MR. The sign of Leser-Trelat. *Int J Dermatol* 1986 ; 25 : 564-572

[45] Holdiness MR. On the classification of the sign of Leser-Trelat. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 754-757

[46] Holt PJ, Davies MG. Erythema gyratum repens: an immunologically mediated dermatosis? *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 343-347

[47] Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1091-1095

[48] Hovanden AL. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with malignancy. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 99-106

[49] Hunter RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001 ; 202 : 123-126

[50] Jemec JB. Hypertrichosis lanuginosa acquisita: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 805-808

[51] Kaddu S, Soyer HP, Kerl H. Palmar filiform hyperkeratosis: a new paraneoplastic syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 337-340

[52] Kassiv V, Sondergaard J. Hypertrichosis lanuginosa. *Semin Dermatol* 1984 ; 3 : 282-286

[53] Kim SC, Kwon YD, Lee IJ. CDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 365-369

[54] Koyama S, Ikeda K, Sato M, Shibahara K, Yuhara K, Fukutomi H et al. Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with Acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 71-77

[55] Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 175-187

[56] Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med* 1995 ; 99 : 662-671

[57] Kurzrock R, Cohen PR. Erythema gyratum repens. *JAMA* 1995 ; 273 : 594

[58] Kurzrok R, Cohen PR. Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies. *Am J Med* 1995 ; 99 : 207-216

[59] Leibowitz MR, Weiss R, Smith EH. Pityriasis rotunda: a cutaneous sign of malignant disease in two patients. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 607-609

[60] Lindenlöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 66-68

[61] Loze I, Stalder JF. Syndromes paranéoplasiques dermatologiques et apparentés. In: Bessis D, Guilhaud J éd. La pathologie dermatologique en médecine interne. Paris : Arnette, 1999 : 579-595

[62] Luckner GPH, Steijlen PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 322-325

[63] Macpherson A, Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Carcinoma associated dermatomyositis responding to plasmapheresis. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; 14 : 304-305

[64] Magro CM, DeMoraes E, Burns F. Sweet's syndrome in the setting of CD34-positive acute myelomonogenous leukemia treated with granulocyte colony stimulating factor: evidence for a clonal neutrophilic dermatosis. *J Cut Pathol* 2001 ; 28 : 90-96

[65] Mahood JM. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its associations with underlying disease. *Clin Exp Dermatol* 1983 ; 8 : 383-387

[66] McLean DL. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 765-767

[67] Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritits associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 424-431

[68] Millard LG, Gould DJ. Hyperkeratosis of the palms and soles associated with internal malignancy and elevated levels of immunoreactive human growth hormone. *Clin Exp Dermatol* 1976 ; 1 : 363-368

[69] Modiano P, Reichert S, Barbaud A, Bernard P, Weber M, Schmutz JL. Bullous pemphigoid in association with cutaneous lesions specific to myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 402-405

[70] Morand JJ, Lightburn E, Richard MA, Hesse Bonerandi S, Carsuzaa F, Grob JJ. Manifestations cutanées des syndromes myélodysplasiques. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 845-853

[71] Mullans EA, Cohen P. Iatrogenic necrolytic migratory erythema: A case report and review of nonglucagonoma-associated necrolytic migratory erythema. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 866-873

[72] Musette P, Joly P, Gilbert D, Marinho E, Crickx B, Tron F et al. A paraneoplastic mixed bullous skin disease: breakdown in tolerance to multiple epidermal antigens. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 149-153

[73] Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shulz LD, Shields MC, Ruben BS et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 193-206

[74] Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999 ; 354 : 667-672

[75] Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L. Human antibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1775-1782.

[76] Pecora AL, Landsman L, Imgrund SP, Lambert C. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex's syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 820-826

[77] Pfingraff J, Buckingham RB, Killian PJ, Keister SR, Brereton WF, Weinblatt ME et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986 ; 16 : 118-125

[78] Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, Guinee V, Giacco G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 509-514

[79] Politi Y, Ophir J, Brenner S. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73 : 161-170

[80] Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. I. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 1-13

[81] Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancies. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 147-164

[82] Rampen FH, Schwengle LE. The sign of Leser-Trelat: Does it exist? *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 50-55

[83] Rault S, Salmon-Ehr V, Cambie MP, Armingaud P, Barhoum K, Ploton D et al. Palmoplantar filiform parakeratotic and hyperkeratosis and digestive adenocarcinoma. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 707

[84] Reichert S, Truchetet F, Cuny JF, Grandidier M. Tumeur carcinoïde à révélation cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 485-498

[85] Reverte M, Ferrier MC, Roger H, Vilanova D, Bariah M, Souteyrand P. Florid nevoid cutaneous papillomatosis disclosing lung cancer. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 850-852

[86] Rhodes EL. Palmar and plantar seed keratoses and internal malignancies. *Br J Dermatol* 1970 ; 82 : 361-363

[87] Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983 ; 62 : 14-31

[88] Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977 ; 56 : 1-29

[89] Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 1-19

[90] Schwartz RA. Florid cutaneous papillomatosis. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 89-91.

[91] Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 88-95

[92] Schwengle LEM, Rampen FHJ, Wobbes TH. Seborrheic keratoses and internal malignancies. A case control study. *Clin Exp Dermatol* 1988 ; 13 : 177-179

[93] Seguin NB, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 633-637

[94] Sporn MB, Roberts AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985 ; 313 : 745-747

[95] Tyring SK. Reactive erythemas: erythema annulare centrifugum and erythema gyratum repens. *Clin Dermatol* 1993 ; 11 : 135-139

[96] Van der Loos TL, Lambrecht ER, Lambers JC. Successful treatment of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with dacarbazine. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 468-472

[97] Van der Waal RI, Van de Scheur MR, Pas HH, Jonkman MF, Van Groenigen CJ, Nieboer C et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 870-873

[98] Van Dijk E. Ichtyosiform atrophy of the skin associated with internal malignant diseases. *Dermatologica* 1963 ; 127 : 413-428

[99] Wendling D, Guidet M. Fasciite palmaire et cancer. Revue de la littérature à propos d'un cas associé à un adénocarcinome sigmoïdien. *Sem Hôp Paris* 1987 ; 63 : 2197-202

[100] Witkowski JA, Parish LC. Bazex's syndrome: paraneoplastic acrokeratosis. *JAMA* 1982 ; 248 : 2883-2884

[101] Worret WL. Skin signs and internal malignancies. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 1-5

[102] Yagi JJ, Rath S, Janeway CA. Control of T cell responses to staphylococcal enterotoxins by stimulator cell MHC class II polymorphisms. *J Immunol* 1991 ; 147 : 1398-1405



# Lipomes cutanés, lipomatoses, lipodystrophies

E Heid  
C Chartier

**Résumé.** – Les lipomes sont constitués par des cellules adipeuses normales aboutissant à des formations nodulaires hypodermiques. Ils peuvent être solitaires ou multiples réalisant alors des lipomatoses (lipomatose multiple symétrique, lipomatose multiple familiale...). Parmi les lipomes solitaires, on individualise différentes formes particulières : lipome lingual, lipome sous-aponévrotique frontal, angioliipome, hibernome, lipome péri-sudoral. Les lipodystrophies sont un groupe hétérogène d'affections, familiales ou acquises, parfois associées à des anomalies métaboliques. Les lipodystrophies associées au virus de l'immunodéficience humaine sont connues depuis 1997 et de pathogénie non totalement élucidée. La cellulite est une entité dont le caractère pathologique est discutable. La lipodystrophie membranokystique est un diagnostic histologique.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** lipome, lipomatose, syndrome malformatif, lipoatrophie, lipohypertrophie, lipodystrophie.

## Introduction

Les lipomes cutanés se développent à partir des cellules graisseuses de l'hypoderme. Une prolifération adipocytaire est probable dans les lipomes encapsulés, une hypertrophie adipocytaire est prédominante dans les lipomatoses non encapsulées.

L'étude est limitée aux lipomes cutanés. L'imagerie médicale moderne permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles (imagerie par résonance magnétique [IRM] nucléaire).

Les lipodystrophies caractérisées par une atrophie ou une hypertrophie du tissu graisseux connaissent un regain d'intérêt depuis leur survenue au cours de traitements antirétroviraux.

## Lipomes isolés

### LIPOME SOLITAIRE [1, 33, 38] (fig 1)

Il est constitué par une prolifération d'adipocytes matures, le plus souvent encapsulée et de croissance lente. Il survient surtout à l'âge adulte, sans prédilection de race, ni de sexe, avec dans certaines études, une légère prédominance féminine. Cliniquement, il s'agit d'une masse siégeant profondément dans la peau, mobile par rapport aux plans profonds, sans adhérence aponévrotique ou musculaire. La peau de recouvrement n'est pas inflammatoire et se mobilise par rapport à la tumeur. La taille du lipome solitaire est variable en fonction de l'ancienneté ou du potentiel de croissance ; leur grand axe est le plus souvent de 2 à 4 cm. La palpation montre une lésion oblongue, bien circonscrite, de consistance assez molle,



1 Lipome solitaire encapsulé de la région cervicale.

parfois un peu sensible. Certains lipomes peuvent devenir volumineux allant jusqu'à 20 cm de grand axe avec parfois des veinules dilatées dans la peau de recouvrement.

Le siège est ubiquitaire avec une prédilection pour la région cervicale postérieure, les régions scapulaires ou dorsales hautes, antébrachiales, fessières et enfin la racine des cuisses. Le recours à des examens complémentaires est inutile dans l'immense majorité des cas. L'échographie permet la distinction avec les abcès et les kystes à contenu liquidien.

### FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

#### ■ Lipome lingual [54]

Les lipomes, souvent multiples, peuvent survenir dans la bouche malgré l'absence de pannicule adipeux sous le revêtement muqueux.

Ernest Heid : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Christian Chartier : Praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique, hôpitaux universitaires, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.



2 Lipome lombosacré médian.

Il peut s'agir de lipomes encapsulés, pouvant être multiples avec siège de prédilection dans le tiers antérieur de la langue. On a également décrit des localisations linguales bilatérales et symétriques de la maladie de Launois-Bensaude ; ces lipomes ne sont alors pas encapsulés.

### ■ **Lipome lombosacré médian** <sup>[29]</sup> (fig 2)

Il est particulier par son apparition lors de la deuxième enfance ou de l'adolescence et se présente sous la forme d'une tuméfaction molle, arrondie ou triangulaire à sommet inférieur comblant la dépression anatomique de la région lombosacrée.

Lorsque l'exérèse est demandée, elle doit se faire en milieu chirurgical et sous anesthésie générale après un bilan associant une échographie médullaire et une IRM.

Ce lipome est en effet un indicateur possible de la dysraphie spinale ; il peut être associé à d'autres anomalies : angiome plan médian, fistule lombaire dermique, déviation du sillon interfessier...

L'IRM permet de confirmer le diagnostic de lipome et de rechercher les anomalies vertébrales et surtout médullaires associées.

### ■ **Lipome sous-aponévrotique frontal** <sup>[26, 60, 70, 75, 77]</sup> (fig 3)

Il a fait l'objet de plusieurs mises au point récentes. Il représente 50 % des lipomes céphaliques avec une nette prédominance masculine à partir de 40 ou 50 ans.

Le siège est par définition frontal entre l'arcade sourcilière et la lisière du cuir chevelu ; la lésion est solitaire sous la forme d'un disque arrondi ou ovalaire soulevant la peau avec parfois un petit effacement des rides. La consistance est ferme ; le lipome est bien mobile par rapport à la peau de recouvrement, peu mobile par rapport aux plans osseux sous-jacents. L'interrogatoire ne permet pas de retrouver de facteur favorisant, pas de traumatisme, ni de terrain génétique.

La particularité du lipome est son siège sous-aponévrotique ; il ne se développe pas à partir de l'hypoderme, mais aux dépens de la graisse située entre l'aponévrose épicroticienne (galéa) et le périoste. Il est donc situé sous le muscle frontal qu'il peut parfois dissocier.

L'opérateur doit être averti de cette localisation profonde nécessitant l'incision de l'aponévrose et du muscle pour sa mise au jour. Le lipome est de type encapsulé banal, exceptionnellement de type angiolipome. Au niveau du front, le diagnostic différentiel doit se faire avec les kystes pileux ou épidermoïdes.

### ■ **Angiolipome** <sup>[32]</sup>

C'est une variété clinique fréquente et particulière. L'angiolipome survient chez l'adulte jeune avec une prédilection pour les membres,



3 Lipome sous-aponévrotique frontal.

sans facteur déclenchant particulier. La taille est presque toujours inférieure à 2 cm de grand axe. Parfois, les lésions sont multiples avec un regroupement régional, la pression est souvent douloureuse, la coloration bleutée si le contingent vasculaire est important.

L'exérèse montre une tumeur encapsulée avec un contingent adipocytaire mature et un contingent vasculaire constitué de capillaires dilatés parfois thrombosés et de fibres musculaires lisses provenant des vaisseaux. Lorsque la composante vasculaire est importante, on utilise la dénomination d'angiolipome cellulaire <sup>[37]</sup>. Lorsque le contingent de fibres musculaires lisses est important, on peut se poser la question d'un angioléiomyome avec une petite composante adipocytaire (angio-lipo-léio-myome). Il n'y a pas de récurrence après exérèse complète. De nombreux diagnostics différentiels cliniques sont à envisager et en particulier ceux des tumeurs cutanées douloureuses (tumeur glomique, léiomyome, *blue rubber bleb nevus*, neurofibrome...) <sup>[36]</sup>.

Il n'y a pas d'association connue avec la sclérose tubéreuse de Bourneville et on ne retrouve pas d'angiolipomes rénaux associés.

### ■ **Hibernome** <sup>[20, 27, 47, 74]</sup>

Synonymes : lipome du tissu adipeux immature, lipome fœtal, lipome de la graisse embryonnaire, lipome à cellules granuleuses.

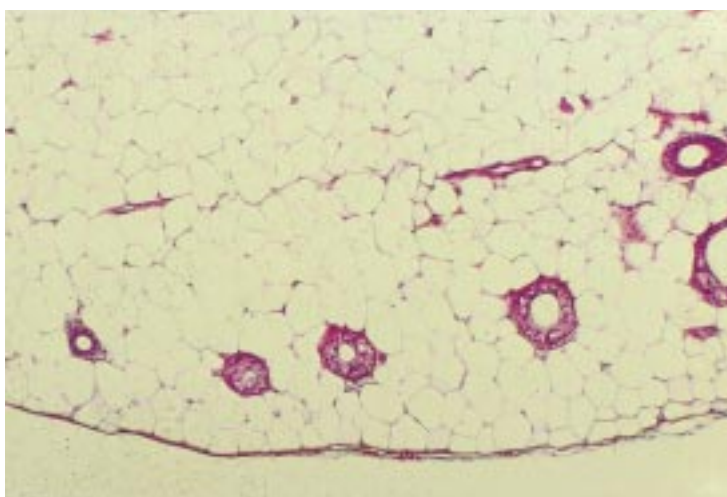
Il s'agit d'une variété rare de lipome bénin développé à partir de la graisse fœtale de couleur brune. Le terme d'hibernome a été proposé en raison de la ressemblance avec la graisse des animaux hibernants. Il se manifeste chez l'adulte jeune, peut-être un peu plus précocement que le lipome solitaire classique. Les deux sexes sont touchés avec une légère prédominance féminine. L'allure clinique est celle d'une tuméfaction ferme, de taille variable pouvant aller jusqu'à 10 cm de grand axe. La lésion siège de préférence dans les zones où existe de la graisse fœtale à l'état normal (cou, région interscapulaire). D'autres sièges sont possibles, mais encore plus rares (cuisses, fesses, aisselles...) Des localisations profondes, médiastinale et périrénale, sont possibles <sup>[75]</sup>.

L'hibernome est bien limité et facile à enlever ; la récurrence est possible en cas d'exérèse incomplète. Macroscopiquement, la couleur va du jaune-brun au rouge foncé. La prolifération adipocytaire est organisée en lobules, séparés par du tissu conjonctif.

La population adipocytaire est un mélange d'adipocytes matures, de cellules multivacuolées et de cellules rondes à noyau central et à cytoplasme éosinophile. Le traitement de l'hibernome est chirurgical. Il existe d'exceptionnelles formes malignes.



4 Lipome pérисudoral, racine de la cuisse, face postérieure.



5 Lipome pérисudoral, présence de glandes sudorales dans un lipome encapsulé (hématéine-éosine, grossissement  $\times 6,3$ ).

#### ■ **Lipome pérисudoral** (fig 4, 5)

Synonyme : adénolipome cutané [2, 34, 62].

Il s'agit d'un lipome solitaire d'individualisation récente et caractérisé par la présence, au sein d'un lipome encapsulé, de glandes sudorales eccrines. L'aspect est celui d'une formation nodulaire siégeant le plus souvent à la racine des cuisses ou sur la fesse, chez des adultes, avec peut-être une légère prédominance féminine. Le diagnostic est basé sur l'examen anatomopathologique de la pièce qui montre la présence de glandes sudorales eccrines dans un lipome encapsulé.

Cette entité doit être distinguée du molluscum pendulum à axe lipomateux. Celui-ci ne contient pas d'annexes et en particulier pas de glande sudorale. L'hamartome lipomateux superficiel de Hoffmann-Zurhelle siége également dans la même région ; la lésion est plus souvent bosselée et multiple que solitaire. On retrouve des cellules adipocytaires en situation périvasculaire dans le derme et il n'existe pas de contingent adipocytaire encapsulé.

#### ■ **Lipoblastome bénin et lipoblastomatose** [9, 13, 14, 59]

Il s'agit d'une entité rare, caractérisée par son siège et son âge de survenue. Il se manifeste le plus souvent par sa survenue avant l'âge de 3 ans (90 %), surtout chez le petit garçon (sex-ratio 3), sans terrain génétique. Le siège de prédilection se situe au niveau des extrémités des membres. La forme circonscrite se présente sous la forme d'une tuméfaction souple, indolore, bien circonscrite. Il existe également une forme infiltrative, mal limitée, pouvant toucher les muscles. Celle-ci doit être désignée sous le terme de lipoblastomatose. La



6 Macroductylie lipomateuse isolée.

biopsie montre la présence de lobules adipocytaires avec des adipocytes à des stades de maturation différents, sans anomalies cytologiques. Les cellules adipeuses vont subir une maturation progressive au cours de l'évolution. La tumeur bien circonscrite récidive rarement après exérèse ; les formes infiltrantes sont beaucoup plus difficiles à enlever et peuvent récidiver. L'IRM est précieuse pour établir le caractère infiltrant et les limites de la lésion [17].

Les diagnostics différentiels sont le liposarcome rarissime chez le jeune enfant, la léiomyomatose segmentaire...

#### ■ **Fibrolipome périnerveux** [20, 59]

Synonymes : hamartome fibrolipomateux des nerfs, macrodystrophie lipomateuse digitale.

Il s'agit d'une malformation rare, siégeant avec prédilection aux poignets ou aux doigts avec développement progressif chez l'adulte jeune pouvant s'accompagner de douleurs, de paresthésies. Le siège de prédilection est sur le trajet du nerf médian. La lésion peut s'accompagner d'une macroductylie ; celle-ci pouvant également être isolée (fig 6). Le fibrome périnerveux dans sa localisation digitale s'accompagne souvent d'une augmentation du volume osseux. Le diagnostic est basé sur l'IRM ; la biopsie montre la présence de nerfs avec un périnèvre épaissi entouré par des cellules adipocytaires matures.

Cette entité est autonome, sans parenté avec les formes localisées de neurofibromatose ou avec le syndrome de Protée. La chirurgie d'exérèse est déconseillée en raison de séquelles motrices ou sensitives. L'amputation d'un doigt atteint peut se discuter.

#### ■ **Lipome infiltrant**

Synonyme : lipome profond.

Il peut être vu dans le cadre des consultations dermatologiques en raison de la déformation cutanée qu'il entraîne. Il s'agit d'un lipome sous-aponévrotique développé aux dépens de la graisse inter- ou intramusculaire et dont la croissance peut entraîner une voussure cutanée ou une compression vasculaire ou nerveuse. Il est rare (2 % des lipomes), survient chez l'adulte et en cas de localisation superficielle, touche le tronc, la racine des membres. Le diagnostic repose sur l'IRM et le traitement est chirurgical [28].

#### ■ **Lipomes solitaires avec particularités anatomopathologiques** [20, 27, 47]

Ces lipomes n'ont pas d'allure clinique évocatrice. Leur individualisation repose sur l'examen anatomopathologique. Le lipome à cellules fusiformes est bénin, volontiers situé dans la région cervicale ou scapulaire avec un contingent de cellules fusiformes mélangées à des adipocytes matures [23]. Le lipome pléiomorphe est



Tableau I. – Lipomes solitaires et ses variétés. Diagnostic différentiel.

Lésions épithéliales :	- kyste épidermique - kyste pileaire - pilomatricome
Lésions vasculaires bleutées :	- tumeur glomique - blue rubber bleb nevus - lymphangiome caverneux
Lésions douloureuses :	- schwannome profond - léiomyome - spiradénome eccrine - glomangiome
Lésions avec contingent adipocytaire :	- hamartome lipomateux - pendulum avec axe lipomateux

un mélange d’adipocytes, de cellules fusiformes et de cellules multinucléées disséminées dans le lipome. La lésion est bénigne mais doit être distinguée du liposarcome pléiomorphe. Le lipome chondroïde est de description récente avec siège de prédilection sur les membres et présence d’un stroma chondroïde.

DIAGNOSTIC DES LIPOMES CUTANÉS SOLITAIRES (tableau I)

Il est clinique ; le recours à des examens complémentaires reste l’exception dans les formes cutanées. L’IRM est en revanche indispensable pour certaines formes particulières comme le lipome lombosacré, le lipoblastome ou la lipoblastomatose des extrémités et le lipome infiltrant déformant la peau. Elle affirme la nature lipomateuse de la lésion (hypersignal T1 et hyposignal T2) et précise ses limites.

Le diagnostic différentiel est très variable en fonction des localisations. Dans la région cervicocéphalique ou dorsale, on envisage les différentes formes de kystes cutanés (kyste épidermoïde, pileaire ou sébacé). Leur consistance est souvent plus ferme et leur localisation plus superficielle. Au niveau du dos, il faut évoquer l’exceptionnel élastofibrome dorsal se présentant sous la forme d’une masse tumorale profonde située entre la pointe de l’omoplate et les côtes [19].

La tuméfaction, appelée Mikoshi-Kobu dans la littérature médicale japonaise, résulte du traumatisme lié au portage sur les épaules de châsses portables (Mikoshi) [49]. Elle est constituée par une hyperplasie du collagène et des fibres élastiques du derme. Sur les membres, on évoque également les schwannomes hypodermiques pouvant être sensibles à la palpation. Les tumeurs vasculaires sont à distinguer des angiolipomes. Les papules piézogéniques des rebords des pieds sont plus faciles à reconnaître. La nécrose graisseuse nodulokystique se caractérise par une petite lésion arrondie, siégeant le plus souvent sur les jambes, palpable ou formant un petit relief sur la peau. Cette entité a été décrite à tort sous la dénomination de lipome encapsulé ; il s’agit en réalité d’une zone de nécrose adipocytaire lobulaire entourée par une réaction fibreuse [35].

Le liposarcome ne résulte qu’exceptionnellement de la transformation maligne d’un lipome préexistant. Le diagnostic doit être évoqué devant une tumeur de grande taille, de croissance progressive, siégeant avec prédilection à la fesse, dans la région crurale ou poplitée. Le diagnostic repose sur l’examen anatomopathologique avec des difficultés de distinction avec les lipomes pléiomorphes, le lipome à cellules fusiformes et le lipoblastome [27].

LIPOMES SOLITAIRES. TRAITEMENT

L’exérèse, en raison de la non-dégénérescence en sarcome, est facultative. En cas de gêne, de douleurs ou de préjudice esthétique, l’exérèse simple est facile en raison du caractère encapsulé. La lipoaspiration peut être utilisée dans les lipomes de grande taille avec une asepsie rigoureuse. Les récidives sont rares.

Une troisième technique, plus confidentielle, repose sur l’expression manuelle du lipome dont la capsule aura été perforée par un trocart de 6 à 8 mm de diamètre. L’évacuation manuelle doit être suivie d’un pansement compressif.



7 Lipomes multiples encapsulés dans le cadre d’une lipomatose mésosomatique.

Lipomatoses

Les lipomatoses désignent des maladies le plus souvent systématisées, accompagnant d’autres maladies (lipomatoses associées) ou touchant exclusivement ou de façon prédominante le tissu graisseux. Il existe une variété constituée par des lipomes encapsulés multiples (lipomatose multiple familiale [LMF]). Les autres formes se caractérisent par une hypertrophie impressionnante du tissu graisseux dans certaines zones qui leur confère une allure clinique particulière (maladie de Launois-Bensaude, de Dercum...).

LIPOMATOSE MULTIPLE FAMILIALE [1, 40] (fig 7)

Synonymes : lipomatose mésosomatique, maladie de Roch-Léri, lipomes multiples familiaux et héréditaires.

Cette maladie est connue depuis 1846 (Brodie) et son caractère familial a été mis en évidence par Blaschko en 1891 [7]. Le mode de transmission le plus fréquent est autosomique dominant avec pénétrance variable.

Les lipomes apparaissent habituellement à partir de l’âge de 20 à 30 ans ; un début dans l’enfance est exceptionnel ; on note une prédominance masculine (sex-ratio : 2). Sa prévalence, probablement sous-estimée, serait de 2 pour 100 000 habitants.

L’aspect clinique est celui de lipomes encapsulés multiples d’assez petite taille, dépassant rarement 5 cm de grand axe. Le nombre de lipomes est également très variable, allant de quelques éléments à une centaine. Ils se présentent comme des formations arrondies, recouvertes d’une peau normale, non adhérentes en surface, ni en profondeur, bien limitées, en règle indolores à la palpation.

La répartition des lipomes est grossièrement symétrique avec atteinte du tiers inférieur des bras, de la région antébrachiale, sans dépasser le poignet. Au niveau des membres inférieurs, la racine des cuisses est la localisation de prédilection. Sur le tronc, ils siègent à la base du thorax, sur l’abdomen et la région lombaire. Le visage, les extrémités, le cou et la région dorsale supérieure sont habituellement respectés.

La LMF est une affection bénigne avec apparition progressive de lipomes au cours de l’âge adulte. L’évolution vers l’ulcération, la nécrose, la calcification, est très rare. D’exceptionnelles dégénérescences liposarcomateuses sont signalées, de même que des régressions spontanées.

La LMF est de diagnostic assez facile en raison des cas familiaux. Elle doit être distinguée des angiolipomes multiples dont des cas familiaux ont été rapportés, de la sébocystomatose avec des lésions plus petites et plus superficielles. L’association à des lipomes viscéraux est exceptionnelle.

Le traitement est le même que celui des lipomes solitaires [5].

LIPOMATOSE MULTIPLE SYMÉTRIQUE (LMS) OU MALADIE DE LAUNOIS-BENSAUDE [39, 63, 68, 69] (tableau II) (fig 8)

Synonymes : lipomatose bénigne symétrique, maladie de Madelung (Fetthals), adénolipomatose symétrique, lipomatose diffuse symétrique à prédominance cervicale, lipomatose symétrique généralisée, lipomatose circonscrite multiple.

Tableau II. – Lipomatoses multiples.

	Maladie de Launois-Bensaude	Familiale	Dercum	Obésité régionale
Sex-ratio (hommes/femmes)	4/1	2/1	femmes	femmes
Âge de survenue	40-50	30	40-50	adolescence
Hérédité	non, anomalie ADN mitochondrial	dominante	?	cas familiaux possibles
Clinique	infiltration diffuse	lipomes bien limités	infiltration diffuse douloureuse	infiltration diffuse
Localisation	cou, racine des membres supérieurs	tronc	racine des membres	membres, fesses

ADN : acide désoxyribonucléique.



8 Lipomatose de Launois-Bensaude.

Cette affection a été reconnue en 1846 par Brodie, puis décrite par Madelung en 1888 et enfin par Launois et Bensaude en 1898 à partir d’une série de 65 cas. Elle est décrite de façon très sommaire dans les traités de dermatologie et son image n’est pas bien connue des dermatologues en raison des multiples dénominations utilisées pour la désigner. La lipomatose de Launois-Bensaude se caractérise par sa symétrie, la localisation cervicale prédominante des lésions et le caractère diffus de l’affection.

La maladie semble plus fréquente en Europe, plus particulièrement en Europe méridionale que dans les pays anglo-saxons ; elle touche l’adulte avec une nette prédominance masculine (sex-ratio : 4/1). La transmission héréditaire autosomique, fondée sur la description de quelques cas familiaux, n’est plus guère retenue. L’intoxication alcoolique est très fréquemment associée dans les deux sexes [55].

La maladie de Launois-Bensaude est facile à reconnaître cliniquement ; elle se présente sous forme de masses de tissu adipeux avec une localisation évocatrice au niveau de la région cervicale postérieure, des creux sus-claviculaires. L’atteinte de la racine des bras est moins courante de même que la partie supérieure du tronc. Les dépôts de tissu graisseux ne touchent quasiment jamais l’abdomen, le bassin ou les membres inférieurs. Les dépôts adipeux se développent parfois très vite en quelques mois avec ensuite une stabilisation ; ils semblent résulter d’une multiplication adipocytaire et surtout d’une augmentation de volume de chaque cellule.

En cas de développement important, ils peuvent aboutir à des déformations impressionnantes, réalisant la « bosse de bison » au niveau de la nuque, l’aspect en « manches bouffantes » en raison de l’infiltration de la racine des membres supérieurs, contrastant avec des avant-bras amaigris ou de volume normal. Le volume des masses lipomateuses une fois stabilisé reste constant, l’amaigrissement ou des régimes hypocaloriques n’entraînant aucune réduction de leur volume. La transition avec la graisse normale est progressive en raison du caractère non encapsulé des lésions.

Des localisations linguales ont été rapportées ; elles sont multiples, non encapsulées et siègent sur les bords latéraux de la langue [25, 54, 71].

La maladie de Launois-Bensaude entraîne un préjudice esthétique majeur. Le tissu lipomateux peut infiltrer la profondeur et entraîner des compressions cervicales, avec dysphagie et dyspnée, ou médiastinales [10]. Il peut également infiltrer le canal rachidien. Les complications neurologiques sont fréquentes ; leur physiopathologie n’est pas univoque. L’alcool joue certainement un rôle majeur ; l’infiltration du tissu lipomateux dans le canal rachidien peut entraîner des troubles compressifs. La pathogénie reste mystérieuse. Des anomalies de l’acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial sont souvent associées à des tableaux neurologiques complexes au cours desquels les lipomes sont mentionnés. Des anomalies identiques ont été décrites dans la maladie de Launois-Bensaude [4, 22, 73]. Celle-ci a la réputation d’être inesthétique mais bénigne. Ceci doit être tempéré par la possibilité de compressions viscérales ou de complications neurologiques. En raison de l’alcoolisme associé, un bilan carcinologique des voies aérodigestives supérieures est indiqué.

Le traitement est basé sur les liposuccions [5, 10, 16].

**LIPOMATOSE DOULOUREUSE DE DERCUM** [1, 27]

C’est une lipomatose rarement rapportée de nos jours. Elle touche avec prédilection la femme aux alentours de la cinquantaine, souvent obèse. Il existe une infiltration lipomateuse en plaques mal limitées, douloureuses, spontanément ou à la palpation et siègeant sur le tronc, la racine des membres. Elle ne touche pas le visage, les extrémités. Toutes les descriptions mentionnent les troubles associés à type d’instabilité émotionnelle, d’état dépressif, d’asthénie.

Cette lipomatose douloureuse est difficile à distinguer de l’obésité régionale féminine décrite par les auteurs allemands. Elle touche uniquement les femmes, débute à la puberté, a une prédisposition familiale dans 40 % des cas. La palpation est douloureuse dans 40 à 60 % des cas et une obésité associée est retrouvée une fois sur deux [69].

**LIPOMATOSES ASSOCIÉES**

■ **Syndrome de Gardner-Richards**

Il associe différents types de tumeurs cutanées, des ostéomes multiples et une polypose colique avec risque de dégénérescence maligne. La transmission est autosomique dominante. La pathologie cutanée comporte des kystes épidermoïdes et sébacés et des tumeurs mésoenchymateuses diverses dont les lipomes.

■ **Syndrome de Protée**

C’est un syndrome polymalformatif sporadique. Il associe une hémihypertrophie corporelle, une macrodactylie, des tumeurs palmaires ou plantaires à type de fibromes ou de lipomes, des hémangiomes ou des lymphangiomes. Les lipomes peuvent être cutanés ou profonds [30, 65].

■ **Néoplasies endocriniennes multiples de type I** [15, 50]

Des lipomes ont été observés chez 34 % des patients d’une étude récente. Ils s’associent à des angiofibromes identiques à ceux de la sclérose tubéreuse, à des collagénomes, des taches « café au lait »...

### ■ **Syndrome de Bannayan-Riley-Ruwalcata** <sup>[21]</sup>

Il est à transmission autosomique dominante et regroupe trois syndromes décrits séparément. Il associe de nombreuses malformations cutanées (lipomes, lentignes génitales, angiomes), neurologiques (macrocéphalie, retard mental...) et générales (polypose intestinale, tumeurs thyroïdiennes).

### ■ **Lipomatose encéphalocraniocutanée** <sup>[3, 42, 43, 53, 61, 72]</sup>

Ce syndrome neurocutané est rare avec présence de lipomes de la région cervicocéphalique associés à des lipomes intracérébraux qui conditionnent le pronostic. Cliniquement, il s'agit d'une voussure à limites floues ou d'une tuméfaction mieux limitée, souvent partiellement ou totalement alopecique du cuir chevelu. La biopsie montre des aspects plutôt en faveur d'un hamartome lipomateux, parfois désigné sous la dénomination de nævus psiloliparus <sup>[31]</sup>.

## Lipodystrophies

Les lipodystrophies sont un groupe hétérogène d'affections du tissu adipeux caractérisées par une diminution ou une augmentation de la graisse hypodermique. Certaines formes sont associées à des anomalies métaboliques. Dans tous les cas, elles posent de plus des problèmes esthétiques. On distingue les lipodystrophies familiales ou génétiques et les lipodystrophies acquises <sup>[24, 58, 67]</sup>. La cellulite est une entité à part dont le caractère pathologique est discutable. La lipodystrophie membranokystique est essentiellement un diagnostic histologique.

### LIPODYSTROPHIES FAMILIALES OU GÉNÉTIQUES

#### ■ **Lipodystrophie généralisée congénitale ou syndrome de Berardinelli-Seip**

C'est une affection rare de transmission autosomique récessive dont le principal critère diagnostique est la quasi-absence de tissu adipeux à la naissance entraînant une grande visibilité de la masse musculaire. Ce sont des enfants à l'appétit vorace dont la croissance est accélérée avec cependant une taille finale sensiblement normale. Les autres signes cliniques sont les suivants :

- acanthosis nigricans plus ou moins extensif, hypertrichose et parfois hyperhidrose ;
- croissance exagérée des os des mains et des pieds réalisant un aspect acromégaloïde ;
- hernie ombilicale constante, hépatosplénomégalie ;
- chez la femme : hypertrophie clitoridienne, hirsutisme, oligoaménorrhée et ovaires polykystiques ; les grossesses sont le plus souvent menées à terme ;
- troubles métaboliques avec hyperinsulinisme, hypertriglycémie (risque de xanthomes éruptifs, de pancréatite aiguë), diminution du cholestérol *high density lipoprotein* (HDL), stéatose hépatique, diabète insulino-résistant ;
- plus rarement, cardiomyopathie hypertrophique.

#### ■ **Lipodystrophies familiales partielles**

##### Syndrome de Dunnigan

C'est une affection de transmission autosomique dominante dont la symptomatologie débute à la puberté (l'aspect est strictement normal à la naissance). Ce syndrome comporte :

- une lipoatrophie des membres, parfois du tronc, avec respect de la face et du cou qui peuvent être le siège d'une hypertrophie graisseuse ;
- un acanthosis nigricans ;

- chez la femme, un hirsutisme, des anomalies des règles, des ovaires polykystiques ;
  - des anomalies métaboliques : diabète insulino-dépendant, diminution du cholestérol HDL, hypertriglycémie.
- Le gène de cette affection a été localisé sur le chromosome 1q21-22.

##### Syndrome de Köbberling

Il comporte une perte du tissu adipeux limitée aux extrémités, parfois une hypertrophie graisseuse du tronc et des anomalies métaboliques : diabète et hypertriglycémie. Il s'agit probablement d'une variante du syndrome de Dunnigan.

##### Lipodystrophie partielle familiale avec dysplasie mandibuloacrale

C'est une affection autosomique récessive comportant une petite taille, une voix aiguë, une hypoplasie mandibulaire et claviculaire, des anomalies dentaires, une acro-ostéolyse, une atrophie cutanée, une alopecie, une dysplasie des ongles et plus rarement une lipoatrophie des extrémités, une insulino-résistance et un diabète.

##### Autres

D'autres lipodystrophies familiales sont décrites mais pas totalement individualisées.

### LIPODYSTROPHIES ACQUISES

#### ■ **Lipodystrophie généralisée acquise ou syndrome de Lawrence**

Les femmes sont plus touchées par cette affection (trois femmes pour un homme). Elle débute dans l'enfance ou l'adolescence. Il s'agit d'une lipoatrophie progressive évoluant en quelques semaines ou quelques années, parfois localisée, mais le plus souvent diffuse (visage, cou, tronc et extrémités avec lipoatrophie palmoplantaire). Le réseau veineux et la musculature sont apparents. D'autres signes sont associés :

- acanthosis nigricans et hirsutisme ;
- hépatosplénomégalie ;
- insulino-résistance, hyperinsulinisme, hypertriglycémie et diminution du cholestérol HDL, diabète.

Certaines formes seraient postinfectieuses, d'autres associées à des affections auto-immunes. Récemment, des anticorps dirigés contre les membranes adipocytaires ont été décrits dans cette affection.

#### ■ **Lipodystrophie partielle progressive de Barraquer-Simons** <sup>[41]</sup> (fig 9, 10)

Cette affection touche surtout la femme et débute avant 30 ans dans l'enfance ou l'adolescence. Plusieurs facteurs déclenchants ont été rapportés : traumatismes, troubles psychoaffectifs, épisodes de la vie génitale, infections.

##### Anomalies de la répartition des graisses

Il s'agit d'une lipoatrophie débutant à la face et s'étendant progressivement vers le tronc et les membres supérieurs. Le processus peut s'arrêter à n'importe quel niveau, s'étendre au maximum jusqu'à la ligne ombilicale. La partie inférieure du corps est respectée ou hypertrophique. L'atrophie se stabilise en moyenne 18 mois après le début ; en revanche, l'hypertrophie graisseuse des membres inférieurs a tendance à s'aggraver.

##### Manifestations associées

- Atteinte rénale : glomérulonéphrite membranoproliférative dans 50 % des cas évoluant vers l'insuffisance rénale. La biopsie peut montrer des dépôts de C3.
- Anomalies du complément (80 % des cas) : effondrement de la fraction C3, baisse du CH50 (activation de la voie alterne par un C3 *nephritic factor*), déficit partiel en C4.





**9** Lipodystrophie partielle de Barraquer-Simons : hypertrophie adipeuse des membres inférieurs.



**10** Lipodystrophie partielle de Barraquer-Simons : atrophie des boules de Bichat, atrophie du tissu graisseux, aspect pseudo-athlétique.

– Insulinorésistance, diabète.

Une enquête familiale est indiquée ; on peut trouver dans la famille des anomalies du complément.

#### ■ **Lipodystrophie et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** [11, 12, 46, 64]

Ce tableau est décrit depuis 1997, 1 an après l'introduction des trithérapies comportant une antiprotéase. Il s'agit d'une redistribution anormale des graisses avec :

– une lipoatrophie au niveau des membres responsable d'une visualisation anormale du réseau veineux et de la masse musculaire,

des fesses plates et un visage émacié avec atrophie des boules de Bichat, tempes creusées, orbite enfoncée et arcade zigomatique proéminente ;

– une accumulation de graisses au niveau du tronc (abdomen, nuque, partie supérieure du dos et seins), autour des organes intra-abdominaux avec sensation de gonflement abdominal [48].

Ces anomalies peuvent s'associer et constituer une forme de type obésité tronculaire, une forme de type lipoatrophie périphérique ou une forme mixte.

Des anomalies métaboliques sont fréquemment associées :

- hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie ;
- augmentation du peptide C ;
- intolérance au glucose ou diabète.

La physiopathologie de ce tableau n'est pas encore totalement élucidée. On a d'abord évoqué le rôle des antiprotéases, d'autant plus que cette entité est apparue avec l'introduction de cette classe thérapeutique. D'autre part, il existe une analogie structurelle partielle entre la protéase du VIH et deux enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique, la *cytoplasmic retinoic acid binding protein* (CRABP)-1 qui participe à la différenciation des adipocytes et la LRP qui joue un rôle dans l'élimination des triglycérides ; ces deux enzymes auraient une activité inhibée par les antiprotéases. Cette hypothèse n'explique pas la survenue d'une telle lipodystrophie lors d'un traitement comportant uniquement des inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase*. Il pourrait alors s'agir d'une manifestation de la toxicité mitochondriale de ces molécules [8]. D'autres théories sont discutées : l'ampleur de la réponse virologique et/ou de la reconstitution immunologique, le rôle direct du VIH, l'inflammation chronique, une dysrégulation hormonale.

Ce tableau de lipodystrophie a conduit à revoir les modalités d'introduction d'un traitement antirétroviral en mesurant le bénéfice risques/avantages.

La demande thérapeutique est importante en raison du caractère affichant de cette lipodystrophie. Les mesures hygiénodietétiques sont fondamentales : arrêt du tabagisme, activité physique et hygiène alimentaire. Les troubles métaboliques peuvent être traités médicalement en tenant compte des interactions avec les antirétroviraux. Les techniques esthétiques se développent : autogreffe de tissu adipeux, injection de produits de comblement [76]. Des études prospectives sont nécessaires, en particulier en ce qui concerne les effets à long terme de ces traitements. Il importe également de régler rapidement le problème de la prise en charge de ces traitements par les organismes de sécurité sociale.

#### ■ **Lipodystrophies localisées**

Il s'agit de dépôts lipomateux non encapsulés. La circonstance de survenue la plus habituelle est la corticothérapie générale avec apparition d'une « bosse de bison » cervicale, mais on a décrit des lipomatoses d'autres sièges, en particulier intraorbitaires [45], digitales [18], voire médullaires.

On a également décrit des lipomes, ou mieux, un développement localisé anormal du tissu graisseux après traumatisme. La dénomination de lipome n'est pas appropriée [5].

#### **Lipohypertrophies secondaires**

L'insulinothérapie peut provoquer des lipohypertrophies aux sites d'injection et plus rarement des lipoatrophies. Ces complications sont devenues rares. Il existe des lipoatrophies secondaires à des injections de corticoïdes retardés lorsque ceux-ci sont injectés dans l'hypoderme.

#### **Lipoatrophies et sclérodermies**

Certaines lipoatrophies ont des rapports discutés avec la sclérodermie :

- panatrophie de Gowers ;



11 Lipotrophie semi-circulaire des cuisses.

– hémiatrophie faciale de Romberg.

**Lipotrophie annulaire des chevilles.**

**Lipotrophie semi-circulaire des cuisses (fig 11)**

C'est une affection rare caractérisée par une dépression horizontale de 1 à 4 cm de largeur sur la face antérieure des cuisses. Elle touche surtout la femme jeune ; l'anamnèse retrouve le plus souvent la notion de microtraumatismes à répétition. Les lésions régressent en 1 à 4 ans après arrêt du traumatisme causal [52, 66].

**Lipodystrophie centrifuge abdominale**

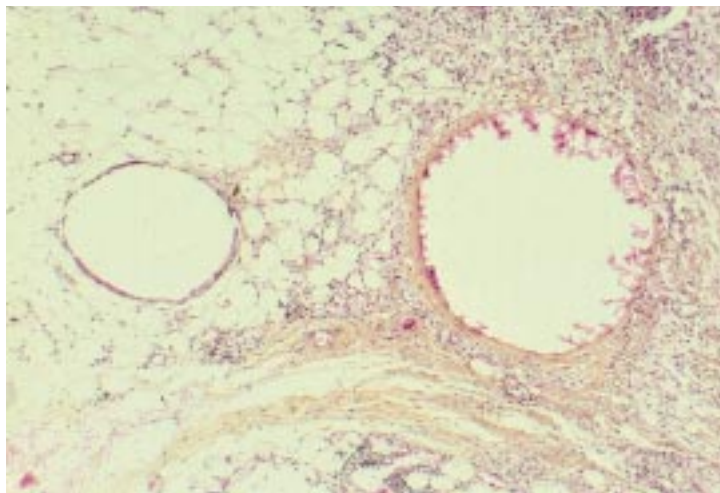
C'est une lipotrophie centrifuge de l'abdomen, débutant dans l'enfance, rare, surtout décrite en Asie de l'Est. L'affection ne progresse plus après la puberté. Des régressions spontanées sont décrites. Récemment, un cas a été rapporté avec un déficit partiel en immunoglobulines A (IgA) [51].

### CELLULITE

Ce n'est pas une maladie mais une variante physiologique de la répartition de la graisse. Le terme est inapproprié car il n'y a ni infection, ni inflammation.

La cellulite touche la femme ; il s'agit d'une augmentation de la graisse hypodermique localisée aux cuisses, fesses et hanches. Il s'y associe un aspect capitonné, en « peau d'orange », de la peau à ces endroits [44].

La cellulite s'explique par la configuration spatiale des lobules adipeux de l'hypoderme dans le sexe féminin. Ceux-ci sont perpendiculaires à la surface cutanée ; de ce fait, ils font protrusion



12 Lipodystrophie membranokystique (hématéine-éosine, grossissement  $\times 6,3$ ).

dans le derme réticulaire. Dans le sexe masculin, les lobules adipeux ont une orientation oblique ; si l'on pince la peau, ils glissent les uns sur les autres et n'entraînent pas de protrusion dermique. Récemment, plusieurs auteurs ont insisté sur le rôle dynamique des cloisons fibreuses interlobulaires qui attirent le derme en profondeur [56].

La plupart des traitements sont inutiles ou dangereux : crèmes amincissantes, massages, électrostimulations musculaires, mésothérapie, prescriptions d'extraits thyroïdiens, de diurétiques, d'anorexigènes...

Deux orientations thérapeutiques sont utiles :

- lutte contre la surcharge pondérale ;
- liposuction et liposculpture.

### LIPODYSTROPHIE MEMBRANOKYSTIQUE (fig 12)

C'est une forme particulière, membranokystique, de nécrose adipeuse. Elle est surtout observée chez la femme ; l'aspect clinique est aspécifique : placards empâtés ou scléreux, sensibles, recouverts d'une peau normale ou érythémateuse, sur un membre inférieur, plus rarement sur le tronc. Cette entité est primitive ou secondaire à une insuffisance veineuse ou à une ischémie artérielle. Elle est également rapportée en association avec diverses pathologies : diabète, morphée, panniculite lupique, dermatomyosite, traumatisme, infections. Récemment, un cas a été rapporté en association avec une chimiothérapie [57]. L'aspect histologique est caractéristique : présence de cavités de taille variable dans le tissu adipeux ; leurs parois sont hyalinisées, éosinophiles, acide périodique Schiff (PAS) positives ; à proximité de ces cavités, on note un infiltrat macrophagique et lipophagique. Sur le plan histochimique, ces parois sont constituées de céroïdes.

## Références

- [1] Abensour M, Jeandel C, Heid E. Lipomes et lipomatoses cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 873-882
- [2] Ait-Ourhrouil M, Grosshans E. Le lipome périsdorale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 845-848
- [3] Amor DJ, Kornberg AJ, Smith LJ. Encephalocraniocutaneous lipomatosis (Fishman syndrome): a rare neurocutaneous syndrome. *J Paediatr Child Health* 2000 ; 36 : 603-605
- [4] Becker-Wegeruch P, Steuber M, Olbrisch R, Ruzicka T, Auburger G, Hofhaus G. Defects of mitochondrial respiratory chain in multiple symmetric lipomatosis. *Arch Dermatol Res* 1998 ; 290 : 652-655
- [5] Berenguer R, De La Cruz L, De LaPlaza R. Liposuction in atypical cases. *Anesth Plast Surg* 2000 ; 24 : 13-21
- [6] Blanc JF, Zerbib F, Hamdi D, Bernard PH, Lamouillatte H, Quinton A. Lipome intestinal et lipomatose multiple familiale : une association fortuite ? *Gastroentérol Clin Biol* 1995 ; 19 : 456-457
- [7] Blaschko H. Eine seltene Lipombildung. *Virchows Arch Pathol Anat* 1891 ; 124-175
- [8] Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 ; 354 : 1112-1115
- [9] Calobrisi SD, Garland JS, Esterly NB. Congenital lipoblastomatosis of the lower extremity in a neonate. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 210-213
- [10] Carlin MC, Ratz JL. Multiple symmetric lipomatosis: treatment with liposuction. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 18 : 359-362
- [11] Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 (suppl 2) : S135-S142
- [12] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998 ; 352 : 1881-1883
- [13] Chun EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis. An analysis of 35 cases. *Cancer* 1973 ; 32 : 482-492
- [14] Collins MH, Chatten J. Lipoblastoma – Lipoblastomatosis. A clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1131-1137
- [15] Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AL, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasias type 1. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 853-857
- [16] Darsonal V, Duly TH, Munin O, Houet JF. Le traitement chirurgical de la maladie de Launois-Bensaude. *Sem Hôp Paris* 1990 ; 66 : 2416-2421

- [17] Dilley AV, Patel DL, Hicks MJ, Brandt ML. Lipoblastoma: pathophysiology and surgical management. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36 : 229-231
- [18] Djeridi N, Garnier C, Gangi A, Lipsker D. Lipomatose symétrique des extrémités. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 communication personnelle
- [19] Enzinger FM, Weiss SW. Elastofibroma. In : Enzinger FM, Weiss SW eds. Soft-tissue tumors. St Louis : CV Mosby, 1995 : 187-191
- [20] Enzinger FM, Weiss SW. Benign lipomatous tumor. In : Enzinger FM, Weiss SW eds. Soft-tissue tumors. St Louis : CV Mosby, 1995 : 381-430
- [21] Fargnoli MC, Orlow SJ, Semel-Concerpion J, Bolognia JL. Clinico-pathologic findings in the Bannayan-Riley-Ruwalcata syndrome. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1214-1218
- [22] Flynn MK, Wee SA, Lane AT. Skin manifestation of mitochondrial DNA syndrome: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 819-823
- [23] Franburg-Smith JC, Devaney KO, Miettinen M, Weiss SW. Multiple spindle cell lipomas. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 40-48
- [24] Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000 ; 108 : 143-152
- [25] Ghislain PD, Garzitto A, Legout L, Alcaraz I, Greusy C, Modiano P. Lipomatose bénigne symétrique de la langue et lipomatose de Launois-Bensaude. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 147-149
- [26] Grosshans EM. Subfascial lipoma of the forehead. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 153-154
- [27] Grosshans EM. Tumors of fatty tissue. In : Burg G ed. Atlas of cancer of the skin. New York : Churchill-Livingstone, 2000 : 186-197
- [28] Guennoc B, Martin L, Dupin M, Labouche C, Combemale P. Lipome infiltrant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 417-419
- [29] Guggisberg D, Hamel-Teillac D, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M et al. Lésions cutanées marqueurs de dysraphies spinales formées chez l'enfant : revue de 46 ans. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 4521-4522
- [30] Hachich N, Lopez E, Baunin C, Olives JP, Armelin I, Bonafe JL. Syndrome Protée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 445-447
- [31] Happle R, Küster W. Nevus psiloliparus: a distinctive fatty tissue nevus. *Dermatology* 1998 ; 197 : 6-10
- [32] Hausteiner UF, Uhl J. Multiple bluish subcutaneous nodules. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 665-670
- [33] Heymans O, Adant JP, Fissette J. Lipomes, lipomes multiples et lipomatoses. *Rev Méd Liège* 1998 ; 53 : 21-24
- [34] Hitchcock MG, Hurt MA, Santa-Cruz DJ. Adenolipoma of the skin: a report of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 82-85
- [35] Hurt MA, Santa-Cruz DJ. Nodular cystic fat necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 203-209
- [36] Hurt SJ, Santa-Cruz DJ, Barr RJ. Cellular angiolipoma. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 75-81
- [37] Kanik AB, Oh CH, Bhawan J. Cellular angiolipoma. *Am J Dermatopathol* 1995 ; 17 : 312-315
- [38] Kind P, Schirren CG, Megahed M. Fettgewebstumoren. *H + G* 1993 ; 58 : 492-497
- [39] Launois PE, Bensaude R. De l'adénolipomatose symétrique. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1898 ; 1 : 298-318
- [40] Leffel DJ, Braverman IM. Familial multiple lipomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 275-279
- [41] Levy Y, George J, Yona E, Shoenfeld Y. Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon. *Immunol Res* 1998 ; 18 : 55-60
- [42] Louvet S, Leaute-Labreze C, Labbe L, Chateil JF, Taieb A. Lipomatose encéphalocraniocutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 549-551
- [43] Mall V, Heinen F, Uhl M, Wellens E, Korinthenberg R. CNS lipoma in patients with epidermal nevus syndrome. *Neuropediatrics* 2000 ; 31 : 175-179
- [44] Marquart-Elbaz C, Cribier B. La cellulite existe-t-elle? *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie 2001 : 50-480-A-10, 1-3
- [45] Martin L, Machet L, Gironet N, Vaillant L, Lorette G. Lipomatose orbitaire bilatérale simulant une ophtalmopathie basedowienne au cours d'une corticothérapie générale. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (suppl) : 45-136
- [46] Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000 ; 14 (suppl 3) : S197-S207
- [47] McKee PH. Tumors of the dermis and subcutaneous fat. In : McKee PH ed. Pathology of the skin. London : Mosby-Wolfe, 1996
- [48] Milpied-Homsi B, Krempf M, Gueglio B, Raffi F, Stalder JF. « Bosse de bison » : un effet secondaire inattendu des traitements par inhibiteurs de protéases anti-VIH. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 254-256
- [49] Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Fumiri M. A case of so called Mikoshi-Kobu. *Ann Plast Surg* 1990 ; 25 : 494-496
- [50] Morelli A, Falchetti A, Weinstein L, Fabiani S, Tomasetti P, Enzi G. RFLP analysis of human chromosome 11, region q 13 in multiple symmetric lipomatosis and multiple endocrine neoplasia type 1 associated lipomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 207 : 363-368
- [51] Müller S, Beissert S, Metz D, Luger TA, Bonsmann G. Lipodystrophia centrifugal abdominalis infantilis in a 4-year-old caucasian girl: association with partial IgA deficiency and autoantibodies. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 1161-1164
- [52] Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Rodriguez-Serna M, Vilata JJ, Aliaga A. Lipomatosis semicircularis a traumatic panniculitis: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 879-881
- [53] Novaczyk MJ, Mernagh JR, Bourgeois JM, Thomson PJ, Juraans E. Antenatal and post-natal findings in encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Am J Med Genet* 2000 ; 91 : 261-266
- [54] Paoli JR, Misino J, Lauwers F, Guittard F, Fabie M. Lipomes multiples de la langue. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 30-32
- [55] Paredes BE, Braathen LR, Brand CU. Benign symmetrical lipomatosis. One cutaneous manifestation of alcoholism. *Dermatology* 1999 ; 198 : 436-438
- [56] Pierard GE, Nizet JL, Pierard-Franchimont C. Cellulite. From standing fat herniation to hypodermal stretch marks. *Am J Dermatopathol* 2000 ; 22 : 34-37
- [57] Pincemaille B, Besancon C, Balme B, Devaux Y, Thomas L. Lipodystrophie membranaire secondaire à une chimiothérapie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 425-428
- [58] Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipoatrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000 ; 11 : 410-416
- [59] Ricci RM, Meffert JJ, Grimwood R, Elston D. Congenital painful pedal mass. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 707-712
- [60] Roberg B, Voigtländer U. Das subgaleale Lipom der Stirn. *Akt Dermatol* 1999 ; 25 : 28-30
- [61] Romiti R, Rengifo JA, Arnone M, Sotto MR, Valente NY, Jansen T. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. A new case report and review of the literature. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 808-812
- [62] Rongioletti F, Santa-Cruz DJ. L'adénolipome cutané. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 855-856
- [63] Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 663-674
- [64] Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999 ; 13 : 2493-2505
- [65] Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PH, Waller JC, Perlik PC. Proteus syndrome. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1109-1114
- [66] Schnitzler L, Verret JL, Titon JP. La lipo-atrophie semi-circulaire des cuisses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 421-426
- [67] Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr [suppl]* 1996 ; 413 : 2-28
- [68] Stavrianeas NG, Auger M, Katouli AG, Kataygioton-Lima A. Cas pour diagnostic : lipomatose multiple symétrique de Launois-Bensaude. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 137-138
- [69] Stavropoulos PG, Zouboulis CH, Trautmann CH, Orfanos CE. Symmetric lipomatosis in female patients. *Dermatology* 1997 ; 194 : 26-31
- [70] Tamura A, Ishikawa O, Miyachi Y. Subgaleal angiomylipoma. *J Dermatol* 1994 ; 21 : 514-517
- [71] Vargas-Diez E, Dauden E, Jones-Cabarello M, Garcia-Diez A. Madelung's disease involving the tongue. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 511-513
- [72] Venencie PY, Husson B, Lacroix C, Zerah M, Tardieu M. Lipomatose encéphalocraniocutanée : une observation. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 766-767
- [73] Vila MR, Gamez J, Solano A, Playan A, Schwart S, Santorelli FM et al. Uncoupling protein 1 mRNA expression in lipomas from patients bearing pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 278 : 800-802
- [74] Weedon D. Tumors of fat. In : Weedon D ed. Skin pathology. Edinburgh : Churchill-Livingstone, 1997 : 787-794
- [75] Wilhelm KP, Eisenbeisz W, Wolff HH. Hibernom der Stirn. *Hautarzt* 1993 ; 44 : 735-737
- [76] Wolford FG, Cetrulo CL, Nevarre DR. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999 ; 104 : 1814-1820
- [77] Wörle B, Kunte C, Schaller M, Konz B. Das Lipom der Stirn. *Hautarzt* 2000 ; 51 : 661-665



# Maladie de Kaposi

C Lebbé  
D Kérob

**Résumé.** – Les quatre formes cliniques de maladie de Kaposi, classique, endémique, associée au syndrome de l'immunodéficience acquise et post-transplantation partagent les mêmes caractéristiques histologiques et l'association à un nouvel herpesvirus, le virus herpes humain de type 8. Il n'en reste pas moins important de les distinguer en raison de leurs implications thérapeutiques et de leur pronostic.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Kaposi, sida, virus herpes humain de type 8.

## Introduction

La maladie de Kaposi (MK), décrite à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par un dermatologue viennois, a rapidement intéressé internistes, infectiologues, immunologistes et cancérologues par ses aspects cliniques extrêmement variés et l'association à certains déficits immunitaires. Sa physiopathologie, intriquée à celle d'un nouvel herpesvirus (*human herpesvirus 8* [HHV8 ou KSHV]) découvert en 1994 [28], passionne de nombreux chercheurs. Cette maladie, autrefois rare, s'est répandue dans les années 1980, en même temps que l'épidémie du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

## Aspects clinicoépidémiologiques

### FORMES CLINIQUES [57, 81]

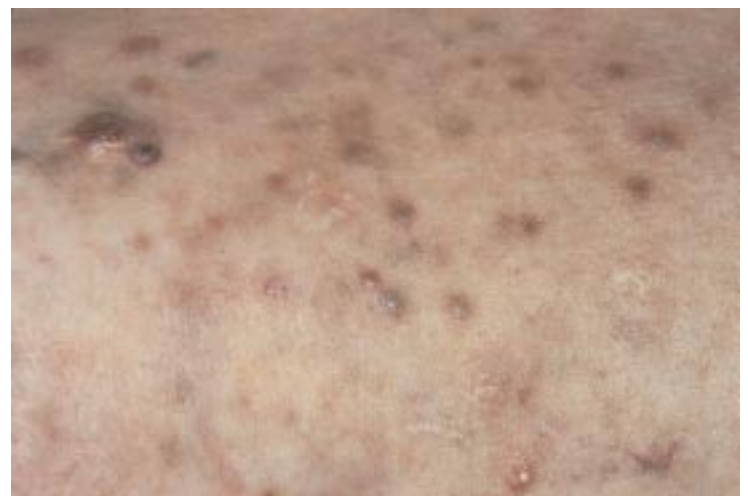
Quatre formes clinicoépidémiologiques peuvent être individualisées.

#### ■ MK « classique »

Les lésions élémentaires sont des macules, des plaques érythémateuses et violines s'infiltrant progressivement (fig 1). Ces lésions ne disparaissent pas à la vitropression et prennent volontiers un aspect ecchymotique, hémorragique ou pigmenté. Peuvent s'y associer ou s'observer de façon isolée, des nodules angiomateux de consistance dure (fig 2), ou plus rarement des nodules lymphangiectasiques de consistance molle. Un lymphœdème peut accompagner les lésions, voire être au premier plan. Un phénomène de Köebner a été rapporté. Les lésions sont volontiers bilatérales, prédominant au niveau des extrémités, notamment aux membres inférieurs (fig 3). L'atteinte muqueuse est rare, et se rencontre plus particulièrement au niveau de la muqueuse buccale ou du tractus gastro-intestinal. Une atteinte isolée du pénis a été rapportée dans quelques observations [24].



**1** Maladie de Kaposi classique : placard maculeux érythémateux du dos d'un pied.



**2** Lésions nodulaires violacées d'un membre inférieur chez une patiente souffrant de maladie de Kaposi classique.

Les atteintes viscérales symptomatiques sont peu fréquentes (environ 10 % des cas), bien que les quelques analyses autopsiques publiées témoignent du caractère multicentrique de l'affection [138].

Céleste Lebbé : Praticien hospitalier.  
Delphine Kérob : Chef de clinique-assistant.  
Service de dermatologie du Pr Morel et laboratoire de pharmacologie EPI99, hôpital Saint Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.



**3** Placard violacé et kératosique du bord externe de pied (maladie de Kaposi classique).

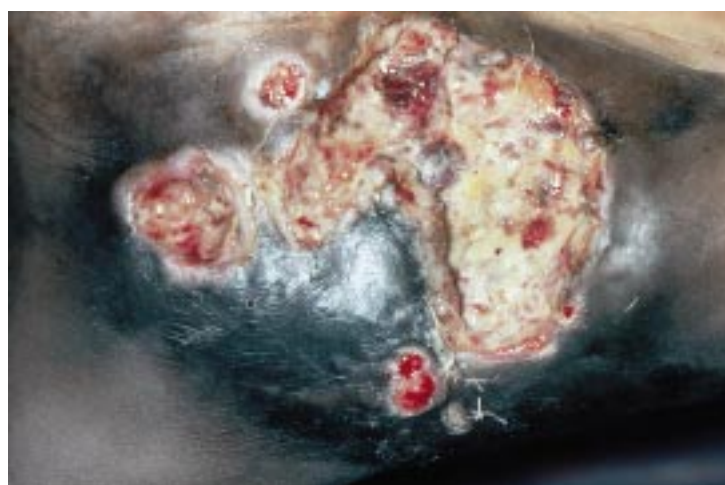
Ces découvertes autopsiques concernent surtout les ganglions, le tube digestif, l'os (atteinte par contiguïté ou à distance), plus rarement le poumon, la rate, le tractus urogénital, les glandes endocrines. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle.

La MK classique touche généralement des sujets de plus de 50 ans. L'origine géographique n'a pas d'incidence sur l'âge de survenue de la MK classique. L'incidence de la maladie est plus élevée dans les pays du bassin méditerranéen. Ainsi, elle était estimée à 0,14 cas par million d'habitants et par an en Grande-Bretagne chez les hommes et chez les femmes entre 1971 et 1980, et à 24,3 et 7,7 cas par million d'habitants et par an respectivement chez les hommes et chez les femmes de Sardaigne entre 1977 et 1991. L'incidence de la MK semble avoir augmenté en Europe bien avant l'épidémie du sida, et ce sous toutes latitudes. Il semble que les mouvements migratoires ne puissent pas, seuls, expliquer le phénomène [33, 60, 68, 73]. La MK affecte plus souvent l'homme, cependant le sex-ratio varie selon les pays : voisin de 1 en Grande-Bretagne, compris entre 2 et 5 en Italie et en Sardaigne, [33, 60, 68]. L'incidence augmenterait de façon exponentielle avec l'âge chez l'homme, et de façon linéaire chez la femme [33, 60, 68]. En Israël, l'âge médian de survenue de la maladie est de 67 ans, et il n'y a pas de variation significative de l'âge entre les différents groupes d'immigrants [77]. Une association avec le phénotype HLA DR5 a été rapportée, quoique controversée par deux études récentes [160].

### ■ MK endémique

La MK endémique en Afrique centrale et en Afrique de l'Est représentait avant 1972 (c'est-à-dire avant l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) environ 12 % des « cancers » en Ouganda. La distribution varie selon l'âge. On observe un petit pic à 2-3 ans avec un sex-ratio = 1 ; ces formes de l'enfant, dites lymphadénopathiques car l'atteinte cutanée est tardive, sont fatales en 1 à 3 ans [84, 175]. L'atteinte oculaire et périorbitaire est très évocatrice [165]. On observe ensuite une augmentation progressive de l'incidence de la MK de 10 à 60 ans, la majorité des cas étant diagnostiquée entre 30 et 40 ans, avec un sex-ratio de 10 hommes pour une femme. D'aspect parfois comparable à la MK classique (forme nodulaire), la MK endémique réalise plus souvent des lésions tumorales infiltrantes agressives localement (fig 4) ou disséminées, avec atteintes cutanéomuqueuses et viscérales de très mauvais pronostic.

Dans ces deux formes de MK, le bilan, non codifié, est essentiellement guidé par la clinique, et comporte au minimum des examens biologiques simples (numération formule sanguine, fibrinémie, électrophorèse des protéines sanguines, lactodéshydro-



**4** Ulcération torpide d'un pied chez un patient souffrant de maladie de Kaposi endémique.



**5** Atteinte maculopapuleuse du tronc dans le cadre d'une maladie de Kaposi associée au syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

génase [LDH], bilan hépatique), une sérologie VIH, une radiographie pulmonaire et une échographie abdominopelvienne.

### ■ MK épidémique (fig 5, 6)

La MK associée au sida, ou MK épidémique, survient préférentiellement chez des hommes jeunes (sex-ratio : 8/1), et dans 95 % des cas, chez des homosexuels. Durant la décennie 1980 aux États-Unis, le risque de développer une MK chez les patients ayant le sida était 20 000 fois plus important que dans la population générale, et 300 fois plus important que dans les autres populations immunodéprimées. Ainsi, 15 % des malades du sida avaient une MK [12]. À la même période, dans une étude européenne, 29 % des patients atteints de sida avaient une MK au moment du diagnostic de sida, ou développaient une MK durant la période de suivi [72]. L'incidence (25/100 000 habitants/an chez une population d'hommes mariés et 540/100 000 habitants/an chez une population d'homosexuels) a considérablement diminué depuis l'apparition des trithérapies antirétrovirales [22, 82]. Une étude américaine a également montré que le risque de développer une MK diminuait de 66 % durant les 15 mois suivant le début de la trithérapie, par rapport à la période précédant la trithérapie [99]. Dans une étude anglaise effectuée entre 1990 et 1998, la MK représentait 16 % des maladies





6 Atteinte muqueuse floride dans le cadre d’une maladie de Kaposi associée au syndrome de l’immunodéficience acquise (sida).

opportunistes rencontrées. En comparant les périodes 1990-1995 (pré-HAART [*highly active antiretroviral therapy*]) et 1996-1998 (post-HAART), on observait une diminution de 34 % de l’incidence de la MK, de 35 % des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, et de 60 % des cryptosporidioses [79]. Une méta-analyse conclut à l’absence d’association avec le phénotype HLA DR3 et à une possible association avec les phénotypes HLA B35 et Cw4 [77]. Le moment de la contamination par HHV8 pourrait avoir une incidence sur la survenue de la MK. En effet, une étude américaine et une étude hollandaise ont montré que les patients contaminés par HHV8 après leur infection par le VIH (et donc probablement déjà immunodéprimés) avaient un risque deux fois plus important de développer une MK, que les patients dont la contamination par HHV8 était antérieure à la contamination par le VIH ; le nombre de lymphocytes T CD4+ était un facteur de risque indépendant prédictif de la MK [80, 140]. La MK du sida est plus agressive que la MK classique, avec une atteinte cutanée plus ubiquitaire, des atteintes muqueuse et viscérale plus fréquentes. Une atteinte digestive serait retrouvée chez 35 à 50 % des patients en cas de recherche systématique. L’atteinte pulmonaire est l’élément le plus péjoratif. Avant l’introduction des trithérapies antirétrovirales, la survie était corrélée avec le taux de lymphocytes CD4 circulants et le rapport CD4/CD8, la présence de signes généraux et d’infections opportunistes [116]. Le bilan d’extension reste guidé par les points d’appel clinique, et comporte au minimum une radiographie pulmonaire. La classification TIS (*tumor, immune system, systemic illness*) est la plus utilisée (*tableau I*) [92]. Cette classification prend en compte l’étendue de la tumeur, l’état du système immunitaire (nombre absolu de cellules CD4), et la présence d’autres maladies systémiques associées au sida.

■ **MK après immunosuppression iatrogène**

Les complications après greffe d’organe sont fréquentes et variées, principalement liées à l’immunosuppression induite, devant être maintenue à vie pour éviter le rejet du greffon. Le risque de cancer est fortement augmenté chez les greffés, plus particulièrement les

cancers viro-induits tels que les lymphoproliférations du virus Epstein-Barr (EBV), les cancers associés aux papillomavirus humains. La MK représente 11,2 % des néoplasies, et apparaît plus vite que la plupart des autres cancers, le délai moyen entre la transplantation et l’apparition de la MK étant de 20 mois [35]. L’extension et la gravité de la MK chez le transplanté d’organe sont souvent en rapport avec l’intensité de l’immunosuppression. L’incidence de la MK après transplantation d’organe serait multipliée par 400 à 500 par rapport à une population-contrôle de même origine ethnique au Canada [70]. On peut noter une tendance à des prévalences plus élevées dans des pays du pourtour du bassin méditerranéen, et la prédominance dans certaines séries de patients originaires d’Afrique ou du pourtour du bassin méditerranéen [49, 131]. Le pourcentage de décès varie selon les séries de 0 à 23 % dans les formes dermatologiques, et de 9 à 78 % dans les formes viscérales [7, 48, 111].

Peu de séries comparent, dans un même centre, le risque de survenue d’une MK en fonction de l’organe transplanté. Alors que la survenue d’une MK après greffe de moelle osseuse est, pour des raisons inconnues, tout à fait exceptionnelle, elle peut compliquer toute transplantation d’organe. Farge et al [48, 49, 131] ont estimé la prévalence de la MK à 0,45 % de 6 229 transplantés rénaux, 0,41 % de 967 transplantés cardiaques, et 1,24 % de 727 transplantés hépatiques dans une étude menée en Île-de-France. La variabilité géographique et selon l’organe transplanté entraîne des augmentations hétérogènes du risque de développer une MK après transplantation d’organe. Un patient d’origine méditerranéenne (Italie, Grèce) a un risque 25 fois supérieur de développer une MK suite à une transplantation de foie ou de cœur, par rapport à un patient non méditerranéen greffé, et un risque 600 fois supérieur par rapport à un patient de la même origine non greffé [152].

Certains patients perdent leur greffon rénal suite à un arrêt ou une diminution de l’immunosuppression, indispensable pour guérir leur MK post-transplantation. Si ces patients sont retransplantés, ils ont un risque non négligeable, mais non quantifiable, de développer à nouveau une MK, et donc de perdre le deuxième greffon et de retourner en dialyse [40]. Cependant, une étude récente rapporte le cas d’un patient transplanté rénal pour la seconde fois et sans récurrence de la MK après 3 ans de suivi, alors qu’il avait perdu son premier greffon des suites d’une MK [47].

Le rôle précis des protocoles immunosuppresseurs est difficile à définir. Il semble que des MK aient été rapportées avec la plupart des agents immunosuppresseurs utilisés actuellement, y compris le tacrolimus et le mycophénolate mofétil [131, 141]. Certaines études mentionnent une prévalence plus élevée de la MK chez des patients recevant de la ciclosporine, par rapport aux protocoles basés seulement sur l’azathioprine [130]. Mais l’hétérogénéité des groupes comparés, notamment ethnique, permet difficilement de trancher. Il semble cependant que l’utilisation de la ciclosporine soit responsable d’une survenue plus précoce de la MK (13 ± 12 mois versus 25 ± 28 mois) [49]. Bien que des extrêmes allant de quelques semaines à 18 ans aient été rapportés, 46 % des MK surviennent dans l’année suivant la transplantation [131].

Il n’y a pas de forme clinique de MK particulière au transplanté d’organe. Environ 90 % des patients ont des lésions cutanées ou cutanéomuqueuses, et 40 % ont des lésions viscérales (environ 10 % n’ont pas de lésions cutanées). Le pronostic de la MK chez le

Tableau I. – Maladie de Kaposi associée au virus de l’immunodéficience humaine (VIH), classification TIS.

- Tumeur (T)	- Bon pronostic (0) : - Tous les critères suivants - Limité à la peau et/ou ganglions, et/ou atteinte muqueuse minime	- Mauvais pronostic (1) : - Un des critères suivants - Œdème ou ulcération associé(e) à la tumeur, atteinte muqueuse extensive, atteinte gastro-intestinale, atteinte viscérale autre que ganglionnaire
- Système immunitaire (I)	- CD4 > 200/µL	- CD4 < 200/µL
- Maladie systémique (S)	- Pas d’antécédent d’infection opportuniste - Pas de symptômes de type B - Indice de Karnofsky > 70	- Antécédent d’infection opportuniste, et/ou de symptôme de type B - Indice de Karnofsky < 70 - Autre événement lié au sida tel que atteinte neurologique, lymphome, etc



transplanté dépendant pour certaines séries de la présence d’une atteinte viscérale, un bilan exhaustif à la recherche de celle-ci, d’une prolifération associée, notamment lymphome non hodgkinien (6 % dans certaines séries), d’une autre infection opportuniste, est préconisé. Ce bilan comporte essentiellement un scanner thoracique et abdominal, une fibroscopie digestive haute et, pour certaines équipes, colique et bronchique, un examen oto-rhino-laryngologique (ORL) et stomatologique. La fibroscopie bronchique avec lavage n’est habituellement réalisée qu’en cas de doute sur une éventuelle pathologie pulmonaire.

Au terme de ce bilan, le patient peut être classé selon la classification de Al-Khalder <sup>[3]</sup> qui prend en compte l’étendue des lésions cutanées, l’existence de lésions viscérales et la présence d’une infection concomitante, mais l’évolutivité de la MK n’est pas prise en compte.

Or, le pronostic de la MK chez les patients transplantés d’organe semble plus dépendre de l’évolutivité de la MK, de l’existence d’un rejet chronique, de la possibilité ou non de baisser l’immunosuppression, que de l’extension de la MK <sup>[54]</sup>. Dans la série de Cincinnatti, les patients avec atteinte viscérale décelable avaient un taux plus élevé de mortalité (57 %) que les patients sans atteinte viscérale (23 %) <sup>[131]</sup>.

MK ET AUTRES NÉOPLASIES

La MK chez les patients infectés par le VIH multiplie par 5 le risque de développer un lymphome, et en particulier un lymphome primitif cérébral <sup>[1, 142]</sup>. La MK classique serait également associée à un risque plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien par rapport à la population générale <sup>[73, 78]</sup>. Par ailleurs, il existe une association privilégiée avec d’autres maladies associées à HHV8, telles que le lymphome primitif des séreuses, la maladie de Castleman multicentrique, et le syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, anomalies cutanées) <sup>[26, 42, 126, 129, 168]</sup>.

Histologie et caractéristiques immunohistochimiques

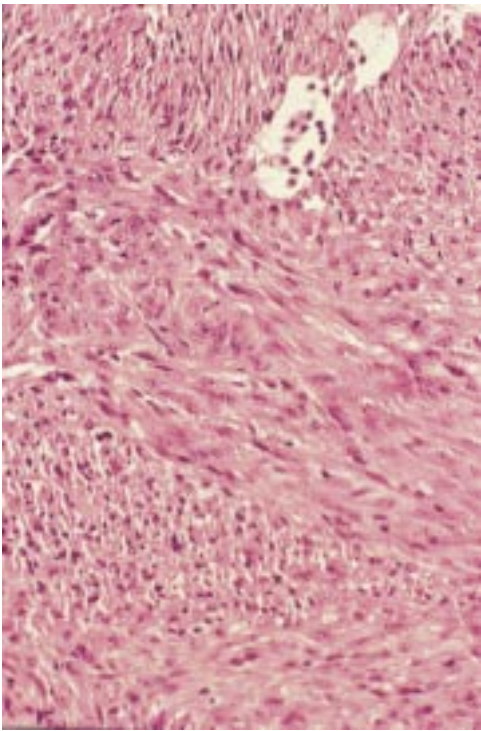
Quel que soit le stade de la maladie, la cellule fusiforme représente la cellule kaposienne. Les caractéristiques histologiques semblent identiques, qu’il s’agisse de la MK classique ou de la MK associée au VIH <sup>[30]</sup>.

Au stade débutant, ou maculeux, on distingue de petits foyers de cellules fusiformes, des néovaisseaux, mais surtout un infiltrat inflammatoire avec prédominance de lymphocytes CD8+ et de macrophages producteurs d’interféron gamma, et présence de plasmocytes périvasculaires <sup>[30, 51]</sup>. Cet infiltrat diminue au cours de l’évolution de la MK classique ; il serait significativement moindre au cours de la MK survenant chez des patients immunodéprimés <sup>[148, 164]</sup>.

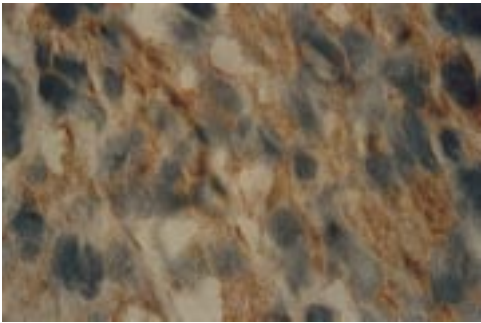
Dans la forme avancée, ou stade nodulaire, ou forme sarcomateuse de la MK <sup>[30]</sup>, on observe une prolifération de cellules fusiformes formant des faisceaux entremêlés, autour desquels on peut observer des fentes vasculaires. Les cellules fusiformes ont une activité mitotique variable, et présentent parfois quelques atypies cytologiques modérées. Un infiltrat inflammatoire mononucléé, souvent riche en plasmocytes, est présent (fig 7).

L’origine de la cellule kaposienne a longtemps été débattue entre myofibroblastes, péricytes ou cellules musculaires lisses, cellules dendritiques, cellules endothéliales.

L’hypothèse de l’origine endothéliale est étayée par l’expression en histochimie ou immunohistochimie des antigènes ou lectines suivants : Ulex Européus I Agglutinine (dont l’expression est inconstante), EN-4, BMA 120, CD34 (fig 8), thrombomoduline, ELAM1, collagène IV, laminine <sup>[139, 144]</sup> ; l’expression du facteur VIII R Ag ou facteur Willebrand est inconstamment retrouvée <sup>[139, 144, 174]</sup>. Tout récemment, la démonstration de l’expression du récepteur au



7 Coupe histologique de maladie de Kaposi dans une forme nodulaire.



8 Marquage en immunohistochimie de cellules fusiformes kaposiennes avec un anticorps monoclonal anti-CD34.

VEGF de type 3 (VEGFR3 ou FLT4), du récepteur au vascular endothelial growth factor (VEGF) de type 2 (VEGFR2 ou KDR), et de la podoplanine par les cellules fusiformes kaposiennes a été un élément important en faveur de leur origine endothéliale lymphatique <sup>[53, 83, 156, 172]</sup>. Le VEGFR3 et le VEGFR2 sont des récepteurs à activité tyrosine kinase exprimés de façon prédominante par les cellules endothéliales, le VEGFR3 étant détecté presque exclusivement dans les vaisseaux lymphatiques chez l’adulte. Ce sont tous les deux des récepteurs du facteur de croissance vasculaire de type C ou VEGF-C, et ce dernier a été mis en évidence dans les cellules endothéliales des vaisseaux bordant les lésions kaposiennes de patients présentant une MK associée au VIH <sup>[156]</sup>. La podoplanine est une glycoprotéine de membrane des podocytes également exprimée par les cellules endothéliales lymphatiques. Une colocalisation CD34/KSHV, VEGFR3/KSHV, et VEGFR3/CD31 a été observée par immunohistochimie et immunofluorescence <sup>[41, 123, 172]</sup>. Cependant, si les cellules fusiformes expriment des marqueurs caractéristiques des cellules endothéliales lymphatiques, l’antigène CD31 est quant à lui un marqueur de cellules endothéliales vasculaires. Ainsi, les cellules fusiformes ne dériveraient peut-être pas de cellules endothéliales lymphatiques matures, mais plutôt d’un précurseur commun aux cellules endothéliales lymphatiques et vasculaires.

Bilan immunologique

La MK est actuellement considérée comme une « néoplasie opportuniste » plutôt que comme un véritable cancer. L’exérèse

précoce d'une lésion n'empêche pas l'apparition d'autres localisations. Le pronostic est corrélé à l'état immunitaire du patient, et non au nombre de lésions [81].

Outre les modifications du taux de lymphocytes CD4 et du rapport CD4/CD8, d'autres anomalies immunologiques ont été rapportées au cours de la MK épidémique : diminution de la prolifération lymphocytaire en présence de mitogènes et alloantigènes, augmentation du taux d'immunoglobulines (Ig)A sériques, des cellules CD38 circulantes ; diminution de l'activité *natural killer* (NK) circulante [81]. Ces anomalies ne sont pas spécifiques des patients atteints de MK, mais sont également retrouvées dans le cadre de l'infection VIH.

Un profil d'activation Th1 (synthèse d'interféron gamma) a été montré pour les cellules mononucléées circulantes en culture provenant de patients souffrant de MK épidémique, mais aussi de MK classique [155].

Au cours de la MK classique, ni le taux des lymphocytes CD4+, ni le rapport CD4/CD8 ne sont en règle modifiés, mais une diminution de l'activité NK, non corrélée avec la gravité de la maladie, a été signalée [56]. Ces données méritent confirmation.

Une étude portant sur 41 cas de MK africaine montre une augmentation du nombre de lymphocytes CD8+ circulants, sans modification significative du rapport CD4/CD8 [85].

## **Cytogénétique. Oncogènes. Gènes répresseurs de tumeurs ou impliqués dans l'apoptose. Facteurs de croissance**

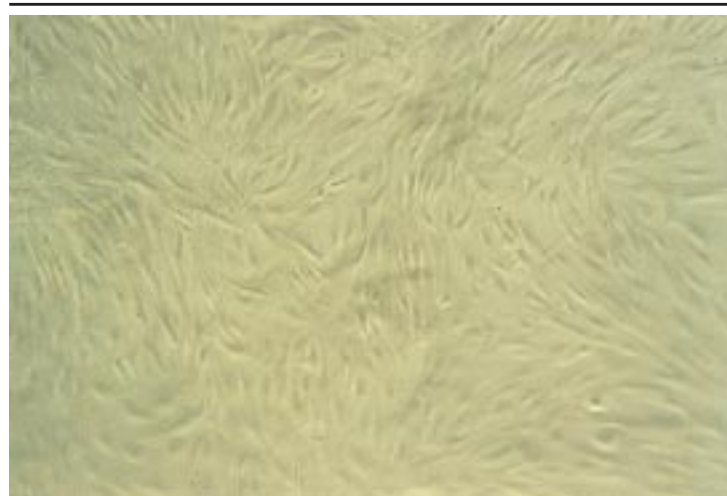
### **CARYOTYPE, PLOÏDIE**

L'analyse caryotypique des lésions kaposiennes est en règle normale [15], bien qu'une étude récente suggère l'existence plus fréquente d'aneuploïdie dans les MK induites par les immunosuppresseurs [140].

### **ONCOGÈNES, GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEUR**

La recherche de modifications de différents oncogènes ou antioncogènes est, jusqu'à présent, restée en règle négative sur des tumeurs kaposiennes, ainsi que sur les modèles cellulaires établis à partir de ces tumeurs [144], à l'exception des études suivantes portant, en règle, sur des séries limitées :

- Delli Bovi et al ont isolé, après transfection d'acide désoxyribonucléique (ADN) de MK à des cellules 3T3, un nouvel oncogène appartenant à la famille des *fibroblast growth factors* (FGF), sans pouvoir exclure un artefact lié à la manipulation in vitro de l'ADN [39] ;
- Huang et al ont montré l'expression de l'oncogène int-2 dans 55 % des lésions de patients atteints de MK épidémique, avec une mutation ponctuelle sur huit des neuf cas étudiés [80]. L'expression de int-2 dans la MK pourrait stimuler l'angiogenèse locale et la prolifération cellulaire. Plus récemment, une étude a montré par *comparative genomic hybridization* (CGH) un gain en nombre de copies de la séquence ADN 11q13, mettant en évidence l'expression de deux oncogènes, *fgf4* (neuf cas sur neuf), et *int-2* (trois cas sur neuf) dans les biopsies de MK associée ou non au VIH [87]. Ces oncogènes faisant partie de la famille des FGF sont habituellement exprimés suite à l'intégration d'oncovirus ;
- une mutation du gène K-ras a été montrée dans 22,5 % de 31 MK, associées ou non au VIH, et une amplification de ce gène dans 10 % des cas étudiés [119] ;
- une mutation hétérozygote du gène codant pour p53 n'a été montrée que par une seule équipe [150]. Une surexpression de p53 en immunohistochimie pouvant traduire une mutation ou une



9 Culture de cellules adhérentes, fusiformes, issues de maladie de Kaposi VIH- en contraste de phase (x 200).

inactivation fonctionnelle, est très inconstante [13], et n'a été observée que sur de petites séries chez des patients transplantés d'organe ou en cas de forme évoluée de la maladie [34, 53, 74, 133] ;

– des quantités importantes de protéine c-myc ont été détectées in vivo dans le noyau de cellules fusiformes kaposiennes, et son expression serait induite par le PDGF-B, un mitogène exprimé dans les lésions kaposiennes [161]. L'inhibition de l'expression de c-myc serait suffisante pour inhiber la prolifération et la migration des cellules fusiformes kaposiennes in vitro [89] ;

– récemment, dans un modèle in vitro de cellules endothéliales microvasculaires du derme (DMVEC) infectées par KSHV, l'induction du proto-oncogène *c-kit*, récepteur avec activité tyrosine kinase, a été montrée après criblage par « *cDNA arrays* » et confirmée par polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR). Cette surexpression de *c-kit* induisait une transformation phénotypique des cellules (morphologie fusiforme) et une perte de l'inhibition de contact (exprimée in vivo dans moins de 25 % des tumeurs kaposiennes) en réponse au ligand de la protéine c-kit, le *stem cell factor* (SCF) [115] (fig 9). Le rôle de *c-kit* dans la tumorigenèse de la MK reste à évaluer.

### **MOLÉCULES IMPLIQUÉES DANS LA RÉGULATION DE L'APOPTOSE**

Les cellules fusiformes expriment l'antigène CD40, glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille du récepteur au *tumor necrosis factor* (TNF) et du récepteur au *nerve growth factor* (NGF). Contrairement à d'autres membres de cette superfamille, comme Fas et TNFR, la signalisation via CD40 est susceptible de prévenir l'apoptose, probablement via l'expression du proto-oncogène *bcl2* [125].

La protéine antiapoptotique Bcl-2 jouerait un rôle majeur dans la prolifération des cellules kaposiennes. Son expression dans les cellules endothéliales lésionnelles augmente avec le stade histologique des lésions quelle que soit la forme de MK ; elle représenterait ainsi un facteur de progression pour la MK, puisque son expression inhibe l'apoptose des cellules kaposiennes [16, 34, 36, 133, 153].

### **RÔLES DES FACTEURS DE CROISSANCE**

Les cellules kaposiennes et/ou les lymphocytes et monocytes infiltrant le tissu synthétisent des facteurs de croissance angiogéniques tels que le FGF b (*basic fibroblast growth factor*) et le VEGF, des cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) 1 et 6, le TNF-alpha et l'interféron-gamma potentiellement impliqués dans la prolifération tumorale de façon autocrine ou paracrine [23, 51, 147, 155].



## ÉTUDES DE LA CLONALITÉ

L'analyse de la clonalité liée à l'inactivation du chromosome X est basée sur un mosaïcisme cellulaire présent chez toutes les femmes. Le polymorphisme du microsatellite (CAG)<sub>n</sub> situé dans le gène du récepteur aux androgènes (AR) est souvent utilisé. Nous avons pu étudier six cas féminins de MK, quatre souffrant d'une MK classique, deux de MK épidémique. Dans cinq cas sur six un profil polyclonal a été obtenu. Chez la dernière patiente, l'analyse de trois échantillons, comparativement à la peau saine, a conclu tantôt à la polyclonalité tantôt à l'oligoclonalité<sup>[38]</sup>. Nos résultats diffèrent de ceux de Rabkin et al<sup>[134]</sup> qui concluent à la monoclonalité de la MK, alors que Gill et al<sup>[63]</sup> retrouvent tantôt un profil monoclonal d'inactivation du gène AR tantôt un aspect polyclonal. Il est possible que les lésions avec un profil d'inactivation polyclonal correspondent à des faux négatifs (technique peu sensible) ou bien à des stades précoces de la MK. L'analyse de la clonalité virale (étude des régions terminales répétées du génome HHV8) devrait dans un avenir très proche permettre de trancher.

## Maladie de Kaposi : une cause infectieuse depuis longtemps soupçonnée

Les arguments les plus convaincants en faveur de l'origine infectieuse de la MK sont d'ordre épidémiologique : fréquence accrue chez les patients immunodéprimés ; diminution de l'incidence de la MK chez les homosexuels VIH de 1983 à 1989, liée aux mesures de prévention des maladies sexuellement transmissibles ; incidence de la MK plus élevée dans les pays en voie de développement ; risque plus élevé chez les patients transfusés que chez les patients hémophiles ; risque de MK associé aux rapports oroanaux<sup>[11]</sup> ; risque de MK parmi les femmes infectées par le virus VIH quatre fois plus élevé chez celles ayant des rapports sexuels avec des sujets bisexuels qu'en cas de partenaire hétérosexuel<sup>[11]</sup> ; survenue possible de MK chez des patients homosexuels non infectés par le VIH<sup>[57]</sup>.

Les données microbiologiques incriminant le VIH, le *human T-cell lymphoma virus* (HTLV)1, le cytomégalo virus, le virus herpès humain de type 6 (HHV6) et certains papillomavirus sont restées jusqu'en décembre 1994 peu concluantes.

En 1994, Chang et al<sup>[28]</sup> ont mis en évidence par amplification différentielle à partir d'ADN extrait de tissu kaposien ou sain provenant de mêmes patients, deux séquences nucléotidiques, KS 300 et KS 631. Le clonage et le séquençage de ces séquences a conclu à de fortes homologies (50 %) avec l'ADN codant pour certaines protéines de l'EBV et du virus Saimiri. La mise en évidence de ces séquences a alors été effectuée par PCR dans 90 à 100 % de lésions de MK quel qu'en soit le type<sup>[4, 18, 43, 75, 93, 98, 112, 163]</sup>.

## HHV8 et MK

De nombreux virus ont été suspectés, mais aujourd'hui, HHV8 peut raisonnablement être considéré comme l'agent causal de la MK. En effet, l'association est forte (odds ratio de détection de séquences HHV8 dans les tissus = 100). Cette association est généralisable, par plusieurs techniques, à l'ensemble des formes cliniques de MK ; elle est relativement spécifique, HHV8 n'étant associé, en dehors de la MK, qu'à un nombre limité de pathologies (lymphome primitif des séreuses, maladie de Castleman multicentrique). L'infection par HHV8 précède l'apparition de la MK dans des délais variables selon le niveau d'immunocompétence de l'individu<sup>[113]</sup>. La séoprévalence HHV8 est plus importante dans les régions du bassin méditerranéen ou en Afrique (20 à 50 %), où justement la MK est fréquente, alors que ce virus est peu répandu dans les régions occidentales (2 à 5 %) où la MK est rare<sup>[154]</sup>. HHV8 infecte de façon latente toutes les cellules fusiformes du tissu kaposien ; parmi les gènes de latence

exprimés, notons l'orf (*open reading frame*) 73 codant pour l'antigène nucléaire de latence (LANA) très utile au diagnostic, responsable du maintien de l'épisome viral et interagissant avec de nombreux facteurs transcriptionnels telle la protéine p53<sup>[55, 59, 74, 133, 136]</sup>. La v-cycline, codée par ORF72, est une homologue des cyclines cellulaires (cyclines D) et a potentiellement un rôle dans la prolifération kaposienne, car elle active le cycle cellulaire<sup>[27, 29]</sup>. La protéine virale v-FLIP, codée par ORF71, inhibant l'apoptose médiée par la voie FAS-Fas ligand, est également exprimée. Moins de 5 % des cellules subissent une infection lytique avec expression d'autres gènes viraux comme v-GPCR, analogue du récepteur de l'interleukine 8, activé de façon constitutive et doué de capacités angiogéniques puissantes<sup>[6, 36, 41, 128, 137, 159, 162]</sup>.

Enfin, le dernier homologue de cytokine virale connu est l'homologue de l'IL 6 cellulaire, codé par l'ORFK2<sup>[117, 118]</sup>. Sa surexpression induit l'angiogenèse par sécrétion de VEGF et induit la transformation cellulaire in vitro<sup>[5]</sup>.

Si le rôle de HHV8 dans la maladie de Kaposi est montré, les cofacteurs demeurent mal connus.

Le déficit immunitaire semble jouer un rôle déterminant au cours de certaines formes de la MK (sida, transplantés). Il n'existe cependant pas, comme on l'a vu, de déficit immunitaire détectable avec nos moyens actuels au cours de la MK classique<sup>[56, 105]</sup>. Une prédisposition génétique est possible, mais reste à préciser<sup>[56, 105]</sup>. Le rôle des facteurs hormonaux est suggéré par la fréquence élevée de la MK chez l'homme, aussi bien au cours de la MK classique que de celle associée au sida<sup>[56, 105]</sup>.

Lunardi-Iskandar et al<sup>[101]</sup> ont montré, sur un modèle in vitro de MK, l'effet antitumorigène de sérum de souris gestantes ou de femmes en début de grossesse. Pour ces auteurs, la βHCG est capable d'inhiber la croissance des cellules kaposiennes in vitro, mais également la formation in vivo, chez la souris beige nude, de tumeurs à partir de la lignée KSY-1. Ces résultats sont corrélés à la présence de récepteurs liant la βHCG sur les cellules kaposiennes in vitro et in vivo. On peut en rapprocher la rémission ou la stabilisation de la MK durant la grossesse de deux patientes souffrant de MK associée au VIH, rapportées par les mêmes auteurs. Ces données ont cependant donné lieu à des controverses, tant au regard d'autres résultats in vitro que de données cliniques obtenues chez les patients souffrant de maladie de Kaposi associée au VIH, traités par gonadotrophines chorioniques (voir paragraphe thérapeutique).

La co-infection virale, notamment par le VIH, stimule la réactivation HHV8 (passage de l'infection latente à l'infection lytique), notamment via la protéine rétrovirale Tat<sup>[8, 9, 45, 46, 69, 173]</sup>.

## Modèles expérimentaux

Différents modèles expérimentaux animaux ou cellulaires ont été proposés ; leur représentativité est cependant discutable, aucun n'étant associé à une infection par le virus HHV8, et ils ne seront pas abordés dans cet article.

## Principes du traitement

Nous exposons les principes du traitement puis discutons les indications, qui dépendent du terrain et de l'étendue des lésions, de leur nature cutanéomuqueuse ou viscérale et de la gêne fonctionnelle entraînée. L'abstention thérapeutique peut ainsi être de mise dans une MK classique peu évolutive et fonctionnellement peu gênante ; à l'opposé, une polychimiothérapie, malgré l'immunodépression qu'elle entraîne, s'avère indispensable dans les MK avec localisation viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital.

La responsabilité d'un traitement doit toujours être prise en considération<sup>[120]</sup>. On se contente dans certains cas d'une abstention avec surveillance.



## TRAITEMENTS LOCAUX

Le traitement local d'un nombre limité (en règle moins de 10) de lésions fonctionnellement ou esthétiquement invalidantes peut être indiqué, pouvant faire appel à plusieurs procédés :

- l'exérèse chirurgicale d'une ou deux lésions bien circonscrites et de petite taille (en règle inférieure à 1 cm) est un traitement rapide et peu coûteux, mais les récurrences sont malheureusement fréquentes ;
- la cryothérapie appuyée répétée à 3 semaines d'intervalle a l'avantage de sa simplicité et de son faible coût ; elle est réservée à des lésions peu infiltrées et de petite taille (< 1 cm). La cryochirurgie au protoxyde d'azote donne de très bons résultats, mais elle est réservée à des lésions de moins de 3 cm, et aux centres disposant de l'appareillage. Des séquelles hypochromiques et parfois atrophiques sont fréquentes ;
- la destruction au laser CO<sub>2</sub> peut être intéressante pour des lésions maculeuses ou papuleuses au prix de cicatrices séquellaires. Le laser à colorant pulsé est en règle inefficace ;
- les injections intralésionnelles de vinblastine ou d'interféron alpha donnent des réponses le plus souvent partielles et de courte durée [151, 164] ;
- la radiothérapie : la maladie de Kaposi est très radiosensible et des doses de 15 à 40 Gy entraînent un taux de rémission partielle ou complète compris entre 40 et 90 %, l'effet étant globalement moins bon dans les MK associées au VIH qu'au cours de MK classique ou endémique [31, 98]. La radiothérapie peut être utile dans des formes localisées, maculeuses, papuleuses ou nodulaires, cutanées ou muqueuses. Certaines localisations telles que la cavité buccale, l'œil, les plantes peuvent cependant se compliquer d'ulcérations douloureuses et doivent être confiées à des équipes spécialisées. La radiothérapie ne doit pas être proposée pour le traitement du lymphœdème kaposien d'un segment de membre, qu'elle risque d'aggraver. Les principaux inconvénients en sont le coût, les séquelles dyschromiques quasi constantes venant s'ajouter aux complications classiques de l'irradiation [132].

## TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

### ■ Chimiothérapies

#### Monochimiothérapies « classiques »

Le sulfate de vinblastine (4 à 8 mg par semaine, en moyenne 0,1 mg/kg) peut entraîner des rémissions (souvent partielles) atteignant 90 % des cas dans certaines séries de MK classiques (non randomisées) [88], mais seulement 26 % de réponses complètes ou partielles, de courte durée (3 mois), dans la MK du sida [169]. La toxicité est faible, le produit étant peu immunosuppresseur et modérément neurotoxique.

La vincristine (2 mg par semaine) donne, au prix d'une neurotoxicité souvent limitante, des réponses partielles dans 60 à 80 % des cas, mais de courte durée (4 mois en moyenne) au cours de la MK de sida [110].

Le VP16 (étoposide) à raison de 150 mg/m<sup>2</sup> durant 3 jours toutes les 4 semaines permet d'obtenir, pour Laubenstein [95], 30 % de rémissions complètes dans la MK liée au sida (12/41) et 19/41 rémissions partielles, de façon transitoire (en moyenne 9 mois). Un taux global de 36 % de rémission partielle est obtenu avec l'étoposide per os à des posologies variant de 150 mg à 400 mg par semaine au cours d'un essai phase I récent [127]. L'efficacité de cette drogue (80 % de rémission partielle ou complète) a été rapportée également avec des posologies moins élevées au cours de la MK classique [21]. La toxicité est essentiellement hématologique (neutropénie) et gastro-intestinale.

La bléomycine (15 mg en intramusculaire tous les 15 jours), dénuée en pratique de toxicité hématologique, donne des rémissions partielles chez près de 50 % des MK liées au sida, et une stabilisation de la maladie chez 30 % dans une série ouverte de 60 patients, la

réponse n'étant pas corrélée au statut immunitaire [94]. Des réponses, le plus souvent partielles, ont également été obtenues dans 74 % des cas par Caumes et al [25].

La doxorubicine seule induit des réponses dans 48 % à 74 % des cas [52, 62, 91], au prix d'une toxicité hématologique importante.

#### Anthracyclines liposomiales

Les anthracyclines liposomiales permettent d'obtenir une meilleure pharmacocinétique (élimination plus lente), ainsi qu'une plus forte concentration dans les lésions par rapport aux molécules non liposomées. Deux formes sont actuellement disponibles, la daunorubicine liposomiale (Daunoxome®) et la doxorubicine liposomiale pégylée (Doxil® ou Caelyx®) (adjonction de polyéthylène glycol entraînant un retard de l'élimination par le système réticuloendothélial et par conséquent une plus longue demi-vie). La myélotoxicité persiste cependant, tandis que ce mode de vectorisation pourrait réduire la cardiotoxicité des anthracyclines.

La daunorubicine liposomiale à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours donne, dans des essais ouverts chez les patients VIH, des taux de réponses variant de 55 % à 73 % [64, 121, 143] ; si les taux de réponse sont moins bons dans les essais contrôlés, les résultats sont comparables aux polychimiothérapies classiques (association de type bléomycine et vincristine ou bléomycine, vincristine et adriamycine). La doxorubicine liposomiale administrée à raison de 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 à 3 semaines s'est même avérée supérieure à ces associations dans des essais contrôlés [170].

#### Taxanes

Le paclitaxel et autres inhibiteurs de la polymérisation des microtubules tels que le docetaxel sont très prometteurs. Sur une série de 20 patients souffrant de MK associée au VIH et traités par paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, 65 % de réponses partielles ont été obtenues, notamment chez cinq patients souffrant de localisations pulmonaires de la maladie [149]. Ces bons résultats ont été confirmés sur 28 patients [171].

Le docetaxel (associé à une trithérapie antirétrovirale) permet des taux de réponses (essentiellement partielles) d'environ 70 % sur des lésions de Kaposi cutanées et/ou pulmonaires à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

La toxicité de ces molécules est essentiellement cutanée (diminuée par la prémédication par corticoïdes), médullaire et neurologique.

#### Polychimiothérapies

L'association adriamycine, vinblastine et bléomycine a donné, au cours d'une étude ouverte chez 31 MK liées au sida, sept rémissions complètes et 19 rémissions partielles, durant en moyenne 8 mois. Cette association donne des taux de rémission souvent plus élevés qu'avec une monochimiothérapie par adriamycine, mais au prix d'une myélotoxicité importante, n'offrant pas d'amélioration en termes de survie par rapport aux monochimiothérapies [62]. Avec l'association vinblastine et bléomycine, 57 % de rémission partielle sont obtenues au prix de moins d'hématotoxicité [65].

### ■ Traitements immunomodulateurs, antiangiogéniques

L'efficacité de l'interféron alpha dans la MK du sida a montré, au cours d'études ouvertes réalisées avant l'introduction des HAART, des taux d'environ 30 % de réponses complètes ou partielles, avec de fortes doses (20 millions d'unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle/j pendant les 2 premiers mois puis 3 fois par semaine chez les répondeurs). La toxicité de l'interféron à cette dose oblige souvent à rester à des doses intermédiaires (entre 10 et 20 millions d'unités/m<sup>2</sup>) et l'efficacité est plus incertaine, nulle dans certaines études [67], et estimée à 30 % dans d'autres séries [91]. La réponse à l'interféron est corrélée à l'absence de lésion viscérale, au statut immunitaire des patients, en particulier à l'absence d'épisode antérieur d'infection opportuniste, de symptômes généraux, et surtout au taux de CD4 circulants, avec peu de répondeurs au-dessous de 200 CD4 [92]. L'expérience de l'interféron dans la MK

classique est en revanche beaucoup plus limitée mais extrêmement encourageante. L'interféron alpha à forte dose (20 millions d'unités/m<sup>2</sup>) a induit une rémission partielle chez quelques patients homosexuels souffrant de MK non associée au sida [19, 60, 86]. Ces fortes doses ne doivent pas être utilisées chez les personnes âgées. Quelques observations isolées suggèrent l'efficacité de l'interféron alpha à plus faible dose (3 à 6 millions d'unités/j) dans la MK classique [66, 166]. L'essai ouvert de Rybojad et al [145] portant sur 10 MK non associées au VIH montre des résultats très intéressants : de petites doses (5 millions d'unités × 3/semaine) pendant 6 mois permettent une réponse majeure chez cinq des six patients ayant des localisations purement cutanées. Ces résultats ont pu être étendus à 16 patients souffrant de MK VIH négatifs. Une réponse complète et neuf réponses majeures ont été obtenues avec un recul moyen de 45 mois [32]. L'association de l'interféron alpha à une chimiothérapie classique n'apparaît pas intéressante [17].

L'interféron bêta a montré, au cours d'un essai phase II dans la MK du sida [107, 108], une rémission partielle ou complète chez six patients sur 39 (16 %), et une stabilisation dans 42 % des cas ; sa toxicité est, à forte dose, essentiellement cutanée (nécrose au point d'injection).

L'interféron gamma n'a pas montré d'efficacité notable dans la MK liée au VIH dans trois essais récents [91].

Les essais cliniques d'interleukine 2 seule ou associée à l'interféron bêta ont été décevants [91].

L'injection intralésionnelle de *TNFalpha* a donné des résultats intéressants, mais la drogue s'est avérée décevante par voie systémique. La toxicité de cette cytokine en limite l'emploi.

Outre leurs effets sur la prolifération et la différenciation, les rétinoïdes sont capables d'activité antiangiogénique sur des modèles expérimentaux in vitro ou chez l'animal [104, 122], et d'actions immunomodulatrices [157].

Deux études ouvertes de phase II sur 47 patients ont montré des résultats assez prometteurs de l'acide tout transrétinoïque (ATRA) en monothérapie, avec des réponses allant de 30 à 40 % des patients au prix d'une faible toxicité [61, 146].

Ces résultats sont cependant controversés par deux autres études ouvertes où la posologie plus élevée, pour une durée plus courte, était responsable d'une toxicité importante [10, 61].

Des essais avec l'acide 9-cis rétinoïque per os et topique ont donné récemment des résultats intéressants dans les lésions cutanées de la maladie de Kaposi associée au sida [109, 114] ; en revanche l'acide 13 cis-rétinoïque semble peu efficace [20].

L'utilisation d'interleukine 4 [167], d'anticorps anti-IL 6 [135] s'est révélée décevante.

Des essais anecdotiques de *thalidomide* [50, 100, 158] ou de *dapsone* [37] ont parfois entraîné des réponses partielles des lésions cutanées.

La fumagilline, des anti-sens VEGF ainsi que d'autres molécules antiangiogéniques (angiostatine, endostatine) sont en cours d'évaluation [71, 76].

### ■ Gonadotrophines chorioniques (hCG)

Si de bons résultats ont été publiés avec des *human chorionic gonadotrophin* (hCG) intralésionnelles ou par voie systémique, des échecs sont également rapportés, peut-être en raison de l'utilisation de préparations commerciales différentes. En effet, certains prétendent, au vu d'arguments in vitro, que seul un fragment catabolique (bêta-core) serait actif ; d'autres suggèrent même que la fraction active serait une « impureté », un polypeptide de nature encore indéterminée doué d'action antiproliférative sur différentes lignées cellulaires. Ces récentes données pourraient alors expliquer l'inactivité des formes hautement purifiées d'hCG au cours de la MK [58].

### ■ Thérapeutique antirétrovirale dans les MK du sida

Les progrès récents du traitement antirétroviral associant les analogues nucléosidiques inhibiteurs de la reverse transcriptase et des inhibiteurs de protéases permettent d'obtenir chez certains

patients une inhibition puissante de la réplication du VIH, et une augmentation importante du nombre des lymphocytes CD4. En effet, en l'absence de traitement antirétroviral antérieur, ces associations entraînent une réduction moyenne de la charge virale VIH de 2 à 3 logarithmes, et de 0,5 logarithme lorsqu'un traitement antirétroviral avait été antérieurement administré. Cette diminution de la charge virale s'accompagne pour certains patients d'une augmentation du taux de lymphocytes CD4+, d'une réduction d'environ 50 % des infections opportunistes, d'une amélioration clinique (prise de poids, augmentation de l'index de Karnofsky, diminution des diarrhées) [124]. L'intérêt de ces nouvelles associations antirétrovirales dans le traitement de la maladie de Kaposi associée au VIH est suggéré par une diminution de l'incidence de cette néoplasie opportuniste [22]. Nos résultats sur une étude pilote portant sur 10 patients [97], confortés par deux autres études avec des effectifs comparables, [44, 90], montrent une rémission partielle ou complète de la MK chez 80 % des patients, en parallèle avec une diminution de la charge virale HHV8 dans les lésions cutanées. Dans notre étude, la réponse clinique semble corrélée avec l'ascension des lymphocytes circulants CD4+ et la négativation de la virémie HHV8 dans les cellules mononucléées circulantes.

### ■ Drogues anti-HHV8

L'action antivirale de diverses drogues antiherpétiques sur la MK, telles que cidofovir, foscavir, ganciclovir a été montrée in vitro, et plus récemment in vivo dans quelques cas anecdotiques [102, 106].

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

### ■ Maladie de Kaposi non associée au VIH

Un traitement systémique ne sera décidé qu'en cas de lésions étendues, d'évolutivité rapide, d'œdèmes douloureux segmentaires ou d'atteinte viscérale symptomatique (rare). L'expérience de l'interféron dans la maladie de Kaposi classique est plus limitée qu'au cours du sida, mais elle est extrêmement encourageante. L'interféron alpha (3 à 5 millions d'unités/j) représente, pour nous, le traitement systémique de première ligne [32, 145]. Des protocoles de chimiothérapies analogues à ceux utilisés dans la maladie de Kaposi associée au sida (monochimiothérapies essentiellement) peuvent être discutés en deuxième intention : sulfate de vinblastine, étoposide oral (toxicité essentiellement hématologique [neutropénie] et gastro-intestinale) [21]. La bléomycine paraît également intéressante, bien que non évaluée sur de grandes séries dans la MK non associée au sida. Son efficacité sur l'œdème kaposien reste médiocre dans notre expérience. L'indication à une chimiothérapie myélotoxique de type anthracyclines liposomiales, taxanes ou étoposide est plus rare.

### ■ Maladie de Kaposi liée au sida (fig 3)

Le traitement repose en premier lieu sur la mise en route d'une thérapeutique antirétrovirale efficace (association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et d'un inhibiteur de protéase (IP), ou de deux INRT et d'un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT), ou bien de trois INRT). En attendant l'effet de ce traitement (qui peut prendre en moyenne 4 mois), un traitement local tel que décrit précédemment peut être proposé sur des lésions esthétiquement ou fonctionnellement gênantes. Une MK rapidement évolutive peut justifier l'introduction, parallèlement à une trithérapie antirétrovirale, d'un traitement spécifique. L'interféron alpha à la dose minimale tolérée par voie systémique chez des patients dont le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup> est discuté en l'absence de localisations viscérales. En l'absence de plus d'informations sur le bénéfice de l'association trithérapie-interféron, un traitement par interféron à la dose maximale tolérée, comprise entre 5 et 10 millions d'unités/j, est à notre avis justifié. En cas de lymphopénie CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, la bléomycine (15 mg en intramusculaire tous les 15 jours) peut être prescrite. Elle est dénuée de toxicité hématologique, donne des rémissions partielles chez près de 50 %



des MK du sida (patients non traités par trithérapies antirétrovirales) et une stabilisation de la maladie chez 30 % des patients, la réponse n'étant pas corrélée au statut immunitaire [94]. D'autres monochimiothérapies sont également disponibles, mais généralement utilisées en deuxième intention (mauvaise tolérance de la bléomycine par exemple) car souvent moins efficaces et plus toxiques. Il s'agit du sulfate de vinblastine, de la vincristine ou, dans une moindre mesure, de l'étoposide per os ou intraveineux [169]. En cas d'inefficacité de ces mesures (et souvent en deuxième ligne après la bléomycine) ou de maladie de Kaposi viscérale symptomatique ou très évolutive, un traitement par anthracyclines liposomiales ou par taxanes peut être proposé [170].

### ■ Maladie de Kaposi chez les transplantés d'organe

La conduite thérapeutique vis-à-vis de la maladie de Kaposi après transplantation d'organe varie selon les équipes, l'organe transplanté, l'étendue et l'évolutivité de la maladie, et l'existence d'éventuelles infections opportunistes, car leur traitement spécifique permet parfois la régression des lésions kaposiennes. Une forme localisée peu évolutive peut être surveillée cliniquement ou bénéficier de traitements locaux (en évitant la radiothérapie sur ce terrain à risque de carcinomes cutanés) [2]. En cas d'atteinte viscérale ou de maladie rapidement évolutive, la première étape du traitement est la levée très progressive de l'immunosuppression, qui peut se faire, en cas de transplantation rénale, au prix de la perte du greffon [131]. Une nouvelle transplantation expose au risque de récurrence de la MK [40]. Dans les formes sévères et notamment viscérales symptomatiques, une chimiothérapie selon les modalités précédemment évoquées se discute, sans perdre de vue le risque

infectieux accru (sauf pour la bléomycine). L'interféron alpha est contre-indiqué, car expose au risque de rejet du greffon [14, 103].

L'intérêt d'autres drogues immunomodulatrices, antiangiogènes ou antiprolifératives telles que le thalidomide, les rétinoïdes et d'autres molécules non encore commercialisées reste à définir pour l'ensemble de ces formes. Par ailleurs, l'origine virale (HHV8 ou KSHV) maintenant bien connue de la MK offrira peut-être un jour des perspectives thérapeutiques nouvelles. Toutefois, à ce jour, des molécules antiherpétiques telles que le ganciclovir, le foscavir ou le cidofovir, pourtant efficaces in vitro sur le virus HHV8, n'ont que peu ou pas de place dans le traitement de la MK avérée. Leur intérêt à titre préventif dans des situations à risque (transplantation d'organe notamment) reste à définir.

## Conclusion

*Des avancées importantes ont été réalisées ces dix dernières années sur la physiopathologie de la MK. La découverte récente d'un nouvel herpesvirus associé à la maladie de Kaposi codant pour des gènes potentiellement impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire offre des perspectives nouvelles. Il reste de nombreuses inconnues concernant en particulier la nature clonale ou polyclonale de cette maladie viro-induite, les cofacteurs infectieux, immunologiques, endocriniens et génétiques éventuellement impliqués. Le ou les modèles expérimentaux réellement représentatifs de cette affection restent à établir, qui nous permettront de tester de nouveaux principes thérapeutiques dans des essais précliniques.*

## Références

- Ahsan H, Neugut A. High-risk of Kaposi's sarcoma and central nervous system lymphoma in the same individuals: a finding related to acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Cancer* 1996; 66: 176-178
- Alamartine E, Berthouix F. Complications carcinologiques après transplantation rénale. *Presse médicale* 1991; 20: 891-895
- Al-Khalder A, Suleiman M, Al-Hasani M, Haleem A. Post-transplant Kaposi's sarcoma: staging as a guide to therapy and prognosis. *Nephron* 1988; 48: 165
- Ambroziak J, Blacibourn D, Herndier B, Glogau R, Gullett J, McDonald A et al. Herpes like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science* 1995; 268: 582-583
- Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y, Jones K, Teruya-Feldstein J, Moore PS et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin 6. *Blood* 1999; 93: 4034-4043
- Bais C, Santomaso B, Coso O, Arvanitakis L, Raaka EG, Gutkind JS et al. G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 1998; 391: 86-89
- Barete S, Calvez V, Mouquet C, Barrou B, Kreis H, Dantal J et al. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi's sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1452-1458
- Barillari G, Sgadari C, Fiorelli V, Samaniego F, Colombini S, Manzari V et al. The Tat protein of human immunodeficiency virus type-1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the alpha5beta1 and alphavbeta3 integrins and mobilizing sequestered basic fibroblast growth factor. *Blood* 1999; 94: 663-672
- Barillari G, Sgadari C, Palladino C, Gendelman R, Caputo A, Morris CB et al. Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alpha v beta 3 integrin. *J Immunol* 1999; 163: 1929-35
- Bailey J, Pluda JM, Foli A, Saville MW, Bauza S, Adamson PC et al. Phase I/II study of intermittent All-trans-Retinoic Acid, alone and in combination with Interferon alpha 2a in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1966-1974
- Beral V, Bull D, Darby S, Weller I, Carne C, Beecham M et al. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet* 1992; 339: 632-635
- Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS 1990; 335: 123-128
- Bergman R, Ramon M, Kilim S, Lichtig C, Friedman-Birnbaum R. An immunohistochemical study of p53 protein expression in classical Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 367-370
- Besnard V, Euvrard S, Kanitakis J, Mion F, Boillot O, Frances C et al. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *Dermatology* 1996; 193: 100-104
- Bisceglia M, Bosman C, Quirke P. A histologic and flow cytometric study of Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 793-798
- Bohan Morris C, Gendelman R, Marrogi A, Lockyer J, Alperin Lea W, Ensoli B. Immunohistochemical detection of Bcl2 in AIDS associated and classical Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996; 148: 1055-1063
- Borleffs J, Hoepelman IM, Van Der Ende ME, Van Leusen R, Van't Wout JW. Triple therapy with vinblastine, interferon-alpha 2a and zidovudine for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J AIDS* 1991; 4: 1161-1162.
- Boshoff C, Whitby D, Hatzioannou T, Fisher C, Van Der Walt J, Hatzakis A et al. Kaposi's sarcoma associated herpes virus in HIV negative Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 1043-1044
- Botev N, Berova N, Andreev V. Our experience of the treatment of selected dermatoses with Interferon alpha. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 543
- Bower M, Fife K, Landau D, Gracie F, Phillips RH, Gazzard BG. Phase II trial of 13-cis-retinoic acid for poor risk HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 518-521
- Brambilla L, Boneschi V, Fossati S et al. Oral etoposide for Kaposi's Mediterranean sarcoma. *Dermatologica* 1988; 177: 365-369
- Brodt H, Kamps B, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm E. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731-1738
- Calabro M, Sheldon J, Favero A, Simpson G, Fiore J, Gomes G et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus/ Human herpesvirus 8 in several regions of Italy. *J Hum Virol* 1998; 1 (3): 207-213
- Casado M, Jimenez F, Borbujo J, Almagro M. Spontaneous healing of Kaposi's angiosarcoma of the penis. *J Urol* 1988; 139: 1313-1315
- Caumes E, Guernonprez G, Katlama C et al. AIDS-associated muco-cutaneous Kaposi's sarcoma treated with bleomycin. *AIDS* 1992; 6 (12): 1483-1487
- Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a lymphotropic human herpesvirus associate with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 54-66
- Cesarman E, Nador RG, Bai F, Bohenzky RA, Russo JJ, Moore PS et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus contains G-protein-coupled receptor and cyclin D homologs which are expressed in Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma. *J Virol* 1996; 70: 8218-8223
- Chang Y, Cesarman E, Pessin M, Lee F, Culpepper J, Knowles D et al. Identification of a new human herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869
- Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, Godden K. Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 1996; 382: 410
- Chor P, Santa Cruz D. Kaposi's sarcoma. *J Cut Pathol* 1992; 19: 6-20
- Cooper J, Fried P, Laubenstein L. Initial observations of the effect of radiotherapy on epidemic Kaposi's sarcoma. *JAMA* 1984; 252: 934-935
- Costa Da Cunha C, Lebbe C, Rybojad M, Agbalika F, Ferchal F, Rabian C et al. Long-term follow-up of non HIV Kaposi's sarcoma treated with low dose recombinant interferon alpha2b. *Arch Dermatol* 1996; 132: 285-290
- Cottoni F, DeMarco R, Montesu M. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. *Br J Cancer* 1996; 72: 1132-1133
- Dada M, Chetty R, Biddolph S, Schnieder J, Gatter K. The immunorepression of bcl2 and p53 in Kaposi's sarcoma. *Histopathology* 1996; 29: 159-163
- Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859-1864.
- Davis MA, Sturzl MA, Blasig C, Schreier A, Guo HG, Reitz M et al. Expression of human herpesvirus 8-encoded cyclin D in Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1868-1874
- De Haas ER, De Wit RF, Van't Hofen WA. Non HIV related Kaposi's sarcoma suppressed by dapsone. *Br J Dermatol* 1996; 135: 813-814
- Delabesse E, Oksenhendler E, Lebbé C, Verola O, Varet B, Turhan A. Molecular analysis of clonality in Kaposi's Sarcoma. *J Clin Pathol* 1997; 50: 664-668
- Delli Bovi P, Curatola A, Kern F, Greco A, Iltmen M, Basilico C. An oncogene isolated by transfection of Kaposi's sarcoma DNA encodes a growth factor that is a member of the FGF family. *Cell* 1987; 50: 729-737
- Doutrelepont J, De Pauw L, Gruber S, Dunn DL, Qunibi W, Kinnaert P et al. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high-risk of recurrence. *Transplantation* 1996; 62: 463-466



- [41] Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tulliez M, Franck N et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castelman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 4546-51
- [42] Dupin N, Gorin I, Deleuze J, Agut H, Huraux JM, Escande JP. Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 798-799
- [43] Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin J, Havaard S et al. Herpes virus-like DNA sequences in patients with mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ; 345 : 761-762
- [44] Dupin N, Rubin De Cervens V, Gorin I, Calvez V, Pessis E, Grandadam M et al. The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 875-881
- [45] Ensoli B, Buonaguro L, Barillari G, Fiorelli V, Gendelman R, Morgan RA et al. Release, uptake, and effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on cell growth and viral transactivation. *J Virol* 1993 ; 67 : 277-287
- [46] Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, Colombini S, Raffeld M et al. Synergy between fibroblast growth factor and HIV-1 tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 1994 ; 371 : 674-680
- [47] Euvrard S, Kanitakis J, Bosshard S, Lebbe C, Garnier JL, Touraine JL et al. No recurrence of posttransplantation Kaposi's sarcoma three years after renal retransplantation. *Transplantation* 2002 ; 73 : 297-299
- [48] Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Eur J Med* 1993 ; 2 : 339-343
- [49] Farge D, Frances C et al. Quelle attitude adopter devant une maladie de Kaposi chez le transplanté d'organe ? *Néphrologie* 1991 ; 12 : 245-249
- [50] Fife K, Howard MR, Gracie F, Phillips RH, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma a correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998 ; 9 : 751-755
- [51] Fiorelli V, Gendelman R, Sirianni M, Chang H, Colombini S, Markham P et al. Gamma-interferon produced by CD8+ T cells infiltrating Kaposi's sarcoma induces spindle cells with angiogenic phenotype and synergy with HIV-1 Tat protein : an immune response to human HHV-8 infection? *Blood* 1998 ; 91 : 956-967
- [52] Fischl M, Krown S, O'Boyle K, Mitsuyasu R, Miles S, Wernz JC et al. Weekly doxorubicin in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6 : 259-264
- [53] Flamini G, Magalini S, Curigliano G, Nanni G, Boninsegna A, Agnes S et al. Immunohistochemical analysis of p53 protein in transplant recipients with Kaposi's sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997 ; 123 : 240-242
- [54] Frances C, Mouquet C, Marcelin AG, Barete S, Agher R, Charron D et al. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation* 2000 ; 69 : 1776-1779
- [55] Friborg J Jr, Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ. p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 1999 ; 402 : 889-894
- [56] Friedman-Birnbaum R, Weltfreund S, Pollack S. Classic Kaposi's sarcoma: T-lymphocyte subsets, T4/T8 ratio, and NK cell activity. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 937-940
- [57] Friedman-Kien A, Saltzman B. Clinical manifestation of classical, endemic african and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 1238-1250
- [58] Gallo R, Bryant J, Lundardi-Iskandar Y. Antitumor effects of hCG in Kaposi's sarcoma. *Nature Biotechnol* 1998 ; 16 : 218
- [59] Gao S, Kingsley L, Hoover D, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A et al. Seroconversion to antibodies against KSHV related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 233-241
- [60] Garcia-Muret M, Pujol R, Puig L, Moreno A, De Moragas JM. Disseminated Kaposi's sarcoma not associated with HIV infection in a bisexual man. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1035-1038
- [61] Gill P, Espina B, Moudgil T. All-trans retinoic acid for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : result of a pilot phase II study. *Leukemia* 1994 ; 8 : S26-S32
- [62] Gill P, Rarick M, McCutchan J, Slater L, Parker B, Muchmore E et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 1991 ; 90 : 427-433
- [63] Gill P, Tsai Y, Rao A, Spruck C, Zheng T, Harrington W et al. Evidence for multiclonality in multicentric Kaposi's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8257-8261
- [64] Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, Von Roenn JH et al. Randomised phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2353-2364
- [65] Gompels M, Hill A, Jenkins P, Peters B, Tomlinson D, Harris JR et al. Kaposi's sarcoma in HIV infection treated with vincristine and bleomycine. *AIDS* 1992 ; 6 : 1175-1180
- [66] Gridelli C, Palmieri G, Airoma G, Incoronato P, Pepe R, Barra E et al. Complete regression of laryngeal involvement by classical Kaposi's sarcoma with low-dose alpha-2b interferon. *Tumori* 1990 ; 76 : 292-293
- [67] Groopman J, Gottlieb M, Goodman J, Mitsuyasu RT, Conant MA, Prince H et al. Recombinant alpha 2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 671-676
- [68] Grulich A, Beral V, Swerdlow A. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1992 ; 66 : 1135-1137
- [69] Harrington W Jr, Sieczkowski L, Sosa C, Chan-A-Sue S, Cai JP, Cabral L et al. Activation of HHV-8 by HIV-1 tat. *Lancet* 1997 ; 349 : 774-775
- [70] Harwood A, Osoba D, Hofstadter S, Golstein M, Holecsek M, Kuninetz R et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979 ; 67 : 759-765
- [71] Hasan J, Jayson GC. VEGF antagonists. *Expert Opin Biol Ther* 2001 ; 1 : 703-718
- [72] Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B, Pedersen C, Vella S, Katlama C et al. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. AIDS in Europe Study Group. *AIDS* 1996 ; 10 : 911-917
- [73] Hjalgrim H, Melbye M, Pukkala E, Langmark F, Frisch M, Dictor M et al. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in the nordic countries before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 1499-1502
- [74] Hodak E, Hammel I, Feinmesser M, Zelinger A, Maron L, Sulkes J et al. Differential expression of p53 and Ki-67 proteins in classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 138-145
- [75] Huang Y, Li J, Kaplan M, Poiesz B, Katabira E, Zhang W et al. Human herpes virus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ; 345 : 759-761
- [76] Indraccolo S, Morini M, Gola E, Carozzino F, Habeler W, Minghelli S et al. Effects of angiotensin gene transfer on functional properties and in vivo growth of Kaposi's sarcoma cells. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 5441-5446
- [77] Ioannidis J, Skolnik P, Chalmers T, Lau J. HLA associations of epidemic Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1995 ; 9 : 649-651
- [78] Iscovich J, Boffetta P, Winkelman R, Brennan P, Azizi E. Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961-1989 : a population-based incidence study. *AIDS* 1998 ; 12 : 2067-2072
- [79] Ives NJ, Gazzard BG, Eastbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001 ; 42 : 134-139
- [80] Jacobson LP, Jenkins FJ, Springer G, Munoz A, Shah KV, Phair J et al. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 and human herpes virus type 8 infections on the incidence of Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1940-1949
- [81] Janier M. Maladie de Kaposi au cours du SIDA. *Rev Eur Dermatol MST* 1991 ; 3 : 59-77
- [82] Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 ; 21 : S11-S17
- [83] Jussila L, Valtola R, Partanen T, Salven P, Heikkilä P, Matikainen M et al. Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the VEGF receptor 3. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 1599-1604
- [84] Kasolo FC, Mpabawani E, Gompels UA. Infection with AIDS-related herpesviruses in human immunodeficiency virus-negative infants and endemic childhood Kaposi's sarcoma in Africa. *J Gen Virol* 1997 ; 78 : 847-855
- [85] Kestens L, Melbye M, Biggar R. Endemic african Kaposi's sarcoma is not associated with immunodeficiency. *Int J Cancer* 1985 ; 36 : 49-54
- [86] Killeen R, Dewilton Marsh R. Alpha-interferon for Kaposi's sarcoma in HIV-negative, non homosexual man. *Lancet* 1991 ; 337 : 309-310
- [87] Kiuru-Kuhlefelt S, Saromo-Rikala M, Larramendy ML, Soderlund M, Hedman K, Miettinen M et al. GF4 and INT2 oncogenes are amplified and expressed in Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 2000 ; 13 : 433-437
- [88] Klein E, Schwartz R, Laor Y et al. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine. *Cancer* 1980 ; 45 : 427-431
- [89] Koster R, Blatt L, Streubert M, Zietz C, Hermeking H, Brysch W et al. Consensus-Interferon and PDGF adversely regulate proliferation and migration of Kaposi's sarcoma cells by control of c-myc expression. *Am J Pathol* 1996 ; 149 : 1871-1885
- [90] Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B, Vollenweider-Roten S, Saurat J, Pechère M. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors : a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 594-598
- [91] Krown S. Interferon and other biologic agents for the treatment of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991 ; 5 : 311-322
- [92] Krown S, Metroka C, Wernz J. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome : a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1201-1207
- [93] Lane H, Davey V, Kovacs J, Feinberg J, Metcalf JA, Herpin B et al. Interferon alpha in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 805-811
- [94] Lassoued K, Clauvel J, Katlama C, Janier M, Picard C, Mathéron S et al. Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycin as a single agent. *Cancer* 1990 ; 66 : 1869-1872
- [95] Laubenstein L, Krigel R, Odajnyk C, Hymes KB, Friedman-Kien A, Wernz JC et al. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicine, bleomycine, vinblastine. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 1115-1120
- [96] Le Bourgeois J, Geara F, Piedbois P et al. Radiothérapie de la maladie de Kaposi épidémique chez les patients porteurs du SIDA. Analyse de 149 cas traités par irradiation cutanée étendue et/ou localisée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 17-21
- [97] Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Vérola O, Morel P et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on AIDS associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998 ; 12 : F45-F49
- [98] Lebbé C, De Crémoux P, Rybojad M, Costa Da Cunha C, Morel P, Calvo F. Kaposi's sarcoma and new herpesvirus. *Lancet* 1995 ; 345 : 1180
- [99] Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999 ; 282 : 2220-2226
- [100] Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2593-2602
- [101] Lunardi-Iskandar Y, Bryant J, Zeman R, Lam V, Samaniego F, Besnier J et al. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature* 1995 ; 375 : 64-68
- [102] Luppi M, Barozzi P, Rasini V, Riva G, Re A, Rossi G et al. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant recipient successfully treated with foscarnet. *Transplantation* 2002 ; 74 : 131-132
- [103] Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M et al. Interferon-alpha-induced acute allograft rejection. *Transplantation* 1995 ; 59 : 1068-1070
- [104] Majewski S, Marczak M, Szmurlo A. Inhibition of tumor induced angiogenesis by systemic administration of retinoids and beta-carotene in mice. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 602
- [105] Marinig C, Fiorini G, Boneschi V, Melotti E, Brambilla L. Immunologic and immunogenetic features of primary Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1985 ; 55 : 1899-1901
- [106] Mazzi R, Parisi SG, Sarmati L, Ucella I, Nicastri E, Carolo G et al. Efficacy of Cidofovir on human herpesvirus 8 viraemia and Kaposi's sarcoma progression in two patients with AIDS. *AIDS* 2001 ; 15 : 2061-2062
- [107] Miles S, Rezaei A, Salazar Gonzales J, Vander Meyden M, Stevens R, Logan M et al. AIDS Kaposi's sarcoma-derived cells produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4068-4072
- [108] Miles S, Wang H, Cortes E, Carden J, Marcus S, Mitsuyasu RT et al. Beta interferon therapy in patients with poor prognosis Kaposi's sarcoma related to AIDS. A phase II trial with preliminary evidence of antiviral activity and low incidence of opportunistic infections. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 582-589
- [109] Miles SA, Dezube BJ, Lee JY, Krown SE, Fletcher MA, Saville MW et al. Antitumor activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2002 ; 16 : 421-429
- [110] Mintzer D, Real F, Jovino L, Krown SE et al. Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985 ; 122 : 200-202
- [111] Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, Bencini P, Aroldi A, Casana B et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution : comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996 ; 10 : 461-469
- [112] Moore P, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1181-1185
- [113] Moore P, Kingsley L, Holmberg S, Spira T, Gupta P, Hoover D et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to the onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996 ; 10 : 175-180
- [114] Morgaroth GS. Topical 0, 1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 542-3
- [115] Moses AV, Jarvis MA, Raggo C, Bell YC, Ruhl R, Luukkonen BG et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced upregulation of the c-kit proto-oncogene, as identified by gene expression profiling, is essential for the transformation of endothelial cells. *J Virol* 2002 ; 76 : 8383-8399

- [116] Myskowski P, Niedswiecki D, Shurgot B. AIDS-related Kaposi's sarcoma: variables associated with survival. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1299-1306
- [117] Neipel F, Albrecht JC, Ensser A, Huang YQ, Li JJ, Friedman-Kien AE et al. Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol* 1997 ; 71 : 839-842
- [118] Nicholas J, Ruvolo VR, Burns WH, Sandford G, Wan X, Ciufu D et al. Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nat Med* 1997 ; 3 : 287-292
- [119] Nicolaides A, Huang Y, Li J, Zhang W, Friedman-Kien A. Gene amplification and multiple mutations of the K-ras oncogene in Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res* 1994 ; 14 : 921-926
- [120] Northfelt D, Kahn J, Volberding P. Treatment of aids-related Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991 ; 5 : 297-310
- [121] Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2445-2451
- [122] Oikawa T, Hirotani K, Nakamura O. A highly potent antiangiogenic activity of retinoids. *Cancer Letters* 1989 ; 48 : 157-162
- [123] Orenstein JM, Alkan S, Blauvelt A, Jeang KT, Weinstein MD, Ganem D et al. Visualization of human herpesvirus type 8 in Kaposi's sarcoma by light and transmission electron microscopy. *AIDS* 1997 ; 11 : F35-45
- [124] Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853-860
- [125] Pammer J, Plettenberg A, Weninger W, Diller B, Mildner M, Uthman A et al. CD40 antigen is expressed by endothelial cells and tumor cells in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996 ; 148 : 1387-1396
- [126] Papo T, Soubrier M, Marcelin AG, Calvez V, Wechsler B, Huraux JM et al. Human herpesvirus 8 infection. Castleman's disease and POEMS syndrome. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 932-933
- [127] Paredes J, Kahn J, Tong W, Fieldstein ML, Lin S, Bennett JM et al. Weekly oral etoposide in patients with KS associated with HIV infection: a phase I multicenter trial of the AIDS Clinical Trials Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 ; 9 : 138-144
- [128] Parravicini C, Chandran B, Corbellino M, Berti E, Paulli M, Moore PS et al. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases : Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 743-749
- [129] Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, Magrini U, Lazzarino M, Moore PS et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 1997 ; 151 : 1517-1522
- [130] Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant. Proc* 1996 ; 28 : 876-878
- [131] Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; 64 : 669-673
- [132] Piedbois P, Frikha H, Martin L, Levy E, Haddad E, Le Bourgeois JP et al. Radiotherapy in the management of epidemic KS. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1994 ; 30 : 1207-1211
- [133] Pillay P, Chetty R, Reddy R. Bcl-2 and p53 immunoprofile in Kaposi's sarcoma. *Pathol Oncol Res* 1999 ; 5 : 17-20
- [134] Rabkin C, Janz Z, Lash A, Coleman AE, Musaba E, Liotta L et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 988-993
- [135] Racadot E, Audhuy B, Duvernoy H, Thyss A, Lang J, Wijdenes J. Clinical and immunological follow-up of patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma treated with an anti-IL6 monoclonal antibody. *Cytokines Mol Ther* 1995 ; 1 : 133-138
- [136] Rainbow L, Platt G, Simpson G, Sarid R, Gao SJ, Stoiber H et al. The 222 to 234 kilodalton latent nuclear protein (LNA) of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) is encoded by orf 73 and is a component of the latency-associated nuclear antigen. *J Virol* 1997 ; 71 : 5915-5921
- [137] Reed JA, Nador RG, Spaulding D, Tani Y, Cesarman E, Knowles DM. Demonstration of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin D homolog in cutaneous Kaposi's sarcoma by colorimetric in situ hybridization using a catalyzed signal amplification system. *Blood* 1998 ; 91 : 3825-3832
- [138] Reed W, Kamath H, Weiss L. Kaposi's sarcoma, with emphasis on the internal manifestations. *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 115-118
- [139] Regezi J, Macphail L, Daniels T, Desouza Y, Greenspan J, Greenspan D. HIV-associated oral Kaposi's sarcoma. A heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 240-249
- [140] Reizis Z, Trattner A, Katzenelson V, David M, Rotem A, Nativo M et al. Flow cytometric DNA analysis of classic and steroid induced Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 548-550
- [141] Rezeig M, Fashir B, Hainau B, Ashgar H. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients on FK506. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1520-1521
- [142] Ridolfo A, Santambrogio S, Mainini F, Vago L, Gervasoni C, Gori A et al. High frequency of non Hodgkin's lymphoma in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996 ; 10 : 181-185
- [143] Rosenthal E, Poizot-Martin I, Sint-Marc T, Spano JP, Cacoub P. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 : 57-59
- [144] Roth K, Brandstetter H, Stürzl M. Cellular and molecular features of HIV associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992 ; 6 : 895-913
- [145] Rybojad M, Borradori L, Verola O, Zeller J, Puissant A, Morel P. Non-associated Kaposi's sarcoma (classical and endemic african types): treatment with low doses of recombinant interferon-alpha. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 176S-179S
- [146] Saiaq P, Pavlovic M, Clerici T, Feauveau V, Nicolas JC, Emile D et al. Treatment of early AIDS-related Kaposi's sarcoma with oral-trans-retinoic acid: results of a sequential non-randomized phase II trial. Kaposi's sarcoma ANRS Study Group. Agence nationale de Recherches sur le SIDA. *AIDS* 1998 ; 12 : 2169-2176
- [147] Samaniego F, Markham P, Gendelman R, Watanabe Y, Kao V, Kowalmki K et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor present in Kaposi's sarcoma (KS) are induced by inflammatory cytokines and synergize to promote vascular permeability and KS lesion development. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1433-1443
- [148] Santucci M, Pimpinelli N, Gianotti M. Classic and immunodeficiency-associated Kaposi's sarcoma: Clinical, histological, and immunologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1988 ; 112 : 1214-1220
- [149] Saville M, Lietzau J, Pluda JM, Feuerstein I, Odum J, Wilson WH et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Lancet* 1995 ; 346 : 26-28
- [150] Scinicariello F, Dolan M, Nedelcu I, Tying S, Hilliard J. Occurrence of human papillomavirus and p53 gene mutations in Kaposi's sarcoma. *Viol* 1994 ; 203 : 153-157
- [151] Serfling U, Hood A. Local therapies for cutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1479-1481
- [152] Shepherd F, Maher E, Cardella C, Cole E, Greig P, Wade J, Levy G. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2371-2377
- [153] Simonart T, Noel JC, De Dobbeleer G, Parent D, Van Vooren JP, De Clercq E et al. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with intralesional injections of cidofovir : report of a case. *J Med Virol* 1998 ; 55 : 215-218
- [154] Simpson G, Schulz T, Whitby D, Cook P, Boshoff C, Rainbow L et al. Prevalence of KSHV infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996 ; 349 : 1133-1138
- [155] Sirianni M, Vincenzi L, Fiorelli V, Topino S, Scala E, Uccini S et al. Gamma interferon production in peripheral blood mononuclear cells and tumor infiltrating lymphocytes from Kaposi's sarcoma patients: correlation with the presence of HHV-8 in peripheral blood mononuclear cells and lesional macrophages. *Blood* 1998 ; 91 : 968-976
- [156] Skobe M, Brown LF, Tognazzi K, Ganju RK, Dezube BJ, Alitalo K et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and its receptor KDR and flt-4 are expressed in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 1047-1053
- [157] Smith M, Parkinson D, Cheson B, Friedman MA et al. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 839-864
- [158] Soler R, Howard M, Brink N, Gibb D, Tedder R, Nadal D. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Inf Dis* 1996 ; 23 : 501-503
- [159] Staskus KA, Zhong W, Gebhard K, Herndier B, Wang H, Renne R et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. *J Virol* 1997 ; 71 : 715-719
- [160] Strichman Almeshanu L, Weltfriend S, Gideoni O, Friedman-Birnbaum R, Pollack S. No significant association between HLA antigens and classic Kaposi's sarcoma : molecular analysis of 49 Jewish patients. *J Clin Immunol* 1995 ; 15 : 205-209
- [161] Stürzl M, Brandstetter H, Zietz C, Eisenberg B, Raivich G, Geaing D et al. Identification of interleukin-1 and PDGF-B as major mitogens for the spindle cells of Kaposi's sarcoma : a combined in vitro and in vivo analysis. *Oncogene* 1995 ; 10 : 2007-2016
- [162] Sturzl M, Hohenadl C, Zietz C, Castanos-Velez E, Wunderlich A, Ascherl G et al. Expression of K13/v-FLIP gene of human herpesvirus 8 and apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1725-1733
- [163] Su I, Hsu Y, Chang Y, Wang I. Herpes virus-like DNA sequence in Kaposi's sarcoma for AIDS and non AIDS patients in Taiwan. *Lancet* 1995 ; 345 : 722-723
- [164] Tappero J, Berger T, Kaplan L, Volberding PA, Kahn JO et al. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991 ; 4 : 839-846
- [165] Taylor J, Templeton A, Vogel C, Ziegler J, Kyalwazi S. Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico-pathological study. *Int J Cancer* 1971 ; 8 : 122-135
- [166] Thiele B, Schuff-Werner P, Rahlf G. Classic form of Kaposi's sarcoma: immunology and interferon therapy. *Der Hautarzt* 1984 ; 35 : 349-353
- [167] Tulpule A, Joshi B, Deguzman N, Espina B, Mocharnuk R, Prakash O et al. Interleukin-4 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 79-83
- [168] Uphoff CC, Carbone A, Gaidano G, Drexler HG. HHV-8 infection is specific for cell lines derived from primary effusion (body cavity-based) lymphomas. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1806-1809
- [169] Volberding P, Abrams D, Conant M, Kaslow K, Vranizan K, Ziegler J et al. Vinblastine therapy for Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1985 ; 103 : 335-338
- [170] VonRoenn J, Krown S. Management of AIDS-associated Kaposi's sarcoma: a multidisciplinary perspective. *Oncology* 1998 ; 12 : 1-24
- [171] Welles L, Saville M, Lietzau J, Pluda J, Wyvill K, Feurstein I et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1112-1121
- [172] Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, Mayer C, Kowalski H, Mildner M et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest* 1999 ; 79 : 243-251
- [173] Yen Moore A, Hudnall SD, Rady PL, Wagner RF Jr, Moore TO, Memor O et al. Differential expression of the HHV-8 v-GCR cellular homolog gene in AIDS-associated and classic Kaposi's sarcoma : potential role of HIV-1 Tat. *Virology* 2000 ; 267 : 547-551
- [174] Zhang Y, Bachmann S, Hemmer C, Lunzen J, Stemm A, Kern P et al. Vascular origin of Kaposi's sarcoma. Expression of leukocyte adhesion molecule-1, Thrombomodulin, and tissue factor. *Am J Pathol* 1994 ; 144 : 51-59
- [175] Ziegler JL, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood : an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996 ; 65 : 200-203





# Maladie de Paget

C Marquart-Elbaz  
B Cribier

**Résumé.** – La maladie de Paget mammaire est une affection cutanée maligne touchant le mamelon et l'aréole, presque toujours associée à un carcinome mammaire, d'où son pronostic défavorable. Elle se manifeste par des plaques érythémateuses assez bien limitées, parfois déjà associées à une tumeur mammaire palpable. La biopsie est nécessaire au diagnostic positif. Elle montre la présence caractéristique de cellules de Paget qui envahissent l'épiderme et qui sont marquées de manière spécifique par la cytokératine 7. Le traitement est chirurgical et fonction de la nature et de l'extension de la tumeur sous-jacente. Le pronostic est lié à la présence d'une tumeur associée, à son caractère invasif ou non et à l'existence de métastases ganglionnaires.

La maladie de Paget extramammaire concerne surtout la vulve, les régions périnéale, périanale et axillaire. Les lésions cutanées ressemblent à celles de la maladie de Paget mammaire ; en cas d'atteinte muqueuse, elles sont plus érosives et plus suintantes. Le symptôme principal est le prurit. Dans 24 à 33 % des cas, la maladie de Paget extramammaire est associée à un cancer. L'aspect histologique et immunohistochimique est comparable à celui de la maladie de Paget mammaire. Le traitement est surtout chirurgical, consistant à exciser la zone atteinte ainsi que l'éventuel cancer associé, en évitant les interventions mutilantes. La radiothérapie est utile dans les cas inopérables. La photothérapie dynamique reste à évaluer. Le pronostic est lié à la présence d'un carcinome associé, annexiel ou à distance. Le plus souvent, la maladie est isolée et le pronostic est favorable, avec toutefois des récurrences locales fréquentes après traitement, qu'il convient d'exciser ou d'irradier.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Paget, mammaire, extramammaire.

## Introduction

La maladie de Paget mammaire a été décrite initialement par Sir James Paget en 1874 [32]. Il rapportait plusieurs observations d'affection cutanée chronique du mamelon et de l'aréole qui précédaient un cancer mammaire. Dans les années suivantes furent publiés plusieurs cas de maladies de Paget extramammaires localisées au scrotum, au pénis, au périnée ou à la vulve [8]. La maladie de Paget se présente sous divers aspects cliniques en fonction de sa localisation, notamment muqueuse ou cutanée. Cependant, l'aspect histologique varie très peu quelle que soit la région concernée. Cela explique les controverses sur la pathogénie de cette maladie qui est peut-être différente selon qu'elle est mammaire ou extramammaire. Le fait que la maladie de Paget mammaire soit presque toujours associée à un carcinome mammaire sous-jacent et de pronostic défavorable contraste avec le caractère habituellement isolé de la maladie de Paget extramammaire qui est de pronostic plus favorable.

Claudine Marquart-Elbaz : Chef de clinique.  
Bernard Cribier : Praticien hospitalier.  
Clinique dermatologique, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France.

## Maladie de Paget mammaire

### ÉPIDÉMIOLOGIE

#### ■ Fréquence et association à un cancer

La maladie de Paget mammaire est une entité rare puisqu'elle n'existe que dans 1 à 5 % des cancers du sein. En revanche, presque tous les cas de maladie de Paget mammaire sont associés à un cancer du sein, un carcinome développé aux dépens des canaux galactophores. Ce cancer est in situ dans 10 à 40 % des cas, invasif dans 60 à 90 % des cas.

#### ■ Localisation

La maladie est en règle unilatérale bien que des cas de maladie de Paget mammaire bilatérale aient été publiés [36]. Quelques cas ont été décrits sur des glandes mammaires ectopiques ou sur des mamelons surnuméraires.

#### ■ Âge et sexe

La maladie de Paget mammaire survient le plus souvent chez la femme lors de la cinquième ou sixième décennie, dans deux tiers des cas après la ménopause, rarement avant la quatrième décennie. L'âge moyen de découverte de la maladie varie de 53 à 59 ans (soit 10 ans de plus que l'âge moyen des cancers du sein), avec des

extrêmes de 24 à 84 ans. La maladie de Paget mammaire affecte l'homme dans 1 à 5 % des cas <sup>[38]</sup> ; elle est alors toujours unilatérale et survient après la quatrième décennie ; un cas a été décrit après traitement d'un adénocarcinome prostatique par des œstrogènes <sup>[17]</sup>.

### PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOGENÈSE

La physiopathologie de la maladie de Paget mammaire est controversée. Les discussions portent sur l'origine des cellules de Paget. Deux explications restent d'actualité :

– la théorie « épidermotropique », la plus ancienne, soutient que la maladie de Paget serait liée à la migration de cellules malignes le long des canaux galactophores. Ces cellules se détacheraient de la tumeur maligne profonde et longeraient les canaux galactophores jusqu'au mamelon. Après avoir infiltré l'épiderme, elles se multiplieraient. En faveur de cette hypothèse, on a montré que la majorité des carcinomes mammaires associés à la maladie de Paget étaient situés à la partie la plus distale des canaux galactophores, donc à proximité du mamelon. Une étude récente a apporté quelques indices qui permettraient d'expliquer la migration de cellules malignes du carcinome mammaire vers le mamelon <sup>[37]</sup>. Cette étude a montré que les kératinocytes normaux produisent de l'héréguline-alpha qui est un facteur de mobilité pour les cellules exprimant les récepteurs HER/NEU, HER3 et/ou HER4. Or, les cellules de Paget expriment de manière importante ces récepteurs et peuvent donc fixer l'héréguline-alpha qui induirait ainsi leur mobilité. En faveur de l'origine commune des cellules de Paget et des cellules du carcinome mammaire associé, dans une étude parue en 2001, des immunomarquages ont été réalisés à la fois sur des prélèvements de maladie de Paget et sur ceux des carcinomes mammaires sous-jacents chez 14 malades <sup>[10]</sup>. Les taux d'expression des marqueurs biologiques étaient similaires pour les cellules de Paget et pour les cellules des cancers mammaires : 93 % pour c-erb-2, 100 % pour Cyclin D1, 86 % pour Ki67, 43 % pour p53, seulement 28,6 % pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Enfin, une autre étude <sup>[21]</sup> a montré que les gènes codant les mucines contenues dans les cellules de Paget sont exprimés avec le même phénotype dans les cellules de Paget, dans le carcinome galactophorique sous-jacent et dans les cellules de Toker qui sont des cellules claires intraépidermiques : les cellules de Paget seraient issues soit de la glande mammaire, soit des cellules de Toker épidermiques ;

– la seconde théorie suppose une transformation maligne de cellules situées dans l'épiderme mamelonnaire. La maladie de Paget se développerait soit de manière isolée, soit concomitamment au carcinome intraductal mammaire <sup>[9]</sup>. Cette dernière possibilité a été évoquée en raison de l'existence de nombreux carcinomes mammaires d'emblée multifocaux lors des mastectomies pour maladie de Paget. Par ailleurs, cette hypothèse expliquerait l'absence de contiguïté entre la tumeur mammaire et la maladie de Paget, ainsi que les rares cas de maladie de Paget mammaire sans carcinome associé.

### ASPECTS CLINIQUES

Les symptômes apparaissent en moyenne 1 mois à 20 ans avant la première consultation <sup>[19]</sup>. La maladie peut se manifester par un prurit, des sensations de brûlures ou un suintement, voire un saignement du mamelon qui tache le soutien-gorge et qui peut précéder l'apparition des signes cutanés.

Les signes cliniques varient en fonction de l'évolution. Au début, on peut ne visualiser qu'un suintement du mamelon. Les lésions apparaissent sous la forme de plaques érythémateuses, plus ou moins infiltrées, à contours irréguliers mais bien limitées (fig 1), qui mesurent selon les études de 0,3 à 15 cm de diamètre <sup>[19]</sup>. Ces lésions se localisent sur le mamelon, puis elles s'étendent sur l'aréole puis en périphérie. Plus rarement, elles débutent sur l'aréole. Les lésions sont parfois squameuses, voire en cas de grattage, recouvertes de croûtes. À un stade plus avancé peut apparaître une ulcération, voire une destruction du mamelon qui s'invagine quelquefois. Dans près



**1** Maladie de Paget mammaire ; aspect clinique.

de la moitié des cas, une tumeur mammaire est d'emblée palpable lors du diagnostic <sup>[1]</sup>, d'autant plus souvent que la femme est plus jeune <sup>[19]</sup>. Parfois même, il y a des adénopathies axillaires homolatérales, rarement bilatérales ou sus-claviculaires.

### CLASSIFICATION

La maladie de Paget mammaire a été classée en quatre stades :

- stade 0 : lésion confinée à l'épiderme, sans carcinome galactophorique mammaire ;
- stade 1 : associée à un carcinome galactophorique in situ, situé juste sous le mamelon ;
- stade 2 : associée à un carcinome galactophorique in situ étendu ;
- stade 3 : associée à un carcinome galactophorique invasif.

Quarante à 50 % des cas sont dépistés au stade 1 ou 2 et il n'y a pas de tumeur palpable. Au stade 3, une tumeur mammaire est en général palpable et plus de la moitié des malades ont un envahissement ganglionnaire axillaire.

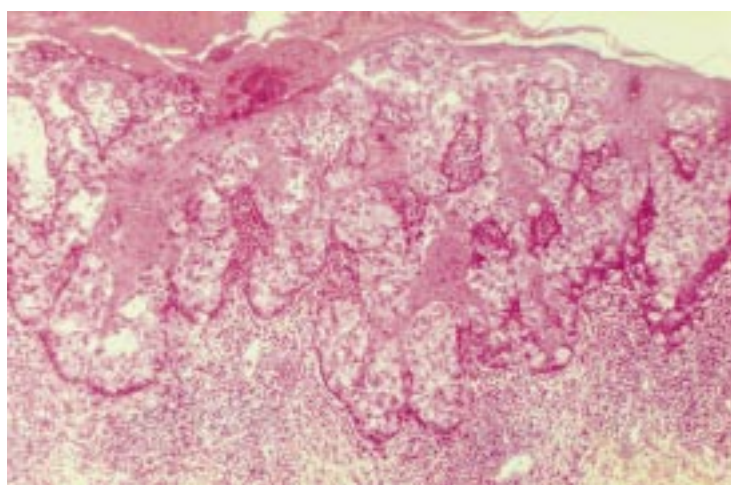
### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

#### ■ Examen cytologique du produit de raclage de la lésion <sup>[25]</sup>

Cette méthode a été proposée pour obtenir un résultat rapide avec une technique très peu invasive. Elle consiste à racler la lésion avec une spatule en bois et à effectuer une coloration au Giemsa : la présence de grandes cellules avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et de vacuoles intracytoplasmiques permet le diagnostic de maladie de Paget. Cependant, même avec l'aide de l'immunohistochimie, il y a des faux positifs et des faux négatifs et la biopsie reste nécessaire.

#### ■ Examen histologique

Quel que soit l'aspect clinique des lésions, on observe une invasion de l'épiderme par de grandes cellules rondes ou ovales, isolées ou groupées en petits nids, parfois en mitose (fig 2). Elles mesurent de 6 à 8 µm dans leur plus petit diamètre et de 10 à 20 µm dans leur diamètre le plus grand. Leur noyau est ovale, hyperchromatique, nucléolé et volumineux avec un rapport nucléocytoplasmique voisin de 0,5. Leur cytoplasme est abondant et pâle par rapport au cytoplasme des kératinocytes ; il contient des granules PAS (*periodic acid schiff*) positifs, ce qui indique la présence de mucopolysaccharides. Ces granules peuvent repousser le noyau à la périphérie : l'aspect des cellules est dit alors en « bague à chaton ». Il n'y a pas de jonction intercellulaire visible des cellules de Paget entre elles ou avec les kératinocytes voisins, bien qu'en étude



2 Maladie de Paget mammaire ; aspect histologique.

ultrastructurale, on met en évidence des desmosomes. Les cellules de Paget compriment souvent les kératinocytes des couches basales situés entre elles et le derme papillaire. Elles peuvent contenir de la mélanine, ce qui fait parfois évoquer un mélanome.

Initialement, on voit quelques cellules de Paget isolées, localisées dans la partie basale de l'épiderme du mamelon ou de l'aréole. À un stade plus avancé, les cellules de Paget sont plus nombreuses et envahissent toutes les couches de l'épiderme. Lorsque cliniquement la lésion est ulcérée, l'épiderme a été intégralement remplacé par les cellules de Paget. L'examen microscopique du derme n'est habituellement pas spécifique : le derme superficiel est oedémateux avec des capillaires dilatés. On voit en général une réaction inflammatoire modérée comportant des lymphocytes, des histiocytes, des plasmocytes et quelquefois des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Les cellules de Paget peuvent envahir le derme, mais elles sont plus souvent présentes le long de l'épithélium des follicules pilosébacés ou des glandes sudorales. Lorsque la biopsie est large, on peut voir une continuité entre les cellules de Paget présentes dans l'épiderme et un carcinome mammaire sous-jacent. Ce n'est de loin pas toujours le cas, car il peut y avoir des « sauts » entre les deux lésions [26].

La lésion est recouverte d'hyperkératose, orthokératosique ou parakératosique.

Il existe des variantes histologiques. Les cellules peuvent évoquer un épithélium cylindrique comme c'est le cas des métastases cutanées d'adénocarcinome. On peut observer de nombreuses atypies nucléocytoplasmiques qui font suspecter à tort une maladie de Bowen, dans sa forme à cellules claires. Il y a aussi des formes acantholytiques qui font évoquer une maladie de Hailey-Hailey ou une maladie de Darier [17].

Le carcinome mammaire sous-jacent présente en général des canaux galactophoriques dilatés par des cellules tumorales à noyau hyperchromatique et à rapport nucléocytoplasmique élevé.

### ■ Immunohistochimie

Les cellules de Paget expriment les kératines de bas poids moléculaire. En pratique, on réalise surtout des colorations de la cytokératine 7 qui est un des meilleurs marqueurs de la maladie de Paget. La sensibilité de cet immunomarquage avoisine les 100 %. Les cellules expriment aussi l'ACE (antigène carcinoembryonnaire), l'EMA (antigène des membranes épithéliales) et, avec une fréquence variable, le GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid antigen*), l'antigène du cancer mammaire humain (MRB-1), ainsi que celui du carcinome ovarien (MLV-2). Elles n'expriment ni la vimentine, ni l'antigène leucocytaire commun, ni l'HMB45. Elles expriment rarement la protéine S100 [16, 35].

### ■ Microscopie électronique

Cet examen n'est pas nécessaire en pratique courante. Néanmoins, il a permis d'apporter des renseignements intéressants sur les

cellules de Paget. Une étude ultrastructurale [9] a montré que le cytoplasme des cellules de Paget était riche en organites. Le réticulum endoplasmique est bien développé, les mitochondries sont nombreuses. L'appareil de Golgi est bien visible. Des vésicules très nombreuses et de grande taille sont disposées dans tout le cytoplasme, ce qui lui confère un aspect clair et criblé, caractéristique. Ces aspects ultrastructuraux sont superposables à ceux des cellules des adénocarcinomes mammaires : les vésicules seraient assimilables aux vésicules de sécrétion des glandes apocrines. Les cellules de Paget sont unies entre elles et aux kératinocytes par des condensations desmosomiales rares, ainsi que des microvillosités engrenées, non visibles en microscopie optique, ce qui donne une structure d'ensemble lâche avec de nombreux espaces intercellulaires. Les cellules de Paget contiennent parfois des mélanosomes.

### ■ Autres examens

Une mammographie est indiquée pour dépister des opacités nodulaires irrégulières évoquant des microcalcifications en faveur du diagnostic de cancer mammaire associé.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Cliniquement, la maladie de Paget mammaire peut être confondue avec un eczéma de contact, une dermite irritative, un psoriasis, un érythème pigmenté fixe, une adénomatose érosive du mamelon ou des cancers comme le mélanome, la maladie de Bowen, les carcinomes basocellulaire ou spinocellulaire. La biopsie permet de redresser le diagnostic. En cas de persistance d'un doute avec un mélanome ou une maladie de Bowen à l'examen histologique, les immunomarquages permettent de trancher.

## TRAITEMENT

Le traitement est avant tout chirurgical. Chez les malades qui ne présentent lors du diagnostic ni masse palpable, ni tumeur mammaire envahissante à la mammographie, un traitement conservateur comportant la résection complète du mamelon et de l'aréole ainsi que l'exérèse limitée des tissus sous-jacents avec des marges saines (exérèse en cône), suivie d'une radiothérapie du sein restant [3, 36], avec une adénectomie diagnostique peut être proposé. Cependant, une étude récente [20] a montré que la maladie pouvait être extensive en l'absence de tumeur palpable (58 % de lésions extensives pour un tiers de tumeurs palpables sur un groupe de 70 femmes), que la mammographie sous-estimait l'envahissement dans 43 % des cas et que l'exérèse en cône n'aboutissait à l'excision complète de la lésion que dans 75 % des cas.

Lorsqu'une tumeur mammaire est palpable ou qu'on a décelé la présence sous-jacente d'un carcinome mammaire envahissant, le traitement de choix est la mastectomie radicale associée à un curage ganglionnaire.

La radiothérapie seule permet rarement de contrôler le cancer mammaire sous-jacent : ce traitement est proposé en cas de contre-indication chirurgicale ou de refus de mastectomie par la patiente.

## PRONOSTIC

Le pronostic est lié au stade évolutif de la maladie et semble similaire à celui des autres types de cancers mammaires. Si une tumeur mammaire est palpable lors du diagnostic de maladie de Paget mammaire, le cancer mammaire est plus souvent invasif, multifocal, et la survie est moins bonne [44]. En l'absence de tumeur mammaire palpable lors du diagnostic de maladie de Paget mammaire, le taux de rémission à 5 ans est de 73 %. Si une masse est palpable, il tombe à 23 % [1]. Par ailleurs, en cas de masse palpable, il y a des métastases ganglionnaires axillaires dans 73 % des cas alors qu'il n'y en a que dans 23 % des cas en l'absence de tumeur palpable [19].

La présence d'adénopathies satellites est aussi un facteur pronostique important : 78 % de guérison à 5 ans si elles sont



absentes, contre 46 % si elles sont palpables. Le pronostic serait aussi plus défavorable si la maladie survient avant la ménopause : 50 % de rémission contre 76 % si elle apparaît après <sup>[1]</sup>.

## Maladie de Paget extramammaire

### ÉPIDÉMIOLOGIE

#### ■ Association à un cancer

Contrairement à la maladie de Paget mammaire, la maladie de Paget extramammaire n'est associée à un carcinome annexiel sous-jacent que dans 24 à 33 % des cas, et à un cancer viscéral à distance dans 12 à 15 % des cas <sup>[5]</sup> ; elle est rarement mortelle. Les carcinomes annexiels intéressent surtout les glandes sudorales apocrines (adénocarcinomes annexiels) et, très rarement, les glandes de Bartholin, même en cas de localisation vulvaire.

#### ■ Sexe

La maladie de Paget extramammaire est aussi plus fréquente chez la femme mais de manière moins marquée que pour la maladie de Paget extramammaire. Le sex-ratio est de 2,4 pour 1 <sup>[15]</sup>. Cela résulte de la prépondérance des atteintes vulvaires.

#### ■ Âge

La maladie de Paget extramammaire apparaît le plus souvent pendant la cinquième décennie. Les âges extrêmes sont 34 et 87 ans <sup>[15]</sup>.

#### ■ Localisation

La maladie de Paget extramammaire a été décrite dans différentes localisations, dans des zones comprenant des glandes apocrines. Elle est le plus souvent de localisation vulvaire, représentant 1 à 2 % des cancers vulvaires <sup>[18]</sup>. Viennent ensuite les localisations au scrotum, à la région périnéale, aux aisselles et plus rarement aux plis inguinaux, aux fesses, au pubis, aux genoux, au pénis, au sein, au dos, au conduit auditif externe, à l'ombilic, sur un mamelon surnuméraire <sup>[35]</sup>, sur les paupières ou sur une joue <sup>[7]</sup>. Les localisations muqueuses sont anecdotiques : langue, muqueuse orale, œsophage, bronches, urètre prostatique. Les cas localisés au conduit auditif externe et aux paupières s'expliquent par la présence dans ces régions, respectivement de glandes cérumineuses et de glandes de Moll qui sont des analogues des glandes apocrines ; dans les deux cas décrits, il s'associait à la maladie de Paget un carcinome de ces glandes faisant discuter une maladie de Paget ou un envahissement de l'épiderme par contiguïté (phénomène de Paget ou maladie de Paget secondaire). Plusieurs cas de maladie de Paget extramammaire multifocale touchant trois régions ont été publiés surtout chez des patients asiatiques ; récemment, un cas incriminant les deux aisselles, le périnée et associé à un adénocarcinome prostatique a été signalé chez un homme caucasien <sup>[43]</sup>. Un cas de maladie de Paget extramammaire « ectopique » affectant la partie inférieure et antérieure du thorax chez un homme a été publié <sup>[41]</sup> : il pourrait s'agir d'une maladie de Paget extramammaire développée sur une glande mammaire ectopique en raison de sa localisation sur la ligne axillaire antérieure.

Les cancers associés les plus fréquents concernent surtout le sein, la vessie et le col utérin en cas de maladie de Paget vulvaire mais aussi le rectum, le côlon, la prostate, les ovaires, l'urètre, le vagin, l'endomètre et le rein. La découverte de ces cancers peut précéder, succéder à ou être concomitante au diagnostic de maladie de Paget.

Au moins six cas de maladie de Paget extramammaire familiaux ont été publiés : un cas de maladie scrotale chez un père et son fils <sup>[15]</sup>, plusieurs cas au sein d'une même fratrie <sup>[13]</sup>.

### PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOGENÈSE

Comme pour la maladie de Paget mammaire, deux hypothèses pathogéniques existent. La théorie selon laquelle la maladie de Paget serait une métastase épidermique d'un carcinome sous-jacent,



3 Maladie de Paget vulvaire ; aspect clinique.

généralement acceptée pour le sein, est plus difficilement concevable pour la maladie de Paget extramammaire, puisque cette dernière est souvent isolée, même lorsqu'elle est multifocale.

C'est pourquoi une autre théorie se fonde sur le processus embryologique de différenciation ; les cellules de Paget se développeraient à partir des cellules épidermiques indifférenciées de la couche basale du stratum germinatif. Leur transformation en cellules glandulaires malignes de type apocrine serait due à une différenciation anormale des cellules souches <sup>[22]</sup>. La maladie de Paget constituerait donc un adénocarcinome indépendant d'un éventuel deuxième cancer. Cette hypothèse expliquerait à la fois le caractère souvent multifocal de la lésion cutanée, et l'apparition concomitante de lésions à distance.

### CLINIQUE

Les premiers symptômes apparaissent très progressivement et peuvent persister des années. Il s'agit au début, le plus souvent, d'un prurit, souvent intense, parfois à recrudescence nocturne. Il y a aussi des sensations de brûlures et des douleurs.

L'examen clinique met en évidence une lésion érythémateuse isolée, à bords bien limités, parfois recouverte de zones blanchâtres ou grisâtres (fig 3). Des cas de lésions multiples ont été décrits. La surface est parfois rugueuse et on peut voir des érosions, des croûtelles, des excoriations ou des zones lichénifiées. Plus rarement est visible une macule dépigmentée. La taille de la lésion est très variable, de 1,5 à 60 cm<sup>2</sup> <sup>[11]</sup>. Lorsqu'une muqueuse est atteinte, la lésion est très rouge avec un aspect luisant, vernissé, œdémateux, suintant, parfois aussi recouverte d'îlots blanchâtres. Rarement, l'aspect est papillomateux.

Cutanées ou muqueuses, les lésions sont parfois infiltrées, épaissies, ulcérées, ce qui est en faveur d'un envahissement dermique laissant présager des métastases dans les ganglions régionaux.

En cas d'atteinte vulvaire, la lésion se localise au début aux grandes lèvres, de manière unilatérale <sup>[28]</sup>. En plus du prurit, des sensations de brûlures et des douleurs, les patientes se plaignent de moiteur et de saignements. La consultation est plus rarement motivée par l'apparition d'une dysurie, d'un œdème ou d'infections à répétition. À l'examen, la lésion, initialement localisée sur une grande lèvre, s'étend progressivement en tache d'huile à toute la vulve avec un envahissement du clitoris et des petites lèvres, du périnée, de la région périnéale, plus rarement du pubis, du vagin, des fesses, de la face interne des cuisses et des plis inguinaux. Les bords des lésions ne sont pas toujours aussi nets que dans les autres localisations <sup>[28]</sup>. Des cas de lésions vulvaires pigmentées ont été décrits chez des Asiatiques <sup>[6]</sup>.

L'atteinte des organes génitaux masculins revêt un aspect semblable. Elle touche surtout le scrotum et la verge, plus rarement le gland où l'aspect est alors celui d'une érythroplasie.

Dans la région périanale, les lésions débutent autour de l'anus puis s'étendent au périnée, aux organes génitaux, au pli interfessier et aux fesses avec un aspect papillomateux et parfois l'apparition de fissures suintantes ainsi que de végétations évoquant des pendulum <sup>[15]</sup>.

En cas d'envahissement lymphatique inguinal et intrapelvien, la maladie peut se manifester par un tableau d'érythème en forme de slip résultant de l'infiltration lymphatique cutanée secondaire à l'obstruction de la circulation lymphatique ; c'est un équivalent d'érysipèle carcinomateux, de pronostic très défavorable <sup>[45]</sup>.

## EXAMENS PARACLINIQUES

### ■ Examen histologique

L'aspect histologique est comparable à celui de la maladie de Paget mammaire. Les modifications épidermiques ou épithéliales sont semblables quelle que soit la localisation de la maladie de Paget extramammaire. La particularité réside dans le fait que les lésions histologiques sont beaucoup plus étendues que ne l'aurait laissé penser l'aspect clinique. Comme dans la maladie de Paget mammaire, on voit au début une prolifération de cellules isolées situées dans les couches basales de l'épiderme. Progressivement, ces cellules envahissent toute la hauteur de l'épiderme. Elles forment ensuite des nids qui varient en forme et en taille, qui confluent par endroits, et qui sont disposés de manière irrégulière. L'aspect de cellules en « bague à chaton » serait plus fréquent que dans la maladie de Paget mammaire. Quelquefois, la nécrose de certaines cellules provoque l'apparition d'une cavité centrale donnant un aspect pseudoglandulaire. Sur des années, l'extension se fait horizontalement au sein de l'épiderme et verticalement vers les annexes pilosébacées et glandulaires <sup>[35]</sup>. Les cellules peuvent aussi envahir le derme, en formant des petits agrégats, avec alors un risque accru de métastases. Les cellules ont le même aspect que dans la localisation mammaire. On peut aussi observer dans le derme sous-jacent un adénocarcinome annexiel invasif, mais beaucoup plus rarement qu'en cas de maladie de Paget mammaire.

### ■ Immunohistochimie

Les immunomarquages sont comparables à ceux de la maladie de Paget mammaire. À noter qu'une forte expression du GCDP-15 diminuerait la probabilité de trouver un adénocarcinome associé. Une étude sur les différentes apomucines présentes dans les cellules de Paget de la maladie extramammaire a montré que leur phénotype était identique à celui des glandes de Bartholin ; cette constatation amène à se demander si les cellules de Paget de la région anogénitale pourraient provenir des cellules des glandes de Bartholin <sup>[21]</sup>.

L'immunomarquage par la cytokératine 20 peut être utile pour différencier une vraie maladie de Paget extramammaire, où il est négatif, d'un envahissement pagétoïde de l'épiderme par un carcinome de voisinage (baptisé par certains auteurs maladie de Paget secondaire) où il est parfois positif <sup>[24, 31]</sup>.

### ■ Bilan d'extension

La maladie de Paget extramammaire n'est le plus souvent pas associée à un cancer. Un bilan de dépistage comprenant une mammographie, un frottis cervicovaginal, une cystoscopie, une urographie intraveineuse, une rectocoloscopie, une échographie ou un scanner abdominopelvien doit cependant être proposé en fonction de la localisation. Même en cas de bilan négatif, il faut continuer à surveiller ces patients.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Cliniquement, les lésions peuvent évoquer une dermatophytose, une candidose ou un psoriasis inversé. Moins souvent, on diagnostique un herpès, un eczéma, un lichen scléreux ou même une atrophie postménopausique. Comme les lésions sont souvent déjà de grande

taille lors du diagnostic, on pense plus rarement à un mélanome, à une maladie de Bowen ou à un carcinome basocellulaire superficiel.

Histologiquement, le diagnostic différentiel peut être difficile avec un mélanome pagétoïde, une maladie de Bowen pagétoïde, une maladie de Woringer-Kolopp, une histiocytose X. Les immunomarquages permettent facilement de redresser le diagnostic. La papulose à cellules claires constitue un autre diagnostic différentiel : elle se manifeste par de multiples maculopapules blanches situées le long de la ligne de lactation ; ses cellules pourraient être des précurseurs des cellules de Paget <sup>[23]</sup>. Par ailleurs, une extension par contiguïté à la peau d'un adénocarcinome cervical, rectal, vaginal, urétral ou vésical ou encore une métastase cutanée d'un cancer colique, mammaire, ovarien ou laryngé peuvent prêter à confusion <sup>[35]</sup>.

## TRAITEMENT

Le traitement de choix est chirurgical. Il consiste en une exérèse large des lésions avec des marges à 2 cm : cette attitude est justifiée par le fait que les lésions dépassent souvent les limites cliniques visuelles. L'excision doit aussi passer en profondeur en raison de l'envahissement fréquent des annexes pilosébacées et glandulaires et de la possibilité de carcinome annexiel sous-jacent. Le recours à une greffe cutanée est souvent nécessaire. Les traitements mutilants (vulvectomie radicale par exemple) ne diminuent pas la fréquence des récives <sup>[2, 11]</sup>. Les maladies de Paget du scrotum et du pénis sont contrôlées par exérèse et greffe cutanée <sup>[33]</sup>.

Quand les lésions sont inopérables, soit en raison de leur extension, soit pour des motifs généraux, la radiothérapie est le traitement de choix <sup>[4, 29]</sup>.

Le traitement par laser CO<sub>2</sub> n'est pas indiqué en raison de l'atteinte des annexes cutanées et de l'impossibilité de réaliser un examen anatomopathologique.

Mohs a proposé une technique de microchirurgie <sup>[27]</sup> qui permet d'épargner les tissus sains.

La chimiothérapie locale (5-fluorouracile, bléomycine, podophylline) n'a pas apporté la preuve de sa supériorité et entraîne souvent des douleurs.

Un cas de maladie de Paget vulvaire inopérable a été contrôlé par traitement photodynamique utilisant de l'acide delta-amino-lavulinique après chimiothérapie et radiothérapie <sup>[12]</sup>. Une étude récente de cinq cas masculins localisés dans les régions axillaire, anogénitale et inguinale montre la bonne tolérance de ce traitement et son efficacité <sup>[39]</sup>.

Pour préciser les limites des lésions, plusieurs méthodes ont été proposées : application de 5-fluorouracile, biopsies radiaires en préopératoire, examen en lumière de Wood après injection de fluorescéine. Ces différentes techniques n'ont pas permis de diminuer le nombre de récives qui sont surtout dues au caractère multifocal des lésions.

Si la biopsie initiale a montré une forme envahissant le derme, l'exérèse est élargie avec, en cas d'atteinte vulvaire, une éventuelle vulvectomie. Un curage ganglionnaire est indiqué, voire une radiothérapie. De même, si la maladie est associée à un cancer, on a recours à la chirurgie, voire à la chimiothérapie combinant différentes drogues : 5-fluorouracile, cisplatyl, vincristine, mitomycine C, épirubicine et, plus récemment, docétaxel <sup>[30]</sup>.

Enfin, en cas de maladie de Paget au stade métastatique non associée à un autre cancer, on propose des chimiothérapies associant 5-fluorouracile et mitomycine C et, éventuellement, une radiothérapie <sup>[28]</sup>.

## PRONOSTIC

Le problème le plus important est celui des récives locales dont la fréquence est la même quel que soit le traitement initial. Elles

surviennent parfois sur les greffes cutanées qui ont servi à recouvrir la perte de substance. Les taux de récurrence varient selon les publications de 12 à 61 %. Plusieurs études ont montré que des malades développaient de nombreuses récurrences locales aboutissant rarement à un envahissement dermique ou des métastases. Le pronostic est donc souvent bénin. Une surveillance locale s'impose toutefois à long terme avec excisions répétées des éventuelles récurrences [40]. La radiothérapie doit être discutée en cas de récurrence.

Le pronostic est plus défavorable s'il y a d'emblée un envahissement dermique avec plus de risques de voir survenir des métastases.

Mais le pronostic est avant tout déterminé par la présence ou non d'un cancer associé. Ce cancer peut ne se manifester que plus tard. La maladie de Paget extramammaire impose donc une surveillance

régulière des signes évocateurs de cancer mammaire ou du tractus urogénital et gastro-intestinal.

Conclusion

La maladie de Paget reste une double entité aux nombreux points communs : aspects cliniques, histologiques mais surtout cytologiques semblables, âge et sexe des patients comparables. Cette maladie n'est pourtant pas univoque puisque selon sa localisation, mammaire ou extramammaire, la probabilité de trouver une néoplasie associée et par conséquent le pronostic varient beaucoup. L'énigme de cette dualité sera probablement résolue lorsque la physiopathologie de cette (ou de ces) maladie(s) sera complètement éclaircie.

Références

[1] Ascensão AC, Marques MSJ, Capitão-Mor M. Paget's disease of the nipple. *Dermatologica* 1985 ; 170 : 170-179

[2] Bergen S, Di Saia PJ, Liao SY, Berman ML. Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 151-156

[3] Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L, the EORTC breast cancer cooperative group. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective european organization for research and treatment of cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001 ; 91 : 472-477

[4] Burrows NP, Jones DH, Hudson PM, Pye RJ. Treatment of extramammary Paget's disease by radiotherapy. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 970-972

[5] Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 1009-1014

[6] Chiba H, Kazama T, Takenouchi T, Nomoto S, Yamada S, Tago O et al. Two cases of vulvar pigmented extramammary Paget's disease: histochemical and immunohistochemical studies. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1190-1194

[7] Chilukuri S, Page R, Reed JA, Friedman J, Orengo I. Ectopic extramammary Paget's disease arising on the cheek. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 430-433

[8] Dubreuilh W. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol* 1901 ; 13 : 407-413

[9] Dupré A, Bonafé JL, Vancina S, Janeau D, Pieraggi MT. Maladie de Paget du mamelon. Étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 367-374

[10] Fu W, Lobocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Joung SC. Molecular markers in Paget's disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001 ; 77 : 171

[11] Gunn RA, Gallager HS. Vulvar Paget's disease. A topographic study. *Cancer* 1980 ; 46 : 590-594

[12] Henta T, Itoh Y, Kabayashi M, Ninomiya Y, Ishibashi A. Photodynamic therapy for inoperable vulvar Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 347-349

[13] Inoue S, Aki T, Mihara M. Extramammary Paget's disease in siblings. *Dermatology* 2000 ; 201 : 178

[14] Jones RE Jr. Extramammary Paget's disease. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 301-302

[15] Kanitakis J. La maladie de Paget extramammaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 75-87

[16] Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman and Hall, 1988

[17] Kao GF. Mammary Paget's disease. *E Med J* 2001 ; 2 : 11

[18] Kashimura Y, Kashimura M, Horie A. Cytologic, histologic, DNA ploidy and electron microscopic analyses of a case of vulvar Paget's disease. *Anal Q Cytol Histol* 1989 ; 11 : 413-418

[19] Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33 year experience. *J Am Coll Surg* 1998 ; 187 : 171-177

[20] Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher risk disease. *Cancer* 2002 ; 95 : 1-7

[21] Kuan SF, Montag AG, Hart J, Krausz T, Recant W. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 1469-1477

[22] Kürzl RG. Paget's disease. *Semin Dermatol* 1996 ; 15 : 60-66

[23] Lee JY, Chao SC. Clear cell papulosis of the skin. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 678-683

[24] Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A, Bollito E, Carmona E, Montironi R. The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ. A clinicopathological study of 11 cases. *Virchows Arch* 2002 ; 441 : 148-153

[25] Lucarotti ME, Dunn JM, Webb AJ. Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast. *Cytopathology* 1994 ; 5 : 301-305

[26] Mai KT, Yazdi HM, Perkins DE. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999 ; 49 : 956-961

[27] Mohs FE, Blanchard L. Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 706-768

[28] Molinier V, Paniel BJ, Lessana-Leibowitch M, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Escande JP. Maladie de Paget vulvaire : 36 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 522-527

[29] Moreno-Arias GA, Conill C, Castells-Mas A, Arenas M, Grimalt R. Radiotherapy for genital extramammary Paget's disease in situ. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 587-590

[30] Ogushi S, Kaneko M, Uhara H, Saida T. Docetaxel induced durable response in advanced extramammary Paget's disease: a case report. *J Dermatol* 2002 ; 29 : 33-37

[31] Ohnisci T, Watanabe S. The use of cytokeratine 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 243-247

[32] Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Res* 1874 ; 10 : 87-89

[33] Park S, Grossfeld GD, McAninch JW, Santucci R. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *J Urol* 2001 ; 166 : 2112-2116

[34] Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, McCormick B, Vicini FA, Wazar DE et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997 ; 80 : 1065-1072

[35] Requena L, Kiryu H, Ackermann B. Neoplasms with apocrine differentiation. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998

[36] Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral Paget's disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2002 ; 126 : 90-92

[37] Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 622-628

[38] Serrour F, Birkenfeld S, Amsterdam E, Treshchan O, Krispin M. Paget's disease of the male breast. *Cancer* 1988 ; 62 : 601-605

[39] Shieh S, Dee AS, Cheney RT, Frawley NP, Zeitouni NC, Oseroff AR. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 1000-1005

[40] Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 281-284

[41] Toshiaki S, Mitsuru I. "Ectopic" extramammary Paget's disease affecting the lower anterior aspect of the chest. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 910-913

[42] Tsukada Y, Lopez RG, Pickren JW, Piver MS, Barlow JJ. Paget's disease of the vulva. *Obstet Gynecol* 1975 ; 45 : 73-78

[43] Van Hamme C, Marot L, Dachelet C, Dumont M, Salamon E, Lachapelle JM. Maladie de Paget extramammaire des aisselles et du périnée. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 ; 129 : 717-719

[44] Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 287-292

[45] Yozo M, Kimiko K, Masahiro T. Underpants-pattern erythema : a previously unrecognized cutaneous manifestation of extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 949-956



# Sarcomes cutanés

M.-D. Vignon-Pennamen, O. Verola, C. Lebbe

*Les sarcomes à expression cutanée sont des tumeurs très rares et d'une grande diversité histologique. Leur diagnostic est difficile, reposant principalement sur l'examen histologique complété par les études immunohistochimiques, génétiques et le contexte de survenue. Le pronostic et les stratégies thérapeutiques sont établis à partir de multiples critères reposant sur des systèmes de classification et de grade histopronostique. La mise à disposition en ligne, par le groupe français des sarcomes (GFS), des SOR (Standard, Option, Recommandation) est d'une très grande aide pour la prise en charge de ces tumeurs. La rareté des sarcomes cutanés, la multiplicité des situations cliniques rendent compte des difficultés d'une prise en charge qui doit être multidisciplinaire.*

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Sarcome cutané ; Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand ; Tumeurs myofibroblastiques ; Léiomyosarcome ; Liposarcome ; Sarcome épithélioïde ; Sarcome synovial ; Angiosarcome ; Hémangioendothéliome épithélioïde ; Sarcome à cellules claires

## Plan

■ Introduction	1
■ Principes généraux du diagnostic, du pronostic et du traitement	2
Diagnostic	2
Pronostic	2
Bilan radiologique	3
Principes généraux du traitement	4
■ Tumeurs fibro-/myofibroblastiques et fibrohistiocytaires	5
Tumeurs à malignité locale	5
Sarcomes fibro-/myofibroblastiques et fibrohistiocytaires	8
Tumeurs/pseudotumeurs myofibroblastiques inflammatoires	8
■ Léiomyosarcomes	8
Aspects cliniques	9
Aspects histologiques et immunohistochimiques	9
Anomalies génétiques	9
Évolution et traitement	9
■ Liposarcomes	10
Aspects cliniques	10
Liposarcomes bien différenciés (liposarcomes lipome-like, lipomes atypiques)	10
Liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes	10
Liposarcomes pléomorphes	10
■ Tumeurs à différenciation indéterminée	11
Sarcomes synoviaux (SS)	11
Sarcomes épithélioïdes	11
■ Sarcomes vasculaires	12
Angiosarcomes	12
Hémangioendothéliome épithélioïde	13

■ Sarcome à cellules claires ou mélanome des tissus mous	14
Aspects cliniques	14
Aspects histologiques et immunohistochimiques	14
Anomalies génétiques	14
Aspects évolutifs	15
■ Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques ou sarcomes neurogéniques	15
Aspects cliniques	15
Aspects histologiques et immunohistochimiques	15
Anomalies génétiques	15
Aspects évolutifs	15
■ Conclusion	15

## ■ Introduction

Les sarcomes cutanés sont des tumeurs malignes issues du tissu conjonctif commun ou spécialisé et/ou du tissu nerveux. Ils peuvent prendre leur origine dans le derme, dans l'hypoderme ou envahir la peau à partir des tissus sous-cutanés superficiels ou profonds. Il s'agit de tumeurs qui posent, du fait de leur rareté, de leur diversité histologique et de leur hétérogénéité évolutive, des problèmes difficiles de diagnostic anatomopathologique, d'évaluation pronostique et de stratégie thérapeutique. Leur diagnostic peut être fait sur une biopsie qui doit être suffisamment large, au mieux chirurgicale, fixée en formol, fixation permettant les études cytogénétiques actuellement disponibles.

La localisation à la peau d'un sarcome, quel qu'en soit le type, lui confère une individualité qui ne remet pas en cause la nécessité absolue d'une prise en charge pluridisciplinaire.

# ■ Principes généraux du diagnostic, du pronostic et du traitement

## Diagnostic

Les sarcomes cutanés sont des tumeurs rares, représentant moins de 1 % de tous les cancers. Leur diagnostic est anatomo-pathologique. Les objectifs du diagnostic sont multiples : établir le diagnostic de sarcome, classer la tumeur, aider à préciser le pronostic et guider les décisions thérapeutiques.

### Établir le diagnostic de sarcome

Les informations cliniques sont essentielles. L'âge du patient, la connaissance des antécédents (notion de radiothérapie pour une autre tumeur par exemple), le siège de la tumeur, sa taille et son évolutivité sont des facteurs déterminants du diagnostic. La clinique peut d'emblée être évocatrice mais le plus souvent, le clinicien est face à une tumeur profonde dont le diagnostic ne peut être qu'histologique. Dans les sarcomes cutanés, la biopsie incisionnelle, voire l'exérèse sont le plus souvent pratiquées. Dans les formes profondes, une imagerie préalable (TDM ou IRM selon la localisation) est indispensable pour guider le site de la biopsie et sa voie d'abord. Elle doit être faite par un chirurgien expert en matière de sarcome afin de ne pas compromettre le geste carcinologique ultérieur ou ne pas conduire à des sacrifices tissulaires qui auraient pu être évités. Le trajet et le site de la biopsie doivent impérativement être réséqués en bloc lors de la future intervention chirurgicale. On préfère aujourd'hui, dans ces situations, une biopsie au tru-cut dirigée sous contrôle radiologique bien que sa rentabilité diagnostique soit inférieure à celle d'une biopsie chirurgicale traditionnelle.

L'examen histologique, aidé d'une étude immunohistologique, permet de porter le diagnostic de sarcome en éliminant tout autre tumeur maligne. Il doit aussi écarter d'autres tumeurs conjonctives bénignes qui peuvent ressembler à un sarcome, c'est le cas des fasciites nodulaires, de certains histiocytofibromes cellulaires et profonds.

### Classification des sarcomes [1, 2]

Le diagnostic et le classement d'un sarcome requièrent l'expertise d'un pathologiste et reposent sur l'utilisation conjointe de diverses techniques :

- l'étude histologique apporte des informations essentielles sur l'architecture de la tumeur et permet de s'orienter vers certains types de sarcomes comme un dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, un léiomyosarcome ou un angiosarcome. Les caractères cytologiques, tout aussi importants, permettent d'apprécier la différenciation d'une tumeur pour orienter son origine et son degré de malignité. Ainsi, la présence de lipoblastes (cellules comportant une vacuole lipidique encochant le noyau) est très en faveur de la nature liposarcomateuse de la tumeur (Tableau 1) ;
- l'immunohistochimie permet, grâce à l'utilisation conjointe de différents anticorps, de préciser la différenciation ou le type histologique d'un grand nombre de sarcomes (Tableau 2). Cependant, aucun marqueur n'est absolument spécifique. Leur expression est très variable dans les sarcomes peu différenciés. Des croisements antigéniques peuvent provoquer des marquages aberrants parfois difficiles à interpréter. Les résultats des études immunohistochimiques doivent toujours être interprétés selon le contexte clinique et l'aspect morphologique de la tumeur ;
- la microscopie électronique, du fait de contraintes techniques et de difficultés d'interprétation, est très peu utilisée en pratique ;
- les études cytogénétiques et moléculaires sont aujourd'hui pratiquées dans plusieurs centres et sont une aide précieuse au diagnostic. Néanmoins, leur spécificité n'est pas complètement évaluée en l'état actuel de nos connaissances. Du point de vue de la génétique moléculaire, les sarcomes sont classés en deux grands groupes :

**Tableau 1.**  
Principaux types histogénétiques des sarcomes cutanés.

Fibroblaste	Fibrosarcome
Myofibroblaste	Dermatofibrosarcome
Cellule fibrohistocytaire ?	Fibroxanthome atypique
	Sarcome pléomorphe
Cellule musculaire lisse	Léiomyosarcome
Cellule endothéliale et/ou péricyte	Angiosarcome
	Hémangioendothéliome
	Kaposi
Adipocyte	Liposarcome
Cellule de Schwann et/ou cellule du périnèvre	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Origine inconnue	Sarcome épithélioïde
	Sarcome synovial
	Sarcome alvéolaire

**Tableau 2.**  
Marqueurs les plus utiles à la classification des sarcomes.

Différenciation conjonctive	Vimentine
Différenciation fibroblastique/myofibroblastique	Vimentine, actine, CD34
Différenciation fibrohistocytaire	CD68 ±, actine ±
Différenciation musculaire	Actine, desmine, MyoD1, caldesmone
Différenciation vasculaire	CD31, CD34, actine
Différenciation adipocytaire	PS100, MDM2, CDK4
Différenciation mélanocytaire	PS100, HMB45, Mélan A
Différenciation autre	Cytokératines, CD34

- les sarcomes possédant des altérations génétiques spécifiques (30 % de tous les sarcomes). Ces anomalies se traduisent en règle par des anomalies caryotypiques simples, en particulier des gènes de fusion liés à des translocations chromosomiques réciproques. La plupart de ces translocations chromosomiques ont été clonées et les gènes de fusion résultants identifiés (Tableau 3). Ces gènes de fusion peuvent être recherchés par l'analyse fluorescente *in situ* hybridization (FISH) ou par reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) pour détecter leurs transcrits. Outre leur apport au diagnostic, ils représentent des cibles thérapeutiques potentielles en raison de leur rôle important dans la biologie des tumeurs correspondantes ;
  - les sarcomes dépourvus d'anomalie génétique spécifique ont en général des anomalies caryotypiques complexes. On peut mettre en évidence des délétions chromosomiques, des amplifications, des gains et des pertes de chromosomes entiers. Des progrès dans l'étude de ces sarcomes viendront probablement des améliorations techniques [3].
- Les équipes françaises réalisant ces études cytogénétiques et moléculaires sont présentées sur le site du Groupe français des sarcomes (GFS – [www.gsf-geto.org](http://www.gsf-geto.org)).

## Pronostic

### Histopronostic [4]

Les éléments histologiques qui permettent de préciser le pronostic d'un sarcome sont, outre l'analyse des marges d'exérèse chirurgicale de la tumeur, le grade histologique et le type histologique :

- le grade histologique est probablement le facteur pronostique le plus important. Le système utilisé est celui de la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) [4]. Il repose sur trois éléments : la différenciation tumorale, le nombre de mitoses, la présence et l'importance de la nécrose (Tableau 4) ;
- le type histologique est, pour certaines tumeurs, plus informatif que le grade histologique. Ainsi, les tumeurs à malignité

**Tableau 3.**

Translocations et gènes de fusion dans les sarcomes.

Tumeur	Translocation	Gène (fusion)	Incidence (%)
Ewing/PNET	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSFLI1</i>	85
	t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	10
	t(7;22)(p22;q12)	<i>EWS-ETV1</i>	Rare
	t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-E1AF</i>	Rare
	t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>	Rare
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	(11;22)(p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>	95
Liposarcome myxoïde	t(12;16)(q13;p11)	<i>TLS-CHOP</i>	95
	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-CHOP</i>	5
Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique	t(9;22)(q22;q12)	<i>EWS-CHN</i>	75
Sarcome à cellules claires	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>	Non disponible
Sarcome synovial	t(X;18)(p11.23;q11)	<i>SYT-SSX1</i>	65
	t(12;22)(q13;q12)	<i>SYT-SSX2</i>	35
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2;13)(q35;q14)	<i>PAX3-FKHR</i>	75
	t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX7-FKHR</i>	10
Dermatofibrosarcome	t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	> 90
Fibrosarcome congénital	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Non disponible

**Tableau 4.**

Grading histopronostique (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]).

<b>Différenciation tumorale</b>	Score 1 : sarcomes qui ressemblent à un tissu normal (exemple liposarcome bien différencié) Score 2 : sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain (exemple liposarcome myxoïde) Score 3 : sarcomes embryonnaires, sarcomes synoviaux, sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
<b>Index mitotique</b>	Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 champs <sup>a</sup> Score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 champs Score 3 : plus de 19 mitoses pour 10 champs
<b>Nécrose tumorale</b>	Score 0 : pas de nécrose Score 1 : moins de 50 % de nécrose tumorale Score 2 : plus de 50 % de nécrose tumorale
Grade 1	Score 2-3
Grade 2	Score 4-5
Grade 3	Score 6-8

<sup>a</sup> Un champ mesure 0,1734 mm<sup>2</sup>.

intermédiaire ou locale (fibroxanthome atypique, dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, liposarcome bien différencié, hémangioendothéliome épithélioïde) et les tumeurs à potentiel métastatique important (certains types de liposarcomes) ne doivent pas être gradées.

## Pronostic et stade évolutif

Le recueil des informations relatives à l'extension de la maladie a pour but d'établir un pronostic, d'aider le choix des modalités thérapeutiques et d'en évaluer les effets. La qualité des marges d'exérèse chirurgicale constitue le principal facteur prédictif des récidives locales. Le grade histologique de malignité est le facteur pronostique le plus important pour la prédiction d'une rechute métastatique et la survie globale [4, 5].

Plusieurs systèmes d'appréciation du stade évolutif sont utilisés et aucun n'est fondé sur des critères unanimement reconnus. Ils sont actuellement en cours de réévaluation. Le classement se fait habituellement selon la classification *tumeur*

**Tableau 5.**

Stades de l'American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC). Stades d'après TNM 2002 (extrait des Standard Options Recommendations [SOR] 2006).

<b>T (tumeur primitive)</b>	
T1	≤ 5 cm dans son plus grand diamètre T1a tumeur superficielle T1b tumeur profonde
T2	> 5 cm dans son plus grand diamètre T2a tumeur superficielle T2b tumeur profonde
<b>N (adénopathies régionales)</b>	
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire
N1	Atteinte des ganglions lymphatiques
<b>M (métastases à distance)</b>	
M0	Pas de signes de métastases
M1	Présence de métastases
Stade IA : T1a-T1b, N0, M0 bas grade	
Stade IB : T2a-T2b, N0, M0 bas grade	
Stade IIA : T1a-T1b, N0, M0 haut grade	
Stade IIB : T2a, N0, M0 haut grade	
Stade III : T2b, N0, M0 haut grade	
Stade IVA : Tous T, tous N1 M0 tout grade	
Stades IVB : Tous T, tous N, M1 tout grade	

*nodes metastases* (TNM) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le pronostic dépend principalement de la taille (supérieure à 5 cm) et du grade histologique. La survie à 5 ans varie de 86 % pour les stades I à 10-20 % pour les stades IV [5] (Tableau 5).

## Bilan radiologique

### Bilan d'extension [4]

Il comporte en règle une imagerie par résonance magnétique (IRM) des parties molles, un scanner pulmonaire (ou une radiographie pulmonaire dans les sarcomes de bas grade) car le poumon est en général le premier site métastatique. Pour certains sarcomes, comme les liposarcomes qui ont une forte prévalence de métastases extrapulmonaires, la scintigraphie (tomographie à émissions de positons-scanner [TEP-scan]) au fluor-18-fluorodésoxyglucose peut s'avérer plus intéressante. Enfin, certains sarcomes comme les sarcomes synoviaux, les



sarcomes épithélioïdes, les sarcomes à cellules claires ont un tropisme ganglionnaire et une échographie peut être utile.

## Bilan d'évaluation en cours de traitement et surveillance

Il n'y a pas de consensus, en particulier dans le cadre des sarcomes cutanés. L'attitude adaptée selon les recommandations est la suivante :

- pour les sarcomes à faible risque, un examen clinique et une radiographie pulmonaire (plus ou moins échographie hépatique) tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an à vie ;
- pour les sarcomes à haut risque, un examen clinique, un scanner pulmonaire (plus ou moins hépatique) tous les 4 mois pendant 4 ans, tous les 6 mois pendant 1 an, puis une fois par an à vie.

## Principes généraux du traitement

Le traitement des sarcomes cutanés repose sur l'évaluation des facteurs pronostiques à savoir l'extension locale, le type et le grade histologiques et le bilan d'extension général. Il doit être confié à des équipes spécialisées travaillant de façon pluridisciplinaire.

### Décision thérapeutique

Elle doit prendre en compte plusieurs principes :

- il n'existe pas de corrélation entre le contrôle local de la tumeur et la survie globale [6]. En d'autres termes, une rechute locale n'est pas nécessairement annonciatrice d'un risque métastatique plus élevé. Ce principe indique donc qu'il n'y a plus d'intérêt reconnu à une chirurgie mutilante et que, au contraire, une chirurgie conservatrice est privilégiée. L'extension et l'évolution métastatique d'un sarcome des tissus mous sont plus le reflet d'une agressivité biologique propre à la tumeur qu'un geste local insuffisant ;
- l'extension ganglionnaire est rare à l'exception des sarcomes épithélioïdes, sarcomes synoviaux et sarcomes à cellules claires ;
- les sarcomes sont des tumeurs rares et potentiellement graves dont le traitement doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

### Chirurgie

C'est le traitement de référence. Elle obéit à deux impératifs : carcinologique et fonctionnel [4]. La voie d'abord doit se faire dans l'axe des membres ou au niveau de la paroi thoracique dans l'axe des côtes. Elle doit être effectuée en un bloc, emportant la tumeur entourée de tissu sain. Le standard est d'effectuer une exérèse avec des marges larges pour obtenir des marges histologiques saines de façon circonférentielle. La quantité de marge (souvent estimée à 2 cm) n'est pas définie de façon précise. Il faut avoir aussi en mémoire que la mesure histologique de la marge est toujours inférieure à la marge tissulaire peropératoire en raison de la rétraction due à la fixation en formol.

### Radiothérapie

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu radiosensibles. La radiothérapie peut être néoadjuvante (préopératoire), peropératoire (curiethérapie) ou adjuvante (postopératoire), suivant les indications suivantes :

- elle n'est pas indiquée si la tumeur est de bas grade ;
- en cas d'exérèse complète si la tumeur fait plus de 5 cm et est de haut grade, la radiothérapie diminue les risques de récurrence locale, mais n'a pas d'effet sur la survie globale [7] ;
- si les marges sont positives ou limites, la radiothérapie est utile pour éviter l'amputation, mais n'induit pas de différence en termes de survie globale.

Un repérage de zones à irradier est fait par pose de clips au cours de l'intervention en cas de radiothérapie adjuvante.

Il n'y a pas de consensus sur le volume d'irradiation, mais, en règle générale, l'irradiation intéresse l'ensemble du lit opératoire y compris les trajets et orifices des drains et s'étend sur une marge d'environ 5 cm.

L'irradiation des territoires de drainages ganglionnaires n'est pas indiquée du fait du faible risque d'atteinte ganglionnaire (sauf type histologique particulier).

La curiethérapie (iridium 192) locale permet de délivrer une dose importante au lit tumoral et de diminuer les doses aux tissus périphériques sains afin d'améliorer les résultats fonctionnels. Elle peut être exclusive (uniquement dans les tumeurs de haut grade) ou s'associer à une radiothérapie externe (en cas d'exérèse incomplète).

### Chimiothérapie

Les sarcomes des parties molles sont des tumeurs peu chimiosensibles. Les agents les plus utilisés étaient jusqu'à présent : l'adriamycine, l'ifosfamide et la dacarbazine. Ces chimiothérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou en association.

En termes de réponse, les polychimiothérapies contenant de l'adriamycine à une dose inférieure à 50 mg/m<sup>2</sup> ont un taux de réponse significativement inférieur à l'adriamycine seule à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>. De même, les polychimiothérapies avec adriamycine à dose optimale (60 mg/m<sup>2</sup>) plus ifosfamide sont significativement supérieures à l'adriamycine seule avec des taux de réponses allant jusqu'à 48 % versus environ 20 % à 53 % pour adriamycine seule, dans le traitement de formes métastatiques [8].

En revanche, il n'y a pas de supériorité de ces polychimiothérapies sur la survie globale comparée à l'adriamycine en monochimiothérapie dans le traitement des sarcomes métastatiques [9].

Il faut à l'avenir tenir compte du type de sarcome dans l'évaluation de nouveaux traitements comme les taxanes, prometteurs dans les angiosarcomes [10], l'ET-74 (ecteinascidine), nouvel alkylant prometteur dans le traitement des liposarcomes myxoïdes [11], l'association gemcitabine-taxane dans le traitement des léiomyosarcomes métastatiques [12]. C'est également le cas de thérapies ciblées comme des inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib mésylate et dermatofibrosarcomes, inhibiteurs de *endothelial growth factor receptor* [EGFR] et sarcomes synoviaux, etc.).

La chimiothérapie peut être adjuvante ou néoadjuvante en cas de tumeurs restant localisées selon les mêmes critères que la radiothérapie et parfois même en association. La chimiothérapie néoadjuvante peut, par ailleurs, se faire en intra-artériel (membre perfusé isolé, adriamycine, cisplatine, et surtout melphalan) ou par voie systémique.

La chimiothérapie néoadjuvante a pour but le contrôle local pour éviter l'amputation ou le traitement des micrométastases des sarcomes à haut risque.

La chimiothérapie est le seul traitement disponible dans les formes métastatiques non opérables.

### Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont :

- tumeurs résécables chirurgicalement avec des marges adaptées ;
  - en cas de tumeur d'une taille inférieure ou égale à 5 cm (superficielle ou intramusculaire) de bas grade : aucun traitement complémentaire n'est recommandé,
  - en cas de tumeur d'une taille supérieure à 5 cm ou de haut grade (III) : un traitement adjuvant doit être discuté. La radiothérapie est proposée afin de diminuer le risque de récurrence locale. La chimiothérapie adjuvante ne peut être considérée comme un standard, car son impact sur la survie n'est pas démontré. Les recommandations du groupe français des sarcomes sont d'utiliser alors une association d'adriamycine et d'ifosfamide et de réserver ce traitement à des patients de moins de 45 ans, pour des tumeurs des extrémités, dans des formes de mauvais pronostic quel que soit le grade histologique comme les sarcomes épithélioïdes, les liposarcomes à cellules rondes. La chimiothérapie

adjuvante n'est pas recommandée en revanche chez des patients de plus de 65 ans et dans les sarcomes des tissus mous superficiels. Elle n'est pas non plus recommandée hors essai thérapeutique dans les sarcomes des extrémités de grade II, dans les léiomyosarcomes de grade II et III ou dans les sarcomes n'intéressant pas les extrémités de grade II et III ;

- après exérèse incomplète (marge positive) ;
  - il faut effectuer, si elle est possible, une reprise chirurgicale,
  - si la reprise chirurgicale est mutilante, un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie doit être discuté ;
- en cas d'exérèse radicale initiale impossible (en particulier au niveau d'un membre) :
  - un traitement de type néoadjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie) associé à une chirurgie conservatrice secondaire est discuté. Cette attitude ne modifierait pas la survie globale des patients par rapport à l'amputation, même si les risques de récurrence locale sont plus fréquents [13],
  - l'amputation est réservée aux tumeurs de haut grade avec atteinte majeure des structures vasculonerveuses et extension à plusieurs compartiments musculaires (en l'absence d'extension métastatique uniquement) ;
- dans les formes métastatiques disséminées, seule une chimiothérapie peut être proposée.

## ■ Tumeurs fibro-/myofibroblastiques et fibrohistiocytaires

### Tumeurs à malignité locale

#### Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Le dermatofibrosarcome (DFS) est le sarcome cutané de faible malignité le plus fréquent, représentant environ 6 % de l'ensemble des sarcomes des tissus mous. Il est caractérisé par une prolifération de cellules fusiformes CD34+, dont la nature fibroblastique, histiocyttaire ou neuroectodermique reste discutée [2, 14, 15]. La tumeur de Bednar ou DFS pigmenté et le fibroblastome à cellules géantes (forme histologique considérée comme une forme particulière de l'enfant) ne sont que des formes cliniques de DFS.

Ces tumeurs surviennent le plus souvent chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, exceptionnellement chez l'enfant, voire le nouveau-né avec une très légère prédominance masculine.

#### Aspects cliniques

Le siège le plus fréquent est le tronc (47 %), notamment la ceinture scapulaire, les extrémités proximales (38 %) ou la région cervicocéphalique (15 %). Les localisations acrales sont très rares sauf peut-être chez l'enfant.

Cette tumeur débute le plus souvent par une plaque unique, ferme, indurée, brun-rouge, violacée ou de couleur peau normale (Fig. 1). Rarement, la lésion initiale prend l'aspect d'un nodule ferme, d'une plaque atrophique ou sclérodermiforme. Au bout de plusieurs années (souvent plusieurs décennies) apparaissent un ou plusieurs nodules, enchâssés dans la plaque et saillants (dermatofibrosarcoma protuberans) (Fig. 2). La taille de la lésion dépend du délai entre le début et la première consultation parfois très tardive devant cette tumeur asymptomatique et d'évolution très lente (parfois plus de 40 ans). Elle est en règle de 1 à 5 cm avec des extrêmes de plus de 20 cm de diamètre. Peu à peu, cette tumeur, longtemps superficielle, va envahir les plans profonds s'étendant volontiers le long des fascias.

#### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La prolifération tumorale siège dans le derme et l'hypoderme. Elle est composée de cellules fusiformes avec peu d'atypies et de mitoses. Ces cellules sont groupées en petits faisceaux flexueux,



**Figure 1.** Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand. Plaque brune sclérodermiforme.



**Figure 2.** Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand. Forme évoluée avec de volumineux nodules.

enchevêtrés dans les zones nodulaires de forte densité cellulaire, réalisant un aspect en « panier tressé » ou storiforme ; en périphérie, dans le derme, les cellules tumorales s'agencent en grands faisceaux lâches, ondulés et flexueux, parallèles à la surface avec une trame collagénique grêle. En profondeur, la tumeur infiltre l'hypoderme en nappes, dissociant les lobules adipeux, et sous forme de coulées dans les cloisons interlobulaires ; elle peut s'étendre très à distance du foyer principal, atteignant les fascias ou les plans aponévrotiques sous-jacents (Fig. 3).

Dans le fibroblastome à cellules géantes, il existe en outre des zones plus collagéniques, avec des fentes pseudovasculaires entourées de cellules géantes plurinucléées (Fig. 4).

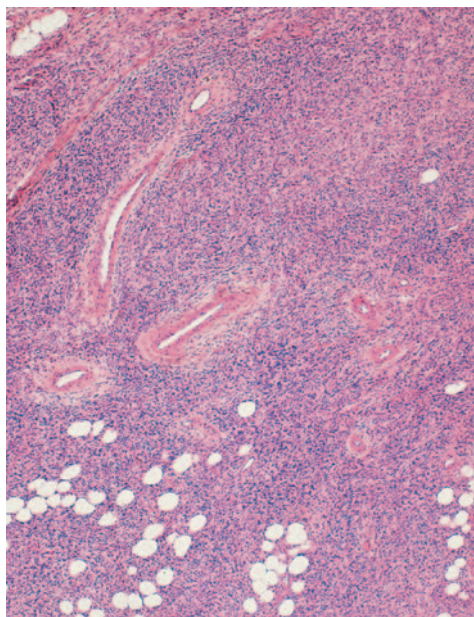
Le diagnostic différentiel peut être difficile, notamment sur les biopsies, avec un histiocytofibrome de forme cellulaire et profond dans les zones de forte densité cellulaire ou avec un neurofibrome ou un dermatomyofibrome dans les zones de faible densité cellulaire.

Le diagnostic est facilité par l'expression du CD34, marqueur peu spécifique, mais très fiable lorsqu'il est confronté à l'aspect morphologique. La négativité de la PS100 permet d'éliminer une tumeur nerveuse et la positivité de l'actine oriente vers un dermatomyofibrome.

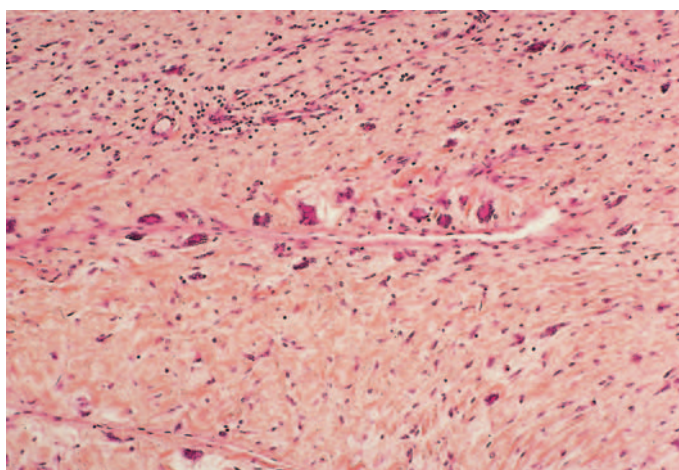
#### Anomalies génétiques

Dans plus de 90 % des cas, on constate une anomalie génétique considérée comme une véritable signature moléculaire, à





**Figure 3.** Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand. Cellules tumorales en petits faisceaux entrelacés infiltrant massivement le derme et l'hypoderme (HES × 40).



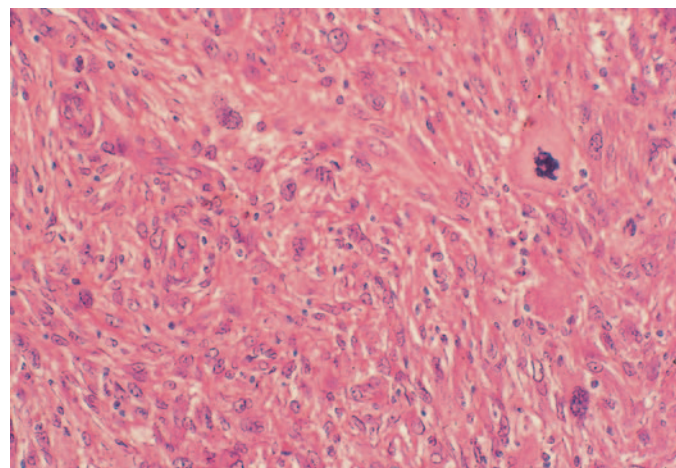
**Figure 4.** Fibroblastome à cellules géantes. Fentes pseudovasculaires bordées de cellules géantes (HES × 100).

savoir un gène de fusion *COL1A1-PDGFB* présent sur les différents types de chromosomes, le plus souvent en anneau surnuméraire, plus rarement (formes pédiatriques) une translocation 17,22 équilibrée  $t(17;22)(q22;q13)$  [16]. Des travaux expérimentaux in vitro, utilisant des cellules transfectées avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) du gène de fusion et, pour un de ces modèles, des cellules dérivées de tumeurs de DFS, montrent que la protéine de fusion dérivant du gène *COL1A1-PDGFB* est maturée en *PDGFB*, interagissant avec le récepteur au *PDGF*, qu'elle active et exerçant une fonction de croissance autocrine et paracrine [17-19]. La mise en évidence de ces anomalies génétiques est, en cas de doute diagnostique, un argument essentiel.

#### Évolution et traitement

Ce sarcome de malignité intermédiaire a une évolution lente, et pose un problème de malignité locale avec risque de récurrence en cas d'exérèse insuffisante. Les formes métastatiques sont rares (moins de 10 % des cas) et essentiellement le fait de transformation en sarcome de plus haut grade qui a pu être favorisée par une radiothérapie préalable.

Le traitement de référence repose sur une chirurgie large, avec des marges larges emportant un plan aponévrotique sain. On ne



**Figure 5.** Fibroxanthome atypique. Cellules fusiformes et globuleuses avec importantes atypies nucléaires et xanthomisation cytoplasmique (HES × 200).

dispose que de peu de recul pour évaluer la place de la chirurgie de Mohs dans cette indication [2, 14, 20]. Actuellement, il est toutefois possible de réduire les marges selon un protocole précis et standardisé d'étude histopathologique de la totalité de celles-ci. L'intérêt de thérapies ciblées comme l'imatinib mésylate qui inhibe in vitro et in vivo l'activité tyrosine kinase du *PDGFR* (*platelet derived growth factor receptor*) est en cours d'évaluation. Des résultats thérapeutiques intéressants sont déjà rapportés sur plusieurs cas difficilement opérables ou métastatiques [21-24] avec extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à ces indications.

#### Fibroxanthome atypique [1, 2, 15]

Le fibroxanthome atypique (FXA), considéré depuis quelques décennies comme une forme superficielle d'histiocytome fibreux malin, est aujourd'hui clairement identifié comme une entité anatomoclinique à part.

#### Aspects cliniques

Le FXA s'observe chez les personnes âgées, le plus souvent sur les zones photoexposées (nez, joue, oreille). De rares cas sont décrits sur le tronc ou les membres chez des patients plus jeunes. Il peut survenir dans certaines conditions particulières, sur les sites de radiothérapie ou au cours de certaines génodermatoses comme le xeroderma pigmentosum.

Il s'agit d'un nodule unique ferme parfois ulcéré apparu depuis moins d'un an et de moins de 3 cm le plus souvent.

#### Aspects histologiques

C'est une tumeur dermique pouvant s'étendre dans la partie superficielle de l'hypoderme (Fig. 5). La prolifération est faite de cellules ovoïdes et fusiformes éparses ou organisées en structures fasciculées. Il s'y mêle de grandes cellules spumeuses pouvant traduire une différenciation histiocyttaire. Les atypies sont marquées avec des noyaux volumineux, hyperchromatiques, mitotiques. Les cellules plurinucléées sont nombreuses. La prolifération peut être collée à l'épiderme. Il n'y a pas de marqueurs immunohistochimiques spécifiques du FXA, mais l'absence d'expression de la PS100, de la cytokératine et de l'actine permet d'éliminer les diagnostics de mélanome, de carcinome épidermoïde ou de léiomyosarcome ou de sarcome myofibroblastique que l'on peut évoquer histologiquement surtout lorsque manquent les cellules spumeuses.

#### Évolution et traitement

Le traitement repose sur l'exérèse large passant à 1 cm latéralement. Le pronostic est excellent dans la majorité des formes, superficielles, n'atteignant pas l'hypoderme.



## Fibrosarcome infantile [2, 25]

Il s'observe au cours des 4 premières années de vie, surtout au cours des 3 premiers mois et représente 12 % des tumeurs des tissus mous de l'enfant. Il s'agit d'une prolifération de bas grade de malignité plus proche des fibromatoses que des fibrosarcomes de l'adulte.

### Aspects cliniques

Il s'agit d'une masse de croissance rapide pouvant atteindre plus de 30 cm, pouvant ulcérer la peau. Elle siège préférentiellement aux extrémités distales ou à la tête et au cou.

### Aspects histologiques

La prolifération fusocellulaire est dense, parfois associée à la formation de collagène et à une vascularisation arborescente. Les cellules sont groupées en cordons enchevêtrés, en bandes, en faisceaux, reproduisant des aspects dits en « arêtes de hareng ». L'index mitotique est élevé. Les cellules expriment focalement l'actine musculaire lisse.

### Anomalies génétiques

Il existe dans la plupart des cas une translocation t(12;15) (p13;q25) résultant en fusion de *ETV6* (encore appelé Tel, membre de la famille des facteurs de transcription) et de *NTRK3* (récepteur de tyrosine kinase).

### Évolution

Le taux de guérison à 5 ans est supérieur à 90 % malgré un taux de récurrences de 30 % environ. Les métastases sont exceptionnelles.

## Tumeur fibreuse solitaire [26]

Il s'agit d'une tumeur très rarement cutanée, probablement d'origine fibroblastique, survenant chez l'adulte sans prédilection de sexe.

### Aspects cliniques

La tumeur est bien limitée, mesurant de 1 à 25 cm, indolore. Elle siège surtout au niveau de la région cervicale, plus rarement aux extrémités.

### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La tumeur bien limitée occupe le derme et l'hypoderme, faite de cellules fusiformes et de structures vasculaires où alternent des zones hypocellulaires et des zones hypercellulaires. Les cellules sont disposées en tous sens ou réalisent des faisceaux entrelacés, des agencements storiformes. La trame collagénique est variable. Les vaisseaux sont nombreux, dilatés et ramifiés en « bois de cerf ». Les mitoses sont peu nombreuses. Une densité cellulaire élevée, des atypies nucléaires, de nombreuses mitoses et parfois des zones de nécrose témoignent de la malignité de la tumeur.

Les cellules tumorales expriment le CD34 et le CD99, de façon variable le Bcl2.

### Évolution

L'évolution est imprévisible, 10 % à 15 % de ces tumeurs devenant agressives. Les récurrences surviennent dans 4 % à 7 % des cas et les métastases dans 5 %.

## Tumeur fibrohistocytaire plexiforme [27]

Cette tumeur se voit chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune de moins de 30 ans avec une nette prédominance féminine (6 F/1 H).

### Aspects cliniques

La tumeur réalise un nodule unique, de consistance ferme et mal limité, de 2 cm en moyenne, de croissance lente, indolore. Elle siège surtout sur le membre supérieur (63 % des cas) avec, dans la moitié des cas, une atteinte de la main ou du poignet. Le membre inférieur est touché dans moins de 30 % des cas et de rares cas concernent la tête et le cou.

## Aspects histologiques et immunohistochimiques

La tumeur siège dans le derme profond, l'hypoderme, atteignant parfois le plan musculaire. Elle est faite de petits nodules ou d'amas allongés entrecroisés qui sont constitués de trois types de cellules dont la proportion et l'agencement sont variables, des cellules histiocytaires mononucléées, des cellules fusiformes fibroblastiques et des cellules géantes plurinucléées.

Les cellules histiocytaires expriment le CD68, tandis que les cellules fusiformes peuvent exprimer focalement l'actine musculaire lisse et le CD34.

### Évolution

On note un taux de récurrences de 10 % à 30 % et des métastases pulmonaires dans 5 % à 10 % des cas, ganglionnaires dans 5 %.

## Sarcome myofibroblastique de bas grade [25, 28]

Il s'agit d'un sarcome de nature myofibroblastique dont la fréquence est probablement sous-estimée du fait de l'absence de consensus sur les critères diagnostiques. Il survient surtout chez l'adulte avec une discrète prépondérance masculine.

### Aspects cliniques

La tumeur se localise préférentiellement sur la tête et le cou, en particulier la cavité buccale et se présente sous forme d'une masse indolore.

### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La tumeur mal limitée infiltre l'hypoderme et les tissus sous-jacents. Les cellules fusiformes sont disposées en faisceaux plus ou moins intriqués. Les atypies nucléaires sont modérées et les mitoses peu fréquentes.

La prolifération exprime, de façon variable, l'actine musculaire lisse, la desmine et la calponine.

### Évolution

Ces tumeurs généralement indolentes peuvent récidiver et métastaser même après plusieurs années ; 30 % récidivent, 8 % métastasent après traitement chirurgical.

## Sarcome fibroblastique myxo-inflammatoire acral [2, 25]

Cette tumeur rare siège avec prédilection sur les mains (75 %) et les pieds (20 %), les chevilles et les poignets, plus rarement aux bras et aux cuisses et survient chez l'adulte d'âge moyen.

Elle réalise une masse de croissance lente de 1 à 8 cm, asymptomatique confondue avec un kyste.

Histologiquement, elle est multinodulaire, mal limitée faite d'une alternance de zones myxoïdes et de zones cellulaires œdémateuses ou hyalines disposées sur un fond inflammatoire. Les cellules sont arrondies, épithélioïdes ou fusiformes accompagnées de grandes cellules atypiques pléomorphes ou multinucléées aux noyaux parfois hyperchromatiques. Elles expriment le CD68 et, plus rarement, le CD34 ou la cytokératine et l'actine musculaire lisse.

Le traitement consiste en une chirurgie large pour éviter les récurrences locales. L'évolution métastatique est exceptionnelle.

## Tumeur à cellules géantes malignes des tissus mous

Ces tumeurs très rares ont un comportement clinique et un aspect histologique comparables à ceux des tumeurs à cellules géantes de l'os. Elles affectent le plus souvent des adultes d'âge moyen et siègent dans 80 % des cas sur les membres. Après exérèse, elles peuvent récidiver localement dans 6 à 21 % des cas, mais les métastases sont exceptionnelles.

## Histiocytome fibreux angiomatoïde [29]

Autrefois appelée histiocytome fibreux malin angiomatoïde, cette tumeur prédomine sur les extrémités ou le tronc d'enfants ou d'adultes jeunes. Elle se présente comme une masse solitaire de croissance lente mesurant en moyenne 2 cm souvent

confondue avec un hématome, parfois associée à des signes généraux (fièvre, perte de poids), une anémie et une hypergammaglobulinémie polyclonale comme au cours d'une maladie de Castelman multicentrique. Elle est caractérisée histologiquement par des nodules bien limités de cellules arrondies ou fusiformes associées à des cavités vasculaires dilatées, des foyers d'hémorragies et, de façon caractéristique, à des manchons périnodulaires ou intratumoraux de lymphocytes et plasmocytes. Des anomalies génétiques ont été récemment rapportées, montrant une translocation t(12;16)(q13;p11) avec fusion des gènes *FUS* (impliqués dans les liposarcomes myxoides) et *ATF1* (impliqués dans les sarcomes à cellules claires) [30].

## Sarcomes fibro-/myofibroblastiques et fibrohistiocytaires

### Fibrosarcome de type adulte et ses variantes [2, 25]

Il s'agit d'une tumeur rare de l'adulte entre 50 et 60 ans, un peu plus souvent une femme, siégeant aux membres ou au tronc. Histologiquement, elle est de densité élevée, monomorphe, faite de cellules fusiformes comportant des mitoses en nombre variable. Elles sont groupées en grands faisceaux entrelacés et se recoupant en « arêtes de poisson ». Il existe une positivité focale pour l'actine musculaire lisse. Les anomalies génétiques sont complexes, différentes de celles du fibrosarcome infantile. L'évolution est émaillée de récidives et de métastases avec une survie à 5 ans de 50 %.

Le *sarcome fibromyxoïde de bas grade* est une variante de fibrosarcome encore appelée fibrosarcome de type fibromyxoïde. Cette tumeur survient chez l'adulte jeune ou d'âge moyen et se traduit par une masse de croissance lente dans les tissus mous des régions proximales des membres ou du tronc. Elle est histologiquement faite d'une alternance de zones myxoïdes et de zones fibreuses de densité cellulaire modérée. Elle est caractérisée par une translocation t(7;16)(q33;p11), aboutissant à un gène de fusion *FUS/CREB3L2*. Son évolution n'est guère prévisible avec des taux de récidives de 9 % et un potentiel métastatique dans environ 10 % des cas [31].

Le *fibrosarcome épithélioïde sclérosant* est une autre variante très rare de fibrosarcome, partageant les mêmes anomalies génétiques que le sarcome fibromyxoïde de bas grade. Il survient chez l'adulte jeune au niveau des tissus mous des membres, du tronc et du cuir chevelu. Les récidives sont fréquentes, plus de 50 % des cas, et le risque métastatique estimé entre 40 % et près de 90 % des cas.

### Myxofibrosarcome [2, 32]

Il s'agit de l'un des sarcomes les plus fréquents de l'adulte de 40 à 80 ans, autrefois appelé histiocytome fibreux malin myxoïde.

#### Aspects cliniques

Il se présente sous la forme d'une tumeur plus souvent superficielle que profonde (sous-aponévrotique) siégeant aux membres dont la taille moyenne est de 6 cm.

#### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La tumeur dermohypodermique est mal limitée, multinodulaire, constituée de zones myxoïdes et de zones plus cellulaires. Les cellules sont fusiformes ou stellaires avec des atypies et un pléomorphisme plus ou moins importants. Il existe assez souvent un infiltrat inflammatoire, une vascularisation abondante.

Les cellules expriment de façon variable l'actine musculaire lisse et le CD34, tandis que les marqueurs histiocytaires sont négatifs.

#### Évolution

Le risque de récidives est de plus de 50 % des cas et est indépendant du grade histologique. Le risque de métastases

(poumon, os ganglion) est en revanche corrélé au grade histologique, de 20 % à 35 % dans les tumeurs de grade élevé ou intermédiaire. Le taux global de survie est de 60 % à 70 %.

### Sarcomes pléomorphes indifférenciés [2, 32]

Ces sarcomes autrefois appelés histiocytome fibreux malins recouvrent un spectre de tumeurs d'origine myofibroblastique, de haut grade. L'hypothèse que l'histiocytome fibreux malin ne représente, dans la plupart des cas, qu'un état dédifférencié d'un autre sarcome (liposarcome, myxofibrosarcome, léiomyosarcome, chondrosarcome, tumeurs des gaines nerveuses périphériques, etc.) est confortée par des données récentes de génétique moléculaire (CGH, cDNA array). Il serait possible d'individualiser une ligne de différenciation dans environ 80 % des histiocytomes fibreux malins, avec, au premier chef, une différenciation en léiomyosarcome et, moins fréquemment, en liposarcome dédifférencié [1, 16, 17]. Il reste environ 20 % de tumeurs dites sarcomes pléomorphes, indifférenciés et encore inclassables. Ces tumeurs sont le plus souvent de haut grade et de mauvais pronostic. Elles se développent le plus souvent aux membres chez les adultes. Elles sont histologiquement caractérisées par une prolifération de cellules fusiformes ou polygonales agencées de façon storiforme, plus rarement groupées en faisceaux. Elles ont un cytoplasme abondant et sont associées, dans des proportions variables à une fibrose, à des remaniements myxoïdes et un à infiltrat inflammatoire. Elles expriment l'actine musculaire lisse et la desmine, mais sont négatives pour la caldesmone.

Le risque de récidive est supérieur à 30 % et le risque de métastase autour de 70 %. Plus de 40 % des patients meurent de leur sarcome.

## Tumeurs/pseudotumeurs myofibroblastiques inflammatoires

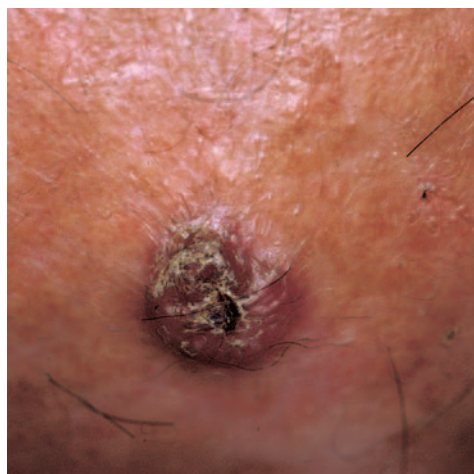
Ces lésions sont aujourd'hui considérées comme d'authentiques tumeurs d'évolution intermédiaire en raison d'une tendance à la récidive locale et d'exceptionnelles métastases. Elles sont observées au cours des deux premières décennies et siègent préférentiellement au poumon ou en rétropéritonéal, moins souvent aux tissus mous. Une altération de l'état général avec fièvre, perte de poids, une anémie avec hypergammaglobulinémie sont présents dans un tiers des cas. Trois types histologiques peuvent se voir et s'associer :

- aspect de fasciite, avec cellules stellaires ou fusiformes au sein d'un stroma richement vascularisé, myxoïde et inflammatoire plasmocytaire ;
- aspect fasciculé simulant un fibrosarcome ou un léiomyosarcome avec infiltrat inflammatoire ;
- aspect fibreux hyalinisé et calcifié, hypocellulaire.

Des cellules atypiques ressemblant à des cellules de Sternberg peuvent parsemer la prolifération. Les cellules expriment l'actine, parfois la desmine et surtout la protéine ALK. Cette tumeur est en effet caractérisée par une translocation aboutissant à la fusion du gène codant pour la kinase ALK et différents autres gènes. Il s'agit d'une tumeur multirécidivante (plus de 30 %) pouvant secondairement se transformer en sarcome de haut grade et devenir métastatique. Son association à l'infection Epstein-Barr virus (EBV) et *human herpes virus 8* (HHV8) est discutée [25].

## ■ Léiomyosarcomes

Les léiomyosarcomes représentent moins de 10 % des sarcomes des tissus mous [33-35]. Ils surviennent plus souvent chez l'homme que chez la femme et apparaissent entre la cinquième et septième décennie bien que l'on puisse en voir à tout âge, y compris chez l'enfant. Le rôle de certains facteurs déclenchants a été souligné, comme les traumatismes, la radiothérapie. Récemment, on a rapporté, mais uniquement dans des localisations profondes, le développement de léiomyosarcomes (LMS)



**Figure 6.** Léiomyosarcome. Tumeur superficielle ulcérée du cuir chevelu.



**Figure 7.** Léiomyosarcome de la face postérieure du bras. Récidive profonde trois ans après exérèse marginale d'une forme superficielle.

chez des patients transplantés, immunodéprimés avec mise en évidence du virus Epstein-Barr dans les tumeurs. Il existe deux grands types de LMS, les LMS superficiels, intradermiques développés à partir des muscles arrecteurs des poils ou de muscles spécialisés, dartos du scrotum ou des grandes lèvres, muscle du mamelon, et les LMS sous-cutanés, issus des parois vasculaires.

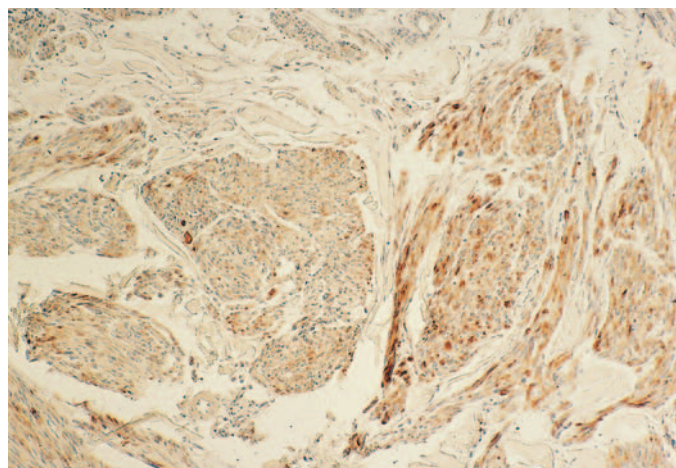
## Aspects cliniques

### Léiomyosarcome dermique

Le LMS dermique se présente comme un nodule généralement unique – bien qu'il existe des formes multifocales, mesurant rarement plus de 3 cm lors du diagnostic – érythémateux, parfois ulcéré ou ombiliqué, souvent douloureux (Fig. 6). Il siège préférentiellement aux membres, notamment à la face externe des jambes. Les localisations au visage, au cou et au tronc sont moins fréquentes.

### Léiomyosarcome hypodermique

Le LMS hypodermique se présente comme une masse hémisphérique recouverte d'une peau légèrement érythémateuse ou parfois rouge violacée dont la taille est variable de 1 à 15 cm. Il peut aussi être douloureux et siège essentiellement aux membres inférieurs (Fig. 7).



**Figure 8.** Léiomyosarcome. Prolifération fusocellulaire fasciculée exprimant la desmine (Desmine × 100).

## Aspects histologiques et immunohistochimiques

La nature musculaire lisse de la tumeur est le plus souvent identifiable dès l'examen histologique standard. Selon les cas, la prolifération siège dans le derme et/ou l'hypoderme avec une extension possible dans le fascia ou les muscles. Dans les formes dermiques pures, la tumeur est mal délimitée alors que les formes profondes sont mieux circonscrites et comportent une croissance nodulaire progressive. La prolifération est faite de faisceaux enchevêtrés avec des zones de différenciation variable. Il s'agit de cellules fusiformes ayant un noyau allongé à bouts carrés. Le degré des atypies nucléaires est variable d'une zone à l'autre. On trouve parfois des cellules multinucléées, anaplasiques et monstrueuses. Le degré des atypies, la présence de foyers de nécrose, le nombre des mitoses permettent d'apprécier le grade de malignité de la tumeur. Les formes dermiques très bien différenciées comportant peu d'atypies, peuvent être difficiles à différencier d'un léiomyome et ce n'est parfois qu'à l'occasion d'une récurrence que le diagnostic de LMS est porté.

L'étude immunohistochimique permet de confirmer la nature musculaire de la tumeur qui exprime l'actine, la desmine et la caldesmone (Fig. 8). La PS100, le CD34 peuvent être exprimés de façon focale et faible.

## Anomalies génétiques

La cytogénétique des LMS est complexe. Une étude récente par cDNA array a tenté d'établir une signature moléculaire associée au risque de métastase [36]. L'activation constitutive de *mTOR* semble particulièrement fréquente dans les LMS et les inhibiteurs de *mTOR* (rapamycine et dérivés) sont en cours d'expérimentation clinique.

## Évolution et traitement

Le traitement, indiscutablement chirurgical, est le seul à permettre la guérison. L'exérèse doit être large et l'on recommande des marges de 3 à 5 cm emportant le tissu hypodermique et le fascia.

Le taux de récurrences locales est très largement dépendant de la qualité de l'exérèse. Elles surviennent dans les cinq années qui suivent le traitement initial, dans 42 % des LMS superficiels et 58 % des LMS profonds. Le risque de métastases est corrélé au grade histologique, à la taille de la tumeur (de plus de 5 cm) et à sa localisation (superficielle dermique ou profonde) [37, 38]. Aucune étude ne permet de dire l'intérêt de la radiothérapie en tant que traitement adjuvant.



## ■ Liposarcomes

Les liposarcomes (LS) sont parmi les plus fréquents des sarcomes de l'adulte, bien que rares au niveau de la peau. Ils surviennent dans 60 % des cas chez l'homme entre 40 et 60 ans.

### Aspects cliniques

La tumeur est souvent volumineuse (15 cm en moyenne) de consistance élastique, de croissance lente sur plusieurs mois ou années (Fig. 9). Elle peut devenir douloureuse lors de l'évolution.

Les deux localisations principales sont les extrémités notamment inférieures (41 %) surtout au niveau de la cuisse et du creux poplité, (exceptionnellement les extrémités distales) et la région rétropéritonéale (42 %). D'autres localisations sont plus rares : cordon spermatique, paroi thoracique, sein, voire région cervicoencéphalique.

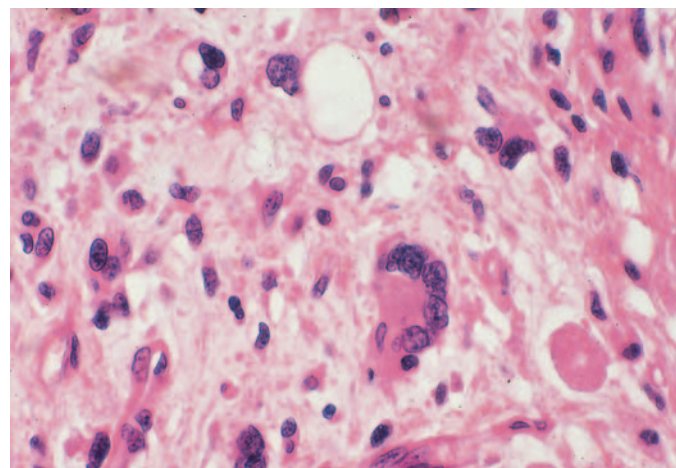
### Liposarcomes bien différenciés (liposarcomes lipome-like, lipomes atypiques) [39]

Cette forme, fréquente, compte pour 40-45 % de tous les liposarcomes. Le pronostic est essentiellement conditionné par le risque de récurrence locale, même si 15 % des formes dédifférenciées (surtout les formes rétropéritonéales) ont un potentiel métastatique. Ce sont des tumeurs de bas grade de malignité, parfois appelées « lipomes atypiques ». Elles ressemblent à des lipomes avec quelques cellules fusiformes et quelques lipoblastes. Le diagnostic de malignité, parfois difficile à affirmer sur l'aspect histologique, peut s'aider de la cytogénétique ou de l'immunohistochimie : un marquage nucléaire par un anticorps anti-MDM2 et/ou *CDK4* est un argument important en faveur du diagnostic de liposarcome [2]. Ces liposarcomes sont en effet caractérisés par un anneau surnuméraire ou par un chromosome géant dérivés du bras long du chromosome 12 [40]. Les anomalies génétiques aboutissent en règle à l'amplification du gène *MDM2* et *CDK4* ; le premier gène a pour cible p53 dont il accélère la dégradation, ce qui équivaut à une diminution de la fonction de ce gène suppresseur de tumeur et donc prédispose au cancer. Le gène *CDK4* a pour fonction de maintenir le gène suppresseur de tumeur Rb dans sa forme phosphorylée, ce qui le rend incapable de freiner la progression du cycle cellulaire.

L'explosion des connaissances sur les mécanismes à l'origine de ces sarcomes offre non seulement des outils diagnostiques, mais permet aussi le développement de cibles thérapeutiques. Ainsi, des composés synthétiques (des analogues de cisimidazolines) appelés nutlins (*nutley inhibitors*), bloquent l'interaction *MDM2*-p53 et induisent l'apoptose de lignées cellulaires in vitro. Des inhibiteurs synthétiques de *CDK4* comme le flavopiridol sont également en cours d'expérimentation clinique [41]. Les *peroxisome proliferator activated receptor*



**Figure 9.** Liposarcome. Nodule bien délimité de l'abdomen.



**Figure 10.** Liposarcome pléomorphe. Volumineux lipoblastes vacuolaires (HES × 400).

*gamma* (PPAR $\gamma$ ) sont des récepteurs nucléaires induisant une différenciation de la lignée adipocytaire. Les thiazolidinediones, développées dans le traitement du diabète, agissent comme des ligands agonistes de ces récepteurs et sont capables d'induire la différenciation terminale des cellules de liposarcomes en culture. Des expériences très préliminaires montrent d'ailleurs que l'état s'améliore chez certains patients [42, 43].

### Liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes

Ils représentent plus d'un tiers des liposarcomes et 10 % de l'ensemble des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Ces sarcomes ont une tendance à la récurrence locale et, dans un tiers des cas, métastasent à distance. Ces métastases à distance sont souvent précédées de récurrences dans les tissus mous, à distance du site initial [2].

La tumeur réalise des lobules bien limités, avec parfois des nodules satellites à distance. Ils sont parfois difficiles à distinguer de zones de dégénérescence myxoïde du tissu adipeux, d'un myxome intramusculaire ou d'un sarcome fibromyxoïde. Certains liposarcomes myxoïdes s'accompagnent de nappes de cellules rondes, et sont de moins bon pronostic. Cette composition doit être recherchée dans tout sarcome myxoïde. La tendance actuelle est de regrouper, au sein d'un spectre probablement continu, liposarcomes myxoïdes et liposarcomes à cellules rondes, ces dernières représentant une forme dédifférenciée [2].

Les liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes sont caractérisés par une translocation réciproque t(12;16)(q13;p11). La translocation aboutit à la fusion du gène *CHOP* avec la portion N terminale du gène *TLS*. *CHOP* est un facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose, en réponse au stress cellulaire. *TLS* (ou *FUS*) est une protéine liant l'ADN et l'acide ribonucléique (ARN) et pourrait conditionner la spécificité des gènes cibles de *CHOP* dans ces types de sarcomes. Les données disponibles chez l'homme et dans des modèles animaux conduisent à l'hypothèse que c'est l'anomalie génétique elle-même qui va déterminer le programme de différenciation du clone cellulaire porteur de l'anomalie et non l'inverse [44, 45].

### Liposarcomes pléomorphes [2]

Ils ne représentent que 5 % des liposarcomes. Ils comportent, outre des éléments fusiformes ou arrondis, des cellules volumineuses, plurinucléées, à noyaux bourgeonnants (Fig. 10). Leur pronostic est fonction de leur grade. Les anomalies cytogénétiques sont complexes.

## ■ Tumeurs à différenciation indéterminée

### Sarcomes synoviaux (SS)

Ce sont des tumeurs fréquentes (5 % à 8 % des sarcomes des tissus mous), survenant chez l'adolescent et l'adulte jeune (15 à 40 ans) avec une prédominance masculine, non exceptionnelles en localisation cutanée. Quelques cas sont rapportés chez l'enfant. Leur histogénèse et leur étiologie restent obscures. Contrairement à ce que son appellation sous-entend, ils ne sont pas issus de la synoviale articulaire.

#### Aspects cliniques [2, 15]

Il s'agit de tumeurs des extrémités (85 % à 95 % des cas), surtout inférieures (60 %) notamment dans la région du genou, voire la cheville ou le pied (Fig. 11). Au niveau du membre supérieur (23 %) la tumeur siège le plus souvent à l'épaule parfois sur l'avant-bras ou le poignet plus rarement aux orteils ou aux doigts ; les localisations tête et cou et tronc ne représentent que 5 % à 15 % des cas. La tumeur siège au contact des tendons ou des capsules articulaires, mesurant de 3 à 10 cm. Elle se présente sous forme d'une masse volontiers douloureuse, de croissance lente longtemps insidieuse, existant en moyenne depuis 2 à 4 ans lors du diagnostic. Elle est le plus souvent intimement liée aux gaines tendinoaponévrotiques. L'examen radiologique peut, dans 15 % à 20 % des cas, évoquer le diagnostic devant la présence de petites opacités punctiformes (calcifications).

#### Aspects histologiques et immunohistochimiques

On peut observer deux types cellulaires :

- des cellules fusiformes en nappes avec des zones myxoides et des calcifications ;
- des cellules d'aspect épithélial en cordons centrés par des cavités glanduliformes.

Selon l'association de ces deux types, on distingue les SS biphasiques, monophasiques d'aspect fibrosarcomateux (à cellules fusiformes uniquement), monophasiques d'aspect « épithélial » (très rares). Les cellules, quel qu'en soit leur type, expriment la vimentine et les cytokératines CK7 et CK19. Les cellules d'aspect épithélial expriment en outre l'*epithelial membrane antigen* (EMA) et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Le CD99 est exprimé dans 60-70 % des cas. Les cellules expriment en règle Bcl2 et sont négatives pour CD34 [46]. Ces sarcomes sont considérés comme de haut grade de malignité.

#### Anomalies génétiques

On trouve en règle une translocation t(X;18)(p11.2;q11.2) caractéristique conduisant essentiellement à deux protéines de



**Figure 11.** Sarcome synovial. Nodule d'un orteil.



**Figure 12.** Sarcome épithélioïde. Nodule palmaire chez un adulte jeune.

fusion, SYT-SSX1 et SYT-SSX2. Le variant SYT/SSX1 pourrait être de plus mauvais pronostic. Les deux protéines sont nucléaires. SYT est un activateur et SSX un répresseur transcriptionnel. Les fonctions de SYT, SSX et de la protéine de fusion demeurent encore largement méconnues. La recherche par FISH ou RT-PCR des transcrits de fusion peut être utile au diagnostic. Certaines analyses transcriptionnelles montrent la surexpression de gènes de la famille des récepteurs de l'*endothelial growth factor* (EGF), des *fibroblast growth factor* (FGF) et l'activation de la cascade signalétique Wnt, suggérant de nouvelles cibles thérapeutiques [47-50].

#### Aspects évolutifs

Quel que soit le type ou le grade histologique, les SS sont de mauvais pronostic. Les récidives surviennent dans 80 % des cas après chirurgie limitée, et 30 % après chirurgie large et radiothérapie. Les métastases, souvent tardives, surviennent dans la moitié des cas : elles sont surtout pulmonaires (94 % des cas), plus rarement osseuses et ganglionnaires (10 % à 21 %). Si les survies à 5 ans vont, selon les études, de 36 % à 76 %, les survies à 10 ans ne sont que de 20 % à 63 % [51].

### Sarcomes épithélioïdes

#### Sarcomes épithélioïdes distaux (les plus fréquents) [1, 2]

Ils représentent environ 1,4 % des sarcomes des tissus mous et prédominent chez l'adulte jeune au niveau des extrémités distales des membres supérieures.

#### Aspects cliniques

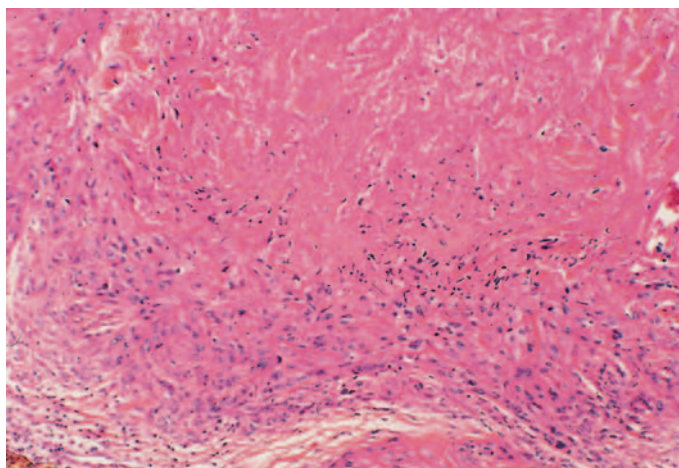
Dans les formes superficielles, il s'agit d'un nodule ou d'une plaque ferme unique ou multiple, mobiles par rapport aux plans profonds, de croissance lente (quelques mois à 6 ans) (Fig. 12) qui peuvent s'ulcérer. Les lésions plus profondes sont souvent solidaires des tendons ou des aponévroses.

Le diagnostic différentiel est essentiellement celui d'une maladie de Dupuytren.

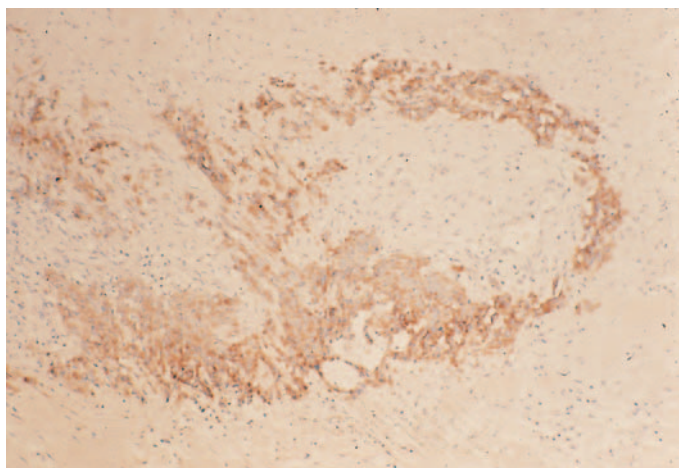
#### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La tumeur est faite de nodules souvent creusés de plages de nécrose, entourées de cellules arrondies d'aspect pseudoépithélial (Fig. 13), l'ensemble pouvant réaliser des aspects de granulomes épithélioïdes et tuberculoïdes ; les formes de début sont parfois trompeuses avec un aspect de fibromatose. Sur le plan immunohistochimique, les cellules expriment des marqueurs à la fois conjonctifs (vimentine, parfois CD34, antichymotrypsine, actine, etc.) et épithéliaux (cytokératines, EMA, etc.) (Fig. 14). Sur le plan histologique, le diagnostic différentiel peut se poser





**Figure 13.** Sarcome épithélioïde. Cellules tumorales agencées en palissade autour d'une plage de nécrose (HES × 100).



**Figure 14.** Sarcome épithélioïde. Expression des cytokératines par les cellules tumorales (AE1-AE3 × 100).

avec des lésions granulomateuses nécrosantes (nodule rhumatoïde, granulome annulaire, granulome béryllique, etc.), avec une maladie de Dupuytren, certains carcinomes peu différenciés, un sarcome à cellules claires et des formes épithélioïdes d'autres sarcomes (léiomyosarcome, sarcome neurogénique, sarcome synovial).

#### Aspects évolutifs

Il s'agit d'un sarcome agressif récidivant dans 34 % à 77 % des cas sous forme de nodules multiples (au nombre de 1 à 10), étagés le long des axes tendinoaponévrotiques. Les métastases surviennent dans près de 40 % des cas. Il s'agit de métastases ganglionnaires locorégionales, pulmonaires, cutanées (cuir chevelu) et hépatiques. La survie globale va de 50 % à 80 % entre 5 et 10 ans.

#### Sarcomes épithélioïdes proximaux

Cette variante, plus rare, affecte des patients plus âgés. Elle est caractérisée par une topographie axiale ou proximale, une localisation profonde et un pronostic plus sombre.

## ■ Sarcomes vasculaires

Les angiosarcomes désignent des tumeurs vasculaires malignes développées à partir des cellules endothéliales. Le terme d'hémangioendothéliome est actuellement appliqué à des tumeurs vasculaires de malignité intermédiaire ou incertaine, comme c'est le cas de l'hémangioendothéliome épithélioïde.



**Figure 15.** Angiosarcome. Infiltration tumorale massive de toute la face.

## Angiosarcomes [1, 2]

### Incidence et facteurs étiologiques

Les angiosarcomes (AS) représentent environ 1 % de tous les sarcomes et leur siège de prédilection est la peau. Le lymphœdème chronique est le facteur prédisposant le plus fréquent. Il est à l'origine d'une variété clinique d'AS décrite par Stewart et Treves en 1948. Le second facteur étiologique est la radiothérapie. Les autres circonstances d'apparition d'un AS sont plus anecdotiques : fistules artérioveineuses, sites d'implantation de matériel étranger. De même, la transformation maligne d'une lésion bénigne préexistante est exceptionnelle.

### Angiosarcomes non associés au lymphœdème

Ce sont les AS les plus fréquents. Ils apparaissent chez les personnes âgées de plus de 60 ans, un peu plus souvent chez l'homme que chez la femme (sex-ratio : 3/2), au niveau de la tête et du cou et plus précisément sur le cuir chevelu et le front.

#### Aspects cliniques

Le début est le plus souvent insidieux avec apparition d'une lésion faussement anodine à type de tache maculeuse, bleutée, ecchymotique dont les limites floues s'infiltrant progressivement. Il peut s'agir aussi d'un œdème plus ou moins inflammatoire. Très rapidement, l'aspect devient franchement tumoral avec formation de plaques et de nodules violacés, hémorragiques, qui peuvent s'ulcérer et qui se multiplient. Le caractère multifocal est une des particularités de cette tumeur dont le degré d'extension est très difficile à apprécier, débordant les limites cliniquement visibles. En quelques mois, la tumeur peut envahir l'ensemble du cuir chevelu, du visage et s'étendre à la partie supérieure du tronc (Fig. 15).

#### Aspects histologiques, immunohistochimiques

La prolifération vasculaire se développe dans toute l'épaisseur du derme et envahit progressivement l'hypoderme et parfois le fascia. La plupart des AS comportent des zones de différenciation variable. Les zones les mieux différenciées forment des structures vasculaires de taille et de forme irrégulières, disséquant les fibres de collagène et les cellules adipeuses. Ces vaisseaux communiquent entre eux en formant un réseau anastomotique complexe. Ils sont tapissés de cellules endothéliales irrégulièrement disposées, parfois empilées avec formation de papilles flottant dans les lumières vasculaires. Les cellules sont de grande taille avec des noyaux hyperchromatiques. Dans les zones indifférenciées, de haut grade de malignité, la prolifération est plus compacte, faite de cellules pléomorphes comportant un index mitotique élevé. La mise en évidence d'un réseau de réticuline peut aider au diagnostic.

Surtout, la confirmation du diagnostic est apportée par les études immunohistochimiques utilisant un panel d'anticorps



ayant pour buts d'éliminer une autre tumeur, si l'échantillon biopsique a porté sur une zone différenciée, et de mettre en évidence la nature vasculaire de la prolifération. Le CD31 (molécule d'adhésion plaquette-cellule endothéliale) est un marqueur vasculaire plus utile, plus spécifique et plus sensible que l'antigène lié au facteur VIII, la lectine Ulex Européus et le CD34. L'expression du Fli-1 est utilisée, aujourd'hui, dans le diagnostic des tumeurs vasculaires [52]. Enfin, la disponibilité récente d'anticorps reconnaissant la podoplanine, le récepteur de type 3 au VEGF et LYVE-1, assez spécifiques de l'endothélium lymphatique chez l'adulte, montre que ces angiosarcomes coexpriment des marqueurs de l'endothélium lymphatique et vasculaire, ce qui pourrait traduire une origine mixte ou la réexpression aberrante, par des cellules transformées, de certains antigènes de différenciation [53, 54].

### Anomalies génétiques

Elles sont complexes, conduisant fréquemment à des altérations de p53 et de son inhibiteur MDM2 [55].

### Diagnostic différentiel

Aucun autre diagnostic clinique ne se pose que celui d'AS devant l'installation récente chez une personne âgée d'une tache angiomateuse ou ecchymotique du visage et du cuir chevelu en l'absence de traumatisme.

Le diagnostic histologique peut être au début difficile dans les formes bien différenciées avec un hémangiome ou un lymphangiome ou une maladie de Kaposi. L'hyperplasie angiolymphoïde, que l'on peut discuter cliniquement, se distingue par son organisation architecturale et par l'infiltrat d'accompagnement. L'angiomatose bacillaire, le granulome pyogénique récidivant sont facilement reconnus par le terrain sur lequel ils surviennent. Dans les formes indifférenciées, les études immunohistochimiques permettent d'éliminer, en général, un carcinome et les autres sarcomes.

### Évolution et traitement

Le pronostic est sombre. Cela est lié au fréquent retard de consultation pour des lésions en apparence bénignes chez des patients âgés, au caractère multifocal de la tumeur et à l'inefficacité des traitements. La plupart des séries rapportent des taux de survie à 5 ans de 12 % à 25 % avec une survie moyenne de 15 à 20 mois. Le facteur pronostique déterminant est la taille de la tumeur au moment du diagnostic, la frontière se situant à 5 cm. Les autres facteurs comme le sexe, le siège et le grade histologique ne sont pas corrélés au pronostic. Le décès survient par extension locale et métastases. Récidives et métastases apparaissent dans les 2 ans qui suivent le diagnostic. Les métastases ganglionnaires surviennent dans 20 % à 30 % des cas, ce qui est beaucoup plus fréquent que dans les autres sarcomes. Elles peuvent aussi se développer dans le poumon, le foie et la rate. Le traitement fait appel à la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, chaque méthode utilisée seule n'étant pas satisfaisante.

### Angiosarcome sur lymphœdème ou angiosarcome de Stewart et Treves

Près de 90 % d'entre eux apparaissent sur le membre supérieur dans les suites d'une mastectomie associée à un curage ganglionnaire axillaire pour cancer du sein. Plus rarement, l'AS se développe sur la paroi abdominale après curage inguinal pour carcinome des régions génitale ou pelvienne ou sur lymphœdème d'un membre d'origine congénitale, traumatique, filarienne ou idiopathique. Le délai d'apparition du sarcome est variable, en moyenne 10 ans après le traitement et souvent plus long encore sur les lymphœdèmes congénitaux ou idiopathiques. Les mécanismes pathogéniques sont mal compris. L'obstruction lymphatique, une dysrégulation immunitaire locale, la radiothérapie souvent associée au traitement du carcinome initial sont les facteurs invoqués.

### Aspects cliniques

Comme pour les AS de la tête et du cou, le début est insidieux, marqué par l'apparition d'une ou de plusieurs lésions



**Figure 16.** Hémangioendothéliome épithélioïde. Nodule angiomateux de la cuisse.

bleuâtres infiltrées sur une peau profondément remaniée par le lymphœdème. Ces lésions deviennent peu à peu nodulaires et confluent en larges plaques violacées s'infiltrant et s'ulcérant. Le degré d'extension peut être considérable avec atteinte de tout le membre et diffusion à la paroi thoracique.

### Aspects histologiques

Ils ne sont guère différents des autres AS.

### Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec les lésions vasculaires atypiques qui peuvent se développer sur la paroi thoracique après radiothérapie [56]. Il se pose aussi avec la maladie de Kaposi, notamment lorsque l'angiosarcome siège aux membres inférieurs, voire au dos.

### Évolution et traitement

L'absence de standards thérapeutiques empêche une analyse précise des résultats. Le taux de survie est inférieur à 3 ans dans la plupart des séries. Le caractère multifocal du sarcome ne permet le plus souvent qu'une chirurgie palliative. Les métastases pleuropulmonaires sont fréquentes et responsables de la plupart des décès.

### Angiosarcomes postradiothérapie

Leurs aspects cliniques et histologiques sont comparables aux autres AS et il s'agit de sarcomes de haut grade de malignité, de très mauvais pronostic. Ils apparaissent sur le site d'une radiothérapie, 3 à 5 ans après la fin du traitement ou plus tardivement et ne sont pas associés à un lymphœdème [2].

### Hémangioendothéliome épithélioïde

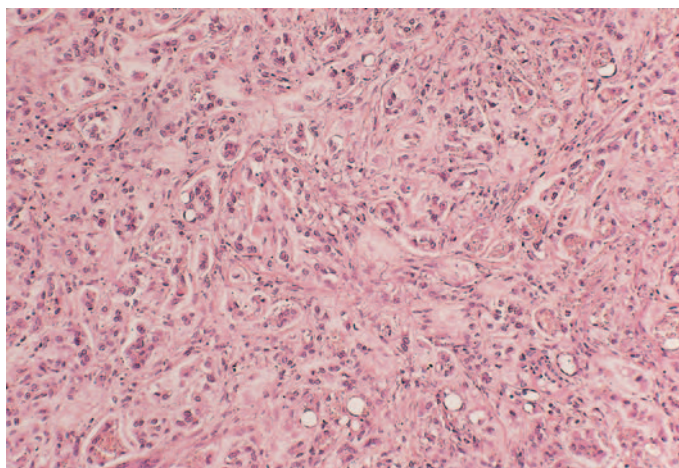
L'hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) est une tumeur vasculaire de malignité incertaine ou intermédiaire. La peau et le tissu sous-cutané sont un des sites privilégiés, bien que les localisations hépatique, pulmonaire ou osseuse soient plus fréquentes. Il survient chez les adultes jeunes, un peu plus souvent chez la femme [57].

### Aspects cliniques

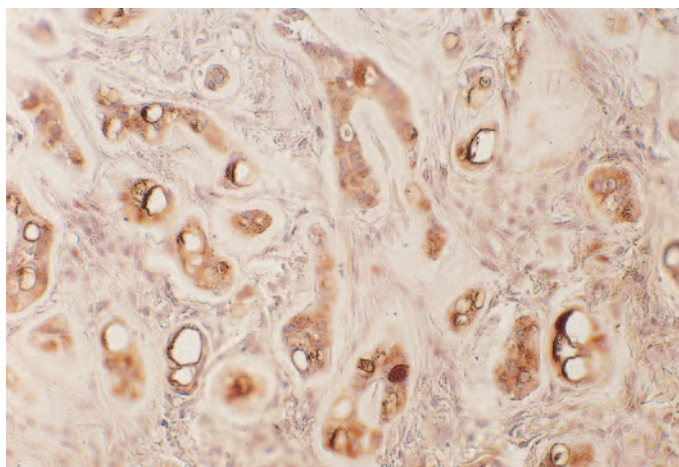
La présentation clinique des HEE est variable. Il peut s'agir d'une tumeur unique nodulaire, érythémateuse, parfois douloureuse, de croissance lente et de siège ubiquitaire (Fig. 16). Les tumeurs sous-cutanées n'ont guère de particularités cliniques et sont plus volontiers localisées aux extrémités des membres. Les lésions peuvent aussi être multiples. Ce sont alors un à quelques dizaines de papulonodules disséminés mesurant quelques mm de diamètre, de couleur rose ou rouge à surface lisse ou kératosique.

### Aspects histologiques et immunohistochimiques

La prolifération tumorale se développe dans le derme ou le tissu sous-cutané. Elle est caractérisée par la présence de cellules



**Figure 17.** Hémangioendothéliome épithélioïde. Cordons de cellules tumorales avec vacuoles intracytoplasmiques sans différenciation vasculaire nette (HES × 100).



**Figure 18.** Hémangioendothéliome épithélioïde. Expression de l'antigène lié au facteur VIII par les cellules tumorales (FVIII × 200).

endothéliales isolées ou groupées en cordons ou pseudotubes (Fig. 17). Elles sont dites épithélioïdes, polygonales ou ovoïdes, possédant un cytoplasme abondant et clair et des vacuoles intracytoplasmiques qui peuvent contenir des globules rouges, ce qui témoigne d'une différenciation vasculaire incomplète. Le degré des atypies nucléaires, de même que l'index mitotique sont variables. Le stroma est souvent myxoïde, typiquement dépourvu d'infiltrat inflammatoire et en particulier de polynucléaires éosinophiles. Dans le tissu sous-cutané, la tumeur naît de la paroi d'une veine de gros ou moyen calibre.

L'étude immunohistochimique confirme la nature vasculaire de la tumeur qui exprime le facteur VIII, le CD31 et parfois le CD34, tandis que les marqueurs épithéliaux sont en principe négatifs (Fig. 18).

### Anomalies génétiques

Une translocation t(1;3)(p36.3;q25) a été rapportée sur un nombre limité de cas [58].

### Diagnostic différentiel

Cliniquement, selon la topographie et le nombre des lésions observées, on peut évoquer une maladie de Kaposi, une hyperplasie angiolymphoïde, des granulomes pyogéniques ou une angiomatose bacillaire.

Histologiquement, la métastase cutanée d'un carcinome est facilement éliminée par l'immunohistochimie. Plus difficilement, on écarte un angiosarcome dont il existe une variété épithélioïde. La distinction entre l'HEE et les autres proliférations vasculaires épithélioïdes peut être difficile à la fois cliniquement et histologiquement.

### Évolution et traitement

Une des particularités de l'HEE est son caractère plurifocal et l'on s'interroge toujours pour savoir, dans le cas de localisations multiples et notamment cutanéoviscérales, s'il s'agit d'une maladie métastatique ou d'une tumeur multifocale d'emblée. Le bilan d'extension dirigé vers la recherche d'une atteinte pulmonaire (scanner thoracique), hépatique (échographie et/ou scanner abdominal) et osseuse (radiographies du squelette) permet parfois de constater, dès le moment du diagnostic, l'existence d'une maladie disséminée. Le comportement évolutif des HEE est difficile à évaluer. Le pronostic semble dépendre du site initial de développement de la tumeur. Ainsi, le taux de mortalité est estimé à 13 % pour les HEE des tissus mous, à 35 % pour les HEE hépatiques et 65 % pour les HEE pulmonaires. En outre, il semble que les atteintes multifocales d'emblée ont une évolution un peu plus bénigne. Les critères histologiques habituellement considérés comme de mauvais pronostic ne semblent pas applicables à l'HEE.

Les choix thérapeutiques sont limités. Lorsque la tumeur est unique, l'exérèse chirurgicale simple est indiquée. Le traitement des formes disséminées n'est pas codifié.

## ■ Sarcome à cellules claires ou mélanome des tissus mous

Ce sarcome très rare est actuellement considéré comme un mélanome des parties molles.

### Aspects cliniques

Il s'agit d'une tumeur de l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Souvent étroitement liée à des structures tendinoaponévrotiques, la tumeur siège le plus souvent sur les membres (40 % des cas surviennent sur la cheville ou le pied). Le plus souvent, il s'agit d'une masse de croissance lente peu ou pas douloureuse apparue en moyenne 3 ans auparavant (avec des extrêmes allant de 1 mois à 30 ans). La tumeur mesure en moyenne 4 cm (de 1 à 20 cm) au moment du diagnostic [1, 2].

### Aspects histologiques et immunohistochimiques

Il s'agit d'une prolifération monomorphe faite de grandes cellules fusiformes au cytoplasme clair ou faiblement éosinophile, agencées en lobules ou en faisceaux. Il existe, dans deux tiers des cas, des cellules plurinucléées. Dans 72 % des cas, on retrouve de la mélanine intracytoplasmique. En outre, les cellules tumorales expriment dans 90 % des cas la PS100 et l'HMB45, dans 50 % des cas la Mélan A ; l'origine mélanocytaire est en outre confirmée par la mise en évidence de mélanosomes en microscopie électronique.

### Anomalies génétiques

Il existe une translocation spécifique, t(12;22)(q13;q12) aboutissant à la fusion de *EWS* et *ATF1*. La région *EWS* a deux domaines fonctionnels, l'un, N-terminal, a des homologies avec l'ARN polymérase II, l'autre a un domaine de liaison à l'ARN. La fusion caractéristique du sarcome à cellules claires recombine la région 5' de *EWS* et la région 3' de *ATF1*. Le résultat place le domaine carboxyterminal de *ATF1* sous la régulation constitutive du domaine d'activation de *EWS*. *ATF1* est un facteur de transcription. Sa région carboxyterminale contient un domaine liant l'ADN de type leucine zipper et un domaine de dimérisa-



tion. Le profil d'expression génique (marqueurs de différenciation mélanocytaire tels que MITF, SOX10, ERBB3, and FGFR1) du sarcome à cellules claires l'apparente aux mélanomes [59].

## Aspects évolutifs

Le taux de récurrences locales est élevé (47 %) avec des récurrences volontiers multiples et un délai moyen d'apparition de 4,6 ans. Elles ne semblent pas avoir d'incidence sur la survie. Les métastases sont fréquentes (67 %), se développant en moyenne en 3,2 ans, mais parfois très tardives (31 ans). Elles sont avant tout ganglionnaires et pulmonaires puis osseuses, cutanées et hépatiques. Leur survenue semble liée au volume initial de la tumeur. Le pronostic est défavorable, la survie à 5 ans et 10 ans étant de 43 % et 18 % [2].

## ■ Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques ou sarcomes neurogéniques

Ces tumeurs sont issues de la cellule de Schwann et représentent 5 % à 10 % des sarcomes des parties molles, principalement chez l'adulte entre 20 et 50 ans. Elles surviennent dans la moitié des cas dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de von Recklinghausen, dont elles compliquent l'évolution dans 8 % à 13 % des cas [60].

## Aspects cliniques

La tumeur se manifeste avant tout soit par l'apparition d'une masse de novo soit par une augmentation de volume d'un neurofibrome préexistant. Il peut s'y associer des douleurs, notamment quand la tumeur naît d'un gros tronc nerveux. Contrairement aux tumeurs bénignes, cette douleur est spontanée, survenant sans facteurs déclenchants. Les déficits neurologiques sensitivomoteurs sont de signes d'appel fréquents, faisant craindre d'emblée la malignité [60].

## Aspects histologiques et immunohistochimiques

Ils se caractérisent par un très grand polymorphisme d'une tumeur à l'autre ou au sein d'une même tumeur. Peuvent s'observer des zones lâches myxoïdes ou à type de neurofibrome, des zones plus denses avec des ébauches d'agencement palissadique, de corpuscules de Meissner, des zones « léiomyosarcomateuses », des plages de cellules pseudoépithéliales, des zones de nécrose ; les atypies sont variables, parfois très marquées.

Dans 50 % à 90 % des cas, il existe une expression de la PS100, en règle limitée à quelques amas de cellules tumorales. Dans 50 % des cas, on observe une expression du CD57.

## Anomalies génétiques

Elles sont complexes [61]. On observe une perte fréquente de fonction du gène suppresseur de tumeur NF1 (formes associées ou non à la NF1), de fréquentes mutations des gènes codant pour p53 et InK4a avec signalisation aberrante de la voie Notch dans les formes non associées à la NF1. L'expression précoce par les cellules tumorales de l'EGFR offre une cible thérapeutique intéressante [62].

## Aspects évolutifs

Ce sont des sarcomes de haut grade de malignité. La taille (supérieure à 5 cm), l'âge et la résectabilité sont les meilleurs facteurs pronostiques. Les récurrences sont fréquentes, de même que la dissémination hémotogène (poumon) avec une survie globale à 5 ans de 35 % à 40 % [60].

## ■ Conclusion

Les sarcomes à expression cutanée sont des tumeurs rares, de diagnostic difficile. Ce diagnostic repose essentiellement sur l'expertise d'un pathologiste spécialisé dans l'étude de ces tumeurs. Aujourd'hui, les études génétiques réalisables sur fragment fixés ou congelés sont une aide précieuse au diagnostic. L'examen histologique nécessite une biopsie de taille suffisante, à répéter au moindre doute en privilégiant une biopsie chirurgicale et une fixation en formol. Il permet de porter le diagnostic de sarcome, en précise le type histogénétique et surtout établit un grade histopronostique qui permet d'évaluer le risque de métastase et de décès. Le bilan d'extension locale est réalisé par scanner ou IRM selon la taille et le siège de la tumeur. Un bilan d'extension pulmonaire est systématique. Les stratégies thérapeutiques dépendent de nombreux facteurs : siège profond ou superficiel, certains types histogénétiques, grade histologique. La prise en charge initiale adéquate de ces tumeurs, notamment sur le plan chirurgical, est un facteur important du pronostic et elle ne peut être effectuée de manière satisfaisante que par des équipes pluridisciplinaires intégrant dermatologues, chirurgiens, anatomopathologistes, radiothérapeutes et chimiothérapeutes.



## ■ Références

- [1] Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;**48**: 3-12.
- [2] Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
- [3] Nielsen TO. Microarray analysis of sarcomas. *Adv Anat Pathol* 2006; **13**:166-73.
- [4] Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale. [www.gsf-geto.org/](http://www.gsf-geto.org/) ou [www.fncclcc.fr/sor.htm](http://www.fncclcc.fr/sor.htm).
- [5] Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;**353**:701-11.
- [6] Lin PP, Guzel VB, Pisters PW, Zagars GK, Weber KL, Feig BW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer* 2002;**95**:852-61.
- [7] Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, Shiu MH, Gaynor J, Hajdu SI. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991;**214**:328-36.
- [8] Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1269-75.
- [9] Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;**13**:1537-45.
- [10] Fata F, O'Reilly E, Ilson D, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;**86**:2034-7.
- [11] Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; **23**:576-84.
- [12] Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, Leyvraz S, Cherix S, Piperno-Neumann S, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006;**119**:706-11.
- [13] Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2000;**231**: 655-63.



- [14] Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004;**101**:2503-8.
- [15] Champeau F, Verola O, Vignon-Pennamen MD. Sarcomes cutanés et sous cutanés. *Ann Chir Plast Esthet* 1998;**43**:421-38.
- [16] Sirvent N, Maire G, Pedetour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;**37**:1-9.
- [17] Sjöblom T, Shimizu A, O'Brien KP, Pietras K, Dal Cin P, Buchdunger E, et al. Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res* 2001;**61**:5778-83.
- [18] Greco A, Roccatto E, Miranda C, Cleris L, Formelli F, Pierotti MA. Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFβ rearrangement. *Int J Cancer* 2001;**92**:354-60.
- [19] Greco A, Fusetti L, Villa R, Sozzi G, Minoletti F, Mauri P, et al. Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene COL1A1 and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene* 1998;**17**:1313-9.
- [20] Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7669-75.
- [21] Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, Norwood TH, Mirza S, Conrad EU, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002;**20**:3586-91.
- [22] Maki RG, Awan RA, Dixon RH, Jhanwar S, Antonescu CR. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002;**100**:623-6.
- [23] Labropoulos SV, Fletcher JA, Oliveira AM, Papadopoulos S, Razis ED. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs* 2005;**16**:461-6.
- [24] McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005;**23**:866-73.
- [25] Fisher C. Myofibroblastic malignancies. *Adv Anat Pathol* 2004;**11**:190-201.
- [26] Erdag G, Qureshi HS, Patterson JW, Wick MR. Solitary fibrous tumors of the skin: a clinicopathologic study of 10 cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2007;**34**:844-50.
- [27] Remstein ED, Arndt CA, Nascimento AG. Plexiform fibrohistiocytic tumor: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**:662-70.
- [28] Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, Fletcher CD. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:1228-38.
- [29] Lagacé R, Aurias A. L'histiocytome fibreux malin existe-t-il? *Ann Pathol* 2002;**22**:29-34.
- [30] Hallor KH, Mertens F, Jin Y, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Behrendtz M, et al. Fusion of the EWSR1 and ATF1 genes without expression of the MTF-M transcript in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;**44**:97-102.
- [31] Panagopoulos I, Storlazzi CT, Fletcher CD, Fletcher JA, Nascimento A, Domanski HA, et al. The chimeric FUS/CREB3l2 gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;**40**:218-28.
- [32] Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology* 2006;**48**:51-62.
- [33] Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:477-90.
- [34] Auroy S, Contesso G, Spatz A, Genin J, Margulis A, Lecesne A, et al. Léiomyosarcomes cutanés primitifs : 32 cas. *Ann Dermatol Vénereol* 1999;**126**:235-42.
- [35] Weiss SW. Smooth muscle tumors of soft tissue. *Adv Anat Pathol* 2002;**9**:351-9.
- [36] Lee YF, John M, Falconer A, Edwards S, Clark J, Flohr P, et al. A gene expression signature associated with metastatic outcome in human leiomyosarcomas. *Cancer Res* 2004;**64**:7201-4.
- [37] Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, Tamiya S, Kinukawa N, Masuda K, et al. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis. *Histopathology* 2002;**40**:353-9.
- [38] Svarvar C, Böhling T, Berlin O, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer* 2007;**109**:282-91.
- [39] Kindblom LG. Lipomatous tumors-how we have reached our present views, what controversies remain and why we still face diagnostic problems: a tribute to Dr Franz Enzinger. *Adv Anat Pathol* 2006;**13**:279-85.
- [40] Binh MB, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005;**29**:1340-7.
- [41] Senderowicz AM. Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy. *Oncogene* 2000;**19**:6600-6.
- [42] Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, Sarraf P, Naujoks R, Campbell N, et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:3951-6.
- [43] Debrock G, Vanhentenrijk V, Sciort R, Debiec-Rychter M, Oyen R, Van Oosterom A. A phase II trial with rosiglitazone in liposarcoma patients. *Br J Cancer* 2003;**89**:1409-12.
- [44] Panagopoulos I, Höglund M, Mertens F, Mandahl N, Mitelman F, Aman P. Fusion of the EWS and CHOP genes in myxoid liposarcoma. *Oncogene* 1996;**12**:489-94.
- [45] Oikawa K, Ishida T, Imamura T, Yoshida K, Takanashi M, Hattori H, et al. Generation of the novel monoclonal antibody against TLS/EWS-CHOP chimeric oncoproteins that is applicable to one of the most sensitive assays for myxoid and round cell liposarcomas. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:351-6.
- [46] Fisher C. Epithelioid sarcoma of Enzinger. *Adv Anat Pathol* 2006;**13**:114-21.
- [47] Nielsen TO, West RB, Linn SC, Alter O, Knowling MA, O'Connell JX, et al. Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 2002;**359**:1301-7.
- [48] Baird K, Davis S, Antonescu CR, Harper UL, Walker RL, Chen Y, et al. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res* 2005;**65**:9226-35.
- [49] Albritton KH, Randall RL. Prospects for targeted therapy of synovial sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;**27**:219-22.
- [50] Ishibe T, Nakayama T, Okamoto T, Aoyama T, Nishijo K, Shibata KR, et al. Disruption of fibroblast growth factor signal pathway inhibits the growth of synovial sarcomas: potential application of signal inhibitors to molecular target therapy. *Clin Cancer Res* 2005;**11**:2702-12.
- [51] Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, Blumberg D, Healey JH, Woodruff JM, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2087-94.
- [52] Folpe AL, Chand EM, Goldblum JR, Weiss SW. Expression of Fli-1, a nuclear transcription factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:1061-6.
- [53] Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999;**154**:385-94.
- [54] Xu H, Edwards JR, Espinosa O, Banerji S, Jackson DG, Athanasou NA. Expression of a lymphatic endothelial cell marker in benign and malignant vascular tumors. *Hum Pathol* 2004;**35**:857-61.
- [55] Komdeur R, Hoekstra HJ, Molenaar WM, Van Den Berg E, Zwart N, Pras E, et al. Clinicopathologic assessment of postradiation sarcomas: KIT as a potential treatment target. *Clin Cancer Res* 2003;**9**:2926-32.
- [56] Brenn T, Fletcher CD. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;**29**:983-96.
- [57] Mentzel T, Beham A, Calonje E, Katenkamp D, Fletcher CD. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues : clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;**21**:363-74.

- [58] Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, Johansson SL, Seemayer TA, Neff JR, et al. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:684-7.
- [59] Segal NH, Pavlidis P, Noble WS, Antonescu CR, Viale A, Wesley UV, et al. Classification of clear-cell sarcoma as a subtype of melanoma by genomic profiling. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1775-81.
- [60] Mrugala MM, Batchelor TT, Plotkin SR. Peripheral and cranial nerve sheath tumors. *Curr Opin Neurol* 2005;**18**:604-10.
- [61] Kobayashi C, Oda Y, Takahira T, Izumi T, Kawaguchi K, Yamamoto H, et al. Chromosomal aberrations and microsatellite instability of malignant peripheral nerve sheath tumors: a study of 10 tumors from nine patients. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;**165**:98-105.
- [62] Miller SJ, Rangwala F, Williams J, Ackerman P, Kong S, Jegga AG, et al. Large-scale molecular comparison of human schwann cells to malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines and tissues. *Cancer Res* 2006;**66**:2584-91.

M.-D. Vignon-Pennamen, Ancienne chef de clinique-assistant, praticienne attachée en dermatologie et anatomie pathologie (dominique.vignon-pennamen@wanadoo.fr).

Service de dermatologie (professeur P. Morel) et de pathologie (professeur A. Janin), Hôpital Saint-Louis AP-HP, U728 Inserm, Université Paris 7, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

O. Verola, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier en anatomie pathologie.

Service de pathologie (professeur A. Janin), Hôpital Saint-Louis AP-HP, U728 Inserm, Université Paris 7, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

C. Lebbe, Professeur des Universités, praticien hospitalier en dermatologie.

Service de dermatologie, AP-HP, Inserm U716, Hôpital Saint-Louis, IUH, Université Paris 7, 1, avenue Claude-Vellefaux, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vignon-Pennamen M.-D., Verola O., Lebbe C. Sarcomes cutanés. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-650-A-10, 2009.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Tumeurs cutanées bénignes des tissus mous

M.-C. Koeppel, L. Andrac-Meyer

*Les tumeurs cutanées bénignes des tissus mous constituent un groupe très hétérogène de tumeurs ayant comme point commun leur développement à partir des éléments propres du tissu conjonctif et de ses structures différenciées. Elles rappellent sur le plan histologique le tissu normal, ont un faible pouvoir d'envahissement local et récidivent peu ou pas après un traitement conservateur. L'examen histologique est un élément essentiel du diagnostic. Cependant, il reste parfois difficile, en particulier dans les multiples variantes anatomopathologiques dont la description va en s'accroissant au fil des années. Les études immunohistochimiques sont d'un apport essentiel tandis que les études génotypiques sont à réserver aux cas histologiques difficiles.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Dermatofibrome ; Fibrome ; Léiomyome ; Tumeurs vasculaires bénignes ; Schwannome ; Neurofibrome ; Tumeur à cellules granuleuses

## Plan

■ Introduction	1
■ Tumeurs fibreuses	2
Dermatofibromes (DF) (histiocytofibrome, fibrome en « pastille »)	2
Angiohistiocytome à cellules multinucléées	3
Molluscum pendulum	3
Angiofibrome (AF)	4
Papule fibreuse du nez	4
Fibrokératome digital acquis (FKA)	4
Élastofibrome (EF)	5
■ Tumeurs myofibroblastiques	6
Fasciite nodulaire (FN)	6
Dermatomyofibrome	6
Myofibrome de l'adulte	7
Myopécicytome	7
■ Tumeurs musculaires lisses	7
Léiomyomes	7
Angioléiomyome (AL)	8
Angiomyolipome	9
■ Tumeurs vasculaires	9
Botryomycome (granulome pyogénique ou hémangiome capillaire lobulé)	9
Hyperplasie endothéliale papillaire intravasculaire	10
Angiomes dits séniles	10
Angiome serpiginieux	11
Hémangiome acral artérioveineux	11
Hémangiome en cible hémisidérinique (ou « Hobnail hemangioma » des Anglo-Saxons)	11
Hémangiome microveinulaire (ou hémangiome microcapillaire)	12
Angiome acquis en « touffes » (ou « Acquired tufted angioma » des Anglo-Saxons ou angioblastome ou hémangiome capillaire progressif)	12
Lymphangioendothéliome bénin (lymphangioendothéliome acquis)	12
Tumeur glomique	13

■ Tumeurs nerveuses	14
Schwannomes	14
Neurofibromes (NF)	14
Périneurome	16
Myxome des gaines nerveuses (MGN)	16
Neuromes	16
Tumeur à cellules granuleuses d'Abrikossoff	17

## ■ Introduction

Les tumeurs cutanées bénignes des tissus mous se développent à partir des éléments du tissu conjonctif propre et des structures (nerfs, vaisseaux, muscles lisses) qui s'y trouvent. Embryologiquement, elles dérivent du mésoderme. Elles sont pour certaines très fréquentes, tantôt isolées, tantôt révélatrices de syndromes systémiques. Le diagnostic est suspecté par le clinicien mais celui-ci est totalement dépendant du pathologiste pour un diagnostic formel. Très souvent, l'histologie conventionnelle permet ce diagnostic mais dans des cas difficiles, le recours aux techniques immunohistochimiques et génotypiques est nécessaire.

Ne pouvant prétendre à une totale exhaustivité vu le nombre d'entités décrites (et ne cessant d'ailleurs pas de l'être), en particulier sur le plan histologique, les auteurs ont décidé de ne traiter que des tumeurs les plus fréquemment rencontrées par le dermatologue.

Les états prolifératifs intermédiaires entre processus bénins et malins, dits à malignité intermédiaire, ne seront pas abordés ici.

Les tumeurs du tissu adipeux, les angiomes et les angiodysplasies, les fibromatoses sont traitées dans d'autres traités de l'EMC.



## ■ Tumeurs fibreuses

### Dermatofibromes (DF) (histiocytofibrome, fibrome en « pastille »)

Il existe de nombreuses formes histologiques et clinicopathologiques de DF qui est la plus fréquente des tumeurs conjonctives bénignes. On décrit un large spectre de tumeurs allant sur le plan histologique du fibrome pur (composé de façon exclusive ou presque de fibroblastes et de faisceaux de collagène) à l'histiocytome pur (riche en cellules phagocytaires à l'aspect d'histiocytes) en passant par l'histiocytofibrome (HCF).

#### Clinique

Le DF apparaît à l'âge adulte avec une prédilection pour le sexe féminin. C'est une formation papuleuse ou papulonodulaire, intradermique, ferme, parfois rétractée, unique ou multiple, de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres. L'épiderme fait corps avec la tumeur. Il est responsable de la couleur de la lésion allant du rose au noir foncé, en passant par le rouge et le brun chamois qui sont les teintes les plus fréquentes (Fig. 1). Sa surface est lisse ou kératosique. Il est indolore mais peut devenir prurigineux ou douloureux. L'ulcération est exceptionnelle. La compression latérale de la tumeur entraîne une dépression centrale en forme de fossette, très caractéristique. Il existe des DF aplatis (fibrome en « pastille » de Civatte), voire déprimés, mais dans les deux cas, la palpation retrouve l'infiltration dermique.

La topographie du DF est ubiquitaire mais avec une prédilection pour les membres inférieurs.

Dans un petit nombre de cas, il existe une notion de traumatisme précessif (piqûre d'insecte, plaie superficielle, cicatrice vaccinale, microtraumatisme répété du rasage).

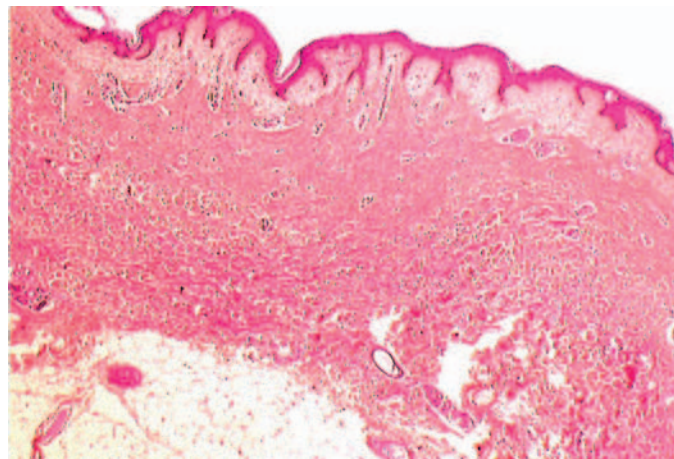
La régression spontanée est possible laissant place à une cicatrice hyperpigmentée, légèrement atrophique. Le traitement est chirurgical avec des récurrences rares (< 1 % des cas) qui sont le fait d'exérèses incomplètes.

#### Formes cliniques

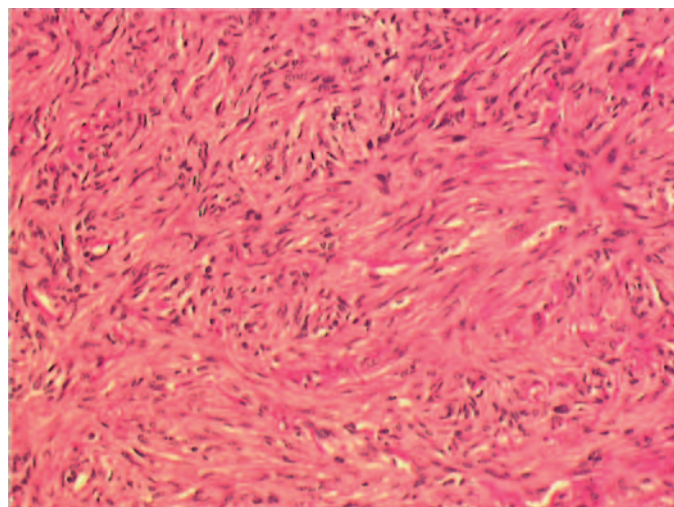
Les DF multiples disséminés peuvent survenir au cours de pathologies systémiques (lupus systémique en priorité) traitées par des immunosuppresseurs, de l'infection par le VIH.

Les DF multiples groupés (ou fibrome extensif en « nappe ») correspondent à de multiples lésions papulonodulaires érythématopigmentées, très fermes, faisant saillie sur un placard assez bien limité, infiltré, parfois linéaire. De petites lésions peuvent être satellites du placard. L'évolution très lentement progressive sur des années est marquée par la multiplication des nodules. Les lésions siègent surtout au niveau des membres inférieurs, dans la région lombaire et de la ceinture pelvienne.

Le DF avec phénomène de Meyerson est exceptionnel. Il se traduit par un halo érythématosquameux, asymptomatique, séparé de la lésion primitive par quelques millimètres de peau



**Figure 2.** Histiocytofibrome dermique, non encapsulé.



**Figure 3.** Détail d'un histiocytofibrome : cellules fusiformes à disposition storiforme. Riche vascularisation.

saine donnant un aspect en cocarde. Ce halo correspond en histologie à une image d'eczéma. L'exérèse du DF entraîne la disparition du halo.

Le DF avec carcinome basocellulaire : ce diagnostic doit être évoqué en cas de modification clinique du DF (apparition d'un nodule, prurit, modifications de la pigmentation bleutée ou noirâtre, ulcération, bordure perlée).

#### Histologie

Il s'agit d'une prolifération intradermique, non encapsulée, plus ou moins bien délimitée par rapport aux structures avoisinantes, séparée de façon inconstante de l'épiderme par une bande de collagène indemne (« *grenz zone* ») et n'atteignant que rarement l'hypoderme qui la délimite en deçà (Fig. 2). La tumeur est constituée en proportions variables de cellules fusiformes fibrocytaires et de cellules arrondies ou ovalaires histiocytaires, volontiers enchevêtrées entre elles selon une structure tourbillonnante (Fig. 3).

Dans les formes à prédominance fibreuse, les cellules fusiformes sont des fibrocytes. Les cellules sont entourées de fibres de collagène fines ou organisées en faisceaux épais. C'est en périphérie que la sclérose collagène est la plus marquée. Les cellules adoptent souvent mais de façon très focale une disposition storiforme.

Dans le type cellulaire (« histiocytome »), de nombreuses cellules revêtent l'aspect d'histiocytes. Les colorations spéciales révèlent des dépôts d'hemosidérine (coloration de Pels) ou de lipides. Les cellules plurinucléées sont de type cellules géantes à corps étrangers ou présentent un cytoplasme abondant riche en graisses leur donnant un aspect spumeux (cellules de Touton) (histiocytome xanthomisé).



**Figure 1.** Histiocytofibrome.

**Tableau 1.**

Formes histologiques de dermatofibrome.

**Formes avec particularités architecturales**

Histiocytome angiomatoïde  
 Histiocytome cutané palissadique  
 Dermatofibrome atrophique

**Formes avec particularités cellulaires ou stromales**

Histiocytome à cellules épithélioïdes  
 DF à différenciation myofibroblastique  
 DF à cellules granuleuses  
 DF à cellules claires  
 DF chéloïdien  
 Autres : pseudosarcomateuse, à cellules monstrueuses, sclérosante, hémiosidérinique, myxoïde, à cellules pseudo-ostéoclastiques avec ou sans ossification, avec infiltrat éosinophile

**Formes mixtes : association au sein d'une même lésion de plusieurs variantes histologiques**

Dans les deux types, il faut noter des dilatations vasculaires avec de petites hémorragies (dépôts d'hémossidérine), un infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire à la périphérie de la tumeur, des modifications de l'épiderme sus-jacent avec le plus souvent une hyperplasie, une acanthose et une hyperpigmentation de la couche basale.

De façon plus rare, au niveau de l'épiderme, sont retrouvés des aspects de kératose séborrhéique, d'hyperplasie pseudoépithéliomateuse, d'hyperplasie basaloïde simulant un carcinome basocellulaire superficiel.

De nombreuses variantes histologiques de DF existent [1]. Elles sont résumées dans le Tableau 1.

**Immunohistochimie et génétique**

Le recours à ces techniques n'est justifié que dans les cas de diagnostic histologique difficile avec le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFDF) et plus particulièrement lors de formes atypiques de DF.

**Éléments du diagnostic positif et différentiel**

Dans le DF, les cellules tumorales sont positives pour la vimentine et négatives pour le CD 34. C'est un élément essentiel du diagnostic différentiel immunohistochimique avec le DFDF où les cellules tumorales sont positives pour le CD 34. Les marqueurs macrophagiques (KP1 [CD68], Mac 387) donnent des résultats aléatoires allant de l'absence de marquage à des marquages fortement positifs. La présence de quelques cellules positives pour l'actine muscle lisse (« *a smooth actine* ») est possible, témoignant alors de la présence de myofibroblastes.

La protéine S 100 est négative.

**Techniques de recherche**

L'étude immunohistochimique des métalloprotéinases (MMP) matricielles 1, 2, 9, 14 synthétisées par les fibroblastes dermiques montre que dans les DF, MMP 14 est exprimée par près de 60 % des tumeurs. En revanche, aucune de ces MMP n'est exprimée de façon significative dans le DFDF [2].

HMGA 1 et 2 (gènes appartenant à la famille des « *High Mobility Group Protein* ») ont été étudiés en immunohistochimie dans les DF et le DFDF. Il existe une immunoréactivité forte et diffuse dans les DF (plus de 90 % des tumeurs) contrastant avec la faible et focale réactivité des cellules du DFDF (moins de 10 % des tumeurs) [3].

L'analyse caryotypique, si elle est nécessaire, montre avec des techniques d'hybridation in situ une surreprésentation d'anomalies sur les chromosomes 17 et 22 (séquences 17q22 et 22q13) dans le DFDF [4].

**Histogenèse**

L'histogenèse de ces tumeurs fibrohistiocytaires reste toujours indéterminée (tumeur vraie ou processus réactionnel). Des anomalies caryotypiques ont pu être identifiées dans quelques

**Figure 4.** Molluscum pendulum.

cas de DF. Elle sont variables, non corrélées à un sous-type particulier de DF bien qu'elles apparaissent plus fréquentes dans les formes cellulaires de DF [5]. La constatation de ces anomalies plaiderait ainsi plus pour une origine tumorale mais il n'existe aucune conclusion définitive.

**“ Point fort**

Les dermatofibromes sont des tumeurs très fréquentes, dont il existe de nombreuses variantes cliniques et histopathologiques. Le diagnostic histologique est le plus souvent aisé. Cependant le recours à l'immunohistochimie (marquages par la vimentine et le CD 34 en particulier) voire à des analyses caryotypiques est parfois nécessaire pour différencier le dermatofibrome du dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.

**Angiohistiocytome à cellules multinucléées**

Les lésions multiples, parfois confluentes sont de couleur rouge-brun ou violacée, bien circonscrites, fermes, arrondies, à surface lisse. Elles se localisent au visage, au niveau acral et surviennent chez des femmes âgées. Elles peuvent prêter à confusion avec les nodules de la maladie de Kaposi. L'histologie montre une prolifération fibrohistiocytaire de cellules positives pour le facteur XIIIa, associée à une hyperplasie vasculaire de capillaires et de veinules, à des cellules plurinucléées éparpillées dans la lésion en nombre plus ou moins important, à des mastocytes. Ces lésions sont à différencier du DF et des angiofibromes [6]. L'importance de l'hyperplasie vasculaire conduit certains auteurs à classer ces tumeurs dans le chapitre des tumeurs vasculaires.

**Molluscum pendulum****Clinique**

C'est une tumeur extrêmement fréquente, molle, pédiculée, couleur chair, de petite taille et filiforme (Fig. 4). Elle est parfois plus volumineuse avec une base d'implantation mince. Les lésions siègent au niveau des paupières, du cou, dans les régions axillaires et sous-mammaires ainsi que dans les plis inguinocrotaux. Asymptomatique, elle devient douloureuse quand elle s'infarcit sur sa base d'implantation. Ce sont surtout les sujets en surcharge pondérale qui présentent des molluscum pendulum.





**Figure 5.** Angiofibrome au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Le traitement repose sur l'électrocoagulation ou la cryothérapie.

### Histologie

Dans le derme, le collagène est densifié ou parfois lâche, associé à des vaisseaux sanguins dilatés. Au niveau de cet axe conjonctivovasculaire, les annexes sont absentes. L'épiderme en regard est aplati ou hyperkératosique et acanthosique. Une pigmentation de la couche basale est parfois présente.

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel peut se poser cliniquement avec un naevus pédiculé ou un neurofibrome mais l'histologie permet de trancher.

L'apparition chez l'enfant de lésions proches cliniquement de molluscum pendulum impose un examen histologique. L'identification d'un carcinome basocellulaire ferait de ces lésions un signe précoce, précédant les autres signes cliniques de la naéviomatose basocellulaire [7].

Enfin, dans le syndrome de Birt-Hogg-Dube, les molluscum pendulum apparaissent désormais de même nature histologique que les fibrofolliculomes et les trichodiscomes, correspondant ainsi à des fibrofolliculomes [8].

### Angiofibrome (AF)

Les angiofibromes sont des tumeurs fibrovasculaires, pouvant s'intégrer dans des syndromes complexes qu'il faut savoir rechercher.

### Clinique

L'AF est une lésion papuleuse, ferme, de petite taille, à surface lisse, parfois télangiectasique, de couleur chair ou rose-rouge. L'AF solitaire siège au niveau du nez et les lésions multiples au niveau du visage, dans la région médiofaciale, parfois de façon unilatérale. Elles sont présentes par dizaines ou centaines. Les AF multiples s'intègrent le plus souvent dans un tableau clinique évocateur de sclérose tubéreuse (ST) (Fig. 5) mais aussi dans celui d'une neurofibromatose de type 2, dans le syndrome des néoplasies endocriniennes multiples (MEN 1). Dans la MEN 1, les AF sont moins nombreux que dans la ST de Bourneville (STB) et touchent des zones normalement épargnées dans la STB comme les lèvres.

Le fibrome périunguéal (tumeur de Koenen) constitue une variante topographique d'AF. Dans la STB, les lésions sont multiples et touchent plusieurs sites anatomiques en particulier les orteils.

### Histologie

L'AF s'individualise par la présence d'une prolifération vasculaire et/ou capillaire, de volumineuses cellules fibro-



**Figure 6.** Fibrokératome digital acquis.

blastiques et myofibroblastiques et d'une fibrose collagénique. Les fibres élastiques sont absentes. Quelques cellules histiocytaires peuvent parfois être identifiées.

### Traitement

La lésion unique fait l'objet d'une exérèse chirurgicale ou d'un traitement par laser. Dans les lésions multiples, de nombreux essais thérapeutiques ont été faits : curetage, cryochirurgie, peeling, dermabrasion, shaving-dermabrasion, laser. Plusieurs types de laser ont été essayés : laser CO<sub>2</sub>, laser argon, à colorant ou KTP pulsé en cas de lésions très congestives. Le recours aux lasers a un intérêt cosmétique. Dans la STB, il importe de ne pas traiter trop précocement, les AF apparaissant dans la première décennie et subissant des poussées évolutives à la puberté.

### Papule fibreuse du nez

La papule fibreuse du nez se présente sous la forme d'une tumeur solitaire, très ferme, globuleuse, de petite taille (moins de 5 mm), de couleur peau normale mais parfois pigmentée, angiomateuse, siégeant sur le nez mais avec un maximum de fréquence au niveau des ailes et de l'arête nasale. L'histologie montre une hyperplasie dermique, riche en vaisseaux dilatés, des fibres de collagène amorphes, quelques annexes résiduelles et parfois des cellules plurinucléées. Cette lésion a une histogénèse mal déterminée. Il peut s'agir d'un angiofibrome mais on peut également la considérer comme un résidu naevique, un fibrome périfolliculaire solitaire involué, une lésion dendrocytaire [9].

### Fibrokératome digital acquis (FKA)

Le FKA, ou fibrokératome acral, est une entité anatomoclinique d'étiologie inconnue, où l'hypothèse traumatique est suggérée par la topographie le plus souvent acrale.

### Clinique

Dans la forme typique, cette tumeur toujours acquise touche de préférence les hommes adultes entre 30 et 60 ans. Elle siège au niveau des doigts et est unique. Des localisations plus atypiques sont possibles comme les orteils, les régions palmo-plantaires, la face dorsale des mains, le poignet, la cheville, le genou ou le mollet. Sur les doigts, le FKA se situe à proximité des interlignes articulaires, sur la face dorsomédiane ou latérale des doigts. Le FKA se présente sous la forme d'un nodule, indolore, saillant, ferme de quelques millimètres ou plus rarement de plusieurs centimètres. Il est de couleur peau normale, avec une surface plus ou moins kératosique simulant une corne cutanée ou papillomateuse. Sa base est séparée par un sillon de la collerette épidermique hyperkératosique dont le FKA semble émerger (Fig. 6). Après exérèse, les récurrences sont rares.

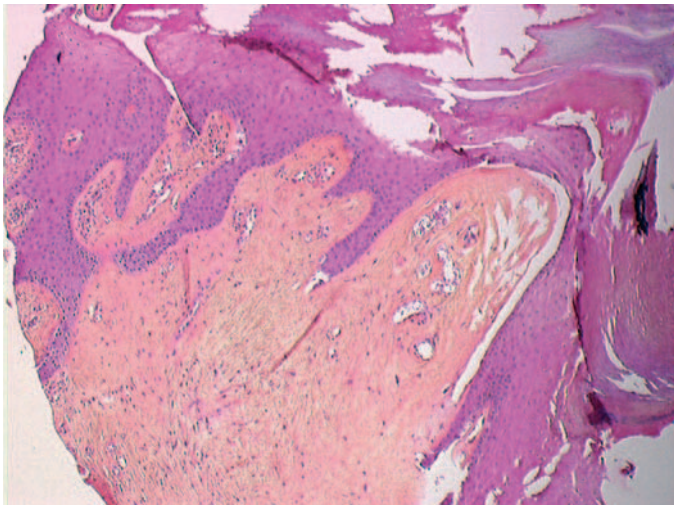
### Autres formes cliniques

Ce peut être l'aspect d'un doigt surnuméraire ou d'une lésion en dôme simplement surélevée par rapport à la peau avoisinante. Quant au fibrome en gousse d'ail ou « *garlic-clove*





**Figure 7.** Fibrokératome digital acquis (variante unguéale).



**Figure 8.** Fibrokératome digital acquis : tissu collagénique abondant, bien vascularisé sous un épiderme hyperkératosique.

*fibroma* », il s'agit d'une variante topographique du FKA, localisée au niveau de la matrice ou d'une rainure latérale de l'ongle, parfois à la place de l'ongle et ce le plus souvent au niveau du premier orteil. À ce niveau, la lésion simule un botryomycome ou une tumeur de Koenen dont le diagnostic est plus nosologique qu'histologique (Fig. 7).

### Histologie

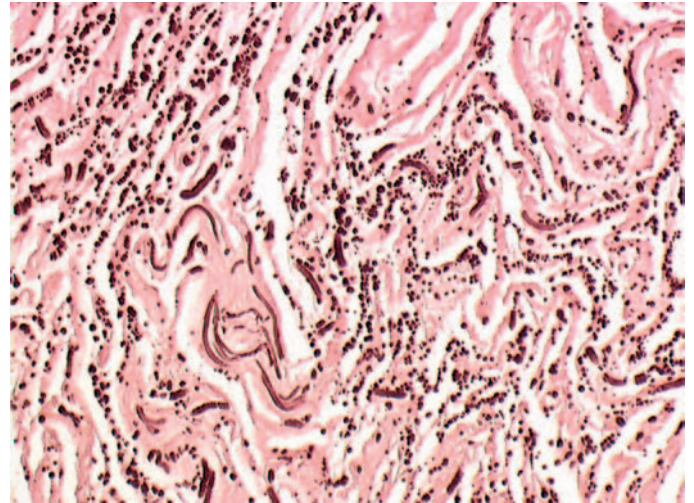
C'est une tumeur conjonctive constituée d'un axe conjonctivo-vasculaire recouvert par un épithélium hyperkératosique et acanthosique. Les faisceaux de collagène, épais, denses sont étroitement serrés entre eux et disposés parallèlement à un axe vertical. Ils restent en continuité avec le tissu conjonctif normal sous-jacent. Ils sont mêlés à des fibroblastes, à des fibres élastiques amincies et à un riche réseau vasculaire (Fig. 8).

### Élastofibrome (EF)

L'élastofibrome est une tumeur rare, bénigne, fibroélastique, des tissus mous [10].

### Clinique

L'EF touche de préférence les femmes et les sujets âgés. La tumeur de croissance lente est peu ou pas symptomatique (sensibilité, douleur, gêne à la mobilisation). Elle est souvent de découverte fortuite au cours d'une intervention chirurgicale pour une cause autre. Elle se présente sous la forme d'un nodule (ou d'une masse), sous-cutané, ferme, profondément situé, adhérent aux structures sous-jacentes mais non à la peau. Elle atteint parfois plusieurs centimètres. Son siège électif est la



**Figure 9.** Élastofibrome (coloration de l'orcéine) : fibres élastiques épaisses, fragmentées. Aspect en billes.

région scapulaire (pointe de l'épaule). Elle est uni- ou bilatérale avec une lésion controlatérale d'apparition synchrone ou passée inaperçue. Des topographies plus inhabituelles sont possibles, voire viscérales. Parfois, les lésions sont multiples [11].

Les examens complémentaires comme l'échographie ou mieux la tomodensitométrie combinée à la résonance magnétique nucléaire peuvent apporter un diagnostic de présomption. Ils révèlent une tumeur des tissus mous, profondément située, avec une double composante à la fois fibreuse et adipeuse [12]. L'examen controlatéral constitue une aide, en mettant en évidence le caractère parfois bilatéral de la tumeur. Mais c'est l'histologie qui fait le diagnostic.

### Histologie

Cette tumeur, non encapsulée, se caractérise par une prolifération de fibres élastiques dans un stroma collagénique abondant, englobant des îlots graisseux. Elle est peu cellularisée avec de rares fibroblastes sans atypies et elle est peu vascularisée.

Les fibres élastiques, après coloration spéciale (orcéine), montrent des aspects particuliers : fibres épaissies, denses, spiculées, en dents de scie ; fibres fragmentées avec des étranglements donnant un aspect perlé ; petites masses arrondies et globuleuses (Fig. 9).

En immunohistochimie, les cellules sont positives pour la vimentine et négatives pour la desmine, la protéine S 100 et l'actine muscle lisse.

### Histogénèse

L'EF pose le problème de sa nature : pseudotumeur ou tumeur vraie. L'EF pourrait être le résultat d'une dégénérescence anormale des fibres élastiques après un traumatisme local ou suite aux microtraumatismes répétés liés à la friction mécanique de l'épaule sur les côtes et aux sollicitations excessives de celle-ci, en particulier chez les travailleurs manuels.

Par ailleurs, les études cytogénétiques récentes ont révélé des anomalies chromosomiques avec des réarrangements à type de gains ou de pertes chromosomiques. Ces anomalies ne sont pas constantes, affectant un tiers des EF. Elles sont clonales ou non clonales. Elles sont uniques ou multiples, décrites sur divers chromosomes (1, 8, 12, Xq12 – q22 et 19) de façon non uniforme [13, 14]. Ces données récentes plaideraient pour le caractère plus tumoral que réactionnel de l'EF.

### Traitement

Il est chirurgical mais les récurrences sont possibles en cas d'exérèses incomplètes. Certains ne réservent la chirurgie qu'aux formes symptomatiques [10].

## ■ Tumeurs myofibroblastiques

### Fasciite nodulaire (FN)

Il s'agit d'une prolifération fibroblastique, bénigne, profonde, volontiers développée aux dépens de l'aponévrose, pouvant s'étendre à la graisse sous-cutanée et infiltrer le muscle sous-jacent. La FN se caractérise par sa croissance rapide, ses aspects histologiques inquiétants liés à sa richesse cellulaire et à une activité mitotique importante. Par certains aspects, elle ressemble à un sarcome dont elle doit être différenciée [15].

### Clinique

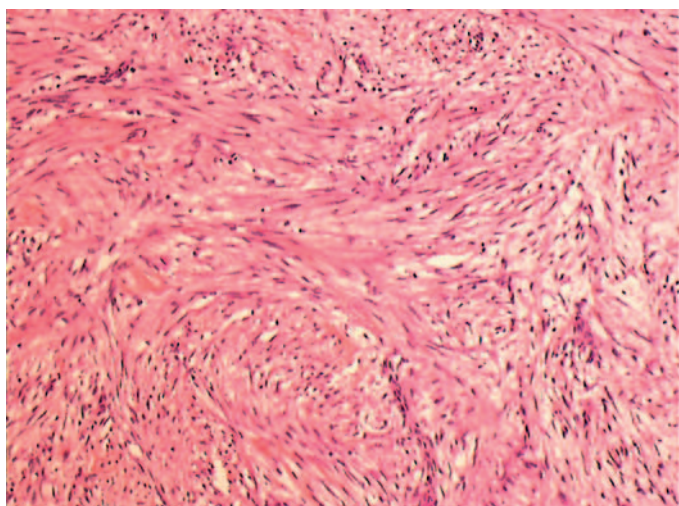
C'est une tumeur, relativement fréquente, de l'adulte jeune. La présentation clinique est univoque sous la forme d'un nodule solitaire, profond, bien limité, ferme, asymptomatique, de petite taille, en général inférieure à 3 cm mais pouvant atteindre des dimensions extrêmes de 10 cm. La lésion est d'apparition brutale. La FN est de topographie ubiquitaire. Sa localisation électorale est représentée par les membres supérieurs, bras et surtout avant-bras. Le tronc, la tête et le cou (surtout chez l'enfant), plus rarement les membres inférieurs, la glande mammaire et la vulve peuvent être le siège de la FN. Au niveau de la sphère oropharyngée, les localisations profondes sont à ne pas méconnaître.

### Histologie

La tumeur est plus ou moins bien circonscrite mais non encapsulée. Les cellules tumorales fusiformes appartiennent à un double contingent, fibroblastique et myofibroblastique (Fig. 10). Les mitoses sont fréquentes mais sans atypies. Les cellules forment des faisceaux entrelacés au sein d'une trame collagénique et d'une matrice mucopolysaccharidique, alcianophile, disparaissant après action de la hyaluronidase. La substance fondamentale peut par son importance donner à la FN un aspect franchement « myxoïde ». Dans les espaces extracellulaires, les fentes pseudovasculaires sont quasi constantes, la lumière des vaisseaux étant parfois oblitérée par la turgescence des cellules endothéliales. L'infiltrat inflammatoire est réduit.

Il est classique de distinguer trois types de FN : le type sous-cutané le plus fréquent fait de nodules sous-cutanés, attachés au fascia superficiel ; le type intramusculaire plus ovoïde et volumineux ; le type intrafascial, moins bien circonscrit, dont l'activité mitotique est plus importante, proliférant le long du fascia ayant tendance à infiltrer les septa fibreux interlobulaires de la graisse sous-cutanée.

En immunohistochimie, les cellules tumorales apparaissent positives pour l'actine muscle lisse et la vimentine. Elles sont négatives pour la desmine et pour la protéine S 100.



**Figure 10.** Fasciite nodulaire : faisceaux de cellules fusiformes au sein d'une matrice mucoïde (fort grossissement).

Des anomalies cytogénétiques clonales, diverses, ont été identifiées semblant plus indiquer un processus tumoral que réactionnel.

Le diagnostic différentiel se pose avec les fibromatoses et en particulier le myofibrome solitaire ainsi qu'avec une tumeur desmoïde. C'est cependant un fibrosarcome qui doit être éliminé en priorité.

### Formes anatomocliniques

Trois variantes ont été décrites. La fasciite intracrânienne, prenant naissance dans le périoste, touche l'enfant de moins de 2 ans, siège surtout au niveau de l'os temporopariétal. La radiographie du crâne identifie une lyse osseuse associée à un anneau sclérotique périphérique. En histologie, on trouve un aspect typique de FN associée à une formation osseuse réactionnelle avec des spicules d'os mature.

La fasciite intravasculaire se caractérise par une prolifération intravasculaire affectant un ou plusieurs vaisseaux, artère ou veine, de petit et de moyen calibre, avec souvent une participation de l'intima, de la média et de l'adventice.

La fasciite dermique, très rare, siège dans le derme mais peut infiltrer le tissu sous-cutané.

### Traitement

Il est chirurgical. Les récidives sont rares, dans 1 à 2 % des cas, et souvent le fait d'exérèses incomplètes. Des injections intralésionnelles de corticoides ont été proposées dans les formes de grande taille et infiltrantes. Les formes récurrentes imposent une relecture soigneuse des lames pour s'assurer de l'absence de fibrosarcome.

### Dermatomyofibrome

Le dermatomyofibrome (ou fibromatose dermique en pseudoplaque) est une entité clinicopathologique se caractérisant par une prolifération fibroblastique et une différenciation de la lignée myofibroblastique [16].

### Clinique

La lésion se présente sous la forme d'une plaque dermique, ferme, circonscrite, de 1 à 2 cm, de couleur brun-rouge, asymptomatique, solitaire, siégeant à la partie supérieure du tronc, en particulier au niveau de la ceinture scapulaire et de la région axillaire. Ce sont surtout les femmes adultes jeunes qui sont atteintes. Exceptionnellement, les enfants présentent ce type de tumeur (plutôt ceux de sexe masculin et avec comme localisation préférentielle la nuque). Cette tumeur est parfois nodulaire, linéaire, s'accompagne de satellites, est de grande taille, se localise dans d'autres sites. L'exérèse n'est pas suivie de récurrence.

### Histologie

La prolifération adopte une topographie en pseudoplaque dans le derme réticulaire, non encapsulée mais bien circonscrite. Les cellules fusiformes présentent un cytoplasme pâle, éosinophile et un noyau allongé et étiré, renfermant 1 à 2 nucléoles et une chromatine fine.

Les cellules tumorales sont arrangées en faisceaux entrelacés, orientés parallèlement à la surface de la peau. Le nombre de mitoses est faible et il n'y a pas d'atypies cellulaires. Les faisceaux de collagène sont épaissis se localisant entre les faisceaux de cellules fusiformes. Les fibres élastiques sont nombreuses et fragmentées. Les vaisseaux sanguins sont parfois augmentés en nombre de même que les mastocytes. Les annexes sont épargnées.

### Immunohistochimie

Les cellules tumorales expriment la vimentine et à un degré variable l'actine musculaire et l'actine muscle lisse. Elles sont négatives pour la desmine, le CD 34, la protéine S 100 ainsi que pour les marqueurs épithéliaux.



## Diagnostic différentiel

Il se pose avec une cicatrice hypertrophique, un DF, un neurofibrome, un léiomyome pilaire, une tumeur desmoïde extra-abdominale, une myofibromatose de l'adulte et un DFDF en plaque.

## Myofibrome de l'adulte

Seul le myofibrome de l'adulte est traité dans ce chapitre. Il est d'individualisation plus récente que la forme de l'enfant connue sous diverses terminologies comme celle de myofibromatose juvénile et qui à notre avis trouve plus sa place dans le chapitre des fibromatoses de l'enfant.

Le myofibrome de l'adulte est une tumeur bénigne dont l'histogénèse est toujours difficile à donner avec précision. Pour certains, il s'agit d'une tumeur développée à partir du myofibroblaste et pour d'autres à partir du péricyte.

### Clinique

Le myofibrome de l'adulte est une tumeur le plus souvent solitaire se présentant sous la forme d'un nodule, à croissance lente, indolore, de siège dermique profond, siégeant au niveau des membres, du tronc et de l'extrémité céphalique, plus rarement au niveau des muqueuses.

### Histologie

C'est l'histologie qui fait le diagnostic devant le peu de spécificités cliniques. Il s'agit d'une tumeur bien circonscrite non encapsulée, dermique ou dermohypodermique, n'envahissant pas l'épiderme, composée de deux contingents cellulaires. Il s'agit d'une part de faisceaux de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile et abondant, ressemblant à des myofibroblastes et d'autre part de cellules plus arrondies au cytoplasme basophile et peu abondant arrangées de façon concentrique autour des vaisseaux [17]. Les vaisseaux sont plutôt irréguliers et ramifiés en « bois de cerf », rappelant ce qui a été observé dans l'hémangiopéricytome, entité désormais démembrée et remise en question en tant que telle. Les mitoses sont occasionnelles mais sans atypies. Il peut être observé des dépôts focaux de mucine extracellulaire, une hyalinisation du stroma, quelques calcifications. L'infiltrat inflammatoire est peu intense.

La proportion des deux contingents cellulaires est variable selon les tumeurs.

Requena et al. [18] ont décrit quatre types histologiques : nodulaire ou cellulaire, multinodulaire ou biphasique, à type de léiomyome ou fasciculaire et vasculaire. Il pourrait exister une corrélation entre l'âge de la lésion et le type histologique. Ainsi, les lésions précoces correspondraient plus au type vasculaire tandis que les lésions matures donneraient plus un aspect nodulaire ou plurinodulaire. Enfin, le type fasciculaire et léiomyome-like est le fait des lésions vieillies.

Dans les formes vasculaires prédominantes outre l'aspect rappelant l'hémangiopéricytome, des cellules ressemblant à des cellules glomiques peuvent être observées posant alors un problème de diagnostic différentiel avec le glomangiopéricytome. De même, ces formes vasculaires prédominantes peuvent simuler un angioliomyome.

La répartition des deux contingents cellulaires est plutôt centrale pour les cellules fibroblastiques et myofibroblastiques et périphérique pour les péricytes et les structures vasculaires.

### Immunohistochimie

Les tumeurs sont positives de façon plus ou moins intense et diffuse pour l'actine muscle lisse et l' $\alpha$ -actine muscle lisse ainsi que pour la vimentine. En revanche, il existe une négativité pour la desmine, la protéine S 100 [18]. Les marqueurs vasculaires sont exprimés par les cellules endothéliales.

### Traitement

Il est chirurgical. Les récurrences sont possibles bien que rares, nécessitant alors une nouvelle excision chirurgicale.

## Myopéricytome

D'individualisation récente, cette tumeur de l'adulte siège au niveau des membres, de la tête et du cou ainsi que du tronc [19]. Elle est dermique ou dermohypodermique, caractérisée par la présence de nombreux vaisseaux à paroi fine et par un arrangement concentrique, périvasculaire de cellules myoïdes ovoïdes, fusiformes, arrondies. L'arrangement vasculaire rappelle dans certaines tumeurs un hémangiopéricytome. Cette tumeur revêt des aspects histologiques parfois trompeurs. Des atypies cytologiques et une activité proliférative marquée sont possibles. Les cellules tumorales sont positives pour l' $\alpha$ -actine muscle lisse, souvent pour la caldesmone et négatives pour la desmine. Les deux principaux diagnostics différentiels sont le myofibrome et l'angioliomyome. L'évolution de ces tumeurs est bénigne. Les récurrences sont rares.

## ■ Tumeurs musculaires lisses

Au niveau de la peau, les cellules musculaires lisses ont trois localisations : le muscle arrecteur du poil, la paroi des vaisseaux et le dartos du scrotum, la musculature vulvaire et aréolaire [20].

### Léiomyomes

Les léiomyomes cutanés sont des tumeurs relativement rares, développées aux dépens du muscle arrecteur du poil pour les tricholéliomyomes uniques ou multiples tandis que les léiomyomes dartoïques se développent aux dépens du dartos scrotal, de la musculature vulvaire ou du muscle aréolaire.

### Clinique

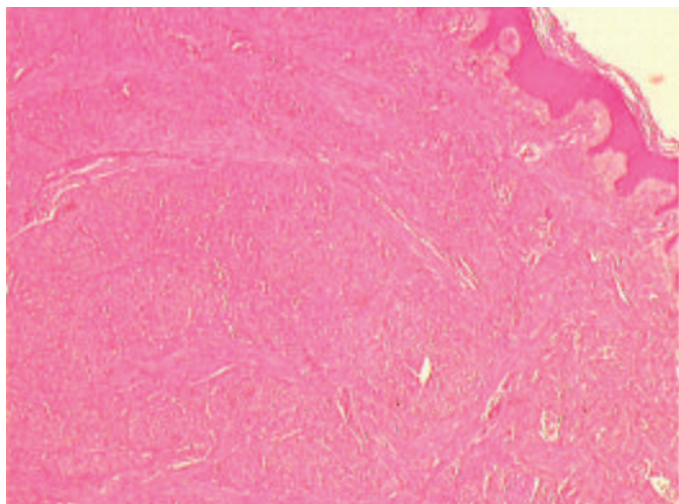
Les tricholéliomyomes ou léiomyomes pilaires multiples sont les plus fréquents. Ce sont des tumeurs de l'adulte jeune à type de papules ou de nodules, de couleur chair ou rosé-rouge, voire brun-violette. Ils sont regroupés dans une zone localisée du tégument (Fig. 11), disposés de façon linéaire ou segmentaire selon un dermatome. Ils peuvent atteindre la centaine d'éléments millimétriques. Ils siègent le plus souvent au niveau des faces d'extension des membres mais aussi au niveau du tronc, de la face et du cou. Ils sont fermes à la palpation, mobiles sur les plans profonds. Les lésions sont sensibles, voire douloureuses spontanément mais aussi sous l'influence du froid, de la pression, d'un traumatisme ou de facteurs de stress. Certaines lésions peuvent en se contractant s'accompagner de signes généraux.

Les tricholéliomyomes multiples revêtent parfois un caractère familial, à transmission autosomique dominante et à pénétrance variable [21]. C'est dans les formes familiales et multiples que l'on décrit chez la femme l'association à des myomes utérins avec des complications gynécologiques fréquentes. Parmi les associations pathologiques possibles, il faut citer la polyglobulie par augmentation de l'activité érythropoïétique au sein du tissu



**Figure 11.** Léiomyomes cutanés multiples.





**Figure 12.** Tricholéliomyome cutané : forte densité de faisceaux de cellules musculaires lisses.

tumoral, les hémopathies lymphoïdes comme la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie myéloïde chronique et enfin le carcinome papillaire rénal. Des mutations germinales au niveau du gène suppresseur de tumeur (1q42.3 – q43) codant pour la fumarate hydratase (impliquée dans le cycle de l'acide tricarboxylique) entraîneraient une réduction, voire une absence d'activité de cette enzyme et pourraient favoriser le développement de la léiomyomatose cutané-utérine multiple et du cancer rénal papillaire dans ces familles [22, 23].

Des cas de léiomyomes cutanés multiples sporadiques ont été décrits chez des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience acquise [24].

Les léiomyomes multiples n'ont pas tendance à la régression spontanée. Au fil du temps, les lésions préexistantes augmentent de taille tandis que de nouveaux éléments apparaissent.

Le tricholéliomyome solitaire et le léiomyome dartoïque ont les mêmes caractéristiques cliniques. C'est une lésion bien délimitée, papuleuse, solitaire, de taille supérieure à celle observée dans les lésions multiples, souvent asymptomatique au niveau génital.

## Histologie

Les tricholéliomyomes et les léiomyomes dartoïques sont des tumeurs mal circonscrites (Fig. 12), siégeant essentiellement dans le derme mais pouvant s'étendre au tissu sous-cutané. Ils sont constitués de faisceaux entrelacés de cellules musculaires lisses fusiformes au cytoplasme éosinophile, discrètement vacuolisé avec un noyau en forme de cigare entouré d'un halo clair périnucléaire. Les cellules ne présentent pas d'atypies et il n'y a pratiquement pas de mitoses. On ne constate ni nécrose, ni inflammation sévère, ni encapsulation. La coloration par le trichrome de Masson permet de mieux colorer en rouge foncé les filaments intracytoplasmiques et ainsi de les individualiser de la trame collagénique bleu verdâtre.

Les techniques immunohistochimiques montrent la positivité des cellules tumorales pour la desmine et l'actine muscle lisse.

## Diagnostic différentiel

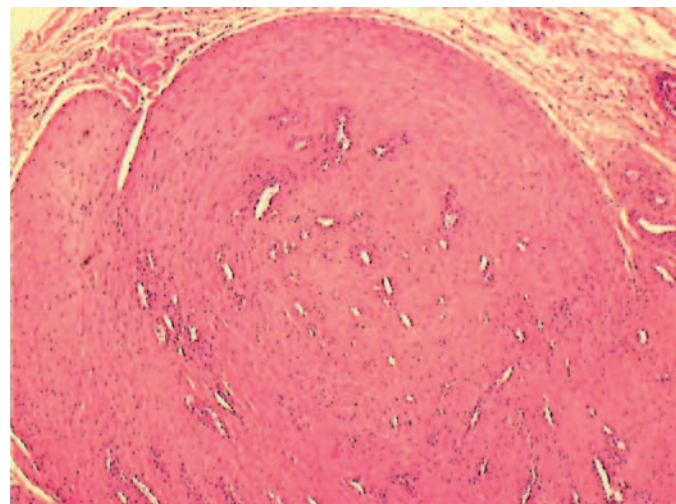
Sur le plan clinique, il se pose avec des tumeurs potentiellement douloureuses comme un angioliipome, une tumeur glomique, un neurome, un neurofibrome ou un spiradénome eccrine.

Sur le plan histologique, le principal diagnostic différentiel est le léiomyosarcome de bas grade.

## Traitement

Il dépend du nombre de lésions et du caractère symptomatique ou pas de ces tumeurs.

En cas de lésion unique ou en faible nombre, le traitement est chirurgical. Les récurrences sont fréquentes. Les formes multiples constituent un défi thérapeutique. La chirurgie de



**Figure 13.** Angioléliomyome : lésion nodulaire bien limitée, composée de vaisseaux et de cellules musculaires lisses.



quelques éléments peut être tentée mais les récurrences sont fréquentes en quelques semaines mais parfois après de très nombreuses années. L'ablation de lésions par laser CO<sub>2</sub> a été proposée. Quand la douleur est au premier plan, diverses drogues ont été utilisées mais avec des résultats souvent décevants (nifédipine, gabapentine, doxazosine).

## “ Point fort

Les léiomyomes cutanés sont des tumeurs musculaires lisses dont la particularité clinique est d'être sensibles ou douloureuses spontanément ou sous diverses influences (froid, pression...) et dont le diagnostic histologique aisé dans la plupart des cas ne doit pas faire négliger le principal diagnostic différentiel qui est le léiomyosarcome de bas grade. Les formes multiples imposent de rechercher un caractère familial et des associations pathologiques significatives (myomes utérins, polyglobulie, leucémies et surtout carcinome papillaire rénal).

## Angioléliomyome (AL)

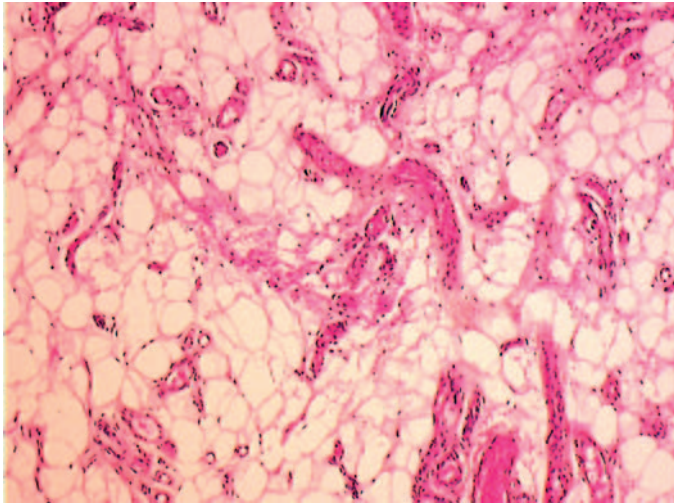
Il s'agit d'une tumeur présentant des caractéristiques clinico-histologiques différentes des tricholéliomyomes.

## Clinique

L'AL se présente sous la forme d'un nodule solitaire, sous-cutané, douloureux. La douleur est déclenchée par le froid, par l'effleurement de la lésion. Il siège surtout au niveau des membres inférieurs bien que d'autres localisations soient possibles. Ce sont les femmes d'âge mûr qui présentent le plus ce type de tumeur. Au niveau de la tête et du cou, les phénomènes douloureux sont moins intenses. Au niveau digital et périunguéal, l'AL peut être confondu avec une tumeur glomique.

## Histologie

L'AL est une tumeur bien limitée, parfois encapsulée. Elle est composée d'une prolifération de cellules musculaires lisses et de vaisseaux sanguins à parois épaissies (Fig. 13). La tumeur peut présenter une capsule. Le stroma peut être myxoïde, hyalinisé et parfois calcifié. Des thrombi récents ou organisés sont possibles dans la lumière des vaisseaux.



**Figure 14.** Angiomyolipome avec ses trois composantes tissulaires (vaisseaux, tissu adipeux, cellules musculaires lisses).

Des fibres nerveuses ont pu être identifiées au sein de l'AL. Elles pourraient intervenir dans le phénomène douloureux à moins que ce ne soit la contraction des vaisseaux sanguins créant une ischémie localisée qui génère le phénomène douloureux.

L'AL peut simuler sur le plan histologique un myofibrome à prédominance vasculaire.

## Traitement

Il est chirurgical.

## Angiomyolipome

Cette tumeur rare se caractérise par une triple composante proliférative : les cellules musculaires lisses, les vaisseaux sanguins et le tissu adipeux.

## Clinique

C'est une tumeur asymptomatique, touchant l'adulte de préférence masculin. Elle siège à la tête et au cou ainsi qu'aux membres supérieurs. Elle est profondément située dans le derme ou le tissu sous-cutané. Il n'existe pas de signes cutanés associés de sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle existe aussi et surtout dans certains organes profonds comme le rein.

## Histologie

C'est une tumeur généralement assez bien circonscrite, encapsulée. Elle est composée de trois tissus différents dont les proportions sont variables (Fig. 14) :

- des vaisseaux à paroi épaissie avec une limitante élastique parfois modifiée et une hyalinisation de la média ;
- des cellules musculaires lisses sous forme de faisceaux, disposées souvent autour des vaisseaux ;
- du tissu adipeux plus ou moins régulier.

Dans quelques cas, les cellules musculaires lisses peuvent présenter un pléiomorphisme et parfois une multinucléation ou un hyperchromatisme nucléaire.

L'immunohistochimie met en évidence au niveau des cellules musculaires lisses une positivité pour la desmine et l'actine muscle lisse mais aussi une expression pour l'HMB45.

Cette particularité permet souvent de faire le diagnostic quand les cellules fusiformes prédominent et permet également de faire le diagnostic différentiel, avec un léiomyosarcome (tumeur n'exprimant pas le HMB45).

## Traitement

Il est chirurgical.

## ■ Tumeurs vasculaires

Les tumeurs vasculaires posent un problème de classification. Il n'en existe aucune qui soit véritablement satisfaisante,

**Tableau 2.**

Classification des tumeurs vasculaires bénignes (d'après Requena et Sangueza modifié [25]).

### Avec une différenciation endothéliale vasculaire

- Angiome sénile
- Angiome serpiginieux
- Hémangiome acral artérioveineux
- Hémangiome en cible hémossidélinique (?)
- Hémangiome microveinulaire
- Angiome en « touffes »

### Avec une différenciation endothéliale lymphatique

- Lymphangioendothéliome bénin (lymphangioendothéliome acquis)
- Hémangiome en cible hémossidélinique (?)

### Avec une différenciation à partir de cellules glomiques

- Tumeur glomique et variantes



**Figure 15.** Botryomycome.

d'autant que de nombreuses nouvelles entités ont tendance à émerger ces dernières années. Nous proposons une classification inspirée des travaux de Requena et Sangueza [25] mais modifiée au vu de données plus récentes tendant à démembrer le chapitre des tumeurs vasculaires. Les malformations vasculaires n'y ont pas leur place, ni les états dits « hyperplasiques » où la prolifération vasculaire est réactionnelle, à l'exception du botryomycome, lésion très fréquente et de l'hyperplasie endothéliale intravasculaire, particularité histologique (Tableau 2).

## Botryomycome (granulome pyogénique ou hémangiome capillaire lobulé)

## Clinique

### Forme typique

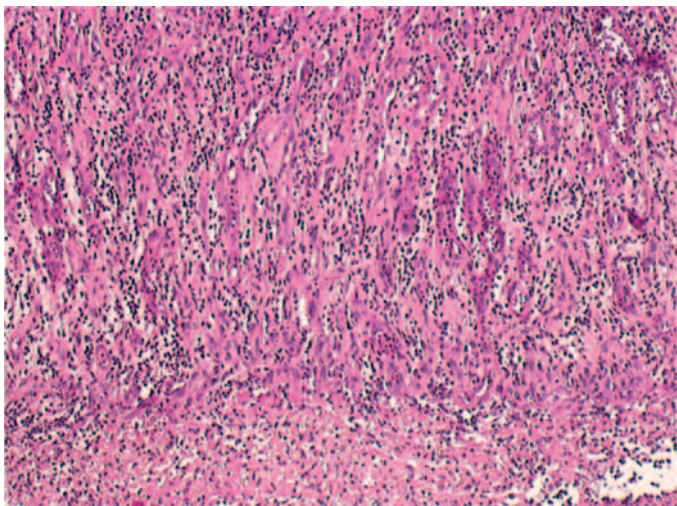
Cette lésion touche aussi bien la peau que les muqueuses (muqueuse buccale en priorité). Elle survient de préférence chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle revêt l'aspect d'un nodule rouge vif ou bleu-noir, millimétrique ou centimétrique, pédiculé ou sessile, asymptomatique. Il s'agit d'une lésion exophytique, à croissance rapide, saignotante et de consistance friable, parfois recouverte d'une croûte (Fig. 15). L'épiderme de surface peut s'ulcérer ou être verruqueux. La lésion est unique.

Le botryomycome survient après un microtraumatisme, sur une plaie surinfectée, sur une cicatrice chirurgicale, à l'émergence d'un point de fistulisation.

### Formes multiples

Les formes multiples correspondent à des lésions regroupées dans un même territoire anatomique ou disséminées. Elles peuvent apparaître lors de traitement topique ou systémique par rétinoïdes, lors de thérapie cytostatique ou immunosuppressive,





**Figure 16.** Botryomycome : tissu très vascularisé et inflammatoire.

sous antiprotéases chez les sujets VIH (région périunguéal), sous l'influence de facteurs hormonaux comme la prise de contraceptifs oraux ou la grossesse (gencives).

Les botryomycomes éruptifs postopératoires apparaissent après destruction d'une lésion princeps (quelle que soit la technique utilisée) tout autour de la cicatrice, sous forme de microsatellites multiples, non pédiculés, d'apparition rapide et siégeant dans un territoire localisé, en particulier au niveau du tronc et de la région scapulaire. Ces lésions sont susceptibles de disparaître spontanément en quelques mois ou années.

Parmi les associations décrites citons les botryomycomes développés sur une malformation vasculaire, en particulier les angiomes plans spontanément ou après traitement de ceux-ci par laser ou cryothérapie ou lors de la grossesse, au cours d'un syndrome des anticorps antiphospholipides.

### Granulomes pyogéniques profonds

Ils se développent dans l'hypoderme. Ils sont surtout localisés au niveau de la main.

### Histologie

Le botryomycome se caractérise par un tissu riche en veinules et en petits capillaires, au sein d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, riche en polynucléaires neutrophiles, d'un stroma pauvre en collagène et riche en cellules fusiformes associées à de la mucine (Fig. 16). À l'état initial, l'aspect est celui d'un tissu de granulation tandis que dans les lésions tardives, c'est la fibrose qui prédomine. L'épiderme peut être ulcéré en surface et s'épidermiser dans les lésions plus tardives. Quelques particularités histologiques sont observées : forme hypodermique sous la forme d'angiome capillaire se développant dans les lobules graisseux, métaplasie osseuse, hématoïose extramédullaire, développement intravasculaire ou au sein d'un autre hémangiome.

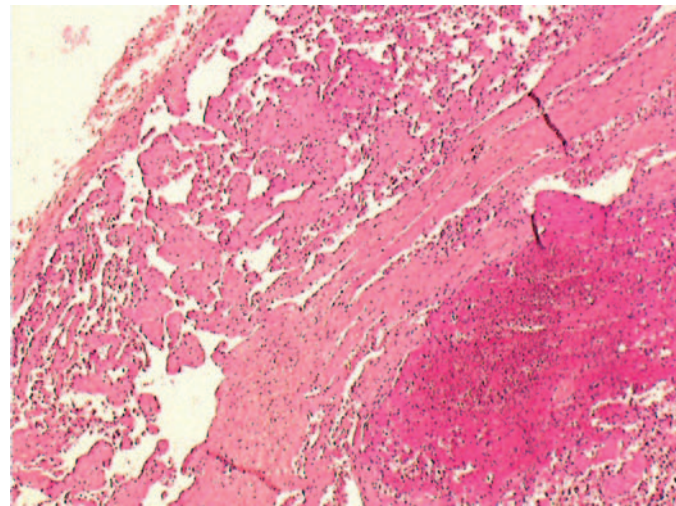
Les immunomarquages montrent une positivité des cellules endothéliales pour le CD 31 et le CD 34 et une positivité des cellules fusiformes pour l'actine muscle lisse.

### Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels cliniques sont le nodule de la maladie de Kaposi, le mélanome achromique lors de localisation acrale, les métastases cutanées de carcinome hépatocellulaire, l'angiomatose bacillaire.

### Traitement

Le botryomycome peut régresser spontanément et ce d'autant qu'il existe des circonstances particulières de survenue soit médicamenteuse, soit liée à la grossesse. La suppression de la tumeur peut se faire en ayant recours à différentes techniques ablatives utilisées de façon isolée ou combinée : exérèse chirurgicale, shaving, électrocoagulation, cryothérapie, sclérothérapie,



**Figure 17.** Hyperplasie endothéliale papillaire intravasculaire : prolifération papillaire intravasculaire (à gauche) et remaniements fibrinoïdes (à droite).

laser CO<sub>2</sub>, à colorants, Nd:YAG. La corticothérapie systémique a été également proposée dans les formes géantes et récurrentes.

## Hyperplasie endothéliale papillaire intravasculaire

L'hyperplasie endothéliale papillaire intravasculaire, également connue sous le nom d'hémangioendothéliome végétant intravasculaire de Masson, ne constitue pas une entité spécifique. Elle apparaît plus comme un processus réactionnel hyperplasique des cellules endothéliales, en réponse à une thrombose vasculaire avec organisation secondaire du thrombus qu'à une tumeur vraie. Elle se développe plus dans les veines que dans les artères. Elle survient de novo ou se greffe sur une lésion vasculaire préexistante.

### Clinique

La clinique est celle de la lésion dans laquelle se développe l'hyperplasie vasculaire. Il peut s'agir d'un hémangiome, d'un botryomycome, d'angiokératome, d'anévrisme capillaire, de lymphangiome, d'hématome, de phlébectasie, d'hémorhoides ...

Quand la lésion semble apparaître de novo, elle réalise une papule ou un nodule, pourpre ou violine, parfois douloureux, localisé le plus souvent au niveau de la tête et du cou, des membres, des doigts en particulier, voire des muqueuses. Les lésions sont parfois multiples. De tels processus ont été décrits chez des sujets traités par interféron  $\beta$  [26].

### Histologie

C'est le plus souvent dans une veine ectasique que se développent, dans la lumière, de multiples formations papillaires présentant un axe fibreux ou hyalinisé et bordées par une à deux couches de cellules endothéliales (Fig. 17). Les cellules endothéliales sont dépourvues de mitoses et de pléiomorphisme. Quelques foyers de thrombi plus ou moins organisés sont également observés. Le caractère endothélial des cellules bordantes de la papille est établi par leur positivité pour le CD 31 et CD 34.

La méconnaissance de cette entité peut amener à un diagnostic erroné d'angiosarcome. La topographie intravasculaire prédominante de la prolifération, l'absence de nécrose, de pléiomorphisme net et d'un grand nombre de mitoses plaident pour l'hyperplasie endothéliale papillaire intravasculaire.

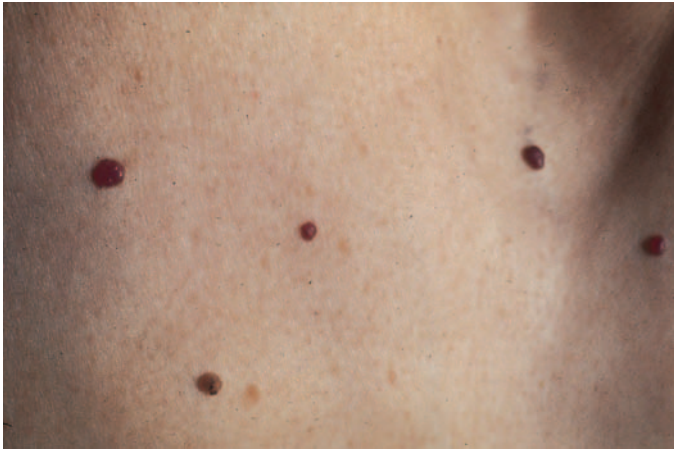
### Traitement

Il est chirurgical ou dicté par la lésion sous-jacente.

## Angiomes dits séniles

Les points rubis touchent les sujets adultes d'âge moyen et les personnes âgées. C'est une pathologie très fréquente et très





**Figure 18.** Taches rubis.

banale. Il s'agit de petites élévures rouge vif, hémisphériques, de quelques millimètres, fermes, saillantes, ne s'effaçant pas à la vitropression, siégeant de préférence au niveau du tronc et tendant à augmenter en taille et en nombre progressivement au cours de la vie (Fig. 18).

Ces lésions n'ont aucune signification pathologique. Elles ne requièrent aucun traitement. En effet, elles tendent à récidiver après application d'azote liquide ou électrocoagulation.

En histologie, ces lésions sont constituées d'ectasies capillaires situées dans le derme papillaire et sous-papillaire, bordées par une simple assise de cellules endothéliales. À un stade initial, on peut observer de nombreux néocapillaires avec des cellules endothéliales saillantes dans la lumière.

Les angiomes séniles des lèvres sont fréquents chez le sujet âgé, le plus souvent au niveau de la lèvre inférieure, sur la muqueuse ou la demi-muqueuse. Ce sont des lésions bleu foncé, dépressibles, plus ou moins en relief, correspondant en histologie à des dilatations des capillaires et des veines. Ils peuvent disparaître spontanément mais persistent le plus souvent. Aucun traitement n'est requis d'autant qu'ils récidivent souvent après une tentative de destruction.

Les lacs veineux séniles sont des lésions, d'une couleur bleu foncé, violacée, planes ou nettement en relief, dépressibles, se vidant de leur sang à la pression appuyée, siégeant chez la personne âgée au niveau du visage et sur les oreilles. En histologie, ce sont de simples télangiectasies de vaisseaux préexistants, formant des cavités sanguines, limitées par une mince paroi de cellules endothéliales.

## Angiome serpiginieux

L'angiome serpiginieux décrit par Hutchinson est le résultat d'une prolifération de cellules endothéliales aboutissant à la formation de néocapillaires et non d'une simple et exclusive dilatation de capillaires.

### Clinique

Il se caractérise par la présence de multiples macules, érythémateuses ou pourpres, évoluant de façon serpiginieuse sur plusieurs mois ou années, parfois regroupées sur un fond érythémateux. Débutant dans l'enfance, affectant plutôt les filles, revêtant parfois un caractère familial, il est asymptomatique. Il est localisé aux membres inférieurs, de façon unilatérale ou bilatérale mais asymétrique. Il est parfois linéaire, parfois de type extensif [27]. Après une période de croissance plus ou moins longue, la lésion se stabilise à l'âge adulte et peut même régresser du moins en partie.

### Histologie

La lésion consiste en un regroupement dans le derme papillaire de nombreux capillaires dilatés et tortueux, délimités par une paroi épaissie.

### Traitement

Il fait appel au laser à colorant pulsé amenant à la disparition ou du moins à l'atténuation de la lésion.

## Hémangiome acral artérioveineux

L'hémangiome acral artérioveineux est un hamartome artérioveineux développé aux dépens du plexus vasculaire sous-capillaire. Il est constitué de plusieurs shunts artérioveineux. Cette lésion touche l'adulte et se traduit par l'apparition d'une papule bleutée ou rouge de petite taille, non douloureuse, de la taille de 1 cm. Elle survient sur une malformation vasculaire d'un autre type. La face, la muqueuse buccale, les extrémités sont les plus affectées.

Sur le plan histologique, elle se caractérise par la présence de multiples vaisseaux dont la majorité après coloration à l'orcéine ne présentent pas de limitante élastique interne, ou du moins très altérée. Les coupes sériées permettent d'objectiver les shunts artérioveineux. En revanche, on n'identifie ni cellules glomiques, ni filets nerveux, infirmant l'hypothèse d'hamartome du canal de Sucquet-Hoyer.

## Hémangiome en cible hémossidérinique (ou « Hobnail hemangioma » des Anglo-Saxons)

### Clinique

L'aspect clinique très particulier permet une reconnaissance facile de cette petite lésion papulonodulaire, inférieure à 1 cm, de couleur pourpre ou violette, entourée d'un double halo clair et ecchymotique lui donnant ainsi un aspect en « cocarde ». De topographie ubiquitaire (tronc, membres), elle est unique. Au cours de son évolution, l'aspect ecchymotique a tendance à disparaître, ne laissant alors que la papule fibreuse centrale, simulant un DF. Ainsi si l'aspect en « cible » est très évocateur, il est non spécifique et transitoire. Cette tumeur peut donner le change avec un nævus mélanocytaire, un DF, un hémangiome.

### Histologie

Les lésions ont un aspect histologique variable avec l'âge de celles-ci.

À un stade précoce, la prolifération dermique superficielle, mal délimitée, est constituée de larges cavités vasculaires, très ectasiques, délimitées par une seule couche de cellules endothéliales faisant protrusion dans la lumière en « clous de tapissier ». Des amas de cellules endothéliales peuvent oblitérer la lumière du vaisseau de même que des thrombi et des amas de globules rouges. En profondeur, les vaisseaux sont réduits à l'état de fentes. Le collagène apparaît « disséqué » par les structures vasculaires. Il existe un infiltrat inflammatoire dermique, des globules rouges extravasés. Les dépôts d'hémossidérine sont fréquents.

À un stade tardif, les lumières vasculaires sont collabées. Les dépôts d'hémossidérine sont très abondants. Il existe une importante fibrose.

L'immunomarquage montre une positivité des cellules pour les marqueurs endothéliaux.

L'histologie de ces lésions doit faire discuter en premier lieu une maladie de Kaposi mais aussi un angiosarcome bien différencié ou un lymphangioendothéliome bénin.

### Pathogénie et histogénèse

La pathogénie de cette lésion n'est pas clairement définie. L'hypothèse du traumatisme d'un hémangiome préexistant avec des phénomènes de thrombose et de recanalisation n'est pas exclue. Cette tumeur rappelle par certains aspects la tumeur de Masson.

Sa place au sein des proliférations vasculaires endothéliales est remise en question par les techniques immunohistochimiques de marquage. Une origine plutôt lymphatique est suggérée par la forte positivité des cellules endothéliales pour D2-40, marqueur récemment décrit des cellules endothéliales lymphatiques [28].

### Traitement

Il est chirurgical.

## Hémangiome microveinulaire (ou hémangiome microcapillaire)

### Clinique

L'hémangiome microveinulaire se présente sous la forme d'une papule, d'un nodule, voire d'une plaque, de couleur rouge ou pourpre, asymptomatique ou légèrement sensible, de taille variable, pouvant atteindre 2-3 cm. La lésion est d'apparition récente (moins de 3 mois) ou d'évolution lentement progressive. Elle survient chez l'adulte jeune ou d'âge moyen. Elle est le plus souvent solitaire. Les hommes et les femmes sont atteints de façon équivalente. Les lésions prédominent au tronc et aux membres supérieurs. Dans certains cas, des facteurs hormonaux comme la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux semblent impliqués dans sa survenue. Ces hémangiomes peuvent être rencontrés au cours du POEMS syndrome (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Protéine monoclonale, Anomalies cutanées : « Skin changes »), chez des sujets souffrant de leucémies, de syndrome de Wiskott-Aldrich.

Après exérèse chirurgicale, la lésion ne récidive pas.

### Histologie

La tumeur mal circonscrite siège dans le derme réticulaire. Elle correspond à la prolifération de nombreux vaisseaux anastomosés entre eux de façon irrégulière (petites veinules ou capillaires). Les cellules endothéliales sont turgescentes, bombant parfois dans la lumière mais il n'existe pas d'atypies et pas de prolifération endoluminale. La trame conjonctive dense est de nature collagénique. L'infiltrat inflammatoire est peu marqué. Les dépôts d'hémossidérine sont rares.

Les immunomarquages montrent que les marqueurs endothéliaux sont exprimés. L'actine muscle lisse marque quelques cellules péricytaires dans quelques cas [29]. Le marquage avec l'anti-HHv8 est négatif.

Cette tumeur est à différencier sur le plan histologique de la maladie de Kaposi mais aussi des autres proliférations vasculaires bénignes acquises comme l'hémangiome hémossidérinique et l'angiome en « touffes ».

## Angiome acquis en « touffes » (ou « Acquired tufted angioma » des Anglo-Saxons ou angioblastome ou hémangiome capillaire progressif)

### Clinique

L'angiome en « touffes » est une tumeur de l'enfant et de l'adulte jeune bien que des cas congénitaux ou d'apparition tardive aient été rapportés. Les formes congénitales ou d'apparition précoce, dans les premiers mois de vie, peuvent être de diagnostic difficile avec un hémangiome. L'expression clinique ainsi que la taille de la lésion sont variables. Le plus souvent, il s'agit de lésions maculeuses, aux contours mal définis, de couleur rouge brunâtre, avec un aspect parfois en « mottes » (Fig. 19). La surface est lisse ou est recouverte de multiples formations angiomateuses rouge vif. Il peut exister une légère induration. L'angiome en « touffes » s'accompagne parfois d'une sensibilité à la palpation, d'une hyperhidrose localisée, d'une légère augmentation de la température locale. Sa surface peut être recouverte d'un fin lanugo.

Cette tumeur est surtout localisée au niveau du cou et des épaules ainsi qu'à la partie haute du dos et aux membres supérieurs. Elle peut atteindre plusieurs centimètres.

Des lésions multiples développées en plusieurs points du tégument sont possibles.

Une autre caractéristique de cette tumeur est son mode évolutif. L'extension se fait de façon lentement progressive sur plusieurs mois ou années avant de se stabiliser. Il n'existe pas ou peu de tendance à la régression spontanée sauf dans les formes éruptives liées à une immunosuppression [30].

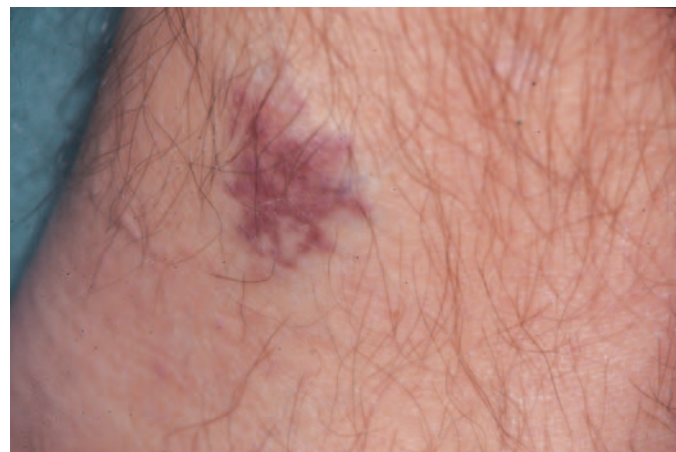


Figure 19. « Tufted angioma ».

L'angiome en « touffes » n'a pas de retentissement fonctionnel sauf pour les formes avec extension en profondeur dont l'exploration requiert scanner et résonance magnétique nucléaire.

L'apparition d'une thrombopénie doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Kasabach-Merritt [31].

Quelques associations ont été décrites (grossesse, transplantation hépatique, immunosuppression iatrogène ...) de même que des cas familiaux.

### Histologie

L'histologie est un élément essentiel du diagnostic.

La tumeur est localisée dans le derme moyen et profond. Exceptionnellement, elle s'étend jusqu'au fascia et au muscle. La prolifération tumorale, angiocentrique, est constituée de touffes arrondies ou ovoïdes de cellules endothéliales situées au sein d'un collagène dermique dépourvu d'anomalies. La distribution en « boulets de canon » est caractéristique. Les touffes cellulaires peuvent être coalescentes, donnant des travées de tissu angiomateux. Les cellules endothéliales sont hypertrophiées, tassées entre elles, ne laissant qu'une lumière vasculaire très étroite. Les mitoses sont rares. Il n'y a pas d'atypies et pas d'infiltrat inflammatoire. En périphérie des touffes, existent capillaires et fentes vasculaires dilatées.

Des angiomes en « touffes » peuvent présenter un développement intravasculaire.

Les marqueurs endothéliaux sont d'intensité variable.

Les principaux diagnostics différentiels histologiques sont la maladie de Kaposi et l'angiosarcome de bas grade.

### Traitement

La chirurgie est rendue difficile bien souvent à cause de la taille de la lésion. Ont été proposées les injections intralésionnelles de corticoïdes ou d'interféron, le laser à colorant pulsé, le recours à la corticothérapie générale à fortes doses ou aux injections sous-cutanées d'interféron. Les résultats restent cependant aléatoires.

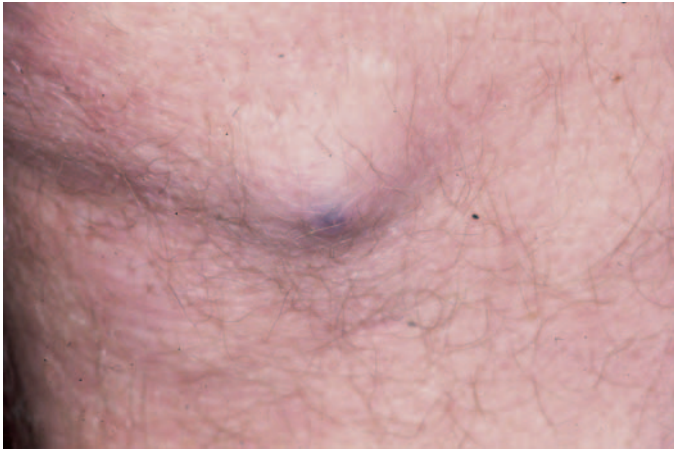
## Lymphangioendothéliome bénin (lymphangioendothéliome acquis)

Cette entité, initialement décrite sous le nom d'angioendothéliome malin, est rare [32].

### Clinique

Cette tumeur peut survenir à n'importe quel âge. Elle se présente sous la forme d'une lésion solitaire maculeuse ou à type de plaque bien délimitée, augmentant progressivement de taille, de couleur rosée ou rouge brunâtre, parfois recouverte à sa surface de petites papules jaunâtres ou rouges. Elle est asymptomatique. Elle est de topographie ubiquitaire. Elle peut atteindre plusieurs centimètres.





**Figure 20.** Tumeur glomique.

## Histologie

Elle se caractérise par des fentes et des espaces vasculaires, dilatés et tortueux, délimités par une paroi endothéliale mince. Localisés dans le derme superficiel, ces structures vasculaires anastomosées entre elles, peuvent s'étendre jusqu'au tissu sous-cutané. Elles « dissèquent » le collagène, pouvant simuler un angiosarcome. Il n'y a cependant pas de mitoses, peu ou pas d'atypies. Les cellules bordantes des vaisseaux sont soit aplaties, soit hyperplasiques faisant saillie dans la lumière.

Il n'existe pas de dépôts d'hémossidérine, pas d'hémorragies, peu ou pas d'infiltrat inflammatoire et pas de cellules géantes plurinucléées.

Toutes ces particularités permettent de distinguer cette entité de la maladie de Kaposi, de l'angiosarcome de bas grade, d'un angioendothéliome malin bien différencié.

Les marquages montrent une réactivité variable avec le CD 31, CD 34 et le facteur VIII. Plus récemment, l'anticorps monoclonal D2-40 s'est révélé être un excellent marqueur des cellules endothéliales lymphatiques [33].

Cette tumeur pourrait constituer un hamartome complexe, fait de vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de cellules musculaires lisses.

## Traitement

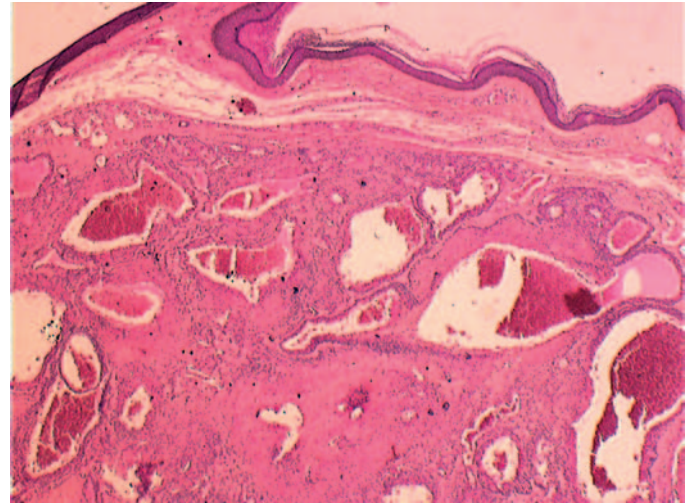
Il est chirurgical avec exérèse-greffe lorsque la lésion est trop importante. Le recours à la corticothérapie systémique donne des résultats très inconstants.

## Tumeur glomique

La tumeur glomique est développée aux dépens des corps glomiques qui sont des shunts artérioveineux (canal de Sucquet-Hoyer), impliqués dans les processus de régulation thermique et siégeant surtout au niveau des extrémités et de la région précoccygienne.

## Clinique

Cette tumeur touche les sujets jeunes avec une légère prédominance féminine pour les lésions digitales. La lésion est le plus souvent unique. Elle se présente sous la forme d'un nodule, de couleur violacée, intradermique profond, de petite taille, mesurant entre 5 et 10 mm (Fig. 20). Elle siège typiquement au niveau acral (doigts, région sous-unguéale, paumes) et de la région coccygienne. Sa caractéristique séméiologique est la douleur irradiant à partir de la tumeur, déclenchée par le simple effleurement de la peau ou le froid. Ce sont les lésions acrales qui sont les plus douloureuses. Les tumeurs sacrococcygiennes peuvent être source de coccydynie et simuler un kyste pilonidal. Des localisations plus inhabituelles, viscérales, sont possibles. Plus atypique est l'aspect clinique en plaque télangiectasique.



**Figure 21.** Glomangiome : tumeur bien circonscrite composée de capillaires et de vaisseaux ectasiques associés à de petites cellules régulières.

## Histologie

La tumeur glomique est de siège dermique, constituée d'amas de petites cellules, uniformes, arrondies ou polygonales, à noyau arrondi et à cytoplasme éosinophile, dépourvues d'atypies cytonucléaires. Au sein de ces cellules, les vaisseaux, de taille variable, à contours souvent étoilés, sont délimités par des cellules endothéliales. Le stroma fibrohyalin renferme par endroits des faisceaux d'aspect musculaire ou neuroïde (surtout en périphérie de la tumeur).

Des variantes histologiques ont été décrites : tumeur glomique intravasculaire, intranerveuse, épithélioïde, vasculaire prédominante, myxoïde, oncocytique à cytoplasme abondant et granuleux. L'histologie peut faire discuter dans quelques cas une tumeur glomique maligne en fonction du degré d'atypies et de mitoses ainsi que de la profondeur de la tumeur [34].

Les marquages immunohistochimiques montrent une positivité des cellules pour la vimentine et l'actine muscle lisse et parfois une coexpression pour le CD 34 [35].

## Formes anatomocliniques

### Glomangiome

Les glomangiomes se présentent sous forme de nodules bleutés, sont souvent multiples, multifocaux, siégeant plus particulièrement au niveau des mains et des poignets. Ils sont peu ou pas douloureux. La glomangiomatose se définit par la présence chez un même individu de tumeurs glomiques multiples à type de glomangiomes. Elle est sporadique ou familiale. Les lésions sont parfois congénitales, de topographie segmentaire, prédominant sur une zone du corps, sans (type 1) ou avec (type 2) atteinte plus discrète du reste du tégument [36].

En histologie, la tumeur, moins bien circonscrite, est constituée d'espaces vasculaires dilatés, irréguliers, délimités par l'endothélium, renfermant dans leur lumière des érythrocytes, des phlébolithes et des thrombi (Fig. 21). Les cellules glomiques, présentes dans leur paroi et au sein du stroma, forment de petits agrégats, mais moins importants que dans la tumeur solitaire.

Dans les formes familiales, récemment Brouillard et al. [37] ont identifié la mutation d'un gène localisée au niveau du chromosome 1p21-22, gène codant pour une protéine de 68 kDa, appelée la glomuline et impliquée vraisemblablement dans la différenciation vasculaire.

### Glomangiomyome

Plus rare que les précédents, il se caractérise par la présence de cellules transitionnelles entre les cellules glomiques et les cellules musculaires lisses, allongées et matures.





Traitement

Il est chirurgical en cas de lésion unique. Les alternatives thérapeutiques sont le laser CO<sub>2</sub> ou vasculaire, la sclérothérapie, la cryochirurgie. Les récives après exérèse sont faibles (< 10 %). Dans la glomangiomatose, le traitement est dicté par la demande esthétique et douloureuse.

“ Point fort

C’est plus particulièrement dans l’hémangiome en cible hémosidérinique, microveinulaire et dans l’angiome en « touffes » que se pose un problème de diagnostic différentiel histologique avec la maladie de Kaposi et l’angiosarcome de bas grade de malignité.

Tumeurs nerveuses

Schwannomes

Ce sont des tumeurs encapsulées, développées aux dépens des gaines de Schwann des nerfs périphériques.

Clinique

La tumeur siège le plus souvent au niveau des nerfs crâniens, des racines postérieures des nerfs spinaux avec un développement intra- et extrarachidien à l’origine de signes de compression. Les localisations cutanées et viscérales ne sont cependant pas exceptionnelles. Au niveau cutané, le schwannome est le plus souvent hypodermique, très rarement dermique. Il se présente sous la forme d’un nodule indolore ou sensible à la pression, situé sur le trajet d’un nerf, en particulier sur les faces latérales du cou et les faces d’extension des membres. Multiples, ces tumeurs sont localisées dans un territoire anatomique ou diffuses elles revêtent un caractère souvent bilatéral et symétrique. Les termes de « schwannomatose » ou « neurilemmomatose » ont été introduits pour désigner des sujets ayant des schwannomes cutanés multiples en l’absence de tache café-au-lait ou d’autres stigmates de neurofibromatose de type I. L’entité reste très discutée et en particulier ses rapports avec la neurofibromatose de type II [38].

Histologie

Le schwannome est une tumeur encapsulée. La capsule fibreuse contient des fibres nerveuses et des structures axonales résiduelles. La tumeur a une image caractéristique. Deux types histologiques sont décrits sous le nom de types A et B d’Antoni. Le type A consiste en une prolifération de cellules fusiformes à cytoplasme peu abondant, aux limites floues, adoptant une disposition fasciculaire ou tourbillonnante (Fig. 22). Par endroits, existe un arrangement palissadique compact de noyaux, laissant place à des zones anucléées (nodules de Verocay). Le type B, moins spécifique, plus désorganisé, renferme quelques cellules fusiformes ou ovalaires, disposées au hasard, dans une matrice lâche, parfois microkystique, ponctuée de cellules inflammatoires (histiocytes spumeux), de mastocytes et de fibres de collagène. Les vaisseaux à paroi épaissie présentent souvent un manchon hyalin.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont marquées par la protéine S 100 et parfois par le CD 34. Le marquage par les neurofilaments est négatif sauf au niveau de la capsule pour marquer les structures axonales restantes. Les cellules capsulaires sont également marquées par l’EMA (antigène épithélial de membrane). Récemment, la calrétinine (protéine liant le calcium, structurellement liée à la protéine S 100) a été proposée pour différencier le schwannome avec un marquage constant et intense du neurofibrome où le marquage est peu fréquent et discret [39].

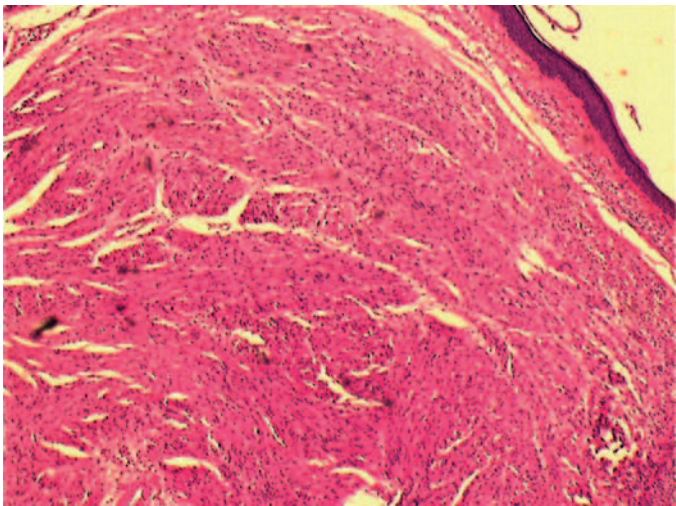


Figure 22. Schwannome : tumeur bien délimitée composée de faisceaux de cellules fusiformes.

Tableau 3. Autres formes histologiques de schwannome.

Schwannome cellulaire
Schwannome épithélioïde
Schwannome mélanocytaire
Schwannome plexiforme
Autres variantes : schwannome vieilli, à corps de Verocay, angioma-toïde, granuleux, myxoïde, pacinien, à pseudorosettes

Formes histologiques

**Schwannome cellulaire.** C’est une tumeur dont le caractère strictement bénin est débattu avec un schwannome de bas grade de malignité. Très cellularisée, elle garde les caractéristiques du schwannome mais les mitoses sont présentes bien que non atypiques.

**Schwannome épithélioïde.** Ce sont des tumeurs très rares, multinodulaires, très cellularisées, adoptant une structure épithélioïde, très vascularisées. Cette lésion de par sa richesse cellulaire peut simuler une tumeur maligne des gaines des nerfs mais aussi une tumeur maligne autre des tissus mous (sarcome épithélioïde), une tumeur mélanocytaire [40].

**Schwannome mélanocytaire** [41]. Il se caractérise par des dépôts cytoplasmiques de mélanine. Il est souvent confondu avec un mélanome. Dans sa forme psammomateuse, ce type de schwannome s’intègre dans le syndrome complexe de Carney. Cette tumeur peut récidiver, progresser vers la malignité. Elle nécessite un suivi à long terme, surtout chez les sujets avec tumeurs multiples et/ou syndrome de Carney.

**Schwannome plexiforme.** Il s’agit d’une tumeur composée de cellules de Schwann ayant un arrangement plexiforme posant des problèmes de diagnostic différentiel avec le neurofibrome plexiforme. De plus, lorsqu’il survient chez l’enfant et qu’il est très cellularisé, il peut simuler une tumeur maligne des gaines nerveuses.

**Autres variantes.** Elles sont données dans le Tableau 3.

Traitement

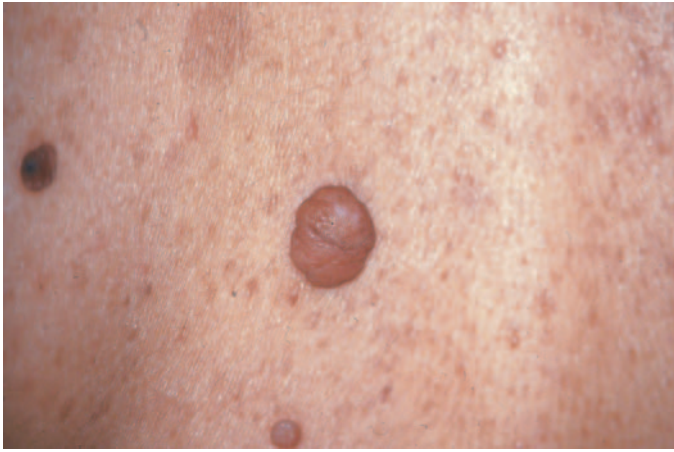
Il est chirurgical. La dégénérescence est exceptionnelle en dehors de la neurofibromatose de Recklinghausen et de syndrome complexe polymalformatif.

Neurofibromes (NF)

Les NF sont des tumeurs bénignes des gaines nerveuses pouvant survenir isolément ou s’intégrer dans le cadre d’une maladie de Recklinghausen.

Clinique

Les NF s’observent principalement au niveau du revêtement cutané mais ils se développent également en profondeur à partir



**Figure 23.** Neurofibrome.



**Figure 24.** Tumeur royale au cours d'une neurofibromatose de Recklinghausen.

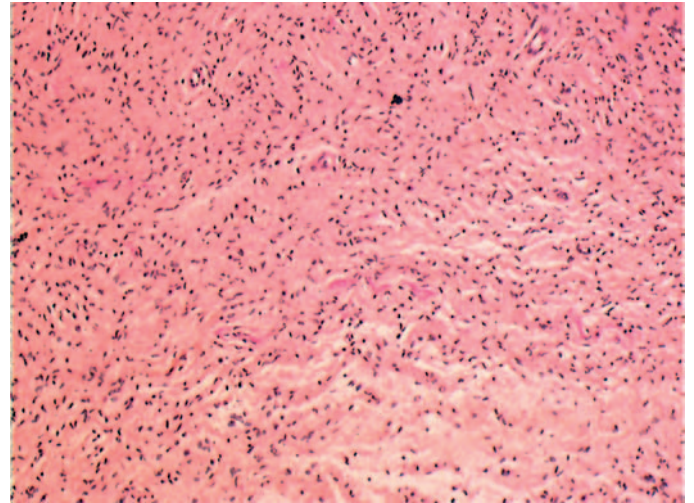
des racines médullaires, des ganglions rachidiens, des nerfs périphériques et du système nerveux autonome [42].

Les NF cutanés se présentent comme des tumeurs molles superficielles, de taille variable, de couleur chair ou rosée, sessiles ou pédiculées à type de molluscum pendulum, dont la consistance est élastique et dépressible (Fig. 23).

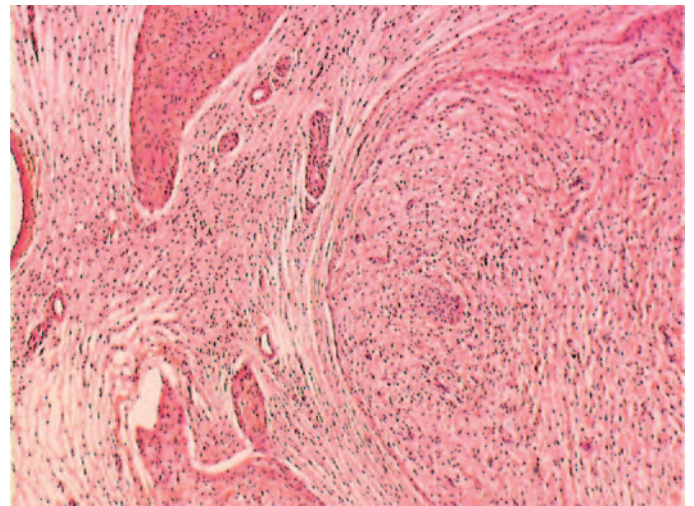
Les NF nodulaires périphériques ou NF sous-cutanés sont plus profondément situés au niveau du derme et des tissus sous-cutanés. Ils sont fermes, nettement palpables, réalisant sous la peau une voussure sphérique ou ovoïde. Ils sont isolés ou regroupés en chapelet. Ils engendrent des phénomènes douloureux et des paresthésies.

Les NF plexiformes diffus (ou névrome plexiforme ou « tumeur royale ») constituent des tuméfactions cutanées et sous-cutanées, molles, de texture irrégulière, volontiers de grande taille. La peau en regard est anormale (épaississement, hypertrichose, hyperpigmentation, aspect angiomateux). Ils sont souvent congénitaux. L'extension peut se faire vers les muscles, les os et les viscères. Ils présentent un risque de dégénérescence (Fig. 24).

Les NF plexiformes nodulaires sont des formations sous-cutanées, caractérisées par plusieurs nodules regroupés en amas ou en grappes le long des trajets nerveux superficiels et profonds. Ils forment des trajets sinueux, rappelant par leur consistance celle d'un « paquet de ficelle » ou d'un « sac bourré de vers ». Ils sont fermes, sensibles ou douloureux. Profondément situés, ils peuvent entraîner des compressions et des atteintes osseuses.



**Figure 25.** Neurofibrome classique : cellules fusiformes disposées de façon diffuse dans le derme avec un aspect en « vaguelettes ».



**Figure 26.** Neurofibrome plexiforme : plexus de filets nerveux, de taille variable au sein d'un tissu neurofibromateux.

## Histologie [43]

Le NF est une tumeur bien ou mal circonscrite, mais non encapsulée. Dermique ou sous-cutanée, elle est caractérisée par la présence de trois composantes : cellulaire, collagénique et mucoïde. L'aspect histologique dépend de la proportion de ces trois contingents.

Dans le NF classique, les cellules fusiformes présentent un noyau hyperbasophile, arrondi, ovalaire ou en forme de S et un cytoplasme faiblement éosinophile et mal délimité. Elles sont éparpillées au sein d'une matrice mucoïde plus ou moins abondante. Elles sont disposées en faisceaux ou présentent un aspect de « vaguelettes » (Fig. 25). Des structures axonales sont présentes. Le stroma est collagénique fait de fibres adoptant une disposition tortueuse associé à un infiltrat lymphocytaire discret et à des mastocytes en nombre variable. Il enserré les annexes sans les détruire.

En immunohistochimie, la protéine S 100 marque les cellules de la prolifération tumorale mais dans certains cas le CD 34 également. Les neurofilaments marquent les structures axonales.

## Formes histologiques

**Neurofibrome plexiforme** (Fig. 26). Cette tumeur aux limites imprécises est constituée d'un plexus de filets nerveux, hypertrophiés et tortueux, de taille variable, siégeant dans le derme et le tissu sous-cutané. Les nodules cellularisés, arrondis, plexiformes ou irréguliers dans leur morphologie, sont situés dans un tissu neurofibromateux. Le pléiomorphisme nucléaire





**Tableau 4.**

Autres formes histologiques de neurofibrome (NF).

NF plexiforme
NF diffus
NF pigmenté
Variantes : NF myxoïde, hyalinisé, épithélioïde, pacinien, à cellules dendritiques avec pseudorosettes

est fréquent. La malignité doit être redoutée en cas de multiples mitoses. La tumeur est à différencier du schwannome plexiforme.

**Neurofibrome diffus.** Très mal limité, il envahit les structures sous-jacentes. Les cellules sont moins allongées, moins fusiformes que dans le NF classique. La matrice conjonctive est très uniforme faite d'un fin réseau collagénique. Cette tumeur est à différencier d'un DFDE.

**Neurofibrome pigmenté.** Il renferme des cellules pigmentées éparées, dendritiques, épithélioïdes, fusiformes ou en forme de têtard. Les cellules sont positives pour la coloration de Fontana mais aussi pour la protéine S 100, le HMB45 et le CD 34.

Il peut simuler un nævus bleu cellulaire ou un DFDE pigmenté [44].

**Variantes.** Elles sont données dans le Tableau 4.

### Traitement

Il est conditionné par le nombre, la localisation et la profondeur des lésions ainsi que par la demande esthétique. Il est chirurgical. On peut également faire appel au laser CO<sub>2</sub> continu.

### “ Point fort

Les tumeurs nerveuses, en particulier le neurofibrome et le schwannome, regroupent de multiples entités histologiques dont la connaissance est importante car elles sont de diagnostic différentiel parfois difficile avec des tumeurs malignes des nerfs, un dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, une tumeur mélanique.

### Périneurome

Cette tumeur rare est une entité récemment décrite, développée aux dépens des cellules périneurales.

### Clinique

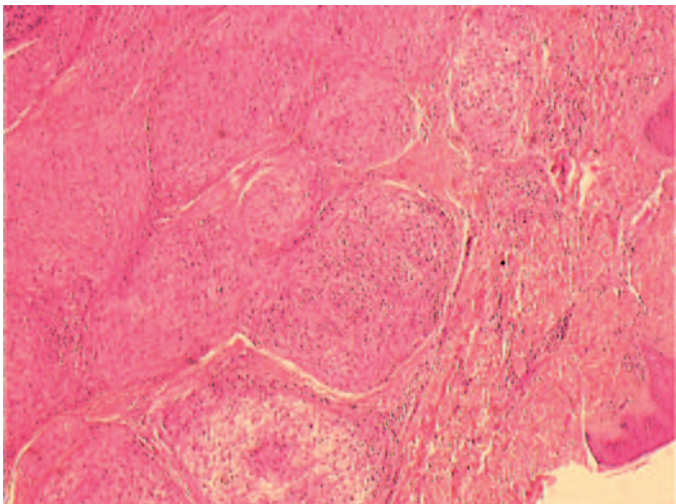
Elle survient de préférence chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle se présente sous la forme de nodule dermique ou sous-cutané. Elle est localisée surtout à la main mais pas de façon exclusive. La tumeur après exérèse ne récidive pas.

### Histologie

La lésion bien circonscrite, non encapsulée, est caractérisée par une prolifération dermique ou sous-cutanée, de cellules fusiformes et de cellules épithélioïdes, disposées en « bulbe d'oignon », en nodules ou plus rarement de façon plexiforme. Le stroma peut être myxoïde ou dense, collagénique. Les mitoses sont rares. Il n'y a pas de pléiomorphisme cytonucléaire [45]. Mentzel [46] identifie trois sous-types : intraneural, extraneural et sclérosant.

Le diagnostic différentiel histologique se fait avec le dermatofibrome, le neurofibrome, le schwannome, le fibrome des gaines. Les formes atypiques et malignes sont extrêmement rares.

En immunohistochimie, les cellules sont EMA positives et protéine S 100, CD 34 et cytokératines négatives.



**Figure 27.** Myxome des gaines nerveuses : lobules de cellules fusiformes, séparés par des septa conjonctifs. Substance mucoïde bien visible au bas de la photo.

### Myxome des gaines nerveuses (MGN)

Le MGN est une tumeur rare pour laquelle l'histogénèse reste toujours difficile malgré les progrès de l'immunohistochimie.

### Clinique

Cette tumeur touche de préférence la femme adulte jeune. De croissance lente, elle se manifeste par un nodule ferme, plus ou moins bien circonscrit, de couleur rougeâtre ou jaunâtre, parfois recouvert de fines télangiectasies, asymptomatique, de petite taille centimétrique. Elle survient chez un sujet indemne de toute phacomatose. Elle siège au niveau des épaules, des membres supérieurs, du visage (zone médiane) et du cou. Les autres localisations cutanées, muqueuses, unguéales, voire intracrâniennes et spinales sont possibles mais plus rares. Chez l'enfant, on note une prédominance des lésions au niveau de la tête et du cou [47]. Les récurrences sont rares. Elles sont le fait d'excisions incomplètes.

### Histologie

La tumeur bien circonscrite est constituée de multiples lobules de cellules fusiformes ou arrondies, séparés par des septa conjonctifs bien individualisés. Les cellules se disposent au sein d'une matrice mucoïde plus ou moins abondante (Fig. 27). La richesse cellulaire et l'abondance du stroma myxoïde est variable selon les tumeurs.

En immunohistochimie, les cellules sont positives pour la vimentine mais souvent négatives pour la protéine S 100 notamment dans les formes cellulaires. L'EMA est négatif [48].

### Histogénèse

L'individualisation avec un neurofibrome ou une autre tumeur n'est pas clairement établie.

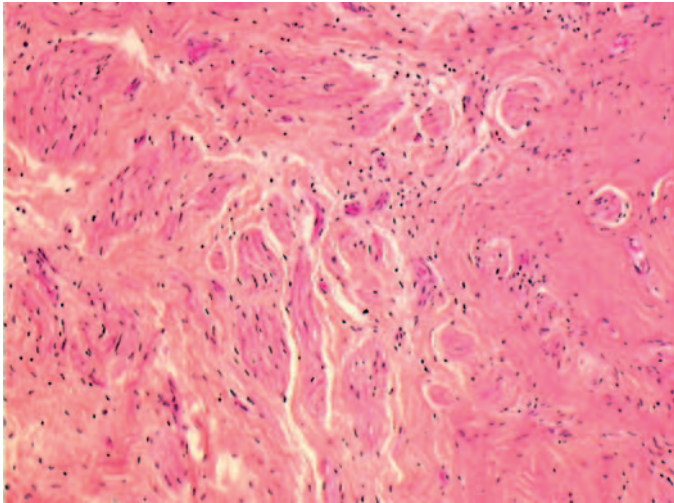
### Neuromes

Le neurome reproduit la structure et l'architecture d'un nerf normal.

### Neurome traumatique

Le neurome traumatique survient après un traumatisme direct du nerf, après un geste chirurgical l'ayant lésé, après une amputation. Générant des phénomènes douloureux, il représente un processus hyperplasique et non tumoral, réactionnel à la rupture de la continuité axonale. Histologiquement, la prolifération dermique et sous-cutanée des fibres nerveuses (incluant axone, gaine de myéline, cellules de Schwann) et des fibroblastes situés au sein d'un stroma collagénique s'oppose au





**Figure 28.** Neurome traumatique : petits filets nerveux, fragmentés au sein d'un tissu collagénique dense.

NF par la participation de toutes les structures du nerf (Fig. 28). On peut rapprocher du neurome traumatique le doigt surnuméraire rudimentaire se caractérisant par une lésion papuleuse du bord externe du doigt, résultat d'une autoamputation in utero ou d'une destruction postnatale d'un doigt surnuméraire.

### Neurome de Morton

Ce n'est pas une vraie tumeur. Il se caractérise par une dégénérescence du nerf associée à une fibrose périneurale. Le diagnostic est avant tout clinique : métatarsalgie unilatérale aiguë paroxystique déclenchée par la marche, l'appui, soulagée par le repos et le retrait des chaussures, touchant en priorité les troisième et deuxième espace interdigitaux. Il existe une prédominance féminine et volontiers des troubles de la statique du pied. L'échographie mais surtout la résonance magnétique nucléaire peuvent venir conforter le diagnostic ou permettre un repérage exact de la lésion avant son exérèse.

En histologie, il existe un processus fibrosant du périnèvre et de l'épinèvre ainsi que des modifications dégénératives avec un œdème, une hyalinisation vasculaire, une disparition des fibres myélinisées.

Le traitement repose sur la neurolyse, la neurectomie simple avec ou sans ligature et/ou écrasement pour éviter l'apparition d'un névrome d'amputation. Les séquelles chirurgicales sont dominées par l'hypoesthésie, invalidante dans sa localisation pulpaire. Les récurrences sont possibles.

Le mécanisme de survenue d'une telle lésion n'est pas bien connu. Elle pourrait résulter d'une compression des éléments neurovasculaires par la tête des métatarsiens.

### Neurome pacinien [49]

Ce n'est pas une véritable tumeur mais une réaction hyperplasique des corpuscules de Pacini. Cette tumeur rare, localisée aux doigts et exceptionnellement aux orteils, se traduit par l'apparition de nodules douloureux, uniques ou multiples, parfois associés à une fissure persistante en regard de la tumeur. Quelquefois, la seule traduction clinique est la douleur sans lésion individualisable. En histologie, cette tumeur du derme profond reproduit les corpuscules de Pacini avec une structure lamellaire concentrique en « bulbe d'oignon ». De multiples fibres nerveuses sont retrouvées au sein des corpuscules de Pacini hyperplasiques. Le traumatisme des nerfs digitaux pourrait constituer un élément important dans la stimulation et l'hyperplasie des corpuscules.

### Neuromes spontanés

Ce sont des tumeurs exceptionnelles qui peuvent être cutanées, muqueuses ou cutanéomuqueuses. Les neuromes cutanés se présentent sous forme de papules ou de nodules asymptomatiques, isolés ou multiples, disséminés ou localisés avec une



**Figure 29.** Tumeur à cellules granuleuses d'Abrikossoff.

disposition métamérique. Les neuromes muqueux multiples constituent un des signes constants du syndrome de Gorlin ou d'une NEM 2B. Sur le plan histologique, les lésions de siège dermique se présentent sous la forme de masses encapsulées de fibres nerveuses, entourées par un périnèvre épaissi.

### Neurome circonscrit solitaire (neurome palissadique encapsulé)

Le neurome circonscrit solitaire correspond à une lésion pour laquelle l'origine tumorale ou réactionnelle reste non encore déterminée.

Il se caractérise par sa survenue à l'âge adulte, sous la forme d'une lésion papuleuse ou papulonodulaire, de couleur chair, parfois recouverte de fines télangiectasies, de croissance lente, siégeant de façon quasi exclusive au niveau du visage et plus particulièrement dans les régions périorbitaires, plus rarement au niveau des muqueuses. Il survient en dehors d'un contexte de neurofibromatose ou de NEM 2. Même après excision incomplète, la lésion ne récidive pas.

Cette tumeur est à différencier sur le plan clinique d'un nævus, d'un carcinome basocellulaire ou d'un kyste sébacé.

En histologie, la tumeur, bien circonscrite, encapsulée de façon totale ou partielle, de siège dermique, est constituée d'un ou de quelques nodules, faits de cellules fusiformes, à noyau allongé, évoquant des cellules de Schwann et arrangées en faisceaux entrelacés. Il n'y a pas d'atypies, pas de mitoses et pas de pléiomorphisme. La lésion est parcourue de structures axonales, en nombre variable. Il existe des espaces de rétraction entre les faisceaux de cellules fusiformes et le stroma. La capsule est constituée de cellules très aplaties, parallèles entre elles et séparées par des faisceaux de collagène.

En immunohistochimie, les cellules de Schwann sont marquées par la protéine S 100 et la vimentine, les fibres nerveuses sont positives pour les neurofilaments et les cellules périneurales de la capsule sont EMA positives.

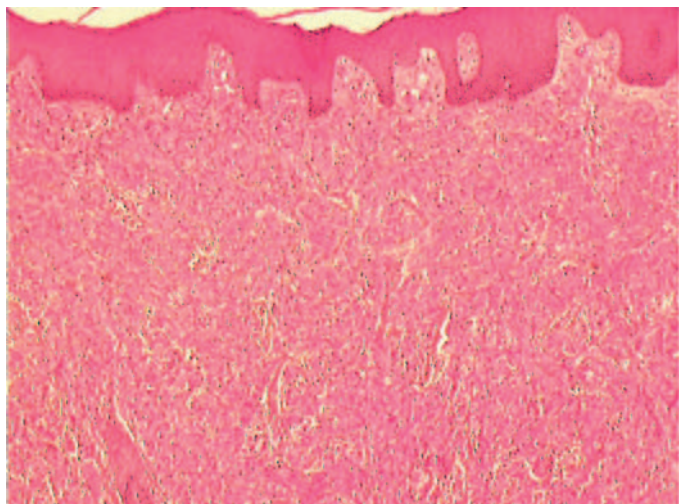
Cette tumeur est à différencier sur le plan histologique d'un NF ou d'un schwannome pauvre en axones [50].

### Tumeur à cellules granuleuses d'Abrikossoff

C'est une tumeur dont l'histogenèse est un des principaux sujets de controverses.

### Clinique

La tumeur d'ordinaire unique, siège en priorité au niveau des muqueuses, linguale en particulier et au niveau de la peau (Fig. 29). De topographie ubiquitaire, elle peut se localiser à toutes les muqueuses aérodigestives, génitales et à tous les viscères. Elle apparaît entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> décennie de vie avec une prédominance féminine. Il s'agit d'un nodule asymptomatique, de petite taille, de quelques millimètres mais parfois de plusieurs centimètres, à surface lisse, hyperkératosique, verruqueuse ou ulcérée.



**Figure 30.** Tumeur à cellules granuleuses d'Abrikossoff : prolifération diffuse de cellules à cytoplasme éosinophile.

Les formes multiples touchent le tissu sous-cutané, les muqueuses et les viscères. Les tumeurs peuvent survenir de façon synchrone ou progressive. Le nombre total de lésions peut être supérieur à 50. Les formes familiales sont exceptionnelles, en général multicentriques. Les cas pédiatriques sont rares, rapportés en association à une neurofibromatose de Recklinghausen ou sous un aspect clinique particulier à type de plaque indurée et ferme, correspondant à une histologie de tumeur à cellules granuleuses plexiforme [51].

## Histologie

La tumeur, mal circonscrite, non encapsulée, infiltre les tissus avoisinants. Les amas cellulaires sont pour la plupart dermiques, sous-cutanés ou sous-muqueux. La prolifération tumorale consiste en de volumineuses cellules arrondies ou polygonales (Fig. 30). Le cytoplasme renferme des granulations, de taille et de forme variables, éosinophiles, faiblement positives au PAS (« *Periodic Acid Schiff* »). Le noyau est central, arrondi et petit. Le pléiomorphisme nucléaire est rare. Les mitoses sont absentes. L'agencement cellulaire se fait en bandes, en larges nappes ou en petits îlots séparés par des cloisons conjonctives. L'arrangement plexiforme, exceptionnel, simule un schwannome plexiforme. D'étroites connexions peuvent s'établir entre les cellules granuleuses et les filets nerveux périphériques.

L'épiderme en regard présente une acanthose modérée et quelquefois une véritable hyperplasie épithéliale pseudo-épithéliomateuse.

Le diagnostic entre tumeur à cellules granuleuses bénigne et maligne peut s'avérer difficile. Une activité mitotique intense, un pléiomorphisme nucléaire, des phénomènes de nécrose doivent faire suspecter la malignité qui reste cependant rare.

Les immunomarquages montrent une positivité des cellules pour la protéine S 100, la vimentine et l'énolase neurone spécifique de façon diffuse et intense. Plus inconstantes et d'intensité variable sont les positivités pour la calrétinine, le PGP 9-5 (« *protein gene product* »), la protéine myélinique basique [52, 53]. Les positivités avec les marqueurs macrophagiques dépendent de la richesse en vésicules phagolysosomiales des cellules tumorales. Les marqueurs des cellules musculaires lisses, des cytokératines, l'HMB45 sont négatifs et aident parfois à un diagnostic histologique difficile avec une autre tumeur.

## Histogénèse

Actuellement, c'est l'origine schwannienne qui est privilégiée. Les cellules granuleuses ne sont pas l'apanage de la tumeur d'Abrikossoff. Elles peuvent s'observer dans les tumeurs nerveu-

ses comme le schwannome à cellules granuleuses mais aussi dans des tumeurs n'ayant pas une différenciation schwannienne (DF, DFDF, léiomyome, léiomyosarcome).



## Traitement

La chirurgie d'exérèse est curatrice dans la plupart des cas, les récurrences étant rares. Les récurrences locales, surtout si elles sont multiples, doivent faire envisager le diagnostic de tumeur granuleuse maligne.



## Références

- [1] Zelger BG, Steiner H, Kutzner H, Maier H, Zelger B. Cellular "neurothekeoma": an epithelioid variant of dermatofibroma. *Histopathology* 1998;**32**:414-22.
- [2] Weinrach DM, Wang KL, Wiley EL, Laskin WB. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and 14 in dermatofibrosarcoma protuberans and common fibrous histiocytoma (dermatofibroma). *Arch Pathol Lab Med* 2004;**128**:1136-41.
- [3] Li N, McNiff J, Pui P, Manfioletti G, Tallini G. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: potential diagnostic applications and comparison with histologic findings, CD34, and factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 2004;**26**:267-72.
- [4] Nishio J, Iwasaki H, Ohjimi Y, Ishiguro M, Isayama T, Naito M, et al. Overrepresentation of 17q22-qter and 22q13 in dermatofibrosarcoma protuberans but not in dermatofibroma: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;**132**:102-8.
- [5] Vanni R, Fletcher CD, Sciort R, Dal Cin P, De Wever I, Mandahl N, et al. Cytogenetic evidence of clonality in cutaneous benign fibrous histiocytomas: a report of the CHAMP group. *Histopathology* 2000;**37**:212-7.
- [6] Puig L, Fernandez-Figueras MT, Bielsa I, Lloveras B, Alomar A. Multinucleate cell angiohistiocytoma: a fibrohistiocytic proliferation with increased mast cell numbers and vascular hyperplasia. *J Cutan Pathol* 2002;**29**:232-7.
- [7] Chiritescu E, Maloney ME. Acrochordons as a presenting sign of nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:789-94.
- [8] Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dube syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:698-705.
- [9] Cerio R, Rao BK, Spaul J, Wilson-Jones E. An immunohistochemical study of fibrous papule of the nose. *J Cutan Pathol* 1989;**16**:194-8.
- [10] Hayes AJ, Alexander N, Clark MA, Thomas JM. Elastofibroma: a rare soft tissue tumor with a pathognomic anatomical location and clinical symptom. *Eur J Surg Oncol* 2004;**30**:450-3.
- [11] Shimizu S, Yasui C, Tateno M, Sato H, Homma S, Hirano E, et al. Multiple elastofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:126-9.
- [12] Maghem J, Baudrez V, Lecouvet F, Lebon C, Maldague B, Vande Berg B. Imaging study findings in elastofibroma dorsi. *Joint Bone Spine* 2004;**71**:536-41.
- [13] Nishio JN, Iwasaki H, Ohjimi Y, Ishiguro M, Koga T, Isayama T, et al. Gain of Xq detected by comparative genomic hybridization in elastofibroma. *Int J Mol Med* 2002;**10**:277-80.
- [14] McComb EN, Feely MG, Neff JR, Johansson SL, Nelson M, Bridge JA. Cytogenetic instability, predominantly involving chromosome 1, is characteristic of elastofibroma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;**126**:68-72.
- [15] Koepfel MC, Andrac L, Sayag J. Fasciite nodulaire. *Rev Eur Dermatol MST* 1990;**2**:227-31.
- [16] Mentzel T, Kutzner H. Haemorrhagic dermatomyofibroma (plaque-like dermal fibromatosis): clinicopathological and immunohistochemical analysis of three cases resembling plaque-stage Kaposi's sarcoma. *Histopathology* 2003;**42**:594-8.
- [17] Maradeix S, Cribier B. Myofibrome et myofibromatose. *Ann Dermatol Venerol* 2005;**132**:271-5.
- [18] Requena L, Kutzner H, Hugel H, Rutten A, Furio V. Cutaneous adult myofibroma: a vascular neoplasm. *J Cutan Pathol* 1996;**23**:445-57.



- [19] Mentzel T, Tos AP, Sapi Z, Kutzner H. Myopericytoma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;**31**:104-13.
- [20] Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:477-90.
- [21] Cairey-Remonnay S, Salard D, Algros MP, Laurent R. Léiomyomes cutanés multiples familiaux. *Ann Dermatol Venerol* 2003;**130**:1017-20.
- [22] Alam NA, Bevan S, Churchman M, Barclay E, Barker K, Jaeger EE, et al. Localization of a gene (MCUL 1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43. *Am J Hum Genet* 2001;**68**:1264-9.
- [23] Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:95-106.
- [24] Kanitakis J, Carbonnel E, Chouvet B, Labeille B, Claudy A. Cutaneous leiomyomas (piloleiomyomas) in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 2000;**143**:1338-40.
- [25] Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:887-920.
- [26] Durieu C, Bayle-Lebey P, Gadroy A, Loche F, Bazex J. Hyperplasie endothéliale papillaire intra-vasculaire : multiples lésions apparues au cours d'un traitement par interféron bêta. *Ann Dermatol Venerol* 2001;**128**:1336-8.
- [27] Katta R, Wagner A. Angioma serpiginosum with extensive cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:384-5.
- [28] Franke FE, Steger K, Marks A, Kutzner H, Mentzel T. Hobnail hemangiomas (targetoid hemosiderotic hemangiomas) are true lymphangiomas. *J Cutan Pathol* 2004;**31**:362-7.
- [29] Jouary T, Chauvel A, Bioulac-Sage P, Taieb A. Hémangiome microveineux. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:475-7.
- [30] Al-Za'abi AM, Ghazarian D, Greenberg GR, Shaw JC. Eruptive tufted angiomas in a patient with Crohn's disease. *J Clin Pathol* 2005;**58**:214-6.
- [31] Enjolras O, Wassef M, Dosquet C, Drouet L, Fortier G, Josset P, et al. Syndrome de Kasabach-Merritt sur angiome en touffes congénital. *Ann Dermatol Venerol* 1998;**125**:257-60.
- [32] Guillou L, Fletcher CD. Benign lymphangioendothelioma (acquired progressive lymphangioma): a lesion not to be confused with well-differentiated angiosarcoma and patch stage Kaposi's sarcoma: clinicopathologic analysis of a series. *Am J Surg Pathol* 2002;**24**:1047-57.
- [33] Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005;**46**:396-402.
- [34] Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, Weiss SW. Atypical and malignant glomus tumors: analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:1-12.
- [35] Mentzel T, Hugel H, Kutzner H. CD34-positive glomus tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of six cases with myxoid stromal changes. *J Cutan Pathol* 2002;**29**:421-5.
- [36] Allombert-Blaise CJ, Batard ML, Segard M, Martin de Lassalle E, Breviere GM, Piette F. Type 2 segmental manifestation of congenital multiple glomangiomas. *Dermatology* 2003;**206**:321-5.
- [37] Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002;**70**:866-74.
- [38] Leverkus M, Klue L, Roll EM, Becker G, Brocker EB, Mautner VF, et al. Multiple unilateral schwannomas: segmental neurofibromatosis type 2 or schwannomatosis? *Br J Dermatol* 2003;**148**:804-9.
- [39] Fine SW, McClain SA, Li M. Immunohistochemical staining for calretinin is useful for differentiating schwannomas from neurofibromas. *Am J Clin Pathol* 2004;**122**:552-9.
- [40] Saad AG, Mutema GK, Mutasim DF. Benign cutaneous epithelioid schwannoma: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2005;**27**:45-7.
- [41] Kurtkaya-Yapici O, Scheithauser B, Woodruff JM. The pathobiologic spectrum of schwannomas. *Histol Histopathol* 2003;**18**:925-34.
- [42] Pinson S, Creange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. Neurofibromatose 1 : recommandations pour la prise en charge. *Ann Dermatol Venerol* 2001;**128**:567-75.
- [43] Megahed M. Histopathological variants of neurofibroma. A study of 114 lesions. *Am J Dermatopathol* 1994;**16**:486-95.
- [44] Fetsch JF, Michal M, Miettinen M. Pigmented (melanotic) neurofibroma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 19 lesions from 17 patients. *Am J Surg Pathol* 2000;**34**:331-43.
- [45] Robson AM, Calonje E. Cutaneous perineurioma: a poorly recognized tumour often misdiagnosed as epithelioid histiocytoma. *Histopathology* 2000;**37**:332-9.
- [46] Mentzel T. Cutaneous perineurioma. Clinical and histological findings and differential diagnosis. *Pathologie* 2003;**24**:207-13.
- [47] Papadopoulos EJ, Cohen PR, Hebert AA. Neurothekeoma: report of a case in an infant and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:129-34.
- [48] Connolly M, Hickey JR, Intzedy L, Pawade J, de Becker DA. Subungual neurothekoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:159-62.
- [49] Cribier B, Grosshans E. Tumeurs cutanées rares. *Ann Dermatol Venerol* 1997;**124**:280-95.
- [50] Megahed M. Palisaded encapsulated neuroma (solitary circumscribed neuroma). A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1994;**16**:120-5.
- [51] Lee J, Bhawan J, Wax F, Farber J. Plexiform granular cell tumor. A report of two cases. *Am J Dermatopathol* 1994;**16**:537-41.
- [52] Mahalingam M, LoPiccolo D, Byers HR. Expression of PGP 9.5 in granular cell nerve sheath tumors: an immunohistochemical study of six cases. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:282-6.
- [53] Fine SW, Li M. Expression of calretinin and the alpha-subunit of inhibin in granular cell tumors. *Am J Clin Pathol* 2003;**119**:259-64.

## Pour en savoir plus

- Enzinger-Weiss S. *Soft tissue tumors. Fourth Edition.* Weiss SW-Goldblum JR. Mosby; 2001.
- Hendi A, Jukic DM, Kress DW, Brodland DG. Atrophic dermatofibroma : a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;**28**:1085-7.
- Fukunaga M. Palisading subcutaneous fibrous histiocytoma. *Pathol Int* 2004;**54**:360-3.
- Aloi F, Albertazzi D, Pippione M. Dermatofibroma with granular cells : a report of two cases. *Dermatology* 1999;**199**:54-6.
- Glusac EJ, McNiff JM. Epithelioid cell histiocytoma : a simulant of vascular and melanocytic neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1999;**21**:1-7.
- Zelger BG, Sidoroff A, Zelger B. Combined dermatofibroma : co-existence of two or more variant patterns in a single lesion. *Histopathology* 2000;**36**:529-39.
- Puig L, Fernandez-Figueras MT, Bielsa I, Llovetas B, Alomar A. Multinucleate cell angiohistiocytoma : a fibrohistiocytic proliferation with increased mast cell numbers and vascular hyperplasia. *J Cut Pathol* 2002;**29**:232-7.
- Kim ES, Kim KJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Metaplastic ossification in a cutaneous pyogenic granuloma : a case report. *J Dermatol* 2004;**31**:326-9.
- Vega Harring SM, Niyaz M, Okada S, Kudo M. Extramedullary hematopoiesis in a pyogenic granuloma : a case report and review. *J Cutan Pathol* 2004;**31**:555-7.
- Hung CH, Kuo HW, Chiu YK, Huang PH. Intravascular pyogenic granuloma arising in an acquired arteriovenous malformation : report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg* 2004;**30**:1050-3.
- Kuroda K, Mizoguchi M. Subcutaneous granuloma pyogenicum in patients with antiphospholipid antibodies. *Dermatology* 2004;**208**:331-4.
- Teknetzis A, Ioannides D, Vakali G, Lefaki I, Minas A. Pyogenic granulomas following topical application of tretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;**18**:337-9.
- Sheehan DJ, Leshner Jr. Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. *Cutis* 2004;**73**:175-80.
- Tursen U, Demirkan F, Ikizoglu G. Giant recurrent pyogenic granuloma on the face with satellitosis responsive to systemic steroids. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:40-1.
- Demir Y, Demir S, Aktepe F. Cutaneous lobular capillary hemangioma induced by pregnancy. *J Cutan Pathol* 2004;**31**:77-80.
- Guillou L, Calonje E, Speight P, Rosai J, Fletcher CD. Hobnail hemangioma : a pseudomalignant vascular lesion with a reappraisal of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**:97-105.



Chang SE, Roh KH, Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. Microvenular hemangioma in a boy with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Dermatol* 2003;**20**:266-7.

Rikihiya W, Yamamoto O, Kohda F, Hamada M, Yasumoto S, Kiryu H, et al. Microvenular haemangioma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Dermatol* 1999;**141**:752-4.

Mahendran R, White SI, Clark AH, Sheehan-Dare RA. Response of childhood tufted angioma to the pulsed-dye laser. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:620-2.

Fukanaga M. Intravenous tufted angioma. *APMIS* 2000;**108**:287-91.

Zelger BG, Steiner H, Kutzner H, Rutten A, Zelger B. Verocay – body prominent cutaneous schwannoma. *Am J Dermatopathol* 1997;**19**:242-9.

Sibon C, Chretien-Marquet B, Brousse N, Fraitag S. Neurofibrome mélanotique. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:583-7.

Misago N, Satoh T, Narisawa Y. Cellular neurothekeoma with histiocytic differentiation. *J Cutan Pathol* 2004;**31**:568-72.

Weishaupt D, Treiber K, Kundert HP, Zollinger H, Vienne P, Hodler J, et al. Morton neuroma : MR imaging in prone, supine, and upright weight-bearing body positions. *Radiology* 2003;**226**:849-56.

M.-C. Koeppel, Praticien hospitalier (marie-christine.koeppel@ap-hm.fr).

Service de dermatologie du Pr Berbis, hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13915 Marseille cedex 20, France.

L. Andrac-Meyer, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier.

Service d'anatomopathologie du Pr Taranger-Charpin, Faculté Nord, boulevard Pierre-Dramard, 13916 Marseille cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Koeppel M.-C., Andrac-Meyer L. Tumeurs cutanées bénignes des tissus mous. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-610-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Xeroderma pigmentosum

B Fazaa  
M Zghal  
MR Kamoun

**Résumé.** – Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie héréditaire, autosomique récessive, qui se manifeste par une photosensibilité, des lésions polymorphes de la peau photoexposée, ainsi que par des atteintes ophtalmologiques et parfois neurologiques. Le risque d'apparition de carcinomes et de mélanomes cutanés, multiples et précoces, est très élevé et l'espérance de vie est raccourcie. Les cellules des malades XP ont un défaut de réparation par excision-resynthèse des nucléotides et elles sont hypersensibles et hypermutables après exposition aux rayons ultraviolets (UV). Des expériences de fusion cellulaire ont révélé l'existence de sept groupes de XP (A à G), hétérogènes sur le plan clinique, cellulaire et génétique. Les gènes de ces groupes ont été clonés. Le traitement est surtout préventif. Le XP est considéré comme un modèle d'étude de la photocarcinogénèse.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Le XP est une maladie héréditaire, grave et handicapante, se manifestant par des altérations cutanées photo-induites souvent associées à des lésions oculaires et parfois neurologiques. Elle est caractérisée par un risque très élevé de cancers cutanés, déjà souligné dans la description initiale de l'affection par Kaposi en 1870. La mise en évidence chez les XP, par Cleaver, d'un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) altéré par les UV a ouvert une voie de recherche en plein essor. Les symptômes s'expriment à des degrés divers d'un malade à un autre, indiquant une hétérogénéité qui est apparue dans les études génétiques avec l'individualisation d'une forme variante, dont la déficience est peu comprise, et de sept groupes de complémentation déficitaires en excision- resynthèse de l'ADN. Les études récentes portant sur des cellules isolées de ces différents groupes ont permis de cloner les premiers gènes humains de la réparation de l'ADN et de mieux connaître la nature et les niveaux d'intervention de leurs produits. Les observations de XP ont, de plus, donné une grande impulsion à l'exploration des mécanismes de la photocarcinogénèse.

## Épidémiologie

Le XP est un syndrome génétique qui atteint également les deux sexes et qui se transmet selon le mode autosomique récessif, favorisé par les mariages consanguins<sup>[13]</sup>. Ceci explique sa répartition mondiale particulière : il est rare aux États-Unis et en Europe, avec une incidence estimée à 1/300 000, plus fréquent au Japon (1/100 000), mais surtout dans certains pays du Moyen-Orient et du Maghreb, où le taux de consanguinité atteint 80 %<sup>[25]</sup>. L'incidence est de 1/10 000 en Tunisie. Le grand nombre de XP dans ces pays

est également le fait de la grande taille des familles. Le XP concerne toutes les races, mais rarement la race noire. Les différents groupes de complémentation ont une fréquence respective inégale (tableau I).

## Étude clinique

Les organes cibles sont la peau exposée au soleil, les yeux, et parfois le système nerveux. L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations sont d'apparition plus ou moins précoce (6 mois à 3 ans) selon la gravité de la forme. Elles s'aggravent progressivement pour réaliser, en quelques mois ou années, un tableau particulièrement invalidant, caractéristique du XP.

### MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles évoluent en plusieurs stades.

#### ■ Poikilodermie

Un érythème des parties découvertes apparaît dès les premières expositions au soleil, évoquant un coup de soleil, toutefois inhabituel par son caractère persistant. Sur ce fond, apparaissent de multiples lentigines, brunes ou noires, et de petites taches hypochromiques, imputées à une mutation de mélanocytes sous l'effet des UV. Elles apparaissent sur les zones photoexposées mais peuvent s'étendre aux régions couvertes en fonction de la sensibilité du patient aux UV et de sa protection vestimentaire. Des zones atrophiques, de fines télangiectasies vont parachever le tableau de poikilodermie des téguments insolés, si caractéristique du XP. La peau est fragile, elle fait le lit d'ulcérations et de surinfections traînantes. Elle prend, avec le temps, un aspect sec, pseudosénile, entraînant des rétractions cutanées et muqueuses responsables d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines. L'examen histologique révèle, à un stade tardif, un aspect comparable à celui d'une peau sénile<sup>[14]</sup>.

#### ■ Tumeurs cutanées

Leur apparition est inéluctable. Il peut s'agir de diverses tumeurs bénignes, de multiples kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes qui impriment au XP toute sa gravité.

Bécima Fazaa : Maître de conférences agrégé de dermatologie.  
Mohamed Zghal : Assistant hospitalo-sanitaire de dermatologie.  
Mohamed-Ridha Kamoun : Professeur de dermatologie.  
Service de dermatologie, hôpital Charles Nicolle, boulevard du 9 Avril, 1006 Tunis, Tunisie.

Tableau I. – Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum (XP).											
Groupe	Fréquence	Gravité	Cancer cutané	Atteinte neurologique	In vitro		Activité NER		Gène	Localisation chromosomique	Propriété des protéines
					Photosensibilité	UDS	TCR	GGR			
XP-A	++++	G	+++	+++	+++	< 5 %	D	D	XPA	9q34	Zn <sup>2+</sup> <i>finger</i> protéine : reconnaissance de la lésion
XP-B	+	M	+	++/+	++	3-40 %	D	D	XPB (ERCC3)	2q21	3'→5' hélicase : joue un rôle essentiel dans l'initiation de la transcription
XP-C	++++	M/G	++	+/-	+	15-30 %	N	D	XPC	3p25.1§	Le complexe HHR23B et XPC : joue un rôle spécifique dans la GGR
XP-D	+++	M	++	++/-	++	15-50 %	D	D	XPB (ERCC2)	19q13.2§	5'→3' hélicase : joue un rôle essentiel dans l'initiation de la transcription
XP-E	+	M	+/-	-	+/-	≥ 50 %	?	?	XPE	11	Reconnaissance de la lésion
XP-F	++	V	+	-	+	15-30 %	D	D	XPF (ERCC4)	16p13.3	Le complexe XPF-ERCC11 coupe en position 5' (structure spécifique d'endonucléase)
XP-G	+	M/G	++	++/+	++	< 5-25 %	D	D	XPG (ERCC5)	13q32→33	Le complexe XPG-ERCC11 coupe en position 3' (structure spécifique d'endonucléase)
XP variant	++++	V	+	-	+/-	N	N	N			

Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'UV.  
UDS : *unscheduled DNA-synthesis* (synthèse d'ADN non programmée).  
NER : *nucleotide excision repair* (excision réparation des nucléotides).  
TCR : *transcription coupled repair* (réparation préférentielle des gènes de transcription).  
GCR : *global genome repair* (réparation globale des gènes).  
Zn<sup>2+</sup> *finger* protéine : protéine en forme de doigt englobant une molécule de zinc.  
ERCC : *excision repair-cross-complementing*.  
D : déficient ; N : normal ; G : grave ; M : moyenne ; V : variable.

Tumeurs bénignes

Elles sont surtout représentées par des bourgeons charnus et des kératoacanthomes, souvent multiples.

Tumeurs malignes

Elles surviennent à un âge variable selon la forme de XP, dans un éventail qui va de 2 ans jusqu'à plus de 40 ans (XP variant). Leur nombre augmente avec l'âge, donc avec la dose cumulée d'UV absorbés. Il s'agit surtout de carcinomes et de mélanomes, exceptionnellement de sarcomes [13].

• Carcinomes baso- et spinocellulaires

Ils sont largement prédominants. Leur présentation est habituelle mais certaines particularités méritent d'être soulignées :

- la fréquence des carcinomes baso- et spinocellulaires est, à l'âge de 20 ans, 4 800 fois plus importante que dans la population américaine [13] et l'âge moyen de leur apparition est de 8 ans, soit 50 ans plus tôt que dans la population générale [11] ;
- le siège céphalique des tumeurs est presque exclusif ;
- un même malade a successivement ou simultanément plusieurs carcinomes baso- et/ou spinocellulaires, et le nombre atteint peut être impressionnant (une cinquantaine) ;
- la localisation linguale du carcinome spinocellulaire est relativement fréquente [5] avec un siège électif à la pointe de la langue ;
- sur le plan histologique, des images de « collision » entre carcinome basocellulaire et mélanome peuvent être observées [19] ;
- les métastases des carcinomes épidermoïdes sont rares.

• Mélanomes

Ils sont de survenue plus tardive et plus rare que les carcinomes mais leur fréquence est 2 000 fois plus élevée au cours du XP que dans la population générale. Leur fréquence est diversement

appréciée : 15 % des XP qui ont une tumeur maligne, selon une série japonaise [22]. Le mélanome de Dubreuilh est le plus fréquent et concerne avant tout les régions photoexposées. Le mélanome peut se révéler par une métastase d'emblée et 10 % des régressions spontanées de mélanomes rapportées dans la littérature concernent des XP [15].

• Autres tumeurs cutanées malignes

Elles sont exceptionnellement rapportées : fibrosarcomes, angiosarcomes, histiocytomes fibreux malins ou carcinomes sébacés.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES [4]

Une atteinte oculaire bilatérale complète habituellement le tableau, avec une gravité qui est généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée. Les XP du groupe variant sont relativement épargnés. Cette atteinte repose sur les mêmes bases pathogéniques que les lésions cutanées. C'est ainsi que le segment antérieur de l'œil, exposé aux UV, est principalement altéré. Les paupières sont le siège de toutes les lésions cutanées du XP et perdent progressivement leur fonction de protection, ce qui aggrave le pronostic oculaire. La photophobie est le signe le plus constant et le plus précoce, permettant d'orienter le diagnostic dans les familles à risque, avant même les manifestations cutanées. Son mécanisme est inconnu. Elle confère au malade une attitude caractéristique, tête baissée, yeux entrouverts et larmoyants, recherchant l'obscurité. Cette photophobie tend à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. Les conjonctives sont très altérées, hyperhémieiées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentaires et peuvent s'épidermiser à la longue. La cornée est souvent touchée par les phénomènes inflammatoires et atrophocatriciels. La gravité réside dans la survenue de tumeurs bénignes et surtout malignes (carcinomes épidermoïdes et mélanomes), de siège palpébral, limbique ou conjonctival, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES [8, 13]

Elles sont notées chez 14 à 40 % des XP. Leur installation est plus tardive que les manifestations cutanées, en moyenne à 6 ans. Leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée.



Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP, pouvant s’observer dans d’autres maladies hérédodégénératives. Elles témoignent d’une atteinte centrale ou périphérique, inégalement associées chez un même malade, et s’aggravent progressivement avec l’âge. Les formes les plus graves, associées à un retard staturopondéral et à une immaturité sexuelle, correspondent au tableau décrit par De Sanctis et Cacchione. La débilité mentale, le syndrome pyramidal et la neuropathie périphérique sont les signes les plus fréquents.

■ **Arriération mentale**

Elle est notée chez 80 % des XP ayant des troubles neurologiques. Elle est le plus souvent légère ou moyenne. Cette débilité est en rapport avec une atrophie corticale cérébrale, objectivée par l’examen tomodensitométrique. Elle est aggravée par le mode de vie des malades, non scolarisés et exclus de la vie sociale.

■ **Atteinte pyramidale**

Elle se manifeste par des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski.

■ **Neuropathie périphérique**

Il s’agit d’une neuropathie sensitivomotrice responsable d’une hyporéflexie et de troubles sensitifs. Elle se manifeste par une diminution de la vitesse de conduction nerveuse à l’examen électrophysiologique. Les études histologiques ont mis en évidence une perte importante des fibres myélinisées, avec fibrose endoneurale progressive [6].

■ **Autres manifestations neurologiques**

Une surdité de perception, une microcéphalie, des mouvements choréothétosiques ou une atteinte extrapyramidale ont également été décrits.

**FORMES CLINIQUES**

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées, avec une précocité et une gravité variables. Cette hétérogénéité clinique correspond en fait à une hétérogénéité génétique. Ainsi, les sept groupes de complémentation et le XP variant se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives (tableau I). En l’absence d’étude biologique, il est possible de répartir les malades selon trois formes cliniques, dont l’intérêt pratique est surtout d’ordre pronostique (tableau II) [25]. Pour les formes graves (fig 1), la symptomatologie est comparable à celle des malades du groupe A et de certains du groupe G. Le tableau des formes variantes (fig 2)

Tableau II. – Particularités cliniques selon la forme de xeroderma pigmentosum (XP).			
	Grave	Intermédiaire	Variante
Âge de début	Les premiers mois souvent avant l’âge de 12 mois	Intermédiaire dépend de la photoprotection	> 4 ans
Mode de début	Photophobie Érythème persistant	Photophobie Rarement érythème persistant	Éphélides
Photophobie	La première manifestation ophtalmologique	Présente mais moins grave	N’est perceptible que pour une forte luminosité
Le diagnostic est évident à l’âge de :	2 ans	4 ans	7 ans
Âge à la 1 <sup>re</sup> tumeur	< 10 ans	Dépend de la qualité de la photoprotection	20-30 ans
Estimation de la survie	15 ans	Âge adulte	Au-delà de 40 ans



**1** Xeroderma pigmentosum (XP) de forme grave : début précoce, altérations cutanées et oculaires graves. Tumeurs malignes multiples.



**2** Xeroderma pigmentosum (XP) de forme variante : signes cutanés discrets et absence d’atteinte ophtalmologique. Tumeurs malignes à l’âge adulte. Survie prolongée.

rejoint celui des malades du groupe F ou du XP variant. Les formes de gravité intermédiaire (fig 3) peuvent correspondre aux XP des groupes B, C, D, E et G.

**ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES**

■ **À d’autres maladies de réparation de l’ADN** [1, 21]

Le syndrome de Cockayne (SC) et la trichothiodystrophie (TTD) sont deux autres maladies héréditaires, autosomiques récessives, dans lesquelles une photosensibilité témoigne d’une anomalie de la réparation de l’ADN par excision-resynthèse. Le SC est caractérisé par une dysmorphie faciale, un retard staturopondéral, des anomalies rétiniennes et du squelette et une dégénérescence neurologique progressive. Un petit nombre de malades associent des caractéristiques cliniques et biologiques du XP (groupes B, D ou G)



**3** *Xeroderma pigmentosum (XP) de gravité intermédiaire : signes cutanés et oculaires modérés. Tumeurs malignes après l'âge de 10 ans.*

et du SC. Une telle association ne semble pas fortuite. La TTD est caractérisée par une diminution du taux d'acides aminés soufrés dans les phanères et se manifeste par des anomalies des cheveux, un retard mental et une petite taille. La moitié des malades ont de plus une photosensibilité et sont caractérisés par une mutation génique similaire à celle du XP du groupe D, ce qui soulève plusieurs hypothèses pathogéniques.

#### ■ À des néoplasies internes <sup>[3]</sup>

Leur fréquence au cours du XP serait 10 à 20 fois supérieure à celle d'une population témoin. Plusieurs types de tumeurs ont été rapportés, avec une mention particulière pour certaines tumeurs cérébrales.

#### ■ Autres associations <sup>[13]</sup>

Le caractère fortuit ou pas de certaines associations ponctuellement rapportées se discute (lupus érythémateux, sarcoïdose ou ichtyose).

### PRONOSTIC

Il demeure globalement sombre et, toutes formes confondues, on considère que les deux tiers des malades meurent avant d'atteindre l'âge adulte. Le pronostic vital est commandé par les cancers cutanés et oculaires. Bien que les métastases ganglionnaires et viscérales soient rares, les tumeurs cutanées malignes sont graves par leur fréquence et leur multiplicité. Elles sont à l'origine de nombreuses complications : infections, hémorragies, anémie, cachexie ou envahissement d'un organe de voisinage. Le décès a lieu d'autant plus tôt que l'apparition de tumeurs a été précoce. En fait, cette évolution fatale est nuancée selon les différentes formes génétiques de la maladie. Ainsi, les XP variants ont une espérance de vie qui se rapproche de la normale. Par ailleurs, et à formes génétiques comparables, la précocité et la qualité de la prise en charge peuvent améliorer l'espérance de vie <sup>[9]</sup>. La fonction visuelle est compromise à plus ou moins brève échéance, pouvant aboutir à une cécité. L'atteinte neurologique devient également de plus en plus invalidante. Le préjudice esthétique est commandé par les lésions atrophocicatricielles et les séquelles des opérations chirurgicales itératives.

### Diagnostic

Si le malade se présente à un stade évolué, le diagnostic est facile à poser, sur des arguments essentiellement cliniques. Ailleurs, et en dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez

difficile au début. Les premières manifestations peuvent être interprétées comme un simple « coup de soleil » ou comme une toxidermie. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. On discute alors essentiellement les autres génophotodermatoses : le SC, la TTD, le syndrome de Bloom ou certaines formes de porphyries héréditaires. Chacune de ces affections a des caractères cliniques distinctifs. Les tests de réparation de l'ADN après exposition aux UV (*unscheduled DNA synthesis* [UDS]) permettront d'apporter une orientation.

### Pathogénie <sup>[1, 2, 7, 17, 20, 21]</sup>

De nombreux systèmes de réparation, bien conservés des bactéries à l'homme, protègent la cellule contre l'accumulation de différentes lésions d'ADN induites par l'effet génotoxique d'agents variés, endogènes ou exogènes. Le système de réparation par excision-resynthèse des nucléotides ou *nucleotide-excision-repair* (NER) est le plus important d'entre eux, capable d'éliminer en particulier les altérations produites par les UV, telles que les dimères de pyrimidine et les pyrimidines (6-4) pyrimidones, mais aussi par les radiations ionisantes et par certains cancérigènes chimiques. Le XP, tout comme le SC et la TTD, répond à une anomalie dans l'une des composantes de ce système multienzymatique et les manifestations d'hypersensibilité au soleil observées traduisent le défaut d'élimination des lésions photo-induites sur l'ADN cellulaire.

### CARACTÉRISTIQUES CELLULAIRES

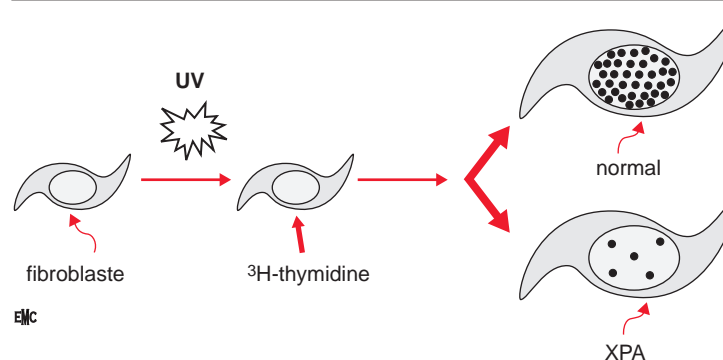
Les cellules de malades XP sont particulièrement sensibles in vitro aux rayons de 254 nm (UVC). Cette photosensibilité cellulaire peut être objectivée par différents tests.

#### ■ UDS (*unscheduled DNA synthesis* ou *synthèse d'ADN non programmée*)

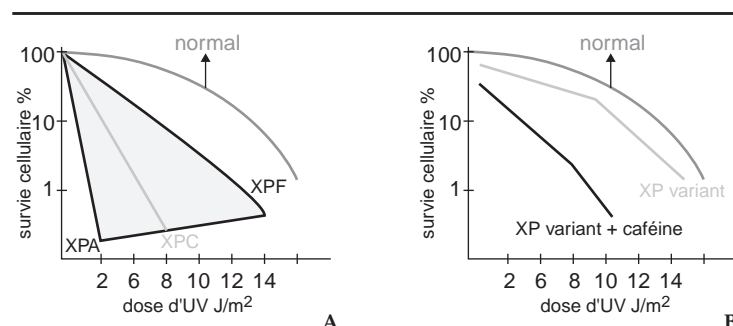
Elle correspond à une mesure autoradiographique de l'incorporation d'un précurseur radioactif de l'ADN (la thymidine tritiée) par des fibroblastes préalablement irradiés aux UV. La radioactivité sera proportionnelle à la synthèse d'ADN réparé par excision-resynthèse, donc faible dans les cellules de XP (fig 4). Cette méthode est utilisée pour le diagnostic biologique et anténatal du XP. La capacité des cellules est exprimée en pourcentage par rapport à des cellules témoins et les différents taux d'UDS retrouvés témoignent de l'hétérogénéité génétique du XP (tableau I). Les patients qui ont un phénotype XP avec une UDS normale correspondent à des XP variants. Leur anomalie se localise au niveau d'un autre système de réparation, la réparation postrépllicative.

#### ■ Survie cellulaire

Les cellules de malades XP cultivées in vitro ont une survie et une capacité de former des colonies plus réduites que celles d'individus



**4** *Technique d'évaluation de l'UDS (*unscheduled DNA synthesis*) par autoradiographie.*



EMC

5 Survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets.

A. Au cours du XP (XPA, B, C, D, E, F, G).

B. Au cours du XP variant (avant et après incubation en présence de caféine).

sains après irradiation aux UV. L'hétérogénéité clinique du XP se reflète à ce niveau et la gravité de la symptomatologie clinique est inversement proportionnelle à la survie cellulaire. Les fibroblastes de XP variants ont une réponse normale, sauf s'ils ont été incubés en présence de caféine, ce qui peut être utilisé comme critère de diagnostic biologique de cette forme de XP (fig 5).

### ■ Hypermutabilité

Les cellules de malades XP cultivées *in vitro* ont un nombre plus élevé d'anomalies chromosomiques et d'échanges entre chromatides sœurs après irradiations aux UV que les cellules normales.

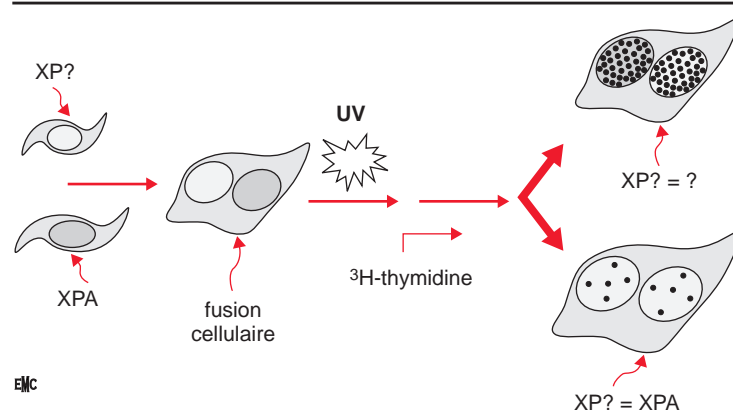
## CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES

### ■ Groupes de complémentation

L'hétérogénéité clinique et cellulaire du XP est l'expression d'une hétérogénéité génétique. En plus du XP variant, sept groupes de complémentation (XPA, B, C, D, E, F et G) ont été individualisés grâce à des techniques de fusion cellulaire, fondées sur la normalisation de la synthèse réparatrice dans une cellule hybride, issue de la fusion entre deux cellules provenant de XP de groupe différent (fig 6).

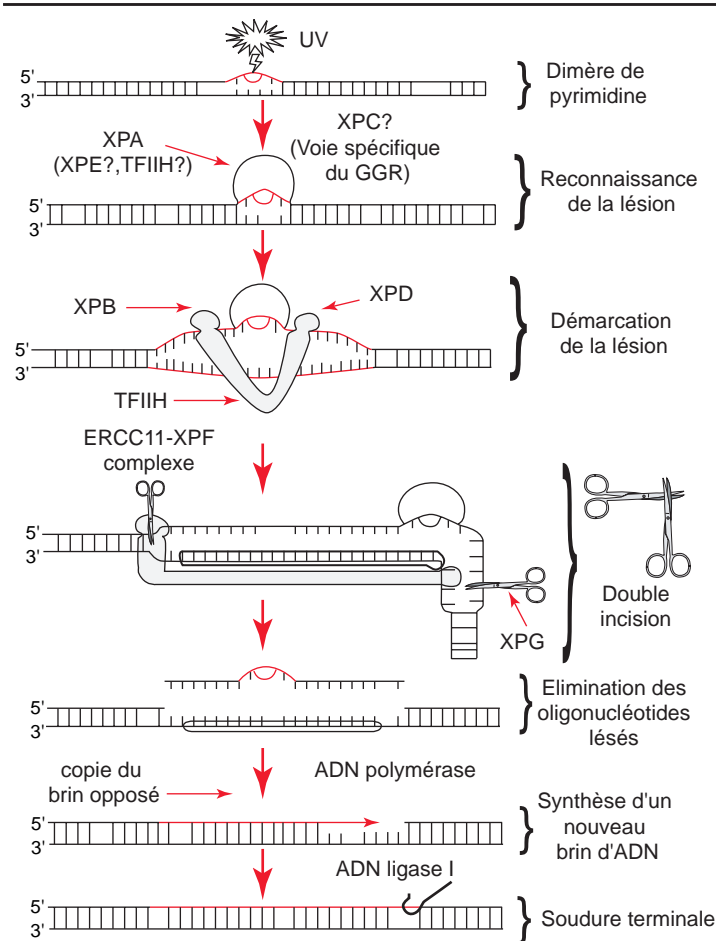
### ■ Gènes du XP et leurs produits

Les gènes impliqués dans six groupes de complémentation (XPA, B, C, D, F et G) ont été clonés. Les complexes protéiques dépendant de ces gènes interviennent dans plusieurs étapes du système NER. Leur mode d'action et l'ordre de leur intervention ne sont pas encore définitivement établis. La figure 7 représente les différentes étapes de réparation de l'ADN dans le système NER, ainsi que les niveaux d'action probables des protéines déficientes dans les différents groupes de XP, par analogie au modèle retrouvé chez les bactéries. Ainsi, la protéine codée par le gène défectueux dans le groupe A



EMC

6 Mise en évidence des groupes de complémentarité par la technique de fusion cellulaire suivie par l'évaluation de l'UDS (unscheduled DNA synthesis) au niveau de la cellule hybride.



EMC

7 Voie de réparation du NER (nucleotide excision repair).

Chacun des complexes protéiques (dépendant des gènes du XPA, B, C, D, E, F, G) agit au niveau de l'une des étapes. Certains complexes présentent différentes activités et ils agissent à différents niveaux comme le TFIIH.

ADN : acide désoxyribonucléique ; GGR : global genome repair ; ERCC11 : excision repair cross complementing.

montre une affinité pour l'ADN altéré et pourrait participer à la reconnaissance de la lésion, en association probablement avec le produit du gène impliqué dans le XPE. Trois types de mutations ont été identifiés au niveau du gène XPA (exon 3, 4 et 6), ce qui pourrait rendre compte de l'hétérogénéité clinique relevée au sein de ce groupe [18]. Les protéines codées par les gènes défectueux dans les groupes XPB et XPD ont des fonctions d'hélicases, elles interviennent pour séparer les deux brins d'ADN et démarquer la lésion. Il est intéressant de relever que ces deux mêmes protéines interviennent au sein du complexe multiprotéique TFIIH qui régule l'initiation de la transcription de l'ADN en acide ribonucléique (ARN) messenger. Les protéines déficientes dans les groupes F et G ont une fonction endonucléasique. Elles font partie d'un complexe comportant également les produits des gènes ERCC1 et ERCC11 (excision repair-cross-complementing) qui participerait à l'incision du fragment lésé, respectivement en 5' et en 3'. Chez les eucaryotes, le système NER paraît plus complexe puisqu'il possède deux voies : la première voie est dépendante de la transcription (TCR [transcription coupled repair]) et elle élimine les lésions au niveau de la partie activement transcrite de l'ADN, de manière plus précoce que la deuxième voie, celle de la réparation globale (GGR [global genome repair]) qui intéresse le reste du génome. Les deux voies sont déficientes pour les différents groupes de XP, sauf pour le groupe C, qui présente un déficit spécifique pour la GGR alors qu'il répare efficacement les lésions situées sur le brin transcrit. Le produit de ce gène doit donc intervenir dans la réparation de la chromatine inactive.

Le tableau I résume les principales caractéristiques des différents groupes de XP.



**CARCINOGENÈSE** <sup>[11, 21]</sup>

Le XP est un modèle qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions d'ADN non réparées, un taux élevé de mutations induites et une grande fréquence de tumeurs cutanées malignes. Le rôle du défaut de réparation de l'ADN par excision-synthèse a été attesté expérimentalement chez des souris mutées en NER qui ont montré une susceptibilité accrue aux cancers cutanés. La persistance de lésions non réparées de l'ADN engendre une instabilité génétique et favoriserait l'apparition de mutations sur certains gènes impliqués dans la carcinogenèse, tels que le gène *p53* et les oncogènes Ha-, N- et Ki- ras. Les mutations retrouvées au niveau de ces oncogènes sur les cellules tumorales du XP sont de type photo-induit, ce qui prouve bien que les cancers cutanés sont la conséquence de l'effet génotoxique des UV.

**Prise en charge**

Elle nécessite une étroite collaboration entre médecin, malade et parents de malade et repose essentiellement sur des mesures préventives car il n'existe actuellement aucun traitement curatif capable de modifier l'évolution du XP.

**PHOTOPROTECTION**

Elle doit être instaurée le plus tôt possible. Elle peut améliorer le pronostic cutané et ophtalmologique et retarder l'apparition de tumeurs malignes mais ne permet pas de prévenir la dégénérescence neurologique. Il faut éviter l'exposition solaire entre 9 heures et 18 heures, voire mener une vie nocturne, surtout en été. Le port de chapeau, de lunettes à filtre adapté et de vêtements couvrants est impératif. Des applications régulières d'un écran antisolaires, d'indice élevé, est indispensable si le soleil ne peut pas être évité. Cette photoprotection rigoureuse doit être compensée par une alimentation riche en vitamine D.

**CONSEIL GÉNÉTIQUE**

Il a pour but de déconseiller les mariages consanguins et de limiter le nombre de naissances dans les familles à risque. La gravité extrême du XP et l'absence de traitement efficace justifient le recours systématique au diagnostic anténatal (par amniocentèse ou

prélèvement trophoblastique) dans les familles à risque. Cette méthode ne s'applique qu'aux XP classiques.

**TRAITEMENT DES TUMEURS CUTANÉES MALIGNES**

Les malades et leurs parents doivent apprendre à détecter les kératoses préépithéliomateuses. Celles-ci pourront être détruites par des séances périodiques de traitement électrochirurgical, par des applications de 5-fluorouracil (crème Efidix®) ou encore par un *peeling* ou une dermabrasion <sup>[10]</sup>. Les rétinoïdes ont également été proposés pour prévenir l'apparition de tumeurs cutanées malignes <sup>[12]</sup>. Utilisés au long cours et à forte dose, ils semblent retarder l'apparition de kératoses actiniques mais ils sont sans effet sur les carcinomes déjà constitués. Pour ces derniers, le traitement est comparable à celui qui s'applique à la population générale. Les tumeurs de petite taille ou superficielles peuvent être détruites, au choix, par électrocoagulation, cryochirurgie ou laser CO<sub>2</sub>. Pour les autres, le traitement de première intention est l'exérèse chirurgicale. Elle doit être la plus conservatrice possible en raison de la multiplicité des tumeurs. La radiothérapie n'est indiquée que dans les cas où l'exérèse chirurgicale est impossible ou alors en complément de celle-ci. Elle doit être utilisée avec précaution car une sensibilité anormale des cellules de XP aux radiations ionisantes a été rapportée. L'utilisation de cytostatiques par voie générale, tels que la bléomycine, est limitée par leurs effets secondaires potentiels. Elle est réservée aux tumeurs multiples, inaccessibles aux traitements chirurgicaux et à la radiothérapie. Elle peut également être utilisée avant une exérèse chirurgicale, pour réduire la taille tumorale. Les règles d'exérèse des mélanomes rejoignent celles qui sont préconisées dans la population générale. Certains auteurs ont proposé des injections intralésionnelles d'interféron alpha <sup>[23]</sup>.

**PERSPECTIVES D'AVENIR**

Ces mesures préventives ont leur limite dans la prise en charge du XP et les recherches dans le domaine thérapeutique s'orientent vers le développement de traitements à visée étiologique. Des essais de correction du défaut de la réparation de l'ADN par application d'une préparation contenant une enzyme de réparation d'origine bactérienne sont en cours d'évaluation <sup>[24]</sup>. L'identification des gènes de réparation a permis la réparation des cellules déficientes en NER in vitro, ce qui ouvre des perspectives de thérapie génique adaptée aux XP <sup>[16]</sup>.

**Références**

- [1] Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. In : Vogestein B, Kizler KW eds. The genetic basis of human cancer. New York : McGraw-Hill, 1998 : 245-273
- [2] Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968 ; 218 : 652
- [3] English JS, Swerdlow AJ. The risk of malignant melanoma, internal malignancy and mortality in xeroderma pigmentosum patients. *Br J Dermatol* 1978 ; 117 : 457-461
- [4] Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosum. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 295-297
- [5] Harper JL, Copeman PW. Carcinoma of the tongue in a boy with xeroderma pigmentosum. *Clin Exp Dermatol* 1981 ; 6 : 601-604
- [6] Hentati F, Ben Hmida C, Zghal M, Kamoun MR, Fazaa B, Ben Hmida M. Age dependant axonal loss in nerve biopsy of patients with xeroderma pigmentosum. *Neurol Disord* 1992 ; 2 : 361-369
- [7] Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair I: from *E Coli* to yeast. *Trends Genet* 1993 ; 9 : 173-177
- [8] Karamada S, Watanebe K, Sobue G, Hara K, Miyazaki S. Xeroderma pigmentosum: neurological, neurophysiological and morphological studies. *Eur Neurol* 1982 ; 21 : 69-76
- [9] Kondoh M, Ueda M, Nakagawa K, Ichihashi M. Siblings with xeroderma pigmentosum complementation group A with different skin cancer development. Importance of sun protection at an early age. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 993-996
- [10] König A, Friedrich HC, Hoffmann R, Happle R. Dermabrasion for the treatment of xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 241-242
- [11] Kraemer KH. Sunlight and skin cancer: another link revealed. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 11-14
- [12] Kraemer KH, Digiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral tretinoin. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1633-1637
- [13] Kraemer KH, Myung ML, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 241-250
- [14] Lever WF, Schaumburg-Lever G. Congenital diseases (Genodermatosis). In : Lever WF, Schaumburg-Lever G eds. (7<sup>th</sup> ed). Histopathology of the skin. Philadelphia : JB Lippincott, 1990 : 72-73
- [15] Lynch HT, Frichot BC, Fisher J, Smith JL, Lynch J. Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma in two sibs with xeroderma pigmentosum. *J Med Genet* 1978 ; 15 : 357-362
- [16] Mezzina M, Sarasin A. Vers la thérapie génique du xeroderma pigmentosum. *Méd/Sci* 1996 ; 12 : 805
- [17] Mu D, Park CH, Matsunaga T, Hsu DS, Reardon JT, Sancar A. Reconstitution of human DNA repair excision nuclease in a highly defined system. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 2415-2418
- [18] Nishigori C, Zghal M, Yagi T, Imamura S, Kamoun MR, Takebe H. High prevalence of the point mutation in exon 6 of the xeroderma pigmentosum group A-complementing (XPAC) gene in xeroderma pigmentosum group A patients in Tunisia. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 1001-1006
- [19] Pierard GE, Fazaa B, Henry F, Kamoun MR, Pierard-Franchimont C. Collision of primary malignant neoplasms on the skin: the connection between malignant melanoma and basal cell carcinoma. *Dermatology* 1997 ; 194 : 378-379
- [20] Sancar A, Sancar GB. DNA repair enzymes. *Annu Rev Biochem* 1988 ; 57 : 29
- [21] Sarasin A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. *Méd/Sci* 1994 ; 10 : 43-54
- [22] Takebe H, Nishigori C, Tatsumi K. Melanoma and other skin cancer in xeroderma pigmentosum patients and mutation in their cells. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 236-238
- [23] Turner CC, Moshell AN, Corbett DW, Stern JB, Roth MJ, Digiovanna J et al. Clearing of melanoma in situ with intralésionnel interferon alpha in a patient with Xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1491-1494
- [24] Yarosh D, Klein J, Kibitel J, Alas L, O'Connor A, Cummings B et al. Enzyme therapy of xeroderma pigmentosum : safety and efficacy testing of T4N5 liposome lotion containing a prokaryotic DNA repair enzyme. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 ; 12 : 122-130
- [25] Zghal M, Fazaa B, Mokhtar I, Sarasin A, Nishigori C, Takebe H et al. Le xeroderma pigmentosum et ses particularités en Tunisie. In : Journées dermatologiques de Paris. Paris : Masson, 1997 ; (suppl 1) : 134

# Effets cutanés indésirables des chimiothérapies antitumorales et des cytokines

O Dereure  
D Bessis  
JJ Guilhou  
B Guillot

**Résumé.** – Les complications cutanéomuqueuses des traitements cytostatiques et par cytokines sont nombreuses et fréquentes, imposant parfois une limitation à l'emploi de la ou des molécules en cause avec une perte d'efficacité non négligeable. Leur connaissance est importante afin de pouvoir les dépister le plus précocement possible et éventuellement de prévenir leur apparition, ou encore d'éviter l'arrêt intempestif du traitement. Les effets indésirables des cytostatiques antinéoplasiques sont dominés par les complications portant sur les annexes épidermiques, les troubles pigmentaires, les syndromes sclérodermiformes induits, l'érythème acral, les interactions avec les rayonnements électromagnétiques, les troubles vasomoteurs, les effets secondaires locaux et les mucites. Les effets cutanés indésirables des cytokines sont principalement rapportés avec les interférons, en particulier la forme alpha. Ils se regroupent en réactions cutanées locales survenant aux sites d'injection, et générales avec une mention particulière pour l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques. Les risques de syndrome de fuite capillaire et de dermatoses neutrophiliques respectivement associés à l'administration d'interleukine 2 et aux facteurs de croissance hématopoïétiques doivent être connus.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** effets cutanés secondaires, effets cutanés indésirables, complications cutanées et muqueuses, chimiothérapie antitumorale, cytokines, interférons, interleukine 2, granulocyte-colony stimulating factor, granulocyte macrophage-colony stimulating factor, facteurs de croissance hématopoïétiques.

## Effets secondaires cutanés et muqueux de la chimiothérapie antitumorale

### PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES

#### ■ Toxicité sur les phanères et les annexes cutanés

Elle peut concerner le follicule pileux, les ongles ou les glandes sudorales.

##### Alopécie

Elle est très probablement le plus fréquent des effets secondaires cutanéomuqueux des traitements cytotoxiques [49, 76, 94, 99]. Il s'agit le plus souvent d'un mécanisme de type effluvium anagène avec interruption brutale de la phase de croissance du cheveu et production d'une tige pileuse amincie et fragile, qui peut se casser pour des traumatismes minimes. Cet effluvium anagène est une conséquence directe et non spécifique de l'action cytotoxique des produits utilisés en chimiothérapie et est donc difficile à prévenir. Il peut s'y associer un effluvium télogène, c'est-à-dire un passage prématuré du follicule pileux dans une phase de repos, avec perte,

là aussi prématurée, d'un cheveu structurellement normal. Cet effluvium télogène n'est pas directement lié à l'effet cytotoxique des produits utilisés, mais est plutôt en relation avec certains états pathologiques pouvant accompagner la néoplasie, tels que la malnutrition, les interventions chirurgicales lourdes, l'hyperthermie, notamment infectieuse, le stress psychologique ou la toxicité d'autres médicaments.

L'effluvium anagène apparaît typiquement dans les 2 semaines qui suivent l'introduction du traitement cytotoxique, et aboutit à une alopécie diffuse dans les 2 mois. Celle-ci concerne le cuir chevelu, mais également d'autres régions pileuses, tels les sourcils, les cils, la barbe, la pilosité corporelle, notamment axillaire et pubienne, en fonction du nombre de follicules en phase anagène lors du traitement. Toutefois, ces autres zones corporelles sont en général moins sensibles que le cuir chevelu, probablement parce que le pourcentage de follicules en phase anagène y est inférieur.

L'alopécie induite par les agents cytotoxiques n'est pas uniforme, et un certain nombre d'agents sont connus pour être particulièrement alopeciant : agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), anthracycline (doxorubicine, idarubicine), alcaloïdes de la pervenche ou apparentés (vincristine, étoposide), taxanes (paclitaxel), paraplatine et inhibiteurs des topo-isomérases (irinotécan, topotécan). D'autres agents, tels que la bléomycine, la dacarbazine, l'hydroxyurée, le 5-fluorouracil (5-FU), le méthotrexate, le melphalan, la vinblastine, le cisplatine et les nitroso-urées peuvent également entraîner une alopécie, mais celle-ci est généralement moins intense. Pour un produit donné, la sévérité de l'alopécie

Olivier Dereure : Praticien hospitalier.

Didier Bessis : Praticien hospitalier.

Jean-Jacques Guilhou : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Bernard Guillot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de dermatologie-phlébologie, hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.



1 Leuconychies en bandes multiples de tous les doigts après polychimiothérapie (une bande par cycle) (collection du docteur MF Avril, Villejuif).

dépend de la dose, du nombre de cures et de la durée d'administration. Elle est plus sévère au cours des polychimiothérapies.

L'évolution de cette alopecie est très généralement favorable avec repousse après la fin du traitement cytotoxique. Toutefois, une alopecie définitive a été signalée avec certains agents, tels que le cyclophosphamide et le busulfan, notamment quand ils sont utilisés avant transplantation médullaire. Dans certains cas, la couleur des cheveux en repousse est différente de la couleur initiale, avec notamment l'apparition de cheveux plus clairs, voire d'une alternance de zones claires et de zones foncées comme avec le méthotrexate (signe du « drapeau »).

L'alopecie chimio-induite est difficile à prévenir puisqu'il faudrait en principe éviter le contact des agents cytotoxiques avec les follicules du cuir chevelu, ce qui peut se réaliser par des casques réfrigérants ou de compression. Toutefois, la mise hors d'atteinte par les agents cytotoxiques du cuir chevelu peut être dangereuse puisque le traitement ne peut agir sur d'éventuelles cellules néoplasiques présentes dans cette région, ce qui peut favoriser l'apparition de métastases du cuir chevelu, particulièrement fréquentes dans certaines formes de néoplasie (cancer du sein, du rein, du foie, hémopathies malignes). Ces mesures sont donc en principe contre-indiquées dans les tumeurs à haut risque de métastases au cuir chevelu. L'utilisation préventive de traitements locaux, notamment par minoxidil est très généralement inefficace [82] en dehors de quelques études qui ont montré plus une diminution de la durée de cette alopecie que de son intensité [36]. Enfin, des lésions cutanées du scalp de type *folliculite aseptique* ont été rapportées avec la doxorubicine liposomale, le 5-FU et le méthotrexate.

#### Atteintes unguéales

Les ongles peuvent être modifiés de diverses façons par les traitements cytotoxiques. L'effet secondaire le plus fréquent est probablement une diminution de la vitesse de croissance unguéale, accompagnée d'une fragilité vis-à-vis des traumatismes. Il peut apparaître des dépressions unguéales transversales par atteinte aiguë de la matrice lors de chaque cure (ligne de Beau) (fig 1), voire des lignes de Mee. À l'extrême, on peut voir apparaître une onycholyse, voire une perte unguéale, notamment avec la bléomycine, le cyclophosphamide, les anthracyclines, le 5-FU et les taxanes.

Quelques aspects plus spécifiques ont été décrits avec certains agents : paronychie (méthotrexate, cyclophosphamide, 5-FU), hyperpigmentation (détaillée dans le paragraphe consacré aux troubles pigmentaires), ou, au contraire, leuconychie (vincristine, 5-FU, cyclophosphamide associé à l'étoposide (VP 16), doxorubicine et vincristine), onycholyse avec hémorragie sous-unguéale,



2 Syringométaplasie mucineuse.

probablement par photosensibilisation, la plaque unguéale jouant le rôle de loupe (taxanes) ce qui peut aboutir à un décollement unguéal très douloureux, et enfin des abcès aseptiques sous-unguéraux (taxanes).

#### Atteintes des glandes sudorales

Deux aspects cliniques principaux sont décrits : la syringométaplasie mucineuse et l'hidradénite neutrophilique ecchrine. Leur mécanisme est probablement assez proche, puisqu'on incrimine dans les deux cas un mécanisme toxique local lié à la concentration et à l'excrétion de la molécule cytotoxique dans la sueur, avec atteinte toxique directe des cellules canaliculaires bordantes et/ou libération de cytokines à effet chimiotactique local entraînant l'apparition de l'infiltrat neutrophilique. En fait, il est possible qu'il s'agisse des deux extrémités d'un même spectre physiopathologique.

##### • Syringométaplasie mucineuse

Il s'agit d'une complication rare des traitements cytostatiques [101, 102]. Elle n'est pas spécifique puisque des aspects histologiques similaires peuvent être observés dans d'autres circonstances, notamment au cours de certaines tumeurs cutanées, des ulcères de jambe, des processus inflammatoires divers et des expositions à des médicaments ou à des agents toxiques exogènes. Sur le plan clinique, l'aspect est également peu spécifique, avec des macules isolées ou groupées en plaques érythémateuses (fig 2), des vésicules qui peuvent être localisées ou généralisées. Il peut s'y associer une atteinte inflammatoire érosive et secondairement pigmentée des grands plis, plus évocatrice. Les lésions apparaissent dans les semaines qui suivent le traitement cytostatique, et évoluent spontanément vers la disparition ou vers une pigmentation séquellaire quand le traitement est interrompu. L'analyse histologique révèle une métaplasie épidermoïde du canal excréteur des glandes ecchrines dans le derme papillaire. Il peut s'y associer une nécrose focale de l'épithélium du canal excréteur sudoral, une prolifération fibroblastique, et un œdème péricanalaire. Contrairement à l'hidradénite neutrophilique ecchrine, il n'existe en principe pas d'infiltrat neutrophilique.

L'apparition de la syringométaplasie ecchrine ne semble pas liée à un agent cytostatique particulier, puisque des molécules très diverses ont été impliquées tels la cytarabine, la mitoxantrone, le 5-FU, le cyclophosphamide, le cisplatine, le méthotrexate, le melphalan, le thiotépa et la doxorubicine.

##### • Hidradénite neutrophilique ecchrine

Initialement décrite en 1982 chez des patients traités par cytarabine pour une leucémie aiguë myéloblastique, cette dermatose



neutrophilique rare a ensuite été rapportée avec de nombreux autres agents cytostatiques (notamment associés sous forme de polychimiothérapie) et dans une large variété de néoplasies [43, 47].

Les lésions surviennent dans un contexte fébrile, prédominant le plus souvent aux extrémités, notamment les membres supérieurs, la tête et le cou. Les aspects cliniques sont très variables, parfois polymorphes à type de macules ou de papules rouge violacé, de nodules ou de pustules pouvant confluer en larges plaques évoluant parfois vers des aspects de cellulite locale. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples, et peuvent en imposer pour une cellulite infectieuse, notamment en cas d'atteinte de l'extrémité céphalique, d'autant qu'elles sont parfois sensibles, voire douloureuses.

L'éruption apparaît en général dans les 3 semaines qui suivent le traitement inducteur, et disparaît spontanément dans les semaines qui suivent son arrêt. La récurrence en cas de réintroduction de la molécule responsable n'est pas systématique, mais apparaît dans plus de la moitié des cas.

Sur le plan histologique, l'image typique est celle d'un infiltrat neutrophilique dense dans et autour des glandes eccrines du derme, avec des foyers de nécrose des cellules épithéliales eccrines. Une atteinte des glandes apocrines est également signalée mais semble nettement plus rare. Il peut s'y associer une syringométaplasie épidermoïde. Dans certains cas, chez des patients profondément neutropéniques, l'infiltrat neutrophilique n'est pas présent, mais d'autres éléments évocateurs tels que les nécroses parcellaires des glandes eccrines permettent toutefois d'évoquer le diagnostic devant des lésions cliniques compatibles.

Le diagnostic différentiel est délicat chez des patients immunodéprimés, et inclut notamment des processus infectieux tels que des métastases septiques, des septicémies bactériennes ou fongiques, les cellulites, notamment de l'oreille et de l'orbite, les infections fongiques locales, les localisations spécifiques de l'hémopathie sous-jacente, des lésions de vascularites ou encore d'hypersensibilité médicamenteuse, notamment de type urticaire ou érythème polymorphe. D'autres dermatoses neutrophiliques telles que le syndrome de Sweet ou le pyoderma gangrenosum peuvent également se discuter.

L'évolution se faisant souvent vers la disparition spontanée des lésions après interruption du traitement cytostatique, il n'est pas forcément indispensable d'engager un traitement particulier quand le diagnostic a été affirmé par la biopsie cutanée, qui est par ailleurs obligatoire devant toute éruption fébrile chez un patient immunodéprimé. La possibilité d'une récurrence après reprise du traitement a conduit certains auteurs à proposer un traitement préventif lors de la cure suivante par corticoïdes systémiques, dapsone ou même anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'efficacité de ces mesures reste malheureusement incomplète.

La liste des médicaments cytostatiques associés à l'apparition des lésions d'hydridadénite neutrophilique eccrine s'allonge régulièrement, mais les principales molécules en cause sont la cytarabine, la bléomycine, la doxorubicine, la méthoxanthrone, le chlorambucil, le cyclophosphamide. Le plus souvent, il s'agit d'une polychimiothérapie incluant une ou plusieurs de ces molécules.

### ■ Troubles pigmentaires

L'hyperpigmentation est un effet indésirable très répandu des agents cytotoxiques utilisés en cancérologie [14]. Elle peut toucher l'ensemble du revêtement cutanéomuqueux, y compris les cheveux, les ongles et les muqueuses. Elle peut être diffuse ou localisée avec parfois un profil un peu particulier, variable selon la molécule utilisée. L'étiopathogénie de ces hyperpigmentations est probablement variable en fonction de la molécule en cause, et peut impliquer des mécanismes aussi différents qu'un effet toxique direct sur le mélanocyte avec stimulation secondaire de la synthèse de mélanine, une hypersécrétion de certaines hormones telles l'adrenocorticotrophique hormone (ACTH) et surtout la *alpha-mélanocyte stimulating hormone* (MSH), en réponse à une toxicité sur les surrénales, un déficit inhibiteur de la tyrosinase, la formation de complexes stables entre la mélanine et la molécule cytotoxique ou encore une pigmentation



3 Pigmentation en bandes transversales en regard des faces dorsales des articulations distales des doigts liée au 5-fluorouracile (5-FU).

postinflammatoire « banale ». Celle-ci peut succéder à une toxicité sur les kératinocytes, avec ou sans photosensibilité, les kératinocytes représentant effectivement une cible non négligeable des agents cytotoxiques en raison de leur activité mitotique importante au niveau de la couche basale. Dans beaucoup de cas, la pigmentation semble apparaître, en tout cas prédominer, sur les régions de traumatisme aigu ou chronique, peut-être par une augmentation de débit sanguin local et donc de la concentration locale en cytotoxique. En fait, les mécanismes en cause restent mal connus dans beaucoup de cas.

Sur le plan chronologique, les lésions hyperpigmentées peuvent apparaître à intervalles très variables après la mise en place du traitement, avec un intervalle libre qui peut aller de 1 semaine à plusieurs mois. Cette hyperpigmentation peut se présenter sous différentes formes topographiques qui ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusives :

- forme diffuse : busulfan, cyclophosphamide, méthotrexate, hydroxyurée, procarbazine ;
- atteinte des faces dorsales des extrémités : cisplatine, doxorubicine, 5-FU (fig 3), daunorubicine, mitoxantrone ;
- atteinte des zones de flexion des régions palmoplantaires : ifosfamide, 5-FU, tegafur, bléomycine, doxorubicine ;
- atteinte en plaques pigmentées éparées : cisplatine ;
- localisation sur les zones de traumatisme ou de friction (site d'application d'électrodes d'électrocardiogramme [ECG], pansements occlusifs...) : cyclophosphamides, 5-FU, ifosfamide, carmustine (Bicnu®) topique, cisplatine, thiotépa, hydroxyurée, bléomycine, docétaxel ;
- atteintes serpiginieuses surmontant les trajets veineux des zones de perfusion : fotémustine, 5-FU, vinorelbine, cisplatine, docétaxel, polychimiothérapie associant aracytine, asparaginase, 6-mercaptopurine et cyclophosphamide ;
- atteintes réticulées : 5-FU ;
- atteintes flagellées : 5-FU, bléomycine (fig 4), peut-être liées au prurit survenant lors de l'utilisation de cette dernière avec apparition de lésions pigmentées postinflammatoires [69] ;
- avec photosensibilité : doxorubicine, 5-FU ;
- atteintes des plis : polychimiothérapie par ifosfamide, cisplatine et étoposide.

De même, les phanères, et notamment les ongles, voire les muqueuses, peuvent être touchés par ces lésions hyperpigmentées,



4 Pigmentation flagellée à la bléomycine.

avec parfois des aspects un peu particuliers telles les dyschromies du gland (tegafur), de la langue et de la muqueuse orale (5-FU, doxorubicine, cisplatine, hydroxyurée), ou des cheveux (cisplatine, méthotrexate). Une hyperpigmentation des ongles a été observée avec une grande variété d'agents cytotoxiques, tels le cisplatine, la doxorubicine, l'idarubicine, le 5-FU, la bléomycine, le docétaxel, la dacarbazine, l'hydroxyurée, avec des profils variables en fonction des molécules en cause (pigmentation en bandes longitudinales ou transverses, diffuses, coexistant parfois avec des zones de leuconychies, voire avec une onycholyse, notamment avec les taxanes).

Sur le plan évolutif, l'hyperpigmentation s'atténue habituellement, au moins partiellement, après interruption du traitement cytotoxique, mais des lésions peuvent en fait persister pendant longtemps, notamment les lésions flagellées induites par la bléomycine. Dans certains cas, les lésions sont définitives.

### ■ Syndrome sclérodermique induit

Un certain nombre de publications isolées ont rapporté l'apparition de lésions cutanées de type syndrome sclérodermique (au sens large du terme) avec ou sans inflammation profonde préalable. Cet effet indésirable semble en fait rare et inclut diverses entités cliniques :

- *fasciite-panniculite* des membres avec une phase inflammatoire initiale ressemblant cliniquement à une fasciite à éosinophiles de Schulmann et évoluant secondairement vers des lésions fibreuses plus ou moins importantes, parfois engainantes. L'aspect histologique est peu spécifique avec infiltrat inflammatoire de l'hypoderme, voire du fascia, puis évolution vers une fibrose profonde avec notamment épaississement des fascias. Cet effet indésirable a été observé avec les taxanes (paclitaxel) et la gemcitabine (fig 5) [12]. On peut en rapprocher un tableau de pseudocellulite des membres inférieurs liée au raltitrexed qui représente peut-être une forme abortive de ce type de complication [97] ;

- *sclérodémie systémique type syndrome CREST* (calcinose sous-cutanée, syndrome de Raynaud, dysfonction de l'œsophage, sclérodactylie, tégangiectasie), morphées multiples ou acrosclérose associées à la bléomycine (seule ou en association à la radiothérapie) [65] et au tegafur, prodrome du 5-FU ;

- *fibrose réticulée des membres* soumis à une thermochimiothérapie par perfusion d'un alkylant, notamment le melphalan.

### ■ Érythème acral [7, 21, 22, 24]

L'érythème acral des chimiothérapies, ou érythrodysesthésie palmoplantaire, ou érythème de Burgdorf, a été décrit pour la



5 Syndrome sclérodermique (phase aiguë), induit par la gemcitabine.

première fois en 1974. Son incidence est difficile à déterminer puisque la plupart des observations publiées apparaissent comme des cas isolés ou de petites séries, mais il est possible que son incidence réelle soit en fait sous-évaluée, la plupart des cas n'étant pas publiés. L'aspect clinique est assez stéréotypé quel que soit l'agent inducteur avec les prodromes de type dysesthésie ou sensation de chatouillements des paumes et des plantes, suivis de l'apparition en quelques jours d'un érythème rouge vif (ou orangé avec les taxanes) accompagné d'un œdème bien délimité, prédominant aux paumes et aux plantes. Il s'y associe des sensations de brûlure. Les mains sont en général plus touchées que les pieds et peuvent être atteintes de façon isolée. Les lésions peuvent être limitées aux régions en regard des articulations, voire se résumer à un érythème périunguéal. Plus rarement, les éléments érythémato-œdémateux débordent les extrémités et peuvent atteindre d'autres régions de téguments. Dans certains cas, les lésions peuvent devenir bulleuses (fig 6), notamment avec certains agents inducteurs tels que la cytarabine, le méthotrexate, le 5-FU ou la doxorubicine. En cas de prolongation de l'exposition à la molécule responsable, l'érythème s'aggrave, devient violacé, s'étend et les douleurs s'accroissent. En revanche, l'arrêt du traitement responsable est suivi d'une atténuation graduelle des symptômes sur une période de 2 semaines environ, avec souvent une desquamation superficielle terminale. Parfois, les lésions évoluent vers des séquelles de type kératodermie palmoplantaire ou dysesthésies prolongées.

L'érythème acral semble être dose-dépendant, apparaissant en fonction du pic de concentration sérique, mais aussi de la dose cumulative totale. Il apparaît plus rapidement en cas de perfusion brève, mais peut également survenir lors de traitement au long cours. La réexposition à l'agent inducteur utilisé selon les mêmes modalités aboutit en général à une récurrence des lésions, qui n'est toutefois pas systématique.

Sur le plan histologique, il s'agit à l'évidence d'une réaction cytotoxique directe affectant les kératinocytes, avec des lésions de nécroses épidermiques accompagnées le plus souvent d'un infiltrat inflammatoire du derme prenant parfois l'aspect d'une dermatite inflammatoire d'interface. En dehors de cet infiltrat, le derme est le siège d'une dilatation vasculaire souvent intense d'un œdème papillaire, parfois d'une atteinte des glandes eccrines qui peut être de type syringométaplasie eccrine épidermoïde.

La physiopathologie exacte de l'érythème acral n'est pas connue de façon précise, mais un effet toxique direct de la ou des molécules en cause, dirigé avant tout contre les cellules épidermiques, est





6 Érythème acral bulleux induit par le méthotrexate (A, B).

l'hypothèse actuellement retenue par la plupart des auteurs, notamment en raison du caractère dose-dépendant de cette complication. En revanche, sa limitation ou au moins sa prédominance sur les régions palmoplantaires n'a pas reçu d'explication bien convaincante, mais peut être liée à des facteurs locaux (épaisseur importante de la couche cornée, gradient de température, anatomie vasculaire, renouvellement épidermique particulièrement rapide, absence de follicules pilosébacés, concentration importante en glandes eccrines).

Le diagnostic différentiel ne pose en général que peu de problèmes en raison du caractère assez évocateur des lésions cliniques. Toutefois, quelques difficultés peuvent être rencontrées avec la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH : *Graft versus Host*) chez les patients transplantés médullaires, d'autant que les deux complications peuvent apparaître simultanément. Toutefois, l'aspect clinique est un petit peu différent avec un érythème maculopapuleux, en général sans la sensation de brûlures intenses rencontrée au cours de l'érythème acral, tandis que des lésions cutanées et/ou muqueuses sont généralement présentes sur d'autres régions. Toutefois, la GVH peut être localisée uniquement aux paumes et aux plantes ; il s'agit alors d'une situation assez difficile d'autant que l'aspect histologique est assez similaire. Il est toutefois important de distinguer les deux entités qui nécessitent un traitement bien différent et ce d'autant que la ciclosporine, qui est un des traitements de la GVH, a aggravé certains cas d'érythème acral des chimiothérapies.

Les molécules en cause sont très diverses, avant tout représentées par le 5-FU et ses analogues (capecitabine, tegafur), la cytarabine, la doxorubicine, liposomale ou non, et le docétaxel. Il n'existe en général pas de lien précis entre une molécule et un tableau clinique particulier, même si l'érythème acral lié à la cytarabine semble particulièrement intense avec notamment un tableau général fébrile, la possibilité d'un œdème facial, voire d'un exanthème maculopapuleux plus étendu associé à des lésions palmoplantaires particulièrement sévères.

Sur le plan thérapeutique, les lésions peuvent être prévenues lors des cures suivantes par une prémédication par la prednisolone orale (1 mg/kg/j) ou par la dexaméthasone (8 mg toutes les 12 heures) 24 heures avant l'administration de la molécule impliquée, traitement à poursuivre dans les 3 à 5 jours qui suivent la chimiothérapie. La vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine) a également été

proposée pour prévenir cet accident à la dose de 100 à 300 mg/j. Le traitement curatif des lésions constituées est nettement plus décevant, et fait appel aux mesures symptomatiques locales (corticoïdes locaux, émollients, compresses imbibées de sérum physiologique refroidi) et générales (antalgiques, pyridoxine, corticoïdes). Finalement, c'est la réduction posologique de la molécule en cause et/ou l'allongement des intervalles séparant les cures, voire le retrait pur et simple de la drogue qui sont probablement les traitements les plus efficaces.

### ■ Interactions avec les rayonnements électromagnétiques

Un certain nombre de molécules cytotoxiques sont responsables d'une photosensibilisation, en général par une réaction phototoxique<sup>[1]</sup>. Les molécules en cause sont très diverses, incluant notamment la dacarbazine, la doxorubicine, le 5-FU, l'hydroxyurée, la procarbazine, le tegafur, la thioguanine, la vinblastine, la fotémustine et les taxanes<sup>[67]</sup>. Ces réactions phototoxiques peuvent être particulièrement sévères avec apparition de bulles sur les régions photoexposées, suivies parfois d'une hyperpigmentation postinflammatoire résiduelle. Le diagnostic est en général aisé cliniquement, mais peut faire appel dans les cas douteux à une exploration photobiologique avec détermination de la dose érythémale minimale.

Une réaction de type photoallergique a été décrite avec le tegafur, molécule utilisée dans le traitement du cancer de la prostate. Il s'agit alors d'un érythème papulovésiculeux ou desquamatif survenant de façon retardée, plusieurs mois après l'initiation du traitement.

La photo-onycholyse est un cas particulier de phototoxicité, la tablette unguéale jouant le rôle de loupe et concentrant apparemment les rayons ultraviolets sur le lit de l'ongle. Les lésions peuvent se présenter sous la forme de flammèches hémorragiques sous-unguéales pouvant confluer et aboutir au décollement de l'ongle par la collection hématique (fig 7). Une hyperpigmentation résiduelle est souvent observée. Cet effet indésirable est notamment rapporté avec les taxanes et la mercaptopurine.

Le phénomène de rappel définit la réactivation d'un érythème solaire antérieur ou l'apparition de lésions inflammatoires sur une zone précédemment irradiée, lors de l'utilisation d'une molécule cytotoxique<sup>[53, 80, 111]</sup>. Ce type de phénomène a été particulièrement





7 Photo-onycholyse au cours d'une chimiothérapie par docétaxel.

rapporté pour le méthotrexate en ce qui concerne la réactivation d'un érythème solaire, à condition que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les 3 jours qui précèdent l'administration du cytostatique [56]. Le phénomène de rappel après irradiation par des rayonnements ionisants est très différent puisque celle-ci a pu avoir lieu plusieurs mois ou plusieurs années avant l'administration de l'agent inducteur. En général, cette irradiation préalable a été elle-même à l'origine d'une réaction inflammatoire locale, plus ou moins intense, mais ceci n'est pas absolument obligatoire. Les lésions inflammatoires récidivent parfois à chaque réintroduction de la molécule inductrice, mais, là encore, cette évolution n'est pas systématique, et le phénomène de rappel n'est donc pas une contre-indication définitive à la poursuite du traitement. Le mécanisme physiopathologique de cette curieuse réaction est inconnu, et pourrait notamment impliquer une altération des cellules souches cutanées par les irradiations antérieures avec apparition de mutation radio-induite rendant les cellules souches « intolérantes » à l'agression supplémentaire que constitue la chimiothérapie. Les agents inducteurs de ce phénomène de rappel sont très divers : bléomycine, anthracycline, taxane, cytarabine, 5-FU, mercaptopurine, méthotrexate, agents alkylants, alcaloïdes de la pervenche, hydroxyurée. Dans la plupart des cas, les lésions inflammatoires disparaissent spontanément après un traitement local souvent limité à une corticothérapie topique. En revanche, il est difficile de prévenir l'apparition de cette réaction.

En dehors de ces phénomènes de rappel de chronologie très particulière, un certain nombre d'agents cytostatiques accroissent les complications cutanées de la radiothérapie, et apparaissent donc comme des radiosensibilisants [103]. Ces agents responsables sont essentiellement la bléomycine, les anthracyclines, le 5-FU, l'hydroxyurée, la 6-mercaptopurine, le cisplatine et le méthotrexate. Cette radiosensibilisation dépend de la chronologie relative des deux traitements, et est maximale si la chimiothérapie et la radiothérapie sont réalisées conjointement ou dans un intervalle n'excédant pas 1 semaine environ. Cliniquement, il s'agit en général d'une exacerbation de la radiodermite habituelle avec érythème intense, sensations de brûlures, œdème, apparition de bulles, voire nécroses et ulcérations. Ces lésions sont en principe localisées au champ d'irradiation, mais peuvent s'étendre au-delà des limites de ce dernier. Elles disparaissent souvent en laissant des séquelles pigmentaires, hypo- ou hyperpigmentées. Il peut s'agir d'un effet simplement additif, ou d'une authentique synergie entre la toxicité chimio-induite et radio-induite qui peut s'expliquer par des cibles cellulaires communes, le deuxième agent cytotoxique empêchant la réparation des lésions induites par le premier traitement. Le traitement est en général limité à des mesures symptomatiques et à une photoprotection à long terme.

### ■ Troubles vasomoteurs

Il s'agit d'une complication assez fréquente des traitements cytostatiques, de deux types principaux :

- vasospasme responsable d'un livedo, d'un phénomène de Raynaud, voire de nécroses distales. Cette complication est notamment liée à l'utilisation de la bléomycine ou du cisplatine. La fréquence de cette complication est mal connue. Dans certains cas, le recours à une sympathectomie thoracique a été rendu nécessaire ;
- vasodilatation se traduisant par des phénomènes d'érythrose et/ou de bouffées vasomotrices, notamment de l'extrémité céphalique [109]. Cet effet indésirable peut également être rencontré avec la bléomycine, le cisplatine, mais aussi l'asparaginase, la dacarbazine, les taxanes, le 5-FU, la doxorubicine, le cyclophosphamide, la carmustine et le flutamide. Il peut s'agir d'une interaction directe avec des fibres musculaires lisses des parois artériolaires, ou d'un impact sur le système nerveux autonome. Dans le cas d'une action végétative, les bouffées vasomotrices s'accompagnent souvent d'une hypersudation paroxystique.

### ■ Effets secondaires locaux des agents cytotoxiques

L'utilisation des veines périphériques pour l'administration des agents cytotoxiques expose à un certain nombre d'accidents qui peuvent être liés à la toxicité directe du produit sur les parois veineuses, mais également à l'extravasation de la molécule dans les tissus environnants, entraînant des phénomènes de nécroses parfois difficiles à contrôler [30].

La toxicité veineuse peut se manifester par des phénomènes douloureux locaux avec inflammation des parois veineuses et apparition d'un cordon dur, inflammatoire, douloureux, s'étendant sur plusieurs centimètres en amont et en aval à partir du point de perfusion. Cette inflammation peut se compliquer d'une thrombose veineuse locale. Dans certains cas se développent de curieux phénomènes d'inflammation, puis de pigmentation des zones cutanées situées en regard du réseau veineux drainant le point de perfusion, notamment avec les taxanes et le 5-FU [85]. Cette pigmentation peut ensuite persister pendant plusieurs mois.

L'extravasation des agents cytotoxiques en raison d'une effraction veineuse est un accident non exceptionnel quand la perfusion utilise les veines périphériques, notamment des membres, mais est devenu beaucoup plus rare depuis l'utilisation des chambres implantables reliées par un cathéter à une veine profonde. Les conséquences dépendent de la quantité, de la concentration et du type d'agents cytostatiques utilisés [86]. Ainsi, cette extravasation peut être suivie d'un simple effet local irritant avec apparition d'une inflammation périvasculaire n'évoluant pas vers la nécrose, mais pouvant laisser des séquelles hyperpigmentées et/ou scléreuses. En revanche, d'autres molécules telles les anthracyclines, les alkylants, les alcaloïdes de la pervenche, le 5-FU, la mitoxantrone, les taxanes, sont nettement plus agressives et ont souvent des effets vésicants sur les tissus périphériques avec une action nécrosante prolongée (fig 8). Dans ce dernier cas, une inflammation, parfois retardée, apparaît, suivie souvent d'une nécrose évoluant vers une ulcération torpide n'ayant que très peu tendance à cicatriser, et nécessitant assez souvent un geste chirurgical de couverture. Des séquelles trophiques sont également possibles avec sclérose locale importante engainant les vaisseaux et les nerfs, dystrophie sympathique avec causalgie résiduelle, contractures, ankylose articulaire. Une surinfection sous forme de cellulite évoluant à bas bruit peut également apparaître, particulièrement dangereuse car peu symptomatique.

Le principal traitement de ces complications par extravasation est préventif, et l'utilisation des cathéters implantables doit être généralisée autant que possible [11]. Si une extravasation est suspectée, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le cathéter intraveineux retiré après aspiration. La zone suspecte peut être surélevée, et des applications de poche froide ou chaude ont été conseillées, en fonction des produits, soit pour diluer la molécule, soit pour éviter sa dissémination par une vasoconstriction induite par le froid. En revanche, les effets nécrosants des alcaloïdes de la



8 Nécrose cutanée étendue au niveau musculoaponévrotique après extravasation accidentelle d'adriamycine (collection du docteur A Margulis, Villejuif).

pervenche sont renforcés par le froid. Un certain nombre d'antidotes ont été proposées, notamment le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour les anthracyclines, la hyaluronidase pour les alcaloïdes de la pervenche et l'étoposide et les injections locales de thiosulfate de sodium pour la dacarbazine et le cisplatine<sup>[31]</sup>. Toutefois, l'utilisation de ces antidotes reste assez empirique et n'a pas fait l'objet d'études contrôlées, de même que l'emploi de la corticothérapie générale censée limiter les phénomènes inflammatoires locaux. Le traitement des nécroses constituées reste en fait surtout chirurgical, avec exérèse des zones nécrotiques mais également inflammatoires, dont l'évolution vers la nécrose est très probable dans un délai variable (et d'ailleurs controversé) en fonction du produit en cause, permettant d'avoir une idée de l'étendue réelle des lésions. Certains auteurs préconisent en effet une intervention rapide avant l'apparition d'une ulcération, mais la plupart privilégient une attitude conservatrice.

#### ■ Mucites [13, 57, 74, 91]

L'apparition d'une mucite, notamment de la muqueuse orale, est un effet secondaire fréquent et souvent limitant de l'utilisation des cytostatiques. Elle représente une source d'inconfort majeur, ainsi qu'une porte d'entrée infectieuse importante chez ces malades fragilisés par leur maladie et l'effet immunosuppresseur du traitement. L'atteinte de la muqueuse buccale peut atteindre jusqu'à 40 % chez les patients recevant un traitement cytostatique, notamment si celui-ci comporte de la bléomycine, des taxanes, des anthracyclines, ou des antimétabolites (méthotrexate, 5-FU). Le mécanisme physiopathologique est représenté avant tout par un effet cytotoxique direct du traitement sur les cellules épithéliales muqueuses, particulièrement exposées en raison de leur forte activité mitotique. L'immunosuppression induite par les cytostatiques peut également intervenir par le biais d'hémorragies et d'infections, mais cet effet est alors plus tardif, apparaissant souvent au nadir cytopénique, situé entre le 10<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour après le début du traitement, alors que l'effet toxique direct apparaît dans les jours qui suivent la chimiothérapie. Les infections en cause sont plutôt bactériennes, notamment à bacilles à Gram négatif, mais peuvent également impliquer le *Candida albicans* ou plus rarement, d'autres espèces fongiques, voire des virus, en particulier du groupe herpès. Un certain nombre de facteurs favorisent l'apparition de ces lésions muqueuses : une radiothérapie préexistante ou simultanée, la présence d'une hémopathie maligne, l'âge (moins de 20 ans), une mauvaise hygiène buccodentaire et une insuffisance d'excrétion des cytotoxiques pour des raisons rénales et/ou hépatiques, avec augmentation des concentrations sériques. Enfin, il est possible que la neutropénie elle-même joue un rôle par des mécanismes pour l'instant inconnus, par analogie aux lésions buccales aphtoïdes observées dans la neutropénie cyclique idiopathique.

L'aspect clinique est peu spécifique, avec un œdème inflammatoire de la muqueuse associé rapidement à des ulcérations plus ou moins confluentes (fig 9), à l'origine de douleurs, notamment de brûlures



9 Mucite induite par le cyclophosphamide.

accompagnées d'une xérostomie. En principe, les lésions disparaissent spontanément sans cicatrice en 2 à 3 semaines si le traitement n'est pas repris entre-temps.

Sur le plan thérapeutique, un certain nombre de mesures préventives peuvent être proposées : hygiène buccodentaire rigoureuse, bains de bouche, notamment avec des liquides glacés (prévention de la mucite induite par le 5-FU ou le melphalan) ; un certain nombre d'autres traitements ont été proposés, mais aucun n'a fait l'objet d'une étude contrôlée. Le traitement curatif ne peut être que symptomatique avec, là encore, une bonne hygiène buccodentaire, l'utilisation d'anesthésiques de contact et d'agents barrières, notamment le sucralfate, l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, et un traitement antalgique général permettant d'éviter la dénutrition. Toute infection doit être vigoureusement combattue après obtention des preuves microbiologiques indispensables, car il peut s'agir de la porte d'entrée d'une infection générale potentiellement très dangereuse chez ces patients souvent sévèrement immunodéprimés. Enfin, la correction de la neutropénie par le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) peut avoir un effet favorable, et un traitement préventif utilisant cette molécule peut être indiqué dans les cas sévères.

#### ■ Effets secondaires divers

##### Inflammation des kératoses actiniques et/ou séborrhéiques

Cette réaction a été décrite notamment avec le 5-FU et ses précurseurs, tel que le tegafur, mais également, quoique de façon moins fréquente, avec la doxorubicine, le cisplatine, les alcaloïdes de la pervenche, la cytarabine (kératose séborrhéique) et la fludarabine (carcinome épidermoïde)<sup>[52, 61, 90]</sup>. Cette inflammation, souvent brutale, concerne des lésions déjà existantes, kératoses actiniques et/ou séborrhéiques, voire carcinomes épidermoïdes préexistants, révèle parfois des éléments passés jusque-là inaperçus, et touche avant tout les zones photoexposées. Elle apparaît souvent dans la semaine qui suit le traitement, disparaît progressivement et reste souvent autolimitée. Un traitement symptomatique par corticoïdes locaux est en général suffisant. L'arrêt de la molécule responsable n'est pas nécessaire en raison du caractère autolimité de la réaction et de l'impact parfois favorable sur la lésion initiale qui peut ensuite disparaître.

##### Syndrome de récupération lymphocytaire

Cette manifestation est liée à l'augmentation rapide du taux de lymphocytes sanguins après le nadir, et apparaît souvent au point le plus précoce de cette récupération lymphocytaire. Sa survenue, en général dans les 5 à 21 jours après le début du traitement, serait liée à l'apparition de propriétés particulières sur ces lymphocytes qui proviennent d'une régénération médullaire très active. L'aspect clinique est assez polymorphe et trompeur, fait de macules, papules,





10 Pseudodermatomyosite induite par l'Hydréa®.

plaques érythémateuses, voire eczématiformes, prurigineuses, évoluant parfois vers une véritable érythrodermie, dans un contexte fébrile<sup>[50]</sup>. Ces lésions disparaissent très souvent spontanément et n'ont pas de gravité particulière. Elles peuvent prêter à confusion avec des réactions médicamenteuses d'hypersensibilité, et surtout avec une réaction aiguë du greffon contre l'hôte, d'autant que l'aspect histologique est tout à fait superposable : infiltrats lymphocytaires du derme superficiel, exocytose de lymphocytes isolés dans l'épiderme et apparition de quelques nécroses kératinocytaires parfois au contact des lymphocytes épidermiques avec des images de satellitose<sup>[9]</sup>. Aucun produit particulier n'a été associé à cette réaction, qui apparaît plus au cours des hémopathies malignes qu'au cours des tumeurs solides. L'utilisation de certaines cytokines, telles que le *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) et l'interleukine 3 (IL 3) augmente l'incidence de ce type de réaction.

#### Pseudodermatomyosite

Cet effet secondairement électivement rapporté avec l'Hydréa® touche avec prédilection le dos des mains sous forme de papules rosées en bande sur les faces d'extension des articulations (fig 10), parfois accompagnées de lésions poikilodermiques à distance<sup>[88]</sup>. Il peut s'associer à un certain nombre d'autres complications particulières, telles qu'une xérose collodionnée (fig 11), des kératoses actiniques photodistribuées (fig 12), des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes photodistribués, des érosions muqueuses chroniques aphthoïdes et des lésions hyperkératosiques parfois érosives des mains. Des ulcères de jambe torpides, douloureux, n'ayant aucune tendance à cicatriser, peuvent apparaître au bout de 3 ou 4 ans de traitement continu par hydroxyurée, notamment au cours du traitement d'hémopathies malignes telles que la maladie de Vaquez (fig 13)<sup>[89]</sup>. La seule thérapeutique efficace est alors l'interruption du traitement cytostatique et son remplacement par une autre molécule.

#### Syndrome de fuite capillaire

Il se caractérise par un œdème sous-cutané, un subœdème pulmonaire, une hypoalbuminémie, une hypotension artérielle, voire un collapsus, et a été rapporté avec l'utilisation des taxanes et, à un moindre degré, de la gemcitabine. Il s'agit probablement d'une interaction directe de la molécule avec les parois vasculaires. Une prévention est systématique avec les taxanes, associant corticoïdes systémiques, anti-H1 et anti-H2.

#### Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

Peu spécifiques, elles peuvent être notées avec les cytostatiques se présentant sous la forme d'un *rash* maculopapuleux accompagné éventuellement d'autres manifestations de type anaphylactique



11 Xérose acquise au cours d'un traitement prolongé par Hydréa®.



12 Kératoses actiniques profuses du front apparues sous traitement par Hydréa® au long cours.

quand le mécanisme d'hypersensibilité est immunoglobuline E (IgE)-dépendant<sup>[107]</sup>. Ces réactions sont toutefois assez rares, sauf pour le paclitaxel, la L-asparaginase et la mitomycine. La plupart des réactions sont de type 1 avec exanthème urticarien, prurit, angio-œdème, mais d'autres présentations cliniques sont possibles, tels l'érythème polymorphe, la nécrose épidermique toxique, la vascularite cutanée et l'exanthème maculopapuleux, probablement lié à une hypersensibilité retardée. Les agents cytotoxiques utilisés par voie topique peuvent être responsables de dermites de contact, particulièrement fréquentes avec la caryolysine puisqu'elles peuvent atteindre jusqu'à 40 % des patients, ce qui représente une limitation non négligeable à l'utilisation de ce produit dans les lymphomes cutanés épidermotropes. Toutefois, des stratégies de désensibilisation ont été préconisées dans ce cas<sup>[38]</sup>.

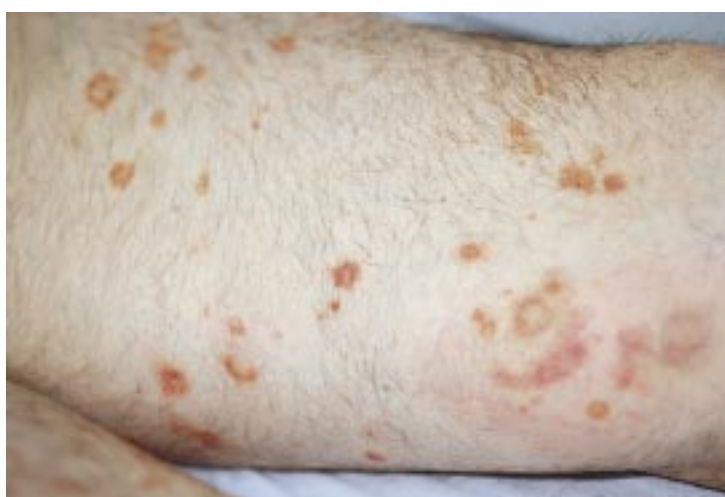
#### Réactions diverses

Le développement d'une porphyrie est théoriquement possible avec certains agents antinéoplasiques tels que le cyclophosphamide, le busulfan, l'azathioprine, le 5-FU et la procarbazine, mais en pratique, de telles complications n'ont été constatées que très rarement. L'utilisation de ces agents devra toutefois être prudente en cas de





13 Ulcération de jambe induite par l'Hydréa®.



14 Vasculite cutanée induite par le rituximab.

contexte de porphyrie quel que soit son type biochimique [20]. Le méthotrexate à haute dose, et notamment en cas de surdosage, peut être responsable d'un tableau de nécrose épidermique avec décollement cutanéomuqueux parcellaire ou plus diffus, proche d'un syndrome de Lyell et probablement lié à un mécanisme toxique direct [3]. Quatre cas de lupus induits par des agents anticancéreux ont été récemment rapportés, dont un lupus chronique associé au tegafur et trois lupus systémiques avec autoanticorps circulants lors de l'emploi de l'antiangiogène COL-3 [46, 112]. Un cas de plaques érythrodysesthésiques plus ou moins fixes a été décrit avec le docétaxel [18]. Le STI571, inhibiteur de tyrosines-kinases et utilisé notamment dans les leucémies myéloïdes chroniques et certaines néoplasies gastro-intestinales, peut entraîner des exanthèmes cutanés, notamment de type pustuloses prédominant aux grands plis. Enfin, nous avons pu constater la survenue d'une vasculite leucocytoclasique lors de l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) très utilisé actuellement dans les hémopathies malignes B (fig 14) [28].

#### MÉDICAMENTS RESPONSABLES

##### ■ Anthracyclines (doxorubicine ou adriamycine)

Les accidents cutanéomuqueux les plus fréquents sont l'alopécie souvent diffuse et totale, les troubles pigmentaires, les onychodystrophies, l'érythème acral, les stomatites, les réactions urticariennes notamment aux points d'injection, les phénomènes de rappel ; les accidents d'extravasation sont générateurs de lésions nécrotiques particulièrement importantes, étendues et douloureuses.

##### ■ Bléomycine

Les effets indésirables sont nombreux et fréquents : alopecie, pigmentation cutané-unguéale notamment « flagellée », stomatites, sclérodactylie, phénomène de Raynaud, voire nécroses distales, érythème acral, aggravation des lésions de radiodermite qui peuvent prendre un aspect sclérodermoforme, phénomène de rappel, nodules indurés, hidradénite neutrophilique eccrine.

##### ■ Busulfan

Les effets secondaires sont rares : alopecie, hypermélanose, anhydrose, porphyrie exceptionnelle.

##### ■ Camptotécine (irinotécan)

Elle peut être à l'origine de *rashes* inflammatoires peu spécifiques, mais assez fréquents (10 % des cas), de lésions muqueuses et d'alopécie.

##### ■ Chlorambucil

Il peut provoquer une alopecie (rare), une hidradénite neutrophilique eccrine, un érythème facial, un œdème périorbitaire.

##### ■ Cisplatine

L'alopécie est assez rare, mais on peut observer quelques cas d'hyperpigmentation, notamment sur les zones de friction, de phénomène de Raynaud ou de bouffées vasomotrices. En revanche, les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes.

##### ■ Cladribine (2-CdA)

Quelques effets indésirables rares ont été rapportés : inflammation de kératoses actiniques, stomatites, thrombophlébites.

##### ■ Cyclophosphamide et ifosfamide

L'alopécie est l'effet indésirable essentiel ; les autres complications sont beaucoup plus rares : érythème acral, onychodystrophies, hypermélanoses, carcinomes cutanés après traitements prolongés, éruptions acnéiformes.

##### ■ Cytarabine (ARA-C)

Elle peut être à l'origine de phénomènes de rappel, de syringométaplasie mucineuse, d'hidradénites neutrophiliques eccrines, d'érythèmes acraux particulièrement sévères, d'inflammation des kératoses séborrhéiques, d'anomalies unguéales et d'exanthèmes maculopapuleux entrant parfois dans le cadre d'un « syndrome d'hypersensibilité » apparaissant au cours des 24 premières heures de traitement.

##### ■ Étoposide (VP-16)

Il peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, des phénomènes de rappel, des acnés induites et de rares alopecies.

##### ■ Fludarabine (FLU)

Elle peut être responsable d'inflammation de kératoses, et de rares cas d'alopécie.

##### ■ 5-Fluorouracile (5-FU) et tégafor

Le 5-FU est à l'origine de nombreux effets secondaires : inflammation de kératoses, érythème acral, photo- et radiosensibilisation, hyperpigmentation, notamment des ongles et onychodystrophies. Sa prodrogue, le tégafor, a été mise en cause dans des syndromes sclérodermoformes, des (photo-onycholyses, des cas de photosensibilisation, voire de photoallergie et dans un cas de lupus chronique induit.

##### ■ Hydroxyurée (HU)

Cet antinéoplasique majeur peut être responsable de complications cutanées multiples lors des traitements au long cours, peu

spécifiques, notamment une alopecie, des épisodes de *flush*, des dystrophies unguéales, des stomatites, des hyperpigmentations cutanées ou unguéales et des érythèmes acraux, mais aussi très particulières avec inflammation de kératoses actiniques, aspect de pseudo-ichtyose atrophique et collodionnée, lésions de type pseudodermatomyosite des faces dorsales des mains (pseudopapules de Gottron), ulcères de jambe souvent très douloureux et sans aucune tendance à la guérison, apparition de kératoses pouvant évoluer vers des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes, des lésions aphtoïdes buccales et peut-être quelques cas de lupus induits avec photosensibilisation.

### ■ **L-asparaginase (L-ASP)**

Cette molécule peut donner lieu à des pigmentations sur les trajets des veines où sont réalisées les perfusions, des vasodilatations parfois paroxystiques, des exanthèmes maculopapuleux entrant là aussi parfois dans le cadre de réactions d'hypersensibilité.

### ■ **Méchloréthamine**

Elle peut entraîner alopecie, dermite de contact avec ou sans hyperpigmentation en cas d'usage topique, exanthème urticarien dans le cadre de syndromes d'hypersensibilité.

### ■ **Melphalan**

Les effets indésirables sont rares, souvent limités à une alopecie.

### ■ **Mercaptopurine (6-MU)**

La toxicité cutanée est assez rare, surtout marquée par des lésions orales érosives, une hyperpigmentation, un phénomène de rappel, des anomalies unguéales et un érythème acral.

### ■ **Méthotrexate**

La mucite est le principal effet indésirable, parfois sévère et imposant l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont rares : alopecie, troubles de la pigmentation cutanée ou des cheveux (signe du drapeau), phénomène de rappel, érythème acral parfois bulleux, réactions anaphylactiques, vascularite leucocytoclasique, pseudolymphome cutané, nécrose épithéliale toxique.

### ■ **Mitomycine C**

Elle peut aggraver les effets des radiations ionisantes et entraîner des lésions eczématiformes des extrémités, probablement de nature allergique « vraie » lors des instillations intravésicales.

### ■ **Nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine)**

Ces agents sont à l'origine de bouffées vasomotrices, d'alopecies, d'hypermélanoses et de nécroses aux points d'injection.

### ■ **Taxanes (paclitaxel, docétaxel)**

Les effets secondaires ne sont pas rares, avec manifestations de type hypersensibilité parfois systémique, photosensibilisation, photo-onycholyse (fig 7), pigmentations, stomatites, bouffées vasomotrices, érythème acral, lésions sclérodermiformes des membres inférieurs, syndrome de fuite capillaire et nécroses en cas d'extravasation.

### ■ **Thiotépa**

Cette molécule peut être responsable d'alopecie, d'hypermélanoses, d'œdèmes orbitaires, mais ces effets indésirables sont rarement rapportés.

### ■ **Vinca-alcaloïdes (vindésine, vinorelbine, vincristine, vinblastine)**

Ces agents peuvent entraîner une alopecie fréquente mais réversible, des phénomènes de rappel, des photosensibilisations, des nécroses en cas d'extravasation, des modifications unguéales, des

thrombophlébites, des stomatites, des érythèmes acraux et des pigmentations sur le trajet des veines en cas de perfusion périphérique.

## Effets secondaires cutanéomuqueux des cytokines

### INTERFÉRONS

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines appartenant au groupe des cytokines et dotées de propriétés antivirales, antitumorales et immunomodulatrices. Leur production par génie génétique, sous la forme d'interférons recombinants, hautement purifiés, a permis leur utilisation thérapeutique au cours de diverses pathologies tumorales, infectieuses et dysimmunitaires. Ils se divisent en trois classes :

– l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ), commercialisé sous la forme  $\alpha$ -2a et  $\alpha$ -2b et dont les principales indications thérapeutiques sont les hépatites virales B ou C chroniques actives, la leucémie à tricholeucocytes, la maladie de Kaposi au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) et le mélanome cutané. Une formulation pégylée par combinaison d'IFN- $\alpha$ -2b et de polyéthylèneglycol est disponible en monothérapie pour le traitement de l'hépatite virale chronique C (HCV). Les avantages majeurs de cette dernière formulation sont un allongement de la demi-vie d'élimination permettant une seule injection par semaine et l'obtention de taux plasmatiques élevés et stables de la molécule ;

– l'interféron bêta (IFN- $\beta$ ) est utilisé sous la forme  $\beta$ -1a au cours du traitement de la sclérose en plaques ;

– l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) est utilisé sous la forme  $\gamma$ -1b dans le traitement de la granulomatose septique familiale.

L'utilisation de plus en plus large de l'IFN- $\alpha$  au cours de l'infection chronique à HCV et du mélanome a donné lieu depuis 10 ans à un nombre considérable de publications concernant ses effets secondaires, en particulier dermatologiques [34, 63, 79, 92, 104]. La majeure partie des effets cutanés indésirables liés aux IFN qui ont été rapportés sont liés à la forme  $\alpha$ . Ils représentent globalement 5 à 12 % des effets secondaires [5, 51]. Ils peuvent être regroupés en réactions cutanées locales survenant exclusivement ou initialement aux sites d'injection, et générales avec, parmi ces dernières, l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques (tableau I).

### ■ **Réactions cutanées locales aux sites d'injection**

#### Érythème, induration, sclérose, nodules et bulles

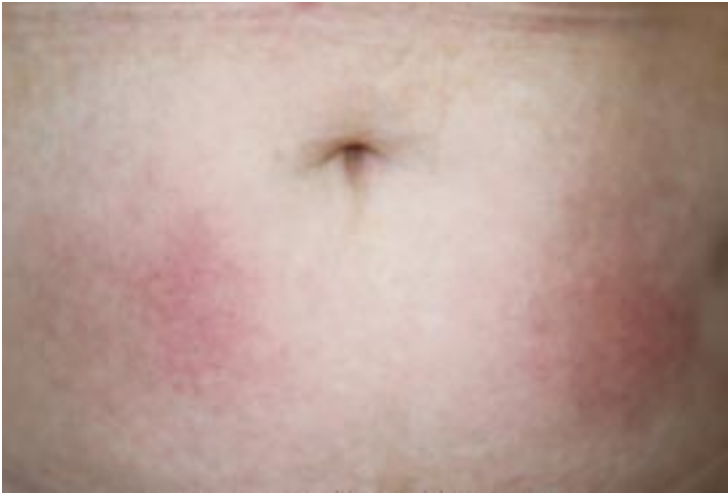
Les réactions cutanées locales communément observées aux sites d'injection sous-cutanée ou intramusculaire des IFN sont un érythème et une induration de survenue précoce, quelques heures après l'injection, et qui sont transitoires (fig 15). Elles sont présentes dans 65 à 80 % des cas après injection d'IFN- $\beta$  et entre 5 à 12 % avec l'IFN- $\alpha$ . Elles n'ont pas de conséquence clinique ou thérapeutique particulière. La survenue de plaques rouge orangé, surélevées, à bordure mal limitée, d'une infiltration sous-cutanée étendue, d'une sclérose cutanée et de nodules sensibles est rare [65]. Chacune de ces lésions peut persister plusieurs semaines ou mois. Une observation de décollements vésiculobulleux sur une macule érythémateuse, survenant dès le 6<sup>e</sup> jour après une deuxième injection d'IFN- $\alpha$  et reproduite lors des trois injections suivantes a été rapportée [2]. Dans tous les cas, il convient d'être vigilant devant un érythème persistant et sensible qui peut constituer le premier signe cutané d'une nécrose au site d'injection.

#### Eczéma

L'induction de lésions d'eczéma aux sites d'injection de l'IFN- $\alpha$  (fig 16) au cours du traitement de l'hépatite chronique C a été

Tableau I. – Effets secondaires dermatologiques liés aux traitements par interféron.

Réactions cutanées locales au site d’injection	Réactions générales	Induction, aggravation de maladies cutanées ou auto-immunes
Érythème persistant Induration et sclérose cutanée Bulles Eczéma, allergie de contact Alopécie Nécrose cutanée et ulcération Vascularite Abscess	Alopécie (10 - 30 %) Prurit (10 %) Rash cutané, urticaire (5-8 %) Réactivation herpès (5 %) Sécheresse cutanée Eczéma Hypertrichose ciliaire Télangiectasies Phénomène de Raynaud Acrocyanose	Psoriasis Lichen Vitiligo Pelade Maladies bulleuses Lupus érythémateux systémique Sarcoïdose



15 Macules érythémateuses persistantes aux points d’injection d’interféron alpha pégylé.

documentée [10]. Le délai d’apparition est retardé de 4 jours à 6 mois. Les lésions, rythmées par les injections, peuvent diffuser à d’autres sites. Elles régressent à l’arrêt du traitement, mais une régression spontanée en 2 semaines, malgré sa poursuite, peut s’observer. Elles sont facilement contrôlées par un traitement par dermocorticoïdes. La possibilité d’une allergie de contact est peu probable. La survenue d’une observation isolée d’hypersensibilité retardée à type d’eczéma de contact au point d’injection d’IFN- $\alpha$  au cours du traitement d’une leucémie à tricholeucocytes, 48 heures après chaque injection, a été confirmée par la positivité du *patch-test* [29]. Dans tous les cas, la recherche d’une allergie de contact non seulement pour l’interféron lui-même (*patch-tests*, *prick-tests*, intradermoréaction), mais aussi pour les antiseptiques utilisés (batterie européenne standard et orientée), est utile, en particulier lors d’une diffusion des lésions à distance.

Dépilation

La survenue de plaques de dépilation strictement localisées aux sites d’injection d’IFN- $\alpha$ -2b au cours du traitement d’une hépatite chronique C a été récemment décrite [60]. Cette réaction, caractérisée par une perte de poils en plaques mal limitées (*fig 17*), asymptomatique, est survenue entre 3 à 7 mois après le début du traitement et a été complètement réversible 7 à 11 mois après l’arrêt du traitement. La présence histologique d’un infiltrat lymphocytaire péri- et intrafolliculaire laisse supposer la production locale de cytokines pro-inflammatoires induite par l’IFN.

Nécroses et ulcérations [37, 40, 59, 68, 84, 93, 95, 106, 108]

La survenue de nécroses et d’ulcérations aux sites d’injection de l’IFN est un effet secondaire rare, mais classique (plus d’une cinquantaine de cas publiés). Le risque est estimé entre 1,5 et 20 % au cours du traitement de la sclérose en plaques par l’IFN- $\beta$  [96]. Aucune observation liée à l’IFN- $\gamma$  seul n’a été mentionnée jusqu’à présent dans la littérature [64].



16 Macules eczématiformes aux sites d’injection d’interféron alpha.



17 Dépilation aux sites d’injection de l’interféron alpha

Ces nécroses cutanées surviennent sans prédominance d’âge ou de sexe, que le mode d’injection soit sous-cutané ou intramusculaire. Elles sont rapportées le plus souvent au niveau de la paroi abdominale et des faces antérieures des cuisses, mais peuvent être notées aussi au niveau des triceps ou des deltoïdes. Parmi les diverses affections traitées (maladie de Kaposi au cours du sida, hépatite virale C, leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique, carcinome rénal ou sclérose en plaques), aucune n’est préférentiellement associée à la survenue de nécroses cutanées. Le délai d’apparition est le plus souvent de 2 à 3 mois après l’instauration du traitement, mais peut varier de quelques semaines à plusieurs années. Il n’est habituellement pas corrélé à la dose [105] ni au rythme d’administration. La symptomatologie survient en moyenne 1 ou 2 jours après l’injection, parfois jusqu’à plus de 1 mois





**18** Nécrose cutanée aux sites d'injection d'interféron alpha pégylé chez un malade virus de l'immunodéficience humaine (VIH) positif.

après. La présentation clinique est stéréotypée, quel que soit le type d'IFN incriminé ou la pathologie sous-jacente. La lésion débute au site d'injection par une macule ou un nodule érythémateux ou orangé, sensible, qui devient nécrotique en quelques jours. La nécrose, d'extension progressive, est constituée d'une plaque noire escarrotique sèche, de contours irréguliers, souvent anguleux et bien limités (fig 18). La taille de l'ulcération varie de quelques millimètres à 10 cm. La bordure de l'ulcération est constituée d'une large plaque inflammatoire, infiltrée à la palpation, mal limitée, parfois livédoïde ou scléroatrophique. Son ablation met en évidence une ulcération atone. Les lésions peuvent être multiples. L'évolution sous traitement se fait vers une guérison lente en plusieurs mois, laissant place à une cicatrice atrophique et hyperpigmentée. Une observation de carcinome épidermoïde sur le site d'une ulcération cutanée après injection d'IFN- $\beta$  a été décrite, sans qu'une relation de causalité n'ait cependant été établie [45]. L'histologie cutanée réalisée en bordure de l'ulcération met en évidence un infiltrat lymphocytaire, histiocytaire et neutrophilique du derme superficiel et profond, parfois associé à une panniculite lobulaire. La présence de thromboses des veinules du derme profond et de l'hypoderme peut être notée sur des biopsies profondes du centre de l'ulcération, sans vasculite associée. Une surinfection bactérienne à *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* est rarement notée. Le traitement est médical, associant une antibiothérapie locale et générale pour prévenir un risque infectieux, et l'application de pansements hydrocolloïdes pour hâter la cicatrisation. Le recours à la chirurgie par débridement, excision suivie de suture directe ou de greffe est parfois nécessaire. Plusieurs mécanismes physiopathogéniques ont été proposés :

- révélation d'un état procoagulant latent tel qu'un déficit congénital en antithrombine III, une hyperagréabilité plaquettaire ;
- effet vasospastique local par toxicité directe de l'IFN sur l'endothélium vasculaire, favorisé par une augmentation de la concentration locale en IFN lors de répétition des injections au niveau du même site ;
- injection intra-artériolaire accidentelle ;
- hypersensibilité retardée ;
- phénomène d'Arthus (type III).

Le traitement préventif d'une récurrence repose sur l'observation de recommandations simples :

- réaliser un bon apprentissage des auto-injections, en variant autant que possible les sites d'injection ;
- être vigilant devant un érythème persistant et sensible, premier signe cutané précédant la nécrose ;
- éviter toute injection au niveau d'une lésion cutanée avant sa guérison complète ;



**19** Érysipèle du bras survenu initialement au site d'injection de l'interféron alpha.

- rechercher un facteur de thrombophilie congénitale tel qu'un déficit en antithrombine III, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée [77], ou acquis (syndrome des antiphospholipides) ;
- supprimer autant que possible tout traitement médicamenteux altérant la microcirculation cutanée (bêtabloquant, dihydroergotamine...).

La poursuite des injections d'interféron à distance du site de nécrose est possible dans la plupart des cas. Elle se complique parfois de nouvelles nécroses cutanées aux points d'injection, imposant alors l'arrêt définitif du traitement.

### Vasculite

La survenue de vasculite au site d'injection d'IFN- $\alpha$  recombinant a été rapportée au cours du traitement de l'hépatite chronique C, avec un délai de survenue variant de 3 à 6 semaines après le début du traitement. Les lésions cutanées à type de papules purpuriques ou non, débutaient au point d'injection puis diffusaient secondairement à distance [17]. Dans un cas, la présence d'une cryoglobulinémie associée pouvait constituer un facteur favorisant. Aucune complication viscérale n'était associée. L'arrêt définitif de l'IFN et une corticothérapie générale courte permettait l'amendement des signes cutanés.

### Abcès sous-cutané

La survenue de complications infectieuses locales au site d'injection à type d'infection sous-cutanée dermohypodermique (fig 19) est peu mentionnée dans la littérature. Une observation d'abcès sous-cutané isolé à *Mycobacterium avium/intracellulare* au site d'injection d'interféron chez une malade souffrant d'un lymphome a été décrite [75].

## ■ Réactions générales

Elles sont majoritairement rapportées au cours des traitements par IFN- $\alpha$ .

### Éruptions cutanées

La survenue de *rash* lié à l'IFN- $\alpha$  est rapportée à une fréquence variant entre 5 et 8 % [100]. Son incidence semble majorée lors de l'association à la ribavirine. La survenue d'éruptions cutanées transitoires, débutant 5 à 14 jours après le début du traitement et disparaissant spontanément en 10 à 14 jours malgré la poursuite du traitement, a pu être notée.

### Prurit

Il est rapporté dans près de 10 % des cas, fréquemment associé à une sécheresse cutanée. Son incidence semble significativement

augmentée par l'association à la ribavirine (13 à 20 %) au cours du traitement de l'hépatite virale chronique C [71].

### Alopécie

Il s'agit de l'effet secondaire le plus fréquent, avec une incidence variant de 10 à 30 % des cas au cours des traitements par IFN- $\alpha$  [98]. Le mécanisme incriminé est le plus souvent un effluvium télogène, débutant 2 à 6 mois après l'instauration du traitement, et pouvant régresser spontanément malgré la poursuite du traitement. Il ne semble pas exister d'effet dose-dépendant. La cause exacte est inconnue, mais la survenue d'une alopécie sous IFN doit faire rechercher une dysthyroïdie induite.

### Décoloration des cheveux

La survenue d'une dépigmentation et d'un grisonnement des cheveux, cils, sourcils au cours du traitement par IFN- $\alpha$  d'un mélanome cutané métastatique a été décrite en détail dans une observation [42]. Cette réaction est survenue 6 mois après le début du traitement, et a régressé 6 semaines après l'arrêt, marquée par une repousse des cheveux dans leur couleur d'origine. Une modification de la synthèse de phéomélanine par l'IFN a été évoquée, mais non démontrée.

### Hypertrichose des cils et sourcils

La survenue d'une hypertrichose ciliaire [44] ou des sourcils [4] induite par IFN- $\alpha$  a été rarement mentionnée. Ce phénomène apparaissait en moyenne 4 à 6 mois après le début du traitement, et régressait 6 mois après l'arrêt. Le mécanisme pathogénique incriminé pourrait faire intervenir une modification des concentrations d'acide adénosine monophosphorique (AMP) cyclique, prolongeant la durée de la phase télogène. L'hypothèse d'une carence métabolique ou d'un processus paranéoplasique n'était pas exclue.

### Exacerbation d'un herpès labial

L'exacerbation d'un herpès labial est mentionnée dans 5 % des cas d'une série de 1 300 malades traités par INF- $\alpha$ -2a recombinant au cours de pathologies cancéreuses (tumeurs solides, hémopathies).

### Télangiectasies

La survenue de télangiectasies punctiformes au cours du traitement du mélanome cutané par INF- $\alpha$ -2a à fortes doses est rapportée dans 41 % des cas d'une série de 44 patients [33]. Le délai de survenue variait de 4 à 8 mois après le début du traitement. Les télangiectasies de taille variable (3-8 mm), multiples, siégeaient avec prédilection au tronc et aux extrémités. Cet effet sur l'angiogenèse pourrait être indirectement lié à une augmentation de la synthèse épidermique d'interleukine-1 (IL1).

### Phénomène de Raynaud et nécrose digitale

La survenue d'un phénomène de Raynaud induit par l'IFN- $\alpha$  a été rapportée avec une fréquence variant entre 1 et 52 % au cours d'études rétrospectives [25]. Cette réaction survenait sans prédominance d'âge ou de sexe, que le mode d'injection soit sous-cutané ou intramusculaire. En revanche, elle est mentionnée avec prédilection au cours du traitement de la leucémie myéloïde chronique. Le délai d'apparition était variable, de quelques semaines à plusieurs années, et la réversibilité habituelle en quelques semaines [81]. Des complications à type de troubles trophiques, nécroses digitales parfois sévères étaient rarement présentes [8]. L'atteinte était parfois réversible sans arrêt de l'interféron ni modification posologique, par simple adjonction d'un inhibiteur calcique. Plusieurs mécanismes pathogéniques étaient invoqués : révélation d'un état procoagulant, hypercoagulabilité induite, production d'anticorps anticardiolipides, toxicité directe de l'IFN sur l'endothélium vasculaire.

### Acrocyanose

La survenue d'acrocyanose au cours du traitement du mycosis fongoïde par IFN- $\alpha$ -2a a été récemment décrite [16]. L'apparition était retardée entre 2 et 5 mois après le début du traitement et réversible à l'arrêt. La reprise du traitement entraînait une récurrence 2 mois plus tard.

## ■ Déclenchement ou exacerbation de maladies cutanées ou systémiques

De nombreuses affections dysimmunitaires ont été décrites liées au traitement par IFN, que ces affections auto-immunes soient induites ou aggravées. Elles sont essentiellement thyroïdiennes (hypo-thyroïdie, maladie de Basedow) [23, 35]. Le déclenchement ou l'exacerbation de maladies cutanées dites auto-immunes ou de manifestations cutanées de maladies systémiques, fait l'objet de nombreuses publications ponctuelles plus ou moins documentées et d'interprétation parfois discutable. Le caractère induit n'est pas toujours aisé à prouver dans la mesure où l'affection auto-immune, une fois apparue, peut évoluer de façon autonome de nombreux mois, voire années malgré l'arrêt de l'IFN. Par ailleurs, les affections traitées, telles que l'hépatite virale chronique C, peuvent elle-mêmes être responsables ou associées avec prédilection à des maladies dites à caractère auto-immun (lichen, vasculites...).

### Psoriasis [70, 78]

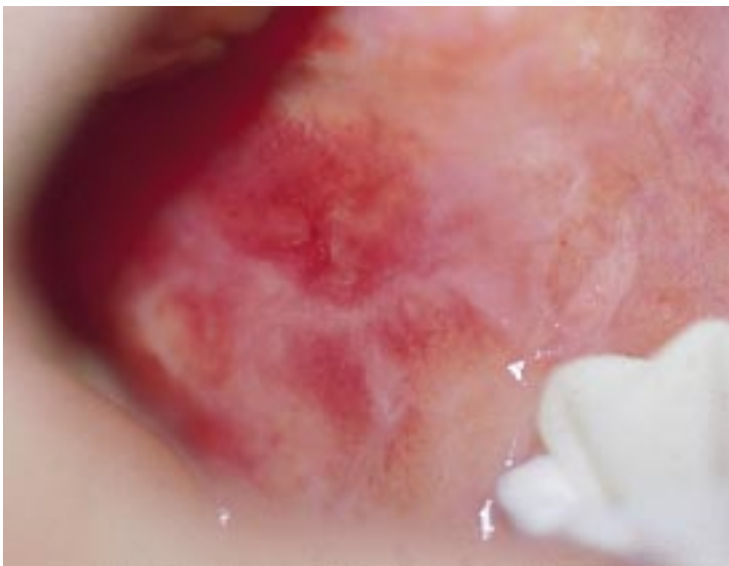
Une trentaine d'observations de psoriasis induits ou aggravés (80 %) par les IFN- $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  sont recensées dans la littérature, mais leur fréquence est probablement sous-estimée. Il n'existe pas de prédominance d'âge, mais le sexe masculin est touché avec prédilection. Les doses et les rythmes d'administration sont variables mais la posologie est la plupart du temps supérieure à 3 MU trois fois par semaine, le plus souvent au cours du traitement d'affections malignes. Le délai d'apparition est plus long chez les patients jusqu'alors indemnes de cette affection, 5 mois en moyenne, que chez ceux ayant des antécédents connus de psoriasis (2 semaines). Diverses formes de psoriasis ont été décrites : vulgaire, pustuleux, érythrodermique, avec atteinte rhumatismale. Les lésions psoriasiques débutent le plus souvent aux sites d'injection, peut-être favorisées par un phénomène de Koebner, puis s'étendent ultérieurement aux localisations habituelles de psoriasis. Le traitement est symptomatique (dermocorticoïdes, calcipotriol) et a pu faire appel dans un cas à l'acitrétine, malgré le risque potentiel de toxicité hépatique. L'arrêt de l'IFN permet une amélioration constante en quelques semaines avec des rémissions parfois complètes. La réintroduction de l'IFN s'accompagne presque constamment d'une rechute. Les mécanismes physiopathogéniques incriminés restent hypothétiques : induction directe ou indirecte (par le biais de sécrétion d'IL1) d'une hyperprolifération kératinocytaire ; activation des lymphocytes T *helper* par expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité...

### Lichen

Le déclenchement ou l'exacerbation d'un lichen au cours du traitement par IFN- $\alpha$  a été rapporté avec une prévalence variant de 0,12 à 2,5 % au cours du traitement de l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) [26, 39]. La possibilité d'une association infection VHC/lichen révélée par l'IFN- $\alpha$  n'est pas exclue. Paradoxalement, deux observations de rémission de lichen au cours du traitement par IFN- $\alpha$  d'une infection chronique à VHC ont été rapportées [32]. Les lésions lichénieuses apparaissaient dans un délai variant de 1 semaine à 8 mois après le début du traitement. Les lésions muqueuses orales étaient constamment présentes, leucoplasiques réticulées et érosives (fig 20) [56]. Une atteinte oculaire ou génitale était parfois associée [6]. Dans la majorité des observations rapportées, la sévérité des érosions orales imposait l'arrêt du traitement, permettant une régression spontanée des symptômes ou avec corticothérapie générale en moins de 1 mois [58]. La réintroduction du traitement pouvait s'accompagner d'une récurrence. Le mécanisme physiopathogénique reste mal compris : épidermotropisme des lymphocytes T par induction de production d'IFN- $\gamma$ , expression d'antigènes kératinocytaires *human leucocyte antigen* (HLA)-DR ?

### Maladies bulleuses auto-immunes

La survenue de maladies bulleuses auto-immunes au cours de traitement par IFN- $\alpha$  ou  $\beta$  a été rapportée de façon exceptionnelle, à type de pemphigus (d'étiologie paranéoplasique possible) [55], de



20 Lichen muqueux induit par l'interféron alpha.

pemphigus foliacé ou de pemphigoïde/pemphigus. In vivo, de faibles doses d'IFN- $\alpha$  sur une durée inférieure à 6 mois peuvent induire la production d'autoanticorps de type IgG dirigés contre divers antigènes épidermiques (dont la desmoglénine-1) suggérant le rôle causal de l'IFN- $\alpha$  [41].

Pelade

Une observation de pelade survenue 7 mois après l'instauration d'un traitement par IFN- $\alpha$  d'une hépatite chronique virale C a été publiée [54]. Une repousse quasi complète et spontanée des cheveux était notée 7 mois après l'arrêt du traitement.

Vitiligo

La survenue d'un vitiligo au cours du traitement par IFN- $\alpha$  et  $\gamma$  de mélanome cutané métastatique et de l'infection virale chronique à HCV a été rarement mentionnée. Le délai d'apparition était de 1 à 2 mois après l'instauration du traitement. Une régression progressive des lésions était notée à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, la possibilité d'une association spontanée vitiligo/mélanome (jusqu'à 4 %) n'était pas exclue [62].

Sarcoïdose systémique [15]

Plus d'une vingtaine d'observations de sarcoïdoses systémiques, essentiellement pulmonaires et cutanées induites par l'IFN ont été rapportées. Elles étaient majoritairement liées au type  $\alpha$  au cours du traitement de l'hépatite chronique virale C, plus rarement à la forme  $\beta$ . L'atteinte cutanée à type de papules, de nodules était présente dans 68 % des cas, sensiblement supérieure à la prévalence habituelle de l'atteinte cutanée au cours de cette affection (20-35 %). Le délai moyen d'apparition variait de 15 jours à 18 mois, avec de fortes disparités liées à des présentations cliniques atypiques (absence de signes cutanés ou respiratoires patents). Un effet dose-dépendant était parfois constaté. L'hétérogénéité des critères de guérison ou d'amélioration utilisés par les différents auteurs (diminution progressive des doses, interruption du traitement, administration de corticoïdes) ne permet pas de dégager une durée d'évolution pour l'ensemble des observations rapportées. De nombreuses hypothèses physiopathogéniques ont été invoquées : modification du profil sécrétoire des lymphocytes Th2 au profit des Th1 ; augmentation de l'activité macrophagique ; augmentation de l'expression des antigènes HLA de classes 1 et 2.

Lupus érythémateux systémique

Le déclenchement de lupus érythémateux systémique par IFN a été décrit dans une dizaine d'observations, avec des délais d'apparition variant de 1 mois à 3 ans [83, 96]. Les lésions cutanées étaient notées

Tableau II. – Effets secondaires dermatologiques liés aux traitements par interleukine 2.

Réactions générales	Induction, aggravation de maladies cutanées ou auto-immunes
Syndrome de fuite capillaire (76-100 %) Alopécie (20-30 %) Prurit Xérose Purpura pétéchiial Edème de Quincke Érythrodermie Mucite, chéilite, glossite Maladies bulleuses (pseudonécrolyse épidermique toxique) Érythème noueux	Psoriasis Pemphigus Dermatose à IgA linéaire Vitiligo Dermatomyosite

IgA : immunoglobuline A.



21 Érythème œdémateux apparu dans les suites immédiates de traitement par interleukine 2.

dans plus d'un cas sur deux, à type de lupus aigu du visage, de photosensibilité, d'alopécie, d'érosions muqueuses buccales. L'aggravation sévère de lésions cutanées lupiques a été également notée. L'arrêt de l'IFN et une corticothérapie générale permettait l'amendement des lésions. Dans un cas, la réintroduction de l'IFN entraînait une récurrence des symptômes.

Affections diverses

Des observations de maladie de Behçet [87], de syndrome de Reiter incomplet [19] déclenchés par l'IFN- $\alpha$  sont restées isolées depuis.

INTERLEUKINE 2 [5, 61, 110]

Principal facteur d'activation des lymphocytes T et tueurs, l'IL 2 est utilisé dans de nombreux cancers solides (rein, ovaire, mélanome, etc). Sa toxicité générale, directement associée à ce mécanisme de stimulation immunitaire, est liée principalement au risque parfois gravissime de syndrome de fuite capillaire (76 à 100 %) lors des administrations intraveineuses (tableau II). Il se caractérise sur le plan cutané par un œdème diffus associé à un érythème maculeux fébrile accompagné de prurit ou de sensations de brûlures (fig 21). Il débute le plus souvent sur le visage 24 à 72 heures après le début du traitement. Il s'efface 48 heures après l'arrêt du produit, suivi



Tableau III. – Effets secondaires dermatologiques liés aux facteurs de croissance hématopoïétiques «granulocyte-colony stimulating factor» (G-CSF) et «granulocyte macrophage-colony stimulating factor» (GM-CSF).

Réactions cutanées locales au site d'injection	Réactions générales	Dermatoses neutrophiliques (G-CSF)
Érythème douloureux Réactions inflammatoires, pustuleuses, nécrotiques (GM-CSF) Dermite lichénoïde (G-CSF)	Érythème, prurit Folliculite aseptique Alopécie (GM-CSF) Aggravation de psoriasis (G-CSF) Aggravation d'acné (G-CSF) Panniculite thrombosante (G-CSF) Syndrome de fuite capillaire (GM-CSF) Flush Épidermolyse bulleuse acquise (GM-CSF)	Syndrome de Sweet Pyoderma gangrenosum (G-CSF et GM-CSF) Pustulose sous-cornée Hidradénite ecchrine Folliculite neutrophilique Panniculite neutrophilique



22 Syndrome de Sweet.

d'une desquamation plus tardive, notamment en « doigt de gant » analogue à celle de la scarlatine et du syndrome de choc toxique. Cette éruption est en fait souvent modérée, mais certains patients développent des tableaux plus graves avec érythrodermie, bulles et nécroses. Plus rarement ont été notées des maladies bulleuses pouvant ressembler à un syndrome de Lyell ou entrer dans le cadre d'un pemphigus vulgaire ou d'une dermatose à IgA linéaires. Des sepsis au niveau des orifices de pénétration des cathéters centraux, révélés par une desquamation péri-orificielle ont pu être notés. Un prurit isolé est fréquent. Des stomatites aphthoïdes, des mucites, des glossites ont été rapportées de façon non exceptionnelle. Plus rarement sont signalés des effluviums télogènes, des bouffées vasomotrices, des érosions cutanées multiples, un cas d'érythème noueux, des érythrodermies. Les observations de maladies cutanées auto-immunes ou « apparentées » sont rares, malgré l'effet immunostimulant très puissant de la molécule : vitiligo, notamment autour des métastases cutanées de mélanome, alors de bon augure concernant la réponse tumorale, pemphigus vulgaire, exacerbation d'un psoriasis, dermatose à IgA linéaire et dermatomyosite. Enfin, signalons que 25 % des patients recevant l'IL 2 par voie artérielle ont une hypersensibilité lors des injections d'iode pour des raisons encore obscures.

FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES :  
G-CSF, GM-CSF (tableau III)

Les facteurs de croissance hématopoïétiques permettent de corriger de façon efficace les neutropénies induites par les cytotoxiques :

granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) pour les polynucléaires neutrophiles et granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) pour le précurseur commun des macrophages et des polynucléaires. Ils autorisent ainsi l'emploi de doses plus importantes et donc plus efficaces dans le traitement des hémopathies malignes, mais aussi de certaines tumeurs solides. Leur utilisation permet par ailleurs de stimuler le passage, après chimiothérapie, des cellules souches pluripotentes dans la circulation, cellules qui seront alors recueillies et utilisées comme greffon pour les greffes de moelle après intensification thérapeutique. Certaines neutropénies chroniques sont aussi améliorées par ces facteurs, notamment dans les syndromes myélodysplasiques.

■ « Granulocyte-colony stimulating factor » [5, 73]

Ces effets secondaires cutanés sont dominés par la possibilité, quoique inhabituelle, de survenue de dermatoses neutrophiliques à type de syndrome de Sweet (fig 22) [48], plus rarement à type de pyoderma gangrenosum, de folliculite ou de panniculite neutrophilique. Le délai de survenue des lésions cutanées après l'initiation du traitement variait de 3 à 15 jours dans la plupart des cas. L'éruption, constamment fébrile, se caractérisait par des plaques, des nodules érythémateux ou des vésiculobulles, localisées avec prédilection sur les extrémités, le visage et le cou. Une récurrence pouvait s'observer en cas de réintroduction ultérieure du traitement. Cet effet secondaire s'explique par une probable stimulation des fonctions et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles circulants, combinée à un syndrome de récupération neutrophilique tel qu'on peut l'observer au début de la sortie d'aplasie dans les hémopathies malignes, mais aussi dans certaines myélodysplasies avec neutropénie variable. Les autres réactions cutanées rapportées au G-CSF sont le plus souvent peu sévères : érythème, dermite lichénoïde ou prurit au site d'injection, érythème maculopapuleux généralisé et transitoire, vasculite nécrosante, exacerbation d'acné ou de psoriasis, thrombophlébite après injection intraveineuse, flush du visage, panniculite thrombosante [27], voire exceptionnels cas d'anaphylaxie.

■ « Granulocyte macrophage-colony stimulating factor » [5, 66]

Il est responsable d'effets secondaires cutanés plus fréquents : réaction inflammatoire, pustuleuse ou nécrotique aux points d'injection (jusqu'à 25 % des cas), rash généralisé peu spécifique parfois érythrodermique, éruption disséminée faite de papules riches en macrophages, folliculite aseptique, alopécie, flush, pyoderma gangrenosum bulleux, exacerbation de vascularites, syndromes de fuite capillaire, épidermolyse bulleuse acquise séronégative.

Références ➤

## Références

- [1] Allen J. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharmacy* 1993 ; 12 : 580-587
- [2] Andry P, Weber-Buisset MJ, Fraitaig S, Brechot C, De Prost Y. Toxidermie bulleuse à l'Introna R. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 843-845
- [3] Aractingi S, Briant E, Marolleau JP, Verola O, Brice P, Dubertret L et al. Methotrexate-induced skin detachment. *Presse Méd* 1992 ; 21 : 1668-1670
- [4] Ariyoshi K, Shinohara K, Ruirong X. Growth of eyebrow after alpha interferon administration. *Am J Hematol* 1996 ; 53 : 50-51
- [5] Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 393-410
- [6] Aubin F, Bourezane Y, Blanc D, Voltz JM, Faivre B, Humbert PH. Severe lichen planus-like eruption induced by interferon-alpha therapy. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 296-299
- [7] Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 457-461
- [8] Bachmeyer C, Farge D, Gluckman E, Miclea JM, Aractingi S. Raynaud's phenomenon and digital necrosis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 481-483
- [9] Bauer D, Hood A, Horn T. Histologic comparison of autologous graft-vs-host reaction and cutaneous eruption of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 855-858
- [10] Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Cricks B et al. Eczéma induit par l'interféron alpha chez les malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C : 4 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 51-55
- [11] Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drug. *Drug Safety* 1995 ; 12 : 245-255
- [12] Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhaou JJ. Gemcitabine (Gemzar) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2002 (à paraître)
- [13] Brincker H, Christensen B. Acute mucocutaneous toxicity following high-dose hydroxyurea. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993 ; 32 : 496-497
- [14] Bronner A, Hood A. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 645-663
- [15] Cacoub P, Sbai A, Francès C, Génesi C, Hausfater P, Piette JC. Sarcoidose systémique au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C. *Gastroentéro Clin Biol* 2000 ; 24 : 364-366
- [16] Campo-Voegel A, Estrach T, Marti RM, Corominas N, Tuset M, Mascaro JM. Acrocyanosis induced by interferon alpha (2a). *Dermatology* 1998 ; 196 : 361-363
- [17] Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, Soloway RD. Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alpha for chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 118-120
- [18] Chu CY, Yang CH, Yang CY, Hsiao GH, Chiu HC. Fixed erythroderma plaque due to intravenous injection of docetaxel. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 808-811
- [19] Cleveland MG, Mallory SB. Incomplete Reiter's syndrome induced by systemic interferon  $\alpha$  treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 788-789
- [20] Cochon AC, Aldonatti C, San Martin de Viale LC, Wainstok de Calmanovici R. Evaluation of the porphyrinogenic risk of antineoplastics. *J Appl Toxicol* 1997 ; 17 : 171-177
- [21] Cohen PR. Acral erythema: a clinical review. *Cutis* 1993 ; 51 : 175-179
- [22] Comandone A, Bretti S, La Grotta G, Manzoni S, Bonardi G, Berardo R et al. Palmar-plantar erythrodesestesia syndrome associated with 5-fluorouracil treatment. *Anticancer Res* 1993 ; 13 : 1781-1783
- [23] Conlon KC, Urba WJ, Smith JW, Steis RG, Longo DL, Clark JW. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990 ; 65 : 2237-2242
- [24] Cox GJ, Robertson DB. Toxic erythema of palms and soles associated with high dose mercaptopurine chemotherapy. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1413-1414
- [25] Creutzig A, Caspary L, Freund M. The Raynaud phenomenon and interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 423
- [26] Dalekos GN, Hatzis J, Tsianos EV. Dermatologic disease during interferon- $\alpha$  therapy for chronic viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 409-410
- [27] Dereure O, Bessis D, Lavabre-Bertrand T, Exbrayat C, Fegueux N, Biron C et al. Thrombotic and necrotizing panniculitis associated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 834-836
- [28] Dereure O, Guilhaou JJ. Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology* 2002 (à paraître)
- [29] Detmar U, Agathos M, Nerl C. Allergy of delayed type to recombinant interferon-alpha 2c. *Contact Derm* 1989 ; 20 : 149-150
- [30] Doll D, Yarbo J. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 580-596
- [31] Dorr R. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev* 1990 ; 4 : 41-60
- [32] Doutré MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P, Beylot J. Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alpha therapy. *Dermatology* 1992 ; 184 : 229
- [33] Dreno B, Huart A, Billaud E, Litoux P, Godefroy WY. Alpha-interferon therapy and cutaneous vascular lesions. *Ann Intern Med* 1989 ; 111 : 95-96
- [34] Duché A, Decocq G, Capron-Chivrac D, Andrejak M. Bilan des effets indésirables de l'interféron alpha chez 72 patients traités pour hépatite C chronique active. *Thérapie* 1995 ; 50 : 419-423
- [35] Dumoulin FL, Leifeld L, Sauerbruch T, Spengler U. Autoimmunity induced by interferon- $\alpha$  therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999 ; 53 : 242-254
- [36] Duvic M, Lemak N, Valero V, Hymes S, Farmer K, Hortobagyi G et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 74-78
- [37] Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b: the clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 553-558
- [38] Esteve E, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Vaillant L et al. A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1349-1353
- [39] Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996 ; 24 : 38-47
- [40] Feldmann R, Löw-Weiser H, Duschet P, Gschnait F. Necrotizing cutaneous lesions caused by interferon beta injections in a patient with multiple sclerosis. *Dermatology* 1997 ; 195 : 52-53
- [41] Fleischmann M, Célérier P, Bernard PH, Litoux P, Dreno B. Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis. *Dermatology* 1996 ; 192 : 50-55
- [42] Fleming CJ, Mackie RM. Alpha-interferon-induced hair discoloration. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 337-338
- [43] Flynn T, Harrist T, Murphy G, Loss R, Moschella S. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 4 : 584-590
- [44] Foon KA, Dougher G. Increased growth of eyelashes in a patient given leukocyte interferon. *N Engl J Med* 1984 ; 322 : 1259
- [45] Fruland JE, Sandermann S, Snow SN, Friedl A, Sharata HH. Skin necrosis with subsequent formation of squamous cell carcinoma after subcutaneous interferon beta injection. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 488-489
- [46] Gbate JV, Turner ML, Rudek MA, Figg WD, Dahut W, Dyer V et al. Drug-induced lupus associated with COL-3. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 471-474
- [47] Harrist T, Fine J, Berman R, Murphy G, Mihm M. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 163-166
- [48] Hasegawa M, Sato M, Nakada M, Nitta H, Shirasaki H, Kasahara K et al. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 503-505
- [49] Hood A. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am* 1986 ; 70 : 187-209
- [50] Horn T, Redd J, Karp J, Beschoner W, Burke P, Hood A. Cutaneous reactions of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1512-1517
- [51] Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alpha-2a (Roferon-A) in cancer patients. *Cancer* 1986 ; 57 (suppl 8) : 1709-1715
- [52] Kechijian P, Sadick N, Mariglio J, Schulman P. Cytarabine-induced inflammation in the seborrheic keratoses of Leser-Trelat. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 868-869
- [53] Kellie S, Plowman P, Malpas J. Radiation recall and radiosensitization with alkylating agents. *Lancet* 1987 ; 1 : 1149-1150
- [54] Kernland KH, Hunziker TH. Alopecia areata induced by interferon alpha? *Dermatology* 1999 ; 198 : 418-419
- [55] Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 474-478
- [56] Korossy K, Hood A. Methotrexate reactivation of sunburn reaction. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 310-341
- [57] Korstanje M. Drug-induced mouth disorders. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 10-18
- [58] Küttling B, Böhm M, Luger TA, Bonsmann G. Oropharyngeal lichen planus associated with interferon- $\alpha$  treatment for mycosis fungoides: a rare side-effect in the therapy of cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 836-837
- [59] Lampert A, Le Lostec Z, Glaser C, Pauwels C. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) révélant deux anomalies de l'hémostase : résistance à la protéine C activée et déficit en méthylène-tétrahydrofolate réductase. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 3) : 217
- [60] Lang AM, Norland AM, Schuneman RL, Tope WD. Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1126-1128
- [61] Larbre B, Nicolas JF, Sarret Y, Tognet E, Mercatello A, Thiviolet J. Immunothérapie par interleukine 2 et manifestations cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 528-533
- [62] Le Gal FA, Paul C, Chemaly P, Dubertret L. More on cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 650-651
- [63] Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999 ; 19 : 67-75
- [64] Mahrle G, Schulze HJ. Recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) in dermatology. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 (suppl) : 132S-137S
- [65] Marck Y, Meunier L, Barnéon G, Meynadier J. Sclérose cutanée en pèlerine au décours d'un traitement par l'association bléomycine et radiothérapie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 712-714
- [66] Mehregan DR, Fransway AF, Edmonson JH, Leiferman KM. Cutaneous reactions to granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1055-1059
- [67] Mermershtain W, Cohen AD, Geffen DB et al. Cutaneous photosensitivity associated with aberrations in the synthesis pathway induced by taxanes and trastuzumab: a report of 3 cases of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000 ; 11 (suppl 4) : 28
- [68] Miles SA, Wang HJ, Cortes E, Carden J, Marcus S, Mitsuyasu RT. Beta-interferon therapy in patients with poor-prognosis Kaposi sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 582-589
- [69] Moulin G, Fiere B, Beyvin A. Cutaneous pigmentation caused by bleomycin. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1970 ; 77 : 293-296
- [70] Nguyen C, Misery L, Tigaud JD, Petiot A, Fiere D, Faure M et al. Psoriasis induit par l'interféron alpha. À propos d'une observation. *Ann Méd Interne* 1996 ; 147 : 519-521

- [71] Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996 ; 25 : 283-291
- [72] Omura E, Torre D. Inflammation of actinic keratoses due to systemic fluorouracil therapy. *JAMA* 1969 ; 208 : 150-151
- [73] Paul C, Giachetti S, Pinquier L, Flageul B, Dubertret L, Calvo F. Cutaneous effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 111-112
- [74] Peterson D. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 478-491
- [75] Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. Abscès sous-cutané à *Mycobacterium avium/intracellulare* après injections d'interféron alpha chez une malade traitée pour lymphome. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 103-105
- [76] Pillans P, Woods D. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 149-158
- [77] Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P et al. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée : rapport d'un cas. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 791-794
- [78] Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alpha-interferon. *Lancet* 1986 ; 1 : 1466-1468
- [79] Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 234-243
- [80] Raghavan V, Bloomer W, Merkel D. Taxol and radiation recall dermatitis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1354
- [81] Reid TJ, Lombardo FA, Redmond J. Digital vasculitis associated with interferon therapy. *Am J Med* 1992 ; 92 : 702-703
- [82] Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, Romero A, Cuevas M, Langhi M et al. Minoxidil as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 769-770
- [83] Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon- $\alpha$  treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor. *J Intern Med* 1990 ; 227 : 207-210
- [84] Sasseville D, Ghamdi WA, Khenazian SA. Interferon-induced cutaneous necrosis. *J Cut Med Surg* 1999 ; 3 : 320-323
- [85] Schrijvers D, Van den Brande J, Vermorken JB. Supravenous discoloration of the skin due to docetaxel treatment. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1069-1070
- [86] Scuderi N, Onesti M. Antitumor agents: extravasation, managements, and surgical treatment. *Ann Plast Surg* 1994 ; 32 : 39-44
- [87] Segawa F, Shimizu Y, Saito E, Kinoshita M. Behçet's disease induced by interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1183-1184
- [88] Senet P, Aractingi S, Porneuf M, Perrin P, Duterque M. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 455-459
- [89] Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P et al. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 818-820
- [90] Solitto RB, Frank W, Palko MJ, Rogers GS. An oncology patient with an erythematous papulosquamous eruption in sun-exposed areas: inflamed actinic keratoses due to systemic chemotherapy. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1194-1198
- [91] Sonis S. Oral complication of cancer therapy. In : de Vita V, Hellman S, Rosenberg S eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott, 1993 : 2385-2394
- [92] Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela E. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1000-1001
- [93] Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Liozon E, Denes E, Soria P, Bouyssou-Gauthier ML et al. Réactions cutanées ou nécrose à l'interféron alpha : peut-on reprendre l'interféron ? À propos de six cas. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 756-763
- [94] Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 367-398
- [95] The IFN $\beta$  multiple sclerosis study group. Interferon- $\alpha$  1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993 ; 43 : 655-661
- [96] Tolaymat A, Leventhal B, Sakarcin A, Kashima H, Monteiro C. Systemic lupus erythematosus in a child receiving long-term interferon therapy. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 429-432
- [97] Topard D, Hellier I, Ychou M, Guillot B. Toxidermie au raltitrexed : 2 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 1080-1082
- [98] Tosti A, Misciali C, Bardazzi F. Telogen effluvium due to recombinant interferon-alpha 2b. *Dermatology* 1992 ; 184 : 124-125
- [99] Tosti A, Misciali C, Piraccini B, Peluso A, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1994 ; 10 : 310-347
- [100] Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto SI, Kiryu H, Hori Y. Clinical and immunohistochemical studies of skin eruptions: relationship to administration of interferon- $\alpha$ . *J Dermatol* 1994 ; 21 : 732-737
- [101] Valks R, Buezo G, Dauden E, Fraga J, Garcia-Diez A. Eccrine squamous syringometaplasia in intertriginous areas. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 984-986
- [102] Valks R, Fraga J, Porras-Luque J, Figuera A, Garcia-Diez A, Fernandez-Herrera J. Chemotherapy-induced eccrine squamous syringometaplasia. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 873-878
- [103] Van Houtte P, Danhier S, Mornex F. Toxicity of combined radiation and chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994 ; 10 : S271-S280
- [104] Vial T, Bailly F, Descotes J, Trepo C. Effets secondaires de l'interféron alpha. *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 : 462-489
- [105] Virgili A, Corazza M, Lombardi AR, Sighinolfi L. Cutaneous ulcers due to interferon seem not to be related to the dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 ; 113 : 141-143
- [106] Weinberg JM, Wolfe JT, Soode S, Saruk M, Rook AH, Spiers EM. Cutaneous necrosis associated with recombinant interferon injection: report of three cases with interferon beta-1b and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 146-148
- [107] Weiss R. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 458-477
- [108] Wilkin JK. Flushing reactions in the cancer chemotherapy patient: the lists are longer but the strategies are the same. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1387-1389
- [109] Wolkenstein P, Chosidow O, Wechsler J, Guillaume JC, Lescs MC, Brandely M et al. Cutaneous side effects associated with interleukin 2 administration for metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 66-70
- [110] Yeo W, Leung S, Johnson P. Radiation-recall dermatitis threshold. *Eur J Cancer* 1996 ; 33 : 698-699
- [111] Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). *Eur J Dermatol* 2001 ; 11 : 54-57
- [112] Ziegler VR, Kranke B, Soyer P, Aberer W. Extensive cutaneous-subcutaneous infiltration as a side effect of interferon-beta injection. *Hautarzt* 1998 ; 49 : 310-312



# Histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes

M Beylot-Barry

**Résumé.** – Les histiocytoses sont des affections polymorphes liées à la prolifération de cellules du système monocytes/macrophages.

Les histiocytoses langerhansiennes touchent préférentiellement les enfants. L'atteinte peut être limitée à un organe, comme la peau et les os qui sont les localisations les plus fréquentes, souvent révélatrices. Elle peut être disséminée, la diffusion des lésions et l'existence de dysfonctionnement d'organes conditionnant le pronostic. Le diagnostic repose sur la démonstration d'une prolifération faite de cellules de Langerhans CD1a positives. Celles-ci sont caractérisées par la présence de granules de Birbeck intracytoplasmiques qui peuvent être mis en évidence en microscopie électronique. L'étiologie de ces proliférations clonales est inconnue. Plusieurs travaux soulignent le rôle de cytokines et de molécules d'adhésion dans la stimulation et la dissémination des cellules de Langerhans. Le traitement dépend de la diffusion des lésions et du type d'organe atteint, en tenant compte de la morbidité secondaire des chimiothérapies.

Les histiocytoses non langerhansiennes sont beaucoup plus hétérogènes, plus rares et moins bien étudiées. À côté d'exceptionnelles formes malignes, la classification des formes bénignes, toujours discutée, repose sur des critères cliniques, évolutifs, histologiques et phénotypiques. Les entités autorégressives, comme le xanthogranulome juvénile, ne nécessitent en général pas de traitement. Pour les formes non régressives, aucun traitement n'est bien codifié en raison de la rareté des différentes entités.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** histiocytose langerhansienne, Letterer-Siwe, histiocytose non langerhansienne, xanthogranulome juvénile, réticulohistiocytose multicentrique, Rosai et Dorfman.

## Introduction

Les histiocytoses sont des affections résultant de la prolifération de cellules du système phagocytaire mononucléé ayant le même précurseur médullaire et se différenciant ensuite en monocytes (dans le sang) et en histiocytes (dans les tissus). Ces affections variées, hétérogènes, sont classées en histiocytoses langerhansiennes (HL) et en histiocytoses non langerhansiennes (HNL) [22, 57, 59].

Le terme d'histiocytose X, initialement proposé par Lichtenstein, est actuellement abandonné pour celui de HL. Celles-ci ont pour dénominateur commun la prolifération clonale de cellules présentatrices d'antigènes ayant les caractéristiques phénotypiques et ultrastructurales de cellules de Langerhans. Il peut s'agir de proliférations localisées à un organe ou de maladies systémiques, la diffusion de l'atteinte conditionnant le pronostic.

Les HNL forment un groupe beaucoup plus hétérogène que les HL. Elles peuvent être bénignes ou malignes. Leur classification repose sur des critères anatomocliniques, immunohistochimiques et évolutifs. Toutefois, celle-ci est encore discutée et compliquée par l'existence de formes de passage entre différentes entités, de cas frontières cliniques et/ou histologiques, ou de modification de l'histologie selon le stade évolutif.

Le diagnostic d'histiocytose repose sur des données cliniques (âge de survenue, distribution et taille des lésions, signes viscéraux, évolution) et sur la biopsie cutanée. Celle-ci comporte, outre l'étude histologique conventionnelle (aspect des histiocytes, topographie de l'infiltrat, association à d'autres cellules, surcharge lipidique), une analyse du phénotype par immunohistochimie, principalement pour l'expression de la protéine S100, des antigènes CD1a et CD68. L'étude ultrastructurale n'est plus systématiquement réalisée pour identifier les inclusions intracytoplasmiques ou les granules de Birbeck dans le cas des HL.

## Histiocytoses langerhansiennes

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Les HL sont des syndromes caractérisés par la prolifération clonale de cellules de Langerhans. Elles atteignent avec prédilection les enfants de 1 à 4 ans. Toutefois, il n'est pas exceptionnel d'en faire le diagnostic chez l'adulte, qu'elles aient débuté à l'âge adulte ou qu'elles soient l'évolution d'une forme pédiatrique. L'âge de survenue varie selon la localisation de la prolifération histiocytaire. Ainsi, les HL avec atteinte osseuse surviennent chez des sujets plus jeunes que ceux ayant une atteinte pulmonaire.

Chez l'enfant, chez qui la fréquence des HL est estimée de 0,2 à 1 pour 100 000, les garçons sont plus souvent atteints, alors que le sex-ratio est plus équilibré chez l'adulte [10, 21, 51]. La fréquence des

Marie Beylot-Barry : Praticien hospitalier, professeur des Universités, service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France.

HL est possiblement sous-estimée en raison de régressions spontanées qui peuvent faire méconnaître le diagnostic.

CLASSIFICATIONS DES HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNNES

Quatre tableaux cliniques étaient classiquement individualisés [22].

■ **Maladie de Letterer-Siwe**

C’est une forme aiguë disséminée de HL atteignant le nourrisson de 3 à 5 mois et de mauvais pronostic. L’atteinte cutanée est faite de nombreuses et diffuses petites papules rosées, parfois translucides, puis devenant purpuriques voire hémorragiques et souvent croûteuses, prédominant sur le tronc et le scalp, avec une topographie séborrhéique. Elle s’associe à des signes généraux et à des adénopathies, ainsi qu’à une atteinte systémique, pulmonaire, hépatique, osseuse et hématologique.

■ **Granulome à éosinophiles des os**

C’est une HL de bon pronostic, limitée à un seul tissu, et qui touche surtout l’enfant et l’adulte jeune. Il s’agit de lésions lytiques uniques ou multiples pouvant toucher l’ensemble du squelette, avec une prédominance pour le crâne, les os longs, le rachis et les côtes. Les lésions cutanées sont rares. Lorsqu’elles sont présentes, elles consistent en des nodules souvent ulcérés qui atteignent la région périorificielle.

■ **Syndrome de Hand-Schüller-Christian**

C’ est une forme particulière de granulome éosinophile multifocal survenant surtout chez l’enfant de 3 à 6 ans et caractérisée par la triade exophtalmie–diabète insipide–lacunes osseuses. Les lésions cutanées sont rares et consistent en des nodules ulcérés des régions périorificielles.

■ **Maladie de Hashimoto-Pritzker**  
**ou « histiocytose congénitale spontanément régressive »**

C’est une histiocytose auto-involutive en 3 à 4 mois. Elle apparaît à la naissance ou dans les premiers mois de vie, sous forme d’une éruption de papulonodules fermes bleu noirâtre ou rouge brun, devenant ulcérocroûteux, puis laissant des cicatrices atrophiques. Les lésions sont disséminées mais avec une prédominance sur le cuir chevelu. Les paumes et les plantes peuvent être touchées. Il n’existe pas d’atteinte muqueuse ou viscérale, pas de signes généraux. Des lésions urticariennes peuvent être observées, avec un signe de Darier positif, correspondant à la présence de nombreux mastocytes au sein de l’infiltrat d’accompagnement [7, 12, 30].

À côté de ces quatre tableaux classiques, il existe de nombreuses formes intermédiaires et formes de passage dont l’évolution est imprévisible au moment du diagnostic, allant d’une atteinte localisée ne nécessitant qu’un traitement local (60 %) jusqu’à des formes disséminées très aiguës.

Ceci a conduit l’Histiocyte Society en 1987 à proposer une nouvelle classification, à la fois plus simple et pratique pour la prise en charge du malade en fonction du pronostic [57]. Elle sépare les HL en HL localisées et HL disséminées avec ou sans dysfonctionnement d’organes (tableau I).

CLINIQUE

La maladie est le plus souvent révélée par des lésions cutanées ou une atteinte osseuse. Le signe fonctionnel le plus fréquent est constitué par les douleurs osseuses (41 % d’une série de 314 malades jeunes adultes rapportée par Howarth et al) [28].

■ **Atteinte cutanéomuqueuse**

Présente chez la moitié des patients, elle y est souvent révélatrice [36, 49] et des formes strictement cutanées (11 % chez Titgemeyer et al)

Tableau I. – Classification des histiocytoses langerhansiennes (HL) selon l’Histiocyte Society [57].

HL localisées : un ou deux organes atteints : groupe A
- lésions cutanées isolées
- lésion osseuse unique ± diabète insipide; adénopathie régionale ou lésions cutanées
- lésions osseuses multiples ± diabète insipide, adénopathie régionale ou lésions cutanées
HL disséminée : au moins trois organes atteints
- atteinte viscérale ± atteinte osseuse, diabète insipide, atteinte ganglionnaire et/ou lésions cutanées mais sans dysfonctionnement pulmonaire, hépatite ou hématologique : <b>groupe B</b>
- atteinte viscérale ± atteinte osseuse, diabète insipide, atteinte ganglionnaire, et/ou lésions cutanées avec dysfonctionnement pulmonaire, hépatique ou hématologique : <b>groupe C</b>

peuvent être observées chez l’adulte comme chez l’enfant [51]. Outre le caractère inesthétique des lésions, elles sont souvent douloureuses, mais rarement prurigineuses. Il s’agit de maculopapules érythémateuses ou purpuriques, parfois nodulaires et souvent croûteuses. Les zones préférentiellement atteintes sont le cuir chevelu et les grands plis (fig 1A, B). Dans le cuir chevelu, les lésions peuvent mimer une teigne ou une dermatite séborrhéique, avec des croûtes, des pustules et des érosions parfois très douloureuses [36, 50]. Il peut exister une alopecie non cicatricielle. Une atteinte rétro-auriculaire est assez fréquemment associée. Sur le visage, la localisation des lésions peut aussi être celle d’une dermite séborrhéique, avec des lésions érythématosquameuses des ailes du nez et des sillons nasogéniens [26]. Dans les plis inguinaux, axillaires, sous-mammaires et au périnée, les lésions sont initialement érythémateuses (fig 1C), puis deviennent érosives, suintantes, voire ulcérées [26, 49]. Exceptionnellement, des lésions cutanées uniques « histiocytomes isolés » à type de nodules ulcérés ont été décrites à la naissance ou dans les premières semaines de vie [7, 36, 51]. Ces lésions sont autorégressives, ou constituent une surprise histologique lors de l’exérèse et ne récidivent pas à distance.

Il peut aussi exister des ulcérations des muqueuses orales et génitales, qui constituent un marqueur de mauvais pronostic, signant un risque plus important de récides [28] et d’association avec l’atteinte d’un autre organe. L’atteinte buccale peut être responsable, lorsque les gencives sont concernées, d’une expulsion spontanée des dents.

Alors que l’atteinte de la muqueuse génitale est associée chez l’enfant à d’autres lésions cutanées ou extracutanées, une présentation particulière, décrite chez la femme âgée, est celle d’une atteinte érosive vulvaire isolée qui peut évoquer cliniquement et même histologiquement une maladie de Paget ou un mélanome avec un infiltrat pagétoïde épidermotrope de cellules fusiformes atypiques [34]. Enfin, chez l’adulte, il peut aussi exister des nodules périorificiels, souvent asymptomatiques et statistiquement associés à un diabète insipide comme dans le syndrome de Hand-Schüller-Christian.

L’atteinte unguéale est rarement signalée, avec un œdème périunguéal et une chute des ongles [29], une paronychie [49], des pustules sous-unguéales ou encore des stries purpuriques longitudinales, décrites en particulier chez l’enfant [17]. Certains auteurs ont discuté de la valeur pronostique défavorable de l’atteinte unguéale, mais le faible nombre de cas rapportés ne permet pas de conclure [17, 29].

Des rémissions spontanées sont possibles, comme dans la forme classique pédiatrique de Hashimoto-Pritzker, mais également chez l’adulte [28].

Il peut exister, soit d’emblée, soit secondairement, une dissémination viscérale, ce qui impose la réalisation d’un bilan d’extension initial osseux, pulmonaire et hématologique, même devant une forme initialement évocatrice de Hashimoto-Pritzker. Ce bilan doit être renouvelé en cas de non-régression et d’apparition de nouveaux éléments cutanés [33, 50], et une surveillance à long terme, même après une régression initiale, est souhaitable.





**1** Histiocytose langerhansienne chez un nourrisson de 3 mois

A. Papules érythémateuses et croûteuses du cuir chevelu.

B. Lésions du tronc prenant un aspect purpurique et hémorragique.

C. Lésions érythémato-purpuriques des plis axillaires évoluant vers des érosions douloureuses.

### ■ Atteinte osseuse

C'est la localisation la plus fréquente des HL. Elle est décrite chez 60 à 80 % des malades, qui sont le plus souvent des enfants ou des adultes jeunes présentant une douleur osseuse localisée, même au repos, associée à un œdème douloureux et inflammatoire du tissu cutané sus-jacent [28]. L'atteinte osseuse est le plus souvent isolée et unique (65 %), plus rarement multilésionnelle ou associée à d'autres



**2** Histiocytose langerhansienne. Vaste lyse osseuse du tibia.

organes (peau : 26 % ; hypophyse : 16 % ; poumon : 14 %), témoignant alors d'un moins bon pronostic [28, 51]. Le crâne est préférentiellement atteint, devant les os longs tels que le fémur, les côtes et le rachis [51]. L'atteinte osseuse peut aussi être révélée par une fracture pathologique. L'atteinte de l'orbite peut entraîner une exophtalmie et l'atteinte de l'oreille moyenne une otite moyenne ou une surdité. Une hypercalcémie secondaire à des lésions osseuses lytiques diffuses est possible mais exceptionnelle [4]. Enfin, l'atteinte osseuse peut aussi être asymptomatique et de découverte radiologique.

La radiographie simple montre une ou plusieurs lésions lytiques irrégulières sans condensation périphérique (fig 2). La scintigraphie n'est pas indispensable et révèle une hyperfixation des sites atteints ; elle peut être utilisée pour le bilan des lésions.

### ■ Atteinte posthypophysaire

Un diabète insipide est décrit chez 5 à 16 % des malades [18, 28], avec un syndrome polyuropolydyspsique nécessitant un traitement par vasopressine à doses progressives pour éviter une myélinolyse des noyaux centraux. L'atteinte hypophysaire est quasiment toujours accompagnée de celle d'un autre organe (peau, os, poumon) et serait plutôt associée à un bon pronostic [21]. L'imagerie par résonance magnétique peut montrer un épaississement de l'axe hypothalamohypophysaire. D'autres anomalies de l'axe hypothalamohypophysaire sont parfois notées, conduisant à une insuffisance corticotrope, gonadotrope ou thyroïdienne. Certains enfants peuvent ainsi présenter un retard de croissance secondaire à un déficit en hormone de croissance.

### ■ Atteinte pulmonaire

Décrite chez 40 % des malades, elle survient le plus souvent chez l'adulte (90 % ont plus de 15 ans) [28]. Près de la moitié des malades ont une atteinte concomitante d'autres organes, tels que l'os, la peau et l'hypophyse.

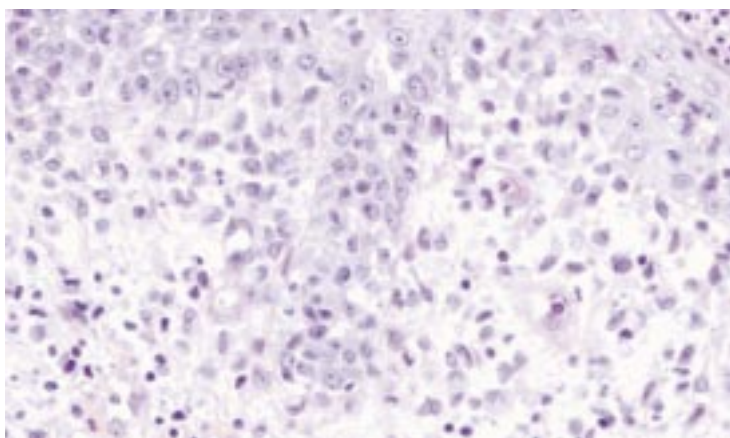
L'atteinte pulmonaire est très nettement associée au tabagisme (88,3 % de fumeurs pour les 129 cas rapportés par Howarth et al) [28]. Les lésions pulmonaires consistent initialement en une bronchiolite qui évolue vers une fibrose, une hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance respiratoire grave. Un pneumothorax peut survenir secondairement à la rupture d'une bulle d'emphysème.

La radiographie pulmonaire montre un syndrome interstitiel avec des opacités réticulomicronodulaires de la partie moyenne des poumons, épargnant les sommets et les bases, aboutissant tardivement à un aspect en « rayons de miel ». Le lavage bronchoalvéolaire peut mettre en évidence des cellules CD1a positives, mais leur présence n'est considérée comme significative que si elle est supérieure à 1 %, et associée à des signes cliniques et radiologiques évocateurs. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent d'objectiver la répercussion fonctionnelle de l'atteinte pulmonaire.

### ■ Atteinte splénoganglionnaire

Il s'agit surtout d'adénopathies cervicales qui sont le plus souvent associées à une atteinte multiviscérale. L'existence d'une atteinte splénique avec splénomégalie peut majorer une cytopénie.





**3** Histiocytose langerhansienne. La biopsie cutanée montre un infiltrat dermique dense et épidermotrope de grandes cellules au cytoplasme clair mal délimité et au noyau réniforme.

### ■ Atteinte hématologique

Elle est secondaire à une atteinte médullaire qui n'est pas toujours aisée à mettre en évidence au myélogramme. L'existence d'une cytopénie signe un mauvais pronostic et est souvent parallèle à une atteinte disséminée.

### ■ Autres atteintes

Il peut exister une atteinte hépatique avec une cholangite scléreuse qui aboutit alors à une insuffisance hépatocellulaire de mauvais pronostic [10]. Des troubles digestifs à type de diarrhée peuvent être liés à une entéropathie exsudative. L'atteinte digestive est quasiment toujours associée à une atteinte cutanée [21]. À l'inverse, une atteinte de la muqueuse buccale doit faire rechercher systématiquement une atteinte digestive qui est alors plus fréquente [21].

### ■ Atteinte multiviscérale

Trente pour cent des malades ont une atteinte multiviscérale cutanée, osseuse, pulmonaire et ganglionnaire avec d'importants signes généraux associés tels que de la fièvre, une asthénie et une anorexie.

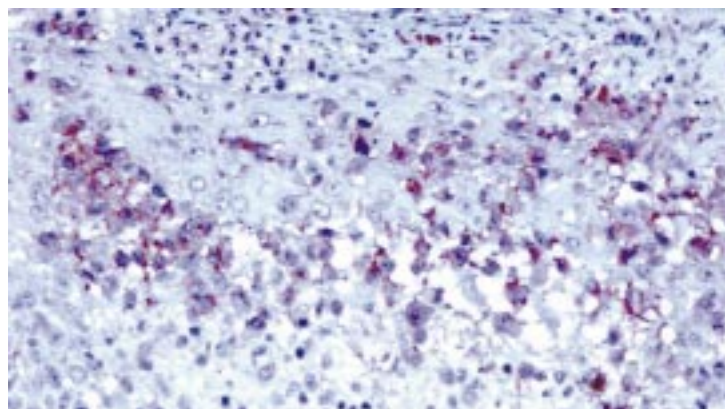
### ■ Néoplasies associées

Plusieurs séries rapportent des néoplasies diagnostiquées au moment du diagnostic d'HL ou après (4 %) [28] qui pourraient être favorisées par une altération de l'immunité cellulaire et humorale secondaire à l'HL et aux chimiothérapies. Il s'agit d'adénocarcinomes bronchiques chez des patients avec une HL touchant le poumon et ayant donc comme facteur de risque commun le tabac, mais aussi d'hémopathies telles que des leucémies myéloïdes ou myélomonocytaires, cette association pouvant s'expliquer par l'origine médullaire commune des cellules leucémiques monocytaires et des cellules de l'HL [28].

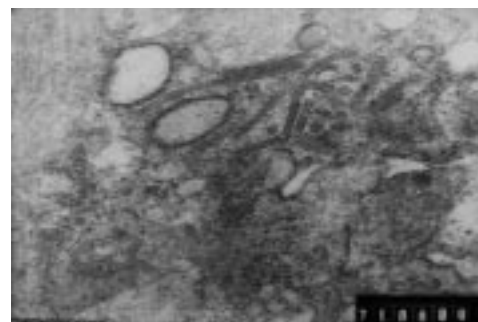
## DIAGNOSTIC

Le diagnostic, suspecté cliniquement, est confirmé par l'histologie [4, 57].

En cas de lésions cutanées, la biopsie est facilement réalisable et montre un infiltrat dermique en amas de grandes cellules au cytoplasme clair, éosinophile, finement granuleux et mal délimité (fig 3). Le noyau est excentré, réniforme, avec de petits nucléoles peu visibles. Contrairement aux cellules de Langerhans normales, elles n'ont pas d'expansions dendritiques. Il s'y associe un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et basophiles et de lymphocytes. L'infiltrat est principalement dermique mais également épidermotrope, en particulier dans les formes de type Letterer-Siwe. L'hypoderme peut être envahi dans les formes nodulaires [36].



**4** Histiocytose langerhansienne. L'étude par immunohistochimie montre que ces cellules expriment la glycoprotéine CD1a.



**5** Histiocytose langerhansienne. L'étude ultrastructurale d'une biopsie cutanée montre la présence de corps de Birbeck au sein des cellules de Langerhans.

Dans les biopsies ganglionnaires ou osseuses, l'infiltrat histiocytaire est associé à des cellules macrophagiques multinucléées.

L'étude par immunohistochimie du phénotype de ces cellules de Langerhans permet de démontrer qu'elles expriment la protéine cytoplasmique S100, des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité comme l'HLADR et surtout la glycoprotéine CD1a [37], beaucoup plus spécifique (fig 4). Cette technique, réalisable sur coupes fixées en formol ou en Bouin, a supplanté pour le diagnostic des HL la mise en évidence de structures intracytoplasmiques pentalaminaires en raquette de tennis appelées granules de Birbeck (fig 5) par microscopie électronique, qui est une technique plus longue et onéreuse [21]. Il faut signaler que dans la forme régressive de Hashimoto-Pritzker, les granules de Birbeck sont inconstamment visibles.

Enfin, ces cellules expriment le plus souvent des marqueurs d'activation et d'adhésion tels que le CD11a (LFA1), le CD25 (IL2R) et le CD54 (ICAM1).

L'Histiocyte Society donne trois niveaux de diagnostic pour l'HL [57] : il est *suspecté* devant l'aspect cytologique en microscopie optique, *probable* si l'aspect histologique est associé à un marquage positif des cellules pour deux ou plus des marqueurs suivants : adénosine triphosphate, protéine S100, a-D mannosidase, lectine, et *certain* si l'aspect cytologique est associé à un immunomarquage positif pour l'antigène CD1a et/ou à la démonstration de granules de Birbeck en microscopie électronique [4, 21, 57].

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les HL sont des proliférations clonales comme cela a pu être démontré par l'étude du polymorphisme du chromosome X [53]. Toutefois, clonalité n'équivaut pas à malignité et cela n'exclut pas l'idée selon laquelle les HL puissent constituer un processus réactionnel. Quoiqu'il en soit, l'étiologie et la physiopathologie restent inconnues, de même que la mise en évidence de marqueurs prédictifs de l'évolutivité de l'HL. Le fait que des cas d'HL aient été rapportés chez des jumeaux homozygotes plaiderait en faveur d'une

prédisposition génétique ou de mutations somatiques dans le génome des cellules de l'HL ou de leurs précurseurs [8, 37]. Toutefois, aucune anomalie caryotypique ou moléculaire récurrente n'a été identifiée. Les tentatives de xénotransplantation de tumeurs à des animaux immunodéficients se soldent constamment par un échec [37].

Les cellules de Langerhans sont dérivées de cellules souches d'origine médullaire, CD34 +, et ont acquis une maturation spécifique au niveau tissulaire avec un rôle de cellules présentatrices d'antigène pour les lymphocytes T. À la différence des cellules de Langerhans normales, les cellules de l'HL peuvent proliférer en dehors des épithéliums et infiltrer tous les organes, étant ainsi responsables des manifestations multiviscérales des HL [8].

Certaines cytokines telles que le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), le *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  co-induisent la prolifération et la différenciation des précurseurs médullaires CD34 + en cellules dendritiques présentatrices d'antigènes [8]. Le GM-CSF, qui semble jouer un rôle privilégié dans le recrutement, l'activation, la prolifération et la survie des cellules de Langerhans, a été détecté à la fois in situ dans les cellules CD1a positives et dans le sérum, parallèlement à la gravité de l'HL ; il pourrait constituer un marqueur biologique de la masse tumorale [21]. Cette cytokine pourrait ainsi jouer un rôle déterminant dans la dissémination des cellules langerhansiennes [19, 37]. Le GM-CSF, à la fois produit par les cellules de l'HL et par les lymphocytes T d'accompagnement, est ainsi responsable d'une stimulation autocrine et paracrine des cellules de l'HL [8, 19].

Par ailleurs, l'expression de certaines molécules d'adhésion pourrait être secondairement responsable du polymorphisme clinique des HL. L'intégrine  $\alpha 4 \beta 7$  pourrait favoriser la dissémination des cellules de Langerhans vers certains organes privilégiés par un phénomène de *homing* alors que l'interaction E-cadhérine- $\alpha 4 \beta 7$  intégrine pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la prolifération [37].

Alors que de nombreuses données sont actuellement disponibles concernant les médiateurs cellulaires impliqués, aucun facteur déclenchant, notamment viral (rétrovirus, herpes virus...), n'a été mis en évidence à l'origine de la prolifération clonale des cellules de l'HL [8, 19].

### TRAITEMENT

Le traitement est adapté selon la dissémination de l'HL, selon son évolutivité (maladie régressive, stable ou progressive) et la présence d'un dysfonctionnement d'organe [11]. Il n'est d'ailleurs pas toujours facile d'évaluer la réponse thérapeutique du fait des possibles régressions spontanées.

Il faudrait sélectionner les malades justifiant vraiment de thérapeutiques agressives car beaucoup de complications liées au traitement sont signalées. Il serait ainsi souhaitable d'identifier précocement ces malades pour les traiter de manière adéquate, mais la connaissance de facteurs prédictifs d'une évolution agressive reste incomplète.

Le *diabète insipide* ne régresse pas lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour une atteinte disséminée et c'est la vasopressine qui est utilisée dans ce cas [10, 22] plutôt qu'une irradiation hypothalamo-hypophysaire qui expose à des séquelles sur l'axe hypophysaire [11].

Les *lésions osseuses* peuvent parfois régresser spontanément. En cas d'atteinte osseuse purement radiologique, sans douleur, ni déformation ou risque fracturaire, une surveillance radiologique sans traitement est légitime [3, 56]. Dans le cas contraire et en l'absence de régression spontanée, le traitement des formes monolésionnelles repose sur l'excision chirurgicale lorsqu'elle est possible. La radiothérapie (de 5 à 20 Grays) peut aussi être proposée, seule ou en association avec la chirurgie, mais ses effets à long terme, en particulier chez l'enfant, rendent son indication très controversée. Elle est proposée à faibles doses en cas d'atteinte osseuse inaccessible à la chirurgie avec un risque fonctionnel ou vital (nerf optique, moelle épinière) [11]. Des injections intralésionnelles de corticoïdes sous contrôle radiographique peuvent être proposées pour des lésions périphériques [3]. Des anti-inflammatoires non

stéroïdiens peuvent être utilisés (naproxène, indométacine, ibuprofène...), à la fois pour leur effet antalgique et pour leur effet favorisant la cicatrisation par le biais de l'inhibition locale de prostaglandines et d'interleukine 1 [3].

Si l'atteinte osseuse est multifocale, le traitement par chimiothérapie (étoposide) est modérément efficace, avec des rechutes fréquentes [28].

L'*atteinte cutanée*, lorsqu'elle est isolée et non régressive, peut être traitée par un traitement local tel que l'application de moutarde azotée locale (mechlorethamine) [27] ou une photothérapie par PUVA [3, 36]. Une électrothérapie peut être proposée pour des lésions récalcitrantes ou sur des lésions cutanées en regard d'une atteinte osseuse ou ganglionnaire sous-jacente. Les dermocorticoïdes, émollients, kératolytiques sont utilisés ponctuellement à titre symptomatique. Des traitements immunomodulateurs ont été ponctuellement essayés avec succès tels que le thalidomide, en particulier en cas d'atteinte vulvaire [31], l'isotrétinoïne, l'interféron, la ciclosporine [36].

Ce n'est que dans des formes cutanées récalcitrantes ou surtout s'il existe une atteinte multiviscérale associée que l'on fait appel à des chimiothérapies telles que l'étoposide à doses modérées (de 20 à 50 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours) ou le méthotrexate (de 15 à 25 mg par semaine) [26, 36, 49].

Lors d'*atteinte ganglionnaire isolée*, l'exérèse chirurgicale peut être proposée. Dans le cas contraire, le traitement est une corticothérapie générale ou une monochimiothérapie [11].

Dans les *atteintes pulmonaires*, à côté de traitements symptomatiques (bronchodilatateurs, oxygénothérapie), la corticothérapie associée à des agents cytotoxiques (cyclophosphamide en particulier) peut ralentir l'évolution. Des améliorations de la fibrose pulmonaire ont été ponctuellement rapportées avec l'interféron alpha ou la colchicine, le premier agissant par une action immunomodulatrice, le second par son action inhibitrice de facteurs de croissance fibroblastiques [3]. À côté de ces traitements, des atteintes agressives et évolutives pulmonaires, résistant aux chimiothérapies, ont nécessité une transplantation cœur-poumon [28, 35].

Dans les *formes disséminées*, une monothérapie est utilisée en première ligne pour minimiser la morbidité liée au traitement. On préfère la vinblastine ou l'étoposide (VP-16) associés à une corticothérapie générale plutôt que des agents plus mutagènes comme le chlorambucil. D'autres agents tels que le paclitaxel ou la gencitidine sont à l'étude. L'étoposide peut aussi être associé à la vinblastine [3]. Des protocoles de polychimiothérapies utilisant étoposide, vinblastine, mercaptopurine et méthotrexate (DAL-HX83), le cyclophosphamide, le cytosine arabinoside et des anthracyclines ont été utilisés, pouvant précéder des allogreffes ou autogreffes médullaires [3, 11]. Toutefois, ces traitements ont une importante morbidité voire mortalité, en particulier chez les patients ayant un dysfonctionnement d'organe préalable, et les critères de choix pour proposer de tels traitements ne sont pas bien établis [3].

Dans l'hypothèse d'une activation incontrôlée de l'immunité cellulaire, des traitements plus « immunomodulateurs » ont été proposés, tels que la ciclosporine, à l'origine surtout de réponses partielles, la 2-chlorodeoxyadénosine (cladribine), analogue des purines, qui agit sur les monocytes et les lymphocytes en induisant une apoptose non cycle-dépendante [3, 19, 43]. Toutefois, l'utilisation prolongée de cette molécule a des effets cytotoxiques, en particulier médullaires, et augmente le risque d'infections opportunistes. L'intérêt d'autres molécules comme l'interféron alpha, l'interleukine 2, le thalidomide (par son action inhibitrice sur la production de TNF $\alpha$  et l'acide tout trans-rétinoïque reste à confirmer [21].

### PRONOSTIC

Le pronostic dépend de l'âge (plus agressif avant l'âge de 1 an), de l'extension de la maladie (stades A versus stades B et C), de l'existence de dysfonctionnement d'organes (hématologique, hépatique et pulmonaire essentiellement) [10] et de la réponse initiale au traitement [18].

La survie globale est de 91,4 % dans la série de Howarth et al [28], mais les récédives y sont fréquentes : 67 % dans les 12 premiers mois



surtout, en particulier chez les adultes avec une atteinte pulmonaire [28]. Actuellement, seule une surveillance régulière après un bilan d'extension complet peut permettre de dépister une dissémination des lésions, en l'absence de facteur prédictif clinique ou biologique.

Dans les formes où un seul organe est atteint, le pronostic est excellent en termes de survie mais des séquelles fonctionnelles, en particulier osseuses, sont fréquentes. Les formes disséminées multiviscérales sont souvent réfractaires aux traitements, avec une survie à 5 ans de 62 % [21, 37] s'il existe un dysfonctionnement d'organes (groupe C).

L'atteinte osseuse isolée est de très bon pronostic sur le plan vital et 90 % des patients sont mis en rémission complète. Environ 10 % des malades ont des récives ou des rechutes sans retentissement sur la courbe de survie, mais avec des séquelles fonctionnelles relativement fréquentes (26 % pour Titgemeyer et al) à type d'instabilité vertébrale, de surdité, de paralysie faciale [51]...

L'atteinte cutanée initiale est de pronostic plus incertain, l'évolution pouvant varier de la régression spontanée à la progression vers une atteinte systémique. Les récives sont fréquentes (67 % après traitement dans les 12 mois), ce qui impose un suivi très régulier, surtout dans les 2 premières années [28, 51].

Les décès sont surtout dus à l'atteinte pulmonaire, mais aussi aux effets secondaires de la chimiothérapie, dont l'indication doit être bien pesée. En effet, il s'agit non seulement de complications septiques immédiates mais aussi de néoplasies secondaires ou d'insuffisance cardiaque [7, 28].

## Histiocytoses non langerhansiennes

### HISTIOCYTOSES MALIGNES

L'utilisation des immunomarquages a permis de démembrer le groupe des histiocytoses malignes et en particulier de séparer les proliférations histiocytaires de proliférations lymphoïdes [2]. Ainsi, l'« histiocytosarcome » est une dénomination erronée qui correspond en réalité à un lymphome cutané primitif B centrofolliculaire. D'autre part, l'étude de l'expression de l'antigène CD30 et des antigènes T-lymphocytaires a révélé qu'un grand nombre de proliférations étiquetées antérieurement « histiocytose maligne », « histiocytose atypique régressive » correspondaient à des lymphomes à grandes cellules anaplasiques T CD30 +.

Le terme d'histiocytose maligne authentique désigne des affections très rares et ne sera donc utilisé qu'après une étude phénotypique et éventuellement génotypique qui aura formellement éliminé une prolifération d'origine B ou T lymphocytaire.

L'histiocytose maligne à proprement parler est une prolifération systémique d'histiocytes atypiques qui touche l'adulte jeune. Les signes généraux dominent le tableau, avec une fièvre, une altération de l'état général, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie, une atteinte viscérale digestive, neurologique, pulmonaire et rénale [47]. Les lésions cutanées, à type de nodules violacés parfois ulcérés, ne sont présents que dans 10 % des cas. Il existe histologiquement un infiltrat histiocytaire atypique au cytoplasme souvent vacuolisé et avec un noyau lobulé contenant plusieurs nucléoles éosinophiles proéminent. Des images d'érythrophagocytose sont souvent associées. Ces cellules expriment l'antigène CD68 et le lysozyme [2].

L'extension de la maladie, en particulier l'atteinte médullaire, est le facteur pronostique principal. L'évolution est très rapidement défavorable en dépit des chimiothérapies entreprises (survie à 5 ans de 40 %).

Aucun traitement n'est codifié dans cette affection très rare [47]. Les monochimiothérapies sont inefficaces et ce sont essentiellement des polychimiothérapies qui sont proposées, de type CHOP (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone), parfois associées à de la bléomycine ou à du méthotrexate à hautes doses,

ou de type MOPP (chlorométhine, vincristine, procarbazine, prednisone), AVCP, BACOP, MACOP-B, M-BACOD... Les polychimiothérapies contenant des anthracyclines paraissent supérieures, mais le gain en termes de survie reste modéré. La greffe de moelle autologue a ponctuellement été proposée avec succès [5]. La radiothérapie constitue un complément thérapeutique en pré- ou postchimiothérapie.

Le « lymphome histiocytaire vrai » ou sarcome histiocytaire est une forme exceptionnelle d'histiocytose maligne se présentant sous une forme localisée cutanée avec des tumeurs et des nodules cutanés violacés localisés d'apparition rapide, et le plus souvent ganglionnaire [6, 40, 48]. L'évolution est agressive vers une forme systémique et le traitement repose sur des polychimiothérapies.

### HISTIOCYTOSES NON LANGERHANSIENNES BÉNIGNES

#### ■ Affections inconstamment ou non régressives

##### Xanthoma disseminatum de Montgomery

Cette affection rare touche plus souvent l'adulte jeune [13]. Il existe des papules fermes jaune rougeâtre ou brunes, symétriques et coalescentes des plis axillaires, du cou, des zones péri-buccales et péri-orbitaires, et du périnée. Il peut s'y associer une atteinte muqueuse en particulier pharyngolaryngée (50 %), un diabète insipide (30 %) et des lésions osseuses lytiques.

La biopsie montre un infiltrat inflammatoire polymorphe, des histiocytes aux bords festonnés et au cytoplasme spumeux, et des cellules de Touton. Biologiquement, les taux du cholestérol et/ou des triglycérides sont habituellement normaux.

De rares régressions spontanées ont été décrites, ainsi que des formes de passage vers un histiocytome éruptif généralisé ou vers une réticulohistiocytose multicentrique, mais l'évolution est habituellement chronique.

Un diagnostic différentiel de cette affection est constitué par le *xanthogranulome nécrobiotique* qui se présente sous forme de xanthogranulomes palpébraux et de xanthomes plans, et qui doit faire rechercher une dysglobulinémie associée.

Outre le caractère affichant des lésions cutanées, surtout lorsque le visage est atteint, les lésions muqueuses peuvent entraîner une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie. Une exérèse chirurgicale ou une vaporisation au laser au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) peut alors être proposée. Les traitements systémiques, tels que la corticothérapie générale, le cyclophosphamide, la vinblastine et les hypolipémiants comme le clofibrate ou le probucol sont peu ou pas efficaces. Enfin, s'il existe un diabète insipide, un traitement par vasopressine peut être proposé [13].

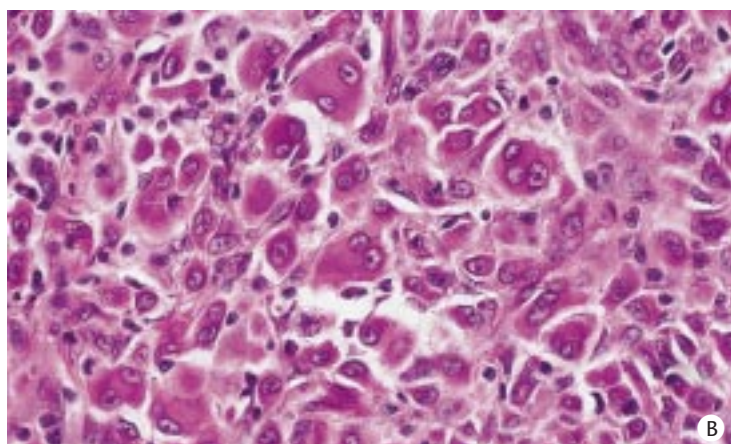
##### Réticulohistiocytose multicentrique (RHM)

Cette affection cutané-articulaire rare touche plus souvent la femme, à partir de 40 à 50 ans. Elle associe des papules et des nodules rosés translucides, prurigineux, à prédominance acrale juxta-articulaire, en particulier sur le dos des mains (fig 6A), et une polyarthrite symétrique, progressive et destructrice sévère [32] qui peut être inaugurale dans deux tiers des cas. L'atteinte muqueuse est présente dans 50 % des cas, alors que des signes généraux et une atteinte systémique sont rares. L'association à des néoplasies pulmonaires, digestives et génitales (24 à 31 %) et à des hémopathies justifie une surveillance attentive des patients [9, 46].

L'histologie cutanée et synoviale montre une infiltration dense d'histiocytes pléomorphes et des cellules géantes multinucléées avec un cytoplasme en verre dépoli éosinophile PAS positif (qui peuvent toutefois être absentes dans les lésions initiales) et inconstamment des dépôts lipidiques (fig 6B).

L'histiocytose nodulaire progressive, parfois aussi appelée réticulohistiocytome multiple ou réticulohistiocytose cutanée multiple [39, 55], est une variante de la RHM sans atteinte muqueuse ni polyarthrite destructrice, qui touche de manière équivalente les





**6** Réticulohistiocytose multicentrique.  
A. Nodule rosé translucide du dos de la main associé à une polyarthrite destructive.  
B. La biopsie cutanée montre un infiltrat d'histiocytes de grande taille avec des cellules multinucléées au large cytoplasme dépoli.

deux sexes. Dans ces formes purement cutanées, ce ne sont plus les zones juxta-articulaires mais le visage qui est typiquement atteint, pouvant réaliser un faciès léonin (fig 7) [39, 55].

Enfin, une forme cutanée monolésionnelle appelée *réticulohistiocytome solitaire* a été décrite chez des hommes jeunes. Les lésions siègent sur n'importe quelle zone du tégument. L'histologie est proche de celle du la RHM mais avec un infiltrat plus circonscrit [58].

L'évolution de la RHM et de l'histiocytose nodulaire progressive est imprévisible, difficile à vivre et à comprendre pour le malade, avec soit une stabilisation (40 %), soit une amélioration (10 %), soit une aggravation avec une destruction articulaire (50 %). De plus, les possibles poussées ou rémissions rendent difficile l'appréciation de l'efficacité des traitements. Beaucoup de traitements ont été essayés avec des résultats inconstants. En outre, dans les formes associées à une néoplasie, l'évolution de l'histiocytose ne semble pas influencée par le traitement de la néoplasie sous-jacente [32].

La corticothérapie générale (per os ou en bolus) n'a qu'un effet symptomatique et transitoire sur l'atteinte articulaire ; elle est inefficace sur les lésions cutanées. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'hydroxychloroquine, le chlorambucil, l'azathioprine, la vincristine, la D-pénicillamine, la ciclosporine et la vinblastine [41, 55] sont très inconstamment efficaces. Le cyclophosphamide et surtout le méthotrexate sont préférentiellement utilisés.

Le cyclophosphamide peut être prescrit per os (de 1 à 2 mg/kg/j per os) ou en bolus (de 400 à 1 400 mg toutes les 3 semaines) [41], avec un délai d'efficacité de 4 mois en moyenne.

Le méthotrexate en monothérapie a été proposé pour la première fois dans la RHM en 1991 [24]. Dans cette première publication, le



**7** Histiocytose nodulaire progressive.  
Nodules rosés fermes diffus (A) progressivement confluents, donnant sur le visage un aspect léonin (B). Cette patiente a secondairement évolué vers une histiocytose de phénotype intermédiaire.

méthotrexate était utilisé per os à faible dose dans un cas résistant à la corticothérapie, permettant une amélioration en 6 semaines. Depuis, l'intérêt de ce traitement a été confirmé par plusieurs observations ponctuelles [20, 41]. Le méthotrexate permet, à des doses variant entre 7,5 et 15 mg/semaine, une amélioration souvent à la fois articulaire et cutanée, y compris dans des cas résistants à de multiples traitements antérieurs.

En pratique, dans des formes diffuses et persistantes, le méthotrexate per os peut être proposé en première intention à une posologie initiale de 7,5 mg/semaine, augmentée progressivement jusqu'à 15 à 20 mg selon l'efficacité et la tolérance. La corticothérapie peut être débutée en parallèle en cas d'atteinte articulaire invalidante pour être ensuite progressivement baissée. En cas d'échec ou d'intolérance au méthotrexate, le remplacement ou l'association à du cyclophosphamide (de 0,5 à 2 mg/kg/j) pourrait être proposé comme le recommandent Liang et Granston [32] à propos d'un cas avec atteinte cutanéomuqueuse et articulaire, mis en rémission complète sans récurrence 25 mois après l'arrêt d'une trithérapie méthotrexate-stéroïdes-cyclophosphamide.

Enfin, dans les formes cutanées pures, les lésions localisées (type réticulohistiocytome) peuvent être détruites par laser CO<sub>2</sub> ou enlevées chirurgicalement. Pour des lésions diffuses (histiocytose nodulaire progressive), on peut essayer des traitements locaux, tels que PUVAthérapie [16], les moutardes azotées locales ou encore l'électronthérapie corporelle totale [39]. L'utilisation de cette dernière peut paraître discutable dans une pathologie bénigne et est réservée à des formes tumorales invalidantes [39].



### Histiocytose mucineuse progressive héréditaire

Cette affection de transmission autosomique dominante se présente sous forme de papules rouge brun du nez et des membres apparaissant vers l'âge de 20 ans et n'évoluant pas vers la régression spontanée. La biopsie cutanée montre un infiltrat dermique d'histiocytes dendritiques produisant de la mucine et des vaisseaux télangiectasiques. En microscopie électronique, les histiocytes ont un cytoplasme rempli de vacuoles lysosomales dilatées. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors de l'exérèse chirurgicale des lésions affchantes ou gênantes [44].



### ■ Affections habituellement régressives

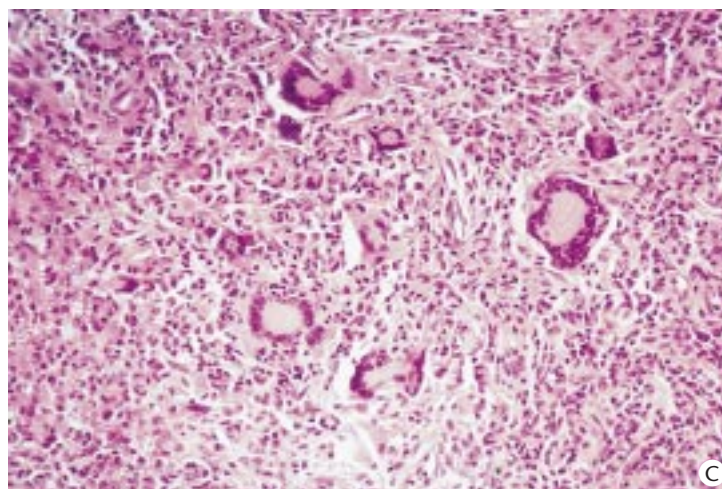
Ces affections variées sont régressives en quelques mois ou quelques années ; aucun traitement n'est proposé si les lésions n'entravent pas la vie et le confort du malade. Lorsqu'elles gênent le malade, notamment par le caractère affchant des lésions, l'exérèse chirurgicale peut alors être proposée.

### Xanthogranulome juvénile

C'est la plus fréquente des HNL [14]. Elle survient le plus souvent chez le nourrisson et l'enfant (80 % avant 2 ans), même si de rares cas chez l'adulte sont décrits. Son évolution est bénigne, le plus souvent purement cutanée. Elle se caractérise par une papule ou un nodule jaune orangé (fig 8A). Des formes multilésionnelles sont possibles mais plus rares (fig 8B). Les lésions siègent surtout sur la partie supérieure du corps (tête et cou) et parfois sur les muqueuses. Il était classique de séparer les xanthogranulomes juvéniles en formes micronodulaire, la plus fréquente (60 %), et macronodulaire. Cette dernière pourrait avoir d'après certains auteurs un risque particulier d'atteinte systémique (poumon, os, reins, testicules, péricarde...) ou d'atteinte oculaire. En fait, il est actuellement admis que le risque d'atteinte extracutanée n'est pas prédictible en fonction du type de présentation cutanée [14]. Toutefois, l'atteinte oculaire spécifique, qui est la plus fréquente des atteintes extracutanées de xanthogranulome, serait surtout observée dans les formes multilésionnelles chez des enfants âgés de moins de 2 ans. Elle reste toutefois rare (0,4 % d'après Chang [14]), parfois isolée sans atteinte cutanée ou révélatrice [1]. Elle touche principalement l'iris, avec une néovascularisation responsable de phénomènes hémorragiques dans la chambre antérieure (hyphéma). Cliniquement, l'enfant se présente avec un tableau brutal d'œil rouge et de photophobie. Enfin, le xanthogranulome juvénile peut être associé à des taches café au lait dans le cadre d'une neurofibromatose de type I avec un risque de développer une leucémie myéloïde chronique juvénile.

La biopsie cutanée montre un dense infiltrat dermique de cellules épithélioïdes avec des histiocytes vacuolisés et spumeux S100 –, CD1 –, CD68 + et des cellules de Touton (fig 8C). Un infiltrat inflammatoire associé, fait de lymphocytes et d'éosinophiles, est habituel. Quelques cellules de Langerhans sont parfois visibles au sein de l'infiltrat [36]. Au stade tardif, la fibrose prédomine alors que la xanthomisation disparaît. Des formes atypiques ont été rapportées, où les histiocytes spumeux et les cellules de Touton manquent [14]. Dans ces formes, plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour affirmer le diagnostic, comprenant outre l'examen histologique une étude par immunohistochimie et microscopie électronique démontrant l'absence de granules de Birbeck.

La régression spontanée a lieu en quelques mois voire quelques années, habituellement sans séquelle cicatricielle. Aucun traitement n'est proposé sauf en cas d'atteinte oculaire où une corticothérapie per os ou intralésionnelle (sous-conjonctivale) peut être nécessaire pour éviter une hypertension séquellaire de la chambre antérieure, une uvéite antérieure, des synéchies postinflammatoires ou un glaucome par fermeture de l'angle pouvant entraîner une cécité définitive [1].



8 Xanthogranulome juvénile.  
A. Lésion unique sous forme d'une papule jaune orangé.  
B. Forme multilésionnelle avec de multiples papules confluentes des joues.  
C. La biopsie cutanée montre un infiltrat dermique de cellules épithélioïdes et de cellules de Touton aux noyaux disposés en couronne.

### Histiocytose céphalique bénigne

Cette probable variante du xanthogranulome juvénile débute avant l'âge de 3 ans et se présente par un ou plusieurs papulonodules rouge jaune localisés sur l'extrémité céphalique (cuir chevelu en particulier). L'aspect histologique est celui du xanthogranulome juvénile. Son évolution est bénigne, avec une régression spontanée laissant une cicatrice atrophique pigmentée. Aucun traitement n'est nécessaire.

### Xanthome papuleux

Il survient chez l'adulte sous forme de papulonodules jaunâtres généralisés, cutanéomuqueux, avec à la biopsie des histiocytes spumeux et des cellules de Touton. La régression spontanée se fait en quelques mois ou années et aucun traitement n'est nécessaire [54].

### Histiocytome éruptif généralisé

Décrit par Winkelmann et Müller en 1963, il atteint principalement l'adulte et plus exceptionnellement l'enfant. L'atteinte cutanée se caractérise par de très nombreuses papules (parfois plus de 1 000) fermes, rouge brun, coalescentes, symétriques, du tronc, de la racine des membres et du visage [23, 30, 52].

La biopsie montre dans le derme moyen et papillaire un dense infiltrat d'histiocytes vacuolisés non spumeux au noyau réniforme. L'étude ultrastructurale montre dans un cytoplasme granuleux des inclusions non spécifiques telles que des corps denses, des corps lamellaires, en l'absence de granules de Birbeck [52].

Des formes de passage avec l'histiocytose nodulaire progressive, la RHM, le xanthogranulome juvénile et une histiocytose à cellules intermédiaires ont été décrites, ce qui suggère que l'histiocytome éruptif généralisé serait un stade précoce indifférencié précédant d'autres HNL au sein d'un même spectre [22, 42, 52, 54, 59]. Ces possibles formes de passages conduisent à conseiller une surveillance des patients, même si l'évolution de l'histiocytome éruptif généralisé est habituellement spontanément régressive après plusieurs poussées en plusieurs mois et années. En cas de gêne esthétique, une exérèse chirurgicale ou la destruction au laser CO<sub>2</sub> des lésions peuvent alors être proposées.

### Histiocytose sinusale de Rosai et Dorfman

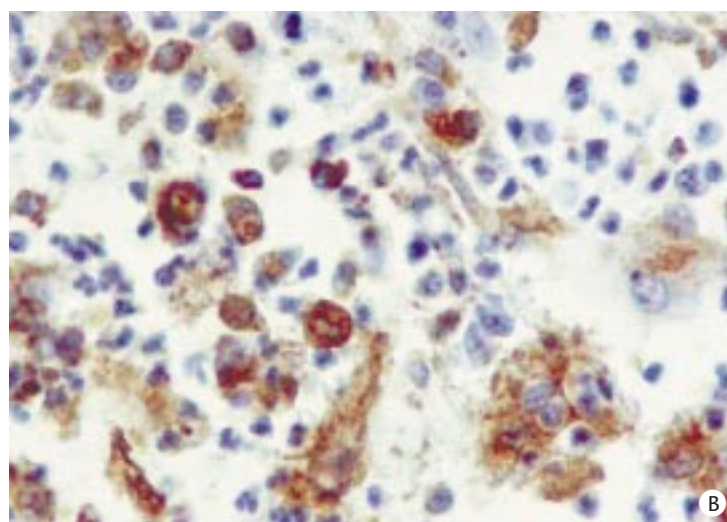
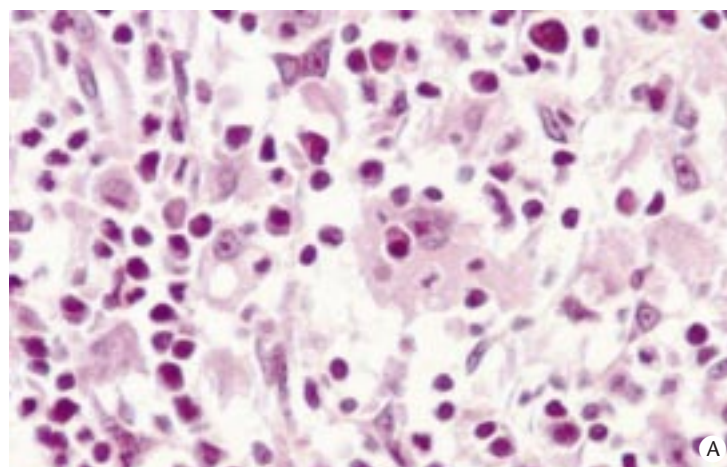
Cette affection bénigne, rare, touche l'adulte jeune ou l'enfant. Elle se caractérise par de très volumineuses adénopathies, surtout cervicales, apparaissant dans un contexte fébrile et d'altération de l'état général. L'atteinte cutanée est inconstante (10 %), sous forme de papulonodules rouge brun ou jaunâtres siégeant plutôt sur la tête et le cou. Exceptionnellement, des formes cutanées pures ont été décrites [38]. Les autres sites atteints sont la cavité nasale, les sinus, l'orbite, le système nerveux central ou les testicules [25].

La biopsie ganglionnaire montre un infiltrat granulomateux d'histiocytes pâles et spumeux, souvent multinucléés, regroupés en îlots comme dans des sinus ganglionnaires, avec de nombreuses images d'empérioplose qui, sans être spécifiques, sont évocatrices du diagnostic (fig 9) [38]. Le bilan biologique montre fréquemment une hypergammaglobulinémie, une anémie et un syndrome inflammatoire. Des anticorps circulants sont parfois détectés, associés à une pathologie immunologique telle qu'une anémie hémolytique ou à une polyarthrite rhumatoïde. Ce contexte dysimmunitaire, lorsqu'il est présent, semble être associé à une morbidité plus importante, alors que le pronostic de l'histiocytose elle-même est bon, avec une régression spontanée en quelques mois ou années chez la plupart des patients.

Aucun traitement n'est le plus souvent nécessaire et aucun n'a d'ailleurs démontré son efficacité. La corticothérapie n'apporte qu'un résultat transitoire et les adénopathies ne sont pas toujours radiosensibles. La vinblastine, l'étoposide ou le méthotrexate peuvent être efficaces mais sont réservés à des formes très évolutives.

### Histiocytoses intermédiaires

Des histiocytoses de phénotype indéterminé (ou intermédiaire, à la fois langerhansien et non langerhansien) ont été rarement décrites. Elles associent des papules disséminées ou prédominant sur les



9 Histiocytose sinusale de Rosai et Dorfman.  
A. La biopsie cutanée montre dans ce cas de forme cutanée pure des histiocytes multinucléés, au cytoplasme pâle et spumeux, avec des images d'empérioplose (ici les histiocytes entourent des plasmocytes).  
B. L'étude immunohistochimique montre que ces histiocytes sont CD68 positifs.

extrémités et la face, pouvant évoquer un histiocytome éruptif et histologiquement un infiltrat monomorphe d'histiocytes vacuolisés parfois multinucléés CD68 +, S100 +, CD1a +, sans granules de Birbeck visibles en microscopie électronique [45].

L'évolution est variable, le plus souvent purement cutanée avec une régression spontanée. Ailleurs, ces histiocytoses intermédiaires peuvent évoluer vers d'autres HNL, telles qu'une histiocytose nodulaire progressive notamment. En cas de formes persistantes, des succès thérapeutiques ont été ponctuellement rapportés avec la vinblastine ou plus récemment avec le 2-chlorodeoxyadénosine, prescrit par analogie avec les HL [15, 30].

Remerciements. – au docteur Béatrice Vergier et au professeur Claire Beylot pour leur aide concernant l'iconographie.

### Références ➤



## Références

- [1] Amoric JC, Stadler JF, Schumck C, Bureau B, Litoux P. Complication oculaire révélatrice d'un xanthogranulome juvénile. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 629-632
- [2] Arai E, Su WP, Roche PC, Li CY. Cutaneous histiocytic malignancy. Immunohistochemical re-examination of cases previously diagnosed as cutaneous "histiocytic lymphoma" and "malignant histiocytosis". *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 115-120
- [3] Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 339-357
- [4] Arico M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 247-258
- [5] Berry J, Russel JA. Salvage of relapsed malignant histiocytosis by autologous bone marrow transplant. *Bone Marrow Transpl* 1989 ; 4 : 123-125
- [6] Boisseau-Garsaud AM, Vergier B, Beylot-Barry M, Nastasel-Menini F, Dubus P, DeMascarel A et al. Histiocytic sarcoma that mimicks benign histiocytosis. *J Cutan Pathol* 1996 ; 23 : 275-283
- [7] Bonifazi E. Place des histiocytoses auto-involutives au sein des histiocytoses langerhansiennes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 397-402
- [8] Boralevi F, Taieb A. Physiopathologie de l'histiocytose langerhansienne. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 856-859
- [9] Bouysson-Gautier ML, Bedane C, Jaccard A, Dang PM, Labrousse F, Leboutet MJ et al. Histiocytose multicentrique avec atteinte hématologique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 460-463
- [10] Braier J, Bernaldez P, Amaral D, Latella A, Balancini B, Masautis A et al. Langerhans cell histiocytosis : retrospective evaluation of 123 patients in a single institution. *Pediatric Hematol Oncol* 1999 ; 16 : 377-385
- [11] Broadbent V, Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 327-338
- [12] Butler DF, Ranatunge BD, Rapini RP. Urticating Hashimoto-Pritzker Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 41-44
- [13] Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C et al. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. *Dermatology* 1995 ; 190 : 19-24
- [14] Chang MW. Update on juvenile xanthogranuloma : unusual cutaneous and systemic variants. *Seminars Cut Med Surg* 1999 ; 18 : 195-205
- [15] Daoud MS, Dahl PR, Dicken CH, Phylipy RL. Indeterminate cell histiocytosis treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Cutis* 1997 ; 59 : 27-31
- [16] Dawe RS, Cameron H, Lowe JG. PUVA for diffuse cutaneous reticulohistiocytosis. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 720-721
- [17] De Berker D, Lever LR, Windebank ID. Nail features in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 523-527
- [18] Donadieu J, Thomas C, Brugieres L et al. A multicentre retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. French Langerhans's cell histiocytosis study group. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 17-24
- [19] Egeler RM, Favara BE, Van Meurs M, Laman JD, Claassen E. Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis : abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* 1999 ; 94 : 4195-4201
- [20] Franck N, Amor B, Ayrat X, Lessana-Leibowitch M, Montsarrat C, Kahan A et al. Multicentric reticulohistiocytosis and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 524-525
- [21] Geissmann F, Emile JF, Donadieu J, Andry P, Thomas C, Brousse N. Aspects cliniques et physiopathologiques de l'histiocytose langerhansienne. *Hématologie* 1997 ; 3 : 33-44
- [22] Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes : a review. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 383-404
- [23] Goerdts S, Bonsmann G, Sunderkötter C, Grabbe S, Luger T, Kolde G. A unique non-Langerhans cell histiocytosis with some features of generalized eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 322-326
- [24] Gourmelen O, Le Loët X, Fortier-Beaulieu M, Thomine E, Ledan G, Lauret P et al. Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 627-628
- [25] Grabczynska SA, Toh CT, Francis N, Costello C, Bunker CB. Rosai-Dorfman disease complicated by autoimmune haemolytic anaemia : case report and review of a multisystem disease with cutaneous infiltrate. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 323-326
- [26] Helmbold P, Hegemann B, Holzhausen HJ, Klapperstück T, Marsch WC. Low-dose oral etoposide monotherapy in adult Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1275-1278
- [27] Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JJ, Atherton DA, Pritchard J. Long-term follow-up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 : 483-487
- [28] Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis : diagnosis, natural history, management and outcome. *Cancer* 1999 ; 85 : 2278-2290
- [29] Jain S, Sehgal VN, Baja P. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol* 2000 ; 14 : 212-215
- [30] Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Histiocytic disorders with spontaneous regression in infancy. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 364-368
- [31] Lair G, Marie I, Cailleux N, Blot E, Bouillie MC, Courville P et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. Régression des lésions cutanéomuqueuses sous thalidomide. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 196-198
- [32] Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide and low-dose pulse methotrexate. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 171-174
- [33] Longaker MA, Frieden IJ, Leboit PE, Sherertz EF. Congenital, self-healing Langerhans cell histiocytosis : the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 910-916
- [34] Meehan SA, Smoller BR. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis of the genitalia in the elderly. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 370-374
- [35] Montoya A, Mawulawde K, Houck J, Sullivan H, Lonchyna V, Blakeman B et al. Survival and functional outcome after single and bilateral lung transplantation. *Surgery* 1994 ; 116 : 712-718
- [36] Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 269-286
- [37] Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present and future. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 385-406
- [38] Perrin C, Michiels JF, Lacour JP, Chagnon A, Fuzibet JG. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 368-374
- [39] Piette F, Thomas P, Hildebrand HF, Bergoend H. Réticulohistiocytome multiple. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 597-601
- [40] Ralfkiaer E, Delsol G, O'Connor NT, Brandtzaeg P, Brousset P, Veljsgaard GL et al. Malignant lymphomas of true histiocytic origin. A clinical, histological, immunophenotypic and genotypic study. *J Pathol* 1990 ; 160 : 9-17
- [41] Rentsch JL, Martin EM, Harrison LC, Wicks IP. Prolonged response of multicentric reticulohistiocytosis to low dose of methotrexate. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1012-1015
- [42] Repiso T, Roca-Miralles M, Kanitakis J, Castells-Rodellas A. Generalized eruptive histiocytoma evolving into xanthoma disseminatum in a 4-year-old boy. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 978-982
- [43] Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1999 ; 93 : 4125-4130
- [44] Schröder K, Hettmannsperger U, Schmutz M, Orfanos CE, Goerdts S. Hereditary progressive mucinous histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 298-303
- [45] Sidoroff A, Zelger B, Steiner H, Smith N. Intermediate cell histiocytosis – a clinicopathological entity with features of both X and non X histiocytosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 525-532
- [46] Snow JL, Muller SA. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis : a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 71-76
- [47] Sonneveld P, Van Lom K, Kappers-Klunne M, Prins ME, Abels J. Clinicopathological diagnosis and treatment of malignant histiocytosis. *Br J Haematol* 1990 ; 75 : 511-516
- [48] Soria C, Orradre JL, Garcia-Almagro D, Martinez B, Algara P, Piris MA. True histiocytic lymphoma (monocytic sarcoma). *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 511-517
- [49] Steen AE, Steen KH, Baeuer R, Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose of methotrexate. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 137-140
- [50] Stein SL, Paller AS, Haut PR, Mancini AJ. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 ; 155 : 778-783
- [51] Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz J, Gardner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data form the DAL-HX 83 and -90 study. *Med Pediatr Oncol* 2001 ; 37 : 108-114
- [52] Wee SH, Kim HS, Chang SN, Kim DK, Park WH. Generalized eruptive histiocytoma : a pediatric case. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 453-455
- [53] Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH et al. Langerhans cell histiocytosis : a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 154-160
- [54] Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 667-672
- [55] Winkelmann RK, Chung-Hong HU, Kossard S. Response of nodular non X histiocytosis to vinblastine. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 913-917
- [56] Womer RB, Raney RB, D'Angio GJ. Healing rates of treated and untreated bone lesions in histiocytosis X. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 286-288
- [57] Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987 ; 1 : 208-209
- [58] Zelger B, Cerio R, Soyer HP, Mish K, Orchard G, Wilson-Jones E. Reticulohistiocytoma and multicentric reticulohistiocytosis. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 577-584
- [59] Zelger B, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non Langerhans cell histiocytoses : a new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 490-504

# Infiltrats lymphocytaires cutanés bénins

M Bagot

**Résumé.** – Les infiltrats lymphocytaires cutanés bénins, ou pseudolymphomes, sont un groupe hétérogène d'affections simulant cliniquement et histologiquement un lymphome cutané, mais dont l'évolution est bénigne. Les pseudolymphomes cutanés T avec infiltrat en bande comprennent les pseudolymphomes médicamenteux, la dermite de contact lymphomatoïde, les lésions secondaires à des piqûres d'insectes, les nodules scabieux, le pseudolymphome actinique, la papulose lymphomatoïde de type B et le pseudolymphome associé à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Les pseudolymphomes cutanés T avec infiltrat nodulaire comprennent les pseudolymphomes médicamenteux, les lésions secondaires à des piqûres d'insectes et les nodules scabieux, la papulose lymphomatoïde de type A, l'infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanoff, l'angiokératome acral pseudolymphomateux et les pseudolymphomes T idiopathiques. Les pseudolymphomes cutanés B comprennent le lymphocytome borrélien, le lymphocytome secondaire à des tatouages, injections ou piqûres d'insectes ou postherpétique, les pseudolymphomes médicamenteux et les pseudolymphomes B idiopathiques. Le diagnostic de pseudolymphome et le diagnostic différentiel avec un lymphome peuvent être très difficiles. Le diagnostic doit tenir compte des éléments anamnestiques, cliniques, histologiques, immunophénotypiques, génotypiques et évolutifs.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** infiltrat lymphocytaire cutané bénin, pseudolymphome, pseudolymphome médicamenteux, pseudolymphome actinique, papulose lymphomatoïde.

## Définition

Les infiltrats lymphocytaires cutanés bénins, ou hyperplasies lymphoïdes bénignes, ou pseudolymphomes cutanés, sont un groupe très hétérogène d'affections simulant cliniquement et/ou histologiquement un lymphome cutané, mais dont l'évolution est bénigne.

## Classification

La classification des pseudolymphomes cutanés est fondée sur le phénotype prédominant des lymphocytes de l'infiltrat, la topographie et l'architecture de l'infiltrat, et l'étiologie (tableau I). Certaines étiologies peuvent réaliser plusieurs types de tableaux clinique, histologique et immunophénotypique. Cette classification a un intérêt pratique pour la recherche des différentes étiologies possibles devant un tableau clinique, histologique et immunophénotypique précis [28]. Les pseudolymphomes cutanés T simulent le plus souvent un lymphome épidermotrope, mais peuvent plus rarement réaliser un infiltrat dermique non épidermotrope, nodulaire. Dans de nombreux cas, une étiologie est identifiée. Les pseudolymphomes cutanés B réalisent des infiltrats lymphocytaires denses, nodulaires, bien limités, situés dans le derme superficiel et profond, avec le plus souvent des aspects de centres

Tableau I. – Classification des pseudolymphomes cutanés.

Pseudolymphomes cutanés T
<b>Infiltrat en bande</b>
Pseudolymphomes médicamenteux
Dermite de contact lymphomatoïde
Nodules scabieux
Pseudolymphome actinique
Papulose lymphomatoïde (type B)
Pseudolymphome associé à une infection par le VIH
<b>Infiltrat nodulaire</b>
Pseudolymphomes médicamenteux
Lésions secondaires à des piqûres d'insectes
Nodules scabieux
Papulose lymphomatoïde (type A)
Infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanoff
Angiokératome acral pseudolymphomateux
Pseudolymphome T idiopathique
Pseudolymphomes cutanés B
Lymphocytome borrélien
Lymphocytome secondaire à des tatouages
Lymphocytome secondaire à des injections
Lymphocytome secondaire à des piqûres d'insectes
Lymphocytome secondaire à un zona
Pseudolymphomes médicamenteux
Angiokératome acral pseudolymphomateux
Pseudolymphome B idiopathique

Martine Bagot : Professeur des Universités, praticien hospitalier. Service de dermatologie, hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

germinatifs. Les immunomarquages peuvent révéler la présence de follicules en mettant en évidence le phénotype B de la majorité des

Tableau II. – Médicaments inducteurs de pseudolymphomes cutanés.

Classe	Produit
Anticonvulsivants	phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, butobarbital
Neuroleptiques	chlorpromazine
Antihypertenseurs	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	captopril, énalapril, bénazépril
Bêtabloquants	aténolol, labétalol
Inhibiteurs calciques	vérapamil, diltiazem
Diurétiques	amiloride, hydrochlorothiazide
Immunomodulateurs	ciclosporine, méthotrexate
Médicaments rhumatologiques	sels d'or, salicylés, phénacétine, D-pénicillamine, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antibiotiques	pénicilline, minocycline
Antidépresseurs	fluoxétine, doxépine, désipramine, amitriptyline, lithium
Anxiolytiques	benzodiazépines (clonazépam, lorazépam)
Antihistaminiques H <sub>2</sub>	cimétidine, ranitidine
Antiarythmiques	méxilétiline
Hypolipémiants	lovastatine

lymphocytes centraux, entourés de lymphocytes périfolliculaires de phénotype T. Les cas sans étiologie retrouvée sont fréquents.

Pseudolymphomes cutanés T

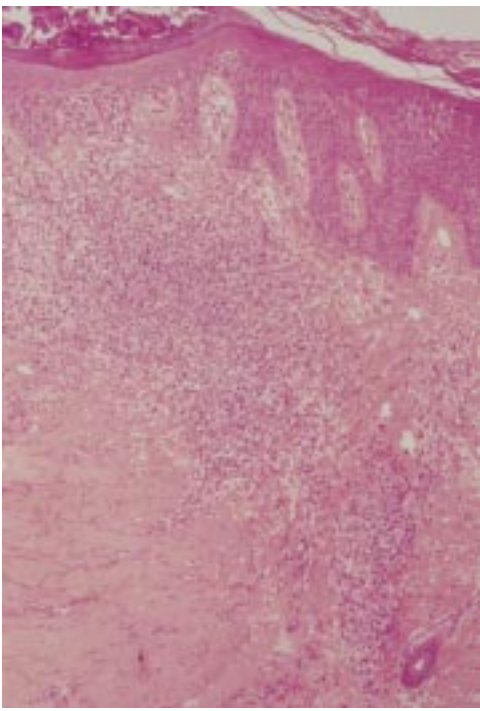
PSEUDOLYMPHOMES CUTANÉS T  
AVEC INFILTRAT EN BANDE

■ Pseudolymphomes médicamenteux

Les pseudolymphomes peuvent être induits par de nombreux médicaments (tableau II). Les plus fréquemment en cause sont : anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine [35], phénytoïne [15]), allopurinol, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, minocycline, méthotrexate [16], antihistaminiques [27], ciclosporine [4], phénothiazine, fluoxétine, hypolipémiants, certains diurétiques. La plupart de ces médicaments peuvent induire deux types de tableaux bien différents.

Le terme pseudolymphome médicamenteux doit être réservé aux cas de lésions cutanées à type de papules, nodules, tumeurs ou plaques infiltrées, localisées ou disséminées, sans signes généraux. Les lésions surviennent après 1 à 12 mois de traitement. L'examen histologique montre un infiltrat lymphocytaire dense, en bande sous-épidermique, épidermotrope, simulant un mycosis fongoïde (fig 1). L'absence d'atypies cellulaires, une spongiose épidermique, des nécroses kératinocytaires et des thèques intraépidermiques riches en histiocytes et en polynucléaires éosinophiles sont des arguments en faveur d'un pseudolymphome médicamenteux. Les immunomarquages montrent que l'infiltrat lymphocytaire est polymorphe, constitué d'un mélange de lymphocytes CD4 et CD8. Il n'y a le plus souvent pas de clone dominant en biologie moléculaire, mais quelques cas avec présence d'un clone T dans la peau ont été rapportés [11]. Les lésions cutanées disparaissent en quelques semaines à l'arrêt du médicament inducteur.

Le tableau de pseudolymphome médicamenteux au sens strict doit être distingué des toxidermies à type de syndrome d'hypersensibilité. Le syndrome d'hypersensibilité survient le plus souvent dans les 2 à 8 premières semaines de traitement, mais le délai peut être de plusieurs années. Il est plus fréquent chez les patients de peau noire. Le tableau clinique est caractérisé par la survenue rapide de lésions érythémateuses œdémateuses (fig 2), souvent prurigineuses ou d'une véritable érythrodermie. Il peut y avoir une atteinte muqueuse. Il existe une altération de l'état général avec fièvre, adénopathies, et des atteintes viscérales : hépatosplénomégalie, lésions cardiaques et/ou pulmonaires. Les anomalies biologiques sont fréquentes : syndrome inflammatoire, hyperleucocytose, lymphocytose avec lymphocytes atypiques,



1 Aspect histologique de pseudolymphome T médicamenteux. Infiltrat lymphocytaire dense avec épidermotropisme (collection J Wechsler).



2 Syndrome d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse. Erythrodermie œdémateuse.

hyperéosinophilie, élévation des lactico-déshydrogénases (LDH), cytolysé hépatique, insuffisance rénale [13]. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire peu spécifique, un infiltrat polymorphe avec nécroses kératinocytaires évocateur de toxidermie, ou un infiltrat dense épidermotrope simulant un lymphome. La biologie moléculaire peut mettre en évidence un clone T dans le sang. L'évolution peut se faire vers le décès du patient malgré une corticothérapie systémique.

■ Dermite de contact lymphomatoïde

La dermite de contact lymphomatoïde est un eczéma de contact chronique du fait de la persistance de l'allergène, qui simule cliniquement et histologiquement un lymphome épidermotrope. Les lésions sont des plaques érythémateuses parfois eczématiformes évoluant progressivement vers une érythrodermie. Le prurit est important. Il peut y avoir des adénopathies. L'examen



histologique montre au début un aspect d'eczéma avec spongieuse, mais certains cas réalisent un infiltrat sous-épidermique épidermotrope. La biologie moléculaire montre le plus souvent l'absence de réarrangement clonal. L'identification de l'allergène en cause doit être faite grâce à des tests épicutanés orientés par l'interrogatoire. Leur réalisation est souvent difficile en raison du caractère chronique des lésions cutanées. Parmi les allergènes en cause, l'éthylènediamine a souvent été incriminée [38]. La corticothérapie locale améliore les lésions mais n'est véritablement efficace qu'après éviction de l'allergène.

#### ■ **Lésions secondaires à des piqûres d'insectes et nodules scabieux**

Les piqûres d'insectes ou d'arthropodes peuvent induire des plaques érythémateuses infiltrées ou non, prurigineuses, persistant pendant quelques mois. Les nodules scabieux sont des papules et des nodules très prurigineux caractérisés par leur localisation aux régions axillaires et génitales, au pli des coudes et à l'ombilic. Chez le nourrisson, la localisation aux paumes et plantes est évocatrice. Ces lésions peuvent persister pendant plusieurs semaines ou mois après le traitement antiscabieux. La cause de cette persistance n'est pas complètement élucidée ; il s'agit vraisemblablement d'une réaction d'hypersensibilité retardée à l'un des constituants du parasite. Le parasite lui-même n'a été que rarement identifié dans les nodules. L'examen histologique montre une hyperacanthose épidermique et un infiltrat du derme superficiel et profond constitué de petits lymphocytes, d'histiocytes, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles souvent associés à quelques cellules de grande taille.

#### ■ **Pseudolymphome actinique**

Le pseudolymphome actinique survient habituellement chez l'homme de plus de 50 ans. Il réalise des placards eczématiformes et des papules rouge violacé confluent en plaques (fig 3). Ces lésions infiltrées très prurigineuses débutent sur les zones photoexposées puis s'étendent aux zones couvertes et peuvent ensuite évoluer vers une érythrodermie avec hyperkératose palmoplantaire, alopecie et adénopathies. Au début, l'examen anatomopathologique peut être non spécifique, compatible avec le diagnostic d'eczéma chronique. À un stade plus évolué, l'examen anatomopathologique montre une hyperplasie épidermique et un infiltrat lymphocytaire sous-épidermique dense, avec exocytose, constitué de lymphocytes atypiques au noyau cérébriforme. Les immunomarquages montrent que la majorité des lymphocytes de l'infiltrat a un phénotype CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>, ce qui les différencie des lymphocytes du mycosis fongoïde qui ont un phénotype CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>. Les phototests montrent un effondrement de la dose érythémateuse minimale et une photosensibilité sévère pour un spectre de longueurs d'onde souvent très étendu.

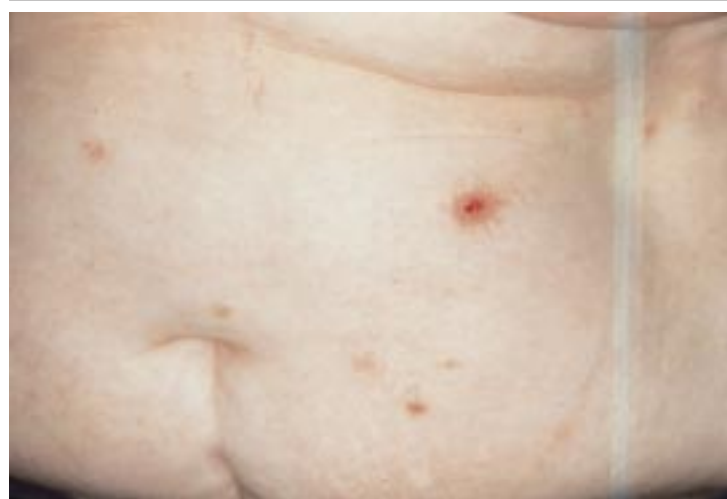
L'évolution se fait vers une aggravation lente avec majoration progressive de la photosensibilité, qui survient pour des expositions de plus en plus minimes, confinant les malades à l'obscurité. Le pseudolymphome actinique est lié à une sensibilisation rémanente à certains allergènes : plantes compositas [17], constituants du caoutchouc, bichromate de potassium, parfums [1], salicylanilides. Le traitement repose sur l'éviction des allergènes identifiés et la protection solaire rigoureuse par écrans hypoallergéniques. L'association d'une photothérapie, de corticoïdes et d'azathioprine ou de ciclosporine peut diminuer la sensibilité solaire et aider les patients à mener une vie normale.

#### ■ **Papulose lymphomatoïde (type B)**

La papulose lymphomatoïde a été décrite par Macaulay [26]. Elle réalise des lésions cutanées papulonodulaires érythémateuses régressant spontanément en 3 à 8 semaines. Certaines lésions évoluent vers une croûte noirâtre évocatrice et guérissent en laissant une cicatrice déprimée parfois pigmentée (fig 4). D'autres lésions peuvent avoir un aspect folliculaire. Il peut exister des lésions muqueuses sous forme de papules ou de nodules ulcérés



3 Pseudolymphome actinique.



4 Papulose lymphomatoïde.

douloureux. Les lésions peuvent être limitées à quelques éléments sur le tronc ou les membres ou profuses, disséminées sur tout le corps. Le reste de l'examen clinique est normal.

L'examen anatomopathologique montre un infiltrat dense et épidermotrope. On distingue plusieurs types de papulose lymphomatoïde. Dans le type lymphocytaire (type B), il existe un infiltrat dense en bande sous-épidermique, constitué d'une majorité de lymphocytes T à noyau cérébriforme et de quelques cellules de grande taille. L'aspect histologique de la papulose lymphomatoïde de type histiocytaire (type A) est détaillé dans le chapitre des pseudolymphomes cutanés T avec infiltrat nodulaire. Ces deux aspects histologiques peuvent coexister chez certains patients. Dans les deux types, il existe des modifications épidermiques :

hyperacanthose, spongiose, parakératose, parfois nécrose ou ulcération. Sur les immunomarquages, les lymphocytes T ont un phénotype CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>, et les cellules de grande taille expriment l'antigène d'activation CD30. Les lymphocytes de la papulose lymphomatoïde expriment fortement les marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme, TiA1) [19]. La biologie moléculaire met en évidence un clone T dans les lésions cutanées. L'évolution se fait sous forme de poussées spontanément régressives pendant quelques mois ou années. Dans 5 à 15 % des cas, la papulose lymphomatoïde peut être précédée, accompagnée ou suivie d'un lymphome (mycosis fongoïde, maladie de Hodgkin ou lymphome T à grandes cellules CD30<sup>+</sup>) [6]. Dans ces cas, le même clone T a été mis en évidence dans les différents types de lésions [14]. Cette possibilité d'association justifie une surveillance prolongée des patients.

L'abstention thérapeutique avec surveillance régulière est l'attitude la plus fréquente. Si cette option est difficile en raison de lésions profuses et/ou subintrales, on peut envisager un traitement par applications locales de chlorméthine, PUVAthérapie, interféron alpha ou méthotrexate. L'efficacité peut être difficile à apprécier en raison du caractère spontanément résolutif des lésions.

### ■ **Pseudolymphome associé à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Ce syndrome survenant chez des malades infectés par le VIH a été rapporté pour la première fois en 1989 [22]. Il s'agit cliniquement d'une érythrodermie avec polyadénopathies et présence de cellules de Sézary dans le sang. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat épidermotrope en bande sous-épidermique constitué de lymphocytes à noyau cérébriforme [40]. Les caractéristiques particulières de ce tableau sont une photosensibilité, une évolution rapidement pigmentogène et un phénotype CD8. Il n'y a pas de clone T dominant dans la peau et le sang. Les lymphocytes de l'infiltrat cutané sont oligoclonaux et ont une activité cytotoxique spécifique de certains antigènes du VIH, restreinte par les antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité [3]. Les combinaisons d'antirétroviraux incluant un inhibiteur de protéase induisent des rémissions complètes et durables.

## PSEUDOLYMPHOMES CUTANÉS T AVEC INFILTRAT NODULAIRE

### ■ **Pseudolymphomes médicamenteux**

Certains pseudolymphomes médicamenteux se présentent sous forme de nodules ou de tumeurs érythémateux, uniques ou multiples. L'examen histologique montre un infiltrat lymphocytaire dense, nodulaire avec ou sans épidermotropisme, simulant un lymphome T pléomorphe à cellules petites et moyennes. L'absence d'atypies cellulaires, les immunomarquages montrant un infiltrat polymorphe, constitué d'un mélange de lymphocytes CD4 et CD8, et l'absence de clone en biologie moléculaire, sont des arguments en faveur du diagnostic de pseudolymphome. Les lésions cutanées disparaissent en quelques semaines à l'arrêt du médicament inducteur.

### ■ **Lésions secondaires à des piqûres d'insectes et nodules scabieux**

Les piqûres d'insectes et les nodules scabieux peuvent réaliser des papules ou des nodules érythémateux, prurigineux, simulant un prurigo. La localisation en régions axillaire, génitale, ombilicale et aux coudes est évocatrice de nodules scabieux. Les lésions peuvent persister pendant plusieurs semaines ou mois malgré un traitement antiscabieux correctement réalisé et/ou une corticothérapie locale. Le parasite n'a été que rarement identifié dans les nodules, mais il existe probablement une réaction d'hypersensibilité retardée à l'un de ses constituants. L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire plus ou moins épidermotrope constitué de petits lymphocytes souvent associés à quelques grandes cellules.

### ■ **Papulose lymphomatoïde (type A)**

Le tableau clinique et évolutif de la papulose lymphomatoïde, décrit plus haut dans le chapitre concernant les pseudolymphomes cutanés



5 Infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanoff.

T avec infiltrat en bande, est identique quel que soit l'aspect histologique. Les deux types histologiques peuvent être associés chez un même malade. L'aspect histologique de la papulose lymphomatoïde de type histocytaire (type A) est caractérisé par un infiltrat plongeant plus profondément dans le derme. Cet infiltrat est polymorphe, constitué de cellules atypiques de grande taille exprimant l'antigène CD30, mélangées à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des histiocytes et des lymphocytes. Il s'associe à des modifications épidermiques à type d'hyperacanthose, de spongiose, de parakératose, parfois de nécrose ou d'ulcération.

La papulose lymphomatoïde à grandes cellules, ou papulose lymphomatoïde de type C, est caractérisée par un infiltrat constitué quasi exclusivement de nappes de grandes cellules CD30<sup>+</sup>. Cet aspect anatomopathologique est identique à l'aspect réalisé par les lymphomes T à grandes cellules CD30<sup>+</sup>, de type anaplasique ou pléomorphe à grandes cellules. Dans ces cas, c'est la confrontation des données cliniques, anatomopathologiques et évolutives qui permet de porter un diagnostic. Des lésions papuleuses ou papulonodulaires, parfois nécrotiques, disséminées, d'évolution toujours régressive, font porter le diagnostic de papulose lymphomatoïde. À l'inverse, une lésion unique de grande taille, tumorale, parfois ulcérée, fait porter le diagnostic de lymphome à grandes cellules. Dans ce cas, un bilan d'extension à la recherche de localisations extracutanées doit être réalisé, même si la lésion régresse partiellement ou totalement. Des aspects de papulose lymphomatoïde de type C ont été rapportés après piqure d'insecte ou dans des nodules scabieux.

### ■ **Infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanoff**

L'infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanoff se présente sous forme de plaques érythémateuses arciformes du visage, du haut du dos ou de la face antérieure du thorax (fig 5). L'évolution se fait par poussées successives avec régression sans cicatrice. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périannexiel sans atypies cellulaires. Les immunomarquages mettent en évidence la nature exclusivement T des lymphocytes. Ce tableau bien individualisé cliniquement et histologiquement pose peu de problèmes de diagnostic différentiel avec un lymphome. L'efficacité du thalidomide a été démontrée par une étude prospective randomisée en double insu [19].

### ■ **Angiokératome acral pseudolymphomateux**

L'angiokératome acral pseudolymphomateux est une entité de description récente [29]. Une dizaine de cas ont été rapportés chez des enfants de 2 à 16 ans. Il s'agit d'une éruption unilatérale de multiples papules de 1 à 5 mm de diamètre, de couleur rouge ou violacée, angiomateuses, parfois kératosiques, situées sur les mains et les pieds. Un cas de l'adulte a été rapporté, se présentant sous la



forme d'une lésion unique du dos [23]. Il pourrait s'agir d'une variante de lésions induites par des piqûres d'insectes.

## Pseudolymphomes cutanés B

Des descriptions de pseudolymphomes cutanés B ont été rapportées sous diverses appellations : lymphocytome cutané bénin, lymphocytoma cutis, lymphadenosis benigna cutis, pseudolymphome de Spiegler-Fendt, ou hyperplasie lymphoïde bénigne. De nombreuses étiologies ont été reconnues à l'origine des pseudolymphomes cutanés B, mais les cas pour lesquels aucune cause ne peut être déterminée sont les plus fréquents [12, 31].

### LYMPHOCYTOME BORRÉLIEN

C'est une manifestation rare de l'infection par *Borrelia burgdorferi* [2]. Le lymphocytome borrélien est plus fréquent chez l'enfant. Les lésions surviennent à la suite de piqûres de tiques en zone d'endémie borrélienne, après une période variant de quelques semaines à 10 mois. Ce sont des papules ou des nodules érythémateux, uniques ou multiples, parfois associés à un érythème chronique migrant. Par rapport à l'érythème chronique migrant, les lésions de lymphocytome sont plus tardives et plus prolongées. Elles sont habituellement situées sur le visage ou le tronc. Le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire et le scrotum sont des localisations évocatrices, en rapport avec le tropisme du spirochète. Une adénopathie satellite est souvent détectée. Les lésions ont une évolution chronique. La sérologie borrélienne est positive dans environ la moitié des cas. Le spirochète peut être mis en évidence dans les lésions par réaction de polymérisation en chaîne. Le traitement repose sur l'administration de doxycycline ou d'amoxicilline pendant 14 jours, ou d'azithromycine pendant 5 jours [36]. Un début de régression des lésions est rapidement observé mais la régression complète peut nécessiter plusieurs semaines.

### LYMPHOCYTOME SECONDAIRE À DES TATOUAGES, INJECTIONS, PIQÛRES D'INSECTES OU ZONA

Un pseudolymphome cutané B peut être secondaire à des piqûres d'insectes, des injections réalisées pour des vaccinations [24] ou des protocoles de désensibilisation, ou des réactions induites par le percement des lobes des oreilles avec mise en place d'un matériel métallique [21]. Les lésions sont des papules et des nodules érythémateux localisés aux sites d'injection. Les pseudolymphomes B secondaires à des tatouages surviennent surtout dans les parties de couleur rouge, plus rarement dans les parties de couleur bleue ou verte [8, 30]. Dans ces cas, les lésions histologiques comportent souvent des granulomes histiocytaires. Des lésions de pseudolymphome B ont également été rapportées au site de lésions de zona [33, 34, 39].

### PSEUDOLYMPHOMES MÉDICAMENTEUX

Les pseudolymphomes médicamenteux ont habituellement un phénotype T mais quelques cas de pseudolymphomes B ont également été rapportés [25, 27, 37]. Ils réalisent alors des papules, des nodules ou des tumeurs asymptomatiques, uniques ou multiples. L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire constitué d'une majorité de lymphocytes B polytypiques. Les lésions régressent en quelques semaines à l'arrêt du médicament.

### ANGIOKÉRATOME ACRAL PSEUDOLYMPHOMATEUX

Parmi les quelques cas rapportés d'angiokératome acral pseudolymphomateux (cf pseudolymphomes cutanés T), une minorité a un phénotype B prédominant.

### PSEUDOLYMPHOME B IDIOPATHIQUE

C'est le plus fréquent des pseudolymphomes B cutanés. Il réalise des papules, des nodules ou des tumeurs, de couleur rose ou rouge, asymptomatiques (fig 6, 7). Les lésions sont en règle situées sur la



6 Pseudolymphome B idiopathique de la joue chez un enfant.

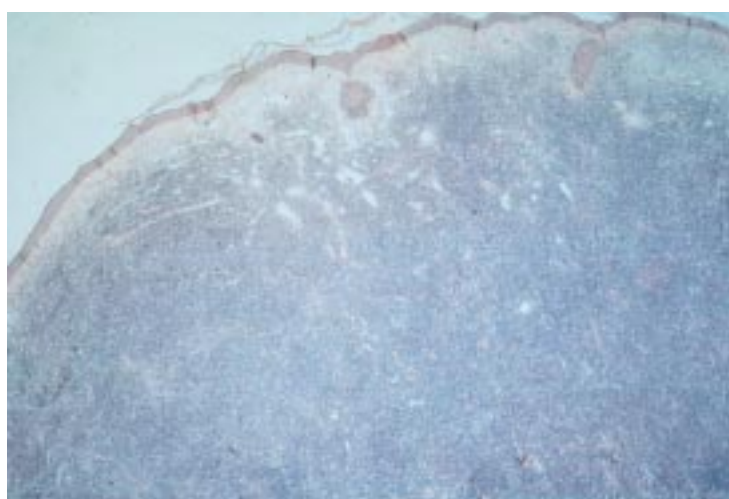


7 Pseudolymphome B idiopathique du front chez un adulte.

tête ou le tronc et ont une évolution chronique. Elles sont le plus souvent uniques et localisées, mais parfois multiples, groupées ou disséminées. Il n'y a pas d'adénopathies, le reste de l'examen clinique est normal. Aucune étiologie n'est retrouvée à l'interrogatoire. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat nodulaire ou diffus du derme, séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain (fig 8), constitué de lymphocytes associés à des quantités variables d'histiocytes, de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes. Cet infiltrat peut être limité au derme papillaire ou s'étendre à tout le derme jusqu'à l'hypoderme. Des aspects de centres germinatifs sont fréquents, associant des petits lymphocytes et des lymphocytes de plus grande taille. Il existe également des macrophages et des cellules dendritiques. Le lymphocytome à grandes cellules est caractérisé par un infiltrat constitué de cellules de grande taille avec quelques immunoblastes, entourées de petits lymphocytes. L'infiltrat est polymorphe, associant des éosinophiles, des plasmocytes, des histiocytes et des cellules géantes. Certains cas posent un problème de diagnostic différentiel très difficile avec un immunocytome [5]. Les immunomarquages montrent une prédominance de lymphocytes B polytypiques, associés à une quantité variable de lymphocytes T. La recherche d'un clone B en biologie moléculaire est le plus souvent négative.

Dans certains cas, les lésions ont toutes les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques d'un pseudolymphome cutané bénin, mais la biologie moléculaire met en évidence la présence d'un clone B dans les lésions. Cet élément ne doit pas remettre en cause le diagnostic, qui est porté sur la confrontation des éléments cliniques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs. Il incite néanmoins à instituer chez ces patients une surveillance clinique prolongée. En effet, si





8 Aspect histologique de pseudolymphome B : infiltrat lymphocytaire dense du derme (collection J Wechsler).

certaines de ces cas restent au cours des années d'authentiques pseudolymphomes, d'autres évoluent vers un tableau de lymphome B cutané. Dans ces cas, il s'agissait vraisemblablement dès le début d'un lymphome B de bas grade de malignité dont le diagnostic histologique et immunohistochimique était impossible en raison du caractère très minoritaire de l'infiltrat tumoral et/ou de l'importance quantitative des cellules réactionnelles.

Les lésions ont une évolution chronique. Elles peuvent régresser spontanément ou récidiver après plusieurs mois ou années. Elles peuvent être traitées par corticoïdes locaux ou intralésionnels, exérèse chirurgicale, thalidomide [7], interféron alpha, cryothérapie ou radiothérapie.

## Diagnostic positif et diagnostic différentiel

Le diagnostic de pseudolymphome et le diagnostic différentiel avec un lymphome peuvent être très difficiles. Le diagnostic est porté sur une combinaison d'arguments cliniques, histologiques, immunophénotypiques, génotypiques et évolutifs.

### TABLEAU CLINIQUE

Les tableaux cliniques réalisés par les pseudolymphomes et les lymphomes cutanés peuvent être impossibles à différencier. La mise en évidence d'une étiologie à l'interrogatoire peut être un argument en faveur du diagnostic de pseudolymphome. Des lésions de grande taille, ulcérées, d'évolution rapide, ou la présence d'adénopathies font plutôt évoquer un diagnostic de lymphome. En dehors de la papulose lymphomatoïde, les lésions multiples, disséminées et récidivantes sont également en faveur d'un lymphome. Le contraste entre quelques lésions cliniques papuleuses ou papulonodulaires et une image histologique évocatrice de lymphome caractérise souvent les pseudolymphomes cutanés T. Une lésion unique, de petite taille et une évolution indolente ou spontanément régressive peuvent se voir aussi bien dans les pseudolymphomes que dans certains cas de lymphomes.

### EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

C'est un élément majeur du diagnostic de pseudolymphome et du diagnostic différentiel avec un lymphome. Il importe donc de réaliser un examen anatomopathologique de taille suffisante et de bonne qualité. Les aspects histologiques réalisés par les pseudolymphomes et les lymphomes peuvent être très proches. Néanmoins, certains éléments plaident en faveur de l'un ou l'autre de ces diagnostics.

Dans les infiltrats lymphocytaires cutanés à prédominance T, les signes histologiques suivants sont évocateurs du diagnostic de lymphome :

- alignement de lymphocytes dans la couche basale de l'épiderme ;
- halos clairs autour des lymphocytes situés dans l'épiderme ;
- taille plus grande et atypies des lymphocytes de l'épiderme ;
- groupements de lymphocytes dans l'épiderme ;
- absence de spongiose dans l'épiderme ;
- faisceaux de collagène épaissis dans le derme papillaire.

Dans les lymphomes T cutanés, les thèques intraépidermiques sont constituées de lymphocytes à noyau cérébriforme, alors que dans les pseudolymphomes, les lymphocytes intraépidermiques sont accompagnés de plasmocytes et d'histiocytes.

Dans les infiltrats lymphocytaires cutanés à prédominance B, certains signes histologiques sont en faveur du diagnostic de pseudolymphome :

- l'hyperacanthose ;
- le polymorphisme de l'infiltrat ;
- la présence de cellules géantes ;
- le respect des annexes ;
- une prolifération vasculaire.

À l'inverse, les éléments en faveur du diagnostic de lymphome sont :

- l'absence de signes épidermiques ;
- des nappes de plasmocytes ;
- une infiltration diffuse du derme ou une infiltration de l'hypoderme ;
- la présence de corps de Dutcher (inclusions intranucléaires ou intracellulaires positives à l'acide périodique Schiff [PAS]) [5].

Les centres germinatifs sont fréquents dans les pseudolymphomes, mais peuvent également être trouvés dans la partie réactionnelle de l'infiltrat d'un authentique lymphome.

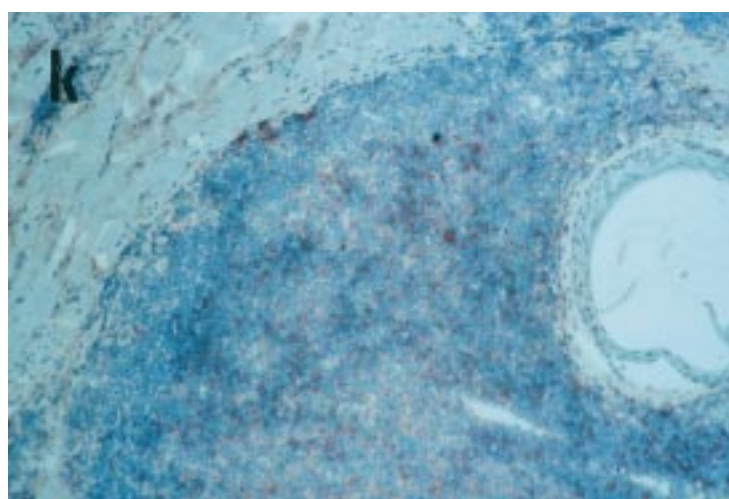
### EXAMENS IMMUNOHISTOCHIMIQUES

Dans les pseudolymphomes T cutanés, la majorité des lymphocytes de l'infiltrat a un phénotype de lymphocytes T matures CD3<sup>+</sup>. Contrairement aux lymphomes T cutanés qui ont un phénotype CD4<sup>+</sup> prédominant, les pseudolymphomes cutanés T sont constitués d'un mélange de lymphocytes CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, et il n'y a pas de perte d'expression d'antigènes pan-T (CD2, CD3, CD5, CD7). Dans le pseudolymphome actinique et le pseudolymphome lié à une infection par le VIH, le phénotype est majoritairement CD8<sup>+</sup>.

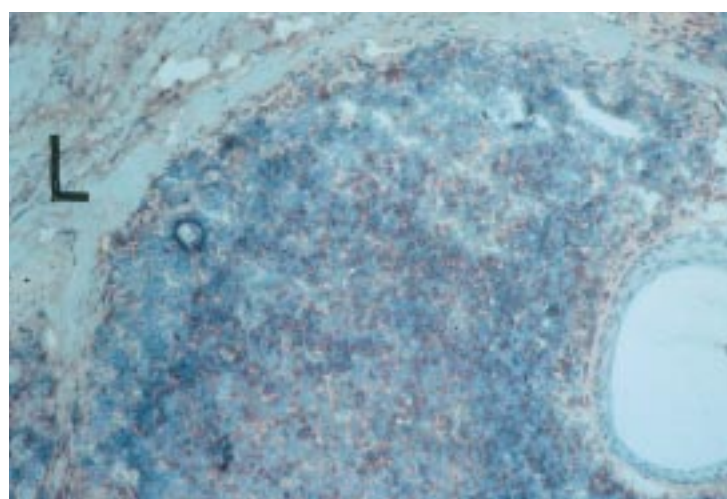
Dans les pseudolymphomes B cutanés, les immunomarquages montrent une majorité de lymphocytes exprimant les antigènes associés aux lymphocytes B (CD20), associée à une quantité variable de lymphocytes T. L'élément le plus important pour le diagnostic est le caractère polytypique des lymphocytes B, qui sont constitués d'un mélange de lymphocytes exprimant la chaîne légère kappa (fig 9) et de lymphocytes exprimant la chaîne légère lambda (fig 10). Cet aspect s'oppose au caractère monotypique des lymphocytes de lymphome B cutané, c'est-à-dire qu'ils expriment tous le même type de chaîne légère. Les immunomarquages représentent donc un élément important de diagnostic différentiel entre lymphomes et pseudolymphomes B cutanés. Le diagnostic différentiel peut néanmoins être difficile avec certains lymphomes B où la population tumorale est minoritaire et où l'infiltrat T réactionnel est quantitativement important.

### ÉTUDES GÉNOTYPIQUES

Dans les pseudolymphomes, la recherche d'un clone T ou B en biologie moléculaire est le plus souvent négative. Cette négativité



**9** Aspect immunohistochimique d'un pseudolymphome B montrant le caractère polytypique de l'infiltrat ; lymphocytes exprimant la chaîne légère kappa (collection J Wechsler).



**10** Aspect immunohistochimique d'un pseudolymphome B montrant le caractère polytypique de l'infiltrat ; lymphocytes exprimant la chaîne légère lambda (collection J Wechsler).

peut constituer un argument de diagnostic différentiel avec les lymphomes T ou B, dans lesquels un clone est mis en évidence dans la majorité des cas. Cette distinction n'est cependant pas absolue. Dans les infiltrats lymphocytaires à prédominance T, la biologie moléculaire représente la seule possibilité de démontrer le caractère monoclonal de l'infiltrat. Cependant, la mise en évidence d'un clone n'est pas synonyme d'évolution maligne puisqu'un clone T est le plus souvent mis en évidence dans les lésions de papulose lymphomatoïde, qui ont une évolution bénigne. Dans les pseudolymphomes cutanés B, un clone B peut être détecté dans une minorité de cas, avec une évolution prolongée qui reste bénigne [10, 32]. Cependant, certains cas ont évolué vers d'authentiques lymphomes B [20]. De même, il existe des cas de pseudolymphomes T avec présence d'un clone T cutané, qui ont évolué en quelques mois vers un véritable lymphome T [18]. Dans ces cas, il s'agissait

probablement dès le début de lymphomes dont le diagnostic était impossible sur les examens anatomopathologiques et immunohistochimiques.

## Conclusion

Ainsi, dans les pseudolymphomes cutanés, les résultats de la biologie moléculaire peuvent constituer un élément supplémentaire pour le diagnostic, mais les données doivent toujours être interprétées en confrontant les éléments de la clinique, de l'examen anatomopathologique, des immunomarquages et de l'évolution. Les études de réarrangement de gènes ne constituent pas un critère absolu permettant de différencier les pseudolymphomes des lymphomes vrais. La découverte d'un clone T ou B ne doit pas faire modifier le diagnostic, mais inciter à une surveillance prolongée du patient.

## Références

- [1] Addo HA, Ferguson J, Johnson BE, Frain-Bell W. The relationship between exposure to fragrance materials and persistent light reaction in the photosensitivity dermatitis with actinic reticuloid syndrome. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 261-274
- [2] Albrecht S, Hofstadter S, Artsob H, Chaban O, From L. Lymphadenitis benigna cutis resulting from *Borrelia* infection (Borrelia lymphocytoma). *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 621-625
- [3] Bachelez H, Hadida F, Parizot C, Flageul B, Kemula M, Dubertret L et al. Oligoclonal expansion of HIV-specific cytotoxic CD8 T lymphocytes in the skin of HIV-1-infected patients with cutaneous pseudolymphoma. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2506-2516
- [4] Bagot M, Wechsler J, Perrussel M, Robbiola O, Debure C, Dubertret L. Pseudolymphome induit par la ciclosporine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 894-896
- [5] Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Duncan LM. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 88-96
- [6] Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 596-602
- [7] Benchikhi H, Bodemer C, Fraïtag S, Wechsler J, Delfau-Larue MH, Gounod N et al. Successful treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with thalidomide. Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 1005-1007
- [8] Blumental G, Okun MR, Ponitch JA. Pseudolymphomatous reaction to tattoos. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 6 : 485-488
- [9] Boulland ML, Wechsler J, Bagot M, Pulford K, Kanavaros P, Gaulard P. Primary CD30-positive cutaneous T-cell lymphomas and lymphomatoid papulosis frequently express cytotoxic proteins. *Histopathology* 2000 ; 36 : 136-144
- [10] Boulloc A, Delfau-Larue MH, Lenormand B, Meunier F, Wechsler J, Thomine E et al. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous polytypic lymphoid hyperplasias. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 168-172
- [11] Brady SP, Magro CM, Diaz-Cano SJ, Wolfe HJ. Analysis of clonality of atypical cutaneous lymphoid infiltrates associated with drug therapy by PCR/DCGE. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 130-136
- [12] Brodell RT, Santa Cruz DJ. Cutaneous pseudolymphomas. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 719-734
- [13] Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1315-1321
- [14] Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The dominant T-cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T-cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 696-700
- [15] D'Incan M, Souteyrand P, Bignon YJ, Fonck Y, Roger H. Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with classical, pathologic, and immunologic aspects of Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1371-1374
- [16] Delaporte E, Cateau B, Cardon T, Flipo RM, Lecomte-Houcke M, Piette F et al. Pseudolymphome cutané au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde avec le méthotrexate à faible dose. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 521-525
- [17] Frain-Bell W, Johnson BE. Contact allergic sensitivity to plants and the photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 503-512
- [18] Griesser H, Feller AC, Sterry W. T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous T-cell-rich pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 292-295
- [19] Guillaume J, Moulin G, Dieng MT, Poli F, Morel P, Souteyrand P et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1032-1035

- [20] Hammer E, Sanguenza O, Suwanjindar P, White CR Jr, Brazier RM. Immunophenotypic and genotypic analysis in cutaneous lymphoid hyperplasias. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 426-433
- [21] Iwatsuki K, Yamada M, Takigawa M, Inoue K, Matsumoto K. Benign lymphoplasia of the earlobes induced by gold earrings: immunohistologic study on the cellular infiltrates. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 83-88
- [22] Janier M, Katlama C, Flageul B, Valensi F, Moulonguet I, Sigaux F et al. The pseudo-Sézary syndrome with CD8 phenotype in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 738-740
- [23] Kaddu S, Cerroni L, Pilatti A, Soyer HP, Kerl H. Acral pseudolymphomatous angiokeratoma. A variant of the cutaneous pseudolymphomas. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 130-133
- [24] Lanzafame S, Micali G. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) secondary to vaccination. *Pathologica* 1993 ; 85 : 555-561
- [25] Luelmo Aguilar J, Mieras Barcelo C, Martin-Urda MT, Castells Rodellas A, Lecha Carralero M, Marti Laborda R. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma induced by neuroleptics. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 121-123
- [26] Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign, histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 23-30
- [27] Magro CM, Crowson AN. Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 419-428
- [28] Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 877-905
- [29] Ramsay B, Dahl MC, Malcolm AJ, Wilson-Jones E. Acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1524-1525
- [30] Rijlaarsdam JU, Bruynzeel DP, Vos W, Meijer CJ, Willemze R. Immunohistochemical studies of lymphadenosis benigna cutis occurring in a tattoo. *Am J Dermatopathol* 1988 ; 10 : 518-523
- [31] Rijlaarsdam JU, Willemze R. Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis. *Semin Dermatol* 1994 ; 13 : 187-196
- [32] Rijlaarsdam U, Bakels V, Van Oostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ et al. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 749-754
- [33] Roo E, Villegas C, Lopez-Bran E, Jimenez E, Valle P, Sanchez-Yus E. Postzoster cutaneous pseudolymphoma. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 661-663
- [34] Sanchez JL, Mendez JA, Palacio R. Cutaneous pseudolymphoma at the site of resolving herpes zoster. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 377
- [35] Sigal M, Pulik M. Pseudolymphomes médicamenteux à expression cutanée prédominante. *Ann Dermatol Vénérol* 1993 ; 120 : 175-180
- [36] Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Jurca T. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection* 1996 ; 24 : 80-84
- [37] Torne R, Roura M, Umberto P. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma. Report of a case studied by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 1989 ; 11 : 544-548
- [38] Wall LM. Lymphomatoid contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride. *Contact Dermatitis* 1982 ; 8 : 51-54
- [39] Wolff HH, Wendt V, Winzer M. Cutaneous pseudolymphoma at the site of prior herpes zoster eruption. *Arch Dermatol Res* 1987 ; 279 : 52-54
- [40] Zhang P, Chiriboga L, Jacobson M, Marsh E, Hennessey P, Schinella R et al. Mycosis fungoides-like T-cell cutaneous lymphoid infiltrates in patients with HIV infection. *Am J Dermatopathol* 1995 ; 17 : 29-35



# Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC)

M. Bagot, F. Grange

*Les lymphomes cutanés sont des lymphomes débutant et prédominant au niveau de la peau. Ils représentent, par ordre de fréquence, le deuxième site de lymphomes extranodaux, après les lymphomes digestifs. Ils constituent un groupe hétérogène d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très variés. La classification de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) des lymphomes cutanés était jusqu'à présent la plus utilisée en Europe. Une classification de consensus commune Organisation mondiale de la santé (OMS)-EORTC pour les lymphomes cutanés a été récemment publiée. Les lymphomes T représentent 75 à 80 % des lymphomes cutanés. Le mycosis fongoïde et ses variantes, et les lymphoproliférations CD30<sup>+</sup>, sont les plus fréquents et ont une évolution indolente, contrastant avec quelques entités très rares de lymphomes T cutanés très agressifs. Le syndrome de Sézary a un pronostic intermédiaire. Les lymphomes B représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés. Ils ont le plus souvent un pronostic favorable, mais l'évolution plus péjorative des lymphomes diffus à grandes cellules de type membre inférieur doit être connue. Dans tous les cas, une confrontation clinico-histologique et un bilan d'extension complet doivent permettre de proposer les options thérapeutiques les plus adaptées, en évitant les traitements inutilement agressifs dans les formes de pronostic favorable.*

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Lymphome T cutané ; Mycosis fongoïde ; Syndrome de Sézary ; Lymphome B cutané

## Plan

■ Introduction	1
■ Lymphomes T cutanés	1
Mycosis fongoïde	2
Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés	2
Syndrome de Sézary	3
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	4
Lymphoproliférations cutanées CD30 <sup>+</sup>	4
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite $\alpha/\delta$ )	5
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	5
Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)	5
■ Prolifération de précurseurs hématologiques : hémato-dermie CD4 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)	6
■ Lymphomes B cutanés	6
Lymphome cutané de la zone marginale	6
Lymphome cutané des centres folliculaires	7
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur	7
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	8
■ Conclusion	8

diagnostic. La peau représente, par ordre de fréquence, le deuxième site de lymphomes extranodaux, après les lymphomes digestifs. Les lymphomes cutanés ont souvent un pronostic très différent des lymphomes systémiques présentant le même aspect histologique et pouvant donner lieu à des lésions secondairement cutanées. Cette constatation est à la base du développement de classifications particulières pour les lymphomes cutanés. La classification EORTC des lymphomes cutanés était jusqu'à présent la plus utilisée en Europe [1]. Il s'agit d'une classification fondée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques et immunohistologiques, et dont la valeur pronostique a été validée par plusieurs études [2]. Néanmoins, certaines entités étaient définies différemment dans la classification EORTC des lymphomes cutanés et dans la classification OMS des tumeurs lymphoïdes. Plusieurs réunions de consensus ont récemment permis de proposer une classification commune OMS-EORTC pour les lymphomes cutanés [3] (Tableau 1). L'intérêt de cette nouvelle classification est de proposer une définition consensuelle des types de lymphomes cutanés qui restaient l'objet de controverses, essentiellement les lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules, de type membre inférieur et les différents sous-types de lymphomes T cutanés rares, à petites cellules et à grandes cellules. Les lymphomes T représentent 75 à 80 % des lymphomes cutanés, et les lymphomes B 20 à 25 %.

## ■ Introduction

Les lymphomes cutanés sont des lymphomes débutant et prédominant dans la peau. Par définition, ces lymphomes ont un bilan d'extension extracutané négatif au moment du

## ■ Lymphomes T cutanés

Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène constitué de différentes entités réalisant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très différents.

**Tableau 1.**

Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) des lymphomes cutanés (d'après Willemze et al., *Blood* 2005).

Lymphomes cutanés T et NK
Mycosis fongoïde
Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés
• Mycosis fongoïde (MF) folliculotrope
• Lymphome pagétoïde
• Chalazodermie granulomateuse
Syndrome de Sézary
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte
Lymphoproliférations cutanées CD30 <sup>+</sup>
• Lymphome anaplasique à grandes cellules
• Papulose lymphomatoïde
Lymphome T sous-cutané ( $\alpha/\beta$ )
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal
Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)
• Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8 <sup>+</sup>
• Lymphomes cutanés $\gamma/\delta$
• Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4 <sup>+</sup>
Lymphomes cutanés B
Lymphome cutané de la zone marginale
Lymphome cutané des centres folliculaires
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres
• Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire
Prolifération de précurseurs hématologiques
Hématodermie CD4 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)



**Figure 1.** Mycosis fongoïde en plaques.

## Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde est le plus fréquent, représentant environ 50 % de tous les lymphomes cutanés. Il peut survenir chez le sujet jeune, voire chez l'enfant, mais affecte typiquement l'adulte dans la seconde moitié de la vie (âge médian : 55-60 ans), avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,6 à 2/1). L'aspect clinique est corrélé au stade T de la classification TNM. Au stade T1, il existe des macules érythémateuses et des plaques non infiltrées (Fig. 1), bien limitées, parfois finement squameuses mais non psoriasiformes, couvrant moins de 10 % de la surface corporelle. À ce stade, il n'y a jamais d'atteinte ganglionnaire et l'intérêt des examens d'imagerie n'est pas prouvé. Au stade T2, les plaques couvrent plus de 10 % de la surface corporelle et peuvent être infiltrées. Des adénopathies sont parfois palpables, mais correspondent plus souvent à une

lymphadénopathie réactionnelle qu'à un envahissement tumoral. Au stade T3, il existe des tumeurs cutanées (associées en règle à des plaques) et l'envahissement ganglionnaire est fréquent. Le stade T4 est défini par une érythrodermie (érythème de tout le corps). Il existe cliniquement un spectre continu entre le mycosis fongoïde érythrodermique avec atteinte cutanée isolée, et le syndrome de Sézary avec atteinte ganglionnaire et sanguine. Néanmoins, le syndrome de Sézary apparaît comme une entité à part, détaillée plus loin. Les stades T3 et T4 peuvent se compliquer d'une atteinte viscérale.

Le diagnostic histologique, souvent difficile aux stades débutants, doit être fait devant un infiltrat constitué de lymphocytes avec atypies nucléaires, réalisant un infiltrat en bande sous-épidermique, avec épidermotropisme. L'apparition de tumeurs coïncide avec une transformation cytologique, définie par la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat, et la perte de l'épidermotropisme. Les cellules tumorales, prédominant initialement dans l'épiderme, ont, dans la majorité des cas, un phénotype de lymphocytes T mémoires CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>. Les lymphocytes non tumoraux, plus souvent CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>, sont plus fréquents dans le derme. La mise en évidence dans les lésions d'un réarrangement clonal des gènes du récepteur T peut aider au diagnostic et à une valeur pronostique [4]. La physiopathologie du mycosis fongoïde reste mal comprise. Plus que d'une prolifération de lymphocytes dans la peau, il s'agit plutôt d'un défaut d'apoptose induisant une accumulation de lymphocytes ayant un tropisme cutané. Il a été montré récemment que même aux stades précoces de la maladie, alors qu'aucune cellule tumorale n'est détectable dans le sang, on peut mettre en évidence une restriction du répertoire des lymphocytes T du sang [5]. De nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées au mycosis fongoïde, mais aucune anomalie récurrente n'a été mise en évidence. Les anomalies sont trouvées en règle aux stades avancés. Il s'agit le plus souvent de délétions du chromosome 10q et de mutations des gènes suppresseurs p15, 16 et p53.

Le pronostic dépend principalement du stade tumoral. Au stade T1 (cas le plus fréquent), le mycosis fongoïde est un lymphome d'excellent pronostic qui n'altère pas l'espérance de vie des malades. À ce stade, les taux de survie spécifiques à 5 et 10 ans sont de 100 % et les taux d'évolution vers un stade plus avancé sont de 5 % à 5 ans et de 10 % à 10 ans. Au stade T2, les taux de survie à 5 et 10 ans sont d'environ 95 et 85 % et le risque d'évolution vers un stade plus avancé est de 20 % à 5 ans et de 30 à 40 % à 10 ans. Aux stades T3 (tumeurs) et T4 (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues.

Aux stades précoces, les lésions sont le plus souvent contrôlées à l'aide de traitements locaux, applications cutanées de chlorméthine ou carmustine, photothérapie par PUVA ou ultraviolets B (UVB), ou électrothérapie. Les stades plus avancés peuvent être traités par interféron  $\alpha$ , méthotrexate à faible posologie ou bexarotène, un nouveau rétinoïde ayant une affinité spécifique pour le récepteur nucléaire de type RXR. Les polychimiothérapies ne doivent pas être utilisées aux stades précoces car elles n'améliorent pas le pronostic. Utilisées en dernier recours dans les formes avancées, elles conduisent rarement à des réponses durables.

## Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés

Il existe des formes cliniques de mycosis fongoïde ayant le même pronostic que le mycosis fongoïde classique, comme le mycosis fongoïde hypopigmenté ou bulleux. La classification OMS-EORTC distingue trois types de lymphomes apparentés au mycosis fongoïde pouvant avoir un pronostic différent de la forme classique.

### Mycosis fongoïde folliculotrope

Le mycosis fongoïde (MF) folliculotrope ou pilotrope (4 % des lymphomes cutanés) est caractérisé par un tropisme particulier de l'infiltrat pour les follicules pileux avec ou sans dégénérescence mucineuse (mucinoïse folliculaire). L'infiltrat est plus



**Figure 2.** Mycosis fongoïde pilotrope.



**Figure 3.** Lymphome pagétoïde.

profond et sa partie en bande sous-épidermique peut manquer. Cliniquement, les lésions prédominent souvent sur la tête et le tronc et l'atteinte pilaire réalise des lésions évocatrices : papules folliculaires (Fig. 2), kystes, comédons, alopecie. Le prurit est important et l'inflammation des lésions fréquente. Certains cas infiltrant électivement les glandes sudorales sont qualifiés de MF syringotropes et peuvent induire une anhidrose. Les interactions cellulaires responsables de ce tropisme particulier des lymphocytes tumoraux sont inconnues. Le pronostic des lymphomes pilotropes est un peu plus défavorable que celui du mycosis fongoïde classique. Les réponses aux traitements locaux sont également moins bonnes en raison de la plus grande profondeur de l'infiltrat. Des travaux sont en cours afin de déterminer si le pronostic des MF pilotropes avec mucinose est différent de celui des MF pilotropes sans mucinose.

### Lymphome pagétoïde

Le lymphome pagétoïde est caractérisé cliniquement par une lésion unique, plus ou moins infiltrée (Fig. 3), et histologiquement par un infiltrat entièrement intraépidermique constitué de cellules de grande taille, réalisant un aspect ressemblant à une maladie de Paget. Le phénotype peut être CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, ou CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>. Le pronostic est excellent, avec une très bonne réponse aux traitements locaux comme la radiothérapie ou les applications de chlorméthine.

### Chalazodermie granulomateuse (granulomatous slack skin)

Il s'agit d'une forme rare de lymphome T cutané, caractérisée par une atteinte prédominante aux régions axillaires et inguinales, avec constitution progressive d'une hyperlaxité de la peau, induite par la destruction des fibres élastiques. L'examen histologique montre un infiltrat granulomateux contenant des



**Figure 4.** Syndrome de Sézary.

lymphocytes T atypiques. La mise en évidence d'un clone T majoritaire peut aider à faire un diagnostic parfois difficile. L'évolution est indolente mais les traitements topiques sont insuffisamment efficaces.

### Syndrome de Sézary [6-12]

Le syndrome de Sézary (3 à 5 % des lymphomes cutanés) est caractérisé par l'apparition rapide d'une érythrodermie (Fig. 4), érythème généralisé intense s'accompagnant de desquamation et d'une infiltration souvent visible sous la forme d'un signe du drapé. Cette érythrodermie sur fond pigmenté est très prurigineuse et s'associe typiquement à des adénopathies diffuses, une alopecie, un ectropion, une kératodermie palmoplantaire et une atteinte unguéale. L'examen anatomopathologique des lésions cutanées montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire ayant tendance à confluer en bande sous-épidermique et à migrer dans l'épiderme, avec souvent des atypies cellulaires. L'infiltrat est souvent peu dense et discontinu. Les cellules de Sézary (lymphocytes sanguins aux noyaux cérébriformes) constituent, lorsque leur nombre est supérieur à 1 000/mm<sup>3</sup>, l'un des éléments du diagnostic de syndrome de Sézary. Elles peuvent également traduire l'envahissement secondaire du sang par un lymphome cutané de type mycosis fongoïde en plaques ou érythrodermique. La présence d'un pourcentage peu important de cellules lymphoïdes au noyau irrégulier dans le sang n'a pas une grande spécificité. En effet, des cellules ressemblant morphologiquement aux cellules de Sézary peuvent être mises en évidence dans le sang au cours de dermatoses inflammatoires (eczémas, toxidermies).

Le pronostic du syndrome de Sézary est plus défavorable que celui du mycosis fongoïde, avec des taux de survie à 5 ans de 25 à 30 %. Les traitements usuels sont l'interféron  $\alpha$ , le chlorambucil (2-4 mg j<sup>-1</sup>) associé aux corticoïdes (10-20 mg j<sup>-1</sup>), le méthotrexate (10-25 mg semaine<sup>-1</sup>) ou le bexarotène. Ces traitements sont souvent associés à des traitements locaux. Les photophéreses seules ou en association avec d'autres traitements induisent des réponses complètes ou partielles. L'apport de cette modalité thérapeutique sur les réponses cliniques et biologiques et sur la survie n'a jusqu'à présent pas été évaluée par des études prospectives randomisées. Des publications récentes chez





**Figure 5.** Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte.

des patients évoluant malgré plusieurs lignes de traitement ont rapporté des réponses avec l'alemtuzumab (anticorps anti-CD52) au prix d'une immunodépression sévère.

### Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte [13, 14]

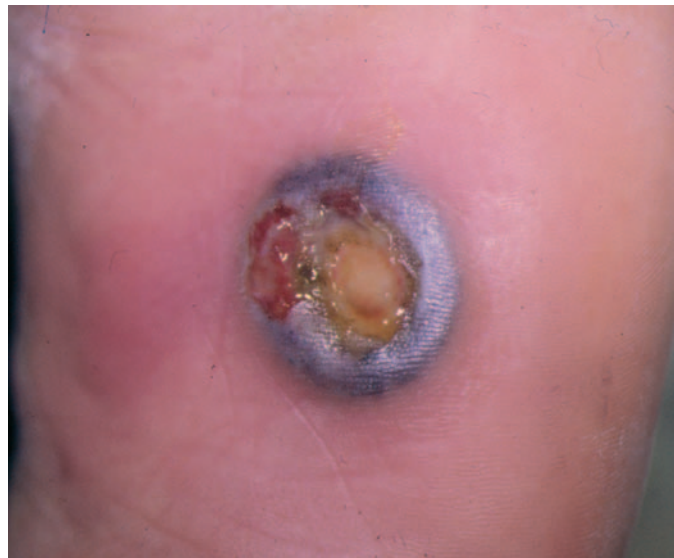
Les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte résultent d'une infection par le virus *human T cell lymphotropic virus-1* (HTLV-1). Ce virus est endémique dans les Caraïbes, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud et la partie sud-ouest du Japon. La maladie se développe chez une minorité de sujets porteurs après une ou plusieurs décennies. Elle se présente le plus souvent sous la forme de lésions disséminées avec adénopathies, atteinte viscérale, hypercalcémie et lésions cutanées secondaires. Il existe néanmoins des formes subaiguës ou chroniques dans lesquelles les lésions cutanées sont isolées. Ces lésions peuvent simuler un mycosis fongoïde en plaques mais ont souvent un aspect arciforme évocateur (Fig. 5). L'examen histologique montre un infiltrat épidermotrope constitué de lymphocytes à noyau polylobé. L'expression de CD25 par les cellules tumorales est caractéristique. On peut mettre en évidence une intégration clonale du génome du virus HTLV-1. Celle-ci différencie la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte d'un mycosis fongoïde classique survenant chez un malade séropositif pour l'HTLV-1.

### Lymphoproliférations cutanées CD30<sup>+</sup>

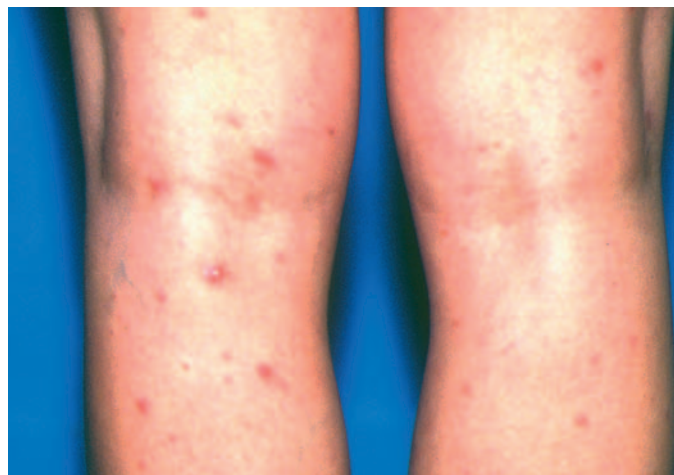
Les lymphoproliférations cutanées CD30<sup>+</sup> constituent un spectre de lymphomes indolents correspondant à 30 % des lymphomes T cutanés, comprenant le lymphome anaplasique à grandes cellules, la papulose lymphomatoïde et des états intermédiaires.

#### Lymphome anaplasique à grandes cellules

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (8 % des lymphomes cutanés) touche l'adulte d'âge moyen 60 ans avec une prédominance masculine. Il se présente sous forme d'une ou plusieurs lésions nodulaires ou tumorales localisées (Fig. 6), plus rarement disséminées. Les lésions peuvent régresser spontanément. Une atteinte extracutanée, le plus souvent ganglionnaire, survient dans 10 % des cas. L'examen histologique montre un infiltrat diffus non épidermotrope constitué de nappes de grandes cellules d'aspect le plus souvent anaplasique, parfois pléiomorphe ou immunoblastique. L'antigène CD30 est exprimé par plus de 75 % des cellules tumorales. Le phénotype est le plus souvent CD4<sup>+</sup> avec expression des marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme, TiA-1). Contrairement aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques, les cellules tumorales expriment l'antigène CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) associé à un tropisme cutané mais elles n'expriment pas l'antigène ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). La translocation



**Figure 6.** Lymphome anaplasique à grandes cellules.

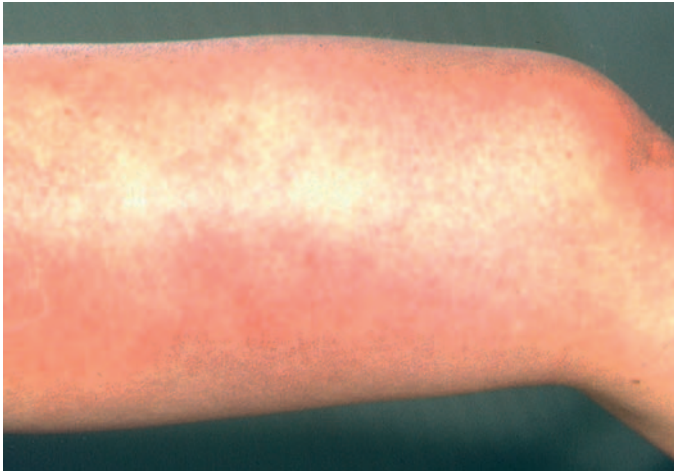


**Figure 7.** Papulose lymphomatoïde.

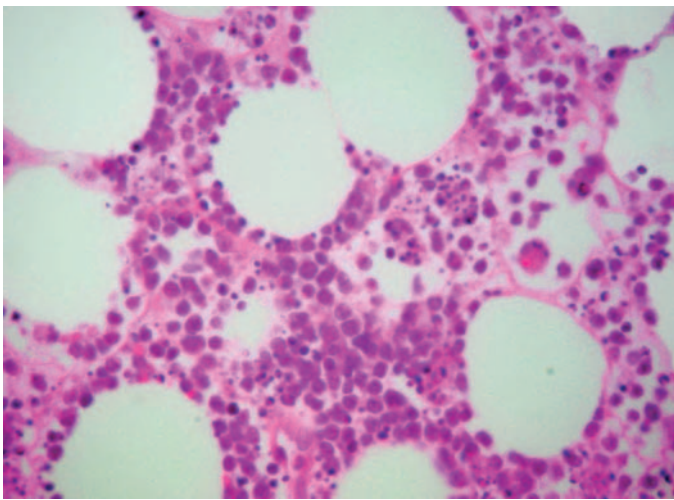
(2;5) (p23;q35) n'est que rarement mise en évidence dans les lymphomes anaplasiques cutanés. Ces lymphomes ont un pronostic très différent de leurs équivalents systémiques. Les taux de survie à 5 ans sont de 90 à 95 %. Ils doivent également être distingués, par l'histoire et l'aspect clinique, de mycosis fongoïdes transformés en lymphomes à grandes cellules exprimant l'antigène CD30, dont le pronostic est défavorable. Les lésions isolées non régressives sont traitées par radiothérapie. Les lésions multifocales peuvent être traitées par méthotrexate. Les récurrences cutanées sont fréquentes (40 %) mais restent souvent accessibles aux traitements classiques.

#### Papulose lymphomatoïde

La papulose lymphomatoïde peut survenir chez l'adulte ou chez l'enfant, et représente 12 % des lymphomes cutanés. Elle est caractérisée par des papules ou des nodules d'évolution parfois nécrotique (Fig. 7), le plus souvent disséminés, régressant spontanément en quelques semaines. Les poussées peuvent se succéder pendant quelques mois ou plusieurs années. L'examen histologique montre le plus souvent un infiltrat très polymorphe, constitué de petits lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de quelques cellules de grande taille exprimant l'antigène CD30 (papulose lymphomatoïde de type A). Plus rarement, l'aspect histologique évoque un mycosis fongoïde (papulose lymphomatoïde de type B) ou un lymphome anaplasique à grandes cellules (papulose lymphomatoïde de type C). Des études en microdissection ont suggéré que les petits lymphocytes CD3<sup>+</sup> constituent la composante clonale de l'infiltrat, les cellules CD30 étant polyclonales. Dans 10 à



**Figure 8.** Lymphome T sous-cutané à type de panniculite. Aspect clinique.

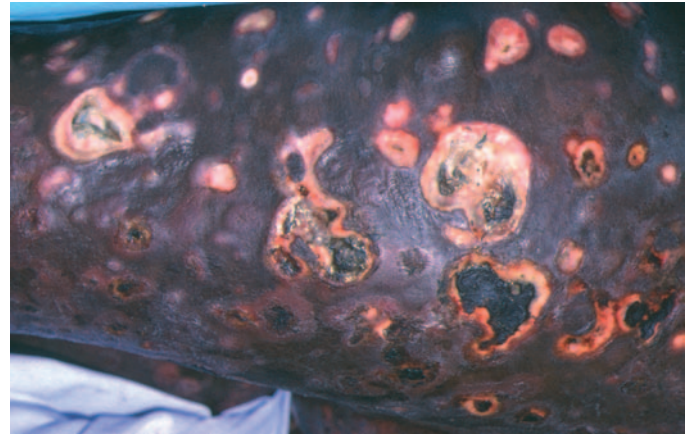


**Figure 9.** Lymphome T sous-cutané à type de panniculite. Aspect anatomopathologique.

15 % des cas, la papulose lymphomatoïde peut être précédée ou suivie d'un mycosis fongoïde, d'un lymphome à grandes cellules cutané ou ganglionnaire ou d'une maladie de Hodgkin. Dans ces cas, on met souvent en évidence un clone T identique dans les différents types de lésions cutanées ou ganglionnaires. Le pronostic de la papulose lymphomatoïde est excellent, avec un taux de survie à 5 ans de 100 %. L'abstention-surveillance est l'attitude recommandée dans la mesure où les traitements ne sont que suspensifs. Les lésions multiples et invalidantes peuvent être traitées par caryolysine locale, PUVAthérapie, méthotrexate ou interféron.

### Lymphome T sous-cutané à type de panniculite $\alpha/\beta$

Ce lymphome touche préférentiellement l'hypoderme. Il réalise une infiltration profonde, appelée panniculite ou hypodermite (Fig. 8), souvent située sur les membres inférieurs. L'évolution est subaiguë et se complique rarement d'un syndrome d'hémophagocytose. L'examen histologique met en évidence un infiltrat constitué de lymphocytes de tailles le plus souvent petite et moyenne, avec parfois des lymphocytes de grande taille, situé uniquement dans l'hypoderme, sans atteinte de l'épiderme et du derme. Les cellules tumorales entourent les lobules graisseux. Des aspects de nécrose et de cytophagocytose sont parfois associés mais peuvent être très discrets (Fig. 9). Au stade initial, la distinction avec une panniculite inflammatoire peut être difficile. Les cellules tumorales expriment les marqueurs de cytotoxicité et ont un phénotype  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^-$ ,  $\alpha/\beta^+$ ,  $CD56^-$ . L'évolution est indolente, contrastant avec



**Figure 10.** Lymphome cutané agressif épidermotrope  $CD8^+$ .

celle des lymphomes T sous-cutanés  $\gamma/\delta$ . Les corticoïdes seuls ou associés au méthotrexate donnent des réponses satisfaisantes.

### Lymphome T/NK extranodal, de type nasal

Ce lymphome, en règle associé au virus Epstein-Barr, est plus fréquent en Asie, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. La peau est le deuxième site par ordre de fréquence après la cavité nasale et le nasopharynx. Les lésions sont des plaques et des tumeurs, souvent ulcérées. Il existe fréquemment une altération de l'état général et parfois des signes d'hémophagocytose. L'examen histologique montre un infiltrat dense, constitué de lymphocytes de taille variable, associés à des histiocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. Cet infiltrat est à la fois dermohypodermique et épidermotrope, il présente fréquemment des aspects de nécrose avec angiocentricité et angiodestruction. Les cellules tumorales expriment typiquement  $CD2$ ,  $CD56$  et les protéines cytotoxiques. Il existe du  $CD3e$  en intracytoplasmique mais il n'y a pas d'expression membranaire de  $CD3$ . L'expression de la protéine LMP-1 est inconstante, mais le virus EBV peut être détecté par hybridation in situ dans les cas difficiles. Ce lymphome est très agressif. L'évolution est le plus souvent défavorable malgré les polychimiothérapies. Une variante de ce type de lymphome a été rapportée chez l'enfant en Amérique du Sud et en Asie. Il s'agit d'une éruption papulo-vésiculeuse parfois nécrotique touchant les régions photoexposées, ressemblant à un hydroa vacciniforme, de pronostic défavorable [15].

### Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)

#### Lymphome cutané agressif épidermotrope $CD8^+$

Ce type de lymphome est caractérisé par des lésions cutanées disséminées, très évolutives, à type de plaques et de tumeurs rapidement ulcérées (Fig. 10). Sur le plan histologique, l'infiltrat est très épidermotrope et il existe une nécrose importante de l'épiderme et des annexes [16]. Les lymphomes, autrefois définis sous le terme de lymphome de Ketrón-Goodman comme une forme disséminée et agressive de réticulose pagétoïde, pourraient en réalité correspondre à cette entité. Les cellules tumorales ont une taille variable et un phénotype  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^-$ , avec expression des marqueurs de cytotoxicité. Il n'y a pas d'association au virus Epstein-Barr. Le pronostic est rapidement défavorable malgré les polychimiothérapies.

#### Lymphomes cutanés $\gamma/\delta$

Les lymphomes cutanés  $\gamma/\delta$  peuvent réaliser un tableau de lymphome sous-cutané, à type de panniculite, mais aussi des plaques infiltrées, des tumeurs et des ulcérations, avec parfois atteinte muqueuse. L'association à un syndrome d'hémophagocytose est fréquente. L'examen histologique montre un infiltrat constitué de lymphocytes de taille moyenne à grande, entourant les lobules graisseux et associé à des images de nécrose





**Figure 11.** Lymphome T pléiomorphe CD4<sup>+</sup> à cellules petites et moyennes.

comme dans le lymphome sous-cutané  $\alpha/\beta$ . En revanche, l'infiltrat n'est pas limité à l'hypoderme, mais peut atteindre le derme et l'épiderme et s'associe à des aspects d'envahissement vasculaire. Les cellules tumorales ont un phénotype CD3<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>,  $\beta$ F1<sup>+</sup>, TCR $\delta$ <sup>+</sup>. L'antigène CD8 est le plus souvent absent mais les marqueurs de cytotoxicité sont fortement exprimés. Il n'y a pas d'association au virus Epstein-Barr. L'évolution est agressive et le pronostic rapidement défavorable malgré les polychimiothérapies [17].

### Lymphome T pléiomorphe CD4<sup>+</sup> à cellules petites et moyennes

Les lymphomes pléiomorphes à cellules petites et moyennes réalisent des nodules ou des tumeurs localisés ou disséminés survenant d'emblée, sans lésion cutanée préalable de type macule érythémateuse ou plaques infiltrées (Fig. 11). Cette notion est importante car c'est sur cette différence de présentation clinique que ce type de lymphome a été différencié du mycosis fongoïde [18]. L'examen histologique montre un infiltrat dense du derme et de l'hypoderme, parfois épidermotrope, constitué d'une majorité de lymphocytes de taille petite ou moyenne, parfois associés à quelques lymphocytes de grande taille (< 30 %). Le phénotype est par définition CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD30<sup>-</sup>. Il n'y a pas d'expression des marqueurs de cytotoxicité. En réalité, le nombre d'observations publiées est très faible car, jusqu'à récemment, la distinction avec le mycosis fongoïde n'était pas faite. Il est possible que certains cas aient un phénotype CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> et un pronostic identique, mais cette éventualité ne pourra être retenue que par l'analyse d'un plus grand nombre de cas. Le diagnostic différentiel avec un pseudolymphome peut être difficile. La mise en évidence d'un clone T majoritaire est un élément important en faveur du diagnostic. L'évolution est indolente mais le pronostic est moins favorable que celui du mycosis fongoïde et l'extension extracutanée plus fréquente. Le taux de survie à 5 ans reste imprécis mais semble se situer entre 60 et 80 %. Les traitements locaux du mycosis fongoïde sont inefficaces en raison de la profondeur de l'infiltrat. Les formes localisées peuvent être traitées par radiothérapie et les formes disséminées par interféron ou méthotrexate.

### Lymphomes T cutanés périphériques, autres

Les lymphomes T cutanés périphériques à grandes cellules CD30<sup>+</sup> sont rares. Ils sont définis comme des lymphomes cutanés sans lésion extracutanée lors du diagnostic, constitués de cellules T de taille moyenne et grande n'exprimant pas majoritairement l'antigène CD30. Ces lymphomes surviennent chez l'adulte et se présentent habituellement sous la forme de tumeurs cutanées à croissance rapide, le plus souvent multiples,

sans tendance à la régression. L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire ou diffus de cellules pléiomorphes ou immunoblastiques comportant plus de 30 % de grandes cellules. Le phénotype est le plus souvent de type T CD4<sup>+</sup> aberrant avec perte variable d'antigènes pan T. L'expression de CD30 est négative ou restreinte à de rares cellules. Le pronostic est très sombre, marqué par une dissémination extracutanée souvent rapide. Le traitement repose sur les polychimiothérapies. Les taux de survie rapportés sont le plus souvent inférieurs à 20 % à 5 ans.

## ■ Prolifération de précurseurs hématologiques : hémato-dermie CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)

L'hémato-dermie CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> se présente habituellement par une atteinte cutanée, sous forme de nodules et de tumeurs de couleur rouge violacé, le plus souvent disséminés. L'atteinte cutanée peut être isolée au début mais une atteinte extracutanée, le plus souvent médullaire, sanguine et ganglionnaire, apparaît dans tous les cas après quelques mois [19]. L'examen histologique montre un infiltrat monomorphe non épidermotrope constitué de cellules de taille moyenne, avec de nombreuses mitoses. Devant un aspect cytologique d'interprétation souvent difficile, la négativité des marqueurs lymphocytaires et myélomonocytaires oriente le diagnostic. Le phénotype CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup> est caractéristique. Les marqueurs de cytotoxicité sont absents et l'étude en biologie moléculaire ne met pas en évidence de réarrangement des gènes du récepteur T. Cette entité a initialement été rapportée sous le terme de lymphome NK ou de lymphome blastique NK. On considère actuellement que cette hémato-dermie dérive de précurseurs des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Les cellules tumorales expriment CD123, TCL1 [19] et CD101 [20]. L'évolution est très rapide. Les chimiothérapies utilisées pour les leucémies aiguës conduisent à de fréquentes rémissions, mais les récives sont habituellement précoces et peu chimiosensibles.

## ■ Lymphomes B cutanés

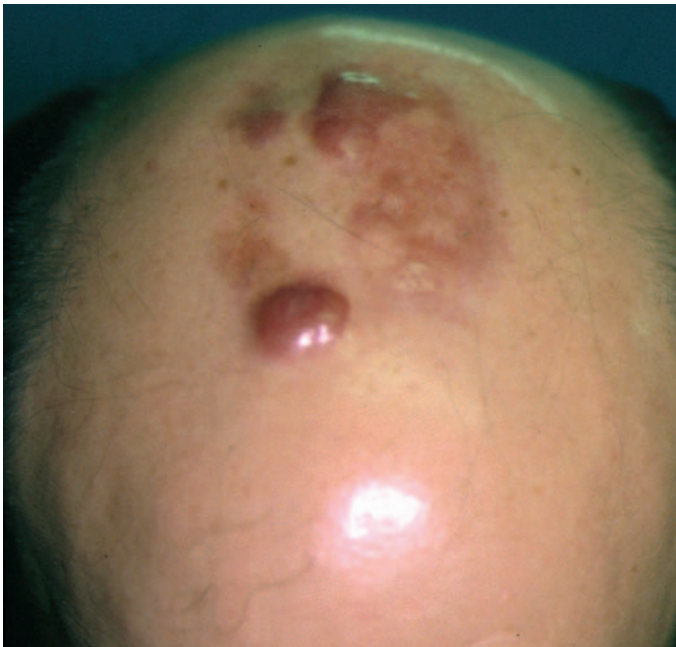
### Lymphome cutané de la zone marginale

Le lymphome cutané de la zone marginale (7 % des lymphomes cutanés) est un lymphome indolent rapporté antérieurement sous le nom d'immunocytome. Il appartient au groupe des lymphomes du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), lymphomes B extranodaux de la zone marginale atteignant les épithéliums. Il se présente sous forme de lésions papuleuses ou nodulaires, le plus souvent multifocales, situées sur le tronc ou les membres (Fig. 12). Les lésions peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique [21]. Une minorité de cas ont été associés en Europe à une infection à *Borrelia burgdorferi*. L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire ou diffus, non épidermotrope. Cet infiltrat est très polymorphe et comprend des petits lymphocytes, des centrocytes, des cellules lymphoplasmocytaires, des plasmocytes. Il existe souvent des follicules réactionnels. Les plasmocytes monotypiques sont plus fréquemment trouvés en périphérie des infiltrats et dans la partie superficielle du derme. Les exceptionnels cas de plasmocytomes cutanés sans atteinte extracutanée sont rattachés à ce type de lymphome. Les lésions peuvent être cliniquement et histologiquement difficiles à différencier d'un pseudolymphome. Les cellules B de la zone marginale ont un phénotype CD20<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, bcl-2<sup>+</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, bcl-6<sup>-</sup>, alors





**Figure 12.** Lymphome cutané de la zone marginale.



**Figure 13.** Lymphome cutané des centres folliculaires.

que les follicules réactionnels sont CD10<sup>+</sup>, bcl-6<sup>+</sup>, bcl-2<sup>-</sup>. Certains cas présentent la translocation (14;18) (q32;q21) [22], alors que les translocations (11;18) (q21;q21) et (1;14) (p22;q32), mises en évidence dans les lymphomes du MALT gastriques, n'ont pas été retrouvées dans les formes cutanées. Le pronostic est excellent, avec un taux de survie à 5 ans proche de 100 %. Les formes localisées peuvent être traitées par exérèse ou radiothérapie, les formes disséminées par chlorambucil. Une antibiothérapie est prescrite en cas de suspicion de borréliose.

### Lymphome cutané des centres folliculaires

Le lymphome des centres folliculaires (11 % des lymphomes cutanés) est également un lymphome indolent, situé le plus souvent sur la tête et le tronc. Les lésions sont le plus souvent localisées et se présentent sous forme de nodules, tumeurs et plaques infiltrées d'aspect souvent arciforme (Fig. 13). L'examen histologique montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain, folliculaire ou diffus, constitué de proportions variables de centrocytes et de centroblastes d'allure parfois



**Figure 14.** Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur.

allongée, associés à des lymphocytes T réactionnels. Les lymphocytes B tumoraux sont CD20<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, bcl-6<sup>+</sup>. CD10 peut être exprimé dans les formes folliculaires. Contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et secondairement cutanés, les lymphomes folliculaires cutanés n'expriment pas bcl-2 et MUM-1/IRF4. La translocation (14;18), présente dans les lymphomes folliculaires systémiques, n'est pas retrouvée. Une inactivation des gènes p15 (INK4b) et p16 (INK4a) a été mise en évidence dans une minorité de cas. Ces lymphomes ont un profil d'expression génique de type lymphome folliculaire [23]. Le pronostic est favorable dans tous les cas quel que soit le pourcentage de grands centrocytes, l'architecture nodulaire ou diffuse, et le caractère localisé ou disséminé des lésions. Le taux de survie à 5 ans est d'environ 95 %. Une étude multivariée a néanmoins montré qu'une forte expression de bcl-2 dans les cas de lymphomes diffus avec une proportion importante de grandes cellules est un facteur de pronostic défavorable [24]. Le meilleur traitement des formes localisées est la radiothérapie. Les formes disséminées peuvent être traitées par rituximab. Une polychimiothérapie n'est indiquée qu'en cas de lésions résistantes, très extensives et/ou avec atteinte extracutanée.

### Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

Ces lymphomes (4 % des lymphomes cutanés) surviennent préférentiellement chez le sujet âgé, avec une prédominance féminine, et sont caractérisés par une prolifération monotone de centroblastes et/ou d'immunoblastes. Ils ont été décrits dans leur forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs. La survenue plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques justifie la terminologie élargie de *lymphomes de type membre inférieur*, retenue dans la classification OMS-EORTC. Ces lymphomes réalisent des tumeurs bourgeonnantes à croissance rapide, parfois ulcérées, localisées ou disséminées (Fig. 14). L'examen histologique montre un infiltrat diffus du derme souvent étendu jusqu'à l'hypoderme, constitué de nappes de grandes cellules aux noyaux arrondis, de type centroblastique et/ou immunoblastique, avec de nombreuses mitoses et peu de petits lymphocytes réactionnels. Les cellules tumorales sont CD20<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup> et expriment fortement bcl-2, habituellement bcl-6 et MUM-1/IRF4, mais pas CD10. Malgré la forte expression de bcl-2, la translocation (14;18) n'est pas mise en évidence. Dans certains cas, l'augmentation d'expression de bcl-2 pourrait être liée à une amplification chromosomique. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 a été trouvée dans une minorité de cas. Ces lymphomes ont un profil d'expression génique de type lymphome activé [23]. Le pronostic est plus défavorable que celui des lymphomes des centres folliculaires à grandes cellules. Dans une étude européenne multicentrique, la survie à 5 ans des lymphomes à grandes cellules des membres inférieurs était de 52 %, contre 94 % pour



**Figure 15.** Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire.

les lymphomes à grandes cellules des centres folliculaires ( $p < 0,001$ ) [25]. En analyse multivariée, le nombre de lésions était en outre un facteur de pronostic défavorable indépendant [25]. Les lymphomes *de type membre inférieur*, situés dans d'autres sièges anatomiques, ont également un pronostic réservé. Ce groupe de lymphomes doit être traité comme des lymphomes agressifs par des polychimiothérapies adaptées à l'âge, éventuellement associées au rituximab.

## Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres

### Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire

Ce lymphome extrêmement rare, touchant les sujets âgés, est en fait le plus souvent secondairement cutané, bien qu'il existe des formes limitées à la peau (environ 26 % des cas). L'atteinte cutanée, même secondaire, peut permettre de faire un diagnostic parfois difficile. Les lésions cutanées, à type de télangiectasies extensives ou de plaques violacées, sont en effet très évocatrices (Fig. 15). L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules tumorales, pouvant causer une occlusion du vaisseau. Ce type de lymphome est le plus souvent disséminé au moment du diagnostic. Les localisations les plus fréquentes sont le système nerveux central et périphérique et la peau. Les atteintes hépatospléniques et médullaires sont moins fréquentes, et l'atteinte ganglionnaire est rare [26]. Le pronostic est défavorable, même si les formes purement cutanées lors du diagnostic sont souvent moins rapidement agressives. Le traitement repose sur les polychimiothérapies.

## Conclusion

Les lymphomes cutanés constituent un groupe hétérogène d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très variés. Les lymphomes T cutanés sont les plus fréquents et ont, dans la majorité des cas, un pronostic favorable, justifiant l'utilisation de traitements topiques bien tolérés et efficaces. Toutefois, le mycosis fongoïde de stade avancé, le syndrome de Sézary et certaines variétés rares de lymphomes T plus récemment définies ont une évolution agressive. La plupart des lymphomes B cutanés ont également un pronostic favorable, mais les lymphomes B à grandes cellules *de type membre inférieur* doivent être reconnus car leur agressivité potentielle justifie des polychimiothérapies adaptées à l'âge. Dans tous les cas, une confrontation clinico-histologique

et un bilan d'extension approprié doivent permettre de proposer les options thérapeutiques les plus adaptées, en évitant les traitements inutilement agressifs dans les formes de pronostic favorable.

## “ Points forts

Les lymphomes cutanés représentent, par ordre de fréquence, le deuxième site de lymphomes extranodaux, après les lymphomes digestifs.

Ils constituent un groupe hétérogène d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très variés.

Le diagnostic repose sur la confrontation de données cliniques, histologiques et immunohistochimiques.

Les lymphomes T représentent 75 à 80 % des lymphomes cutanés et les lymphomes B 20 à 25 % des lymphomes cutanés.

Le mycosis fongoïde et ses variantes, et les lymphoproliférations CD30<sup>+</sup> sont les plus fréquents des lymphomes T et ont une évolution indolente.

Les lymphomes B cutanés ont le plus souvent une évolution indolente, mais les lymphomes diffus à grandes cellules de type membre inférieur ont un pronostic plus défavorable.

Il est important d'éviter les traitements inutilement agressifs dans les formes de pronostic favorable.



## ■ Références

- [1] Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;**90**: 354-71.
- [2] Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999;**93**:3637-42.
- [3] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;**105**:3768-85.
- [4] Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, Petrella T, Wechsler J, Farcet JP, et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998;**92**:3376-80.
- [5] Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, Yamanaka K, Suh KY, Sadat S, et al. Profound loss of T cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;**102**:4059-66.
- [6] Dummer R, Nestle FO, Niederer E, Ludwig E, Laine E, Grundmann H, et al. Genotypic, phenotypic and functional analysis of CD4+CD7+ and CD4+CD7- T lymphocyte subsets in Sézary syndrome. *Arch Dermatol Res* 1999;**291**:307-11.
- [7] Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, Lisa F, De Matteis A, Savoia P, et al. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells. *Br J Dermatol* 2001;**144**:125-35.
- [8] Sokolowska-Wojdylo M, Wenzel J, Gaffal E, Lenz J, Speuser P, Erdmann S, et al. Circulating clonal CLA+ and CD4+ T cells in Sézary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *Br J Dermatol* 2005;**152**:258-64.
- [9] Bagot M, Moretta A, Sivori S, Biassoni R, Cantoni C, Bottino C, et al. CD4+ cutaneous T cell lymphoma cells express the p140/Killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood* 2001;**97**:1388-91.

- [10] Pende D, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Falco M, di Donato C, et al. The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer. *J Exp Med* 1996;**184**:505-18.
- [11] Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnostic and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:820-3.
- [12] Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Martin-Garcia N, Bousmell L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sezary syndrome lymphocytes. *J Pathol* 2003;**199**:77-83.
- [13] Nikolova M, Tawab A, Marie-Cardine A, Bagot M, Bousmell L, Bensussan A. Increased expression of a novel early activation surface membrane receptor in cutaneous T cell lymphoma cells. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:731-8.
- [14] Nikolova M, Bagot M, Bousmell L, Bensussan A. Identification of cell surface molecules characterizing human cutaneous T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2002;**43**:741-6.
- [15] Mao X, Orchard G, Lillington DM, Child FJ, Vonderheid EC, Nowell PC, et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004;**151**:546-56.
- [16] Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinico-pathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;**155**:483-92.
- [17] Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;**101**:3407-12.
- [18] Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Esteve E, Farcet JP, de Muret A, et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. *Arch Dermatol* 1995;**131**:1009-15.
- [19] Petrella T, Bagot M, Willemze R, Beylot-Barry M, Vergier B, Delaunay M, et al. Blastic NK cell lymphomas (agranular CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> Hematodermic Neoplasms). A review. *Am J Clin Pathol* 2005;**123**:662-75.
- [20] Meyer N, Petrella T, Poszepczynska-Guigne E, Bousmell L, Wechsler J, Bensussan A, et al. CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> blastic tumor cells express CD101 molecules. *J Invest Dermatol* 2005;**124**:668-9.
- [21] Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, et al. Sjogren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993;**36**:133-4.
- [22] Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;**101**:2335-9.
- [23] Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, Jansen PM, Hallermann C, Willemze R, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;**105**:3671-8.
- [24] Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood* 2004;**103**:3662-8.
- [25] Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001;**19**:3602-10.
- [26] Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004;**127**:173-83.

M. Bagot (martine.bagot@hmn.aphp.fr).

Service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, INSERM, U 659, Université Paris 12, faculté de médecine, Créteil, F-94010 France.

F. Grange.

Service de dermatologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bagot M., Grange F. Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-685-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Lymphomes T cutanés

M. Bagot

*Les lymphomes T sont les plus fréquents des lymphomes cutanés et le mycosis fongoïde le plus fréquent des lymphomes T cutanés. Il a une évolution indolente en plusieurs stades successifs. Les aspects cliniques et anatomopathologiques sont très polymorphes. Le diagnostic peut être difficile au début de la maladie. Il peut être facilité par les techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire. Les lymphomes apparentés au mycosis fongoïde sont le mycosis fongoïde folliculotrope avec ou sans mucinose, le lymphome pagétoïde et la chalazodermie granulomateuse. Le syndrome de Sézary est caractérisé par une érythrodermie prurigineuse, des adénopathies, des lymphocytes atypiques dans le sang et une évolution plus agressive. Chez les malades ayant un lymphome T au stade précoce, l'objectif est d'obtenir une rémission complète durable et de minimiser les lésions afin que les malades aient la meilleure qualité de vie possible. Il est possible, mais non démontré, que les traitements à ce stade empêchent l'évolution vers un stade plus agressif. Il est important de limiter la toxicité des traitements successifs à court et long terme. Chez les malades au stade avancé, il n'existe pas de traitement curatif reconnu. L'objectif thérapeutique à ce stade est une utilisation optimale des différents moyens thérapeutiques disponibles.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Lymphome T cutané ; Mycosis fongoïde ; Mycosis fongoïde folliculotrope ; Lymphome pagétoïde ; Chalazodermie granulomateuse ; Syndrome de Sézary

## Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	2
■ Étiologie	2
■ Clinique	2
Mycosis fongoïde	2
Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés	3
Syndrome de Sézary	4
■ Diagnostic	5
Anatomopathologie	5
Immunophénotype	5
Biologie moléculaire	5
■ Staging et pronostic	6
■ Physiopathologie	6
■ Traitement	6
Objectifs du traitement	6
Traitements locaux	7
Traitements systémiques	7
Algorithmes de traitement	9

## Tableau 1.

Classification OMS-EORTC (Organisation mondiale de la santé - European Organization of Research and Treatment of Cancer) des lymphomes T cutanés (d'après <sup>[1]</sup>).

Mycosis fongoïde (MF)
Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés :
- MF folliculotrope
- lymphome pagétoïde
- chalazodermie granulomateuse
Syndrome de Sézary
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte
Lymphoproliférations cutanées CD30 <sup>+</sup> :
- lymphome anaplasique à grandes cellules
- papulose lymphomatoïde
Lymphome T sous-cutané ( $\alpha/\beta$ )
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal
Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires) :
- lymphome cutané agressif épidermotrope CD8 <sup>+</sup>
- lymphomes cutanés $\gamma/\delta$
- lymphome pléomorphe à cellules petites et moyennes CD4 <sup>+</sup>

## ■ Introduction

Les lymphomes T cutanés constituent un groupe hétérogène constitué de plusieurs entités réalisant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très différents. Ces différentes entités ont été reconnues dans la Classification Organisation mondiale de la santé – European Organization of

Research and Treatment of Cancer (OMS-EORTC) des lymphomes T cutanés <sup>[1]</sup>, (Tableau 1). Le mycosis fongoïde est le plus fréquent des lymphomes T cutanés, représentant environ 50 % de tous les lymphomes cutanés. Ce chapitre se limite à la description et à la prise en charge du mycosis fongoïde, des lymphomes apparentés au mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary.

## ■ Épidémiologie

L'âge moyen au diagnostic est de 55-60 ans mais certains cas peuvent survenir de manière plus rare chez l'adulte jeune ou même chez l'enfant.

L'incidence annuelle aux États-Unis est de 6,4 cas par million d'habitants. Cette incidence est en augmentation de 2,9 par million et par décennie. Elle est plus élevée chez les sujets noirs (9 par million) que chez les sujets blancs (6,1 par million) et plus importante chez les hommes (8,7 par million) que chez les femmes (4,6 par million) [2].

## ■ Étiologie

L'étiologie des lymphomes T cutané est inconnue. La conception actuelle est qu'une activation lymphocytaire chronique liée à des facteurs exogènes pourrait constituer la première partie d'un mécanisme multifactoriel et créer les conditions favorables à des mutations successives de gènes pour l'émergence d'un clone T plus agressif.

Le rôle des facteurs environnementaux a fait l'objet de nombreuses études. Des données récentes suggèrent que l'exposition professionnelle à des hydrocarbures halogénés aromatiques pourrait être un facteur de risque chez l'homme (odds ratio 4,6) alors que l'exposition à des pesticides, appartenant à la même famille chimique, serait un facteur de risque dans les deux sexes (odds ratio 6,8 chez l'homme et 2,4 chez la femme) [3].

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Le virus HTLV-1 est l'agent causal des leucémies/lymphomes liés au virus HTLV-1 mais le tableau clinicobiologique, épidémiologique et évolutif de ces lymphomes est différent de celui du mycosis fongoïde, et surtout le virus HTLV-1 n'est pas retrouvé chez la majorité des malades ayant un lymphome T cutané. Cependant, des particules rétrovirales ont été trouvées dans des lignées immortalisées de lymphome T cutané et des séquences d'HTLV ont été identifiées par Southern blot et PCR chez certains patients. On ne peut donc pas éliminer que certains rétrovirus pourraient être associés à un sous-type de lymphome T cutané. L'EBV (Epstein-Barr virus) a été retrouvé dans les lésions cutanées et des taux plus élevés d'anticorps anti-EBV et anticytomégalo virus (anti-CMV) ont également été rapportés chez les malades, mais ces réactivations virales pourraient être des phénomènes secondaires. En revanche, le virus HHV-7 n'est pas associé aux lymphomes T cutanés.

## ■ Clinique

### Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde classique évolue en trois phases (macules, plaques, tumeurs) initialement décrites par Bazin en 1876. Il réalise des macules érythémateuses non infiltrées (Fig. 1) ou des plaques infiltrées d'évolution très lentement progressive sur plusieurs années ou dizaines d'années (Fig. 2). La persistance des lésions ou leur caractère récidivant, leur localisation sur les seins



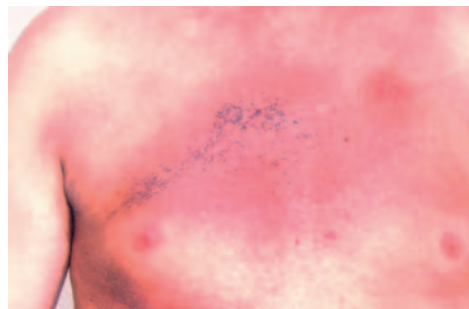
**Figure 1.** Macule érythémateuse non infiltrée.



**Figure 2.** Macules et plaques infiltrées disséminées.



**Figure 3.** Macule poikilodermique du sein avec espaces réservés de peau saine.



**Figure 4.** Plaque poikilodermique, érythémateuse et pigmentée.

(Fig. 3), les fesses et dans les grands plis sont évocateurs du diagnostic. Les plaques infiltrées sont rouge foncé, à bords nets, avec espaces réservés de peau saine. Elles peuvent réaliser des lésions annulaires ou arciformes.

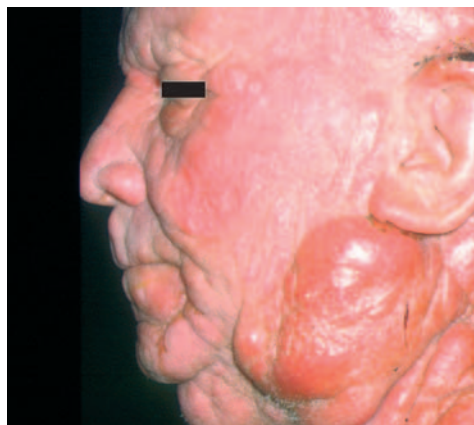
Au stade débutant, les patients peuvent présenter des lésions eczématiformes ou des plaques érythématosquameuses psoriasiformes. Le parapsoriasis en grandes plaques est considéré par la majorité des auteurs comme une forme débutante de mycosis fongoïde. Les lésions peuvent également être atrophiques, poikilodermiques pigmentées et téléangiectasiques (Fig. 4). Le prurit est évocateur mais peut être complètement absent au début.

Il existe des formes cliniques de mycosis fongoïde ayant le même pronostic que le mycosis fongoïde classique, comme le mycosis fongoïde hyper- ou hypopigmenté (Fig. 5), bulleux, verruqueux, pustuleux, papuleux [4].

Chez 15 à 20 % des malades peuvent apparaître des tumeurs, souvent ulcérées ou nécrotiques, avec un aspect de faciès léonin



**Figure 5.** Mycosis fongoïde hypopigmenté.



**Figure 6.** Mycosis fongoïde tumoral.



**Figure 7.** Plaque infiltrée et ulcérée.

sur le visage (Fig. 6, 7), secondairement associées à un envahissement ganglionnaire puis viscéral. L'évolution peut également se faire vers une érythrodermie, avec ou sans cellules atypiques dans le sang. Les malades ayant des tumeurs dès le début de l'évolution, non associées à des macules et à des plaques, tableau autrefois rapporté sous le terme « mycosis fongoïde à tumeurs d'emblée », sont aujourd'hui considérés comme ayant un autre type de lymphome T différent du mycosis fongoïde.

La majorité des malades ayant un stade avancé de mycosis fongoïde décède d'une infection induite par le staphylocoque aureus ou par un bacille Gram négatif.

## Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés

La classification OMS-EORTC [1] distingue trois types de lymphomes apparentés au mycosis fongoïde (MF) pouvant avoir un pronostic différent de la forme classique.

### MF folliculotrope

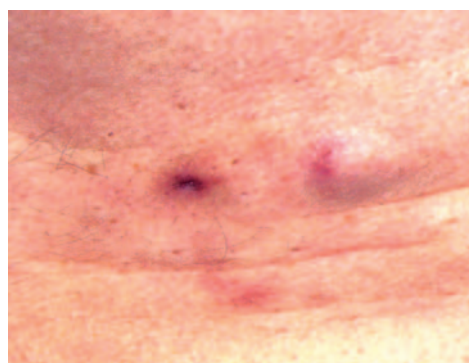
Le MF folliculotrope ou pilotrope (4 % des lymphomes cutanés) est caractérisé par un tropisme particulier de l'infiltrat



**Figure 8.** Mycosis fongoïde pilotrope : prédominance des lésions sur le cuir chevelu.



**Figure 9.** Mycosis fongoïde pilotrope : papules folliculaires.



**Figure 10.** Mycosis fongoïde pilotrope : kystes.

pour les follicules pileux avec ou sans dégénérescence mucineuse (mucinose folliculaire). Cliniquement, les lésions prédominantes sont souvent sur la tête et le tronc (Fig. 8) et l'atteinte pilaire réalise des lésions évocatrices : papules folliculaires (Fig. 9), kystes (Fig. 10), comédons (Fig. 11), alopecie des poils, des sourcils et du cuir chevelu [5-7]. Le prurit est important et l'inflammation des lésions fréquente (Fig. 12).

Le pronostic des lymphomes pilotropes est un peu plus défavorable que celui du mycosis fongoïde classique. Les réponses aux traitements locaux sont également moins bonnes en raison de la plus grande profondeur de l'infiltrat. Des travaux sont en cours afin de déterminer si le pronostic des MF pilotropes avec mucinose est différent de celui des MF pilotropes sans mucinose.

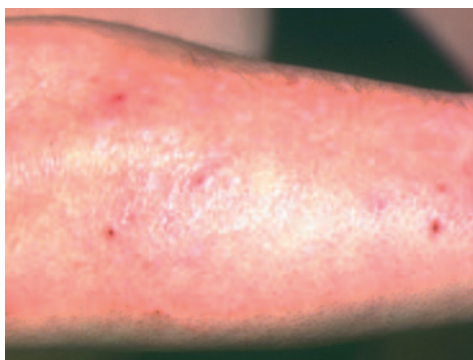
### Lymphome pagétoïde

Le lymphome pagétoïde ou maladie de Woringer-Kolopp est caractérisé cliniquement par une lésion unique, plus ou moins infiltrée, parfois kératosique, à contours arciformes (Fig. 13), située le plus souvent sur les extrémités [8]. Histologiquement, l'infiltrat est entièrement intra-épidermique constitué de cellules de grande taille, réalisant un aspect ressemblant à une maladie





**Figure 11.** Mycosis fongoïde pilotrope : comédons.



**Figure 12.** Mycosis fongoïde pilotrope : plaques prurigineuses inflammatoires et dépilées.



**Figure 13.** Lymphome pagétoïde : plaque à contours arciformes.

de Paget (Fig. 14). Le phénotype peut être CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, ou CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>. Le pronostic est excellent, avec une très bonne réponse aux traitements locaux.

### Chalazodermie granulomateuse ou « Granulomatous slack skin »

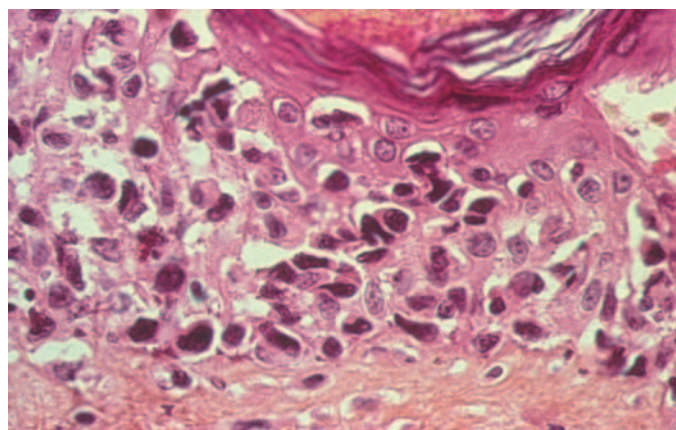
Il s'agit d'une forme rare de lymphome T cutané, caractérisée par une atteinte prédominante aux régions axillaires et inguinales, avec constitution progressive d'une hyperlaxité de la peau, induite par la destruction des fibres élastiques (Fig. 15) [9, 10].

L'examen histologique montre un infiltrat granulomateux contenant des lymphocytes T atypiques (Fig. 16). La mise en évidence d'un clone T majoritaire peut aider à faire un diagnostic parfois difficile.

L'évolution est indolente mais les traitements topiques sont insuffisamment efficaces.

### Syndrome de Sézary

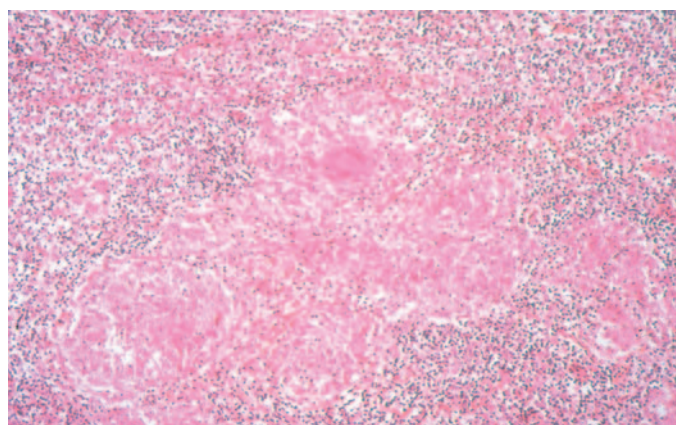
Le syndrome de Sézary (3 à 5 % des lymphomes cutanés) est caractérisé par l'apparition rapide d'une érythrodermie, éry-



**Figure 14.** Histopathologie du lymphome pagétoïde : infiltrat entièrement épidermique constitué de cellules de grande taille.



**Figure 15.** Chalazodermie granulomateuse.



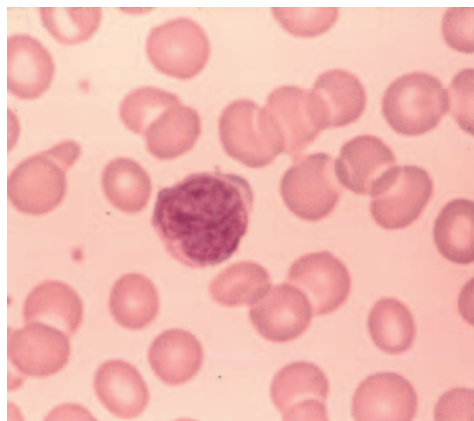
**Figure 16.** Histopathologie de la chalazodermie granulomateuse



thème généralisé intense s'accompagnant de desquamation et d'une infiltration souvent visible sous la forme d'un signe du drapé.

Cette érythrodermie sur fond pigmenté est très prurigineuse et s'associe typiquement à des adénopathies diffuses, une alopecie, un ectropion, une kératodermie palmoplantaire et une atteinte unguéale. Il existe souvent un œdème diffus pouvant être compliqué d'un déséquilibre électrolytique.

L'examen anatomopathologique des lésions cutanées montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire ayant tendance à confluer en bande sous-épidermique et à migrer dans l'épiderme, avec souvent des atypies cellulaires. L'infiltrat est



**Figure 17.** Cellules de Sézary : cytomorphologie.

souvent peu dense et discontinu. Les cellules de Sézary (lymphocytes sanguins à noyau cérébriforme) (Fig. 17) constituent, lorsque leur nombre est supérieur à 1 000/mm<sup>3</sup>, l'un des éléments du diagnostic de syndrome de Sézary.

Elles peuvent également traduire l'envahissement secondaire du sang par un lymphome cutané de type mycosis fongoïde en plaques ou érythrodermique. La présence d'un pourcentage peu important de cellules lymphoïdes au noyau irrégulier dans le sang n'a pas une grande spécificité. En effet, des cellules ressemblant morphologiquement aux cellules de Sézary peuvent être mises en évidence dans le sang au cours de dermatoses inflammatoires (eczémas, toxidermies).

L'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) a recommandé de faire le diagnostic de syndrome de Sézary lorsqu'au moins un des critères suivants est présent [11] :

- cellules de Sézary circulantes > 1 000/mm<sup>3</sup> sur le frottis sanguin ;
- rapport CD4/CD8  $\geq$  10 avec augmentation du nombre des lymphocytes circulants et/ou perte d'expression des marqueurs pan-T ou du CD26 ;
- présence d'un clone T sanguin avec augmentation du nombre de lymphocytes circulants ;
- présence d'un clone T sanguin avec anomalies cytogénétiques.

Le pronostic du Syndrome de Sézary est plus défavorable que celui du mycosis fongoïde, avec des taux de survie à 5 ans de 25 à 30 %.

## ■ Diagnostic

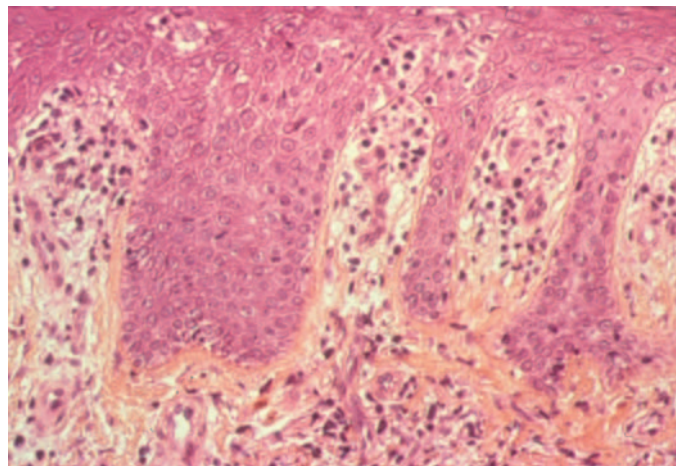
Le diagnostic précoce du mycosis fongoïde peut être difficile aux stades de début et en raison de la variété des formes cliniques et histologiques. Il est parfois indispensable de répéter les biopsies pour parvenir à mettre en évidence un aspect histologique permettant de faire le diagnostic.

### Anatomopathologie

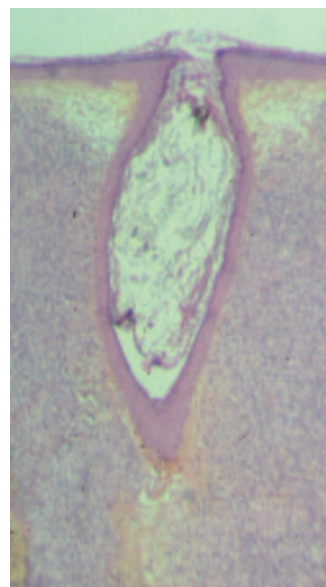
L'image histologique caractéristique de mycosis fongoïde est une prolifération en bande sous-épidermique de lymphocytes atypiques au noyau convoluté et hyperchromatique (Fig. 18). Ces cellules atypiques sont localisées en file indienne le long de la jonction dermoépidermique et ont tendance à migrer vers l'épiderme, initialement de manière isolée (exocytose), puis sous forme de thèques intra-épidermiques appelées thèques de Pautrier.

Devant un infiltrat épidermotrope, l'absence de modifications épidermiques (spongiose, nécrose kératinocytaire) est un argument pour le diagnostic de mycosis fongoïde.

Dans les lymphomes folliculotropes, l'infiltrat est plus profond, péri-annexiel, et sa composante sous-épidermique peut manquer (Fig. 19). Certains cas infiltrant électivement les glandes sudorales sont qualifiés de mycosis fongoïdes syringotropes et peuvent induire une anhidrose. Les interactions cellulaires responsables de ce tropisme particulier des lymphocytes tumoraux sont inconnues.



**Figure 18.** Histopathologie du mycosis fongoïde : infiltrat en bande sous-épidermique avec épidermotropisme.



**Figure 19.** Histopathologie du mycosis fongoïde folliculotrope : l'infiltrat est plus profond, folliculotrope.

L'apparition de tumeurs cutanées coïncide avec une transformation cytologique (mycosis fongoïde transformé) définie par la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat tumoral et une perte de l'épidermotropisme [12, 13].

### Immunophénotype

Les cellules tumorales, prédominant initialement dans l'épiderme, ont dans la majorité des cas un phénotype de lymphocytes T mémoires CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD30<sup>-</sup>. Elles peuvent présenter une perte d'expression d'antigènes pan-T (CD2, CD5, CD7) surtout dans des lésions évoluées. Les lymphocytes non tumoraux, plus souvent CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, sont plus fréquents dans le derme. Il existe également une perte d'expression de l'antigène CD13 par les cellules basales de l'épiderme [14].

CD158k (KIR3DL2) est un nouveau marqueur des cellules de Sézary, qui permet d'identifier les cellules tumorales dans le sang et la peau [15, 16]. Ce nouveau marqueur qui n'est pas encore utilisable en routine permet de différencier dans le sang les clones tumoraux des clones réactionnels [17]. Il est utile pour le staging et le suivi des malades au cours du traitement [18].

### Biologie moléculaire

La mise en évidence dans les lésions d'un réarrangement clonal des gènes du récepteur T par la technique du Southern



blot ou par PCR (*polymerase chain reaction*) peut aider à confirmer le diagnostic d'un lymphome T cutané débutant ou atypique lorsque l'examen histologique est évocateur mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic [19]. La valeur diagnostique de la technique de Southern blot est limitée par sa faible sensibilité puisque les cellules tumorales doivent représenter au moins 5 % de la population cellulaire pour être détectées. La PCR est beaucoup plus sensible. Elle détecte un clone T dominant dans la peau chez la majorité des patients ayant un mycosis fongoïde. Elle peut donc aider au diagnostic et a également une valeur pronostique [20]. Devant une érythrodermie, la mise en évidence d'un clone T dominant identique dans le sang et la peau est un argument important pour le diagnostic de lymphome T érythrodermique. Il faut savoir cependant qu'il existe fréquemment des clones T circulants chez des patients âgés n'ayant pas de lymphome et que la PCR peut permettre l'amplification de clones T en faible quantité dans des infiltrats cutanés inflammatoires.

■ Staging et pronostic

L'aspect clinique est corrélé au stade T de la classification TNM [21] (Tableau 2). Au stade T1, il existe des macules érythémateuses et des plaques non infiltrées couvrant moins de 10 % de la surface corporelle. À ce stade, il n'y a jamais d'atteinte ganglionnaire, et l'intérêt des examens d'imagerie n'est pas prouvé. Au stade T2, les plaques couvrent plus de 10 % de la surface corporelle et peuvent être infiltrées. Des adénopathies sont parfois palpables, mais correspondent plus souvent à une lymphadénopathie réactionnelle qu'à un envahissement tumoral. Au stade T3, il existe des tumeurs cutanées (associées en règle à des plaques) et l'envahissement ganglionnaire est fréquent. Le stade T4 est défini par une érythrodermie. Les stades T3 et T4 peuvent se compliquer d'une atteinte viscérale. Une actualisation et un affinement de ce staging effectués de façon conjointe par l'ISCL et l'EORTC ont été récemment publiés [22] (Tableaux 3, 4).

Le pronostic dépend principalement du stade. Au stade IA, le mycosis fongoïde est un lymphome d'excellent pronostic qui n'altère pas l'espérance de vie des malades. À ce stade, les taux de survie spécifique à 5 et 10 ans sont de 100 % et les taux d'évolution vers un stade plus avancé sont de 5 % à 5 ans et 10 % à 10 ans. Au stade IB, les taux de survie à 5 et 10 ans sont d'environ 95 % et 85 % et le risque d'évolution vers un stade plus avancé est de 20 % à 5 ans et de 30 à 40 % à 10 ans. Aux stades IIB (tumeurs) et III (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues [23]. En analyse multivariée, la présence d'une atteinte extracutanée, le type et l'étendue de l'atteinte cutanée, la réponse au traitement initial et la présence d'une mucinose

**Tableau 2.**  
Classification TNM des lymphomes cutanés T épidermotropes (d'après [20]).

T : peau	T1	Plaques < 10 % de la surface corporelle
	T2	Plaques > 10 % de la surface corporelle
	T3	Tumeur(s)
	T4	Érythrodermie
N : ganglions	N0	Absence d'adénopathie clinique ou histologique
	N1	Adénopathie(s) périphérique(s) avec histologie non spécifique
	N2	Absence d'adénopathie clinique avec envahissement histologique
	N3	Adénopathie(s) clinique(s) avec envahissement histologique
M : organes	M0	Absence d'envahissement viscéral
	M1	Atteinte viscérale prouvée histologiquement
B : sang	B0	< 5 % lymphocytes atypiques dans le sang
	B1	> 5 % lymphocytes atypiques dans le sang
	B2	Cellules de Sézary > 1000/mm <sup>3</sup>

**Tableau 3.**  
Classification TNM des lymphomes cutanés T épidermotropes en stades cliniques (d'après [20]).

Stades	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

(European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphoma)

**Tableau 4.**  
Classification et staging actualisés par l'ISCL/EORTC du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (d'après [21]).

Stades	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

folliculaire sont associés de manière indépendante à une plus grande évolutivité et à une mortalité plus importante [23].

■ Physiopathologie

La physiopathologie du mycosis fongoïde reste mal comprise. Une stimulation antigénique chronique au niveau de la peau pourrait induire la prolifération de lymphocytes associée à défaut d'apoptose induisant une accumulation de lymphocytes ayant un tropisme cutané. Il a été montré récemment que même aux stades précoces de la maladie, alors qu'aucune cellule tumorale n'est détectable dans le sang, on peut mettre en évidence une restriction du répertoire des lymphocytes T du sang [24]. De nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées au mycosis fongoïde, mais aucune anomalie récurrente n'a été mise en évidence. Elles sont trouvées en règle aux stades avancés. Il s'agit le plus souvent de délétions du chromosome 10q et de mutations des gènes suppresseurs p15, p16 et p53 [25].

■ Traitement

Objectifs du traitement

L'une des rares grandes études randomisées effectuées chez des malades ayant un mycosis fongoïde a clairement démontré qu'une stratégie thérapeutique agressive précoce associant polychimiothérapie et électronthérapie ne modifie pas l'évolution à long terme de la maladie et la survie, et induit un nombre important de complications iatrogènes [26].

Chez les malades ayant un lymphome T au stade précoce, l'objectif est d'obtenir une rémission complète durable et de minimiser les lésions afin que les malades aient la meilleure qualité de vie possible. Il est possible mais non démontré que les traitements empêchent l'évolution vers un stade plus agressif. Il est important de limiter la toxicité des traitements successifs à court et long terme.

Chez les malades au stade avancé, il n'existe pas de traitement curatif reconnu. Il est donc impossible d'avoir une



stratégie réellement curative. L'objectif est plutôt une utilisation optimale des différents moyens thérapeutiques disponibles.

## Traitements locaux

### Corticoides

Les corticoides forts ou très forts peuvent induire des rémissions complètes de durée variable chez certains patients au stade IA-IB [27].

### Chimiothérapie locale

#### Chlorméthine

L'hydrochloride de méchloréthamine ou chlorméthine (Caryolysine® ou Mustargen®) est dilué dans 50 à 100 ml d'eau et appliqué sur tout le corps. Un rythme d'application 3 fois par semaine a la même efficacité que des applications quotidiennes et induit moins d'irritation. Il est possible de faire des applications de courte durée (1 heure) [28].

Ce traitement induit des taux de rémissions de 50 à 80 % au stade IA et de 25 à 70 % au stade IB [29]. Le délai de réponse maximale est d'environ 8 mois. Des réactions d'intolérance peuvent survenir dans 25 à 50 % des cas [30]. Il faut différencier les irritations, qui disparaissent avec une dilution du produit dans un plus grand volume, des véritables sensibilisations qui nécessitent l'arrêt des applications. Les réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire sont plus rares et imposent un arrêt immédiat en raison du risque de choc anaphylactique. Les autres effets secondaires sont une sécheresse cutanée, une pigmentation et la survenue possible à long terme de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes. Une forme pommade a été utilisée avec une efficacité identique, et l'avantage d'une plus grande facilité d'emploi, d'une plus grande stabilité et de fréquences de sensibilisation plus faibles.

#### BCNU (carmustine)

Le BCNU peut également être utilisé par voie topique, et constitue une alternative à la chlorméthine chez les patients sensibilisés à ce produit. Les taux de réponses sont comparables : 86 % au stade IA, 47 % au stade IB et 55 % au stade IIA [31]. Les effets secondaires sont la survenue fréquente de télangiectasies et la possibilité d'effets carcinogènes. Surtout, il existe un certain degré de passage transcutané qui justifie la surveillance de la numération formule sanguine en particulier les plaquettes et qui impose la limitation de ce traitement dans le temps.

### Rétinoïdes topiques

Le bexarotène est un rétinolide ayant une affinité élective pour le récepteur RXR. Sous forme orale, il constitue un nouveau traitement des formes avancées de lymphome T cutané. Une forme topique à type de gel à 1 % a été approuvée par la Food and Drug Administration pour les mycosis fongiques résistants aux intolérants aux autres traitements locaux. Cette forme n'a pas été approuvée en Europe en raison d'une efficacité jugée insuffisante.

### Immunomodulateurs topiques

L'imiquimod (Aldara®), qui stimule la production locale d'interféron via les *toll like receptors*, peut donner des réponses chez certains patients au stade IA. Ce traitement n'est pas utilisable chez des malades ayant une surface atteinte plus étendue en raison de ses effets irritants et de son coût.

### Photothérapie

#### PUVA

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la PUVA-thérapie aux stades précoces. Les taux de réponses sont de 80 à

90 % au stade IA et de 50 à 60 % au stade IB [32, 33]. La durée moyenne de rémission est de 13 mois au stade IA et de 11 mois au stade IB. Un traitement d'entretien peut permettre de prolonger la rémission mais augmente la dose cumulative de rayons ultraviolets (UV) et le risque carcinogène important chez ces patients. Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité de la chimiothérapie locale et de la PUVAthérapie dans le mycosis fongoïde. Les rétinoïdes (acitrétine, soriatane®) peuvent être associés à la PUVAthérapie afin d'induire des réponses plus rapides et plus prolongées. Une étude prospective randomisée a montré la supériorité de l'association PUVA-interféron alpha sur l'association PUVA-rétinoïdes [34].

#### UVB

Les UVB à spectre large induisent des taux de réponses de 71 % chez des patients au stade précoce, avec des durées de rémission de 5 mois [35].

La photothérapie à spectre étroit TL01 est également efficace chez les malades au stade de plaques non infiltrées [36]. Elle représente une alternative intéressante à la PUVA chez les malades ayant des nausées secondaires à la prise de psoralènes. Une étude récente comparative droite-gauche a montré des résultats comparables avec la PUVA et les UVB à spectre étroit [37]. Cette modalité thérapeutique devrait néanmoins faire l'objet d'études contrôlées sur de grandes séries de malades.

### Radiothérapie

#### Électronthérapie superficielle totale

L'électronthérapie superficielle totale est l'irradiation totale de tout le revêtement cutané par des électrons ayant une profondeur de pénétration de quelques millimètres. Une dose totale de 30 à 36 Gy est généralement délivrée sur une durée de 8 à 10 semaines. Les résultats à court et long termes sont dépendants de l'opérateur et de la technique utilisée, en particulier le nombre de champs d'irradiation. Les études ont rapporté des taux de réponses de 96 à 100 % aux stades IA-IB et de 40 % au stade IIB [38, 39]. Les rémissions peuvent être prolongées au stade IA mais les taux de rechutes sont élevés à partir du stade IB, nécessitant un traitement d'entretien. Les effets secondaires sont importants : érythèmes, sécheresse cutanée, œdèmes des extrémités, pigmentations, alopecie. Les risques à long terme sont la survenue de télangiectasies et de cancers cutanés.

#### Radiothérapie conventionnelle

La radiothérapie conventionnelle est très efficace sur des lésions tumorales uniques ou localisées. Elle peut être associée à d'autres traitements locaux ou systémiques.

## Traitements systémiques

### Interférons

#### Interféron alpha

L'interféron alpha-2a a un effet antiviral, antiprolifératif et immunomodulateur. Il a été utilisé pour la première fois dans les traitements du mycosis fongoïde par Bunn en 1986 [40]. La posologie est de 3 millions d'unités 3 fois par semaine au début. Elle peut être augmentée à 6 voire 9 millions. Les effets secondaires dose-dépendants sont fièvre, frissons, asthénie, neutropénie, thrombopénie, toxicité hépatique et rénale, dépression. Les taux de réponses sont de 60 à 70 % avec 30 % de réponses complètes [41].

#### Interféron gamma

L'interféron gamma est en cours d'évaluation dans les lymphomes T cutanés. Un protocole a évalué l'effet de l'injection in situ d'un vecteur adénoviral couplé au gène de l'interféron gamma.

### Bexarotène

Le bexarotène (Targretin®) est un nouveau rétinolide ayant une affinité spécifique pour le récepteur nucléaire de type RXR qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans

les lymphomes T cutanés au stade avancé après échec d'au moins un autre traitement systémique. Le traitement à la posologie de 300 mg/m<sup>2</sup>/j induit des taux de réponses de 20 à 67 % [42]. Le maximum de la réponse n'est obtenu qu'après plusieurs mois et la persistance de la réponse nécessite que le traitement soit maintenu. Les effets secondaires sont une élévation des triglycérides et du cholestérol, une hypothyroïdie centrale, une leucopénie et une augmentation des transaminases. La majorité des patients nécessite l'adjonction de traitements hypolipémiants et de thyroxine [43]. Les effets secondaires peuvent imposer une diminution des posologies qui peut entraîner une réduction de l'efficacité. Des études sont en cours afin d'évaluer les bénéfices et les risques de l'association du bexarotène à d'autres traitements : PUVAtérapie, interféron [44, 45].

### Denileukin diftotox (Ontak®)

Le denileukin diftotox est une protéine de fusion associant des séquences de l'IL-2 et des fragments de la toxine diphtérique. Il se lie aux cellules exprimant le récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (CD25), entraînant l'arrêt des synthèses protéiques et la mort cellulaire. Ce produit a été approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement des lymphomes T cutanés réfractaires ou en rechute [46] mais n'est pas disponible en Europe. Les études de phase III ont rapporté des taux de réponses de 30 % incluant 10 % de réponses complètes et 20 % de réponses partielles, pour une durée moyenne de réponse de 6,9 mois. Les effets secondaires sont fréquents et graves, dominés par les infections et les syndromes de fuite capillaire. Ces effets secondaires sont diminués par l'adjonction d'une corticothérapie [47]. Le bexarotène induit une augmentation de l'expression du récepteur pour l'IL-2 sur les cellules tumorales, ce qui pourrait être un argument pour des traitements associant bexarotène et denileukin diftotox.

### Chimiothérapie

- Le méthotrexate est efficace en monothérapie (20 à 30 mg par semaine) dans les mycosis fongicoïdes au stade tumoral d'évolution peu agressive ou dans les syndromes de Sézary [48].
- Le chlorambucil à la posologie de 2 à 4 mg/jour est un traitement intéressant des mycosis fongicoïdes érythrodermiques et des syndromes de Sézary [49]. Il a l'avantage d'être bien toléré chez le patient âgé et est souvent associé à une corticothérapie de faible posologie (10 à 20 mg/j).
- La gemcitabine a des résultats intéressants qui ont été rapportés avec une bonne tolérance [50]. Ces résultats doivent être confirmés sur de plus grandes séries de patients.
- La doxorubicine liposomée (Caelyx®) est une forme nouvelle de doxorubicine avec une toxicité cardiaque moindre. Elle donne des résultats intéressants dans les mycosis fongicoïdes au stade tumoral, avec 80 à 85 % de réponses dont environ 50 % de réponses complètes [51].
- Les analogues des purines (deoxycoformycine, fludarabine) induisent des réponses modestes au prix d'une immunodépression importante.
- Les polychimiothérapies ne sont utilisées qu'en dernier recours car elles induisent des réponses le plus souvent partielles et de courte durée. Le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) reste le plus efficace dans les lymphomes T cutanés.

### Photochimiothérapie extracorporelle ou photophérèses

La photochimiothérapie extracorporelle est l'irradiation ex vivo des lymphocytes des patients par les UV en présence de 8-méthoxypsoralène suivie de leur réinjection. Les effets bénéfiques des photophérèses ont été rapportés pour la première fois en 1987 chez 37 patients ayant un mycosis ou un syndrome de Sézary dont la majorité avait une forme avancée

de la maladie définie par l'existence d'une érythrodermie (29 patients), d'une adénopathie spécifique ou d'une atteinte viscérale [52]. Les malades ont été traités par une cure mensuelle faite de deux traitements consécutifs en 48 heures avec accélération possible du rythme en cas d'aggravation. Trois quarts des patients ont répondu après 22,4 semaines de traitement en moyenne, avec une diminution de leur score cutané de sévérité de 64 %. L'amélioration est plus fréquente chez les patients érythrodermiques (41 % des cas dont la moitié en rémission complète). Les autres paramètres susceptibles d'influer sur la réponse sont la précocité du traitement au cours de l'évolution du lymphome et un nombre élevé de lymphocytes CD8 dans le sang [53]. L'apport des photophérèses sur les réponses cliniques et biologiques et sur la survie n'a jusqu'à présent pas été évalué par des études prospectives randomisées.

### Inhibiteurs de l'histone déacétylase

Les histones déacétylases sont des enzymes déplaçant les groupes acétyles des histones et d'autres protéines. Une activité anormale de ces enzymes peut induire une expression aberrante d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Les inhibiteurs d'histone déacétylase peuvent restaurer la transcription normale de gènes induisant la différenciation et l'apoptose des cellules. Le *suberoylanilide hydroxamic acid* (SAHA/Vorinostat ou Zolinza®) est une petite molécule administrée oralement qui a été récemment approuvée par la Food and Drug Administration pour les lymphomes T cutanés réfractaires en troisième ligne de traitement. Une étude ouverte de phase II a montré un taux de réponse de 24 % chez des malades ayant un lymphome T cutané de stade avancé, avec une durée moyenne de réponse de 15 semaines [54]. Une amélioration significative du prurit a été observée chez 45 % des malades. Les effets secondaires les plus fréquents sont fatigue, nausées, fièvre, hypotension, déshydratation, thrombopénie, anémie, diarrhée, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, sepsis [55]. D'autres inhibiteurs d'histone déacétylase sont en cours d'évaluation.

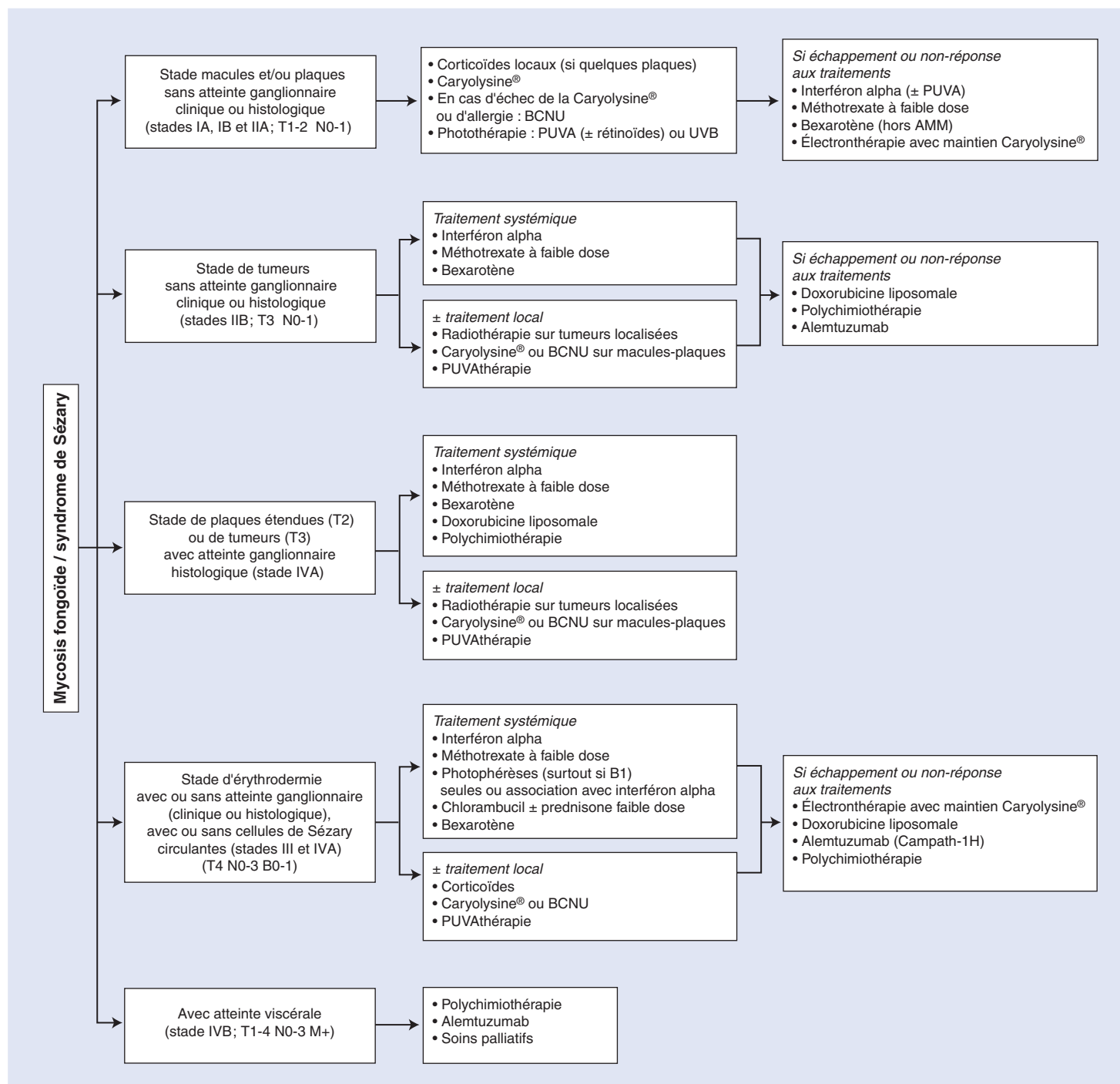
### Anticorps monoclonaux

#### Alemtuzumab (Campath®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé reconnaissant l'antigène CD52, exprimé par les lymphocytes T et B normaux et tumoraux. Une étude de phase II chez 22 malades ayant un mycosis fongicoïde au stade avancé ou un syndrome de Sézary a montré un taux de réponse de 55 % dont 32 % de rémissions complètes et 23 % de rémissions partielles [56]. Les cellules de Sézary circulantes ont disparu chez 6 des 7 malades ayant un syndrome de Sézary. Ces bons résultats parfois durables ont été obtenus au prix d'une immunodépression sévère avec réactivation du cytomégalovirus chez 18 % des malades, herpès généralisé, infections graves à aspergillus ou mycobactéries. Une toxicité cardiaque a été rapportée par certains auteurs, non retrouvée par d'autres.

#### Anti-CD4 (Zanolimumab®)

Le Zanolimumab® est un anticorps monoclonal complètement humain qui reconnaît le récepteur CD4 des lymphocytes T. Il a fait l'objet d'une étude de phase II chez 38 mycosis fongicoïdes avancés et 9 syndromes de Sézary réfractaires à plusieurs traitements. Ces malades ont été traités par 17 perfusions hebdomadaires. Des réponses ont été observées chez 13 mycosis fongicoïdes et 2 syndromes de Sézary avec une durée moyenne de réponse de 81 semaines [57]. Cet anticorps entraîne une déplétion des lymphocytes CD4 de la peau et du sang avec pour effets secondaires des réactions eczématiformes chez 19 % des malades, un prurit sévère, des infections parfois sévères en particulier induites par le cytomégalovirus. La Food and Drug Administration a approuvé cet anticorps par une procédure spéciale accélérée. Une étude de phase III est en cours chez des malades ayant des lymphomes T cutanés au stade avancé afin d'évaluer plus précisément son efficacité.



**Figure 20.** Arbre décisionnel. Traitement des lymphomes T cutanés (établi par le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés [GFELC]).

## Allogreffes de moelle

Dans les lymphomes T cutanés, les autogreffes de moelle n'induisent que des rémissions de courte durée. De petites séries d'allogreffes ont rapporté des résultats intéressants chez des malades jeunes qui nécessitent d'être confirmés par des séries plus importantes. Le préalable indispensable et souvent limitant de ces allogreffes de moelle est l'obtention d'une rémission complète, rarement obtenue jusque-là mais peut être possible plus fréquemment maintenant que l'on dispose de traitements efficaces comme l'alemtuzumab.

## Algorithmes de traitement

L'EORTC a publié une revue très exhaustive des études thérapeutiques effectuées associées à leur niveau de preuve [58]. Le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) a établi des algorithmes de traitement adaptés aux différents stades de la maladie [59] (Fig. 20). Schématiquement, les traite-

ments locaux sont privilégiés aux stades précoces et les traitements systémiques ne sont envisagés qu'après leur échec. Les stades avancés relèvent le plus souvent d'une association de traitements systémiques et de traitements locaux. Différents traitements systémiques sont souvent utilisés successivement après échappement de la maladie aux précédents traitements.

Aux stades avancés, la complexité des nouvelles modalités thérapeutiques impose la prise en charge dans un centre spécialisé. L'objectif doit être d'inclure le plus grand nombre possible de patients dans des études thérapeutiques protocolées afin de faire progresser la prise en charge de ces malades.



## Références

- [1] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; **105**:3768-85.



- [2] Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;**143**: 854-9.
- [3] Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol* 2007;**35**:52-64.
- [4] Nashan D, Faulhaber D, Stander S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007;**156**: 1-0.
- [5] Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, DeMascarel A, Delaunay M, De Muret A, et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1996;**132**:683-7.
- [6] Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;**138**:191-8.
- [7] Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;**138**: 182-9.
- [8] Haghighi B, Smoller B, LeBoit P, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2000;**13**: 502-10.
- [9] LeBoit PE, Zackheim HS, White Jr. CR. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:83-95.
- [10] LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;**12**:375-89.
- [11] Vonderheid E, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:95-106.
- [12] Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 1998;**92**:1150-9.
- [13] Vergier B, De Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Chene G, Carlotti A, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000;**95**:2212-8.
- [14] Celerier P, Fleischmann M, Basset-Seguin N, Thill L, Bureau B, Litoux P, et al. In vitro induction of basal keratinocyte MY7 antigen expression in cutaneous T-cell lymphoma is associated with response to interferon-alfa therapy. *Arch Dermatol* 1993;**129**:1136-40.
- [15] Bagot M, Moretta A, Sivori S, Biassoni R, Cantoni C, Bottino C, et al. CD4<sup>+</sup> cutaneous T cell lymphoma cells express the p140/Killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood* 2001;**97**:1388-91.
- [16] Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Martin-Garcia N, Bousmell L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sezary syndrome lymphocytes. *J Pathol* 2003;**199**: 77-83.
- [17] Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood* 2006;**107**:4030-8.
- [18] Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnostic and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:820-3.
- [19] Bignon YJ, Roger H, Souteyrand P, Fonck Y, D'incan M, Bernard D, et al. Study of T-cell antigen receptor gene rearrangement: a useful tool for early diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 1989;**69**:217-22.
- [20] Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, Petrella T, Wechsler J, Farcet JP, et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998;**92**:3376-80.
- [21] Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;**63**: 725-8.
- [22] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;**110**:1713-22.
- [23] Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;**136**:504-10.
- [24] Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, Yamanaka K, Suh KY, Sadat S, et al. Profound loss of T cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;**102**:4059-66.
- [25] Kim EJ, Lin J, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Rook AH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *Curr Oncol Rep* 2006;**8**: 376-86.
- [26] Kaye FJ, Bunn Jr. PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;**321**: 1784-90.
- [27] Zackheim H, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1998;**134**:949-54.
- [28] Foulc P, Evrard V, Dalac S, Guillot B, Delaunay M, Verret JL, et al. Evaluation of a 1-h exposure time to mechlorethamine in patients undergoing topical treatment. *Br J Dermatol* 2002;**147**:926-30.
- [29] Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long term efficacy, curative potential and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:416-28.
- [30] Esteve E, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Vaillant L, et al. A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1349-53.
- [31] Zackheim H, Epstein E, Crain W. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:802-10.
- [32] Hermann JJ, Roenigk Jr. HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): Long term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:234-42.
- [33] Roenigk Jr. HH, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990;**95**: 198-205.
- [34] Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;**92**: 3578-81.
- [35] Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;**128**:931-3.
- [36] Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;**136**:748-52.
- [37] El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Lehta T, et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;**21**:281-6.
- [38] Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;**17**:1421-34.
- [39] Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:364-70.
- [40] Bunn Jr. PA, Foon KA, Ihde DC, Longo DL, Eddy J, Winkler CF, et al. Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 1984;**101**:484-7.
- [41] Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, Variakojis D, Roenigk Jr. HH, Diab N, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:395-407.
- [42] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;**19**:2456-71.

- [43] Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006;**155**:261-6.
- [44] Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007;**157**:433-40.
- [45] Strauss DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre MF, Myskowski P, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007;**109**:1799-803.
- [46] Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;**19**:376-88.
- [47] Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-I trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005;**106**:454-7.
- [48] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:873-8.
- [49] Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;**10**:1000-4.
- [50] Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2603-6.
- [51] Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Tasseti A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2007;**92**:686-9.
- [52] Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;**316**:297-305.
- [53] Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:427-33.
- [54] Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007;**109**:31-9.
- [55] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;**25**:3109-15.
- [56] Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;**101**:4267-72.
- [57] Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;**109**:4655-62.
- [58] Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;**42**:1014-30.
- [59] Bachelez H, Bagot M, Beylot-Barry M, Claudy A, Grange F, Grob JJ, et al. Algorithme de traitement des lymphomes T cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 2005;**132**(suppl2):5S43-5S44.

M. Bagot (martine.bagot@hmn.aphp.fr).

Service de dermatologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil France.

INSERM, U 841, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil France.

Université Paris 12, faculté de Médecine, 8 rue du Général Sarraill, F94010 Créteil Cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bagot M. Lymphomes T cutanés. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-680-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Manifestations cutanées des leucémies

S. Mansouri  
S. Aractingi

**Résumé.** – Les manifestations cutanées associées aux hémopathies malignes sont extrêmement diverses. Leur reconnaissance par le dermatologue ou le médecin traitant a un double intérêt. D'une part, elles permettent parfois le diagnostic d'une hémopathie méconnue et d'autre part, certaines lésions cutanées peuvent signifier un tournant pronostique de l'hémopathie maligne. Ces manifestations cutanées sont classées en quatre catégories : les lésions spécifiques, les lésions dites « satellites » ou paranéoplasiques, les infections cutanées, et les lésions secondaires aux chimiothérapies. La présentation clinique, histologique et immunohistochimique de ces manifestations est d'une extrême richesse. Les lésions spécifiques sont souvent de diagnostic facile, mais elles peuvent revêtir parfois un aspect trompeur, surtout dans les syndromes myélodysplasiques. Les manifestations « satellites » sont dominées par les dermatoses neutrophiliques et les vasculites. Les infections cutanées se présentent souvent de façon atténuée à cause de la neutropénie. Il ne faut pas hésiter à multiplier les biopsies pour examen histologique, bactériologique, virologique et mycologique chez les patients présentant une hémopathie maligne.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Hémopathies malignes ; Manifestations cutanées ; Leucémie ; Lésions spécifiques ; Syndromes myélodysplasiques ; Dermatoses neutrophiliques ; Sweet ; Vasculite ; Infections cutanées

## Introduction

Les manifestations cutanées associées aux hémopathies malignes ne constituent pas une rareté réservée aux seuls centres hospitaliers ou aux spécialistes. En effet, plusieurs types d'hémopathies tant myéloïdes que lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique, anémie réfractaire...) sont surveillées par les médecins en ambulatoire. La bonne connaissance de ces manifestations cutanées est intéressante pour deux grandes raisons. D'une part, certaines lésions cutanées peuvent révéler une hémopathie méconnue permettant un diagnostic précoce et donc une prise en charge adéquate.

D'autre part, chez un malade ayant une hémopathie connue, certaines de ces manifestations doivent faire rechercher un tournant évolutif de l'hémopathie, ce qui implique un pronostic plus sombre nécessitant parfois une modification de l'attitude thérapeutique. Les manifestations cutanées associées aux hémopathies malignes peuvent être classées en quatre catégories que l'on conservera ici :

- les lésions spécifiques ;
- les lésions « satellites » ou lésions paranéoplasiques ;
- les lésions secondaires aux chimiothérapies ;
- les lésions infectieuses.

## Lésions spécifiques

Elles sont définies par la présence à l'examen histologique cutané d'un infiltrat de cellules hématopoïétiques malignes dans le derme, l'hypoderme et/ou l'épiderme.

## HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES

### ■ Formes typiques

Elles sont caractérisées par des tumeurs, des nodules ou papulonodules ou par des plaques infiltrées, à surface lisse et de couleur rosée (Fig. 1). Leur nombre et leur localisation sont variables en fonction du type et de la gravité de la maladie .<sup>[9]</sup> Parfois, les lésions sont encore plus particulières avec comme exemple typique la leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM 4) où il existe dans près de 80 % des cas une hyperplasie gingivale diffuse liée à une infiltration maligne. Devant tous ces aspects, le diagnostic de lésions tumorales est facile à évoquer. Si l'hémopathie était connue, l'histologie confirme le diagnostic en mettant en évidence un infiltrat dermique modéré ou dense de cellules avec un aspect cytologique identique à celui de l'hémopathie myéloïde déjà connue. Cet infiltrat prédomine souvent au niveau périvasculaire et périannexiel et épargne le derme papillaire sus-épidermique. Si la biopsie est profonde, une atteinte hypodermique est souvent notée. Si l'hémopathie n'était pas connue, la biopsie peut être difficile à interpréter. Le diagnostic repose alors sur les immunomarquages qui permettront de mieux préciser l'origine de l'infiltrat. L'expression simultanée des marqueurs CD45, CD43, CD74, lysozyme, et myéloperoxydase est fortement évocatrice du diagnostic de lésions spécifiques d'une leucémie myéloïde.<sup>[8]</sup>

### ■ Formes atypiques

La difficulté provient malheureusement des formes cliniques atypiques. Celles-ci sont plutôt l'apanage des hémopathies myéloïdes, au cours desquelles peuvent survenir des lésions spécifiques qui n'ont pas l'aspect classique de tumeurs mais parfois de bulles (Fig. 2) de nécrose, de nouures, de prurigo, de cutis verticis gyrata, de purpura ou d'hématomes. Parfois, le tableau clinique est celui d'une éruption maculopapuleuse disséminée pouvant simuler une éruption virale ou une toxidermie.<sup>[8]</sup> Le diagnostic peut alors





**Figure 1** Localisations spécifiques d'une leucémie aiguë myélonocyttaire (LAM) avec multiples tumeurs cutanées.



**Figure 3** Exanthème maculopapuleux trompeur spécifique d'une lymphadénopathie angio-immunoblastique.



**Figure 2** Bulles spécifiques d'une leucémie aiguë myélonocyttaire (LAM). L'histologie met en évidence un œdème intense à la jonction dermoépidermique avec de manière sous-jacente de nombreux myéloblastes.

longtemps errer, surtout si l'hémopathie était inconnue ou bien contrôlée dans la moelle et le sang circulant. La fréquence des formes spécifiques cliniquement trompeuses est particulièrement élevée dans les localisations cutanées des syndromes myélodysplasiques. [2] La mise en évidence de lésions cutanées spécifiques est pourtant très importante dans les myélodysplasies car elles sont quasiment toujours annonciatrices de transformation aiguë dans les 3 mois suivants et représentent donc un symptôme à savoir prendre

en compte. [2] Savoir répéter les biopsies et se méfier de lésions cutanées d'allure banale ou pseudo-infectieuse est donc une règle de bonne pratique clinique à garder à l'esprit chez des patients avec une myélodysplasie.

De même, dans les syndromes hyperéosinophiliques primitifs, des lésions spécifiques trompeuses ont été décrites, notamment à type de vasculite ou d'érosions pluriorificielles. [3] Il faut donc être averti de la possibilité que des lésions de présentation diverse et inattendue révèlent des hémato-dermies et envisager une biopsie avec immunomarquage. [14]

### HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES

Les localisations cutanées des hémopathies lymphoïdes se présentent pour l'immense majorité d'entre elles comme des tumeurs. Parfois, le centre de celles-ci peut se nécroser. Néanmoins, deux types cliniques de localisations particulières d'hémopathies lymphoïdes méritent d'être soulignés. Tout d'abord celle de l'atteinte cutanée des lymphomes T de type lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAID). Des lésions cutanées spécifiques sont en effet présentes dans 40 % des LAID. Il s'agit certes d'un lymphome rare, mais la peau y est annonciatrice du diagnostic dans un tiers des cas de cette maladie ; faisant du dermatologue l'un des médecins principaux dans la reconnaissance de cette affection. Or, l'aspect n'est pas celui de tumeurs, mais d'un exanthème maculopapuleux morbilliforme, infiltré, pseudotoxidermique (Fig. 3). La particularité de cette éruption devant faire évoquer le diagnostic est qu'elle se prolonge sans qu'il y ait de cause médicamenteuse, avec apparition progressive de signes généraux. Il faut alors songer à cette hypothèse afin d'alerter l'anatomopathologiste qui lira la biopsie cutanée car les aspects initiaux sont trompeurs, mettant en évidence un infiltrat lymphoïde et une hyperplasie vasculaire. La seconde localisation cutanée d'hémopathie qu'il faut connaître est celle de la leucémie lymphoïde chronique B qui se caractérise par une curieuse infiltration violine des oreilles et du nez secondaire à l'envahissement tumoral du derme.

Reconnaître une localisation cutanée spécifique a deux intérêts. Tout d'abord, celui d'identifier une hémopathie jusque-là inconnue devant le développement de lésions cutanées (exemple : une pseudoectodermose révélant un syndrome hyperéosinophilique inconnu ou un exanthème permettant d'identifier une LAID). Mais la prise en charge, et donc éventuellement le traitement de malades

Tableau 1. – Dermatoses « satellites » des hémopathies.

<b>Dermatoses neutrophiliques</b>
Sweet
Hidradénite ecchrine neutrophilique (HEN)
Pyoderma gangrenosum
Erythema elevatum diutinum
Sneddon-Wilkinson
<b>Manifestations vasculaires</b>
Vasculites
Livedo
Érythromélgie
Phlébites superficielles
Ulcères de jambe
Livido acrale
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
Polychondrite chronique atrophiante
<b>Autres manifestations de mécanisme inconnu</b>
Prurit et prurigo
Ichtyose
Pemphigus paranéoplasique
Hyperpigmentation
Érythème nouveau
Érythème annulaire centrifuge
Mucinoïse papuleuse et scléroœdème de Buschke (myélome)
Syndrôme POEMS
Xanthogranulome nécrobiotique
<b>Manifestations liées au dépôt d’une immunoglobuline monoclonale</b>
Amylose cutanée
Cryoglobulinémies
Dépôts de chaînes légères : Randall
Hyperkératose folliculaire des extrémités (myélome)
<b>Manifestations liées aux activités anticorps d’une immunoglobuline monoclonale</b>
Xanthomes normolipémiques
Bulloses auto-immunes
Syndrôme de Schnitzler

ayant une hémopathie déjà connue, peuvent être modifiés par le diagnostic et la reconnaissance de lésions cutanées spécifiques. Cela est vrai dans le cas des hémopathies myéloïdes puisque la survenue de lésions cutanées spécifiques est alors synonyme d’une aggravation majeure du pronostic (avec par exemple une survie deux fois plus courte pour des LAM s’il y a une atteinte cutanée spécifique).<sup>[13]</sup> Cette gravité fait proposer à certains auteurs des traitements différents en cas de LAM avec lésions cutanées tumorales. Enfin, il faut savoir que les lésions cutanées spécifiques des LAM sont souvent plus résistantes à la chimiothérapie que l’atteinte médullaire, et peuvent être source d’échec thérapeutique et de rechutes.

Lésions satellites

Le terme de « satellite » est utilisé ici pour décrire des lésions qui surviennent plus fréquemment en cas d’hémopathie maligne, quel que soit leur profil évolutif. En effet, le terme de syndrome paranéoplasique évoque plus précisément des lésions d’évolution parallèle à l’hémopathie. Comme pour les lésions cutanées spécifiques, les lésions satellites peuvent révéler une hémopathie inconnue et permettre donc un diagnostic précoce. Mais elles peuvent aussi révéler une modification de l’allure évolutive de l’hémopathie, ce qui peut déboucher parfois sur des modifications thérapeutiques. Les différentes lésions cutanées satellites sont classées selon le Tableau 1.

DERMATOSES NEUTROPHILIQUES

Elles regroupent essentiellement le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum, l’hidradénite ecchrine neutrophilique, l’erythema elevatum diutinum et le syndrome de Sneddon-Wilkinson.<sup>[5]</sup> Toutes ces maladies sont caractérisées par la présence à l’examen histologique d’un infiltrat dermique quasi exclusivement constitué de polynucléaires neutrophiles matures, sans cause infectieuse sous-jacente. Leur pathogénie est inconnue, mais des théories nouvelles

ont été proposées (cf. infra). Les dermatoses neutrophiliques peuvent s’observer en dehors de toute association morbide, mais leur survenue est plus fréquente au cours des hémopathies myéloïdes (leucémie aiguë myéloblastique, syndromes myéloprolifératifs, syndromes myélodysplasiques). Lorsque l’hémopathie est une myélodysplasie, il a été montré que les dermatoses neutrophiliques étaient prédictives d’une aggravation du pronostic avec une évolution sévère dans les 7 mois.

■ Syndrome de Sweet

Huit à 13 % des syndromes de Sweet sont associés à une hémopathie myéloïde.<sup>[5]</sup> Dans 11 % des cas, ce syndrome précède l’hémopathie, ce qui démontre l’importance de son diagnostic précoce. Dans la forme classique, les lésions cutanées sont constituées de papules ou de plaques œdémateuses et érythémateuses, infiltrées, dermiques et hypodermiques, bien limitées, à extension centrifuge. Ces lésions sont douloureuses, uniques ou multiples et siègent préférentiellement sur le visage, la nuque, la face postérieure des avant-bras, le dos des mains et des doigts, les membres inférieurs, le thorax ou sur des cicatrices. Une fièvre est souvent contemporaine. Dans le cas d’un syndrome de Sweet associé à une hémopathie, le tableau clinique peut être moins franc, avec parfois la présence de lésions bulleuses et/ou pustuleuses ou ulcérées, notamment aux membres supérieurs, et l’absence de fièvre. Une anémie y est très fréquente. L’examen histologique est indispensable et confirme le diagnostic en retrouvant un œdème et un infiltrat neutrophilique dermique sans vasculite.

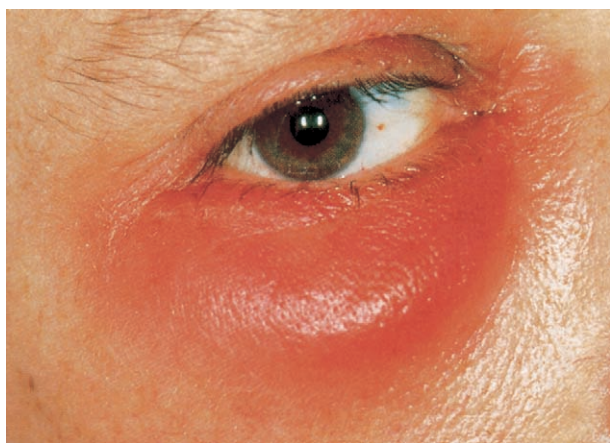
Devant un syndrome de Sweet chez un individu n’ayant pas d’hémopathie connue, la recherche de celle-ci doit être systématique. Enfin, il faut signaler que des syndromes de Sweet induits par des facteurs de croissance ou des rétinoides ont été rapportés chez des patients ayant des hémopathies myéloïdes. L’hypothèse proposée est la mobilisation des précurseurs des neutrophiles par le facteur de croissance.<sup>[10]</sup>

Plusieurs publications récentes ont porté sur des observations de malades ayant une hémopathie myéloïde et des dermatoses neutrophiliques où l’infiltrat n’était pas constitué que de neutrophiles matures. Il y avait en effet dans ces cas la présence de cellules myéloïdes à plusieurs âges allant de cellules jeunes au polynucléaire neutrophile. En outre, il a été rapporté des observations de dermatose neutrophilique avec la même anomalie caryotypique dans les neutrophiliques que celle retrouvée dans les blastes. Enfin, la clonalité des neutrophiles a également été montrée dans un cas. Tout cela laisse penser que dans les leucémies myéloblastiques, les dermatoses neutrophiliques pourraient être la conséquence d’une différenciation clonale des myéloblastes tumoraux. Les cellules neutrophiles, issues de cette différenciation, garderaient le même tropisme pour la peau que les lignées blastiques.

■ Hidradénite ecchrine neutrophilique (HEN)

Cette maladie est significativement associée à la présence d’une hémopathie myéloïde. La plupart des cas rapportés ont été observés chez des patients traités par cytarabine pour une LAM. Elle survient habituellement dans le cadre d’une LAM connue et a pour particularité de se développer électivement en période d’aplasie post-chimiothérapie ; si bien qu’il existe un paradoxe inexpliqué de voir se développer dans le derme des infiltrats stériles à polynucléaires neutrophiles chez des patients profondément neutropéniques. L’hidradénite ecchrine se caractérise par des plaques ou des nodules érythémateux et œdémateux uni- ou bilatéraux fréquemment périorbitaires (Fig. 4). Cependant, l’HEN et le syndrome de Sweet peuvent avoir des aspects cliniques identiques. L’examen histologique, là encore indispensable, permet le diagnostic en démontrant que les neutrophiles sont disposés électivement autour des canaux et des glandes sudorales ecchrines. L’évolution est spontanément favorable en 1 à 2 semaines. Enfin, il est à noter que des HEN ont été rapportées avec d’autres types de tumeur que des hémopathies et avec d’autres chimiothérapies (bléomycine, cyclophosphamide, anthracyclines).





**Figure 4** Placards inflammatoires périorbitaires évocateurs d'une dermatose neutrophilique particulière, l'hydradénite ecchrine neutrophilique.

### ■ **Pyoderma gangrenosum (PG)**

À la différence des syndromes de Sweet et de l'HEN qui sont essentiellement associés à des hémopathies myéloïdes, le pyoderma gangrenosum peut être associé à des hémopathies myéloïdes et lymphoïdes. Cinquante pour cent des PG sont associés à une autre pathologie dont ils sont parfois révélateurs, essentiellement des leucémies aiguës, des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, des dysglobulinémies monoclonales à IgA, avec ou sans myélome et plus rarement des lymphomes. La forme typique est caractérisée par une ulcération superficielle, à fond sale, avec une bordure circulaire d'aspect inflammatoire et ferme, taillée à pic, et creusée de petits clapiers pustuleux. L'ulcération s'étend de façon centrifuge et l'évolution se fait vers une lente et inesthétique cicatrisation en plusieurs mois. L'examen histologique est là peu spécifique.

### ■ **Erythema elevatum diutinum**

Il s'agit d'une maladie très rare mais qui peut néanmoins être associée aux hémopathies myéloïdes ou à certains myélomes à IgA. Les lésions cliniques sont très évocatrices du diagnostic, caractérisées par des papulonodules siégeant électivement sur le dos des articulations des doigts des mains, les coudes et les genoux. L'examen histologique est assez spécifique, montrant un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles, de la nécrose fibrinoïde et une vasculite.

### ■ **Syndrome de Sneddon-Wilkinson (pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson)**

Le syndrome de Sneddon-Wilkinson est une dermatose neutrophilique fréquemment associée à une gammopathie monoclonale à IgA pouvant correspondre parfois à un authentique myélome. Il n'y a pas d'association entre cette dermatose et des hémopathies myéloïdes. Cliniquement, il s'agit de lésions pustuleuses de grande taille, localisées préférentiellement sur le tronc et en particulier dans les gros plis. À l'intérieur de chaque pustule, le niveau de pus est horizontal et bien visible (« pustule à hypopion »). Les pustules évoluent en se desséchant vers la formation de croûtes mélicériques puis vers des cicatrices pigmentées. L'examen histologique montre une pustule amicrobienne sous-cornée remplie de polynucléaires neutrophiles et de quelques éosinophiles qui surmontent un épiderme non modifié.

Le traitement de ces dermatoses neutrophiliques dépend de leur étendue, des symptômes généraux associés et de leur évolution, mais repose souvent sur une corticothérapie générale.

## MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Elles sont essentiellement l'apanage des hémopathies myéloïdes.



**Figure 5** Vasculite purpurique au cours d'une leucémie lymphoïde chronique.

### ■ **Livedo**

Il s'agit de marbrures roses ou violacées ressemblant aux mailles d'un filet et associées fréquemment aux thrombocythémies et aux polyglobulies.

### ■ **Érythromélgie**

Il s'agit d'un trouble vasomoteur paroxystique survenant à la chaleur et se manifestant par la survenue de rougeurs des extrémités accompagnées de brûlures et de douleurs pulsatiles. Elle peut être idiopathique mais après 40 ans, elle doit faire rechercher un syndrome myéloprolifératif, en particulier une polyglobulie (27 % des polyglobulies) ou une thrombocythémie.

### ■ **Phlébites superficielles**

Elles peuvent se voir dans les polyglobulies (6 % des cas).

### ■ **Ulcères de jambe**

Certains ulcères de jambe peuvent se voir dans la leucémie myéloïde chronique.

### ■ **Lividiose acrale**

Il s'agit d'une manifestation exceptionnelle qui se caractérise par des plaques nécrotiques, en particulier des extrémités. Elle est consécutive à des thrombi de cellules myéloblastiques qui sont des cellules peu déformables. Elles sont donc parfois observées dans des LAM très hyperleucocytaires (> 100 000 blastes/mm).

### ■ **Lésions cutanées de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

Elles se manifestent par des plaques nécrotiques en carte de géographie. La CIVD est souvent associée aux LAM 3.

### ■ **Vasculites**

Les vasculites constituent un cadre important des manifestations satellites des hémopathies bien qu'un certain nombre de questions sur la réalité de leur association soient encore posées. Dans une revue de la littérature que firent Greer et al. en 1988, 41 cas de vasculites furent mis en évidence pour 75 000 hémopathies alors qu'il n'y avait que 11 rapportés pour 889 000 tumeurs solides, montrant ainsi que les hémopathies malignes étaient bien plus associées aux vasculites que les cancers solides.<sup>[7]</sup> Les lésions cutanées sont de trois types : purpura infiltré (Fig. 5), tableau de type périartérite noueuse (PAN) avec nodules sous-cutanés ou une urticaire fixe. En histologie, la vasculite est leucocytoclasique dans les neuf cas de cette série de 13,<sup>[7]</sup> dans tous les cas d'une série<sup>[11]</sup> de 17 et enfin dans 18 sur 44 cas de vasculite associée à une myélodysplasie dans une revue de littérature effectué par Pirayech<sup>[12]</sup> en 1997. Des formes granulomateuses et des images de vasculite mononucléée sont rapportées moins souvent. Dans leur majorité, les vasculites associées aux hémopathies précèdent le



diagnostic de l'hémopathie. Le délai de précession est de 2 mois à 3 ans dans la série de Paydas.<sup>[11]</sup> C'est pour cette raison qu'une hémopathie maligne doit toujours être recherchée en cas de vasculite sans étiologie évidente. Dans les syndromes myélodysplasiques, la présence d'une vasculite est associée à un pronostic foudroyant.<sup>[11]</sup> Dans la littérature, les hémopathies les plus inductrices de vasculite sont la leucémie à tricholeucocytes (18 % des leucémies à tricholeucocytes comporteront une vasculite) suivie des syndromes myélodysplasiques. Dans une série personnelle, nous avons également constaté une nette prédominance des hémopathies lymphoïdes B (62,5 % de nos 16 hémopathies avec vasculite), de l'image de vasculite leucocytoclasique (13 sur 16). De plus, des lésions de vasculite extracutanée étaient présentes dans un tiers des cas. Néanmoins, il faut signaler que dans 88 % des leucémies à tricholeucocytes avec une vasculite, une infection à mycobactéries est retrouvée. Ce résultat, lorsqu'il est mis en parallèle avec le fait que dans toutes les séries publiées, la vasculite n'évolue habituellement pas parallèlement à l'hémopathie, fait s'interroger sur le mécanisme de ces vasculites. Ces vasculites sont-elles liées à l'hémopathie ou alors, intriquées avec des facteurs infectieux ou médicamenteux chez ces individus immunodéprimés recevant de nombreux médicaments ? La réponse à cette question reste en suspens.

### POLYCHONDRITE CHRONIQUE ATROPHIANTE (PCA)

C'est une maladie systémique rare, caractérisée par l'inflammation récidivante du cartilage des oreilles, du larynx, de l'arbre trachéobronchique et du nez.

Elle est associée à des manifestations dermatologiques dans 20 à 40 % des cas selon les séries.<sup>[6]</sup> Ces lésions sont dominées par les aphtoses buccales, les lésions nodulaires, le purpura infiltré ou nécrotique. Les lésions cutanées résultent le plus souvent d'une vasculite leucocytoclasique ou d'une thrombose.<sup>[6]</sup> Dans la série de Francès<sup>6</sup> 91 % des PCA avec manifestations cutanées sont associées à une myélodysplasie, surtout chez des patients âgés de plus de 60 ans. D'où la nécessité de rechercher un syndrome myélodysplasique en répétant la numération formule sanguine devant toute PCA associée à des lésions cutanées chez un sujet âgé.

### AUTRES MANIFESTATIONS DE MÉCANISME INCONNU

#### ■ Prurit et prurigo

Il s'agit d'un symptôme important, parfois associé à une hyperéosinophilie et qui peut révéler une maladie de Hodgkin ou d'autres lymphomes. Le problème vient du fait que le prurit est un symptôme très fréquent, le plus souvent isolé, et qu'il est impossible d'aller rechercher systématiquement des lymphomes chez tous les malades ayant un prurit ou un prurigo. Il n'y a pas de recette miracle pour résoudre cette difficulté mais l'expérience pragmatique des auteurs est, lorsqu'ils sont face à un malade ayant un prurit :

- d'interroger ces malades sur l'existence de symptômes associés évocateurs de lymphome (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) ;
- d'examiner soigneusement à la recherche de ganglions et d'hépatosplénomégalie ;
- de faire une radiographie du thorax.

La réapparition d'un prurit chez un malade en rémission complète d'un lymphome doit faire pratiquer des investigations complètes à la recherche d'une récurrence débutante.

#### ■ Ichtyose acquise

Elle est habituellement généralisée, d'intensité variable, et confère parfois une certaine odeur âcre à la peau, siège d'une diminution des sécrétions sudorales et sébacées. Elle peut être associée avec un lymphome ou un myélome.

#### ■ Pemphigus paranéoplasique

Il s'agit d'une maladie bulleuse auto-immune d'individualisation récente, qui reste rare.<sup>[1]</sup> Il s'agit néanmoins d'un syndrome

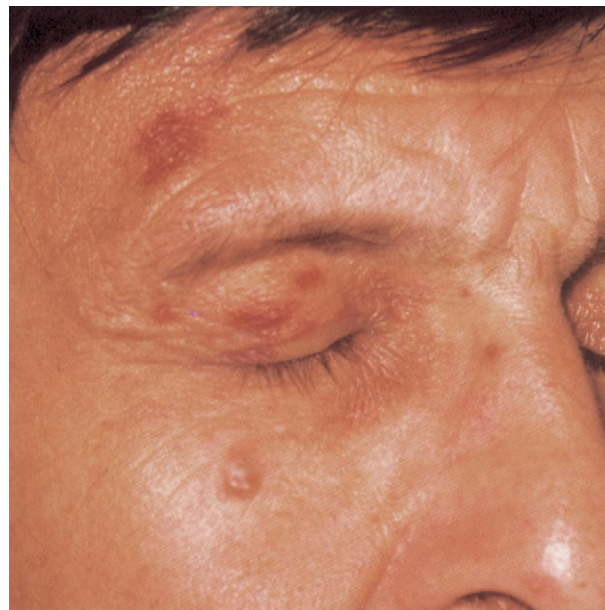


Figure 6 Purpura des paupières au cours d'une amylose.

paranéoplasique associé aux hémopathies lymphoïdes B notamment leucémie lymphoïde chronique (LLC), lymphome mais aussi parfois maladie de Hodgkin ou même tumeur de Castleman. Cette maladie est caractérisée par des lésions vésiculobulleuses érosives et nécrotiques associées à des lésions maculopapuleuses, parfois en cible et à des papules lichénoïdes disséminées. Il existe fréquemment des érosions muqueuses avec notamment une conjonctivite pseudomembraneuse. L'examen histologique montre une acantholyse intraépidermique et une vacuolisation ou une nécrose des cellules basales. L'immunofluorescence (IF) cutanée directe met en évidence un dépôt d'IgG et de C3 à la fois au sein de l'épiderme et à la jonction dermoépidermique. L'IF cutanée indirecte retrouve la présence d'anticorps antiépiderme reconnaissant divers substrats dont la peau humaine, l'œsophage de rat et la vessie humaine. L'étude en immunotransfert du sérum des malades montre la présence d'anticorps reconnaissant un complexe de quatre antigènes caractéristiques. L'évolution est habituellement mortelle malgré les traitements.

### MANIFESTATIONS LIÉES AU DÉPÔT D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Elles sont essentielles à reconnaître dans les hémopathies lymphoïdes B. La plus fréquente est de loin l'amylose.

#### ■ Amylose cutanée

L'atteinte clinique cutanée est présente dans 29 à 40 % des cas.<sup>[4]</sup> Les principaux signes cliniques sont le purpura prédominant au niveau des plis (Fig. 6), des papules cireuses et la classique macroglossie. Mais peuvent exister d'autres signes plus rares tels qu'une fragilité cutanée, des bulles, une alopécie, des placards sclérodérmiformes, une onychatrophie. L'examen histologique cutané retrouve à l'aide des colorations spéciales (rouge Congo, violet de Paris, thioflavine T) des dépôts amyloïdes autour des vaisseaux et/ou dans le derme superficiel. Il faut insister sur l'importance de la peau comme outil diagnostique puisque au-delà de signes cliniques, l'examen de biopsie cutanée ou de la graisse sous-cutanée en peau saine, permet le diagnostic dans 40 et 90 % des cas respectivement.

#### ■ Cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémies monoclonales de type I (composant monoclonal pur) et de type II (mixtes dont l'un des composants est monoclonal) peuvent être associées aux syndromes lymphoprolifératifs. Les principales manifestations cutanées sont soit des signes vasculaires des extrémités (acrocyanose, phénomène de

Raynaud voir de véritable nécrose des extrémités) soit des signes de vasculite (purpura vasculaire, nodosités, urticaire, livedo, ulcères de jambe...).

MANIFESTATIONS LIÉES AUX ACTIVITÉS ANTICORPS D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Il s'agit de manifestations très rares, rencontrées dans certaines hémopathies lymphoïdes B.

Xanthomes normolipémiques

Ce sont des maladies exceptionnelles caractérisées par des xanthomes plans associés au myélome notamment avec une immunoglobuline monoclonale capable de se lier à certaines lipoprotéines par son site anticorps aboutissant à des complexes immunoglobuline-lipoprotéines qui peuvent se déposer anormalement dans les tissus.

Bulloses auto-immunes

Certaines maladies bulleuses auto-immunes de la jonction dermoépidermique ont été démontrées être liées à la production par des hémopathies B d'immunoglobuline monoclonale anti-peau (maladies de Waldenström, lymphomes B et LLC).

Syndrome de Schnitzler

Il est caractérisé par une urticaire souvent fixe et des douleurs osseuses chez des personnes présentant une IgM monoclonale avec ou sans macroglobulinémie de Waldenström. Une fièvre est possible. En histologie, il existe une vasculite modérée. La scintigraphie montre une hyperfixation osseuse. Le mécanisme de ces lésions n'est pas encore compris.

Manifestations cutanées secondaires au traitement des hémopathies

Les chimiothérapies ont de fréquents effets secondaires. Les tissus à renouvellement rapide comme la peau, les muqueuses et les phanères sont particulièrement concernés. Il s'agit donc de manifestations très fréquentes et les accidents cutanés des traitements sont souvent des diagnostics différentiels discutés lors de l'examen d'un patient ayant une hémopathie. Les manifestations cutanées les plus fréquentes sont les mucites et l'alopecie. Pour les mucites sévères, des préparations locales à base de vitamine E se sont montrées efficaces sur la douleur. Si l'alopecie et les stomatites sont les plus courantes, d'autres effets secondaires doivent être connus (Tableau 2).

Tableau 2. – Accidents cutanés induits par les traitements des hémopathies.

Accidents liés à la cytotoxicité des traitements
Alopecie
Stomatite, mucite
Onycholyse et lignes de Beau
Décollements cutanés
Accidents d'hypersensibilité
Anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes (asparaginase)
- érythème polymorphe
- exanthème maculopapuleux
- urticaire (asparaginase dans un tiers des cas)
Accidents de mécanisme inconnu
Érythème acral
Hyperpigmentation diffuse ou serpiginieuse (bléomycine, cyclophosphamide, fluoro-uracile)
Accidents plus spécifiques de certaines molécules
Bléomycine : nécroses digitales, toxidermie flagellée
Hydroxyurée : ulcères de jambe, pseudodermatomyosite
Interférons : nécroses au point d'injection, psoriasis induits
G-CSF : syndrome de Sweet, vasculites, prurit généralisé
GM-CSF : exanthèmes maculopapuleux

LIGNES DE BEAU

Ce sont des petites dépressions blanches unguéales, transversales, qui sont la conséquence de l'arrêt de la synthèse de la kératine de l'ongle lors des traitements par chimiothérapie. Il n'est donc pas rare de voir des sujets avec plusieurs lignes de Beau successives sur la totalité des ongles qui sont chacune le témoin d'un cycle de chimiothérapie.

ÉRYTHÈME ACRAL

Il s'agit de nappes érythémateuses, œdémateuses, douloureuses, bien limitées, survenant aux paumes et aux plantes, très faciles à reconnaître. Elles sont souvent accompagnées de douleurs et de dysesthésies très gênantes, notamment pour l'utilisation des couverts lors des repas. Les lésions peuvent rester localisées aux extrémités ou se disséminer secondairement avec développement d'un exanthème. Les molécules les plus fréquemment en cause sont l'aracytine, la doxorubicine et le fluoro-uracile. Son incidence est très élevée, variant entre 6 et 42 % des séries. Le mécanisme est inconnu. Cet effet secondaire est dose-dépendant. La réaction est plus sévère et le délai d'apparition plus court avec les chimiothérapies courtes par rapport aux perfusions continues. Le traitement repose sur les émollients, le froid, la surélévation. Les dermocorticoïdes ont un effet variable.

HYPERPIGMENTATIONS

Elles peuvent être diffuses ou localisées, toucher la peau mais aussi les phanères. Elles résultent d'une synthèse accrue de mélanine par les mélanocytes. Les molécules les plus fréquemment incriminées sont les alkylants et les antibiotiques, en particulier la bléomycine qui donne des pigmentations dans 30 % des cas. Les pigmentations flagellées sont pathognomoniques de la bléomycine, mais cette molécule peut aussi donner des pigmentations diffuses ou des pigmentations en plaque au niveau des zones de pression (épaules, genoux, fesses).

Infections cutanées chez les patients ayant une hémopathie maligne

Du fait de l'immunodépression, les infections cutanées sont particulièrement graves dans ce contexte. Les patients ayant une hémopathie - a fortiori si celle-ci est traitée et qu'ils sont en aplasie - sont hautement susceptibles de s'infecter. Soixante-huit pour cent des infections cutanées sont primitives, alors que 26 % sont secondaires à une septicémie et 4 % surviennent par contiguïté. Les infections cutanées primitives sont donc très fréquentes et ceci pour plusieurs raisons : [15]

- l'atrophie cutanée et le retard de cicatrisation induits par les corticoïdes et la chimiothérapie ;
- l'occlusion sous des pansements ou les sites d'appui chez des sujets longtemps alités ;
- la présence d'effractions cutanées par des voies veineuses et les cathéters ;
- la modification de la flore saprophyte « protectrice » de la peau par des antibiothérapies à large spectre initiées tôt.

En raison du déficit immunitaire profond induit par un nombre croissant de chimiothérapies agressives, les infections opportunistes sont de plus en plus fréquentes. Les aspects cliniques des infections cutanées peuvent être très trompeurs du fait de la neutropénie qui diminue la réponse inflammatoire. La sémiologie clinique classique devient donc hasardeuse, ce qui implique souvent de biopsier les lésions et de mettre en culture les biopsies pour une recherche bactériologique, virologique et mycologique. En revanche, l'ecthyma gangrenosum est typiquement dû à une infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Il est caractérisé par des bulles hémorragiques à

évolution rapidement nécrotique sur une plaque érythémateuse à bordure annulaire, habituellement localisé à l'aîne, à la région périanale ou au creux axillaire. Les dermohypodermes infectieuses aiguës (cellulites) sont le plus souvent dues à des cocci Gram + (staphylocoque, streptocoque), mais parfois aussi à des agents opportunistes.

## Conclusion

Cet aperçu mesure la complexité et la richesse des manifestations cutanées au cours des hémopathies qui pour leur reconnaissance et leur prise en charge font donc intervenir une collaboration entre dermatologues et hématologues.

## Références

- [1] Anahlt G, Kim S, Stanley JR. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune cutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-1735
- [2] Aractingi S, Bachmeyer C, Verola O, Miclea JM, Rousselot P, Dubertret L et al. Misleading specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 2Pt1: 187-191
- [3] Aractingi S, Janin-Mercier A, Zini JM, Gauthier MS, Tobelem G, Chauvenet L et al. Mucosal erosions in hypereosinophilic syndrome: evidence for eosinophilic protein deposition. *Arch Dermatol* 1996; 132: 535-541
- [4] Breatnach SM, Black MM. Systemic amyloidosis and the skin: a review with special emphasis on clinical features and therapy. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 517-536
- [5] Cohen P, Kurzrock R. Sweet's Syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987; 82: 1220-1226
- [6] Frances C, El Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at single center. *Medicine* 2001; 80: 173-179
- [7] Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 220-230
- [8] Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 966-978
- [9] Longacre TA, Smoller BR. Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 276-284
- [10] Park JW, Mehrotra B, Barnett BO. The Sweet syndrome during therapy with G-CSF. *Ann Intern Med* 1992; 116: 996-998
- [11] Paydas S, Zorludemir S, Sahin B. Vasculitis and leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 40: 105-112
- [12] Pirayech A, Verbunt RJ, Kluin PM, Meinders AE, De Meijer PH. Myelodysplastic syndrome with vasculitis manifestations. *J Intern Med* 1997; 242: 425-431
- [13] Shaikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis* 1987; 39: 57-60
- [14] Sepp N, Radaszkiewicz T, Meijer CJ, Smolle J, Seewann H, Fritsch P. Specific skin manifestations in acute leukemia with monocytic differentiation. A morphologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Cancer* 1993; 71: 124-132
- [15] Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine* 1985; 64: 115-132





# Mastocytoses

S. Barete

*L'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes caractérise les mastocytoses. Elles constituent un groupe hétérogène d'atteintes dont l'organe cible le plus souvent concerné est la peau. On distingue les mastocytoses cutanées pures des mastocytoses systémiques quand plus de deux tissus (la peau pouvant être normale) sont atteints par une infiltration mastocytaire (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions). Elles sont rares et qualifiées de maladies orphelines en raison d'une incidence de 2/300 000 patients/an, d'apparition le plus souvent sporadique, rarement familiale. Observées majoritairement dans les populations caucasiennes, avec un sex-ratio de 1, les mastocytoses concernent surtout les enfants dans près des deux tiers des cas, sous une forme cutanée pure le plus souvent. La régression spontanée de la maladie est présente chez près de 50 % d'entre eux à la puberté. Les adultes jeunes atteints ont une atteinte systémique dans 10 à 30 % des cas, avec une évolution habituellement chronique de la maladie. Certains patients plus âgés (60 ans) ont une forme plus agressive, souvent associée à une atteinte hématologique faisant le pronostic défavorable de la maladie. Les manifestations cliniques des mastocytoses sont variées, liées en partie aux médiateurs mastocytaires libérés par les mastocytes sur un mode paroxystique et en partie à l'infiltrat cellulaire spécifique anormal pour les manifestations permanentes. Les symptômes liés à la libération spontanée ou provoquée des médiateurs mastocytaires sont locaux ou généraux. La physiopathologie des mastocytoses est mieux connue depuis la découverte du récepteur tyrosine kinase c-kit du SCF (facteur de croissance mastocytaire) et de ses mutations autoactivatrices, dont la plus fréquente est la D816V, localisée au site catalytique du récepteur. Si la théorie clonale semble actuellement prévaloir chez l'adulte, près de 20 % à 30 % d'entre eux n'ont pas de mutation de c-kit retrouvée. Enfin, des perspectives thérapeutiques d'avenir de traitement de fond sont déjà bien engagées avec les inhibiteurs des tyrosines kinases et d'autres molécules ciblant les mécanismes biochimiques des voies activées de signalisation du mastocyte.*

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Mastocytose cutanée ; Mastocytose systémique ; Urticaire pigmentaire ; Proto-oncogène c-kit ; Récepteur tyrosine kinase ; Cladribine

## Plan

■ Introduction	1	■ Diagnostic	9
■ Aspects fondamentaux	2	■ Traitement des mastocytoses	10
Mastocyte	2	Précautions générales	10
Ontogenèse	2	Traitement symptomatique	11
Proto-oncogène c-kit	2	Traitements dermatologiques	11
Activité biologique du récepteur c-kit muté	2	Traitements immunomodulateurs et cytoréducteurs	12
■ Physiopathologie	2	Inhibiteurs des tyrosines kinases	12
Mutations décrites chez l'homme	2	Autres traitements	12
Médiateurs et fonctions du mastocyte	2	■ Pronostic	13
■ Classification des mastocytoses	3	■ Conclusion	13
■ Manifestations cliniques non systémiques	3		
Manifestations paroxystiques	3		
Manifestations dermatologiques	4		
■ Anatomopathologie cutanée	6		
■ Manifestations cliniques systémiques	8		
Manifestations osseuses	8		
Manifestations digestives et hépatiques	8		
Manifestations hématologiques	8		

## ■ Introduction

Les mastocytoses sont définies par une accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs tissus. Elles sont rares, avec une incidence estimée en Angleterre à deux cas pour 300 000 patients et par an. En France, l'incidence devrait être de 400 cas/an. Il est classique de distinguer les mastocytoses cutanées pures, des mastocytoses systémiques. Les premières ont une évolution variable selon l'âge d'apparition, évoluant vers la

régression spontanée dans 50 % des cas pédiatriques ou vers la chronicité quand elles surviennent chez l'adulte. Les mastocytoses systémiques sont définies par l'atteinte de deux tissus dont la peau, qui est inconstamment concernée dans les mastocytoses associées aux hémopathies. À mesure que la physiopathologie des mastocytoses progresse et notamment par l'implication du proto-oncogène c-kit, de ses mutations et de ses voies de signalisation, apparaissent des espoirs de traitement curatif issu des recherches de biologie moléculaire, qui pourraient changer notre attitude thérapeutique actuellement symptomatique en attitude thérapeutique étiologique.

## ■ Aspects fondamentaux

### Mastocyte

Les mastocytes matures décrits par Ehrlich en 1879 sont des cellules habituellement non circulantes, principalement localisées dans les tissus conjonctifs autour des vaisseaux et des nerfs. La peau est l'organe le plus riche en mastocytes ; tous les autres organes en contiennent à des degrés variables, y compris le cerveau en regard de la barrière hématoencéphalique et en périvasculaire. En microscopie photonique, le mastocyte est une cellule mononucléée de 8 à 20 µm de diamètre, de forme variable (ronde, ovale, polygonale ou fusiforme), avec un gros noyau rond central, un nucléole mal individualisé et un cytoplasme basophile rempli de très nombreuses granulations denses de 0,3 à 1,5 µm. En ultrastructure, les granulations ont des aspects très divers : homogènes, granulaires, lamellaires ou hélicoïdaux. Elles sont colorables en rouge par le Giemsa et donnent une métachromasie violette après coloration par le bleu de toluidine.

Diverses activités enzymatiques intracellulaires du mastocyte peuvent être recherchées par une réaction cytochimique : activités du naphthol ASD chloroacétate estérase, de l'aminocaproate estérase. L'expression de certaines protéines est couramment utilisée en immunohistochimie (anticorps monoclonal antitryptase, anticorps monoclonal anti-c-kit [anti CD117]) avec une haute sensibilité et spécificité [11].

### Ontogenèse

Les mastocytes dérivent de cellules souches pluripotentes hématopoïétiques [12]. Les progéniteurs mastocytaires de phénotype CD34<sup>+</sup>, c-kit<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, sous l'influence des cytokines (interleukine [IL] 6, IL10, facteur de croissance mastocytaire [SCF], IL9, *tumour growth factor* [TGF] bêta) et du microenvironnement médullaire, colonisent différents tissus où ils terminent leur différenciation en mastocytes matures. Selon le microenvironnement tissulaire (IL4), la maturation des progéniteurs mastocytaires donne naissance à des mastocytes exprimant essentiellement la tryptase (MC<sup>T</sup>, ou mastocytes « muqueux »), ou à des mastocytes exprimant la tryptase et la chymase (MC<sup>TC</sup>, ou mastocytes « séreux »). Les mastocytes muqueux sont présents dans la muqueuse du tube digestif et des bronches ; les mastocytes séreux sont observés dans la peau, les ganglions et la sous-muqueuse digestive. Les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques qui expriment le c-kit tout au long de leur différenciation, jusqu'au stade final de maturation.

### Proto-oncogène c-kit

Le proto-oncogène c-kit code pour le récepteur c-kit (CD117) d'une cytokine nommée *stem cell factor* (SCF), facteur principal de survie et différenciation des mastocytes chez l'homme [3]. Ce récepteur, dont le gène est situé sur le chromosome 4q12, appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque. Il comporte un domaine kinase 1, site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP), et un domaine kinase 2, site de l'activité phosphotransférase. Il est exprimé sur différentes cellules : les mastocytes, les progéniteurs hématopoïétiques, les mélanocytes, les cellules germinales, les cellules de Merkel et les cellules interstitielles de Cajal des sarcomes digestifs ou GIST [4]. Le récepteur c-kit par son ligand provoque sa dimérisation et sa

phosphorylation. Les tyrosines phosphorylées servent de sites de liaison pour des molécules qui relaient la transduction du signal. Ainsi, différentes voies de signalisation sont activées, telles que les voies Ras-MAP kinase, Src kinase, STAT et PI3kinase/AKT, à l'origine des signaux de prolifération, de survie ou d'activation du mastocyte [5].

### Activité biologique du récepteur c-kit muté

Des mutations autoactivatrices de c-kit ont été décrites dans différents modèles de lignées de mastocytes d'origine murine, féline ou humaine [6]. Elles altèrent le domaine phosphotransférase de c-kit ou le domaine juxtamembranaire et confèrent au récepteur une activité tyrosine kinase permanente en l'absence du ligand SCF. Ces observations ont été confirmées in vitro grâce à l'étude de cellules de lignées exprimant de façon ectopique le récepteur c-kit muté, après transfert de gènes [7].

## ■ Physiopathologie

L'étude du mécanisme physiopathologique des mastocytoses s'est initialement orientée vers la recherche d'anomalies liées au ligand du c-kit, le SCF [8]. Les conclusions de ces études ont permis d'écarter cette hypothèse. Les équipes se sont alors intéressées au récepteur c-kit. En effet, l'activation de c-kit a été constatée en l'absence du ligand SCF dans des lignées de cellules mastocytaires et en présence de mutations activatrices de c-kit observées au cours des hémopathies myéloïdes. Le rôle du c-kit muté dans des modèles de transfection du gène muté a été établi sur modèles murins.

### Mutations décrites chez l'homme

Ces résultats ont stimulé la recherche de mutations de c-kit dans les mastocytoses humaines [9]. Actuellement, les données obtenues grâce à l'étude de populations de patients [10, 11] ont permis de mettre en évidence une mutation principale au codon 816 (Asp816Val), des mutations plus rares au codon 816 (Asp816Tyr, Asp816Phe, Asp816His) et au codon 839 (Glu839Lys) dans de très rares formes pédiatriques [7] dont l'authenticité est discutée, enfin une mutation au codon 820 (Gly820Val) décrite dans un seul cas de leucémie à mastocytes et une mutation dans le domaine transmembranaire au codon 522 (Phe522Cys) dans un cas de mastocytose agressive. Ces observations ont conduit à une récente proposition de classification tenant compte de la nature sauvage ou muté de c-kit. Ceci revêt une grande importance thérapeutique, à l'instar de ce qui se pratique couramment dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, à savoir l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) comme le mésylate d'imatinib [12].

### Médiateurs et fonctions du mastocyte

Les mastocytes produisent de nombreux médiateurs qui jouent un rôle important dans des processus biologiques variés : hypersensibilité de type immédiat ; inflammation ; défense vis-à-vis de certains parasites, notamment intestinaux ; réponse à une prolifération tumorale ; processus de cicatrisation et de fibrose ; angiogenèse ... En clinique, la libération de ces médiateurs est responsable des manifestations paroxystiques. Au plan histologique, une fibrose d'importance variable est associée à l'infiltrat mastocytaire dans de nombreux organes dont la moelle (sécrétion du TGF bêta par le mastocyte).

Certains médiateurs préformés sont libérés lors de la dégranulation. Il en est ainsi de l'histamine, de différents protéoglycannes tels que l'héparine ou l'acide hyaluronique, d'enzymes (sérine-protéases notamment tryptase, carboxypeptidases, superoxyde-dismutase), de l'*eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis* (ECFA) et du *neutrophil chemotactic factor* (NCF). D'autres médiateurs dits néosynthétisés ne sont formés qu'après activation du mastocyte : certains dérivés des lipides membranaires tels que le leucotriène B4 (puissant agent chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles), le leucotriène C4 qui intervient dans la contraction et la perméabilité vasculaire, le



platelet activating factor (PAF) et la prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). Il en serait de même de certaines cytokines (IL3, IL4, IL5, IL6, granulocyte-macrophage colony stimulating factor [GM-CSF] et tumour necrosis factor [TNF] alpha) dont la sécrétion a été mise en évidence chez l'homme et l'animal.

La dégranulation des mastocytes peut résulter de deux mécanismes distincts. Le mécanisme immunologique est classiquement médié par les immunoglobulines E, mais parfois également par certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a) ou par certaines lymphokines. Indépendamment de ce mécanisme, la dégranulation peut aussi être induite par divers stimulus non immunologiques, notamment alimentaires, médicamenteux, physiques, voire émotionnels. Certaines substances, tels la substance neuropeptidique P et le composé 48/80, induisent une dégranulation sélectivement des mastocytes du tissu conjonctif et non des mastocytes muqueux.

## “ Points essentiels

### Facteurs pouvant favoriser la dégranulation mastocytaire

- Variations thermiques marquées (bains chauds)
- Exercice physique intense, traumatismes
- Émotions
- Venins
- Aliments histaminolibérateurs : alcool, œufs, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates ...
- Médicaments et apparentés : aspirine (indiquée cependant dans certains cas), anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, codéine, codéthyline, procaine, lidocaïne, polymyxine B, amphotéricine B, quinine, réserpine, hydralazine, pentazocine, ATP, thiamine, interféron alpha (indiqué cependant dans certains cas), dextran, mannitol, produits de contraste iodés.

## ■ Classification des mastocytoses

L'hétérogénéité des mastocytoses en fonction de leur extension et de leur pronostic explique les classifications successives. Pour les mastocytoses systémiques, Travis et al. en 1988 ont inauguré la première classification à partir d'une étude rétrospective de 58 mastocytoses [13]. Une révision ultérieure a été proposée par Metcalfe et al. [14] en 1991, avec de nouvelles modifications en 2001.

La classification WHO en 2001 rend compte de toutes les formes de mastocytoses. Le groupe I est celui des mastocytoses indolentes regroupant les formes systémiques bénignes. Ce sont les plus fréquentes (de 60 à 70 % des cas). Les lésions d'urticaire pigmentaire sont très fréquentes (90 %) et précèdent parfois de plusieurs années voire décennies la découverte d'une atteinte systémique. La survie à long terme n'est pas différente de celle de la population générale. L'évolution vers un autre groupe plus agressif demeure exceptionnelle. Un sous-groupe Ib dit « *smouldering* » a été individualisé en raison d'un profil évolutif particulier où, malgré un infiltrat mastocytaire médullaire important, une survie prolongée est observée, correspondant soit à une mastocytose systémique ancienne non diagnostiquée, soit à une forme débutante du groupe II ou III sans en prendre tous les critères.

Le groupe II (de 20 à 35 %) correspond aux mastocytoses associées à une hémopathie autre que la leucémie mastocytaire, qui en conditionne le pronostic [16, 17]. Il s'agit de mastocytoses associées à la leucémie aiguë myélocytaire (LAM 0-1-2-4), aux syndromes myélodysplasiques, aux syndromes myéloprolifératifs

## “ Points essentiels

### Classification des formes de mastocytose systémique, révisée en 2001 [15]

- IA. Mastocytose indolente
  - A. Instabilité hémodynamique
  - B. Ulcère gastrique ou duodénal
  - C. Malabsorption
  - D. Atteinte osseuse caractérisée en dehors de l'ostéoporose
  - E. Hépatosplénomégalie
  - F. Adénopathies
- IB. Mastocytose indolente type *smouldering*
- II. Mastocytose associée à une hémopathie
  - A. Syndrome myéloprolifératif
  - B. Syndrome myélodysplasique
- III. Mastocytose agressive
- IV. Leucémie à mastocytes

dont celui avec hyperéosinophilie lié à la mutation FIP1L1-PDGFRa, à la leucémie myéloïde chronique, la leucémie myélo-monocytaire chronique, mais aussi aux lymphoproliférations de type lymphome non hodgkinien.

Le groupe III correspond par exclusion des autres groupes aux mastocytoses agressives, qui comportent fréquemment des adénopathies et une éosinophilie [18] ; les signes cutanés y sont inconstants. L'ostéoporose est considérée par certains comme une forme agressive de mastocytose systémique, lorsqu'elle est fracturaire. La survie moyenne est de 2 à 4 ans, le décès étant lié à une infiltration polyviscérale s'accompagnant volontiers d'une malabsorption sévère ou à l'apparition d'une hémopathie associée.

Le groupe IV est représenté par les rares leucémies mastocytaires caractérisées par un taux de mastocytes circulants et sur frottis médullaire supérieur à 20 %.

En 2001, un nouveau consensus [15] a proposé de distinguer par des arguments cliniques, cytologiques, histologiques et immunohistochimiques les mastocytoses cutanées des différentes formes de mastocytose systémique. Des critères majeurs et mineurs ont été proposés dans ce sens.

Cette classification prend en compte la présence éventuelle de mutations du récepteur c-kit. Elle permettrait de cibler les indications des inhibiteurs de tyrosines kinases [19].

## ■ Manifestations cliniques non systémiques

Elles sont secondaires à la libération des médiateurs mastocytaires et/ou à l'infiltration des différents organes.

### Manifestations paroxystiques

La plus évocatrice est le *flush*, réalisant un accès subit de rubéfaction généralisée ou limitée à la partie supérieure du corps par un mécanisme de vasodilatation. Cet érythème prurigineux dure en moyenne de 15 à 30 minutes, avec des extrêmes allant de quelques minutes à plusieurs heures. D'autres signes sont volontiers associés : céphalées, sensation ébrieuse, palpitations, hypotension pouvant aller jusqu'à la syncope et au décès, dyspnée, précordialgies, nausées, vomissements, diarrhée, paresthésies, parfois prurit, urticaire et bronchospasme, plus rarement hypertension. Les *flushs*, malgré leur durée prolongée et l'absence de cyanose, sont parfois difficiles à distinguer des *flushs* du syndrome carcinoïde. Les *flushs* surviennent spontanément ou sont déclenchés par divers facteurs ou stimulus (cf. supra). Ils sont liés à la libération d'histamine et d'agents vasodilatateurs (PGD<sub>2</sub> ou ses métabolites). Ils sont présents dans 30 % des cas d'urticaire pigmentaire et 50 % des atteintes systémiques. Parfois, le *flush* constitue la seule manifestation

## “ Points essentiels

### Critères diagnostiques des mastocytoses (2001) [15]

- Mastocytose cutanée
  - Atteinte cutanée clinique (une des formes cliniques) avec histologie montrant un infiltrat mastocytaire
- Mastocytose systémique
  - Critères majeurs : infiltrat dense multifocal de mastocytes (plus de 15 mastocytes agrégés) détectés sur sections de biopsie médullaire et/ou sur sections d'autres organes atteints
  - Critères mineurs
    - Présence de plus de 25 % de cellules fusiformes dans les sections de moelle ou d'organes extracutanés atteints ou plus de 25 % de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle.
    - Détection d'une mutation du codon 816 du c-kit dans la moelle ou les autres organes extracutanés analysés.
    - Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25.
    - Tryptase sérique contrôlée supérieure à 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

Si un critère majeur et un critère mineur, ou trois critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu

dermatologique de la maladie. L'évolution vers une rosacée est possible par la chronicité des *flushs* (observation personnelle).

Les poussées congestives des lésions cutanées, observées à tout âge mais plus fréquemment chez l'enfant, ont des facteurs déclenchants similaires ; leur intensité est variable, parfois à l'origine de lésions bulleuses.

Un prurit généralisé accompagne volontiers les *flushs* et les poussées congestives des lésions ; il est plus rarement permanent. Il est présent dans 50 % des cas de mastocytose et s'amende avec l'ancienneté des lésions.

### Manifestations dermatologiques [20]

Elles sont variables en prévalence selon l'âge d'apparition, avec des différences assez nettes entre l'enfant et l'adulte. Ainsi, le début de la maladie survient dans près de 55 % des cas entre la naissance et l'âge de 2 ans, et dans 65 % des cas avant la puberté [21, 22]. Le mastocytome solitaire ou multiple est présent dans 10 à 51 % des cas pédiatriques chez le nourrisson entre 0 et 6 mois, puis l'urticaire pigmentaire est la forme clinique la



Figure 1. Urticaire pigmentaire du tronc.

plus fréquente entre l'âge de 3 à 9 mois avec 65 % des cas. Les formes de mastocytoses cutanées diffuses sont rares (de 2 à 8 %) ; certaines sont congénitales [23, 24].

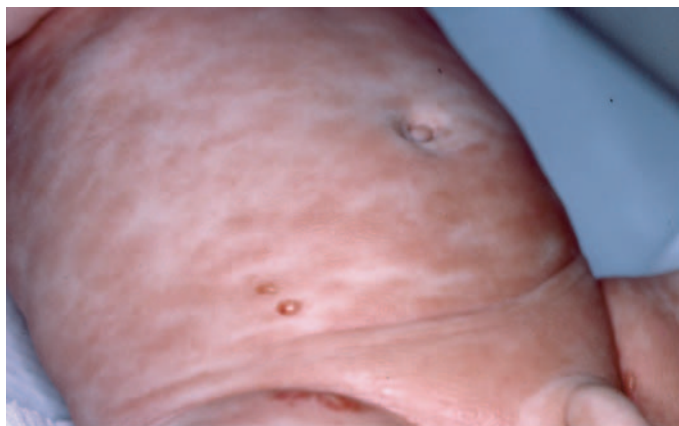
### Urticaire pigmentaire

L'urticaire pigmentaire, décrite par Nettleship en 1869 [25], 8 ans avant la découverte du mastocyte par Ehrlich, est la forme la plus fréquente et la plus reconnaissable. Survenant surtout après 6 mois de vie et jusqu'à plus de 60 ans, elle réalise une éruption relativement monomorphe faite de macules ou maculopapules non squameuses à bords flous, présentant selon les malades une grande variabilité dans la taille de chaque élément (de 1 mm à plus de 1 cm de diamètre), leur nombre (de moins de dix à plusieurs centaines) et leur couleur, allant du rouge violacé au brun beige. Les lésions, de distribution globalement symétrique mais parfois groupées, prédominent sur le tronc, souvent initialement sur les seins des femmes (Fig. 1), pouvant atteindre les membres, mais plus rarement le visage, le scalp, les paumes et les plantes de pied ou les muqueuses. Leur turgescence au décours d'une friction volontaire réalise le signe pathognomonique de Darier (Fig. 2) [26], cependant inconstant, à distinguer d'un simple dermographisme parfois associé. Certaines particularités sont propres à l'âge de survenue. Ainsi, chez l'enfant, les lésions sont volontiers de grande taille, peu nombreuses, ovalaires, allongées selon les plis cutanés, de teinte brun clair, légèrement saillantes, de consistance élastique pouvant donner un aspect tigré ou « peau de léopard ». Des formes bulleuses sont fréquemment décrites dans les urticaires pigmentaires pédiatriques (Fig. 3) jusqu'à 60 % des cas [27], sans pour autant en faire un pronostic péjoratif. Le caractère bulleux s'amende en 2 ou 3 ans sans cicatrices, en dehors d'une possible



Figure 2. Signe de Darier sur la cuisse (avant et après friction d'une lésion d'urticaire pigmentaire).





**Figure 3.** Mastocytose cutanée bulleuse du nourrisson.  
(Collection du Pr Bodemer, hôpital Necker)



**Figure 4.** Telangiectasia macularis eruptiva perstans du bras.

pigmentation séquellaire. Le signe de Darier peut aussi déclencher une bulle parfois hémorragique. Chez l'adulte, les lésions sont plus souvent petites, nombreuses, planes, de teinte plus foncée. Chez des femmes âgées de plus de 70 ans, une urticaire pigmentaire à type d'intertrigo isolée aux grands plis a été rapportée [28].

Le prurit est le principal symptôme, présent dans 33 à 46 % des UP [29, 30]. Il est aggravé par le grattage et les excoriations. Ces symptômes tendent à régresser avec l'âge des lésions.

### Forme télangiectasique

Appelée telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP), elle est plus trompeuse du fait de la prédominance des lésions télangiectasiques, de la discrétion de la pigmentation et de l'absence du signe de Darier. Les lésions, à type de macules télangiectasiques à bordure floue, sont localisées principalement sur le décolleté, essentiellement chez l'adulte [31] (Fig. 4).

### Mastocytoses papulonodulaires

Elles comprennent trois variétés : xanthélasmoïde, multinodulaire globuleuse, mastocytome, toutes observées essentiellement lors de la première enfance.

#### Mastocytose xanthélasmoïde

Habituellement présente dès la naissance, elle se résume à un petit nombre d'éléments en placards ovalaires d'aspect xanthomateux. Le signe de Darier est inconstant, alors que les poussées congestives des placards, souvent bulleuses, sont particulièrement fréquentes, ainsi que les *flushes* [32, 33]. Cette variété persiste volontiers plus tardivement que les autres formes pédiatriques, avec des éléments plus nombreux en plaques (Fig. 5).

#### Mastocytose globuleuse

Elle est le plus souvent multinodulaire [34]. Elle forme alors une éruption généralisée, avec de multiples éléments saillant en



**Figure 5.** Mastocytose xanthélasmoïde à début pédiatrique.



**Figure 6.** Mastocytome du dos.  
(Collection du Pr Bodemer, hôpital Necker)

nodules hémisphériques de surface lisse, de teinte pâle allant du rose au jaune et parfois au blanc nacré. Cette dernière teinte explique la dénomination d'« urticaire depigmentosa » parfois donné à cette forme. Avec le temps, les nodules se décolorent, s'affaissent, donnant l'aspect d'une peau de grain de raisin vidée ou passant à un stade maculeux.

### Mastocytome

Exceptionnel chez l'adulte, il est très fréquent chez le petit enfant avant 3 ans (Fig. 6). Présent parfois dès la naissance dans près de 40 % des cas [35], il représente la majorité des manifestations cutanées de mastocytose avant l'âge de 3 mois. Il s'agit d'un nodule volontiers unique, hémisphérique, ferme, parfois lisse ou granité de couleur jaunâtre rosée à brune, localisé aux extrémités, simulant un xanthogranulome, un mélanome de Spitz ou même un mélanome nodulaire et parfois des lésions de maltraitance [24]. Des poussées congestives sont habituellement rapportées par les parents, et une bulle peut apparaître spontanément ou après traumatisme. La recherche du signe de Darier est à éviter pour ne pas déclencher une réaction générale parfois sévère (*flush*, malaise). La régression spontanée de ce nodule en quelques années est habituelle. Il faut distinguer de cette forme la localisation cutanée exceptionnelle du sarcome à mastocytes, avec des nodules rouge violacé du tronc, d'évolution rapidement fatale par métastases.

### Mastocytose cutanée diffuse

Elle est très rare (16 cas colligés jusqu'en 2004 [23]), observée chez l'enfant de moins de 3 ans, parfois de façon congénitale, plus rarement chez l'adulte [36]. Chez l'enfant, la peau y est volontiers jaunâtre, épaissie, de consistance pâteuse sur une





**Figure 7.** Mastocytose cutanée diffuse de l'adulte (tronc et aisselle gauche).



**Figure 8.** Pachydermatoglyphie.

grande partie du corps. Du fait de papules bien visibles à jour frisant, l'aspect est granité, comme du cuir, avec une accentuation des lésions dans les grands plis de flexion. Certaines papules jaunâtres font évoquer la forme « pseudo-xanthomateuse » proche du xanthome et du pseudoxanthome élastique. Le prurit est parfois très intense, les bulles et les érosions postbulleuses sont fréquentes, et parfois au premier plan. Le diagnostic différentiel d'épidermolyse staphylococcique peut être évoqué lors de grands décollements. La forme érythrodermique est possible, avec un pronostic vital engagé par l'atteinte viscérale. Chez l'adulte, l'aspect cutané est en peau d'orange [20, 37], pachydermique, avec un aspect lichénifié, de consistance pâteuse ou d'aspect sclérodermiforme (Fig. 7). L'existence d'une dermatoglyphie géante appelée *tripe palm syndrome* (Fig. 8), entrant dans le cadre des manifestations paranéoplasiques, a pu être observée au cours d'une mastocytose par hypersécrétion de TGF alpha [38].

## Autres entités cliniques

### Variété histiocytaire et vasculite [39] de l'enfant

Une variante histiocytaire avec vasculite a été décrite sur trois cas pédiatriques associant un aspect clinique d'histiocytose (xanthogranulomes) et une vasculite associée à un infiltrat histiocytaire dont l'immunohistochimie a révélé son origine mastocytaire.

### Mastocytose cutanée diffuse sans lésion permanente

Elle reste une entité discutable avec six cas rapportés de prurit et d'érythème en rapport avec une augmentation très importante des mastocytes dermiques [40].

## Sarcome à mastocytes

Exceptionnel sur la peau, il constitue une localisation tumorale cutanée de nodules rouge violacé du tronc, d'évolution rapidement fatale par dissémination viscérale et transformation habituelle en leucémie à mastocytes [41].

## ■ Anatomopathologie cutanée [42]

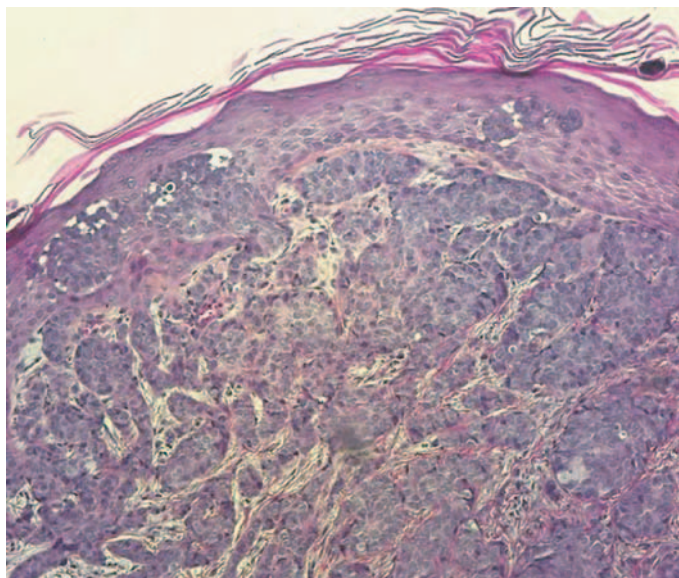
L'examen anatomopathologique est bien souvent l'élément clef du diagnostic de mastocytose en confirmant le diagnostic clinique cutané ou en confirmant l'atteinte spécifique d'organe dans le cadre d'une atteinte systémique.

Les mastocytes sont observés dans la peau normale en petit nombre autour des vaisseaux du derme superficiel, des follicules pileux et des nerfs. Leur nombre varie selon les zones du corps : ils sont plus nombreux sur le scrotum et les extrémités des membres [43]. La peau normale peut contenir jusqu'à 15 mastocytes par champ au fort grossissement ( $\times 40$ ), mais de très nombreuses pathologies inflammatoires, notamment chez l'enfant, peuvent augmenter leur nombre. Les mastocytes sont présents dans les processus de cicatrisation (plaies, chéloïdes), les inflammations chroniques et en particulier la dermatite atopique, le lichen, le psoriasis, le prurigo, les infections parasitaires, l'érythème polymorphe ... Les mastocytes dégranulent facilement au moindre traumatisme, rendant leur identification morphologique parfois difficile, voire impossible sur la morphologie seule. Ils prennent des aspects ovales, fusiformes ou étoilés, et sont alors indiscernables d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages. C'est leur nombre majoritaire qui permet de parler de mastocytose, sans pour autant avoir de valeur seuil consensuelle. L'autre difficulté est le risque de diagnostic par excès. C'est pourquoi il est préférable d'envisager leur nombre relatif plutôt que de les quantifier et de ne poser un diagnostic de certitude que si la majorité des cellules inflammatoires de l'infiltrat est composée de mastocytes.

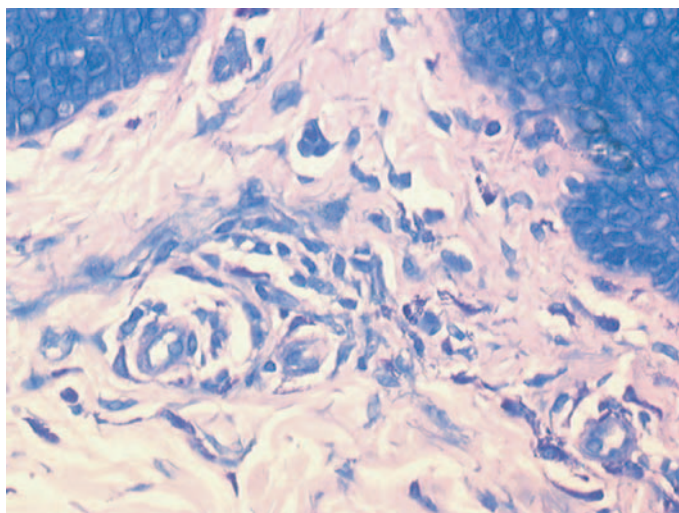
Selon la forme clinique cutanée sont décrits différents types d'atteinte histologiques.

Dans les manifestations cutanées paroxystiques liées à la libération de médiateurs mastocytaires, la biopsie cutanée en peau apparemment saine peut mettre en évidence une infiltration mastocytaire d'intensité modérée, voire minime. Le diagnostic repose alors sur le caractère isolé de ces mastocytes alors qu'il n'existe aucune autre cellule inflammatoire. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie (CD117) peuvent être d'une grande aide dans cette situation, montrant des mastocytes souvent étoilés ou fusiformes autour des vaisseaux du derme superficiel, ou dispersés dans le collagène au sein d'une peau d'apparence normale.

Dans l'urticaire pigmentaire, l'infiltrat est d'intensité variable, allant de rares cellules dispersées à de gros agrégats bien reconnaissables dès l'hémalun éosine (Fig. 9). Cependant, l'infiltrat est le plus souvent discret, constitué de cellules



**Figure 9.** Infiltrat mastocytaire dermique dense.  
(Collection Dr Le Pelletier, hôpital Pitié-Salpêtrière)



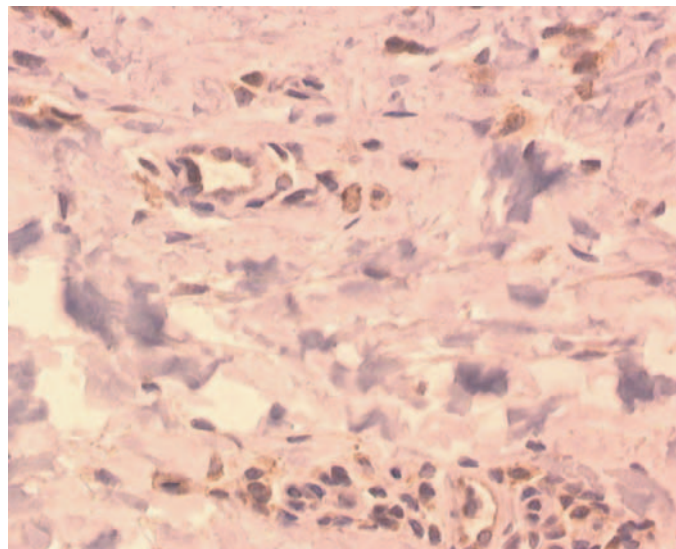
**Figure 10.** Histologie d'urticaire pigmentaire avec bleu de toluidine.  
(Collection Dr Le Pelletier, hôpital Pitié-Salpêtrière)

ovales ou fusiformes, volontiers localisées dans le derme superficiel dans une topographie périvasculaire et interstitielle. Cet aspect est assez peu spécifique et, pour peu que les renseignements cliniques fournis soient insuffisants, le diagnostic risque de ne pas être porté si on omet une coloration par le bleu de toluidine (Fig. 10). On peut alors s'aider de signes indirects qui doivent orienter vers une mastocytose :

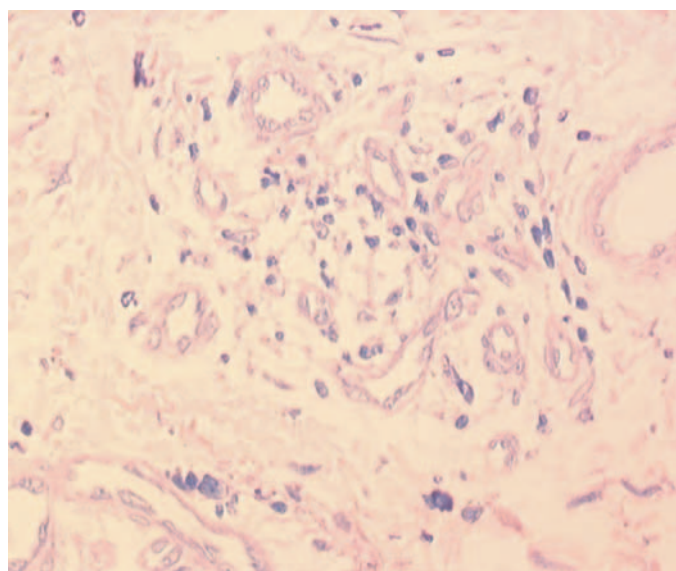
- la présence d'éosinophiles ;
- une augmentation et une dilatation du nombre de vaisseaux dans le derme superficiel ;
- une fibrose du derme superficiel ;
- une hyperpigmentation de la basale épidermique sus-jacente.

Toutefois, lorsque les mastocytes sont dégranulés, certaines colorations peuvent être négatives. L'immunohistochimie peut alors être utile, en particulier le CD-117 (c-kit) membranaire (Fig. 11), les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant le c-kit (dans l'épiderme, le c-kit marque les mélanocytes). Ce marquage sert alors de témoin positif pour vérifier la qualité de la technique. Le marquage par la tryptase est parfois difficile d'interprétation, car faible si les mastocytes sont dégranulés ou à l'inverse présent dans d'autres cellules.

Dans les formes bulleuses, le clivage se fait à un niveau variable : sous-corné, intraépidermique, surtout sous-épidermique. La cavité contient des mastocytes. Le toit est souvent nécrotique et œdémateux.



**Figure 11.** Histologie d'urticaire pigmentaire avec anti-CD117.  
(Collection Dr Le Pelletier, hôpital Pitié-Salpêtrière)



**Figure 12.** Histologie de telangiectasia macularis eruptiva perstans.  
(Collection Dr Le Pelletier, hôpital Pitié-Salpêtrière)

Dans les formes papulonodulaires, chez l'enfant, on observe une infiltration cellulaire dermique marquée pouvant aussi atteindre la partie superficielle de l'hypoderme. L'infiltrat est franc et monomorphe, composé de cellules volumineuses, ovales ou polyédriques par tassement les unes contre les autres, à noyau arrondi et au cytoplasme éosinophile. Les cellules sont toujours positives avec les colorations usuelles des mastocytes. Le diagnostic peut parfois se poser avec un xanthogranulome juvénile dans sa forme non xanthomisée, une forme nodulaire d'histiocytose langerhansienne ou un nævus de Spitz achromique. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie résolvent facilement le problème. Toutefois, il ne faut pas se contenter d'un anti-CD68, car il marquerait aussi bien les mastocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans.

Dans la forme télangiectasique de l'adulte (TMEP), les signes histologiques sont très subtils, représentés par une très discrète augmentation du nombre des mastocytes, d'allure en général fusiforme, autour de vaisseaux dilatés dans le derme superficiel (Fig. 12). Les éosinophiles sont en général absents. Par conséquent, il s'agit de la forme dont le diagnostic histologique est le plus difficile, le nombre absolu de mastocytes pouvant être très faible. C'est là que la confrontation anatomoclinique prend son importance, et que l'on doit y penser systématiquement devant la présence de capillaires dilatés.



Dans la forme de mastocytose en plaque ou xanthélasmoïde de l'enfant, l'infiltrat en mastocytes est franc et constitué de mastocytes ovalaires ou polyédriques facilement reconnaissables. Des formes cliniques à type de vasculite ont été récemment décrites (cf. supra). Enfin, le sarcome à mastocytes, exceptionnellement cutané, montre des atypies cytonucléaires patentes de mastocytes immatures, faisant évoquer l'origine néoplasique [41].

## ■ Manifestations cliniques systémiques

Elles concernent 10 % de l'ensemble des mastocytoses tout âge confondu, de 25 à 50 % des mastocytoses de l'adulte [44]. La prévalence de leur survenue en présence d'une urticaire pigmentaire est très variable : de 10 à 70 % des adultes [20]. Il est important de souligner d'emblée que les symptômes systémiques (*flushs*, malaise, douleurs osseuses...) ne sont pas nécessairement synonymes d'atteinte systémique. Ces dernières sont définies par une infiltration anormale et documentée de mastocytes dans les tissus extracutanés. La possibilité d'une atteinte systémique chez l'enfant doit être évoquée en cas de mastocytose cutanée diffuse (80 % avec atteinte systémique). Chez l'adulte, le type d'atteinte cutanée n'est pas prédictif du caractère systémique, mais l'extension cutanée progressive doit amener à rechercher une atteinte systémique [45]. Il n'y a pas de parallélisme entre les symptômes de dégranulation et les symptômes fonctionnels d'organes (douleurs osseuses, douleur abdominale...), et l'envahissement médullaire histologiquement démontré. Chez l'enfant, un symptôme extracutané est plus souvent lié aux médiateurs qu'à une atteinte d'organe, il n'est pas prédictif d'une dissémination de la maladie. Enfin, 50 % des mastocytoses systémiques associées à une maladie hématologique n'ont pas d'atteinte cutanée [46], ce qui en fait un facteur de mauvais pronostic.

### Manifestations osseuses [47]

Les localisations osseuses, en règle asymptomatiques, se révèlent surtout par des complications : fractures des os longs (jusqu'à 10 à 20 % des cas) ou tassements vertébraux (de 3 à 10 %). Les données tant cliniques que morphologiques reposent sur des études de cas cliniques ou de séries de faible ampleur et pratiquement toutes rétrospectives à l'exception de l'étude récente de Armingaud et al. [48], ce qui rend difficile l'appréciation de l'évolution dans le temps de ces patients. Dans une série personnelle de 75 patients avec atteinte systémique documentée histologiquement [49], 50 % avaient une atteinte radiologique ou ostéodensitométrique ; 36 % avaient une ostéoporose densitométrique dont 17 % avec fractures ; 8 % avaient une ostéosclérose. Les anomalies radiologiques sont plus souvent diffuses (85 % des cas) que focales pures (5 %). Les lésions diffuses sont soit déminéralisantes, évoquant une ostéoporose, soit condensantes sur le squelette axial, observées préférentiellement dans les mastocytoses agressives ou associées à une maladie hématologique, pouvant s'étendre aux os longs. Les lésions lytiques focalisées réalisent des lacunes de taille variable, souvent cernées par un liseré condensé, volontiers localisées sur la voûte crânienne et les os longs pouvant faire évoquer un myélome, une histiocytose ou des métastases. Les lésions condensantes circonscrites sont de petites opacités denses, arrondies, métaphysaires ou diaphysaires, siégeant parfois au crâne ou au bassin, pouvant faire évoquer une maladie de Paget, une fluorose, voire une ostéopétrose. La mixité des lésions, bien que rare, est évocatrice de mastocytose. Alors que le bilan phosphocalcique est normal, certaines anomalies scintigraphiques osseuses sont présentes dans les formes condensantes uniquement. Enfin, des cas d'ostéomalacie par diminution de l'absorption de vitamine D par atteinte digestive spécifique ont été rapportées.

### Manifestations digestives et hépatiques [50]

Les douleurs abdominales sont les manifestations les plus fréquentes, tantôt épigastriques calmées par les antiacides ou les

antagonistes de l'histamine et alors considérées comme dyspeptiques, tantôt plus bas situées, dans la fosse iliaque droite et insensibles à ces traitements. Les douleurs dyspeptiques sont significativement associées à une hypersécrétion d'acide gastrique basale liée à l'hyperhistaminémie. En endoscopie, les ulcères duodénaux, les duodénites, sont fréquents ; des saillies nodulaires ainsi que des lésions d'allure urticarienne sont décrites. Les hémorragies digestives, rares, résultent de facteurs généraux, notamment thrombopénie, et de facteurs locaux variés : ulcère, gastrite, duodénite, hypertension portale, voire télangiectasies digestives.

La diarrhée est le plus souvent intermittente, accompagnant les *flushs*, rarement chronique, davantage liée à une hypersecrétion d'acide gastrique qu'à une accélération du transit digestif, et/ou à une malabsorption.

Les fonctions pancréatiques sont normales ; les taux plasmatiques des principaux peptides gastro-intestinaux sont normaux (motiline, neurotensine, substance P) ou abaissés (gastrine, *vasoactive intestinal peptide*). L'étude radiologique de l'intestin grêle montre parfois des anomalies de la motilité, un épaississement des plis, voire la présence de nodules multiples.

Au plan histologique, il existe fréquemment une augmentation [13] des mastocytes de la muqueuse et sous-muqueuse, et parfois une atrophie villositaire par un mécanisme inconnu.

L'hépatomégalie, fréquente (50 %), est liée à la mastocytose ou à une hémopathie associée. En règle asymptomatique, elle n'a pas de traduction biologique notable en dehors d'une élévation des phosphatases alcalines, parfois d'origine mixte hépatique et osseuse, et plus rarement des gammaglutamyl-transpeptidases. Ailleurs, il peut s'agir d'une cholestase icterique avec ou sans hypertension portale. Au plan histologique existent une infiltration mastocytaire des espaces portes et/ou des travées sinusoidales avec contingent éosinophile, dans plus de la moitié des cas, et fréquemment une fibrose portale, beaucoup plus rarement une cirrhose. Quelques observations d'hypertension portale sans cirrhose ou d'ascite parfois exsudative ont été rapportées, et exceptionnellement une insuffisance hépatocellulaire. Des cas de cholangite sclérosante et de cholangite à mastocytes ont été décrites.

### Manifestations hématologiques [17, 18]

Elles peuvent être en rapport avec la mastocytose ou avec une éventuelle hémopathie associée.

#### Splénomégalie

Une splénomégalie, généralement asymptomatique et associée à une hépatomégalie, est souvent présente dans les formes systémiques. Les aspects anatomopathologiques associent une infiltration mastocytaire et une fibrose trabéculaire d'importance très variables, une fréquente infiltration éosinophilique et parfois des foyers d'hématopoïèse. L'architecture splénique est généralement conservée, avec présence d'un infiltrat mastocytaire périvasculaire de la pulpe blanche. Lorsque la fibrose est majeure, l'infiltrat mastocytaire risque d'être méconnu en raison de sa discrétion. Une infiltration diffuse des pulpes blanche et rouge par des mastocytes atypiques ne s'observe que dans les mastocytoses leucémiques ou très agressives [51].

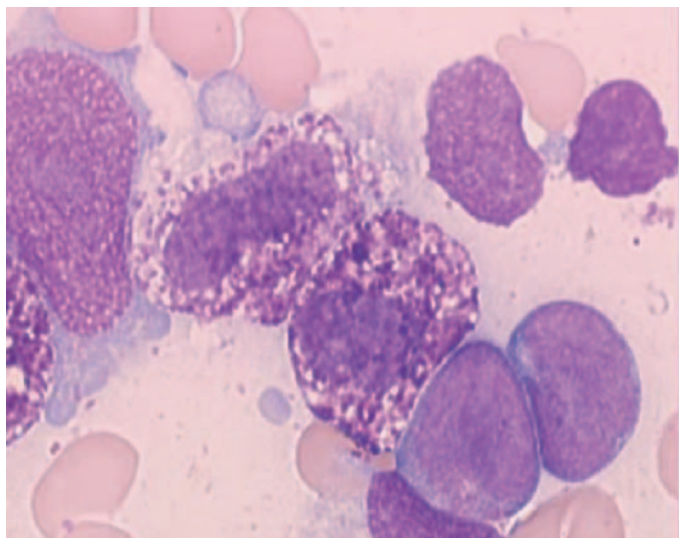
#### Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde est moins fréquente, notée surtout dans les formes agressives ou associées à une hémopathie (20 % des cas), parfois dans les formes indolentes. L'infiltrat mastocytaire, de topographie volontiers paracortical, s'accompagne d'une prolifération vasculaire avec éosinophiles, certains aspects pouvant prêter à confusion avec un lymphome T. Ailleurs, l'infiltrat envahit les follicules, voire l'ensemble du ganglion.

#### Atteinte médullaire

Présente dans plus de 90 % des formes systémiques, elle revêt un intérêt diagnostique majeur. Le frottis médullaire sur myélogramme peut être utile (Fig. 13) en montrant en fin de





**Figure 13.** Mastocytes sur frottis de myélogramme.

frottis des amas de mastocytes dont la valeur pathologique et non réactionnelle [52] est affirmée en cas de caractère dystrophique. L'atteinte histologique est typique quand elle montre des nodules regroupant mastocytes (d'aspect cytologique variable), éosinophiles et lymphocytes (lésion MEL). Elle est presque constante chez l'adulte, moins fréquente chez l'enfant. L'évolution histologique est parfois marquée par l'apparition d'une myélofibrose dans les formes des groupes II et III, ce qui limite techniquement les explorations hématologiques.

### Anomalies de l'hémogramme

Elles sont observées dans plus de 50 % des formes systémiques. L'anémie est l'anomalie la plus courante, généralement modérée, normochrome, normocytaire, avec réticulocytose basse, parfois macrocytaire. Plus fréquente en cas d'hémopathie associée, l'anémie peut aussi être liée directement ou indirectement à la mastocytose, notamment dans les formes agressives : saignement, hypersplénisme, malabsorption avec carence en fer et vitamines (B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>), voire infiltration médullaire. D'autres anomalies sont possibles, également plus souvent observées dans les formes agressives ou associées à une hémopathie : hyperleucocytose ; hyperéosinophilie ; leucopénie ; thrombopénie ; monocytose ; thrombocytose ; basophilie ; mastocytes circulants. L'éosinophilie semble liée pour certains à l'expression anormale d'un récepteur de tyrosine kinase né d'une translocation cryptique entre le gène ubiquitaire FIP1L1 et PDGFRa. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa a été décrite initialement dans les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques [53, 54]. Pour les mastocytoses systémiques avec éosinophilie, ce qui représente de 20 à 40 % des cas dans la littérature, certains auteurs verraient volontiers la détection de FIP1L1-PDGFRa au cours des mastocytoses systémiques comme le témoin d'une variante myéloproliférative des mastocytoses systémiques [55]. Cependant, dans notre expérience sur 14 cas d'éosinophilie associée à une mastocytose, aucun n'avait la mutation de FIP1L1-PDGFRa, mais présentaient dans la plupart des cas la mutation de c-kit D816V.

### Diverses hémopathies

Diverses hémopathies (groupe II) ont été décrites en association avec les mastocytoses systémiques : syndromes myéloprolifératifs (leucémie myélomonocytaire chronique) ; syndrome myélodysplasique ; leucémies aiguës non lymphoblastiques LAM 0-1-2 et 4 [56] ; plus rarement lymphomes malins non hodgkiniens de divers types, neutropénie chronique, myélome, dysglobulinémie mono- ou biclonale.

Certaines anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les mastocytoses associées à une hémopathie myéloïde (délétion 20q, monosomie 7, translocation X8q2), mais aussi en leur absence. La fréquence de l'association mastocytose-hémopathie

myéloïde est généralement interprétée comme témoignant d'une anomalie d'une cellule souche hématopoïétique commune, bien que puisse également être évoquée une sécrétion par les mastocytes de facteurs stimulant les autres lignées hématopoïétiques ou à l'inverse une mastocytose réactionnelle à la myélodysplasie.

### Leucémies à mastocytes (groupe IV)

Elles sont exceptionnelles, caractérisées par un pourcentage de mastocytes circulants supérieur à 20 %. Ces mastocytes, morphologiquement atypiques (lobulation nucléaire, multinucléation, hypogranularité) sont parfois difficiles à identifier (pris pour des monocytes), et de diagnostic différentiel délicat, notamment avec certaines leucémies myéloïdes chroniques transformées, notamment monoblastiques. L'infiltration médullaire, parfois accompagnée d'érythrophagocytose, n'est pas toujours majeure, et ne constituerait pas un critère distinctif entre les groupes III et IV [13]. Ces leucémies à mastocytes sont remarquables par l'absence de lésions cutanées, la fréquence des ulcères digestifs et leur résistance aux traitements : leur survie moyenne n'est que de 5 mois [13], améliorée actuellement par l'utilisation de cladribine. En outre, les très rares sarcomes à mastocytes rapportés dans la littérature (plutôt muqueux) peuvent évoluer en leucémie mastocytaire secondaire, rejoignant le très mauvais pronostic de la forme primitive [41].

### Autres manifestations

Ont été décrites des manifestations neuropsychiques (comitialité, polynévrite, anxiété, troubles mnésiques, dépression proche de 10 %), respiratoires (dyspnée asthmatiforme ou asthme lors des *flushs*, infiltration mastocytaire pulmonaire d'expression radiologique avec des images réticulaires ou des nodules pleins), cardiaques (tachycardie posturale [57], insuffisance cardiaque, trouble de conduction ou de la repolarisation par infiltration myocardique et péricardique, arrêt cardiaque lors d'une anesthésie générale [58]), syndrome sec par infiltration mastocytaire des glandes salivaires, urinaires (cystite interstitielle, pollakiurie et instabilité vésicale par infiltrat mastocytaire).

### Qualité de vie

La qualité de vie (QLQ), à l'instar de l'urticaire chronique, est altérée pour beaucoup de patients atteints de mastocytose qui ont des symptômes parfois disparates, dans une pathologie rare [59]. Un score QLQ établi par l'Association française pour les initiatives et de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses (AFIRMM) en France permet d'objectiver ce handicap. Il est en cours de validation afin de mieux cibler les patients qui nécessiteraient l'entrée dans une thérapeutique protocolaire.

## ■ Diagnostic [15]

Le diagnostic se pose très différemment selon que le tableau clinique comporte ou non des lésions cutanées et des manifestations cliniques d'organe évoquant une forme systémique. Des critères diagnostiques existent depuis 2001 [15] (cf. supra).

En présence d'une mastocytose cutanée apparemment isolée confirmée histologiquement, aucun bilan paraclinique n'est justifié chez l'enfant en dehors de la forme cutanée diffuse, alors qu'une numération-formule sanguine, un bilan hépatique, un dosage de tryptase sérique, des radiographies du squelette et une ostéodensitométrie sont systématiquement pratiquées chez l'adulte. L'existence d'anomalies hématologiques, d'une tryptase élevée supérieure à 20 ng/ml, d'anomalies radiologiques ou densitométriques est alors évocatrice du caractère systémique et doit conduire à pratiquer une biopsie ostéomédullaire.

Pour les mastocytoses systémiques, la principale étape diagnostique est d'en évoquer l'éventualité, même si aucun signe clinique n'est spécifique. L'étape ultérieure de confirmation histologique est de difficulté variable suivant le tableau clinique. Chez l'enfant, seule une mastocytose cutanée diffuse ou des anomalies d'organes ou des anomalies hématologiques

doivent conduire à des explorations complémentaires. Chez l'adulte, la peau est systématiquement biopsiée, même en l'absence de lésion évocatrice, du fait de la possibilité de formes infiltratives avérées, inapparentes cliniquement. Le diagnostic de la mutation du proto-oncogène c-kit D816V peut être proposée dans certains centres de recherche et devrait entrer dans le bilan systématique sur prélèvement médullaire ou sur biopsie cutanée en peau lésée cliniquement ou en zone spécifiquement infiltrée en histologie. Cette recherche aurait un intérêt plus thérapeutique que pronostique. Une démarche clinique initiale et de suivi des patients adultes avec mastocytose est proposée.

## “ Point essentiel

Démarche clinique initiale et de suivi des patients adultes avec mastocytose (selon Hartmann et Henz <sup>[60]</sup>)

- Première visite
  - Examen clinique, recherche du signe de Darier ou dermatographisme, score de prurit
  - Biopsie cutanée avec recherche de mutation c-kit
  - Réalisation d'une numération-formule sanguine, frottis sanguin, tryptase sérique
- Pour les patients avec manifestations paroxystiques sévères ou altération de l'état général ou tryptase élevée suspects d'atteinte systémique
  - Biopsie ostéomédullaire
  - Évaluation de la qualité de vie (score QLCQ, SCORMA, score AFIRMM ...)
- Pour les patients avec suspicion d'atteinte spécifique d'organe
  - Endoscopie digestive avec biopsie, biopsie hépatique
- Suivi régulier tous les 6 mois pour les patients avec atteinte systémique
  - Suivi de l'extension cutanée et des symptômes de dégranulation
  - Dégradation de la qualité de vie, autres atteintes d'organes
- Selon résultats
  - suivi tous les 2 à 3 ans si stabilité avec NFS, densitométrie, échographie abdominale, tryptase, numération-formule sanguine

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de marqueurs mastocytaires biochimiques et immunologiques dont la sensibilité et la spécificité sont variables. On observe classiquement une augmentation de l'histaminémie et de l'histaminurie, des métabolites urinaires de la PGD<sub>2</sub>, de la tryptase plasmatique <sup>[61]</sup> et d'un métabolite urinaire de l'histamine : l'acide méthyl-4-imidazole acétique. L'intérêt de certains dosages est limité en raison de possibles faux positifs (en cas d'allergie) ou faux négatifs (en cas de mastocytose non sécrétante). Ainsi, le dosage de l'histamine pose des problèmes de technique (la spectrométrie de masse, méthode précise et fiable étant peu répandue) et d'interprétation des résultats, l'histamine sanguine ou urinaire n'étant pas toujours d'origine mastocytaire (dégranulation des basophiles lors du prélèvement sanguin, synthèse bactérienne à partir de l'histidine en cas d'infection urinaire, influence du régime alimentaire sur l'histaminurie). L'élévation de l'histaminémie est surtout marquée en cas d'hémopathie associée. Si la présence d'une atteinte viscérale semble corrélée non pas à l'histaminurie mais à son métabolite urinaire, c'est-à-dire l'acide méthyl-4-imidazole acétique, les difficultés techniques du dosage par chromatographie l'ont rendu obsolète en pratique.

La tryptase, molécule comprenant deux chaînes alpha (protryptase) et bêta, est actuellement le marqueur mastocytaire excrété dont le taux semble corrélé à l'importance de l'infiltrat

mastocytaire <sup>[62]</sup>. C'est un marqueur sensible et relativement spécifique qui est corrélé au caractère systémique de la maladie quand il est élevé <sup>[61]</sup>. Une augmentation transitoire de la bêta tryptase s'observe en cas de choc anaphylactique quelle que soit son origine, mais aussi de façon permanente en cas de syndrome myéloprolifératif associé. Ainsi, la valeur prédictive positive d'atteinte systémique serait de 50 % en cas de taux compris entre 25 et 75 ng/ml et de presque 100 % si le taux est supérieur à 75 ng/ml. Récemment, il a été montré que les mastocytoses systémiques s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique du c-kit soluble et de CD25 (récepteur à l'IL2). En outre, le niveau d'expression de ces deux marqueurs semble être corrélé à la sévérité de la maladie et à l'infiltration médullaire <sup>[63]</sup>.

Quoi qu'il en soit, le diagnostic de mastocytose est avant tout clinique et histocytologique. En effet, lors d'une suspicion de mastocytose de l'adulte, un examen histologique du tissu impliqué et un examen morphologique des cellules des tissus (le plus souvent, biopsie de peau et de moelle osseuse), confirment le diagnostic. Si l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-tryptase ou anti-CD117 est devenu de pratique courante, il est assez classique d'avoir recours à la coloration au bleu de toluidine et plus rarement à celle de la chloroacétate-estérase. Enfin, il apparaît que les mastocytes médullaires anormaux, analysés par cytométrie de flux, peuvent exprimer de façon concomitante les marqueurs CD2 et CD25, contrairement aux mastocytes normaux. Ceci pourrait constituer une nouvelle méthode de diagnostic des mastocytoses systémiques et de mise en évidence de l'infiltration médullaire par des mastocytes anormaux.

## ■ Traitement des mastocytoses <sup>[64]</sup>

Le traitement des mastocytoses vise d'une part à limiter les symptômes en rapport avec la libération des médiateurs mastocytaires et d'autre part à réduire l'infiltration spécifique du ou des organes atteints. Il varie selon le caractère cutané ou systémique de la maladie. Dans tous les cas, des précautions sont à observer pour ces patients, dès que le diagnostic est confirmé. Enfin, si le terme curatif n'est pas encore admis pour la majorité des traitements qui ne modifient habituellement pas le cours de la maladie, une nouvelle approche moléculaire de la maladie impliquant les inhibiteurs de tyrosine kinase pourrait approcher cet objectif (Fig. 14).

### Précautions générales

Certaines précautions sont conseillées afin d'éviter les crises de dégranulation mastocytaire ou plus grave encore le choc anaphylactoïde. Ces précautions ne sont ni strictes, ni exhaustives et doivent s'adapter au cas par cas. Les manifestations graves anaphylactoïdes étant plus fréquentes mais pas exclusivement chez les patients adultes avec atteinte systémique, une attention particulière doit être portée à ces facteurs. Ainsi, il est utile de supprimer les facteurs dégranulant des mastocytes <sup>[64]</sup> (cf. supra) comme certains aliments et médicaments, les variations thermiques brutales et les exercices physiques intenses. Néanmoins, l'existence d'une mastocytose ne constitue habituellement pas une contre-indication à une activité sportive. L'utilisation à portée de main d'un kit d'adrénaline type Anapen<sup>®</sup> auto-injectable qui se conserve à température ambiante doit être proposée à tout patient avec une forme systémique de la maladie. L'utilisation des produits de contraste iodés doit être limitée et une prémédication antiallergique est recommandée. L'imagerie par résonance magnétique peut être préférée à la tomодensitométrie dans l'exploration abdominale. Les interventions chirurgicales programmées, tant chez l'adulte que chez l'enfant, nécessitent des précautions anesthésiques actuellement bien codifiées, avec prémédication adéquate, choix des drogues sans curare et sans dérivés morphiniques, monitoring soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. Le port d'une carte mentionnant le diagnostic de mastocytose ainsi que le médecin référent est utile en cas de chirurgie urgente, afin de limiter les risques anesthésiques.

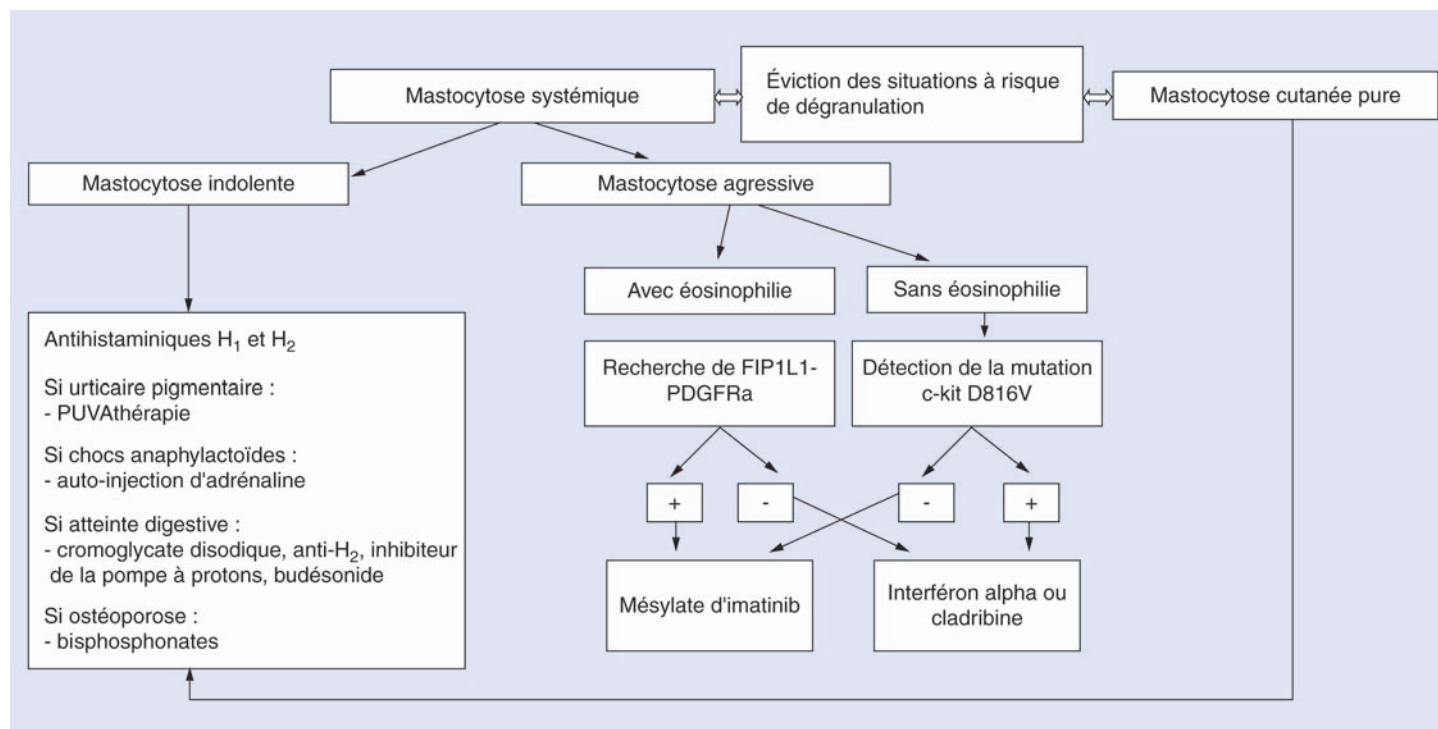


Figure 14. Arbre décisionnel. Traitement des mastocytoses de l'adulte.

## Traitement symptomatique

En l'absence de traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus est appliqué [50, 64].

Les anti-histaminiques anti-H<sub>1</sub> (hydroxyzine, mizolastine, loratadine ...) souvent associés aux anti-H<sub>2</sub> (ranitidine, famotidine, cimétidine) sont les traitements-clés utilisés de première intention pour bloquer, via les récepteurs mastocytaires, la libération des médiateurs. Les anti-H<sub>1</sub> de préférence non sédatifs agissent sur les *flushs* et le prurit ; l'effet des anti-H<sub>2</sub> est plus net sur les manifestations gastroduodénales type ulcère ou gastrite que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets, notamment sur les *flushs* et les troubles digestifs. Le kétotifène semble efficace sur le prurit.

Le chromoglycate de sodium oral (en ampoule à boire), stabilisant de membrane du mastocyte, a une activité sur les manifestations digestives à la dose de 800 mg/j chez l'adulte, à 400 mg/j chez l'enfant. Il a également une activité sur le prurit. Les inhibiteurs des leucotriènes (montélukast) sont également proposés pour le prurit et les poussées vasomotrices [65], et notamment en cas de cystite interstitielle.

L'adjonction de l'aspirine, visant à inhiber la synthèse des prostaglandines, est parfois utile après échec des traitements précédents, notamment en cas d'hypotensions répétées. Le risque de déclinement d'une dégranulation mastocytaire (5 %) parfois mortelle justifie d'instaurer ce traitement en milieu hospitalier en commençant par des doses minimales. Une salicylémie supérieure à 15 mg/dl est nécessaire au contrôle des symptômes, l'emploi des fortes posologies étant cependant limité par l'intolérance gastroduodénale. L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons peut être proposée dans ce cas comme en cas d'efficacité partielle des anti-H<sub>2</sub>.

L'adrénaline en perfusion (4 µg/min) est indiquée en cas de malaise sévère avec hypotension ou choc anaphylactoïde.

La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif ; ses risques osseux potentiels sont évidents sur ce terrain. La prednisone est utilisée à la dose initiale de 1 mg/kg/j en cas de malabsorption ou d'ascite, puis ramenée à une posologie d'entretien beaucoup plus modeste. Les bolus de méthylprednisolone ne seraient pas plus actifs. La corticothérapie à délitement entéral type budésonide (Entocort®) peut être proposée dans les atteintes digestives infiltratives avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets secondaires d'une corticothérapie générale.

Les bisphosphonates sont utilisés par voie intraveineuse en cas de fractures ostéoporotiques récentes et douloureuses [66]. L'alendronate per os ou le risédronate monosodique avec supplémentation calcique sont prescrits en cas d'ostéoporose confirmée par ostéodensitométrie (T-score inférieur à - 2,5 DS). Ils préviendraient un événement fracturaire futur en augmentant la densité minérale osseuse de façon significative [49]. Ailleurs, un supplément en vitamine D et calcium suffit en cas d'ostéopénie. Enfin, une carence vitaminique liée à une malabsorption digestive doit être recherchée et traitée.

D'autres substances ont été essayées dans des cas isolés d'atteinte d'organe : inhibiteur du PAF, inhibiteur de l'histidine décarboxylase, terbutaline, nifédipine.

Une anastomose portocave en cas d'ascite réfractaire est parfois justifiée.

## Traitements dermatologiques

Des traitements spécifiquement dermatologiques sont justifiés par les symptômes fonctionnels (prurit, *flush*) ou cliniques (infiltration, bulles), mais également par les conséquences esthétiques de la maladie, entrant dans la qualité de vie.

### Chez l'adulte

La PUVAthérapie est un traitement classique des mastocytoses cutanées, surtout dans la forme d'urticaire pigmentaire. Elle n'est pas efficace dans la TMEP. Selon les auteurs, ce traitement diminue l'étendue des lésions d'urticaire pigmentaire et du prurit en limitant le signe de Darier spontané durant 5 à 8 mois [67]. Pour d'autres, l'effet est plus limité sur la réduction des lésions, avec néanmoins un effet cosmétique obtenu par bronzage. La balnéoPUVAthérapie est pour tous les auteurs inefficace. Cependant, ce traitement est temporaire, avec un risque carcinogène à long terme, non quantifié mais à prendre en considération.

L'UVA-1-thérapie sur dix patients est efficace dans l'étude de Gobello et al. [68]. Sans diminuer le nombre de lésions cliniques, elle diminue le nombre de mastocytes du derme en améliorant à 6 mois le prurit et la QDV. Aucune donnée n'est disponible pour l'utilisation d'UVBthérapie.

Les dermocorticoïdes ont peu de place chez l'adulte contrairement à l'enfant, bien que certains aient montré une efficacité sur l'urticaire pigmentaire lorsqu'ils sont appliqués sous occlusion et de façon prolongée [60, 69].



Le laser vasculaire ou la lampe *flash* pourraient être utilisés pour traiter les télangiectasies de TMEP [70]. Le laser Yag a permis pour un patient d'améliorer une urticaire pigmentaire [71], mais il n'existe pas de série rapportée.

### Chez l'enfant

Les traitements utilisés sont variés selon le type d'atteinte cutanée et sont souvent transitoires compte tenu de la régression spontanée de la maladie dans près de 50 % des cas. Les antihistaminiques sédatifs type hydroxyzine sont privilégiés le soir en cas de prurit.

Dans le mastocytome isolé, l'emploi de dermocorticoïdes forts et sous occlusion donne de bons résultats [60]. Le bénéfice-risque doit être considéré cependant pour éviter un freinage hypothalamohypophysaire délétère. En cas de mastocytome associé à des manifestations vasomotrices sévères, la chirurgie peut être le traitement de second choix. Dans les formes bulleuses, la prévention des infections bactériennes et les soins locaux s'associent à la prescription d'antihistaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>. Dans certaines formes sévères, des corticoïdes intraveineux et des antihistaminiques ont été efficaces en association [22]. Dans la forme cutanée diffuse, la PUVAthérapie a été efficace dans cinq cas [72, 73], la balnéoPUVAthérapie dans un cas [74].

### Traitements immunomodulateurs et cytoréducteurs

Les traitements à visée immunomodulatrice ou cytoréductrice ont été proposés de façon empirique étant donné la rareté des formes de mastocytoses systémiques, l'hétérogénéité biologique et l'absence de critère simple d'évaluation de la réponse thérapeutique [55]. Ils s'adressent principalement aux formes systémiques de mastocytose (agressives ou associées à une hémopathie). Ces traitements ont des effets secondaires et pour la plupart un pouvoir mutagène qui doit amener à les prescrire avec circonspection, avec une exigence diagnostique indiscutable. Les principales drogues qui ont montré un intérêt certain sont l'interféron alpha et la 2-chlorodésoxyadénosine (cladribine/2-Cda).

L'interféron alpha est souvent considéré comme une drogue de première ligne dans les mastocytoses systémiques. Plusieurs publications ont rapporté son efficacité par diminution non seulement du relargage des médiateurs mastocytaires [75], mais également de l'infiltration spécifique [76]. Cependant, l'effet antiprolifératif est modéré, les rechutes sont fréquentes dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement et la tolérance est médiocre (dépression, troubles neuropsychiques). En pratique, l'interféron alpha est proposé plutôt aux mastocytoses systémiques de type *smouldering* (Ib) ou en cas de chocs anaphylactoides répétés, ainsi que dans les formes agressives (III) [77]. Néanmoins, certaines formes cutanées pures ont été traitées par interféron.

La cladribine, analogue des bases puriques, habituellement utilisée dans la leucémie à tricholeucocytes ou l'histiocytose langerhansienne grave, a richement apporté des résultats encourageants dans les mastocytoses systémiques. Ainsi, Kluin-Nelemans et al. [78] ont traité neuf patients (0,10 mg/j/kg de j1 à j5, une cure toutes les 4 à 8 semaines, six cures) et ont obtenu dans toutes les formes de mastocytose systémique une réponse partielle avec disparition des signes cliniques et effondrement de la tryptase, une régression nette de l'infiltration médullaire (neuf sur dix cas) et cutanée (sept sur sept cas) en mastocytes. La meilleure réponse en médiane était de 6 mois. Cependant, une toxicité hématologique parfois sévère était présente dans 30 % des cas. Une étude de 33 patients réalisée en France a montré une réponse majeure (régression d'infiltration d'organe, dont la peau), pour 24 patients avec mastocytoses systémiques, dans un délai de 4 mois et pour une durée de 16 mois [79]. Les quatre patients avec syndrome myéloprolifératif associé n'ont pas eu de réponse au traitement. Ces résultats confirment l'intérêt de cette drogue dans les mastocytoses systémiques du groupe Ib *smouldering* et du groupe III. Une observation [80] rapporte une efficacité sans rechute à 1 an d'une leucémie à mastocytes en échec de l'interféron, après quatre cures de la

cladribine espacée chacune de 6 mois. Enfin, une observation rapporte l'effet très significatif du 2-Cda sur une mastocytose cutanée diffuse pure chez un adulte de 74 ans [81].

Dans les mastocytoses associées aux hémopathies du groupe II, parfois découvertes de façon concomitante, la réponse au traitement dépend du pronostic de la maladie sous-jacente. Les chimiothérapies sont habituellement inefficaces sur la mastocytose associée [14]. La réponse des lymphomes type hodgkinien ou non avec mastocytoses systémiques est variable, celle des leucémies aiguës non lymphoblastiques mauvaise sauf rare exception. En raison des effets secondaires de la chimiothérapie, le traitement des hémopathies moins agressives se limite souvent aux transfusions d'hématies et de plaquettes. La splénectomie peut se discuter dans les groupes II et III devant l'association d'une splénomégalie avec hypersplénisme et cytopénie marquées ; elle corrigerait la thrombopénie et améliorerait la tolérance de la chimiothérapie. L'influence du traitement de l'hémopathie sur l'évolution de la mastocytose est inconstante. La greffe de moelle est utile pour traiter l'atteinte hématologique du groupe II mais est inefficace pour faire régresser la mastocytose associée [82].

Dans le groupe IV, il n'y a pas de consensus sur un protocole thérapeutique : l'association cyclophosphamide, vincristine et prednisonne est parfois efficace [51]. La cladribine permettrait une rémission partielle de quelques mois [80].

### Inhibiteurs des tyrosines kinases

Depuis l'avènement du mésilate d'imatinib (Glivec®) dans la leucémie myéloïde chronique dont il a transformé le pronostic [83, 84], l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase dont le Glivec® a été proposé pour le traitement des mastocytoses systémiques. À ce jour, il apparaît pour certains que ce traitement est inefficace lorsque le patient possède la mutation D816V du c-kit [55] dans la moelle et/ou la peau, comme cela avait été suggéré par Zermati et al. [85] et par Ma et al. [86] in vitro. En effet, cette mutation modifie la conformation du récepteur Kit et empêche cette molécule de se lier à la poche fixant l'ATP. Néanmoins, une étude de phase I/II sur dix patients dont huit avec mutation D816V a montré que le Glivec® était efficace cliniquement et histologiquement chez six des patients dont cinq porteurs de la mutation D816V [87]. En revanche, à l'instar du traitement proposé dans les syndromes hyperéosinophiliques avec présence du transcrite FIP1L1-PDGFRa dans les cellules sanguines périphériques mononucléées (PBMC) [88], les mastocytoses systémiques sans mutation de c-kit et plus encore avec le gène de fusion précité et éosinophilie chronique peuvent être efficacement traitées par le mésylate d'imatinib [89]. Cette constatation renvoie à l'idée d'un dépistage moléculaire du statut c-kit systématique et du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFRa en cas d'éosinophilie associée de tout patient avec mastocytose. D'autres inhibiteurs des tyrosines kinases et particulièrement ceux du c-kit muté en D816V sont candidats au développement [90]. Ainsi, le PKC412, l'AMN107, l'AP23464 et l'AP23848 sont efficaces in vitro [91-93]. Le SU11248 est également un candidat pour l'inhibition du c-kit sauvage ou muté avec résistance au mésylate d'imatinib [94]. De même, le BMS-354825, inhibiteur de Src/ABL, semble efficace in vitro sur le c-kit muté en D816V [95].

### Autres traitements

D'autres voies de blocage de l'activation du c-kit muté, la voie AKTmTOR par la rapamycine et celle de NF-kappa-B [96] par des inhibiteurs spécifiques sont explorées dans un but thérapeutique. Ainsi, le 17-AAG, dérivé d'un antibiotique, l'ansamycine, déstabilise HSP-90, partenaire d'autres kinases importantes en oncogénèse, entraîne une diminution in vitro et ex vivo de l'activité de kit et des molécules de signalisation AKT et STAT3. Cet effet est observé par modification de la stabilité et de l'expression à la membrane de c-kit aussi bien sur les mastocytes mutés ou non pour le c-kit en 816 [97]. D'autres molécules pourraient être proposées : le thalidomide, l'acide tout transrétinoïque (blocage de la maturation et prolifération des cellules kit dépendantes [98], les anticorps monoclonaux anti-CD25

(daclizumab, Zenapax®, évalués dans les leucémies CD25+ [99]), le bexarotène (rétinoïde de synthèse) associé au denileukin diftotox (IL2 couplée à la toxine diphtérique), les anticorps monoclonaux anti-CD2.

## ■ Pronostic

Chez l'enfant, le pronostic vital est rarement menacé, sauf dans certaines formes de mastocytose cutanée diffuse, alors que chez l'adulte il est essentiellement conditionné à l'existence d'une maladie hématologique sous-jacente associée, c'est-à-dire à l'appartenance aux groupes II ou IV. De plus, une forme indolente (I) évolue exceptionnellement vers une forme des groupes II et III. Chez l'enfant, l'évolution de la mastocytose est résolutive dans 50 % des cas à l'adolescence ; chez l'adulte, la chronicité est la règle, avec quelques cas spontanément régressifs possibles. Une étude de 2002 a montré une régression de 10 % sur 106 urticaires pigmentaires de l'adulte en 10 ans minimum de suivi [100].

Peu d'études sur le pronostic sont disponibles dans la littérature. L'étude prospective de Lawrence et al. [18], puis celle de Sperr et al. [101] ont identifié des critères initiaux de mauvais pronostic vital. En analyse monofactorielle, ces critères sont cliniques : survenue tardive, après 50 ans ; absence d'atteinte cutanée ; présence d'une hépatosplénomégalie, et biologiques : anémie ; thrombopénie ; hyperlymphocytose ; élévation des lactico-déshydrogénases (LDH) ou des phosphatases alcalines sériques ; infiltration mastocytaire médullaire élevée en pourcentage ; anomalies qualitatives des hématies ou des leucocytes circulants. En analyse multifactorielle, seuls demeurent l'âge tardif supérieur à 50 ans au début des symptômes et l'élévation des LDH. Ces critères sont probablement plus rigoureux que ceux établis préalablement en analyse multifactorielle par Travis et al. [17] dans une étude rétrospective : âge, sexe masculin, anémie, néoplasie associée et présence de mastocytes médullaires avec lobulation nucléaire. L'étude de Horny et al. [102] a montré un taux de survie de 75 % à 5 ans pour le stade I versus 17 % et 0 % respectivement pour les stades II-III et IV [55]. L'étude de Pardanani et al. [103] avait pour objectif d'analyser les corrélations anatomocliniques et d'identifier des marqueurs pronostiques biologiques et anatomopathologiques chez des patients atteints de mastocytoses systémiques sans atteinte hématologique sous-jacente. Sur 40 patients adultes étudiés, l'importance de l'infiltrat mastocytaire, l'existence d'un infiltrat éosinophile et l'augmentation des phosphatases alcalines sont apparues comme des marqueurs de mauvais pronostic.

## ■ Conclusion

Si les mastocytoses sont aujourd'hui mieux reconnues en France, car recensées notamment grâce à l'AFIRMM, leur prise en charge demeure du cas par cas. Si la stratégie diagnostique reste classique, la stratégie thérapeutique est en pleine évolution, depuis la prise en compte du statut moléculaire du récepteur c-kit des mastocytes des patients. Cette information moléculaire est essentielle et guide le projet thérapeutique qui doit tenir compte du stade de la maladie et de la qualité de vie du patient. Ainsi, de nouvelles molécules devraient être proposées dans les années à venir, ciblant les voies physiopathologiques explorées par la recherche sur les mastocytes et mastocytoses.



## ■ Références

- [1] Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;**25**:543-51.
- [2] Boissan M, Feger F, Guillosson JJ, Arock M. c-Kit and c-kit mutations in mastocytosis and other hematological diseases. *J Leukoc Biol* 2000;**67**:135-48.
- [3] Irani AM, Nilsson G, Miettinen U, Craig SS, Ashman LK, Ishizaka T, et al. Recombinant human stem cell factor stimulates differentiation of mast cells from dispersed human fetal liver cells. *Blood* 1992;**80**:3009-21.
- [4] McNiece IK, Briddell RA. Stem cell factor. *J Leukoc Biol* 1995;**58**:14-22.
- [5] Linnekin D. Early signaling pathways activated by c-Kit in hematopoietic cells. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;**31**:1053-74.
- [6] Tsujimura T, Furitsu T, Morimoto M, Isozaki K, Nomura S, Matsuzawa Y, et al. Ligand-independent activation of c-kit receptor tyrosine kinase in a murine mastocytoma cell line P-815 generated by a point mutation. *Blood* 1994;**83**:2619-26.
- [7] Longley Jr. BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:1609-14.
- [8] Longley Jr. BJ, Morganroth GS, Tyrrell L, Ding TG, Anderson DM, Williams DE, et al. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med* 1993;**328**:1302-7.
- [9] Feger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;**127**:110-4.
- [10] Pignon JM, Giraudier S, Duquesnoy P, Jouault H, Imbert M, Vainchenker W, et al. A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 1997;**96**:374-6.
- [11] Pullarkat VA, Pullarkat ST, Calverley DC, Brynes RK. Mast cell disease associated with acute myeloid leukemia: detection of a new c-kit mutation Asp816His. *Am J Hematol* 2000;**65**:307-9.
- [12] Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000;**96**:3195-9.
- [13] Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Sweet RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988;**67**:345-68.
- [14] Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;**96**:2S-4S.
- [15] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;**25**:603-25.
- [16] Parker RI. Hematologic aspects of mastocytosis: II: management of hematologic disorders in association with systemic mast cell disease. *J Invest Dermatol* 1991;**96**:52S-54S.
- [17] Travis WD, Li CY, Yam LT, Bergstralh EJ, Sweet RG. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988;**62**:965-72.
- [18] Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, Chinchilli VM, Metcalfe DD, Gralnick HR. Hematologic manifestations of systemic mast cell disease: a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991;**91**:612-24.
- [19] Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001;**25**:571-6.
- [20] Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;**14**:537-55 (vi).
- [21] Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, et al. Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1999;**140**:849-52.
- [22] Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann Allergy* 1994;**73**:197-207.
- [23] Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutierrez-Castrellon P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;**18**:285-90.
- [24] Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001;**42**:15-21.
- [25] Nettleship E, Tay W. Rare form of urticaria. *Br Med* 1869;**2**:323-30.
- [26] Darier J. *Précis de dermatologie*. Paris: Masson; 1909.
- [27] Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963;**87**:146-57.
- [28] Seitz CS, Rose C, Bocker EB, Trautmann A. Intertriginous urticaria pigmentosa. *Dermatology* 2005;**210**:77-9.
- [29] Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. *Br J Dermatol* 1981;**105**:563-7.

- [30] Topar G, Staudacher C, Geisen F, Gabl C, Fend F, Herold M, et al. Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol* 1998;**109**:279-85.
- [31] Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;**96**:32S-39S.
- [32] Husak R, Blume-Peytavi U, Pfrommer C, Geilen CC, Goerdts S, Orfanos CE. Nodular and bullous cutaneous mastocytosis of the xanthelasmoid type: case report. *Br J Dermatol* 2001;**144**:355-8.
- [33] Loubeyres S, Leaute-Labreze C, Roul S, Labbe L, Bioulac-Sage P, Taieb A. Classification and management of mastocytosis in the child. *Ann Dermatol Venereol* 1999;**126**:20-5.
- [34] Degos R. Urticaire pigmentaire. Mastocytoses. In: *Dermatologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1953. p. 119-27.
- [35] Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;**7**:320-2.
- [36] Rajesh J, Dogra S, Verma S, Mohanty SK, Handa S. Diffuse cutaneous mastocytosis: pseudoxanthomatous variant. *J Dermatol* 2002;**29**:354-6.
- [37] Willemze R, Ruiter DJ, Scheffer E, van Vloten WA. Diffuse cutaneous mastocytosis with multiple cutaneous mastocytomas. Report of a case with clinical, histopathological and ultrastructural aspects. *Br J Dermatol* 1980;**102**:601-7.
- [38] Chosidow O, Becherel PA, Piette JC, Arock M, Debre P, Frances C. Tripe palms associated with systemic mastocytosis: the role of transforming growth factor- $\alpha$  and efficacy of interferon- $\alpha$ . *Br J Dermatol* 1998;**138**:698-703.
- [39] Dunst KM, Huemer GM, Zelger BG, Zelger B. A new variant of mastocytosis: report of three cases clinicopathologically mimicking histiocytic and vasculitic disorders. *Br J Dermatol* 2005;**153**:642-6.
- [40] Legrain V, Taieb A, Bioulac-Sage P, Maleville J. Mastocytose cutanée diffuse sans lésion permanente. *Ann Dermatol Venereol* 1994;**121**:561-4.
- [41] Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. *Pathol Res Pract* 1985;**179**:439-61.
- [42] Fraïtag S. Mastocytoses. In: Wechsler J, editor. *Pathologie cutanée non tumorale*. Paris: Elsevier; 2005. p. 407-16.
- [43] Janssens AS, Heide R, den Hollander JC, Mulder PG, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol* 2005;**58**:285-9.
- [44] Le Bozec P. Les mastocytoses systémiques. *Ann Dermatol Venereol* 1992;**119**:703-13.
- [45] Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:508-16.
- [46] Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003;**122**:695-717.
- [47] de Gennes C, Kuntz D, de Vernejoul MC. Bone mastocytosis. A report of nine cases with a bone histomorphometric study. *Clin Orthop Relat Res* 1992;**279**:281-91.
- [48] Armingaud P, Zerkak D, Lespessailles E, Petavy-Catala C, Kerdraon R, Benhamou CL, et al. Évaluation de l'état osseux chez 10 patients atteints de mastocytose cutanée. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**:170-2.
- [49] Barete S, Assous N, De Gennes C, Palmerini F, Feger F, Arock M, et al. Atteintes osseuses des mastocytoses systémiques. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**.
- [50] Fain O, Stirnemann J, Eclache V, Barete S, Casassus P, Hermine O, et al. Les mastocytoses systémiques. *Presse Med* 2005;**34**:681-7.
- [51] Travis WD, Li CY, Hoagland HC, Travis LB, Banks PM. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986;**61**:957-66.
- [52] Parker RI. Hematologic aspects of mastocytosis: I: Bone marrow pathology in adult and pediatric systemic mast cell disease. *J Invest Dermatol* 1991;**96**:47S-51S.
- [53] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;**348**:1201-14.
- [54] Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;**102**:3093-6.
- [55] Pardanani A. Systemic mastocytosis: bone marrow pathology, classification, and current therapies. *Acta Haematol* 2005;**114**:41-51.
- [56] Sperr WR, Walchshofer S, Horny HP, Fodinger M, Simonitsch I, Fritsche-Polanz R, et al. Systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukaemia: report of two cases and detection of the c-kit mutation Asp-816 to Val. *Br J Haematol* 1998;**103**:740-9.
- [57] Shibao C, Arzubagi C, Roberts 2<sup>nd</sup> LJ, Raj S, Black B, Harris P, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* 2005;**45**:385-90.
- [58] Vaughan ST, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;**53**:804-7.
- [59] Heide R, Middelkamp Hup MA, Mulder PG, Oranje AP. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001;**81**:273-6.
- [60] Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001;**144**:682-95.
- [61] Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escibano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;**128**:136-41.
- [62] Kanthawatana S, Carias K, Arnaout R, Hu J, Irani AM, Schwartz LB. The potential clinical utility of serum alpha-protryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**103**:1092-9.
- [63] Akin C, Schwartz LB, Kitoh T, Obayashi H, Worobec AS, Scott LM, et al. Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor  $\alpha$  chain (CD25) levels in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology. *Blood* 2000;**96**:1267-73.
- [64] Marrache F, Memain N, Bonte I, Barete S, Casassus P, de Gennes C, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2003;**24**:594-601.
- [65] Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2004;**350**:735-6.
- [66] Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Br J Rheumatol* 1997;**36**:393-6.
- [67] Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997;**195**:35-9.
- [68] Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM, et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:679-84.
- [69] Barton J, Lavker RM, Schechter NM, Lazarus GS. Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1985;**121**:1516-23.
- [70] Ellis DL. Treatment of telangiectasia macularis eruptiva perstans with the 585-nm flashlamp-pumped dye laser. *Dermatol Surg* 1996;**22**:33-7.
- [71] Bedlow AJ, Gharrie S, Harland CC. The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2000;**2**:45-7.
- [72] Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL. Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 1990;**7**:251-5.
- [73] Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996;**132**:1429-30.
- [74] Kinsler VA, Hawk JL, Atherton DJ. Diffuse cutaneous mastocytosis treated with psoralen photochemotherapy: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005;**152**:179-80.
- [75] Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- $\alpha$ : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;**119**:1090-7.
- [76] Valent P, Akin C, Sperr WR, Escibano L, Arock M, Horny HP, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003;**27**:635-41.
- [77] Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphael M, Martin A, Briere J, et al. Interest of interferon  $\alpha$  in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol* 2004;**52**:294-9.
- [78] Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;**102**:4270-6.



- [79] Lortholary O, Vargaftig J, Feger F. Efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis : A french multicenter study of 33 patients. *Blood* 2004;**104**:190a [abstract].
- [80] Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 2001;**344**:307-9.
- [81] Cogrel O, Lasek A, Beylot-Barry M, Noblesse I, Dautre MS, Beylot C. Mastocytose cutanée tumorale diffuse : efficacité du 2 chlorodéoxyadénosine ou cladribine. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:1136.
- [82] Ronnov-Jessen D, Lovgreen Nielsen P, Horn T. Persistence of systemic mastocytosis after allogeneic bone marrow transplantation in spite of complete remission of the associated myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1991;**8**:413-5.
- [83] Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;**344**:1038-42.
- [84] Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;**96**:925-32.
- [85] Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, Letard S, Kersual J, Casteran N, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. *Oncogene* 2003;**22**:660-4.
- [86] Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 2002;**99**:1741-4.
- [87] Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HC, van Daele PLA. Imatinib mesylate in treatment of systemic mastocytosis, a phase I/II trial. *Blood* 2004;**104**:424a [abstract].
- [88] Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL, et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;**104**:3038-45.
- [89] Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;**362**:535-6.
- [90] Kondapalli L, Soltani K, Lacouture ME. The promise of molecular targeted therapies: protein kinase inhibitors in the treatment of cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:291-302.
- [91] Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Derdak S, Sonneck K, Bohm A, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA), and evaluation of cooperative drug effects. *Blood* 2006;**107**:752-9.
- [92] von Bubnoff N, Gorantla SH, Kancha RK, Lordick F, Peschel C, Duyster J. The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 2005;**19**:1670-1.
- [93] Corbin AS, Demehri S, Griswold IJ, Wang Y, Metcalf 3<sup>rd</sup> CA, Sundaramoorthi R, et al. In vitro and in vivo activity of ATP-based kinase inhibitors AP23464 and AP23848 against activation-loop mutants of Kit. *Blood* 2005;**106**:227-34.
- [94] Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, Velasco AM, Fabian MA, Treiber DK, et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;**102**:11011-6.
- [95] Shah NP, Lee FY, Sawyers CL, Akin C. BMS-354825 is a SRC/ABL inhibitor with high nanomolar activity against the kit D816V mutation, which drives systemic mastocytosis and is imatinib-resistant. *Blood* 2004;**104**:228a [abstract].
- [96] Tanaka A, Konno M, Muto S, Kambe N, Morii E, Nakahata T, et al. A novel NF- $\kappa$ B inhibitor, IMD-0354, suppresses neoplastic proliferation of human mast cells with constitutively activated c-kit receptors. *Blood* 2005;**105**:2324-31.
- [97] Fumo G, Akin C, Metcalfe DD, Neckers L. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood* 2004;**103**:1078-84.
- [98] Alexandrakis MG, Kyriakou DS, Seretakakis D, Boucher W, Letourneau R, Kempuraj D, et al. Inhibitory effect of retinoic acid on proliferation, maturation and tryptase level in human leukemic mast cells (HMC-1). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;**16**:43-7.
- [99] Koon HB, Severy P, Hagg DS, Butler K, Hill T, Jones AG, et al. Antileukemic effect of daclizumab in CD25 high-expressing leukemias and impact of tumor burden on antibody dosing. *Leuk Res* 2006;**30**:190-203.
- [100] Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;**24**:287-316 (vii).
- [101] Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, Scherthaner GH, Kundi M, Horny HP, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001;**25**:529-36.
- [102] Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol* 1985;**16**:808-14.
- [103] Pardanani A, Baek JY, Li CY, Butterfield JH, Tefferi A. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: a combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**:1169-75.

## Pour en savoir plus

AFIRMM. [www.afirrm.com](http://www.afirrm.com).

S. Barete, Praticien hospitalier, dermatologue ([stephane.barete@psl.aphp.fr](mailto:stephane.barete@psl.aphp.fr)).

Département de dermatologie-allergologie, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, Paris cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Barete S. Mastocytoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-700-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Papulose lymphomatoïde, lymphomes cutanés primitifs CD30<sup>+</sup> et maladie de Hodgkin

M Beylot-Barry

**Résumé.** – Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) à grandes cellules T exprimant l'antigène CD30, les papuloses lymphomatoïdes (PLY), les formes frontières entre ces deux entités, ainsi que les exceptionnelles maladies de Hodgkin (MH) cutanées primitives, font partie du spectre continu des lymphoproliférations cutanées CD30<sup>+</sup>. Leur bon pronostic a été récemment bien démontré et impose une attitude thérapeutique adaptée peu agressive. Toutefois, il est parfois difficile de différencier ces lymphoproliférations cutanées CD30<sup>+</sup> entre elles, et surtout de les différencier de localisations cutanées secondaires d'un lymphome ganglionnaire CD30<sup>+</sup> non encore connu, d'autant qu'il n'existe pas de marqueur anatomoclinique, phénotypique ou moléculaire pouvant servir de critère formel de distinction, ou même de marqueur pronostique. La pathogénie de ces lymphoproliférations cutanées reste mal comprise en l'absence d'anomalie moléculaire récurrente spécifique, et paraît distincte de celle des lymphomes systémiques CD30<sup>+</sup>.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les LCP non épidermotropes d'origine T lymphocytaire constituent un groupe hétérogène. Ils sont classés selon la taille des cellules lymphomateuses, en LCP à petites et moyennes cellules, et en LCP à grandes cellules. Parmi les LCP à grandes cellules, l'expression par les cellules tumorales de l'antigène d'activation CD30 a permis d'individualiser le groupe des LCP CD30<sup>+</sup> [3] caractérisé, à la différence des LCP à grandes cellules n'exprimant pas cet antigène, par un pronostic favorable, et ce quelle que soit leur morphologie, anaplasique, immunoblastique ou pléomorphe. Ils sont classés dans la classification des lymphomes cutanés proposée par l'organisation européenne de recherche sur le traitement des cancers (EORTC), parmi les lymphomes « indolents », aux côtés de la PLY dont ils sont proches [48]. Le spectre des lymphoproliférations CD30<sup>+</sup> est un spectre continu comprenant les LCP CD30<sup>+</sup>, les PLY de type A, ainsi que des formes frontières entre ces deux entités [48]. Ces lymphoproliférations cutanées ont comme caractéristique commune d'exprimer l'antigène CD30, mais ont aussi de nombreuses similitudes anatomocliniques et évolutives et peuvent parfois s'associer ou évoluer l'une vers l'autre. D'autre part, elles ont de nombreuses

ressemblances anatomocliniques avec les lymphomes ganglionnaires CD30<sup>+</sup>, mais dont il paraît important de les distinguer, car leur évolutivité différente appelle un traitement particulier et peut suggérer une pathogénie distincte.

## Antigène CD30

L'antigène CD30 a été identifié grâce à l'anticorps monoclonal Ki-1 développé contre les cellules de Reed-Sternberg qui caractérisent la MH, puis son expression par les cellules anaplasiques de

lymphomes ganglionnaires a été mise en évidence, permettant leur identification [40]. Le CD30 est un récepteur transmembranaire de la famille du récepteur du *tumor necrosis factor* (TNF) [39]. Son gène est localisé en 1p36, près de ceux des autres membres de la famille du TNF qui interviennent dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes. Le ligand de l'antigène CD30 (CD30L) est une cytokine proche du TNF [39] dont les effets pléiotropes sur des lignées lymphocytaires CD30<sup>+</sup> pourraient ouvrir des perspectives pour une immunothérapie spécifique. Cependant, le CD30L a un effet différent sur les lignées cellulaires dérivées de MH où il induit la prolifération cellulaire, alors qu'il induit l'apoptose dans les lignées de cellules lymphomateuses anaplasiques. Le CD30s, forme soluble du CD30, est détectable dans le sérum des malades porteurs d'une MH ou d'un lymphome ganglionnaire CD30<sup>+</sup>. Son taux y est corrélé au stade de la maladie, et surtout à un mauvais pronostic et à une résistance au traitement [53]. À l'inverse, son taux diminue avec la réponse au traitement. Sa valeur n'a jusqu'alors pas été étudiée dans les LCP CD30<sup>+</sup>.

## Lymphomes ganglionnaires anaplasiques CD30<sup>+</sup>

### INTRODUCTION

La reconnaissance de l'antigène CD30 a révélé que des tumeurs anciennement considérées comme des « histiocytoses malignes » étaient des lymphomes anaplasiques [40]. L'anticorps monoclonal Ki-1, qui avait initialement permis de les individualiser, a ensuite été supplanté par l'anticorps monoclonal Ber-H2 reconnaissant un épitope du CD30 résistant à la fixation, permettant donc l'étude de larges séries et de prélèvements rétrospectifs, et la description des caractéristiques de ces lymphomes (tableau I).

Marie Beylot-Barry : Praticien hospitalier universitaire, service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France.

Tableau I. – Comparaison des caractères des lymphomes ganglionnaires et des lymphomes cutanés primitifs (LCP) CD30+.		
	Lymphomes ganglionnaires CD30+	Lymphomes cutanés primitifs CD30+
Âge	Bimodal : pics à 20 ans et à 70 ans	60-70 ans
Clinique	Agressif : polyadénopathie, signes généraux, atteinte extraganglionnaire osseuse ou cutanée (20 à 30 %), stade III/IV > 50 % surtout chez le jeune	Non agressif, nodule ou tumeur cutanée souvent localisée, régression spontanée
Histologie	Prolifération diffuse à prédominance intrasinusale, détruisant l’architecture ganglionnaire Infiltrat pléomorphe de grandes cellules	Prolifération dermique dense de grandes cellules anaplasiques ou pléomorphes
Phénotype	T, nul ou rarement B, CD30+, EMA+ (65-83 %), CD45+ (45 %), CD15+ (< 20 %), EBV+ (10-20 %)	T ou nul, CD30+ EMA : < 30 %, CD15 : 4 %, EBV = non
Génotype	Réarrangement clonal gène TCR : 60-70 %	Réarrangement clonal gène TCR : 70 %
Pronostic	Relativement favorable survie 5 ans = 54 % sujets âgés, 77 % sujets jeunes	Très favorable : survie 5 ans = 95 %, extension extracutanée = 25 %

EBV : Epstein-Barr virus ; EMA : antigène épithélial de membrane.

CLINIQUE

Ces lymphomes, relativement rares (5 à 8 % des lymphomes ganglionnaires), ont une distribution bimodale. Ils sont plus fréquents chez l’enfant et l’adulte jeune, avec un premier pic vers 20 ans, mais il existe aussi un deuxième pic vers 70 ans<sup>[33]</sup>. Leur présentation est agressive, surtout chez le jeune où plus de 50 % des malades sont d’emblée en stade III à IV avec des signes généraux, une polyadénopathie et une atteinte extraganglionnaire, surtout cutanée (20 à 30 %) et osseuse. L’atteinte médullaire est rare, mais quand elle existe, elle est de mauvais pronostic<sup>[17, 19, 33]</sup>.

HISTOPATHOLOGIE

La prolifération tumorale est diffuse à prédominance intrasinusale détruisant l’architecture ganglionnaire. L’infiltrat est pléomorphe, avec de grandes cellules ressemblant aux cellules de Reed-Sternberg présentes dans la MH. Les différents variants histologiques sont rassemblés dans un même groupe<sup>[13]</sup>. Dans la majorité des cas, les cellules lymphomateuses sont de phénotype T ou nul. Des lymphomes ganglionnaires CD30+ de phénotype B sont aussi décrits, surtout lors du sida, mais se rapprochent des lymphomes B diffus à grandes cellules<sup>[5, 8, 17]</sup>. Les cellules lymphomateuses, par définition CD30+, expriment des antigènes d’activation comme l’antigène épithélial de membrane (EMA) (65 à 83 %), le BNH9 (reconnaît les antigènes des groupes sanguins H et Y) (60 %), le CBF78 (nouvel antigène des lymphocytes T) (80 %), le CD45 (antigène commun des leucocytes) (45 %) et plus rarement le CD15 (LeuM1) (inférieur à 20 %). Ce profil phénotypique permet le diagnostic différentiel avec la MH, en particulier dans sa forme riche en cellules tumorales<sup>[13]</sup>. Ces lymphomes ganglionnaires CD30+ ne sont que rarement (10 à 20 %) associés au virus d’Epstein-Barr (EBV)<sup>[34]</sup>.

GÉNÉTIQUE

Un réarrangement clonal du gène de la chaîne γ du récepteur des lymphocytes T est détecté en *polymerase chain reaction* (PCR) dans plus de 60 % des cas<sup>[17]</sup>. La translocation t(2;5) consiste en la fusion des gènes de la nucléophosmine (NPM) et de l’*anaplastic lymphoma kinase* (ALK)<sup>[30]</sup>. Récemment, le clonage du point de cassure<sup>[30]</sup> a permis de disposer d’amorces pour détecter les transcrits NPM-ALK par RT-PCR et les points de cassure chromosomiques par PCR. L’anticorps ALK1 a secondairement été mis au point pour l’immunodétection de la protéine ALK exprimée par les lymphocytes porteurs de la t(2;5)<sup>[35]</sup>. Il a ainsi été montré que la t(2;5) est un événement moléculaire caractéristique de ces lymphomes<sup>[5, 37]</sup> et que sa détection y constitue un outil non seulement diagnostique mais aussi pronostique<sup>[5]</sup>. En effet, bien que le pouvoir oncogénique de NPM-ALK ait été démontré in vivo et in vitro, la t(2;5) est paradoxalement associée dans ces lymphomes à un bon pronostic.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Ils nécessitent des chimiothérapies agressives, voire des greffes médullaires, mais réagissent souvent bien à ces traitements malgré leur présentation clinique agressive et indépendamment du stade

d’extension initial<sup>[17]</sup>, et leur pronostic est moins mauvais que celui des autres lymphomes T ganglionnaires à grandes cellules. En fait, le pronostic dépend de l’âge des malades, avec une survie à 5 ans à 54 % chez les malades âgés, alors qu’elle est de 77 % chez les enfants et les adultes jeunes<sup>[19]</sup>.

Lymphomes cutanés primitifs T CD30+

CARACTÉRISTIQUES

Ils représentent 9 % des LCP dans le recensement européen de Willemze<sup>[48]</sup>. Alors que les lymphomes cutanés CD30+ faisant suite à un mycosis fongoïde (MF) et qui correspondent alors à des « MF transformés »<sup>[14]</sup> sont de mauvais pronostic, les LCP CD30+, sans antécédent de lymphoprolifération préexistante, sont caractérisés par une survie prolongée<sup>[3]</sup>. Le caractère cutané primitif est défini par l’absence d’extension extracutanée pendant au moins 6 mois après le diagnostic initial. Ce bon pronostic a permis, au cours de ces 10 dernières années, leur individualisation, les opposant aux lymphomes ganglionnaires CD30+, même si ces derniers ont un meilleur pronostic que les autres lymphomes T ganglionnaires à grandes cellules<sup>[17, 19]</sup>. Il est donc important pour le choix thérapeutique de distinguer ces LCP CD30+ des localisations cutanées secondaires ou simultanées d’un lymphome systémique CD30+. Ce problème de diagnostic différentiel est fréquent, car la peau est la première des localisations extraganglionnaires des lymphomes ganglionnaires CD30+ T<sup>[24]</sup> et les localisations cutanées secondaires, à type de nodules souvent sous-cutanés, peuvent régresser spontanément comme des lésions de LCP CD30+<sup>[17, 44]</sup>.

Leur définition repose sur les critères établis par Beljaards<sup>[3]</sup> :

- 1. présence sur la biopsie cutanée initiale de plus de 75 % de cellules lymphomateuses exprimant l’antigène CD30 ;
- 2. absence de lésions de type PLy ;
- 3. absence d’antécédent de PLy, de MF ou d’autre lymphome ;
- 4. absence d’atteinte extracutanée au moment du diagnostic.

Toutefois, le critère d’exclusion concernant l’existence de lésions de type PLy ou d’antécédents de PLy paraît discutable. En effet, le pronostic des PLy associées à des LCP CD30+ est bon<sup>[4]</sup>, à la différence des MF secondairement transformés en lymphomes à grandes cellules CD30+<sup>[14]</sup> et on peut alors se demander où classer les LCP CD30+ faisant suite à une PLy.

CLINIQUE (tableau I)

Les LCP CD30+ surviennent le plus souvent chez l’adulte de plus de 50 ans, plus fréquemment de sexe masculin (sex-ratio : 3/2)<sup>[1, 3, 26]</sup>. Il n’y a donc pas de distribution bimodale et ils sont exceptionnels





**1** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : tumeur ulcérée et nécrotique isolée.



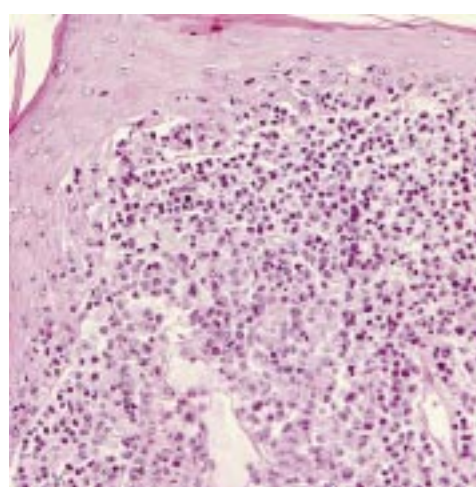
**2** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : nodules et tumeurs ulcérés multiples.



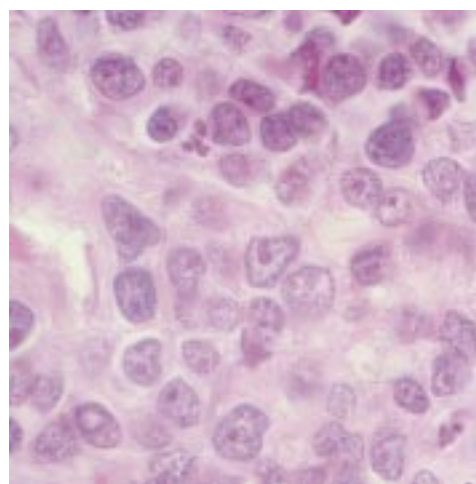
**3** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : plaques et papules du tronc évoluant vers la régression spontanée.

chez l'enfant, contrairement aux lymphomes ganglionnaires CD30<sup>+</sup> [3, 32, 44].

Ils se présentent sous la forme de lésions papulonodulaires ou tumorales de 2 à 10 cm de diamètre, le plus souvent localisées ou régionales [3, 26, 28] (fig 1), plus rarement multicentriques [29, 44] (fig 2, 3), volontiers ulcérées et nécrotiques (fig 1). Des tumeurs parfois très volumineuses sont aussi observées. Elles sont de croissance rapide et sont surtout caractérisées par des épisodes de régression spontanée [3, 32, 44]. Toutefois, ces épisodes ne sont pas spécifiques des LCP puisqu'ils peuvent aussi être observés dans des localisations cutanées de lymphomes ganglionnaires CD30<sup>+</sup> [17, 44]. D'autre part, ils peuvent, dans les LCP, être suivis par une évolution défavorable [29]. Enfin, des LCP CD30<sup>+</sup> se révélant par une érythrodermie ont aussi été décrits.



**4** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : infiltrat dense dermique non épidermotrope fait de grandes cellules lymphomateuses.



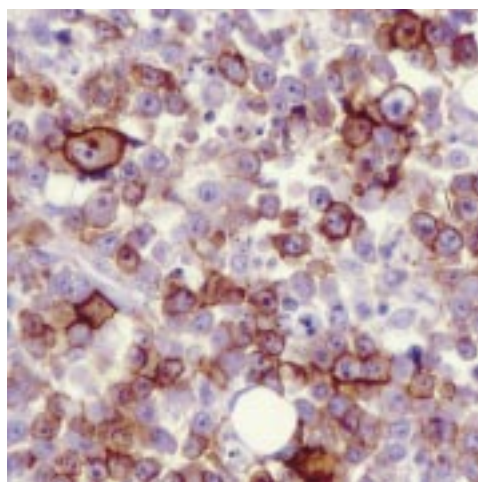
**5** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : grandes cellules anaplasiques au noyau irrégulier avec un nucléole éosinophile proéminent et un grand cytoplasme.

## HISTOPATHOLOGIE

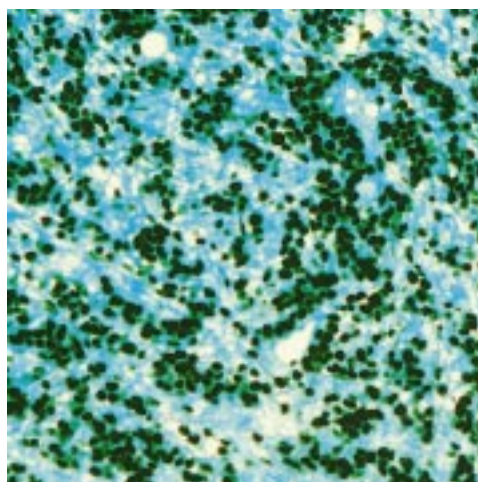
L'infiltrat lymphomateux est non épidermotrope, mais on observe souvent une hyperplasie pseudoépithéliomateuse en regard de l'infiltrat [26]. Les grandes cellules lymphomateuses sont groupées en nappes denses (fig 4). Elles sont soit de type anaplasique (80 % des cas) avec un noyau rond ou ovale, irrégulier, un ou plusieurs nucléoles éosinophiles et un large cytoplasme (fig 5) [3], soit de type immunoblastique ou pléomorphe [18, 29]. Toutefois, la morphologie des cellules lymphomateuses n'influence pas le pronostic [3, 32, 44] et ces LCP T CD30<sup>+</sup> anaplasiques, pléomorphes ou immunoblastiques, sont rassemblés dans un même groupe [48]. Il existe aussi quelques cellules de type Reed-Sternberg éparées [26]. Par définition, plus de 75 % des cellules tumorales expriment l'antigène CD30, avec un marquage membranaire et golgien (fig 6). Elles sont le plus souvent CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>. L'expression d'antigènes d'activation tels que l'EMA, le CD15, est discutée. Ainsi, si pour certains l'expression d'EMA est restreinte aux lymphomes anaplasiques ganglionnaires et constitue un caractère distinctif avec les LCP CD30<sup>+</sup> [12], d'autres études observent une expression de l'EMA dans 33 % à 41 % des cas [26, 29, 44], sans que cette expression n'ait de valeur pronostique [44]. Il existe aussi fréquemment une expression anormale de l'oncoprotéine p53 (fig 7) [7] et une expression de marqueurs de cytotoxicité tels que le granzyme B et l'antigène intracellulaire des lymphocytes T (TiA1) [27], comme dans les lymphomes anaplasiques ganglionnaires. Enfin, ces LCP CD30<sup>+</sup> ne sont habituellement pas associés à la présence de protéines ou de transcrits de l'EBV [34].

## GÉNÉTIQUE

L'étude génotypique de ces LCP montre le plus souvent un réarrangement clonal du gène de la chaîne  $\gamma$  récepteur T au niveau des prélèvements cutanés (tableau I) [29, 42]. En revanche, peu de



**6** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : marquage membranaire et golgien des grandes cellules par l'anti-corps BerH2 (anti-CD30).



**7** Lymphome cutané primitif CD30<sup>+</sup> : hyperexpression de l'oncoprotéine p53 par les grandes cellules lymphomateuses.

données sont disponibles à propos de la clonalité des lymphocytes circulants [42]. La présence de transcrits NPM-ALK et d'une expression de la protéine ALK, liée à la translocation t(2;5) [30], constitue un événement très rare dans les LCP CD30<sup>+</sup> [6, 37, 51], ce qui suggère que la t(2;5) n'est vraisemblablement pas impliquée dans leur pathogenèse et constitue donc un argument en faveur d'un comportement biologique différent de celui des lymphomes systémiques CD30<sup>+</sup>. L'existence de très rares LCP t(2;5)<sup>+</sup> implique toutefois que la détection de la t(2;5) n'est pas utilisable à l'échelon individuel pour distinguer LCP et localisations cutanées secondaires d'un lymphome ganglionnaire, même si l'expression d'ALK est significativement plus fréquente dans les localisations secondaires [44]. D'autre part, des techniques trop sensibles comme la RT-PCR nichée sont à éviter pour le diagnostic car la détection de transcrits isolés peut ne refléter que la présence de cellules « *bystander* », comme cela a été décrit pour d'autres translocations au niveau ganglionnaire [6].

### ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Le bon pronostic des LCP CD30<sup>+</sup>, quelle que soit leur morphologie, avait été soupçonné par de petites séries [1, 24] et a été confirmé par les 47 malades de Beljaards où la survie à 5 ans est de 90 % et la médiane de survie de 52 mois [3], puis par deux séries de 86 et 65 malades [32, 44]. Cependant, une extension extracutanée peut survenir tardivement, après 6 mois, dans 25 % des cas [3, 29]. Bien que leur signification n'ait pas été étudiée statistiquement, des caractéristiques cliniques ont pour certains une valeur pronostique défavorable, telles que des lésions cutanées multicentriques initiales [3, 29], alors que d'autres études ont ensuite montré que ce caractère multicentrique n'avait pas de valeur pronostique statistiquement défavorable [32, 44]. Seuls les épisodes de régression spontanée et l'âge inférieur à 60 ans ont été démontrés comme statistiquement corrélés

à un pronostic favorable [51]. De même, aucun marqueur phénotypique, y compris l'expression de l'EMA ou de p53, n'a de valeur prédictive pour le pronostic [44].

Depuis que leur bon pronostic a été reconnu, le traitement des LCP CD30<sup>+</sup> ne repose pas sur des chimiothérapies agressives qui ne permettent pas d'obtenir de meilleure réponse [3] et doivent être réservées à des malades avec une extension extracutanée secondaire [48]. La chirurgie ou la radiothérapie sont indiquées pour des lésions locorégionales. Le méthotrexate à la dose de 15 à 25 mg par semaine [45], voire l'interféron-alpha-2a, pourraient être intéressants, de par leur bonne tolérance et leur efficacité, pour des lésions multicentriques, même si cela n'a pas été validé de façon prospective. Toutefois, quel que soit le traitement entrepris, de fréquentes récurrences cutanées sont observées. Même si elles ne sont pas forcément associées à un mauvais pronostic [3, 32], elles retiennent sur la qualité de vie des malades et il serait intéressant d'évaluer leur impact afin d'y adapter le choix thérapeutique.

### LYMPHOMES CUTANÉS CD30<sup>+</sup> ET INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont un risque accru de développer des lymphomes systémiques B agressifs. Les lymphomes cutanés sont eux rarement décrits au cours du sida [16, 25]. Contrairement aux lymphomes systémiques-sida, ces lymphomes cutanés ont un phénotype T prédominant, et la fréquence des lymphomes cutanés CD30<sup>+</sup> est remarquable [25] (Beylot-Barry M, Vergier B, Masquetier B, Bagot M, Joly P, Souteyrand P et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in human immunodeficiency virus infection : a study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*, 1999 [sous presse]) et est inhabituelle par rapport à celle des LCP CD30<sup>+</sup> de l'immunocompétent [48]. Les interactions entre le VIH et le CD30L récemment évoquées pourraient expliquer la fréquence de lymphomes T CD30<sup>+</sup> au cours de l'infection par le VIH, mais n'expliquent pas pourquoi ils sont fréquents surtout au niveau cutané et non au niveau ganglionnaire [8]. Ces LCP CD30<sup>+</sup> surviennent chez des malades très immunodéprimés [25] (Beylot-Barry et al. 1999, sous presse). Leur présentation clinique est proche des LCP CD30<sup>+</sup> de l'immunocompétent, avec des nodules ou des tumeurs souvent localisés, de fréquents épisodes de régression spontanée, et le décès n'est qu'exceptionnellement dû au lymphome mais est lié à l'immunodépression, ce qui amène à proposer d'éviter des traitements agressifs risquant de majorer l'immunodépression.

L'absence d'expression de la protéine ALK les rapproche également des LCP CD30<sup>+</sup> de l'immunocompétent (Beylot-Barry et al. 1999, sous presse). En revanche, des transcrits EBER sont souvent détectés dans ces lymphomes [25] (Beylot-Barry et al. 1999, sous presse), les rapprochant alors des lymphomes systémiques B CD30<sup>+</sup> associés au sida [8]. La présence de l'EBV est souvent parallèle à l'hyperexpression de l'oncoprotéine p53, ce qui peut suggérer une interaction EBV-p53 [7]. Enfin, ces lymphomes ne sont pas associés à la présence du virus herpès humain de type 8 (Beylot-Barry et al. 1999, sous presse).

## Papulose lymphomatoïde

### INTRODUCTION

La Ply de type A appartient au spectre des lymphoproliférations CD30<sup>+</sup> [48] et a de nombreuses similitudes anatomocliniques avec les LCP CD30<sup>+</sup>.

### CLINIQUE

La moyenne d'âge des sujets atteints est légèrement inférieure à celle des LCP CD30<sup>+</sup> car les cas pédiatriques sont plus fréquents [31]. Elle se caractérise par la survenue chronique d'éruptions autorégressives faites de lésions multiples de différents types en fonction de leur âge (fig 8, 9). La lésion initiale est une papule érythémateuse, parfois

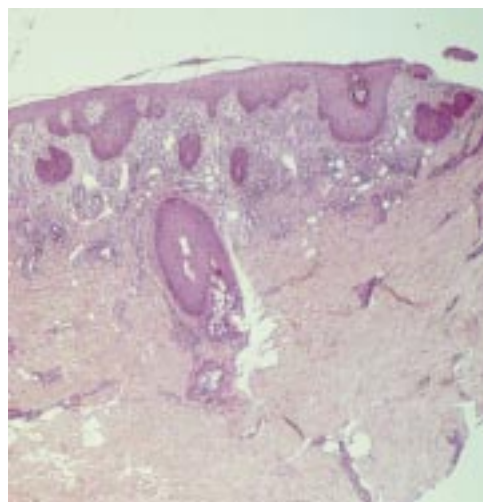




**8** Papulose lymphomatoïde : multiples papules du tronc évoluant vers la nécrose chez un jeune enfant.



**9** Papulose lymphomatoïde : multiples éléments de petite taille d'âges différents.



**10** Papulose lymphomatoïde : infiltrat dermique dessinant un triangle dont le sommet pointe vers le derme.

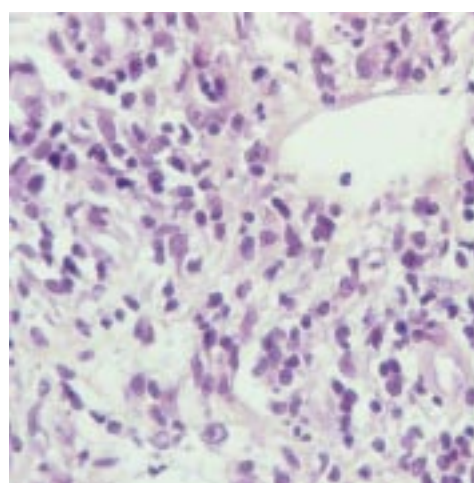
un peu brunâtre, qui va évoluer spontanément en quelques jours vers la nécrose, puis vers la régression spontanée en quelques semaines, laissant une cicatrice dyschromique atrophique. Plus rarement, il peut exister des nodules ou des plaques. Les lésions sont nombreuses, d'une dizaine à une centaine, disséminées sur le corps, en particulier sur le tronc et les membres alors que le visage est rarement atteint.

#### HISTOPATHOLOGIE

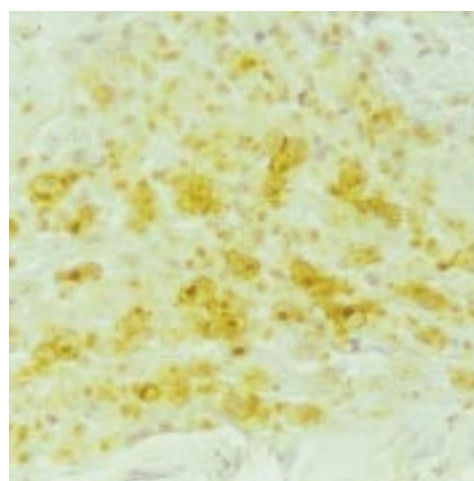
Les lésions de PLY ont une histologie variable, non seulement selon l'âge des lésions mais aussi selon le type de la PLY. Le type A, qui appartient au spectre des lymphoproliférations cutanées CD30<sup>+</sup>, est caractérisé par un infiltrat non épidermotrope formant un triangle bien limité pointant vers la profondeur du derme, à grand côté épidermique (fig 10). Il est fait de plusieurs îlots périvasculaires de grands lymphocytes d'allure anaplasique de phénotype T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, mêlés à un infiltrat polymorphe de petits lymphocytes, d'histiocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles (fig 11, 12) [23, 43, 49].

#### GÉNÉTIQUE

La détection par PCR d'une population monoclonale T est fréquente dans la PLY (69 %) dans une proportion proche de celle des LCP, sans qu'elle soit prédictive d'un pronostic défavorable [15, 31, 42, 46].



**11** Papulose lymphomatoïde : grandes cellules de type anaplasique mêlées à un infiltrat polymorphe.



**12** Papulose lymphomatoïde : expression de l'antigène CD30 par les grandes cellules de type anaplasique.

Comme dans les LCP CD30<sup>+</sup>, l'étude de la clonalité des lymphocytes circulants a rarement été réalisée, et les rares résultats décrits ne permettent pas de conclure quant à sa prévalence et à sa signification [42]. Enfin, la t(2;5) ne paraît pas impliquée dans leur pathogénie [6, 37, 51].

#### ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les PLY peuvent succéder ou précéder un lymphome cutané ou ganglionnaire CD30<sup>+</sup>, une MH ou un MF, dans un pourcentage de cas qui était estimé de l'ordre de 10 à 20 % d'après des séries limitées ou des cas ponctuels [21]. En fait ce pourcentage serait plus faible, de l'ordre de 5 %, selon la série de 70 PLY de Beljaards, qui recense aussi 39 cas de la littérature de PLY associées à des lymphoproliférations [4]. Dans cette série, le risque d'avoir une PLY associée à un lymphome paraît plus important si la PLY est riche en grandes cellules CD30<sup>+</sup>. Les malades sont plutôt de sexe masculin, et sont plus âgés que ceux avec une PLY isolée (59 ans versus 42 ans). L'ancienneté, la localisation, la taille et l'étendue des lésions de PLY ne paraissent pas être des facteurs prédictifs de l'évolution [47, 49]. L'association PLY-MF est la plus fréquente des associations (38 % des PLY associées à des lymphoproliférations cutanées ou ganglionnaires) et a un bon pronostic [2, 4] ne modifiant pas l'évolution naturelle de la PLY ou du MF. De même, l'association PLY-lymphome cutané CD30<sup>+</sup> (12 % des PLY associées à un lymphome) paraît de bon pronostic [4]. En revanche, l'association à un lymphome ganglionnaire anaplasique CD30<sup>+</sup> (20 %) ou à une MH (24 % des associations) sont de plus mauvais pronostic [4].

Le traitement des PLY n'est pas toujours satisfaisant en termes d'efficacité et s'adapte à la gêne entraînée par les lésions [23]. Si elles sont peu importantes, l'abstention thérapeutique est préférable, sinon le traitement peut aller de la PUVAthérapie aux moutardes azotées, jusqu'au méthotrexate ou à l'interféron-alpha-2a [52].



DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel entre PLy et LCP CD30+ n’est pas toujours aisé (*tableau II*) <sup>[43, 47]</sup> et il existe même d’authentiques formes frontières entre PLy et LCP CD30+ ou formes « *borderline* » où la clinique et l’histologie sont discordantes <sup>[47]</sup>. Ainsi, il peut s’agir d’une tumeur unique évoquant cliniquement un LCP CD30+ mais ayant une histologie de PLy ; Willemze considère alors le malade comme ayant un LCP CD30+ <sup>[47]</sup>. Il peut, à l’inverse, s’agir d’une éruption de multiples papules évoluant vers la régression, évoquant cliniquement une PLy mais dont l’histologie est celle d’un LCP CD30+ ; il s’agit alors d’une PLy de type C, dont le pronostic paraît semblable à celui d’une PLy classique <sup>[32]</sup>.

Les PLy de type B ne font quant à elles pas partie du spectre des lymphoproliférations CD30+, puisqu’alors que la clinique est la même que celle d’une PLy type A, l’histologie se rapproche plus d’un MF en plaques avec des cellules lymphoïdes de taille moyenne au noyau cérébriforme. Toutefois, chez un même malade, des lésions de type PLy type A et PLy type B peuvent coexister ou se succéder <sup>[2, 31, 47]</sup>.

Maladie de Hodgkin cutanée

INTRODUCTION

La MH est une pathologie ganglionnaire maligne caractérisée par la présence de cellules particulières, les cellules de Reed-Sternberg, dont l’origine est discutée (origine lymphoïde B, folliculaire dendritique ?) <sup>[13]</sup>. Il s’agit de cellules de grande taille, avec fréquemment deux noyaux symétriques en miroir renfermant un volumineux nucléole. Bien que non spécifique de la MH, leur présence est indispensable pour porter le diagnostic, mais elles représentent moins de 5 % de l’infiltrat observé dans les ganglions hodgkiniens. Les autres cellules sont des cellules de Hodgkin, des cellules lacunaires, ou encore des cellules anaplasiques <sup>[13]</sup>. Alors que les lésions cutanées les plus fréquentes au cours de la MH sont aspécifiques à type d’ichtyose, les lésions cutanées spécifiques sont rares, de l’ordre de 0,5 à 7,5 % des cas <sup>[9, 41]</sup>. Il s’agit dans la quasi-totalité des cas de lésions cutanées secondaires à une MH ganglionnaire connue, qui surviennent de façon tardive et qui signent un pronostic défavorable <sup>[9, 41]</sup>. Toutefois, depuis les progrès thérapeutiques dans la MH, ces localisations cutanées secondaires sont plus rarement rapportées. D’autre part, l’insuffisance des données phénotypiques dans les cas anciennement publiés ne permet pas toujours de porter formellement le diagnostic et d’exclure en particulier un LCP CD30+ ou une PLy. Enfin, d’authentiques MH cutanées primitives ont exceptionnellement été décrites, et leur évolution indolente tend à les intégrer au spectre des lymphoproliférations cutanées CD30+ <sup>[48]</sup>.

CLINIQUE

La présentation clinique des localisations secondaires de MH est peu spécifique et se rapproche de celle de LCP CD30+ ou de localisations cutanées secondaires de lymphomes ganglionnaires CD30+ avec des

papules rouge-brun, des plaques, des nodules ou des tumeurs fréquemment ulcérées <sup>[9]</sup>. Ces lésions, souvent multiples, sont toutefois plus volontiers localisées dans le territoire de drainage du ganglion atteint, par extension lymphatique rétrograde <sup>[9]</sup>. Beaucoup plus rarement, il peut s’agir de l’extension directe au contact du ganglion atteint <sup>[9]</sup>. La dissémination hématogène est exceptionnelle. Les observations suffisamment documentées de MH cutanées primitives sont au nombre de six <sup>[20, 38]</sup>. Il s’agit aussi de nodules ulcérés ou de papules de nombre variable. Des épisodes de régression spontanée sont signalés dans deux des cinq cas de Sioutos et al, rappelant la présentation clinique d’une PLy <sup>[38]</sup>. Dans trois cas, l’atteinte cutanée reste isolée avec un recul de 20 ans, dans trois autres cas les lésions cutanées précèdent l’atteinte ganglionnaire de 2 mois à 6 ans, et le décès survient alors rapidement dans un cas <sup>[20]</sup> où est soulevée la question de localisations cutanées d’une MH ganglionnaire encore occulte et non de MH cutanée véritablement primitive.

HISTOPATHOLOGIE

Dans les localisations cutanées secondaires, comme dans les rares MH cutanées primitives, l’infiltrat nodulaire ou diffus envahit la totalité du derme. Dans cet infiltrat polymorphe, les petits lymphocytes prédominent et sont mêlés à des éosinophiles et à des macrophages, alors que les cellules de Hodgkin, les cellules de Reed-Sternberg bi- ou multinuclées, et les cellules lacunaires sont éparées <sup>[9, 38]</sup>. Les cellules de Reed-Sternberg expriment l’antigène CD30 et sont négatives pour le CD45, alors qu’elles ont un marquage membranaire pour le CD15 <sup>[20, 38]</sup>, même si ce marquage n’est pas toujours observé dans la peau <sup>[9]</sup>.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Celui-ci se pose surtout avec un LCP CD30+ ou une PLy qui peuvent aussi succéder ou précéder une MH <sup>[4, 11, 21]</sup>, et beaucoup de cas anciennement publiés sont en réalité des lymphomes anaplasiques, ce qui a même fait discuter la réalité de MH primitivement cutanées. S’il semble bien que cette entité existe, elle est toutefois extrêmement rare, et le diagnostic de PLy ou de LCP CD30+ doit être évoqué. Le polymorphisme de l’infiltrat, et surtout le phénotype CD30+/CD15+ membranaire/CD45- est en faveur d’une « MH cutanée », alors que les LCP CD30+ et les PLy sont CD30+/CD15 ± cytoplasmique/CD45+ <sup>[9, 13]</sup>, même si le marquage avec l’anti-CD15 est parfois négatif dans la peau <sup>[9]</sup>. D’autres marqueurs, tels que le BNH9 et le CBF78 <sup>[13]</sup>, non étudiés jusqu’ici dans les MH cutanées, pourraient être utiles dans le diagnostic différentiel.

GÉNÉTIQUE

Peu de données sont disponibles au niveau cutané. Dans un cas <sup>[20]</sup>, aucun réarrangement clonal B ou T n’est détecté par PCR, comme cela est d’ailleurs habituel dans la MH <sup>[13]</sup>. La translocation t(2;5) n’a pas été recherchée dans les MH cutanées, mais il a été montré qu’elle n’était pas impliquée dans les MH classiques <sup>[37, 51]</sup>.

Tableau II. – Spectre des lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ : aide au diagnostic différentiel.				
	PLy type A	Borderline-type C	Borderline	LCP CD30+
Histologie				
Cellules CD30+ Cellules inflammatoires	Dispersées Nombreuses	Cohésives en amas Rares ou modérées	Dispersées Nombreuses	Cohésives en amas Rares ou modérées
Clinique				
Type de lésions Distribution	Papules > nodules Généralisée	Papules > nodules Généralisée	Nodules > tumeurs Locorégionale	Nodules > tumeurs Locorégionale
Évolution				
Régression spontanée Atteinte extracutanée	Toujours Exceptionnelle	Toujours Exceptionnelle	Fréquente (50 %) Rare ?	Fréquente (30 %) 25 %
	→ Papuloses lymphomatoïdes		→ LCP CD30+	

LCP : lymphomes cutanés primitifs ; PLy : papuloses lymphomatoïdes.

### ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La rareté des MH cutanées primitives ne permet pas de conclure sur son pronostic, et son traitement repose soit sur l'abstention en raison de possibles régressions spontanées, soit sur la radiothérapie ou l'excision chirurgicale [20, 38] en première intention. Pour les localisations cutanées secondaires, elles constituent un événement tardif de pronostic rapidement défavorable et leur traitement rejoint celui de la MH elle-même [9, 41].

### Une pathogénie commune ?

Malgré leurs différences pronostiques, la parenté entre leurs caractères cliniques, histologiques phénotypiques et moléculaires suggèrent une pathogénie commune entre lymphomes ganglionnaires anaplasiques CD30<sup>+</sup>, LCP CD30<sup>+</sup> et PLy, d'autant que ces lymphoproliférations peuvent s'associer ou se succéder chez un même malade et qu'il a été montré chez des malades présentant une PLy associée à un lymphome que ces lymphoproliférations dériveraient d'un clone T commun [10, 11, 50]. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la transformation d'une PLy en un LCP CD30<sup>+</sup> restent inconnus. L'activité du TGF(*transforming growth factor*)-bêta qui inhibe la prolifération cellulaire, pourrait induire les phénomènes de régression des proliférations lymphocytaires CD30<sup>+</sup>. À l'inverse, la perte de sensibilité au TGF-bêta de lignées lymphocytaires issues de lymphomes CD30<sup>+</sup> évolués, avec perte des récepteurs I et II du TGF-bêta, pourrait expliquer la disparition des phénomènes de régression et par là l'évolutivité clinique du lymphome [22]. La valeur pronostique de ces données, mises en évidence sur lignées cellulaires, reste à valider in vivo, en étudiant l'expression des récepteurs au TGF-bêta directement à l'échelon tissulaire (hybridation in situ, *Northern blot*...). Le rôle de l'EBV, qui avait été évoqué dans les poussées de PLy, semble devoir être récusé d'après les études négatives en hybridation in situ et en immunohistochimie [36] dans les PLy et les LCP CD30<sup>+</sup>, à l'exception des cas associés au sida [25]. La translocation t(2;5) qui est un événement moléculaire présent dans la majorité des lymphomes

systémiques CD30<sup>+</sup> paraît exceptionnelle dans les lymphoproliférations cutanées primitives CD30<sup>+</sup> et ne joue donc certainement pas de rôle clé dans leur pathogenèse.

### Perspectives

Il n'y a pas actuellement de caractéristiques clinique, histopathologique, phénotypique ou moléculaire permettant de différencier une PLy d'un LCP CD30<sup>+</sup>, ni de critère diagnostique formel pouvant différencier une lymphoprolifération cutanée primitive CD30<sup>+</sup> et une localisation cutanée d'un lymphome systémique CD30<sup>+</sup> non encore connu lors du diagnostic [32, 44]. Il n'existe pas non plus de facteur prédictif de l'évolutivité d'une PLy vers un lymphome. Même si cette évolution demeure relativement rare, la surveillance à long terme de ces malades s'impose [2, 4, 21], une transformation étant suspectée devant l'augmentation de volume des lésions cutanées, l'absence de régression spontanée, et bien sûr l'apparition d'adénopathies. Dans les lymphoproliférations cutanées primitives CD30<sup>+</sup>, il reste donc à identifier des événements moléculaires récurrents qui pourraient être utiles au diagnostic, voire au pronostic, et expliquer le comportement particulier de ces lymphoproliférations. La recherche de gènes pouvant contribuer au développement des lésions par leur expression dans la tumeur ou son microenvironnement, et l'étude du profil d'expression génique de la tumeur dans des phases évolutives différentes (progression, régression, absence de régression) pourraient ainsi être développées. D'autre part, l'intérêt de la détection du CD30s dans le sérum des malades pour le suivi évolutif et la prédiction du pronostic au cours des LCP CD30<sup>+</sup> est à évaluer, ainsi que la fréquence et la signification d'un réarrangement monoclonal du gène de la chaîne  $\gamma$  du récepteur T dans les lymphocytes sanguins de ces malades, par comparaison à la peau. Les LCP CD30<sup>+</sup> sont définis par leur localisation purement cutanée. Un passage des cellules lymphomateuses dans le sang circulant, dont le développement ne pourrait se faire que dans le microenvironnement cutané, pourrait peut-être expliquer la fréquence des récives cutanées observées chez ces malades.

### Références ➤

## Références

- [1] Banerjee S, Heald J, Harris M. Twelve cases of Ki-1 positive anaplastic large-cell lymphoma of the skin. *J Clin Pathol* 1991 ; 44 : 119-125
- [2] Basarab T, Fraser-Andrews E, Orchard G, Whittaker S, Russel-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 630-638
- [3] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R et al Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. *Cancer* 1993 ; 71 : 2097-2104
- [4] Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 596-602
- [5] Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe MJ et al ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998 ; 91 : 2076-2084
- [6] Beylot-Barry M, Groppi A, Vergier B, Pulford K, Merlio JP. The French Study Group of Cutaneous Lymphoma Characterization of t (2;5) reciprocal transcripts and breakpoints in cutaneous lymphoproliferations. *Blood* 1998 ; 91 : 4668-4676
- [7] Beylot-Barry M, Vergier B, de Mascarel A, Beylot C, Merlio JP. p53 oncoprotein expression in cutaneous lymphoproliferations. A study of 51 cases. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1019-1025
- [8] Carbone A, Gloghini A, Zanette I, Canal B, Volpe R. Demonstration of Epstein-Barr viral genomes by in situ hybridization in acquired immune deficiency syndrome-related high grade and anaplastic large cell CD30<sup>+</sup> lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 99 : 289-297
- [9] Cerroni L, Beham-Schmid C, Kerl H. Cutaneous Hodgkin's disease: an immunohistochemical analysis. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 229-235
- [10] Chott A, Vonderheid E, Olbricht S, Miao N, Balk S, Kadin M. The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 696-700
- [11] Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis, and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1115
- [12] De Bruin P, Beljaards RC, Van Heerde P, Van Der Valk P, Noordduyns LA, Krieken JH et al Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. *Histopathology* 1993 ; 23 : 127-135
- [13] Delsol G, Lamant L, Al Saati T, Auvigne I, Brousset P. La maladie de Hodgkin et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules en 1998. *Ann Pathol* 1998 ; 18 : 331-342
- [14] Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998 ; 92 : 1150-1159
- [15] El-Azhary R, Gibson L, Kurtin P, Pittelkow M, Muller S. Lymphomatoid papulosis: a clinical and histopathological review of 53 cases with leukocyte immunophenotyping, DNA flow cytometry, and T-cell receptor gene rearrangement studies. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 210-218
- [16] Esteve E, Bagot M, Grange F, Beylot-Barry M, d'Incan M, Vaillant L et al Lymphomes à révélation cutanée au cours de l'infection par le VIH. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 488-493
- [17] Filippa DA, Ladanyi M, Wollner N, Straus DJ, O'Brien JP, Portlock C et al CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: clinical immunophenotypic, histologic and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood* 1996 ; 87 : 2905-2917
- [18] Gianotti R, Alessi E, Cavicchini S, Berti E. Primary cutaneous pleomorphic lymphoma expressing CD30 antigen. *Am J Dermatopathol* 1991 ; 13 : 503-508
- [19] Greer J, Kinney M, Collins R, Salhany KE, Wolff SN, Hainsworth JD et al Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 539-547
- [20] Guitart J, Fretzin D. Skin as the primary site of Hodgkin's disease. *Am J Dermatopathol* 1998 ; 20 : 218-222
- [21] Kadin M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 351-352
- [22] Kadin M, Cavaillé-Coll MW, Gertz R, Massagué J, Cheifetz S, George D. Loss of receptors for transforming growth factor- $\beta$  in human T-cell malignancies. *P Nat Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6002-6006
- [23] Karp D, Horn T. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 379-395
- [24] Kaudewitz P, Dallenbach SF, Eckert F, Bieber K, Burg G, Abrahms KM, Heon V et al Cutaneous presentations of lymphoma in human immunodeficiency virus disease. Predominance of T cell lineage. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1281-1288
- [25] Kerschmann RL, Berger TG, Weiss LM, Herndier BG, Abrahms KM, Heon V et al Cutaneous presentations of lymphoma in human immunodeficiency virus disease. Predominance of T cell lineage. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1281-1288
- [26] Krishnan J, Tomaszewski M, Kao G. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma. Report of 27 cases. *J Cutan Pathol* 1993 ; 20 : 193-202
- [27] Kummer J, Vermeer M, Dukers D, Meijer C, Willemze R. Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 636-640
- [28] Kurtin PJ, Dicaudo DJ, Habermann TM, Chen MG, Su D. Primary cutaneous large cell lymphomas: morphologic, immunophenotypic, and clinical features of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1183-1191
- [29] Mac Grogan G, Vergier B, Dubus P, Beylot-Barry M, Belleaune G, Delaunay M et al CD30<sup>+</sup> cutaneous lymphoma: a clinico-pathological and molecular study of 17 cases. *Am J Clin Pathol* 1996 ; 105 : 440-450
- [30] Morris S, Kirstein M, Valentine M, Dittmer K, Shapiro D, Saltman D et al Fusion of a kinase gene ALK, to a nucleolar protein gene NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994 ; 263 : 1281-1284
- [31] Parks J, Synovec M, Masih A, Braddock D, Weisenburger D. Immunophenotypic and genotypic characterization of lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 968-975
- [32] Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C et al CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European organization for research and treatment of cancer cutaneous lymphoma project group. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1343-1354
- [33] Penny R, Blaustein J, Longtime J, Pinkus G. Ki-1 positive large cell lymphomas: a heterogeneous group of neoplasms. *Cancer* 1991 ; 68 : 362-373
- [34] Peris K, Niedermeyer H, Chimenti S, Radaskiewicz T, Kerl H, Hoefler H. Detection of Epstein Barr virus in cutaneous and lymph nodal anaplastic large cell lymphoma (Ki-1+). *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 542-546
- [35] Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler L, Wood K, Stroud D et al Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997 ; 89 : 1394-1404
- [36] Sanguenza O, Galloway J, Eagan PA, Brazier R, Gulley ML. Absence of Epstein-Barr virus in lymphomatoid papulosis. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 279-282
- [37] Sarris AH, Luthra R, Papadimitracopoulou V, Waasdorp M, Dimopoulos MA, McBride JA et al Amplification of genomic DNA demonstrates the presence of the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma but not in other non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease or lymphomatoid papulosis. *Blood* 1996 ; 88 : 1771-1779
- [38] Sioutos N, Murphy S, Kadin M. Primary cutaneous Hodgkin's disease. Unique clinical, morphologic and immunophenotypic findings. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 2-8
- [39] Smith C, Gruss H, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E et al CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell* 1993 ; 73 : 1349-1360
- [40] Stein H, Mason D, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G et al The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue. Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985 ; 66 : 848-858
- [41] Tassies D, Sierra J, Montserrat E, Martí R, Estrach T, Rozman C. Specific cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Hematol Oncol* 1992 ; 10 : 75-79
- [42] Theodorou I, Delfau-Larue MH, Bigorgne C, Lahet C, Cochet G, Bagot M et al Cutaneous T-cell infiltrates: analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangement by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. *Blood* 1995 ; 86 : 305-310
- [43] Tomaszewski MM, Lupton GP, Krishnan J, May DL. A comparison of clinical, morphological and immunohistochemical features of lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 310-318
- [44] Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, de Muret A et al Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of cutaneous CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative disorders: a clinicopathological study of 65 cases. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1192-1202
- [45] Vonderheid E, Sajjadian A, Kadin M. Methotrexate as effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 470-481
- [46] Whittaker S, Smith N, Jones R, Luzzatto L. Analysis of  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  T-cell receptor genes in lymphomatoid papulosis: cellular basis of two distinct histologic subsets. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 786-791
- [47] Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 973-980
- [48] Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S et al EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997 ; 90 : 354-371
- [49] Willemze R, Meyer CJ, Van Vloten WA, Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 131-144
- [50] Wood G, Crooks CF, Uluer AZ. Lymphomatoid papulosis and associated cutaneous lymphoproliferative disorders exhibit a common clonal origin. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 51-55
- [51] Wood G, Hardman DL, Boni R, Dummer R, Kim YH. Lack of the t (2; 5) or other mutations resulting in expression of anaplastic lymphoma kinase catalytic domain in CD30<sup>+</sup> primary cutaneous lymphoproliferative disorders and Hodgkin's disease. *Blood* 1996 ; 88 : 1765-1770
- [52] Wyss M, Dummer R, Dommann SN, Joller-Jemelka HI, Dours-Zimmermann MT, Gilliet F et al. Lymphomatoid papulosis-treatment with recombinant interferon alfa-2a and etretinate. *Dermatology* 1995 ; 190 : 288-291
- [53] Zinzani P, Pileri S, Bendandi M, Buzzi M, Sabatini E, Ascani S et al Clinical implications of serum-levels of soluble CD30 in 70 adult anaplastic large-cell lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1532-1533



# Peau et éosinophilie

A Dubost-Brama  
S Dubucquoi  
M Capron  
E Delaporte

**Résumé.** – L'éosinophile est une cellule cytotoxique, pro-inflammatoire et impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire. Sa distribution est essentiellement tissulaire. Il est trouvé de façon prédominante aux sites de contact avec l'environnement, en particulier dans la peau. Bien que les propriétés de l'éosinophile puissent être bénéfiques (maladies parasitaires et néoplasiques), son accumulation dans la peau est pratiquement toujours délétère. Son rôle pathogène est bien établi dans certaines dermatoses allergiques (dermatite atopique, urticaire) et auto-immunes (pemphigoïde). Dans celles-ci, l'éosinophile est une des cellules effectrices dont l'activation et la libération de médiateurs pré- et néoformés aboutissent à la constitution des lésions tissulaires et à l'entretien de la réaction inflammatoire. De manière plus récente a émergé le concept de « dermatoses éosinophiliques ». Il s'agit d'un groupe hétérogène de dermatoses n'appartenant à aucun cadre nosologique connu, pour lesquelles l'éosinophilie tissulaire, et parfois périphérique, constitue le principal critère diagnostique. Enfin, la fréquence et la diversité des signes cutanés rencontrés dans le syndrome hyperéosinophilique idiopathique justifient que cette affection systémique soit traitée dans cette question.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** éosinophile, interleukine 5, éotaxine, dermatoses éosinophiliques, syndrome de Wells, syndrome hyperéosinophilique, folliculite à éosinophiles, papuloérythrodermie, syndrome de Gleich, érythème toxique du nouveau-né, granulome facial.

## Introduction

L'éosinophile est une cellule aux multiples facettes qui entretient avec la peau des rapports privilégiés. L'association d'une éosinophilie tissulaire, et/ou sanguine, à de nombreuses affections dermatologiques est connue de très longue date, sans que le rôle de l'éosinophile y soit réellement défini. Ainsi en 1957, pour De Graciansky et Leclercq qui consacrent une revue générale aux « Éosinophilies en dermatologie », l'éosinophile se rencontre dans des circonstances si diverses qu'un classement logique et cohérent de la totalité des faits publiés semble illusoire. Pour ces auteurs, l'éosinophilie apparaît comme un caractère contingent, « intéressant mais sans signification absolue » [26].

Le taux faible d'éosinophiles circulants en situation non pathologique, leur bref transit sanguin, leur courte durée de vie tissulaire dans les situations pathologiques, l'impossibilité de les cultiver, ainsi que l'absence de lignée, expliquent que ces cellules aient été et restent toujours difficiles à étudier. La mise au point en 1979 d'une technique de purification des éosinophiles circulants, isolés par gradient de densité, a permis l'étude de cellules de malades hyperéosinophiliques. Plus récemment, les travaux chez le

sujet sain ont été rendus possibles par les méthodes de sélection immunomagnétique. Par ailleurs, l'utilisation de cytokines recombinantes permet d'obtenir des cellules très proches des éosinophiles matures à partir de précurseurs présents dans le sang de cordon ombilical [13]. Enfin, l'existence de lignées possédant certaines caractéristiques de l'éosinophile facilite ponctuellement l'analyse biologique et moléculaire de cette cellule. Parallèlement, le développement des techniques d'analyse comme la cytométrie en flux, l'immunohistochimie (fig 1) et la biologie moléculaire explique que nos connaissances sur l'éosinophile se soient considérablement accrues au cours de ces dix dernières années. Ces travaux ont ainsi permis de mettre en évidence sa fonction de cellule effectrice de la réponse immunitaire. Il est maintenant bien établi que les éosinophiles, cellules cytotoxiques attirées au niveau de la peau par divers facteurs chimiotactiques, participent à la réaction inflammatoire par la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires et de cytokines. Ils contribuent à la pérennisation de l'inflammation et aux dégâts tissulaires. Leur rôle pathogène a été notamment établi dans des dermatoses allergiques (dermatite atopique et urticaire) ou auto-immunes (pemphigoïde) et le syndrome hyperéosinophilique.

## Éosinophile : données fondamentales

### ONTOGÉNÈSE

La moelle osseuse héberge des précurseurs hématopoïétiques, exprimant le CD34, et capables d'autorenouvellement. Par les contacts membranaires avec le stroma médullaire, mais également en présence de différents facteurs solubles comme le LIF (*leukemia*

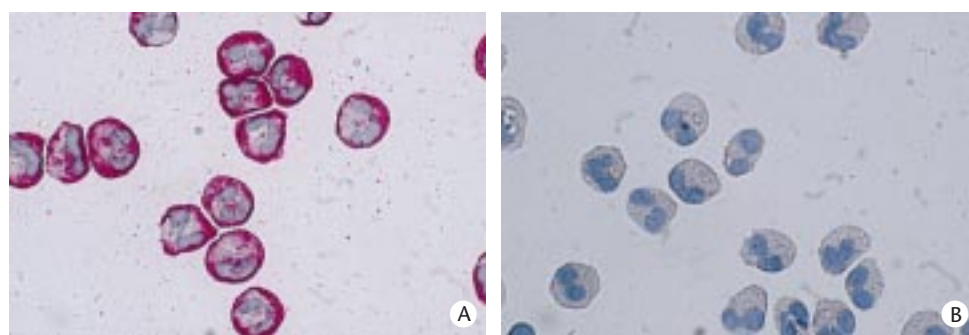
Ariane Dubost-Brama : Ancien chef de clinique des Universités, assistante des Hôpitaux.

Emmanuel Delaporte : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

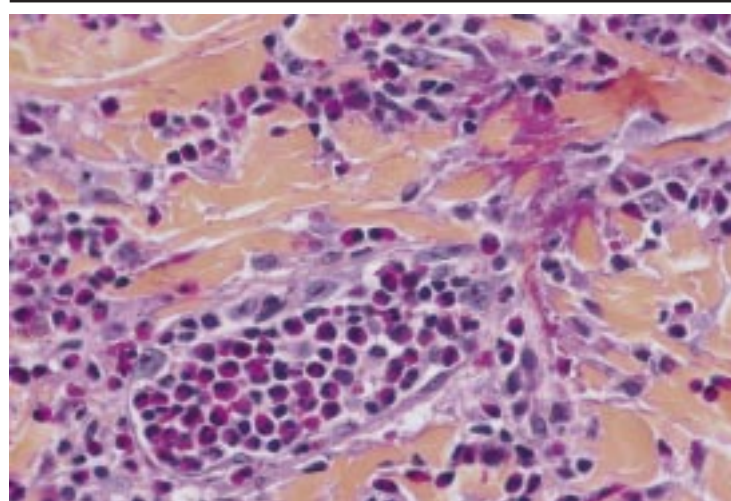
Clinique dermatologique, hôpital Claude Huriez, centre hospitalier régional universitaire, 59037 Lille cedex, France.

Sylvain Dubucquoi : Assistant hospitalier universitaire, laboratoire d'immunologie, faculté de médecine, 59045 Lille cedex, France.

Monique Capron : Professeur des Universités, praticien hospitalier, unité 167 INSERM, institut Pasteur, 1, rue du Professeur Albert-Calmette, 59021 Lille cedex, France.



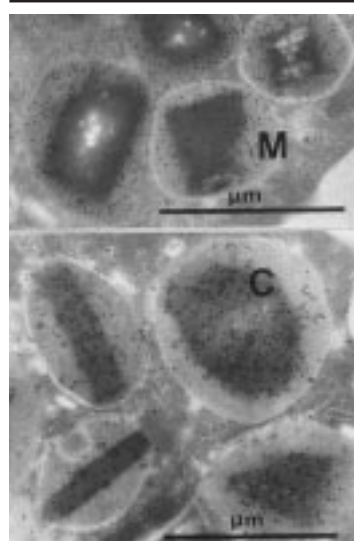
**1** Cytopréparations d'éosinophiles circulants purifiés.  
A. Immunomarquage à la phosphatase alcaline avec un anticorps anti-interleukine (IL)2.  
B. Contrôle isotypique utilisant un anticorps anti-« *Toxoplasma gondii* ».



**2** Histologie standard : très nombreux éosinophiles intra- et périvasculaires. Coloration rose du cytoplasme par l'éosine (HES x 400).

*inhibitory factor*), le SCF (*stem cell factor*), l'interleukine (IL)6, et le G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*), ce précurseur se différencie en cellule pluripotente, c'est-à-dire capable de s'engager vers les lignées myéloïdes ou lymphoïdes [74, 83]. Sous l'influence d'autres médiateurs comme l'IL3, le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), l'IL4, et certainement l'éotaxine, cette cellule évolue vers un précurseur des éosinophiles qui n'est pas encore totalement caractérisé [57, 79]. Ce dernier poursuit enfin sa différenciation vers la lignée éosinophile sous l'action de l'IL3, du GM-CSF, mais surtout de l'IL5 [22, 76], avec acquisition, dès le stade de myélocyte, de certaines caractéristiques des éosinophiles matures, notamment les granules secondaires aux capacités tinctoriales particulières. La moelle osseuse constitue ainsi le réservoir des éosinophiles (environ  $1 \times 10^9$  éosinophiles/kg de moelle hématopoïétique). Un peu plus de 3 jours sont nécessaires à leur production et à leur passage dans la circulation sanguine (diabase). Une fois encore, l'IL5, mais aussi des molécules de la famille des  $\beta 2$  intégrines comme le LFA-1 (*leukocyte function adhesion antigen-1*), semblent indispensables à cette étape de diabase [77].

L'éosinophile, à la sortie de la moelle osseuse, est une cellule au stade terminal de différenciation. Il s'agit d'une cellule d'un diamètre moyen de 12  $\mu\text{m}$ , caractérisée par un noyau bilobé, en bissac, et la présence de granulations colorées en rose-orangé par l'éosine (fig 2). Elles contiennent différentes protéines très basiques (ou cationiques) : la protéine basique majeure (MBP) est localisée dans le « core » ou cristalloïde central, opaque aux électrons en microscopie électronique, alors que la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) et la peroxydase de l'éosinophile (EPO) sont localisées dans la matrice du granule (fig 3). Contrairement aux polynucléaires neutrophiles, qui constituent un tiers des cellules sanguines circulantes, les éosinophiles ne constituent que 2 à 10 % des leucocytes circulants. Leur séjour sanguin est estimé à 26 heures. En revanche, leurs capacités de migration tissulaire sont très importantes, et on les observe essentiellement dans les muqueuses,



**3** En microscopie électronique, l'éosinophile est caractérisé par la présence de granules spécifiques contenant une inclusion cristalline centrale dense aux électrons et une matrice périphérique plus claire. C : « core » ; M : matrice.

en dehors de toute inflammation. Dans ces tissus, ils restent capables de nuancer leur programme fonctionnel par l'intermédiaire de nombreux récepteurs de membrane.

### RÉCEPTEURS POUR LES SUBSTANCES CHIMIOATTRACTANTES ET LES RÉCEPTEURS D'ADHÉRENCE

L'affinité des éosinophiles pour les tissus est liée à l'expression de différents récepteurs pour les facteurs chimioattractants (tableau I). Ces cellules sont capables de se localiser dans les foyers d'inflammation aiguë, car elles expriment des récepteurs pour les facteurs d'attraction non spécifiques comme le PAF (*platelet activating factor*), les anaphylatoxines (C3a, C5a), mais aussi pour l'IL8, encore appelée chimiokine  $\alpha$  ou CxC chimiokine. Par ailleurs, les éosinophiles expriment des récepteurs pour les chimiokines  $\beta$  (CC chimiokines), comme les monocytes-macrophages, les cellules NK et les lymphocytes T (LcT) mémoires [104]. Ces récepteurs de types CCR1, CCR2, CCR4 leur confèrent la capacité de se domicilier spécifiquement et précocement dans les tissus, où sont produites les chimiokines de type RANTES (*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*), MIP (*macrophage inflammatory protein*)-1 $\alpha$ , MCP (*macrophage chemoattractant protein*)-1 ou MCP-3. On a également montré que les deux membres de la famille éotaxine (éotaxines 1 et 2) agissent de façon spécifique sur la lignée éosinophile par l'intermédiaire du CCR3 [60]. Ces chimiokines, produites dans des conditions d'inflammation spécifique ou chronique, expliquent l'infiltration tissulaire sélective par les éosinophiles, dans certaines pathologies comme la dermatite atopique [31, 90, 111, 112] ou certaines infections parasitaires [78].

Attirés vers les tissus par les chimiokines qui y sont produites, les éosinophiles adhèrent à l'endothélium vasculaire avant de le traverser. Différents récepteurs leur permettent d'adhérer à l'endothélium inflammatoire, tout d'abord dans des conditions d'interactions faibles qui conduisent au *rolling* et font intervenir des molécules comme les sélectines (CD62-L, CD62-E, CD62-P) et leurs ligands, de la famille des sialomucines. Puis une étape d'activation cellulaire conduit à :

Tableau I. – Récepteurs de l'éosinophile.

Récepteurs pour les facteurs de croissance (cytokines)	Ligand
IL3-R IL5-R GM-CSF IL4-R IL13-R IL10-R IL2-R IFNγ-R IL1-R TNF-R IFNα-R	IL3 IL5 GM-CSF IL4 IL13 IL10 IL2 IFNγ IL1 TNFα IFNα
Récepteurs pour les chimiokines	Ligand
<i>Récepteurs pour les CXC chimiokines</i> CXCR1 CXCR2	IL8, GCP-2 IL8, GCP-2, GROα, GROβ, GROδ, NAP-2, ENA-78
<i>Récepteurs pour les CC chimiokines</i> CCR1	MIP1α, RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-5, leukotactine-1
CCR2 CCR3	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5 Éotaxine, éotaxine-2, leukotactine-1, MCP-3, MCP-4, RANTES
CCR4	MIP1α, RANTES, MCP-1
<i>Récepteurs de la SFIg</i> CD4	IL16
Récepteurs d'adhérence	Ligand
<i>Sélectines</i> CD62-L CD62-P CD62-E	CD34, GlyCAM-1 PSGL-1 ELAM-1
<i>Sialomucines</i> GlyCAM-1 ELAM-1	CD62-L CD62-E
<i>Intégrines</i> β2 <i>intégrines</i> LFA-1 MAC-1 (CR3)	ICAM-1, 2, 3 ICAM-1, 2, 3, facteur X, fibrinogène, iC3b, C3d ICAM-1, iC3b
Gp-150-95 (CR4) β1 <i>intégrines</i> VLA-4 (CD49d/CD29) VLA-1, 2, 3, 5, 6	VCAM-1 Matrice extracellulaire
<i>SFIg</i> ICAM-1	LFA-1, MAC-1

- l’adhérence ferme des éosinophiles à l’endothélium vasculaire ;
  - la diapédèse ;
  - enfin, la migration intratissulaire par l’intermédiaire des intégrines (par exemple le LFA-1) couplées à certains ligands de la superfamille des immunoglobulines (SFIg) comme l’ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) [15].
- À la différence des polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles expriment l’adhésine VLA (*very late antigen*)-4 qui leur permet d’être sélectivement recrutés dans les conditions d’inflammation spécifiques [46]. On a montré que l’interaction de VLA-4 avec son ligand endothélial VCAM (*vascular cell adhesion molecule*)-1 était sous influence essentielle de deux facteurs solubles : l’éotaxine induit l’expression de VLA-4 à la surface des éosinophiles, alors que l’IL4 induit l’expression de VCAM-1 sur les cellules endothéliales [27].
- L’interaction des différents récepteurs avec leurs ligands respectifs conduit donc les éosinophiles à quitter rapidement la circulation sanguine pour se domicilier dans les principaux organes à l’interface « hôte-environnement » comme la peau, le tube digestif et l’arbre respiratoire. Le nombre d’éosinophiles dans les tissus est ainsi 300 fois plus important que dans le sang. Il est toutefois intéressant de

Tableau I. – (suite) Récepteurs de l'éosinophile.

Récepteurs pour les Ig	Ligand
CD32 CD64 <sup>(1)</sup> CD16 <sup>(1)</sup> CD89 Récepteur pour le composant sécrétoire CD23 Galectine 3 FcεRI	IgG IgG IgG IgA IgAs, IgMs IgE IgE IgE
Récepteurs pour le complément et les médiateurs inflammatoires	Ligand
CR1 CR3 C1q-R C3a, C5a-R PAF-R LTB4-R	C4b, C3b iC3b, C3d C1q Anaphylatoxines PAF LTB4
Récepteurs impliqués dans la coopération cellulaire	Ligand
HLD DR <sup>(1)</sup> CD28 CD80 CD40-L CD30-L	TCR CD80/CD86 CD28/CTLA-4 CD40 CD30
Récepteurs impliqués dans l'équilibre survie-mort	Ligand
CD40 <sup>(1)</sup> (survie) CD9 <sup>(1)</sup> (survie) CD95 <sup>(1)</sup> (mort) CD69 <sup>(1)</sup> (mort)	CD40 ? FAS-L (CD154) ?

IL : interleukine ; GM-CSF : *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* ; TNF : *tumor necrosis factor* ; IFN : interféron ; LFA : *leukocyte function adhesion antigen* ; ICAM : *integrin cellular adhesion molecule* ; VCAM : *vascular cell adhesion molecule* ; MIP : *macrophage inflammatory protein* ; MCP : *macrophage chemoattractant protein* ; VLA : *very late antigen* ; SFIg : superfamille des immunoglobulines ; RANTES : *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*.  
(1) Expression après activation.

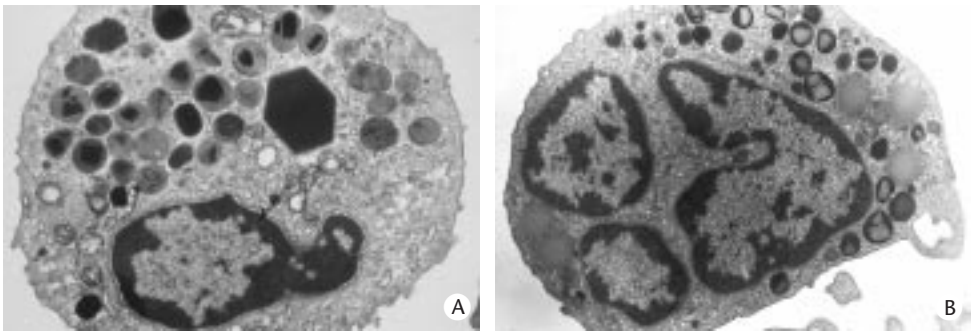
noter qu’un animal élevé dans des conditions d’hygiène contrôlée (*germ free*) n’a pas d’éosinophiles circulants et que les éosinophiles tissulaires sont quasiment indétectables [45].

RÉCEPTEURS POUR LES CYTOKINES ET LES MÉDIATEURS IMMUNITAIRES

Les éosinophiles sont particulièrement réceptifs aux signaux de l’environnement tissulaire. Ces signaux leur permettent de survivre et d’exercer leurs multiples fonctions, par le biais notamment, de nombreux récepteurs pour les cytokines (*tableau I*). Les éosinophiles sont ainsi les seules cellules à exprimer les trois récepteurs hétérodimériques pour l’IL3, le GM-CSF et l’IL5 [29]. Ils expriment également des récepteurs pour les cytokines de polarité Th2 comme l’IL4, l’IL13 et l’IL10. Par ailleurs, ils sont sensibles aux cytokines de polarité Th1, puisqu’ils expriment les récepteurs pour l’IL2 et l’interféron (IFN) γ. Enfin, ils expriment des récepteurs pour l’IFNα, le TNF (*tumor necrosis factor*)α, et le TGF (*transforming growth factor*)β [45]. Ces différents récepteurs contribuent à la mobilisation, à l’attraction et à l’activation des éosinophiles dans les tissus. Ils rendent aussi les éosinophiles sensibles aux signaux promoteurs de survie, ou au contraire, aux signaux induisant la mort cellulaire (donc la résolution de la réponse inflammatoire).

Les éosinophiles tissulaires sont également capables de percevoir des signaux générés par différents médiateurs immunitaires et inflammatoires. Ils expriment ainsi des récepteurs pour les facteurs activés du complément (C3b, C4b et C1q), ou pour les dérivés du métabolisme phospholipidique (PAF, leucotriènes). Ces récepteurs permettent d’amplifier les signaux d’activation délivrés par les effecteurs spécifiques de la réponse immunitaire, notamment les anticorps complexés à leurs cibles. Les éosinophiles expriment en effet des récepteurs pour les principaux isotypes des Ig, avec certaines caractéristiques qui les distinguent encore des autres





4 Hétérogénéité des éosinophiles.  
A. Éosinophile « normodense ».  
B. Éosinophile activé ou « hypodense ».

Tableau II. – Protéines cationiques de l'éosinophile.

	Localisation granulaire	Principales propriétés
MBP	Core	Bactéricide, toxique vis-à-vis des helminthes, des cellules tumorales et vis-à-vis de nombreuses cellules humaines, en particulier épithéliales Histaminolibération à partir des mastocytes et des basophiles, bronchospasme Élevée dans les situations pathologiques associées à une éosinophilie
ECP	Matrice	Bactéricide, toxique pour les helminthes et les cellules cardiaques, neurotoxique Activité procoagulante Histaminolibération Activité ribonucléasique
EPO	Matrice	Bactéricide, toxique pour les helminthes, les cellules tumorales Toxique pour les cellules humaines normales, en particulier pulmonaires Formation de dérivés halogénés Histaminolibération (mastocytes)
EDN	Matrice	Neurotoxique Activité ribonucléasique

MBP : protéine basique majeure ; ECP : protéine cationique de l'éosinophile ; EPO : peroxydase de l'éosinophile ; EDN : neurotoxine dérivée de l'éosinophile.

cellules inflammatoires. Ainsi, les éosinophiles non activés expriment essentiellement le FcγRII (ou CD32). Ils expriment toutefois des récepteurs pour les IgA et pour le composant sécrétoire<sup>[14, 62]</sup>, ce qui en fait des effecteurs cellulaires particulièrement efficaces dans les muqueuses. Enfin, ils expriment différents récepteurs pour les IgE : le récepteur de faible affinité, FcεRII (CD23)<sup>[13]</sup>, la molécule Mac-2 (εBP ou galectine-3)<sup>[101]</sup>, mais aussi le récepteur de forte affinité, FcεRI<sup>[93]</sup>. Les fonctions des différents récepteurs d'Ig exprimés à la surface des éosinophiles ne sont pas toutes clairement établies. Il semble que certains récepteurs sont promoteurs d'activation et de survie, alors que d'autres, au contraire, sont inhibiteurs et inducteurs d'apoptose<sup>[25, 56]</sup>.

ÉOSINOPHILES ACTIVÉS

■ Modifications morphologiques et phénotypiques

Après activation, les éosinophiles subissent des modifications métaboliques et structurales, avec apparition de vacuoles liées à la libération des granules dans le milieu extracellulaire et à l'augmentation du nombre des corps lipidiques (granules uniformément denses aux électrons en microscopie électronique). Ces deux phénomènes modifient la densité des éosinophiles activés et leur donnent ce phénotype d'éosinophiles « hypodenses » (fig 4) décrit dans le début des années 1980<sup>[84]</sup>. D'autre part, l'expression de la majorité des récepteurs déjà présents sur les éosinophiles au repos, est augmentée. Il existe toutefois des modifications phénotypiques liées à l'acquisition de nouveaux récepteurs de surface comme les molécules ICAM-1 et HLA (human leukocyte antigen)-DR, le CD25 et le CD69, mais également le CD64 (FcγRI) et le CD16 (FcγRIII). À l'inverse, l'expression d'autres récepteurs comme la chaîne β des β2 intégrines (CD18) est diminuée<sup>[45]</sup>.

■ Cytotoxicité des éosinophiles activés

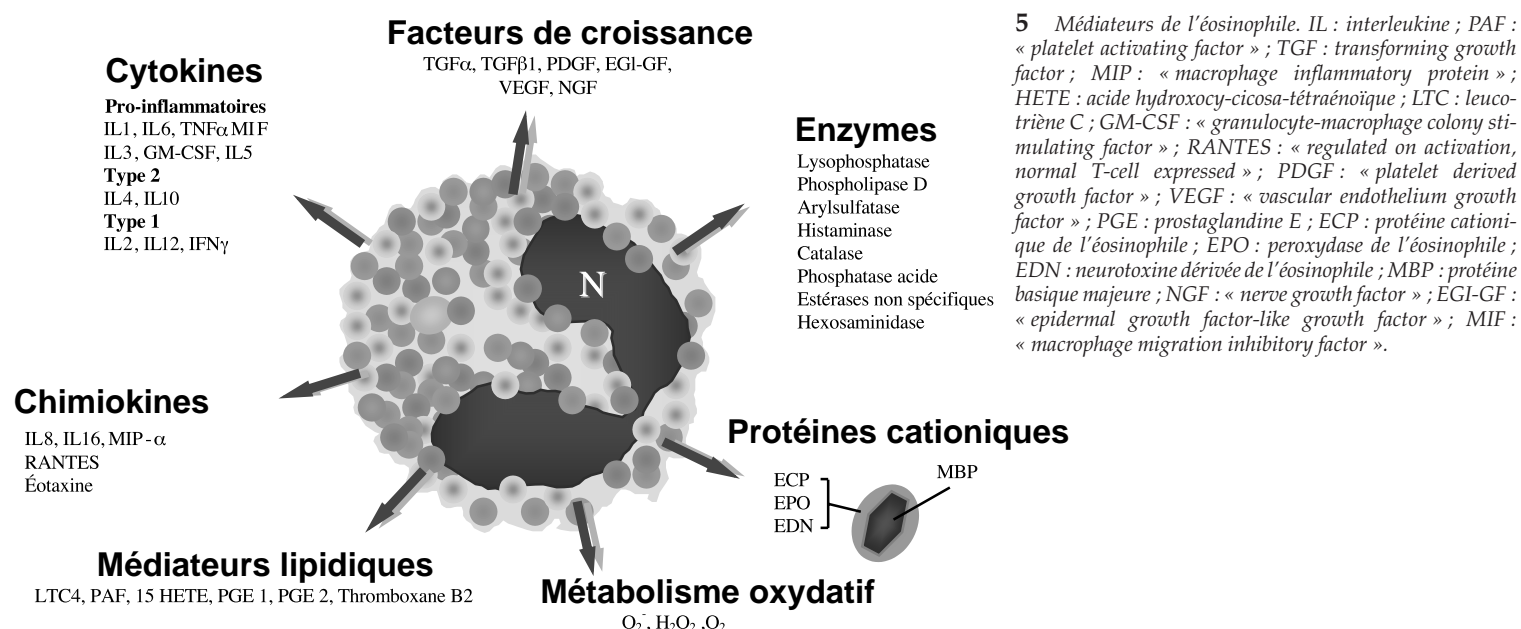
La dégranulation et la libération des protéines cationiques dans l'environnement tissulaire sont les premières conséquences qui ont

été identifiées après activation des éosinophiles. Les protéines cationiques sont fortement cytotoxiques (tableau II) et peuvent altérer ou détruire de nombreuses cibles (par exemple larves de parasites, mais également cellules épithéliales de l'hôte). Les protéines basiques de l'éosinophile possèdent en effet des propriétés physicochimiques semblables aux composants de la phase terminale du complément, aux perforines de cellules tueuses, voire à certaines toxines bactériennes<sup>[58]</sup>. L'interaction de ces protéines toxiques avec les cellules aboutit à des perturbations osmotiques et à des influx calciques conduisant finalement à la mort cellulaire, par nécrose ou par apoptose. La MBP, par exemple, endommage directement les épithéliums, conduisant à la formation de bulles, à la desquamation et à la destruction des cellules ciliées<sup>[71]</sup>. L'ECP et l'EDN ont des propriétés neurotoxiques et expriment une activité enzymatique de ribonucléase.

Les processus de libération des protéines cationiques sont maintenant bien caractérisés et font appel à trois types de mécanismes :

- la fusion directe de la membrane des granules avec le plasmalemme, libérant les protéines de la matrice (ECP, EPO, EDN) et du core granulaire (MBP) ;
- la « piecemeal degranulation » qui conduit à la libération sélective de protéines basiques de l'éosinophile, par bourgeonnement de petites vésicules à partir des granules secondaires ;
- la cytolyse non apoptotique, avec extrusion dans le milieu extracellulaire de l'ensemble des granules et secondairement de leur contenu et libération de la lysophospholipase, conduisant à la formation des cristaux de Charcot-Leyden.

En revanche, les circonstances qui conduisent à la libération sélective des protéines cationiques sont mal connues. La dégranulation et la libération du contenu granulaire semblent, en effet, dépendre de différentes voies de signalisation. Il a été observé que selon que les éosinophiles étaient stimulés par les IgG ou les IgE, ils étaient capables de libérer sélectivement respectivement de l'ECP ou de l'EPO. En revanche, la stimulation par l'intermédiaire d'IgA complexées conduit à la libération combinée de ces deux protéines



cationiques [100]. Parallèlement à la libération des protéines cationiques, les éosinophiles génèrent des radicaux libres (eau oxygénée et oxygène singulet). Ils sécrètent aussi des enzymes protéolytiques, ainsi que des médiateurs lipidiques capables d'altérer les cellules tissulaires ou la matrice extracellulaire et d'amplifier la réponse inflammatoire (fig 5).

#### ■ Amplification de la réponse inflammatoire et régulation de la réponse immunitaire

Les éosinophiles activés sont la source de nombreux messagers, notamment des cytokines de type pro-inflammatoire (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) et des facteurs solubles impliqués dans leur survie, selon une boucle autocrine (IL3, GM-CSF, IL5). Ils produisent également des molécules à activité chimioattractantes comme l'IL16, MIP-1 $\alpha$ , RANTES et surtout l'éotaxine [45]. Ces facteurs sont capables d'amplifier la réponse inflammatoire ou de pérenniser l'infiltration tissulaire par les éosinophiles. Ces cellules sont aussi capables de sécréter des cytokines immunomodulatrices (fig 5) comme les cytokines de polarité Th2 (IL4, IL10) ou Th1 (IFN $\gamma$ , IL12) et participent ainsi au contrôle de la réponse immunitaire [59]. Enfin, ils sont impliqués dans la trophicité et la régénération tissulaire par la synthèse de neuropeptides et de nombreux facteurs de croissance (TGF, PDGF [platelet derived growth factor], VEGF [vascular endothelial growth factor]...).

Les mécanismes qui conduisent à la production et à la libération des différentes cytokines ou facteurs de croissance ne sont pas encore tous compris. On imagine mal que tous les éosinophiles produisent, dans le même temps, l'ensemble des cytokines identifiées. On a évoqué la possibilité de populations distinctes produisant préférentiellement des cytokines de type 1 ou de type 2, des facteurs de survie comme l'IL5 ou des facteurs proapoptotiques comme le TGF $\beta$  [61]. Des données très récentes semblent plutôt montrer que les éosinophiles sont capables d'orienter la production des cytokines en fonction des signaux membranaires perçus. Ainsi, la stimulation par l'intermédiaire des récepteurs à IgA induirait la production de cytokines de type Th2 [37]. À l'inverse, la stimulation de récepteurs membranaires de type CD28 conduirait à la production d'IL2 et d'IFN $\gamma$  [108]. Ces deux voies de stimulation auraient des effets inhibiteurs respectifs.

#### ■ Coopération cellulaire

Les éosinophiles activés expriment différentes molécules impliquées dans la coopération cellulaire. Ainsi a-t-on montré qu'ils étaient capables d'exprimer les molécules HLA-DR et les molécules de la famille B7 (CD86 et CD80), participant à la présentation de

l'antigène [47]. Ils expriment également de nombreux récepteurs comme le CD28 et les ligands du CD40 et du CD30, molécules impliquées dans les échanges de cosignaux membranaires avec les nombreux partenaires de la réponse immunitaire [45].

#### ■ Équilibre entre survie et mort des éosinophiles

Ultime conséquence de l'activation des éosinophiles : la sensibilité de ces cellules aux signaux impliqués dans l'équilibre survie/mort dont dépendent l'entretien ou la résolution de la réponse inflammatoire. Les éosinophiles activés expriment effectivement des récepteurs qui prolongent leur survie, comme la molécule CD40 dont l'expression est dépendante de l'environnement pro-inflammatoire et notamment de la production du GM-CSF [75]. Les récepteurs pour les lipopolysaccharides, l'IL13 ou l'IFN $\gamma$  ou encore les molécules CD9 et VLA-4 ont les mêmes effets antiapoptotiques [75]. L'environnement inflammatoire induit parallèlement l'expression de récepteurs membranaires dont la stimulation génère des signaux mortifères pour les éosinophiles, ce qui permet de rétablir le retour à l'équilibre dans les conditions physiologiques. Ainsi, le TNF $\alpha$ , comme la stimulation par le CD32 (Fc $\gamma$ R2), conduisent à l'expression des molécules Fas (CD95) et CD69, qui induisent la mort des éosinophiles [68, 103]. Le TGF $\beta$  et les INF sont également capables d'inhiber les effets d'autres médiateurs comme l'IL3, le GM-CSF et l'IL5, et d'induire la mort cellulaire [3, 70]. Dans les conditions physiologiques, l'organisme a donc les moyens de contrôler l'activation des éosinophiles et de limiter ses effets délétères.

## Peau et éosinophilie

L'éosinophilie, tant périphérique que tissulaire, est une éventualité si fréquente en dermatologie qu'il est impossible de dresser une liste exhaustive de toutes les dermatoses concernées. Les principales dermatoses comportant une éosinophilie tissulaire sont pour la plupart allergiques, parasitaires, néoplasiques ou auto-immunes (tableau III). Une éosinophilie périphérique est parfois associée, mais n'est pas obligatoire. Le rôle pathogène de l'éosinophile est désormais bien établi à travers de nombreux arguments directs et indirects [36] dans la dermatite atopique [55, 96], l'urticaire [49], la pemphigoïde [28, 94], la dermatite herpétiforme [32] et l'incontinentia pigmenti [99]. De façon plus anecdotique, l'intervention délétère de ces cellules a également été suggérée dans des dermatoses aussi variées que le psoriasis [65], la pelade [38], le syndrome de desquamation familiale continue (peeling skin syndrome) [53] et les nécrolyses épidermiques [87], du fait de la présence d'éosinophiles tissulaires parfois activés.

Tableau III. – Principales dermatoses avec éosinophilie.

Eczémas	Dermatite atopique Eczéma de contact
Piqûres d’insectes et dermatoses parasitaires	Ectoparasitoses (gale et prurigo parasitaire) Helminthiases
Prurigo nodulaire	
Dermatoses bulleuses	Pemphigoïde - Pemphigoïde gestationnis - Incontinentia pigmenti - Dermatitis herpétiforme - Pemphigus - Spongieuse à éosinophiles
Dermatoses d’hypersensibilité	Urticaire - Angio-œdème - Vasculite d’hypersensibilité - Toxidermies et syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
Maladies de système	Sclérodermies - Fasciite de Shulman - Syndrome éosinophilie-myalgie - Syndrome de l’huile frelatée - Lupus profond - Vasculite granulomateuse de Churg et Strauss
Lymphomes	Lymphomes T (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary) - Papulose lymphomatoïde
Histiocytose langerhansienne	Granulome à éosinophiles péri-orificiel
Proliférations tumorales bénignes	Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie et maladie de Kimura
Syndrome hyperéosinophilique	
Dermatoses éosinophiliques	Folliculite pustuleuse à éosinophiles - Syndrome de Wells - Panniculite à éosinophiles - Érythème toxique du nouveau-né - Syndrome de Gleich - Granulome facial à éosinophiles - Ulcère éosinophilique de la muqueuse orale - Divers (vasculite nécrosante à éosinophiles, papuloérythrodermie, NERDS...)

NERDS : nodules eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling ; DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

Dans le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), l’éosinophilie supérieure ou égale à 1 500/mm<sup>3</sup> est un des critères diagnostiques. Un travail récent a montré qu’elle était très probablement la conséquence de la forte synthèse d’IL5 par les lymphocytes activés, observée au début de la réaction [19].

La spongieuse à éosinophiles est une image histologique non spécifique pouvant être observée dans de multiples dermatoses dont les bullozes auto-immunes au stade initial, les eczémas et les piqûres d’insectes [66].

Les dermatoses dites « éosinophiliques » ont pour critère diagnostique principal une éosinophilie tissulaire et parfois périphérique marquée, et n’appartiennent à aucun autre cadre nosologique classique. Au sein de ce groupe hétérogène récemment défini sont rassemblées des dermatoses très diverses pour lesquelles l’éosinophile semble bien être la clef physiopathologique. Il s’agit donc d’un cadre aux limites floues qui comprend des dermatoses bien caractérisées comme le syndrome de Wells et la folliculite pustuleuse d’Ofuji, et qui s’enrichit régulièrement de « nouvelles » entités [36]. Seule la publication d’autres observations similaires permettra à l’avenir de reconnaître le caractère pertinent ou anecdotique de ces descriptions. Enfin, le syndrome hyperéosinophilique comporte très fréquemment des manifestations cutanées justifiant sa place dans ce chapitre.

DERMATOSES ÉOSINOPHILIQUES

■ Folliculite pustuleuse à éosinophiles

La folliculite pustuleuse à éosinophiles (FPE) a été décrite en 1970, par Ofuji et al. La plupart des cas décrits sont japonais, mais cette dermatose étant désormais mieux connue, la littérature s’enrichit régulièrement d’observations concernant des malades caucasiens [35]. On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 4/1 à 5/1, et un pic de fréquence autour de la troisième décennie. Il s’agit d’une dermatose chronique évoluant par poussées, caractérisée par la survenue d’une ou de plusieurs plaques érythémateuses et prurigineuses, parsemées de papulopustules folliculaires stériles (fig 6). Ces lésions siègent préférentiellement sur les zones séborrhéiques. Elles ont une extension centrifuge, avec guérison centrale et zone pigmentée résiduelle donnant au placard un aspect trichophytoïde. L’évolution se fait par poussées de 10 à 15 jours entrecoupées de rémissions pouvant durer plusieurs années. Lors de ces poussées, de nouvelles lésions surviennent au sein de la zone cicatricielle. L’atteinte palmoplantaire est possible, mais les



6 Folliculite pustuleuse à éosinophiles.

muqueuses sont respectées. Il n’existe pas de signe systémique. Une hyperleucytose est notée dans environ un tiers des cas et une éosinophilie dans plus de la moitié des cas [16].

Histologie

L’examen histologique est essentiel au diagnostic. Il montre une folliculite superficielle siégeant entre l’ostium et l’abouchement de la glande sébacée. L’infiltrat inflammatoire, périvasculaire et péripilaire, est composé essentiellement d’éosinophiles. Les études ultrastructurales ont montré des éosinophiles dégranulés [16].

Traitement

Le caractère aléatoire et transitoire de la réponse aux traitements est très souvent mentionné. La corticothérapie locale et générale, la dapsone et l’indométacine sont des traitements classiques. Les rétinoïdes [35] et la photothérapie (PUVAthérapie, ultraviolets [UV]B) peuvent également être prescrits. La clofazimine, la ciclosporine et les IFNα et γ [43] ont été utilisés de façon anecdotique.



## Nosologie et formes cliniques

Depuis la description de cette entité, le concept de FPE a été élargi à des affections cliniquement différentes mais ayant une image histologique similaire, ce qui a ajouté à la confusion [16]. Des folliculites à éosinophiles ont en effet été décrites au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de lymphomes et chez le nourrisson. Celles-ci sont cependant à distinguer de l'entité décrite par Ofuji dont l'individualisation nous semble devoir être maintenue sur la base des critères cliniques définis par l'auteur.

Dans la forme du nourrisson, il s'agit de vésiculopustules stériles groupées et prurigineuses, siégeant principalement sur le cuir chevelu [95]. La résistance aux différents antibiotiques souvent prescrits dans l'hypothèse d'une étiologie infectieuse, l'évolution cyclique et la présence de nombreux éosinophiles sur le frottis coloré par la solution de May-Gründwald-Giemsa (MGG) doivent faire évoquer cette affection non exceptionnelle. L'évolution est chronique par poussées successives. La guérison est spontanée dans un délai variable, généralement avant 3 ans. La corticothérapie locale prescrite précocement peut permettre de maîtriser une poussée [95]. Dans notre expérience, des rémissions ont été obtenues avec les antihistaminiques. Pour beaucoup d'auteurs, la FPE du nourrisson appartient plus au spectre des pustuloses idiopathiques de l'enfant et notamment à celui de l'acropustulose infantile, qu'à celui de la maladie d'Ofuji [95].

Dans les folliculites à éosinophiles associées au sida, il s'agit plutôt de multiples papules urticariennes disséminées, folliculaires ou non, constamment prurigineuses, et localisées préférentiellement à la partie supérieure du tronc, au visage et au cou, au cuir chevelu et à la partie proximale des membres. Cette affection est associée à la phase tardive de la maladie à un taux de CD4 abaissé. Le rôle du *Demodex folliculorum* et du *Pityrosporum* a été évoqué [6].

Ainsi, les folliculites à éosinophiles ne constituent pas une entité anatomoclinique unique, mais correspondent plutôt à un mode de réaction immune non spécifique médié par les lymphocytes Th2 responsables du recrutement des éosinophiles via la synthèse d'IL5 [43], et la maladie d'Ofuji n'en est qu'une des expressions cliniques. L'implication des éosinophiles dans la constitution des lésions n'est plus discutée [67], bien que leur rôle précis soit toujours inconnu.

## ■ Syndrome de Wells

C'est une dermatose rare d'évolution bénigne mais récidivante [1, 63]. De début en règle brutal, la symptomatologie est marquée par de grands placards érythémato-œdémateux à bords nets, souvent recouverts de vésicules ou de bulles, siégeant préférentiellement sur le tronc et les extrémités (fig 7). Les signes généraux sont rares. L'évolution se fait les jours suivants vers une extension des placards, qui prennent un aspect annulaire avec guérison de la zone centrale tandis que la bordure devient plus violacée. Les signes inflammatoires régressent en une dizaine de jours, tandis que le tégument prend un aspect sclérodermiforme. La restitution ad integrum survient généralement en 4 à 6 semaines. La récurrence est la règle, avec des localisations variables et un intervalle libre pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Toutefois, le pronostic reste bon avec obtention à la longue de la guérison totale [63]. Biologiquement, l'élément principal est une éosinophilie retrouvée dans environ 50 % des cas à la phase aiguë.

## Histologie

L'image histologique varie selon le stade évolutif des lésions. Initialement, on note un important œdème et une infiltration leucocytaire dermique avec une prédominance d'éosinophiles ayant pour certains dégranulé. Le stade subaigu est caractérisé par les images dites en « flammèche », situées dans le derme moyen et profond, comprenant une partie centrale constituée de fibres de collagène, de granules et de débris d'éosinophiles, entourée d'un infiltrat histiocyttaire et éosinophile [9]. Ultérieurement, il y a



7 Syndrome de Wells.

disparition des éosinophiles et formation de petits granulomes phagocytaires palissadiques constitués d'histiocytes et parfois de cellules géantes, autour des images en « flammèche ». L'image histologique n'a rien de spécifique et peut être observée dans de nombreuses autres affections cutanées : pemphigoïde, prurigo, eczéma, dermatophytie... Le diagnostic de syndrome de Wells est donc anatomoclinique.

L'étude en microscopie électronique montre de nombreux éosinophiles en cours de dégranulation, présentant des signes de cytolysse membranaire et des granules libres dans le derme, intacts ou fragmentés, situés autour des fibres de collagène non altérées, formant les images en « flammèche » [1].

## Physiopathologie

La pathogénie du syndrome de Wells reste obscure. L'hypothèse la plus communément admise est qu'il s'agit d'un syndrome résultant d'une hypersensibilité à des antigènes variés. De nombreux facteurs déclenchants ont été en effet rapportés (piqûres d'insectes et d'arthropodes, médicaments, infections variées...), mais les raisons de cette « réponse éosinophilique » ne sont pas connues [12, 51]. L'association à des néoplasies, en particulier à des hémopathies, a également été rapportée [1]. Plus récemment, la mise en évidence, dans un cas, d'une prolifération de lymphocytes T de profil Th2, CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> qui expriment l'acide ribonucléique messager (ARNm) codant pour l'IL5, et l'association chez un même malade d'un syndrome de Wells et d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique, font suspecter un lien physiopathologique entre ces deux entités [8, 110].

Quoi qu'il en soit, le rôle pathogène de l'éosinophile semble évident au vu des dépôts extracellulaires de protéines cationiques, principalement la MBP, au niveau des images en « flammèche », témoignant de la dégranulation des éosinophiles [24]. De plus, une élévation des taux sériques d'ECP [39], mais aussi de MBP et d'EDN [24] est observée. Enfin, les études en microscopie électronique confirment l'activation et la dégranulation des éosinophiles [1].

## Diagnostic différentiel

Une dermohypodermite bactérienne aiguë est éliminée devant l'absence de contexte infectieux (fièvre, hyperleucocytose) et l'évolution récidivante. Dans de rares cas, des similitudes cliniques et histologiques ont été décrites avec l'érythème chronique migrateur. Il s'agit cependant d'un diagnostic différentiel très théorique.

## Traitement

La corticothérapie générale permet, dans la majorité des cas, une guérison rapide mais ne prévient pas les récurrences qui peuvent justifier un traitement continu à faibles doses [63]. La disulone semble donner de bons résultats en cas de corticorésistance [1]. L'INF $\alpha$  et l'INF $\gamma$  pourraient représenter des alternatives intéressantes [52, 110]. Le traitement des facteurs associés est indispensable.

## ■ Panniculite à éosinophiles

Décrite en 1985, elle correspond à un aspect histologique de panniculite lobulaire et septale avec un infiltrat inflammatoire composé majoritairement d'éosinophiles [2]. Cet aspect a été décrit dans de très nombreuses affections : piquûres d'arthropodes, dermatite atopique, érythème noueux, infections (streptococcie, gnathostomiasse, toxocarose), panniculite factice, vascularite leucocytoclasique, lymphome [2, 107]. Ses rapports avec le syndrome de Wells, dont elle pourrait représenter une localisation hypodermique, restent discutés [2, 107]. Cliniquement, c'est l'aspect de nodules hypodermiques qui est le plus fréquent. Des lésions érythémateuses et vésiculeuses sont également possibles [2, 107]. Un terrain allergique au sens large (asthme, urticaire, dermatite atopique, allergie médicamenteuse...) est fréquent chez ces patients, pouvant peut-être expliquer cette « réponse éosinophilique » [107].

## ■ Papuloérythrodermie

Le terme de « papuloérythrodermie » est utilisé pour la première fois en 1984 par Ofuji et al [73] pour désigner une nouvelle maladie d'étiologie indéterminée observée chez quatre malades. Il s'agit principalement d'hommes âgés, présentant des papules brunâtres prurigineuses dont la coalescence aboutit en quelques mois à une éruption étendue touchant surtout le tronc, voire à un tableau d'érythrodermie. Le respect du fond des plis (grands plis de flexion et plis cutanés abdominaux et dorsaux) donne un aspect très particulier, appelé secondairement « *deck chair signe* » ou « *signe de la chaise longue* » (fig 8). Cette érythrodermie d'évolution chronique s'accompagne d'adénopathies dans un cas sur deux.

## Biologie

L'élément le plus caractéristique est la présence dans plus de 80 % des cas d'une éosinophilie plus ou moins marquée. Une élévation des IgE totales est notée dans deux tiers des cas. Une lymphopénie est moins fréquente (40 % des cas) [7].

## Histologie

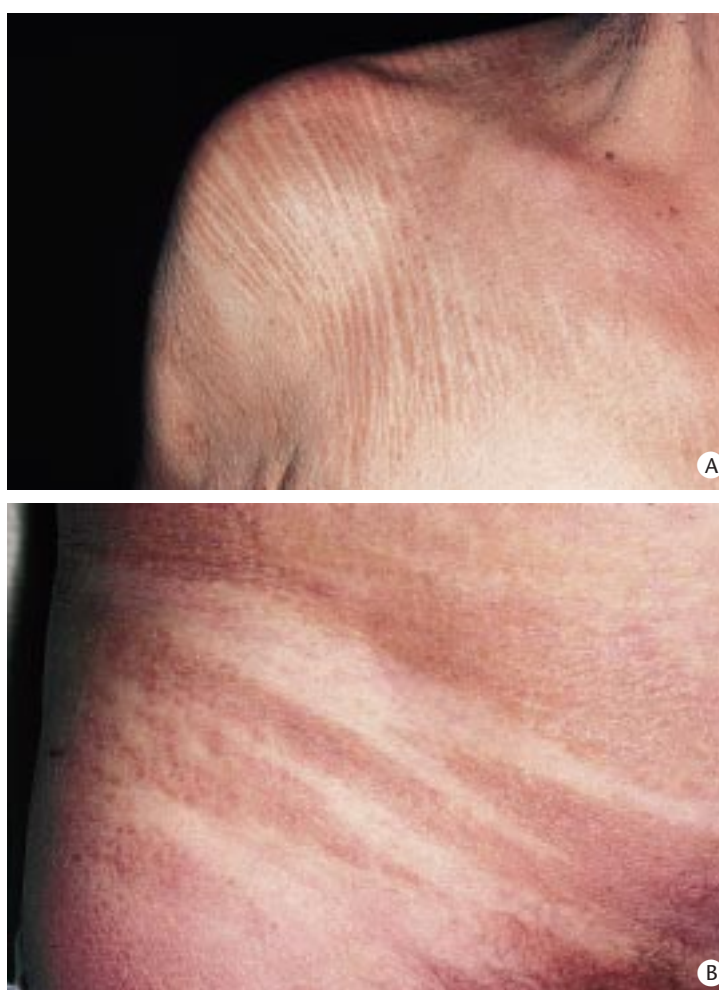
Elle est non spécifique avec un infiltrat dermique polymorphe superficiel, périvasculaire, constitué de lymphocytes, d'histiocytes et d'éosinophiles, sans atypie cellulaire ni exocytose. L'augmentation importante du nombre de cellules de Langerhans dans le derme et l'épiderme fait suspecter leur implication dans cette pathologie [7].

## Physiopathologie. Nosologie

Souvent idiopathique, la papuloérythrodermie peut cependant évoluer vers un lymphome T ou B, ce qui justifie une surveillance clinique et histologique rapprochée [7, 98]. Quelques cas ont également été rapportés en association avec des néoplasies viscérales [72, 88] et récemment chez deux malades VIH positif [44]. Ceci pose le problème de l'individualisation de cette dermatose rare qui doit plutôt être considérée comme une forme clinique d'érythrodermie pouvant répondre à diverses étiologies. La corticothérapie générale et la PUVAthérapie sont les deux principaux traitements. L'INF $\alpha$  [82], la ciclosporine [54] et l'étrétinate [42] peuvent également être efficaces.

## ■ Érythème toxique du nouveau-né

C'est une dermatose fréquente du nouveau-né, bénigne et transitoire, survenant dans les trois à quatre premiers jours de vie. L'éruption associe diversement un érythème maculeux à bordure irrégulière et d'extension rapide, des lésions papuleuses



8 Papuloérythrodermie : respect du fond des plis (« signe de la chaise longue »).

apparaissant sur les macules ou d'emblée en peau saine, et des pustules blanchâtres, superficielles et fragiles, d'un diamètre de 2 à 4 mm, reposant sur une base érythémateuse. Les lésions sont diffuses mais respectent les paumes et les plantes et prédominent sur le dos (fig 9). L'état général reste parfaitement conservé. La guérison est spontanée, sans séquelle, en moins de 1 semaine, bien que des évolutions plus prolongées, fluctuantes, aient été décrites.

## Examens paracliniques

Une éosinophilie périphérique est parfois présente et tend à être corrélée à la sévérité de la maladie. L'examen cytologique du contenu d'une pustule met en évidence de très nombreux éosinophiles. Les prélèvements bactériologiques sont négatifs. L'examen histologique, non indispensable au diagnostic, montrerait des pustules intraépidermiques ou sous-cornées remplies d'éosinophiles et prédominant autour des follicules pilosébacés.

## Physiopathologie

Elle reste inconnue. Il n'y a pas de relation apparente entre la survenue de l'érythème toxique et l'histoire maternelle ou l'accouchement. Certains suggèrent la possibilité d'une diathèse atopique, ce qui n'a pas été confirmé dans toutes les études. On peut se demander si l'érythème toxique ne serait pas une simple réaction d'adaptation postnatale, quasi physiologique, d'autant que l'éosinophilie peut être trouvée de façon non spécifique à cet âge [81].

## Diagnostic différentiel

Après avoir éliminé une cause infectieuse bactérienne ou fongique, l'érythème toxique est à distinguer de la pustulose mélanique transitoire, affection très proche. Les principaux caractères distinctifs sont la présence des lésions à la naissance, la plus grande fréquence





9 Érythème toxique du nouveau-né.



10 Granulome facial à éosinophiles.

chez l'enfant noir, des lésions pustuleuses en peau saine pouvant atteindre les régions palmoplantaires, disparaissant en moins de 48 heures et évoluant vers des lésions maculeuses pigmentées entourées par une collerette de desquamation, une pustule intracornée remplie de polynucléaires neutrophiles. L'incontinentia pigmenti est mentionnée dans certains articles, bien qu'en pratique la question ne se pose quasiment jamais, ces deux affections étant très différentes.

### ■ Granulome facial à éosinophiles

C'est une affection rare de l'adulte. Les lésions sont en règle papuleuses ou nodulaires, de couleur rouge-brun, bien limitées (fig 10). Leur surface est lisse, souvent mamelonnée en raison de l'existence d'orifices pilaires dilatés donnant un aspect en « peau d'orange ». Uniques ou plus souvent multiples (deux à cinq éléments), les lésions sont localisées à la région céphalique dans la majorité des cas, bien que des localisations extrafaciales aient été décrites. L'évolution est chronique, sans tendance à la guérison spontanée. Biologiquement, une éosinophilie modérée est signalée dans 10 % des cas [80].

### Histologie

Elle est indispensable au diagnostic et montre au stade initial un infiltrat dermique granulomateux constitué de polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et de cellules mononucléées. Cet infiltrat est diffus, à renforcement périvasculaire, et respecte les annexes pilosébacées et l'épiderme dont il est séparé par une mince bande de tissu conjonctif normal (*grenz-zone*). Une leucocytoclasie est souvent observée mais la nécrose fibrinoïde des parois capillaires est plus rare. Enfin, des dépôts d'hémossidérine sont fréquents et probablement responsables de la coloration brunâtre des lésions. Au cours du temps, l'infiltrat cellulaire est remplacé progressivement par une fibrose collagène [48, 80].

L'étude en microscopie électronique met en évidence l'abondance des éosinophiles, souvent insoupçonnée en microscopie optique du fait de leur dégranulation [89].

### Diagnostic différentiel

Sur le plan clinique, de très nombreux autres diagnostics peuvent être évoqués (lupus érythémateux chronique, sarcoidose, infiltration lymphocytaire de Jessner et Kanof, lymphome...), mais l'examen histologique permet la distinction. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie (HALE) et la maladie de Kimura, dont la distinction est discutée, peuvent également être évoquées [20].

La *maladie de Kimura* touche essentiellement l'homme jeune asiatique et se traduit par la présence de nodules ou de placards sous-cutanés recouverts de peau de couleur normale, souvent multiples, de la tête et du cou. Des adénopathies locorégionales et une éosinophilie sanguine sont quasi constantes. Histologiquement, la maladie de Kimura est caractérisée par un infiltrat composé de lymphocytes avec présence de follicules lymphoïdes à centre clair et d'éosinophiles. Une hyperplasie vasculaire est également notée, sans turgescence des cellules endothéliales.

L'HALE est proche de la maladie de Kimura, certains auteurs considérant qu'il s'agit de formes cliniques d'une même maladie [50]. Cliniquement, l'HALE se traduit chez un adulte jeune par des papules ou des nodules rosés ou rouges, d'aspect parfois angiomateux, ou par des nodules sous-cutanés recouverts de peau normale. Les lésions sont le plus souvent uniques et siègent sur l'extrémité céphalique, avec une prédilection pour les régions auriculaires, le front et le cuir chevelu. Il n'y a pas de prédominance de race ou de sexe. Il n'y a pas en règle d'adénopathie locorégionale et l'éosinophilie périphérique est inconstante. Histologiquement, on observe une prolifération vasculaire avec présence de vaisseaux immatures, bordés de cellules endothéliales turgescentes, « globosides », bombant dans la lumière (*plump cell*) et qui sont caractéristiques. Le derme et/ou l'hypoderme est également le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe composé de lymphocytes pouvant se regrouper de façon inconstante en follicules lymphoïdes à centre clair, d'histiocytes, de mastocytes et surtout d'éosinophiles.

Dans les deux cas, le meilleur traitement est chirurgical. La corticothérapie locale ou générale et la radiothérapie (discutable dans ces affections bénignes) ont également été proposées. Les récurrences sont fréquentes.

### Physiopathologie

Elle reste mal connue. L'hypothèse d'une vasculite leucocytoclasique chronique induite par un phénomène immunoallergique dont le déclenchement reste inexplicable a été évoquée. Le rôle de l'exposition solaire a également été évoqué, compte tenu de la localisation des lésions au niveau des régions exposées et de la rareté de cette affection sur peau noire [80].

### Traitement

De nombreuses thérapeutiques ont été tentées avec un succès variable [80]. Parmi les plus efficaces, on peut retenir la cryothérapie, le laser CO<sub>2</sub> et surtout argon, plus sélectif, à l'origine de moins de séquelles cicatricielles, les dermocorticoïdes et les injections intralésionnelles de corticoïdes. Par voie générale, la dapsone



(efficace dans 50 % des cas) <sup>[48]</sup>, les antipaludéens de synthèse (amélioration dans un tiers des cas) et la colchicine ont été utilisés. L'exérèse chirurgicale peut également être proposée <sup>[80]</sup>.

### ■ **Ulcère éosinophilique de la muqueuse orale**

C'est une affection muqueuse bénigne décrite initialement chez l'enfant sous la dénomination de maladie de Riga-Fede. Longtemps intégrée au spectre du granulome facial, ce n'est qu'en 1970 que son individualisation a été proposée sur la base de ses caractères anatomocliniques.

Il s'agit d'une lésion nodulaire érythémateuse en règle ulcérée, le plus souvent localisée sur la langue et plus rarement au niveau de la muqueuse buccale, des lèvres, du palais, des gencives ou du plancher de la bouche. La lésion est unique dans la majorité des cas et parfois douloureuse. L'évolution se fait généralement vers la régression spontanée en moins de 2 mois. Les récurrences sont rares. Aucun traitement n'est habituellement nécessaire, compte tenu de la régression spontanée <sup>[69]</sup>.

### Histologie

Indispensable pour éliminer une lésion maligne, en particulier un carcinome épidermoïde, l'examen histologique montre une lésion généralement ulcérée, recouverte d'un exsudat fait de fibrine, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et parfois de bactéries. La base de l'ulcération est constituée d'un tissu de granulation avec une augmentation du nombre de capillaires. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire dense constitué de lymphocytes, d'histiocytes et de nombreux éosinophiles, pouvant prendre un aspect pseudolymphomateux, s'étendant entre les fibres musculaires striées. Il n'y a pas de *grenz-zone* <sup>[69, 102]</sup>.

### Diagnostic différentiel

L'histologie et l'évolution permettent d'éliminer une affection maligne (carcinome épidermoïde, lymphome, leucémie). L'HALE est exceptionnellement à l'origine d'ulcérations muqueuses, qui n'ont pas tendance à la guérison spontanée. Histologiquement, il existe un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et d'éosinophiles, mais surtout une hyperplasie vasculaire caractéristique.

### Physiopathologie

Le rôle de traumatismes, notamment dentaires, souvent retrouvés, est suspecté dans la survenue de l'ulcère éosinophilique, justifiant pour certains l'appellation d'ulcère traumatique éosinophilique ou de granulome traumatique ulcéré avec éosinophilie stromale. Le rôle des lymphocytes T est également évoqué <sup>[102]</sup>.

### ■ **Vasculite nécrosante à éosinophiles**

C'est une entité récemment décrite à propos de trois observations et qui se distingue des autres vasculites par ses caractéristiques anatomocliniques et l'absence d'atteinte viscérale <sup>[17]</sup>.

Cliniquement, il s'agit de lésions érythématopapuleuses et purpuriques prurigineuses diffuses, associées à un angio-œdème du visage et des extrémités, et parfois à des lésions urticariennes. Les lésions sont corticosensibles mais ont tendance à la récurrence lors des tentatives d'interruption du traitement. Une importante éosinophilie périphérique est constante. L'examen histologique montre un aspect de vasculite nécrosante sans leucocytoclasie, avec nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux dermiques et un infiltrat dermique constitué exclusivement d'éosinophiles. Les études ultrastructurales et immunohistochimiques réalisées chez ces malades sont très en faveur du rôle pathogène des éosinophiles, montrant l'adhérence des éosinophiles exprimant VLA-4 aux cellules endothéliales altérées des petits vaisseaux dermiques (exprimant VCAM-1), ainsi que des dépôts de MBP et d'EDN dans les parois vasculaires. La présence d'IL5 dans le sérum d'un des malades indique qu'une production accrue de cette cytokine pourrait être impliquée dans l'éosinophilie de ces malades.

Cet aspect de vasculite à éosinophiles a également été trouvé en association avec des connectivites (syndrome de Felty, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren) et s'associe alors à une hypocomplémentémie et à une éosinophilie périphérique <sup>[18]</sup>.

### ■ **Syndrome de Gleich**

L'angioœdème cyclique avec éosinophilie se distingue du syndrome hyperéosinophile par l'absence d'atteinte viscérale et son caractère cyclique <sup>[86]</sup>. Il s'agit d'une maladie rare (une vingtaine de cas décrits) dont l'étiologie reste inconnue, mais il existe de nombreux arguments pour évoquer la participation de l'éosinophile dans la survenue de la symptomatologie.

Il s'agit d'épisodes d'angioœdème sévère, touchant les adultes jeunes, sans antécédents atopiques. Ces épisodes durent 7 à 10 jours, guérissent spontanément et récidivent avec une fréquence à peu près mensuelle. Ils s'accompagnent d'une prise de poids importante (de 5 à 20 % du poids habituel), de lésions d'urticaire, de signes généraux à type de fièvre et de malaise général <sup>[86]</sup>.

### Biologie

Une éosinophilie pouvant être majeure, est constamment présente lors des épisodes. Celle-ci évolue parallèlement à la symptomatologie, s'élevant lors des poussées, mais persiste souvent entre les épisodes. Des taux élevés d'IgM sont quasi constants <sup>[86]</sup> et une élévation des IgE totales est trouvée dans la moitié des cas <sup>[86, 109]</sup>.

### Histologie

L'étude histologique en zone d'angio-œdème montre un œdème dermique et un infiltrat diffus à prédominance périvasculaire, constitué de lymphocytes, d'histiocytes et surtout d'éosinophiles, souvent dégranulés <sup>[109]</sup>. Cet infiltrat peut parfois s'étendre de façon focale vers le derme profond. En microscopie électronique, les éosinophiles périphériques et tissulaires présentent des altérations de leur structure avec perte de l'organisation normale et image de dissolution des granules. Les taux sanguins de MBP sont élevés <sup>[109]</sup> et des dépôts dermiques de MBP sont observés, témoignant indirectement de la dégranulation des éosinophiles au site lésionnel <sup>[11]</sup>.

### Physiopathologie

L'activation des lymphocytes T par un stimulus inconnu est vraisemblablement à l'origine de cette éosinophilie périphérique et tissulaire <sup>[11, 86, 109]</sup>. L'IL2 produite par les lymphocytes T activés pourrait expliquer une partie des signes cliniques <sup>[109]</sup>. L'IL5, dont les taux sont élevés lors des poussées et décroissent très rapidement sous corticothérapie <sup>[11]</sup>, contribuerait au recrutement et à l'activation des éosinophiles. Ces derniers pourraient alors, après dégranulation et libération de leur contenu cytotoxique, être à l'origine des lésions tissulaires et de l'augmentation de perméabilité vasculaire par la production de LTC4 et de PAF. De plus, les protéines basiques, libérées par les éosinophiles, pourraient induire une activation et la dégranulation des mastocytes, amplifiant ainsi la réaction inflammatoire.

### Traitement

La corticothérapie par voie générale permet une régression rapide de la symptomatologie mais ne prévient pas les récurrences qui nécessitent un traitement d'entretien à faibles doses ou discontinu quelques jours par mois <sup>[109]</sup>. L'administration conjointe de furosémide ou d'indométacine pourrait potentialiser les résultats thérapeutiques <sup>[11]</sup>.

## SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) a initialement été décrit par Hardy et Anderson en 1968, puis défini par Chusid et al en 1975 par

les critères diagnostiques suivants : éosinophilie supérieure à  $1\,500/\text{mm}^3$  pendant plus de 6 mois, absence d'autre cause reconnue d'éosinophilie et lésions viscérales attribuées à l'infiltration tissulaire par les éosinophiles [21]. Le SHE est un syndrome d'étiologie inconnue et aux manifestations multiviscérales qui peuvent cependant n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution : cutanées, cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques, gastro-intestinales, pulmonaires ou encore rénales. Il est caractérisé par une très grande hétérogénéité clinique mais deux grands groupes peuvent être individualisés.

Les formes « *prolifératives* » présentent certains critères de malignité avec splénomégalie, thrombopénie, élévation de la vitamine  $B_{12}$ , et myéloblastes circulants. Dans ces SHE, les lésions viscérales, sévères et fréquentes, ainsi que la corticorésistance, conditionnent le pronostic.

Les formes « *allergiques* » avec présence d'un terrain atopique, d'une urticaire ou d'un angioœdème et d'une élévation des IgE totales sont de meilleur pronostic [30]. L'atteinte cutanée est fréquente (plus de 50 % des cas) et très polymorphe. Aucune n'est spécifique du SHE. Il s'agit essentiellement de prurit, d'urticaire ou d'angioœdème avec parfois un dermatographisme, ou de lésions papuleuses et nodulaires érythémateuses prurigineuses [30]. La survenue d'ulcérations muqueuses inaugurales buccogénitales, mais également oculaires et digestives, ont été rapportées et semblent associées à des formes de mauvais pronostic [4, 64]. D'autres manifestations cutanées plus rares ont été décrites : phénomènes vasomoteurs, purpura vasculaire, lésions vésiculobulleuses, érythrodermie, gingivite purpurique et hypertrophique, alopecie, dystrophie unguéale, érythème annulaire centrifuge, ulcère de jambe [30, 41]. L'atteinte cutanée est parfois isolée, en l'absence de toute autre anomalie viscérale après réalisation d'un bilan complet.

Les manifestations cutanées ne semblent pas modifier le pronostic général de la maladie, mais les ulcérations muqueuses, les lésions nodulaires et les manifestations vasomotrices semblent plus souvent associées à la forme « *proliférative* », tandis que le prurit, l'urticaire et l'angioœdème sont plus souvent notés dans la forme « *allergique* » [30].

## ■ Biologie

Outre l'éosinophilie prolongée et supérieure à  $1\,500$  éosinophiles/ $\text{mm}^3$  qui constitue donc le critère diagnostique essentiel, on peut également observer un syndrome inflammatoire, une élévation des IgE et des IgM, et des anomalies du bilan hématologique dans les formes « *prolifératives* » : anémie, thrombopénie, basophilie, augmentation du taux de vitamine  $B_{12}$ , diminution des folates, élévation des phosphatases alcalines leucocytaires et anomalies du caryotype (chromosome Philadelphie, délétion 20q et anomalies des chromosomes 7 et 5). Cette dernière anomalie cytogénétique est particulièrement intéressante à explorer du fait de la présence sur le chromosome 5 des gènes codant pour l'IL3, l'IL5, l'IL4 et le GM-CSF impliqués dans l'éosinopoïèse et le recrutement tissulaire des éosinophiles.

## ■ Histologie

Elle est peu spécifique. Elle montre un infiltrat inflammatoire dermique de topographie surtout périvasculaire composé de cellules mononucléées et d'éosinophiles. Ces cellules infiltrant les parois des vaisseaux sans qu'il y ait habituellement de véritable vasculite bien que cela ait été décrit [30]. Des observations avec de nombreux microthrombi cutanés ont été rapportées, correspondant souvent à des formes de mauvais pronostic [41].

## ■ Physiopathologie

Bien que le mécanisme physiopathologique à l'origine des lésions cutanées reste hypothétique, le rôle des éosinophiles est très probable, par l'intermédiaire de la libération de ses médiateurs cytotoxiques. Ainsi, les études immunohistochimiques réalisées sur les prélèvements cutanés des ulcérations muqueuses montrent des

dépôts d'EPO, de MBP et d'EDN au niveau de l'épithélium. En microscopie électronique, les éosinophiles apparaissent dégranulés au site des lésions [4, 34]. Ils pourraient être à l'origine des manifestations érythémateuses et urticariennes, directement et par activation des mastocytes. Ils pourraient également induire des microthrombi des vaisseaux dermiques par action cytotoxique directe sur les cellules endothéliales et/ou par activation du facteur XII [41].

L'origine du SHE reste inconnue, mais de plus en plus d'arguments plaident pour la médiation lymphocytaire T de l'éosinophilie : mise en évidence de taux sériques élevés de récepteur soluble à l'IL2, corrélés à la présence de marqueurs de gravité clinique ou biologique [85] et surtout d'une prolifération clonale de LcT  $CD3^+CD4^+$  de phénotype Th2 sécrétant de l'IL2, IL4, IL5 et IL13 mais pas d'IFN $\gamma$  [10, 23]. Ces LcT principalement activés de façon autocrine par l'IL2 peuvent correspondre soit à des Lc poly- ou oligoclonaux, soit à un clone T circulant [91]. Ce clone T peut rester stable, voire régresser spontanément ou évoluer vers un lymphome [5]. La recherche d'une prolifération clonale T, par immunophénotypage et étude du réarrangement du gène du récepteur T, fait donc partie du bilan du SHE. Des cas de SHE ont également été décrits en association avec une papulose lymphomatoïde [106].

## ■ Traitement

La prise en charge thérapeutique dépend de la gravité clinique et biologique (importance de l'éosinophilie). Le but du traitement est de maintenir le taux d'éosinophiles inférieur à  $1\,000/\text{mm}^3$ . Une classification thérapeutique des sujets atteints de SHE a été proposée [64].

– *Groupe 1.* Sujets sans atteinte viscérale ou avec une atteinte limitée à un seul organe (en dehors du cœur ou du système nerveux) et sans anomalie hématologique : abstention thérapeutique ; surveillance clinicobiologique tous les 3 à 6 mois.

– *Groupe 2.* Sujets avec plusieurs atteintes viscérales autres que le cœur, avec une infiltration éosinophilique médullaire modérée sans anomalie des autres lignées sanguines : corticothérapie orale.

– *Groupe 3.* Sujets avec une atteinte cardiaque et/ou une infiltration éosinophilique médullaire plus importante ; sujets des deux premiers groupes corticodépendants ou corticorésistants : cytotoxiques (hydroxyurée en première intention)  $\pm$  corticoïdes.

– *Groupe 4.* Sujets avec une atteinte multisystémique résistante à la corticothérapie et à l'hydroxyurée ; sujets avec des anomalies hématologiques témoignant d'une évolution leucémique : autres agents cytotoxiques : vincristine, étoposide [92], chlorambucil et méthotrexate. Une polychimiothérapie est nécessaire en cas de transformation leucémique. Plusieurs équipes ont réalisé des greffes de moelle allogéniques, mais le rapport bénéfice/risque de la greffe est encore en cours d'évaluation [40].

D'autres traitements ont été essayés.

– l'IFN $\alpha$  en première intention ou chez les sujets résistants à l'association prednisone-hydroxyurée [23, 34]. L'association IFN-hydroxyurée est possible. L'IFN $\alpha$  diminue la survie des éosinophiles et inhibe la libération des protéines cationiques ainsi que leur synthèse d'IL5. De plus, il agit également sur les LcTh2 : inhibition de la synthèse d'IL5 et augmentation de la synthèse d'IL10 qui est un facteur inhibiteur des éosinophiles ;

– la ciclosporine, prescrite dans un but d'épargne cortisonique [105] ;

– les anticorps antirécepteurs de l'IL2 et l'azodicarbonamide, nouvel agent immunosuppresseur agissant sélectivement sur les LcT  $CD4$ , sont des alternatives actuellement à l'étude [97].

Le « traitement de fond » du SHE est complété par le traitement symptomatique des manifestations dermatologiques (la PUVAthérapie peut donner des résultats satisfaisants en cas de lésions étendues prurigineuses) et la prévention des complications cardiovasculaires (une anticoagulation efficace est indispensable tant que l'éosinophilie n'est pas contrôlée). Le traitement de l'insuffisance cardiaque est médical et/ou chirurgical.

## Conclusion

Les éosinophiles ont longtemps été considérés comme des cellules énigmatiques d'importance secondaire. Les découvertes, ces dix dernières années, de leurs propriétés fonctionnelles et de leurs multiples

récepteurs de membrane ont permis de préciser leur place dans la réponse immunitaire et l'inflammation.

Véritable sentinelle de l'immunité du fait de sa position stratégique au sein des tissus, son implication dans la pathogénie de nombreuses dermatoses fait de l'éosinophile une cible potentielle privilégiée de nouveaux traitements.

## Références

- [1] Aberer W, Konrad K, Wolff K. Wells's syndrome is a distinctive disease entity and not a histologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 105-114
- [2] Adame J, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: diagnostic considerations and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 229-234
- [3] Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994 ; 179 : 1041-1045
- [4] Aractingi S, Janin A, Zini JM, Gauthier MS, Chauvenet L, Tobelem G et al. Specific mucosal erosions in hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 535-541
- [5] Bagot M, Bodemer C, Wechsler J, Divine M, Haioun C, Capestius C et al. Lymphome T non épidermotrope précédé pendant plusieurs années par un syndrome hyperéosinophilique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 883-885
- [6] Basarab T, Russell-Jones R. HIV-associated eosinophilic folliculitis: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 499-503
- [7] Bech-Thomsen N, Thomsen K. Ofuji's papuloerythroderma: a study of 17 cases. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 79-83
- [8] Bogenrieder T, Griesse DP, Schiffner R, Büttner R, Riegger GAJ, Hohenleutner U et al. Wells's syndrome associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 978-982
- [9] Brehmer-Andersson E, Kaaman T, Skog E, Frithz A. The histopathogenesis of the flame figure in Wells's syndrome based on five cases. *Acta Derm Venereol* 1986 ; 66 : 213-219
- [10] Brugnani D, Airo P, Rossi G, Bettinardi A, Simon HU, Garza L et al. A case of hypereosinophilic syndrome is associated with the expansion of a CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-cell population able to secrete large amounts of interleukin-5. *Blood* 1996 ; 87 : 1416-1422
- [11] Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N et al. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992 ; 79 : 688-692
- [12] Canonne D, Dubost-Brama A, Segard M, Piette F, Delaporte E. Wells's syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol* 2000 (sous presse)
- [13] Capron M, Morita M, Woerly G, Lengrand F, Gounni AS, Delaporte E et al. Differentiation of eosinophils from cord blood cell precursors: kinetics of Fc epsilon RI and Fc epsilon RII expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1997 ; 113 : 48-50
- [14] Capron M, Truong MJ, Desreumaux P, Lamkhieou B, Tomassini M, Capron A. Eosinophil membrane receptors: function of IgE and IgA-binding molecules. In : Gleich GJ, Kay AB eds. Eosinophils in allergy and inflammation. New York : Marcel Dekker, 1994 : 225-237
- [15] Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994 ; 84 : 2068-2101
- [16] Carsuzaa F, Pierre C, Branquart H. Maladie d'Ofuji et pustuloses folliculaires à éosinophiles. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 780-785
- [17] Chen KR, Pittelkow MR, Su WP, Gleich GJ, Newman W, Leiferman KM. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil-mediated syndrome. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1159-1166
- [18] Chen KR, Su WP, Pittelkow MR, Conn DL, George T, Leiferman KM. Eosinophilic vasculitis in connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 173-182
- [19] Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin-5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1026-1032
- [20] Chun SI, Ji HG. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Clinical and histopathologic difference. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 954-958
- [21] Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975 ; 54 : 1-27
- [22] Clutterbuck E, Hirst JEM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GM-CSF. *Blood* 1989 ; 73 : 1504-1512
- [23] Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 535-538
- [24] Davis MD, Brown AC, Dwain Blackston R, Gaughf C, Peterson EA, Gleich GJ et al. Familial eosinophilic cellulitis, dysmorphic habitus, and mental retardation. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 919-928
- [25] De Andres B, Mueller AL, Blum A, Weinstock J, Verbeek S, Sandor M et al. Fc gammaRII (CD32) is linked to apoptotic pathways in murine granulocyte precursors and mature eosinophils. *Blood* 1997 ; 90 : 1267-1274
- [26] De Graciensky P, Leclercq R. Les éosinophilies en dermatologie. *Rev Prat* 1957 ; 20 : 2203-2213
- [27] De Vries IJ, Langeveld-Wildschut EG, Van Reijssen FC, Dubois GR, Van den Hoek JA, Bihari IC et al. Adhesion molecule expression on skin endothelia in atopic dermatitis: effects of TNF-alpha and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 461-468
- [28] Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergeond H et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol* 1996 ; 157 : 3642-3647
- [29] Denburg JA, Sehmi R, Upham J, Wood L, Gauvreau G, O'Byrne P. Regulation of IL-5 and IL-5 receptor expression in the bone marrow of allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 118 : 101-113
- [30] Dereure O, Meyer F, Ciurana AJ, Guilhou JJ. Dermatological manifestations of idiopathic hypereosinophilic syndrome: a unusual observation with protracted course and literature review. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 110-116
- [31] Desreumaux P, Capron M. Eosinophils in allergic reactions. *Curr Opin Immunol* 1996 ; 8 : 790-795
- [32] Desreumaux P, Delaporte E, Colombel JF, Capron M, Cortot A, Janin A. Similar IL-5, IL-3 and GM-CSF synthesis by eosinophils in the jejunal mucosa of patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998 ; 88 : 14-21
- [33] Desreumaux P, Janin A, Colombel JF, Prin L, Plumas J, Emilie D et al. Interleukin 5 messenger RNA expression by eosinophils in the intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J Exp Med* 1992 ; 175 : 293-296
- [34] Desreumaux P, Janin A, Dubucquoi S, Copin MC, Torpier G, Capron A et al. Synthesis of interleukin-5 by activated eosinophils in patients with eosinophilic heart diseases. *Blood* 1993 ; 82 : 1553-1560
- [35] Dubost-Brama A, Delaporte E, Catteau B, Warembourg A, Piette F, Bergeond H. Folliculite pustuleuse à éosinophiles d'Ofuji. Efficacité de l'acitirétine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 540-543
- [36] Dubost-Brama A, Dubucquoi S, Janin A, Capron M, Delaporte E. Éosinophiles et peau : actualités. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 498-509
- [37] Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A, Klein O, Goldman M, Tavernier J et al. Interleukin-5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J Exp Med* 1994 ; 179 : 703-708
- [38] Elston M, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 101-106
- [39] Espana A, Sanz ML, Sola J, Gil P. Wells's syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 127-130
- [40] Esteve-Lorenzo FJ, Meehan KR, Spitzer TR, Mazumder A. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1996 ; 51 : 164-165
- [41] Fitzpatrick JE, Johnson C, Simon P, Owenby J. Cutaneous microthrombi: a histologic clue to the diagnosis of hypereosinophilic syndrome. *Am J Dermatopathol* 1987 ; 9 : 419-422
- [42] Fujii K, Kanno Y, Ohgo N. Etretnate therapy for papuloerythroderma. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 610-613
- [43] Fushimi M, Tokura Y, Sachi Y, Hashizume H, Sudo H, Wakita H et al. Eosinophilic pustular folliculitis effectively treated with recombinant interferon-gamma: suppression of mRNA expression of interleukin-5 in peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 766-772
- [44] Garcia-Patos V, Repiso T, Rodriguez-Cano L, Castells A. Ofuji papuloerythroderma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatology* 1996 ; 192 : 164-166
- [45] Gienbycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev* 1999 ; 51 : 213-340
- [46] Gonzalo JA, Lloyd CM, Wen D, Albar JP, Wells TN, Proudfoot A et al. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998 ; 188 : 157-167
- [47] Guida L, O'Hehir RE, Hawrylowicz CM. Synergy between dexamethasone and interleukin-5 for the induction of major histocompatibility complex class II expression by human peripheral blood eosinophils. *Blood* 1994 ; 84 : 2733-2740
- [48] Guill MA, Aton JK. Facial granuloma responsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 332-335
- [49] Haas N, Motel K, Czarnetzki B. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995 ; 287 : 180-185
- [50] Helander SD, Peters MS, Kuo TT, Su WP. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: new observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens, and granulocyte proteins. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 319-326
- [51] Humi MA, Gerbig WA, Braathen LR, Hunziker T. Toxicariasis and Wells's syndrome: a causal relationship. *Dermatology* 1997 ; 195 : 325-328
- [52] Husak R, Goerdts S, Orfanos CE. Interferon alpha treatment of a patient with eosinophilic cellulitis and HIV infection. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 641-642
- [53] Janin A, Copin MC, Dubos JP, Rouland V, Delaporte E, Blanchet-Bardon C. Familial peeling skin syndrome with eosinophilia. Clinical, histological, and ultrastructural study of three cases. *Arch Pathol Lab Med* 1996 ; 120 : 662-665
- [54] Jullien D, Kanitakis J, Souillet AL, Mathon N, Faure M, Claudy A. Papulo-érythrodermie d'Ofuji : traitement par ciclosporine A. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 589-592
- [55] Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis - eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 1993 ; 48 : 1-5
- [56] Kita H, Gleich GJ. Eosinophils and IgE receptors: a continuing controversy. *Blood* 1997 ; 89 : 3497-3501
- [57] Kobayashi H. Effect of c-kit ligand (stem cell factor) in combination with interleukin-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-3, on eosinophil lineage. *Int J Hematol* 1993 ; 58 : 21-26
- [58] Kroegel C, Warner JA, Virchow J Jr, Matthys H. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part II). *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 743-760
- [59] Lamkhieou B, Aldebert D, Soussi-Gounni A, Delaporte E, Goldman M, Capron A et al. Synthesis of cytokines by eosinophils and their regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995 ; 107 : 122-123
- [60] Lamkhieou B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garcia-Zepeda EA, Allahverdi Z, Ghaffar O et al. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol* 1997 ; 159 : 4593-4601
- [61] Lamkhieou B, Soussi-Gounni A, Aldebert D, Delaporte E, Prin L, Capron A et al. Synthesis of type 1 (IFN gamma) and type 2 (IL-4, IL-5, and IL-10) cytokines by human eosinophils. *Ann N Y Acad Sci* 1996 ; 796 : 203-208
- [62] Lamkhieou B, Soussi-Gounni A, Gruart V, Pierce A, Capron A, Capron M. Human eosinophils express a receptor for secretory component. Role in secretory IgA-dependent activation. *Eur J Immunol* 1995 ; 25 : 117-125
- [63] Leal-Khoury S, Mallory SB, Santa Cruz DJ, Hookerman BJ. Wells's syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 105-107
- [64] Leiferman KM, O'Duffy JD, Perry HO, Greipp PR, Giuliani ER, Gleich GJ. Recurrent incapacitating mucosal ulcerations. A prodrome of the hypereosinophilic syndrome. *JAMA* 1982 ; 247 : 1018-1020
- [65] Lundin A, Fredens K, Michaëlsson G, Venge P. The eosinophil granulocyte in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 181-193
- [66] Machado-Pinto J, McCalmont H, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiolysis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cut Med Surg* 1996 ; 15 : 308-316
- [67] Maruo K, Kayashima KI, Ono T. Expression of neuronal nitric oxide synthase in dermal infiltrated eosinophils in eosinophilic pustular folliculitis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 417-420



- [68] Matsumoto K, Schleimer RP, Saito H, Iikura Y, Bochner BS. Induction of apoptosis in human eosinophils by anti-Fas antibody treatment in vitro. *Blood* 1995 ; 86 : 1437-1443
- [69] Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 734-740
- [70] Morita M, Lamkhioed B, Soussi-Gounni A, Aldebert D, Delaporte E, Capron A et al. Induction by interferons of human eosinophil apoptosis, and regulation by IL-3, GM-CSF and IL-5. *Eur Cytokine Netw* 1996 ; 7 : 725-732
- [71] Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 801-805
- [72] Nazzari G, Sabattini C. Ofuji's papuloerythroderma. An association with early gastric cancer. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 317-318
- [73] Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, Ohno S. Papuloerythroderma. *Dermatologica* 1984 ; 169 : 125-130
- [74] Ogawa M. Hematopoiesis. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 645-650
- [75] Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, Glibetic M, Nakano K, Dolovich J et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1761-1766
- [76] Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998 ; 188 : 1621-1632
- [77] Palframan RT, Collins PD, Williams TJ, Rankin SM. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 1998 ; 91 : 2240-2248
- [78] Pearlman E, Toe L, Boatn BA, Gilles AA, Higgins AW, Unnasch TR. Eotaxin expression in *Onchocerca volvulus*-induced dermatitis after topical application of diethylcarbamazine. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1394-1397
- [79] Peled A, Gonzalo JA, Lloyd C, Gutierrez-Ramos JC. The chemotactic cytokine eotaxin acts as a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during lung inflammation. *Blood* 1998 ; 91 : 1909-1916
- [80] Perrin C, Lacour P, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. Granulome facial. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 509-516
- [81] Plantin P, Delaire P, Gavanou J, Boog G, Guillet G. Lésions cutanées bénignes observées dans les 48 premières heures de vie chez 874 nouveau-nés d'une maternité de CHU. A propos de 148 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 181-184
- [82] Plantin P, Milochau P, Leroy JP, Berthou C, Sensebe L, Abgrall JF et al. Papulo-érythrodermie d'Ofuji: efficacité de l'interféron alpha. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 643-645
- [83] Ploemacher RE, Van Soest PL, Boudewijn A, Neben S. Interleukin-12 enhances interleukin-3 dependent multilineage hematopoietic colony formation stimulated by interleukin-11 or steel factor. *Leukemia* 1993 ; 7 : 1374-1380
- [84] Prin L, Capron M, Tonnel AB, Bletry O, Capron A. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils: variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983 ; 72 : 336-346
- [85] Prin L, Plumas J, Gruart V, Loiseau S, Aldebert D, Ameisen JC et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor: a marker of disease activity in the hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1991 ; 78 : 2626-2632
- [86] Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: a case associated with T cell activation and cytokine production. *Ann Allergy* 1993 ; 70 : 243-248
- [87] Rzyany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goertler E, Ring J et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 6-11
- [88] Schepers C, Malvey J, Azon-Masoliver A, Navarra E, Ferrando J, Mascaro JM. Papuloerythroderma of Ofuji: a report of 2 cases including the first european case associated with visceral carcinoma. *Dermatology* 1996 ; 193 : 131-135
- [89] Schnitzler L, Verret JL. Le granulome facial type Lever. Intérêt de l'étude ultrastructurale. Étude de quatre cas. *Arch Anat Cytol Pathol* 1980 ; 28 : 38-44
- [90] Schroder JM, Mochizuki M. The role of chemokines in cutaneous allergic inflammation. *Biol Chem* 1999 ; 380 : 889-896
- [91] Simon S, Plotz G, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1112-1120
- [92] Smit AJ, Van Essen LH, De Vries EG. Successful long-term control of idiopathic hypereosinophilic syndrome with etoposide. *Cancer* 1991 ; 67 : 2826-2827
- [93] Soussi-Gounni A, Lamkhioed B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A et al. Expression of the high affinity immunoglobulin E receptor on eosinophils: involvement in immune defence against parasites. *Nature* 1994 ; 367 : 183-186
- [94] Stahle-Bäckdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC. kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2022-2030
- [95] Taïeb A, Bassan-Andrieu L, Maleville J. Eosinophilic pustulosis of the scalp in childhood. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 55-60
- [96] Tanaka Y, Delaporte E, Dubucquoi S, Soussi Gounni A, Porchet E, Capron A et al. Interleukin-5 messenger RNA and immunoreactive protein expression by activated eosinophils in lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 589-592
- [97] Tassignon J, Ismaili J, Lemoine A et al. Azodicarbonamide inhibits T cell responses in vitro and in vivo. *Nat Med* 1999 ; 5 : 947-950
- [98] Tay YK, Tan KC, Ong BH. Papuloerythroderma of Ofuji and cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 149-150
- [99] Thyresson NH, Goldberg NC, Tye MJ, Leiferman KM. Localization of eosinophil granule major basic protein in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1991 ; 8 : 102-106
- [100] Tomassini M, Tscopoulos A, Tai PC, Gruart V, Tonnel AB, Prin L et al. Release of granule proteins by eosinophils from allergic and nonallergic patients with eosinophilia on immunoglobulin-dependent activation. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 365-375
- [101] Truong MJ, Gruart V, Liu F, Prin L, Capron A, Capron M. IgE-binding molecules (Mac2/eBP) expressed by human eosinophils. Implication in IgE-dependent eosinophil cytotoxicity. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 3230-3235
- [102] Vélez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. *Clin Exp Dermatol* 1997 ; 22 : 154-156
- [103] Walsh GM, Williamson ML, Symon FA, Willars GB, Wardlaw AJ. Ligation of CD69 induces apoptosis and cell death in human eosinophils cultured with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1996 ; 87 : 2815-2821
- [104] Ward SG, Westwick J. Chemokines: understanding their role in T-lymphocyte biology. *Biochem J* 1998 ; 333 : 457-470
- [105] Weller PF, Bublej GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994 ; 83 : 2759-2779
- [106] Whittaker SJ, Jones RR, Spry CJF. Lymphomatoid papulosis and its relationship to "idiopathic" hypereosinophilic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 339-344
- [107] Winkelmann RK, Frigas E. Eosinophilic panniculitis: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 1986 ; 13 : 1-12
- [108] Woerly G, Roger N, Loiseau S, Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin-2 and interferon gamma): inhibition by immunoglobulin a complexes. *J Exp Med* 1999 ; 190 : 487-495
- [109] Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolff K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 21-27
- [110] Yagi H, Tokura Y, Matsushita K, Hanaoka K, Furukawa F, Takigawa M. Wells's syndrome: a pathogenic role for circulating CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> T cells expressing interleukin-5 mRNA. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 918-923
- [111] Yawalkar N, Uguccioni M, Scharer J, Braunwalder J, Karlen S, Dewald B et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 43-48
- [112] Ying S, Robinson DS, Meng Q, Barata LT, McEuen AR, Buckley MG et al. C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24 hours tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). *J Immunol* 1999 ; 163 : 3976-3984

# Amyloses cutanées

P Modiano

**Résumé.** – Les amyloses se définissent par le dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires, agencé en feuillet plissé selon la configuration spatiale bêta dans différents tissus et organes, et qui tend à les envahir et à les détruire. Ces dépôts extracellulaires de protéines particulières sont caractéristiques par leur affinité tinctoriale au rouge Congo et un aspect fibrillaire en microscopie électronique. Elles peuvent être localisées ou généralisées, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques observées. Les différents types cliniques d'amylose se distinguent selon la nature de la protéine fibrillaire amyloïde et le mécanisme pathogénique responsables des dépôts. Cela permet de différencier les formes systémiques diffuses acquises : amylose immunoglobulinique AL, amylose secondaire ou réactionnelle amyloïde associé (AA), amylose des hémodialysés bêta 2 microglobuline, des formes cutanées localisées : amylose nodulaire AL, amylose cutanée primitive, amylose au cours des dermatoses, et des formes héréditaires : amylose cutanée familiale isolée, amylose systémique familiale. La biopsie cutanée est utile au diagnostic des amyloses cutanées localisées et dans les formes systémiques avec atteinte cutanée. Par ailleurs, devant la suspicion d'une amylose systémique sans manifestations cutanées, la biopsie cutanée systématique en peau saine peut permettre le diagnostic en évitant des gestes agressifs.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** amyloses cutanées, amylose cutanée nodulaire primitive, amylose papuleuse, amylose maculeuse, amyloses cutanées héréditaires, amyloses cutanées primitives, amyloses immunoglobuliniques.

## Introduction

Les amyloses se définissent par le dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires, agencé en feuillet plissé selon la configuration spatiale bêta dans différents tissus et organes, et qui tend à les envahir et à les détruire. Elles peuvent être localisées ou généralisées, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques observées. Ces dépôts extracellulaires de protéines particulières sont caractéristiques par leur affinité tinctoriale au rouge Congo et un aspect fibrillaire en microscopie électronique. Des progrès ont été réalisés dans la connaissance des caractéristiques cliniques, biochimiques et génétiques des amyloses. Les amyloses, longtemps considérées comme de simples maladies de surcharge, sont actuellement reconnues comme des maladies des protéines mal repliées. Les mécanismes intimes de la formation fibrillaire demeurent toutefois mal connus. Ils concernent, d'une part, les changements de la conformation des protéines et, d'autre part, des interactions capitales in vivo entre la protéine amyloïde et la matrice extracellulaire. On distingue les différents types cliniques d'amylose selon la nature de la protéine fibrillaire amyloïde et le mécanisme pathogénique responsables des dépôts qui permettent de distinguer des formes systémiques et localisées. La peau constitue un organe cible au cours des amyloses, favorisant un diagnostic précoce devant

la reconnaissance des manifestations cutanées. Par ailleurs, devant la suspicion d'amyloses systémiques, la biopsie cutanée systématique en peau saine peut permettre le diagnostic en mettant en évidence les dépôts amyloïdes tout en évitant des gestes agressifs. Les progrès dans le diagnostic de variété et dans les mécanismes de la maladie ont récemment permis l'émergence de traitements plus adaptés et plus efficaces.

## Historique

L'amylose est décrite pour la première fois en 1842 par Rokitansky, qui rapporte la présence d'un matériel amorphe et lardacé dans le foie et dans la rate des patients cachectiques. Virchow, en 1855, nomme cette substance « amylose » car, comme l'amidon, elle se colore en bleu-violet après traitement par acide sulfurique et iode<sup>[15]</sup>. Bien que sa nature protéique ait été reconnue par la suite, elle a conservé ce nom. L'amylose fut étudiée au cours des autopsies jusque dans les années 1920, puis, grâce à son identification par le rouge Congo (coloration introduite par Benhold en 1922), sur des biopsies. Au début de sa description, l'amylose fut considérée comme une affection rare, puis l'association avec de nombreuses maladies, essentiellement des infections, fut mise en évidence. Puis l'on découvrit les relations étroites qu'une variété d'amylose entretient avec les immunoglobulines et les maladies plasmocytaires. Magnus-Levy, en 1931, révéla la fréquente association de l'amylose avec une protéine de Bence-Jones au cours du myélome. Apitz, en 1941, rapportait la présence de plasmocytes anormaux dans la moelle des sujets atteints d'amylose, sans qu'il y ait d'infection

**Philippe Modiano** : Professeur de la faculté libre de médecine de Lille, praticien hospitalier, chef de service, service de dermatologie, hôpital Saint-Philibert, groupe hospitalier catholique de Lille, 115, avenue du Grand-But, 59462 Lille-Lomme, France.

Tableau I. – Caractéristiques des amyloses.

<b>Microscopie optique</b>
- Coloration en rose par l'hématoxyline éosine-safran
- Biréfringence jaune-vert en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo
- Métachromasie après coloration par le méthyl-violet ou le cristal-violet
- Fluorescence après coloration à la thioflavine
<b>Microscopie électronique</b>
- Fibrilles non organisées de 10 nm de diamètre et de longueur variable
- Interactions imparfaitement définies au sein de cette fibrille entre la protéine amyloïde, le composant P de structure pentagonale, et les glycosaminoglycanes
<b>Diffraction aux rayons X</b>
Conformation en feuillets $\beta$ -plissés perpendiculaires au grand axe de la fibrille

associée. Par la suite furent décrites les amyloses héréditaires et l'amylose sénile. À cette dispersion clinique de l'amylose, la biophysique apporte un élément uniciste : toutes les amyloses ont en commun une structure fibrillaire en microscopie électronique et un aspect bêta plissé en diffraction aux rayons X. Un tournant important dans l'étude de l'amylose s'amorce avec la mise au point de la technique d'extraction des protéines amyloïdes in vitro en 1968 [61]. C'est alors que furent rapidement identifiées les protéines amyloïdes impliquées dans les deux principales variétés d'amyloses généralisées : les chaînes légères d'immunoglobulines et la protéine AA (*amyloid associated*).

## Caractéristiques de la substance amyloïde

### ASPECT MACROSCOPIQUE

Lorsque l'amylose est discrète, il n'y a pas d'anomalie visible des organes atteints. Lorsque l'infiltration amyloïde est plus importante, les viscères sont plus fermes que normalement, roses ou gris, souvent hypertrophiés, en particulier le foie, la rate et le cœur. Les reins peuvent, après une longue évolution, être petits et pâles. Parfois existent des ulcérations gastroduodénales. Les nerfs sont le plus souvent d'apparence normale, rarement épaissis et nodulaires.

### MICROSCOPIE OPTIQUE (tableau I)

En microscopie optique, l'amylose se présente comme une substance extracellulaire homogène et amorphe se colorant en rose par l'hématoxyline-éosine-safran. Le siège des dépôts est variable dans l'organisme, mais ceux-ci sont souvent périvasculaires. L'infiltration peut être minime, localisée ou diffuse à tout l'organe intéressé. Son identification fait appel à des techniques spéciales, dont la plus spécifique est la coloration par le rouge Congo : en lumière polarisée, la protéine amyloïde colorée par le rouge Congo apparaît vert-jaune (dichroïsme). La thioflavine T, en fluorescence, marque l'amylose avec une excellente sensibilité, mais manque de spécificité. En effet, le pseudomilium colloïde donne également une fluorescence avec la thioflavine, mais il n'est pas marqué par le rouge Congo. Les colorations métachromatiques au violet de méthyl et au cristal violet font apparaître les dépôts en rouge-violet sur fond bleuâtre, ces colorations sont moins fidèles, révélant les constituants glucidiques présents dans les dépôts. Avec l'acide périodique Schiff (PAS), l'amylose se colore en violet.

### MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE (tableau I)

Cohen et Calkins ont montré, en 1959, que les dépôts se présentent, en microscopie électronique, comme de fines fibrilles linéaires, rigides, sans embranchements [16]. Les fibrilles mesurent environ 10 nm de diamètre, leur longueur est variable. À distance des cellules, elles sont en général disposées au hasard ; au contact des cellules, elles sont parallèles ou perpendiculaires à la membrane plasmique. On a pu mettre en évidence la présence de fibrilles dans les macrophages et les monocytes. L'étude des fibrilles isolées en

microscopie électronique a suggéré une structure hiérarchisée. Chaque fibrille est constituée de deux à cinq protofibrilles de 2,5 à 3,5 nm d'épaisseur, agencées parallèlement à l'axe de la fibrille comme un ruban torsadé. Les protofibrilles sont elles-mêmes formées de subprotofibrilles de 1,5 nm de large [73]. La disposition des protéines amyloïdes au sein de ces différents filaments isolés in vitro n'est pas connue avec précision. Des travaux récents portant sur l'amylose expérimentale AA ont examiné à nouveau l'organisation fine des dépôts amyloïdes. Ils suggèrent que, in vivo, la fibrille amyloïde de 10 nm est centrée sur le composant amyloïde P, lui-même entouré des glycosaminoglycanes. La protéine amyloïde, ici la protéine AA, formerait un fin réseau à la face externe de la fibrille [35].

### ÉTUDE BIOPHYSIQUE (tableau I)

La diffraction aux rayons X a montré que les fibrilles sont formées de chaînes polypeptidiques antiparallèles, disposées selon une conformation en feuillets bêta plissés perpendiculaires au grand axe de la fibrille (« structure cross- $\beta$  » des auteurs anglais) [19].

Cet aspect a été considéré comme spécifique de l'amylose et Glenner a proposé à un moment l'utilisation du terme  $\beta$ -fibrillose [25, 26]. Cette structure tridimensionnelle des fibrilles amyloïdes rend compte de certaines propriétés optiques et tinctoriales de l'amylose. En effet, la biréfringence caractéristique obtenue avec la coloration par le rouge Congo est liée à la fixation des molécules du colorant sur les feuillets bêta plissés. Cette conformation est probablement en partie responsable de la résistance au processus de dégradation protéique expliquant la persistance des dépôts amyloïdes dans les tissus. Les fibrilles bêta plissées ont par ailleurs la faculté de fixer par absorption des molécules variées. De récents travaux contestent ce modèle universel de la structure de la substance amyloïde.

Des études faites sur des préparations pures de fibrilles amyloïdes (AA) montrent que, outre la structure bêta plissée, existent des portions d'hélices alpha [80]. L'application de nouvelles techniques, notamment la résonance magnétique nucléaire en phase solide, à l'étude de la structure spatiale fine des protéines amyloïdes naturelles et des peptides synthétiques suggère que la structure bêta plissée n'est pas la seule à pouvoir expliquer les images obtenues par diffraction aux rayons X. Il est aussi probable que les structures spatiales des protéines amyloïdes connues soient différentes [44].

### STRUCTURE BIOCHIMIQUE

La découverte de la solubilité de la substance amyloïde dans l'eau distillée a permis son analyse chimique. La substance amyloïde est toujours constituée de deux groupes de molécule :

- des composants communs, principalement le composant amyloïde P, les glycosaminoglycanes, l'apolipoprotéine E (Apo E), et plus accessoirement des inhibiteurs de protéase et d'autres molécules de la matrice extracellulaire qui représentent 15 à 20 % de la substance ;
- une protéine spécifique d'un type d'amylose à la base de l'élaboration d'une classification biochimique de la maladie.

### ■ Composants communs

#### Composant amyloïde P

Le composant P est trouvé dans tous les types d'amylose [60]. Il s'agit d'une glycoprotéine, synthétisée dans les hépatocytes. Le composant P des dépôts d'amylose provient du sérum où il circule à l'état normal et porte le nom de *serum amyloid P component* (SAP) [4]. Il existe aussi dans les membranes basales glomérulaires où il se fixe sur le collagène et dans les microfibrilles des fibres élastiques de la peau et des vaisseaux. La dégradation du composant P est purement hépatique. La fixation sur la fibrille amyloïde est calcium-dépendante. Le composant P est intimement lié à la fibrille amyloïde. Il peut toujours se fixer in vitro grâce à une liaison calcium-dépendante, à une variété de ligands incluant la fibronectine, la *C4-binding protein*, les filaments de kératine agrégés,



des glycosaminoglycanes, l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la chromatine. Le composant P a été cristallisé, sa structure spatiale précisée ; les deux sites de fixation au calcium ont été localisés [20].

Le composant P, comme la protéine C réactive (CRP), appartient à une famille de protéines pentamériques (les pentraxines) qui sont conservées au cours de l'évolution. Le composant P et la CRP ont 51 % d'acides aminés identiques. Le gène codant le composant P a été localisé sur le bras long du chromosome 1 proche du gène codant la CRP [60].

### Glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes (GAG) représentent, avec le composant P, la partie glucidique de la substance amyloïde. Le GAG proprement dit est un polysaccharide linéaire de masse moléculaire de 60 à 70 kDa formé d'une répétition d'un disaccharide caractéristique d'une molécule donnée. Les disaccharides sont en partie sulfoconjugués. Ce polysaccharide est relié par un tétrasaccharide fixe à un noyau protéique par une sérine. L'ensemble est appelé protéoglycane [39].

### Apolipoprotéine E

C'est une protéine de 299 acides aminés, dont il existe trois isoformes majeures. L'Apo E est synthétisée essentiellement dans le foie et le cerveau. Elle joue un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol dans le sang, et particulièrement dans le système nerveux central [85].

## ■ Différentes protéines amyloïdes

Nous nous intéresserons aux protéines amyloïdes qui interviennent préférentiellement dans les amyloses cutanées.

### Protéine « amyloid light chain »

L'origine immunoglobulinique de la substance amyloïde était suggérée par l'association fréquente de l'amylose avec le myélome et la gammapathie monoclonale sanguine ou urinaire [25, 26]. Glenner, en 1971, a montré que la séquence des acides aminés d'une fibrille amyloïde était analogue à la région variable d'une chaîne légère d'immunoglobulines de type kappa. On appelle ainsi cette variété : amylose AL pour *amyloid light chain*. Les deux types de chaînes légères kappa et lambda sont constituées de deux segments ; un segment variable VL de 108 acides aminés et un segment constant CL de 106 acides aminés. Dans les dépôts d'amylose, on trouve les chaînes légères dans leur intégralité ou sous une forme tronquée, formée au minimum d'une partie du segment VL. La masse moléculaire de la protéine déposée varie ainsi entre 4 et 23 kDa [25, 26].

### Protéine « amyloid heavy chain »

Eulitz et al ont isolé deux dépôts d'amylose des fragments de chaînes lourdes gamma G1 d'où le nom d'amylose AH pour *amyloid heavy chain* [22].

### Protéine « amyloid transthyretin »

La protéine décrite en 1972 est appelée protéine AA (*amyloid associated*) [5]. Elle est en cause dans l'amylose de l'inflammation ou amylose AA (infections et maladies inflammatoires chroniques, tumeurs), dans certaines amyloses héréditaires (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Muckle et Wells) et dans l'amylose expérimentale. La protéine AA a un poids moléculaire d'environ 8 000 Da, elle est constituée de 76 acides aminés. Elle dérive d'une protéine plasmatique, la protéine SAA (*serum amyloid associated*) encore appelée apolipoprotéine SAA (Apo-SAA) car elle circule liée à des lipoprotéines de haute densité [76]. L'organisation génomique des gènes SAA est imparfaitement élucidée. Les protéines SAA appartiennent au groupe des *acute phase protéin* (APP) de type 1 dont la synthèse est sous la dépendance des cytokines pro-inflammatoires interleukine 1 et *tumour necrosis factor* (TNF)

agissant seules ou en association avec l'interleukine 6 [36]. Lors d'une inflammation aiguë, la cinétique de la protéine SAA est proche de celle de la CRP, sa concentration sérique peut augmenter de plusieurs centaines de fois en 24 à 48 heures. La concentration sérique de la SAA est élevée de façon permanente dans les infections chroniques (ostéomyélite, tuberculose), les maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique) et dans certains cancers pulmonaires et coliques. Son évolution est souvent parallèle à celle de la CRP [33]. Les propriétés fonctionnelles de la protéine SAA sont mal connues. Plusieurs rôles ont été proposés au cours de l'inflammation : stimulation de chimiotactisme des macrophages, des polynucléaires, fixation spécifique par l'intermédiaire d'un site RGD à la matrice extracellulaire et induction de l'adhérence des lymphocytes CD4 à cette matrice [62].

### Protéine A bêta 2 microglobuline

Dans cette forme originale d'amylose rencontrée chez les insuffisants rénaux traités par hémodialyse chronique, les fibrilles amyloïdes sont formées de la bêta 2 microglobuline dans son intégralité [24]. La bêta 2 microglobuline appartient à la superfamille des immunoglobulines. Elle est relarguée des membranes cellulaires de façon permanente et catabolisée par le rein après filtration glomérulaire.

### Protéine ATTR

Les amyloses dont la protéine amyloïde est formée de transthyrétine (TTR) incluent l'amylose sénile généralisée (ASG) et le principal groupe d'amyloses héréditaires autosomiques dominantes. La transthyrétine appelée naguère préalbumine est une protéine plasmatique homotétramérique. Elle est une des protéines porteuses de la thyroxine et transporte également le *retinol binding protein* qui transporte la vitamine A. La synthèse de la transthyrétine est essentiellement hépatique [6].

### Protéine Apo A1

L'apolipoprotéine A1 (Apo A1), protéine majeure des lipoprotéines de haute densité, est impliquée dans différentes formes cliniques d'amyloses héréditaires avec manifestations cutanées. Des fragments d'Apo A1 de taille variable ont été purifiés des dépôts d'amylose dans ces familles [54].

## Pathogénie

La compréhension des mécanismes de l'amylose a fait un bond en avant depuis ces dix dernières années, grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'étude in vitro. Il n'y a pas de théorie unifiée de l'amylogenèse (pourquoi se forment, à partir de protéines, des dépôts d'amylose ?). Il est probable qu'il y a des mécanismes communs aux différentes variétés d'amylose, mais également des spécificités pour chacune d'entre elles (fig 1).

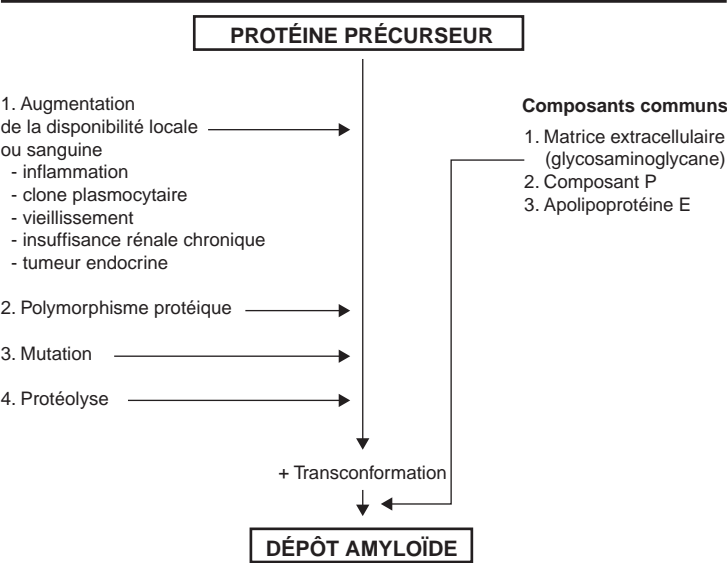
### ANOMALIES DES PROTÉINES AMYLOÏDES

Les protéines amyloïdes proviennent d'un précurseur circulant dans le plasma dans les formes généralisées d'amylose, faisant l'objet d'altération pathologique, héréditaire ou acquise dans un contexte clinique spécifique.

## ■ Modification quantitative

Il existe le plus souvent une augmentation de la disponibilité du précurseur de la protéine amyloïde. Cela est particulièrement démonstratif pour la bêta 2 microglobuline qui est normalement éliminée par le rein. En situation d'insuffisance rénale chronique terminale, la concentration sérique de la bêta 2 microglobuline est multipliée par 40 environ [82]. Cette élévation considérable par défaut d'élimination est le facteur essentiel de la formation de cette amylose.

Au cours des états inflammatoires chroniques, qui s'accompagnent de façon intermittente ou permanente d'une réaction inflammatoire,



1 Mécanismes généraux de l'amylose [29].

L'élévation de la concentration sérique de SAA est certainement un facteur qui favorise la survenue d'une amylose de type AA. Mais cette élévation n'explique pas tout car tous les malades souffrant d'une maladie inflammatoire chronique ne développent pas une amylose. En outre, il n'y a pas de parallélisme absolu entre la sévérité de l'inflammation et la survenue d'une amylose au cours des états inflammatoires chroniques [71]. Il existe quelques observations de malades atteints d'une amylose AA sans maladie inflammatoire sous-jacente. Dans l'amylose AL, il existe, dans 90 % des cas, des chaînes légères d'immunoglobuline circulant dans le sang ou dans l'urine. Cette détection nécessite parfois l'emploi de techniques plus sensibles que les techniques habituelles d'immunoélectrophorèse ou d'immunofixation.

■ Polymorphisme

L'amylogénicité des chaînes légères est variable selon leur structure primaire. Ainsi les chaînes lambda sont plus amylogènes que les chaînes kappa [75]. Cette proportion de certaines chaînes légères d'immunoglobuline a formé des fibrilles, a conduit à rechercher des variations originales de leur structure primaire qui pourraient s'y rattacher. Cette recherche est rendue particulièrement compliquée par le caractère naturellement très variable des chaînes légères. Ces recherches sont en cours de développement.

■ Mutation

La mutation ponctuelle, associée aux différentes formes d'amylose héréditaire, constitue un excellent modèle pour étudier l'amylogénicité de ces protéines. Dans la majorité des cas, la mutation porte sur la protéine amyloïde ou sur son précurseur et il est légitime de penser qu'elle est l'élément essentiel qui modifie la protéine et la rend amylogène.

FIBRILLOGENÈSE

■ Rôle de la conformation spatiale

L'absence de points communs entre les structures primaires et les fonctions des différentes protéines amyloïdes incite à préciser le rôle de la conformation spatiale dans la fibrillogenèse (formation des fibrilles à partir des protéines amyloïdes naturelles) et à comprendre comment des protéines, qui ont une conformation en partie naturellement bêta-plissée, adoptent cette conformation de manière extensive et répétée dans les fibrilles [37]. Il est possible de créer de l'amylose in vitro à partir de la TTR normale par simple dénaturation en milieu acide [17]. Le tétramère, qui est la forme physiologique, est dénaturé et des monomères intermédiaires sont

ainsi produits. Ces derniers seraient la forme directement amylogène. L'effet des mutations de la TTR serait identique. Les différentes substitutions observées dans les chaînes légères d'immunoglobuline amylogène créent des interactions supplémentaires de plusieurs types chimiques, ponts-hydrogènes, force de Van Der Waals entre deux chaînes légères. Ce sont les dimères de chaînes légères qui seraient le motif répété comme pour la TTR [34].

■ Protéolyse

La plupart des protéines amyloïdes sont des fragments de précurseur de taille parfois largement supérieure, c'est le cas notamment des protéines AA. Enfin, pour d'autres protéines, le précurseur entier figure dans les dépôts au même titre que ces fragments. La protéolyse apparaît donc inconstante. À travers les diverses espèces étudiées, la protéine AA est toujours un fragment de son précurseur, la protéine SAA. Le lieu exact de la dégradation de la SAA n'est pas connu avec certitude. Il a été rapporté une diminution de la capacité à dégrader la protéine SAA en cas d'amylose AA. Par ailleurs, diverses données histologiques ont apporté de sérieux arguments pour une formation intracytoplasmique et, plus encore, intralysosomale des fibrilles amyloïdes AA [74]. La capacité de diverses enzymes lysosomales à dégrader la fibrille AA a été testée in vitro. Tous ces résultats suggèrent indirectement que la protéolyse de la SAA est nécessaire à la fibrillogenèse.

COMPOSANTS COMMUNS

Les composants communs jouent probablement un rôle dans l'amylogenèse in vivo, mais les interactions avec les fibrilles amyloïdes elles-mêmes et entre les divers composants communs sont loin d'être complètement analysées. In vitro, le composant P protège diverses fibrilles amyloïdes de la dégradation enzymatique. Cette protection peut être prévenue par la liaison aux fibrilles d'une molécule dérivée du galactose [78].

Classification clinique des amyloses cutanées

La classification et la nomenclature des amyloses cutanées présentées sur la figure 2 a été établie en fonction de la nature des protéines amyloïdes, des mécanismes pathogéniques responsables des dépôts et selon que l'amylose atteint un ou plusieurs organes, ce qui permet de distinguer des formes systémiques et localisées.

Manifestations anatomocliniques des amyloses cutanées

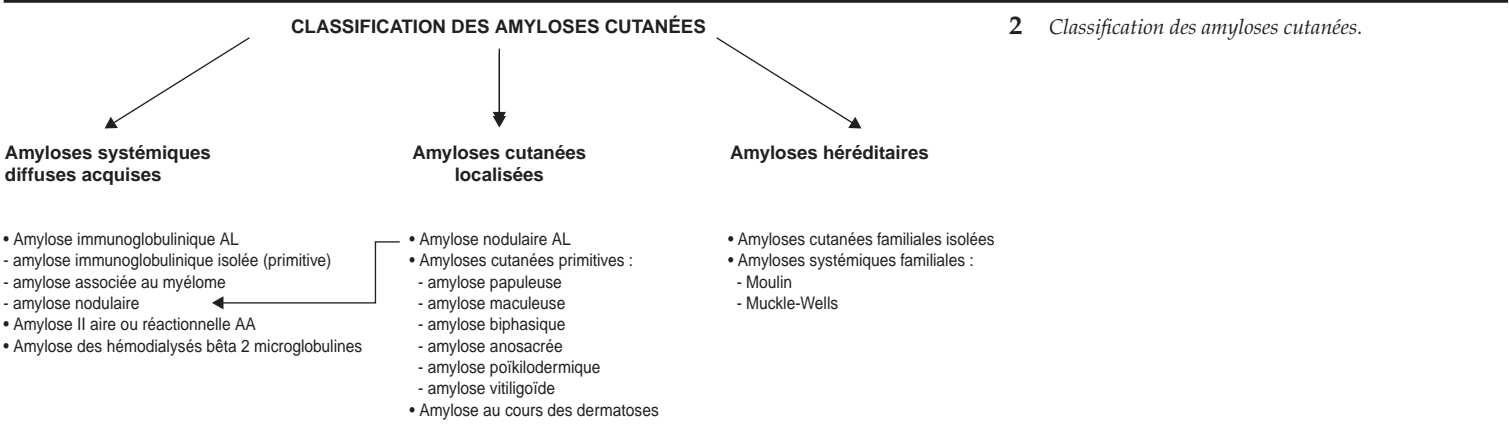
AMYLOSES SYSTÉMIQUES DIFFUSES ACQUISES

■ Amyloses immunoglobuliniques

Dans les amyloses immunoglobuliniques, on distingue les amyloses immunoglobuliniques isolées nommées également primitives, les amyloses immunoglobuliniques associées au myélome et les amyloses nodulaires. Les dépôts amyloïdes dans la peau et les muqueuses sont constitués de fragments de chaînes légères le plus souvent de type lambda, définissant l'amylose AL.

Amyloses immunoglobuliniques isolées ou associées au myélome

- Les lésions cutanées et muqueuses sont observées dans 29 à 40 % des cas [8, 87].
- Le signe cutané le plus fréquent est le purpura décrit chez 15 % des patients. Il atteint en particulier les paupières (fig 3) après une



2 Classification des amyloses cutanées.



3 Purpura des paupières d'une amylose systémique immunoglobulinique (photo de la collection Cuny-Truchetet CHR Metz-Thionville).



5 Purpura diffus du tronc. Amylose systémique amyloid light chain (AL).



4 Purpura de la région anale d'une amylose systémique amyloid light chain (AL).



6 Nodules cireux du visage. Amylose systémique amyloid light chain (AL).

expectoration forcée ou un effort de toux, mais également les aisselles, l'ombilic et les régions anogénitales (fig 4) spontanément

ou après un traumatisme mineur. Il peut se disposer en stries linéaires ou se révéler sous forme d'ecchymoses (fig 5).

– Des papules, des nodules, des plaques d'aspect cireux parfois hémorragiques constituent d'autres signes fréquents d'amylose immunoglobulinique (fig 6). Elles traduisent une infiltration du derme papillaire. La papule hémisphérique, jaunâtre ou couleur de la peau, de quelques millimètres de diamètre est non prurigineuse. Elle présente parfois une composante ecchymotique. Les papules peuvent se regrouper en placard inesthétique dont la topographie préférentielle se situe au niveau de la face (partie interne des paupières, zone périorbitale) donnant un aspect léonin [7]. Les autres parties du corps peuvent être atteintes, notamment la région anogénitale mimant des condylomes [27] (fig 7).

– Quelquefois, les lésions peuvent prendre un aspect jaunâtre faisant penser à des xanthomes [14]. Il faut noter qu'il a été rapporté la coexistence de xanthomes plans normolipidiques diffus et d'une amylose immunoglobulinique de type IgG lambda. Au niveau des lésions cutanées coexistaient des aspects histologiques de xanthome normolipidique et d'amylose [12].





**7** Lésions d'amylose systémique amyloïd light chain (AL) de la région anale mimant des condylo-mes.



**8** Forme sclérodermi-forme purpurique du dos du pied d'une amylose systémique amyloïd light chain (AL).

– Des aspects sclérodermi-formes sont beaucoup plus rares. Celles-ci sont d'étendue variable, de teinte porcelaine avec une consistance dure qui correspond à une infiltration plus diffuse et plus profonde du derme. Elles peuvent présenter en surface un caractère papuleux et sont parfois purpuriques (fig 8). Elles se localisent le plus souvent au visage, au cou, aux doigts, conférant une perte d'expressivité et une limitation des mouvements.

– Des lésions bulleuses parfois hémorragiques, associées à une fragilité cutanée, ont été décrites [65].

– Une alopecie diffuse ou localisée liée à une infiltration du cuir chevelu peut être présente [41].

– Une fragilité unguéale ou une onycholyse totale est plus fréquente que la papillomatose sous-unguéale de Duperrat [27].

– Certaines formes d'amylose caractérisées par un tropisme pour le tissu élastique donnant un aspect de cutis-laxa [55] ou de pseudo-xanthome élastique, avec des cordons indurés sur les trajets vasculaires [72]. Ces formes soutiennent l'hypothèse que les composants P, associés aux fibres élastiques, formeraient le lit des dépôts amyloïdes [72].

– L'atteinte muqueuse intéresse la langue avec la macroglossie (fig 9). Elle se rencontre dans 20 % des cas. Il s'agit de la manifestation clinique la plus évocatrice. L'infiltration amyloïde peut débuter sous une forme diffuse, entraînant une augmentation de volume modérée et régulière de teinte jaune-orangé ou sous une forme localisée, avec la présence de papules ou de nodules déformant la surface linguale.

L'augmentation de volume se fait de façon progressive ou par poussées parfois douloureuses. Les bords sont souvent marqués par l'empreinte des dents et peuvent surplomber le reste de l'organe. La surface est parfois déformée par des nodules, des sillons ou des vésicobulles hémorragiques. L'augmentation de volume est parfois telle qu'elle peut entraîner des problèmes alimentaires ou respiratoires à l'origine de dysphagie, de dyspnée et de dysarthrie. Le plancher de la bouche peut être envahi par des infiltrations amyloïdes fixant la langue à sa base [8, 87]. Elle est observée dans 19 % des amyloses immunoglobuliniques isolées et dans 32 % des amyloses immunoglobuliniques associées au myélome [3]. Une tumeur des gencives localisée et de consistance élastique est rare, alors que l'infiltration par les dépôts amyloïdes est massive à l'examen histologique. Des xérostomies liées à l'infiltration des glandes salivaires par l'amylose ont été rapportées [40].

#### Amylose cutanée nodulaire primitive

L'amylose cutanée nodulaire primitive est la forme la plus rare d'amylose. Il s'agit d'une amylose tumorale immunoglobulinique, le clone plasmocytaire n'étant retrouvé que dans la peau. Elle doit donc être considérée comme un plasmocytome extramédullaire. Les plasmocytes localisés à la peau fabriquent des chaînes légères d'immunoglobulines qui dégénèrent en substance amyloïde. L'âge moyen de début de l'amylose nodulaire est de 65 ans [28]. La maladie est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (fig 10). Les lésions sont plus souvent multiples qu'uniques et atteignent plus fréquemment les jambes que le reste du corps (fig 11). D'autres localisations ont été décrites telles que le visage et le tronc [49]. Les nodules, qui ressemblent à ceux observés dans l'amylose systémique primitive, se présentent comme des formations tumorales luisantes, de teinte ambrée et d'aspect cireux. Ils sont parfois surmontés de télangiectasies. Ils ont une consistance molle ou ferme. Rarement, les lésions sont à l'origine d'une atrophie de l'épiderme, d'une anéodermie ou d'une bulle par destruction des fibres élastiques ou de collagène du derme. L'amylose nodulaire, bien qu'initialement localisée à la peau, peut évoluer vers une maladie systémique. Un clone plasmocytaire est parfois retrouvé, suggérant qu'il puisse exister un plasmocytome cutané de faible masse tumorale avec des dépôts importants de chaînes légères [30].



**9** Macroglossie avec nodules déformant la surface linguale. A. Face. B. Profil.



**10** Amylose localisée du visage nodulaire primitive amyloid light chain (AL).



**11** Amylose localisée de la jambe nodulaire primitive amyloid light chain (AL).

Des observations d'amyloses nodulaires rapportées au Japon ont mis en évidence le caractère monoclonal de l'infiltrat de plasmocytes par technique PCR. Cela suggère qu'une expansion monoclonale de plasmocytes peut être responsable localement de l'amylose nodulaire [31]. Le risque exact d'atteinte systémique n'est pas connu, certains auteurs le situant à moins de 15 % alors que d'autres chiffres publiés atteignent 50 % [56]. Il est nécessaire de pratiquer un bilan approfondi pour éliminer une maladie systémique telle qu'un myélome et d'effectuer un suivi au long cours des patients atteints d'une amylose cutanée nodulaire primitive.

#### Manifestations systémiques [29]

- L'atteinte cardiaque. Elle est constatée cliniquement dans 26 à 30 % des cas. Elle se manifeste par une insuffisance cardiaque, gauche ou globale réfractaire et par des troubles du rythme.
- L'atteinte rénale (11 à 32 %) : la protéinurie, le syndrome néphrotique représentent les manifestations les plus caractéristiques.
- L'atteinte du système nerveux périphérique (5 à 17 %) se manifeste par une neuropathie à prédominance sensitive. L'atteinte du système nerveux autonome peut se voir avec une hypotension orthostatique constatée dans 15 % des cas.
- L'atteinte du tube digestif est fréquente anatomiquement, elle se manifeste rarement sur le plan clinique.
- L'atteinte articulaire (16 %) réalise un tableau cliniquement proche de la polyarthrite rhumatoïde.
- L'infiltration hépatique est fréquente. Une hépatomégalie est retrouvée dans 50 % des cas. Les anomalies biologiques sont discrètes.
- L'atteinte splénique se manifeste par une splénomégalie avec risque de rupture spontanée.

#### Histologie

L'examen histologique est indispensable au diagnostic d'amylose AL. En peau lésée, la substance amyloïde est retrouvée le plus souvent dans le derme papillaire autour des annexes, plus rarement dans le derme réticulaire et dans le tissu sous-cutané. Dans le derme, les dépôts peuvent être observés autour ou dans la paroi des vaisseaux, autour des muscles arrecteurs, des follicules pileux et

autour des adipocytes, réalisant des « anneaux amyloïdes ». Le polymorphisme clinique est expliqué par la variabilité du siège des dépôts. Les lésions purpuriques correspondent à la diapédèse d'érythrocytes, secondaire à la fragilité capillaire induite par les dépôts périvasculaires dans le derme superficiel. Les papules et les nodules contiennent des dépôts amyloïdes massifs dans le derme réticulaire et le tissu sous-cutané [11]. L'amylose bulleuse est liée à un décollement sous-épidermique lié à la fragilisation de la lamina lucida par les dépôts amyloïdes. L'alopécie est associée à l'infiltration profonde par la substance amyloïde des follicules pileux. En peau saine, chez le malade ayant une amylose AL, la biopsie cutanée peut révéler des dépôts amyloïdes dans 55 % cas [68] ; la biopsie de graisse abdominale est plus rentable et positive dans 95 % des cas [46], alors que la biopsie rectale l'est dans 75 % des cas si la sous-muqueuse est atteinte [42]. L'immunofluorescence cutanée directe avec des anticorps dirigés contre les chaînes légères des immunoglobulines peut être utile, montrant un dépôt chevelu dans le derme superficiel monotypique. Dans les formes bulleuses, le dépôt est retrouvé à la jonction dermoépidermique dans un quart des cas [65]. La microscopie électronique est l'examen de référence, elle met en évidence des fibrilles de 10 nm de diamètre non ramifiées, réparties sans ordre dans tout le derme [25, 26, 87].

#### ■ Amyloses cutanées réactionnelles

Les amyloses secondaires ou réactionnelles sont consécutives au dépôt d'une substance amyloïde AA. Cette dernière est présente à une concentration élevée dans le sérum dans de nombreuses circonstances où il existe un état inflammatoire prolongé tels les rhumatismes inflammatoires, les infections chroniques, les tumeurs malignes, la fièvre méditerranéenne familiale. Les lésions cutanées de l'amylose AA sont exceptionnelles, et seules des lésions purpuriques ont été décrites [46]. Cependant, des dépôts de la protéine fibrillaire sont retrouvés dans 89 % des biopsies cutanées en peau saine, 58 % des ponctions de graisse abdominale et 70 % des biopsies rectales [86]. Les dépôts amyloïdes siègent dans le derme profond autour des cellules adipeuses. Les biopsies sont plus rentables sur les fesses ou l'abdomen. Ainsi, la biopsie cutanée est un moyen de diagnostic simple en cas de suspicion d'amylose AA. La coloration par le rouge Congo permet le diagnostic d'amylose secondaire AA avec la perte de cette affinité tinctoriale après traitement au permanganate de potassium, alors que les amyloses immunoglobuliniques y sont résistantes.

#### ■ Amylose des hémodialysés

Il s'agit de dépôts de bêta 2 microglobuline dans le derme observés chez les hémodialysés après plus de 10 ans de dialyse. Ces dépôts sont exceptionnellement responsables de lésions cutanées. Celles-ci consistent en des nodules sous-cutanés des fesses [23], des nappes hyperpigmentées, des lésions lichéniformes [70], des lésions digitales discrètement infiltrées [52]. L'examen histologique de la peau de la graisse abdominale retrouve des dépôts de la substance amyloïde dans 25 % des cas [1]. Sa caractérisation repose sur l'examen en immunofluorescence ou en immunoperoxydase par des anticorps antibêta 2 microglobuline. Enfin, la microscopie électronique retrouve des fibrilles amyloïdes dans plus de la moitié des biopsies cutanées systématiques [35, 77].

### AMYLOSES CUTANÉES LOCALISÉES

#### ■ Amylose nodulaire

Nous ne reviendrons pas sur la description de l'amylose nodulaire AL, considérée comme une forme tumorale d'amylose immunoglobulinique dont le clone plasmocytaire n'est retrouvé que dans la peau. Cette forme d'amylose peut rester localisée ou évoluer vers une amylose systémique, nécessitant alors une surveillance rigoureuse.

#### ■ Amyloses cutanées primitives

Elles se différencient nettement de l'amylose systémique tant sur le plan clinique, ou l'atteinte cutanée est exclusive,





**12** Amylose papuleuse de la jambe et du dos du pied.



**13** Amylose papuleuse de la jambe et du dos du pied.

qu'étiopathogénique où l'origine de la substance amyloïde semble être dermoépidermique, faisant intervenir des processus essentiellement locaux liés au prurit. Ces amyloses sont liées à des dépôts dermiques fibrillaires de certaines cytokératines<sup>[90]</sup>. Dans une étude histochimique, il s'agit de cytokératines spécifiques des kératinocytes suprabasaux ou de la gaine externe des follicules pilosébacés (kératine 1, 5, 14, 15, 16) alors que les cytokératines des kératinocytes basaux et glandulaires ne sont pas retrouvés<sup>[58]</sup>. Les amyloses cutanées primitives pourraient être liées à la mort des kératinocytes (apoptose qui se déposerait dans le derme sous la forme de corps colloïdes). Les cytokératines des corps colloïdes sont modifiées secondairement pour aboutir à des microfibrilles caractéristiques de l'amylose cutanée primitive<sup>[21]</sup>. La mort des kératinocytes pourrait être secondaire au prurit et au grattage répété.

#### Lichen amyloïde ou amylose papuleuse (fig 12, 13)

Le lichen amyloïde se présente sous l'aspect de lésions papuleuses, couleur chair ou brune d'aspect sale, lisse ou hyperkératosique extrêmement prurigineuse, siégeant électivement aux faces antérieures des jambes et pouvant s'étendre aux mollets et au dos des pieds de façon plus ou moins symétrique<sup>[83]</sup>. Les papules ont un volume modéré, formant une saillie de 1 à 3 mm de hauteur. Leurs sommets sont parfois kératosiques, voire verruqueux, souvent excoriés par l'intensité du grattage. Des ulcérations sont décrites. L'évolution est chronique, peu modifiée par la thérapeutique comme dans toutes les formes d'amylose cutanée primitive. Le pronostic vital n'est pas mis en jeu. Le lichen amyloïde survient plus fréquemment chez les Asiatiques<sup>[83]</sup>.



**14** Amylose maculeuse du dos.

#### Amylose maculeuse (fig 14)

Elle s'observe chez la femme (78 %) d'âge moyen (30-60 ans). La plupart des observations proviennent d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud, du bassin méditerranéen, d'Asie. Elle se traduit par des plages prurigineuses, brunâtres sur le tronc ou les membres, avec une prédominance au niveau du dos. Le début est insidieux. La lésion élémentaire est une macule hyperpigmentée de 2 à 3 mm de diamètre de couleur brune ou gris-noir, un peu brillante. Les éléments peuvent rester isolés ou conflués, formant un placard de plusieurs centimètres de diamètre entouré de quelques macules pouvant se disposer en stries rectilignes parallèles ou dessinant un réseau à mailles irrégulières. Des micropapules peuvent se voir en superficie. Les lésions adoptent généralement un caractère symétrique. L'évolution est chronique, s'étendant sur plusieurs années. Des papules de lichen amyloïde peuvent s'associer à ces macules, constituant la forme biphasique<sup>[9, 10]</sup>.

#### Amylose anosacrée

L'amylose anosacrée est une forme d'amylose cutanée primitive constituée de macules hyperkératosiques et de papules lichénoïdes atteignant la région périnéale. Elle est plus fréquente chez l'homme à la différence du lichen amyloïde et de l'amylose maculeuse et survient après 60 ans, suggérant un lien avec les modifications séniles de la peau<sup>[84, 89]</sup>.

#### Amylose poikilodermique

L'amylose poikilodermique est une forme rare d'amylose cutanée, caractérisée par une peau atrophique comprenant des zones hyperpigmentées, hypopigmentées et parcourues de télangiectasies. Des lésions bulleuses, une photosensibilité, une petite taille, une kératodermie palmoplantaire sont parfois associées<sup>[57]</sup>.

#### Amylose vitiligoïde

L'amylose vitiligoïde se traduit par des lésions dépigmentées, parfois avec une hyperpigmentation périphérique souvent sur le crâne d'homme chauve. Elle est fréquente en Équateur, représentant 10 % des amyloses cutanées primitives<sup>[3]</sup>.

#### Histologie

L'examen histologique permet de confirmer le diagnostic d'amylose cutanée primitive. Il montre les dépôts de substance amyloïde dans



le derme papillaire dans l'amylose maculeuse, dans les papilles dermiques essentiellement dans le lichen amyloïde [45].

Dans les formes anciennes de lichen amyloïde, les crêtes dermiques sont allongées et amincies et la papille refoulée. Des anomalies de l'épiderme à type d'acanthose ou d'hyperkératose peuvent être observées dans l'amylose maculeuse et surtout dans le lichen amyloïde. Plus rarement, une incontinence pigmentaire, une surcharge mélanique de l'épiderme, une vacuolisation kératinocytaire sont possibles. L'immunofluorescence cutanée directe avec des anticorps antichaînes légères des immunoglobulines est négative. Quant à la microscopie électronique, elle est l'examen de référence, mais est rarement nécessaire au diagnostic [48]. Elle objective des masses filamenteuses dans le derme, souvent entourées d'expansion cytoplasmique provenant de fibroblastes. Des vésicules d'endocytose dans le cytoplasme des fibroblastes sont observées au contact du dépôt amyloïde et des fibroblastes. Une pycnose nucléaire, une dégénérescence du cytoplasme des polynucléaires sont possibles dans l'épiderme. Toutes ces constatations sont en accord avec le mécanisme pathogénique de ces amyloses.

### ■ Amyloses au cours des dermatoses

Des dépôts amyloïdes sont parfois retrouvés autour de tumeurs épithéliales comme le carcinome basocellulaire, la maladie de Bowen, les kératoses séborrhéiques, les kératoses actiniques, le pilomatricome ou les porokératoses [8]. Les dépôts amyloïdes semblent plus liés à une affection préexistante qu'à la tumeur épithéliale, l'association étant probablement fortuite. Des dépôts dermiques d'amylose ont également été rapportés au sein de lésions d'élastose solaire, de même que chez les patients traités par puvathérapie pour psoriasis.

## AMYLOSES HÉRÉDITAIRES [66]

### ■ Amylose cutanée familiale isolée

Ce sont des génodermatoses très rares, de transmission autosomique dominante à pénétrance et phénotype variables. Elle concerne des familles d'origines ethniques très diverses. Les lésions cutanées apparaissent le plus souvent au cours de l'adolescence, parfois plus tardivement au cours de la 3<sup>e</sup> décennie. Dans un cas, les lésions étaient présentes à la naissance [69]. Le prurit manque rarement. Il est d'intensité variable, mais le plus souvent sévère et peut précéder de plusieurs années l'apparition des lésions cutanées [53]. Cliniquement, il s'agit d'amylose papuleuse typique constituée de placards de petites papules de quelques millimètres, fermes, translucides ou hyperpigmentées à la surface kératosique. À ces lésions s'associent rarement des lésions d'amylose maculeuse [63, 81]. Des lésions d'amylose bulleuse ont également été décrites dans une famille [18]. La topographie est évocatrice, les dépôts amyloïdes siègeant habituellement sur les jambes, notamment dans les régions pré-tibiales, sur les avant-bras ou dans le dos. Dans ce dernier cas, ils se trouvent en regard des omoplates ou dans la région interscapulaire et prennent volontiers un aspect tourbillonnant.

### ■ Manifestations cutanées des amyloses systémiques familiales

#### Lésions cutanées d'amylose infiltrées et atrophiques

Elles ont été rapportées dans une famille atteinte d'une neuropathie amyloïde familiale typique [67] et de type lichénoïde dans une famille japonaise atteinte d'une neuropathie amyloïde originale par l'association à une maladie hépatique [79]. Moulin a décrit une famille avec une amylose systémique où les localisations cutanées et cardiaques sont prédominantes [50]. Dans cette forme, la protéine amyloïde est constituée de fragments N-terminaux d'une apolipoprotéine A1 anormale. Celle-ci comporte une substitution de

leucine pour la proline sur le 90<sup>e</sup> acide aminé. Elle est due à une mutation ponctuelle non rapportée jusqu'ici sur le 4<sup>e</sup> exon du gène de l'apolipoprotéine A1 [32].

### Syndrome de Muckle-Wells

Le syndrome de Muckle-Wells a été décrit pour la 1<sup>re</sup> fois en 1962 dans une famille atteinte sur cinq générations. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante à expression variable [51]. Sur le plan clinique, les patients présentaient des malaises périodiques fébriles, des éruptions urticariennes, une surdité de perception progressive et des arthralgies. Certains cas ont une néphropathie par amylose. Classiquement, l'éruption cutanée est d'aspect urticarien non prurigineux avec une histologie non spécifique. Elle apparaît quelques années après la surdité et est déclenchée par le froid, la chaleur ou la fatigue. Elle est associée à un malaise général avec des frissons, de la fièvre, des arthralgies et dure entre 1 et 3 jours à raison de plusieurs fois par semaine [13]. L'amylose est de type AA avec une atteinte surrénale, hépatique, testiculaire, pulmonaire, sudoripare et surtout rénale, atteinte qui conditionne la survie des malades. Les symptômes sont résistants au traitement par la colchicine mais répondent très bien à de petites doses de corticostéroïdes.

## Épidémiologie

L'épidémiologie des différentes variétés d'amylose est mal connue. L'étude de la région d'Olmstead où se trouve la Mayo Clinic a trouvé, pour la période 1950-1989, une incidence annuelle de 8,9 cas par million d'habitants, ce qui permet d'estimer à 2 225 nouveaux cas par an l'incidence de l'amylose AL aux États-Unis. Il n'existe pas d'étude équivalente pour l'amylose AA [29, 43].

## Traitement

### AMYLOSES IMMUNOGLOBULINIQUES

Nous n'aborderons pas le traitement de ces amyloses qui commence habituellement au traitement de la prolifération plasmocytaire. Cependant, l'exérèse des lésions cutanées est possible par dermabrasion [47], au laser à colorant pulsé [2] et laser CO<sub>2</sub>. Le traitement est indiqué dans les amyloses cutanées nodulaires primitives.

### AMYLOSES CUTANÉES PRIMITIVES

Elles sont favorisées ou entretenues par le prurit et, par conséquent, il paraît indispensable de prévenir le frottement et le grattage. Des dermocorticoïdes de classe 1 sous pansement occlusif constituent le traitement de première intention, mais il existe souvent une rechute à leur arrêt [88]. Les antihistaminiques sont souvent associés, afin de diminuer l'intensité du prurit. L'association du diméthyl sulfoxyde (DMSO) aux dermocorticoïdes sous occlusion peut potentialiser l'action de ces derniers [59]. Des thérapeutiques ont été proposées comme les solutions pures de DMSO où les solutions à 0,05 % d'acide rétinoïque avec, là encore, des rechutes à l'arrêt, mais des applications intermittentes de DMSO pures ou à 50 % pourraient diminuer le risque de rechute avec une bonne tolérance [38]. L'acide trichloroacétique à 33 %, en une application quotidienne, permet une régression de la symptomatologie. Les ultraviolets B (UVB) constitueraient une alternative, mais leur efficacité a été rapportée de manière anecdotique, de même que le calcipotriol [88] et la dermabrasion qui retire mécaniquement l'épiderme et le derme superficiel avec cependant des troubles pigmentaires séquellaires. L'efficacité de l'étrétinate, ou de l'acitrétine [64] de la vaporisation par le laser CO<sub>2</sub> et du DMSO per os reste à confirmer [3].

## Références

- [1] Albers SE, Fenske NA, Glass LF, Brozena SJ, Szakacs JE. Atypical beta 2-microglobulin amyloidosis following short-term hemodialysis. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 179-184
- [2] Alster TS, Manaloto RM. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1999 ; 25 : 133-135
- [3] Bachmeyer C, Aractingi S. Les amyloses cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 1105-1109
- [4] Baltz ML, Caspi D, Evans DJ, Rowe IF, Hind CR, Pepys MB. Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits. *Clin Exp Immunol* 1986 ; 66 : 691-700
- [5] Benditt EP, Eriksen N. Chemical similarity among amyloid substances associated with long-standing inflammation. *Lab Invest* 1972 ; 26 : 615-625
- [6] Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Int J Exp Clin Invest* 1996 ; 3 : 44-56
- [7] Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968 ; 44 : 955-969
- [8] Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1-16
- [9] Brownstein MH, Helwing EB. Cutaneous amyloidosis. I. Localized forms. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 8-19
- [10] Brownstein MH, Helwing EB. Cutaneous amyloidosis. II. Systemic forms. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 20-28
- [11] Brownstein MH, Hashimoto K, Greenwald G. Biphase amyloidosis. *Br J Dermatol* 1973 ; 88 : 25
- [12] Buezo GF, Porras JL, Fraga J, Sanchez E, Aragones M, Dauden E. Coexistence of diffuse plane normolipemic xanthoma and amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 460-462
- [13] Buxtorf K, Cerottini JP, Fellrath JM, Debetaz LF, Guilloid J, Panizzon RG. Syndrome de Muckle-Wells: description de 4 cas sur trois générations. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 822-824
- [14] Chapman RS, Neville EA, Lawson JW. Xanthoma-like skin lesions as a presenting feature in primary systemic amyloidosis. *Br J Clin Pract* 1973 ; 27 : 271-273
- [15] Cohen AS. General introduction and a brief history of amyloidosis. In : Marrink J, Van Rijswijk MH eds. Amyloidosis. Dordrecht : Martinus Nijhoff, 1986 : 3-19
- [16] Cohen AS, Calkins E. Electron microscopy observation on a fibrous component in amyloid of diverse origin. *Nature* 1959 ; 183 : 1202-1203
- [17] Colon W, Kelly JW. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1992 ; 31 : 8654-8660
- [18] De Souza AR. Amiloïdose cutanea bolhosa familiar. Observação de 4 casos. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1963 ; 18 : 413-417
- [19] Eanes ED, Glenner GG. X-ray diffraction studies on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem* 1968 ; 16 : 673-677
- [20] Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature* 1994 ; 367 : 338-345
- [21] Eto H, Hashimoto K, Kobayashi H, Fukaya T, Matsumoto M, Sun TT. Differential staining of cytol bodies and skin-limited amyloidosis with monoclonal anti-keratin antibodies. *Am J Pathol* 1984 ; 16 : 473-481
- [22] Eulitz M, Weiss DT, Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6542-6546
- [23] Floege J, Brandis A, Nonnast-Daniel B, Westhoff-Bleck M, Tiedow G, Linke RP et al. Subcutaneous amyloid-tumor of beta-2-microglobulin origin in a long-term hemodialysis patient. *Nephron* 1989 ; 53 : 73-75
- [24] Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T. A new form of amyloid protein associated in the hemodialysis was identified as beta-2 microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 129 : 701-706
- [25] Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses I. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1283-1292
- [26] Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses II. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1333-1343
- [27] Golz RW. Systematized amyloidosis. A review of the skin and mucous membrane lesions and a report of two cases. *Medicine* 1952 ; 31 : 381-409
- [28] Götttron HA. Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica. *Dtsch Med Wochenschr* 1950 ; 75 : 19-24
- [29] Grateau G. Amyloses. In : Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion Médecine-sciences, 2000 : 1279-1308
- [30] Grünewald K, Sepp N, Weyrer K, Lhotka K, Feichtinger H, Konwalinka G et al. Gene rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 693-696
- [31] Hagari Y, Mihara M, Hagari S. Nodular localized cutaneous amyloidosis: detection of monoclonality of infiltrating plasma cells by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 630-633
- [32] Hamidi AS, Liepnies JJ, Hamidi AS, Uemichi T, Moulin G, Desjoyaux E et al. Hereditary amyloid cardiomyopathy caused by a variant apolipoprotein A1. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 221-227
- [33] Hazenberg BP, VanRijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994 ; 8 : 661-690
- [34] Helms LR, Wentzel R. Specificity of abnormal assembly in immunoglobulin light chain deposition disease and amyloidosis. *J Mol Biol* 1996 ; 257 : 77-86
- [35] Inoue S, Kisilevsky R. A high resolution ultrastructural study of experimental murine AA amyloid. *Lab Invest* 1995 ; 74 : 670-683
- [36] Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998 ; 334 : 489-503
- [37] Kelly JW. The alternative conformations of amyloidogenic proteins and their multi-step assembly pathways. *Curr Opin Struct Biol* 1998 ; 8 : 101-106
- [38] Khoo BP, Tay YK, Goh CL. Calcipotriol ointment vs. betamethasone 17-valerate ointment in the treatment of lichen amyloidosis. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 539-541
- [39] Kisilevsky R, Fraser P. Proteoglycans and amyloid fibrillogenesis. In : The nature and origin of amyloid fibrils. Chichester : John Wiley, 1996 : 58-72
- [40] Kuczynski A, Courtenay Evans RJ, Mitchinson MJ. Sicca syndrome due to primary amyloidosis *Br Med J* 1971 ; 2 : 506
- [41] Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975 ; 54 : 271-299
- [42] Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983 ; 58 : 665-683
- [43] Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted county, Minnesota 1950 through 1989 *Blood* 1992 ; 79 : 1817-1822
- [44] Lansbury PT. In pursuit of the molecular structure of amyloid plaque: new technology provides unexpected and critical information. *Biochemistry* 1992 ; 31 : 6865-6870
- [45] Li WM. Histopathology of primary cutaneous amyloidosis and systemic amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 30-35
- [46] Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnostics of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1993 ; 143 : 1549-1552
- [47] Lien MH, Railan D, Nelson BR. The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 315-316
- [48] Lin CS, Wong CK. Electron microscopy of primary and secondary cutaneous amyloidosis and systemic amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 36-45
- [49] McKinlay JR, Barrett TC, Barrett EU. Asymptomatic firm, yellow-brown plaques of the lower eyelids and chest. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 365-370
- [50] Moulin G, Cognat T, Delaye J, Ferrier E, Wagschal D. Amylose disséminée primitive familiale: nouvelle forme clinique ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 565-570
- [51] Muckle TJ, Wells M. Urticaria deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962 ; 31 : 235-248
- [52] Munoz-Gomez J, Gomez-Perez R, Llopert-Buisan E, Sole-Arques M. Clinical picture of the amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on haemodialysis using cellulose membranes. *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 573-579
- [53] Newton JA, Jagjivan A, Bhogal B, McKee PH, Mc Gibbon DH. Familial primary cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 201-208
- [54] Nichols W, Dwulet FE, Liepnies JJ, Benson MD. Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 156 : 762-768
- [55] Niemi KM, Anton-Lamprecht I, Virtanen I, Suomalainen R, Rjsor T, Linke RP. Fibrillar protein deposits with tubular substructure in a systemic disease beginning as cutis laxa. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 757-762
- [56] Northcutt AD, Vanover MI. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 518-521
- [57] Ogino A, Tanaka S. Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis. *Dermatologica* 1977 ; 155 : 301-309
- [58] Ortiz-Romero PL, Ballestin-Carcavilla C, Lopez-Estebarez JL, Iglesia-Diez L. Clinicopathologic and immunohistochemical studies on lichen amyloidosis and macular amyloidosis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1559-1560
- [59] Ozkaya-Bayazit E, Kavak A, Gungor H, Ozarmagan G. Intermittent use of topical dimethyl sulfoxide in macular and papular amyloidosis. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 949-954
- [60] Pepys MB, Tennent GA, Booth DR, Bellotti V, Lovat LB, Tan SY et al. Molecular mechanisms of fibrillogenesis and the protective role of amyloid P component two possible avenues for therapy *Ciba Found Symp* 1996 ; 199 : 73-81
- [61] Pras M, Schubert M, Zucker-Franklin D, Rimon A, Franklin EC. The characterization of soluble amyloid prepared in water. *J Clin Invest* 1968 ; 47 : 924-933
- [62] Preciado-Patt L, Hershkovitz R, Fridkin M, Lider O. Serum amyloid A binds specific extracellular matrix glycoproteins and induces the adhesion of resting CD4+ T cells. *J Immunol* 1996 ; 156 : 1189-1195
- [63] Rajagopalan K, Tay CH. Familial lichen amyloidosis. Report of 19 cases in 4 generations of a Chinese family in Malaysia. *Br J Dermatol* 1972 ; 87 : 123-129
- [64] Reider N, Sepp N, Fritsch P. Remission of lichen amyloidosis after treatment with acitretin. *Dermatology* 1997 ; 194 : 309-311
- [65] Robert C, Aractingi S, Prost C, Verola O, Blanchet-Bardon C, Blanc F et al. Bullous amyloidosis. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 1993 ; 72 : 38-44
- [66] Roux ME, Grateau G. Les amyloses cutanées familiales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 151-156
- [67] Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 1981 ; 31 : 1341-1345
- [68] Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and non-involved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 1978 ; 88 : 781-785
- [69] Sagher F, Shanon J. Amyloidosis cutis. Familial occurrence in three generations. *Arch Dermatol Syphilol* 1963 ; 87 : 171-175
- [70] Sato KC, Kumakiri M, Koizumi H, Ando M, Ohkawara A, Fujioka Y et al. Lichenoid skin lesions as a sign of beta 2-microglobulin induced amyloidosis in a long-term haemodialysis patient. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 686-689
- [71] Scheinberg MA, Benson MD. SAA amyloid protein levels in amyloid-prone chronic inflammatory disorders. Lack of association with amyloid disease. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 724-726
- [72] Sepp N, Pichler E, Breachnach SM, Fritsch P, Hintner H. Amyloid elastosis: analysis of the role of amyloid P component. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 27-34
- [73] Shirahama T, Cohen AS. High-resolution electron microscopy analysis of the amyloid fibril. *J Cell Biol* 1967 ; 33 : 679-708
- [74] Shirahama T, Cohen AS. Intralysosomal formation of amyloid fibrils. *Am J Pathol* 1975 ; 81 : 101-106
- [75] Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulin: preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 453-460
- [76] Syversen PU, Juel J, Marhaug G, Husby G, Sletten K. The primary structure of serum amyloid. A protein in the sheep comparison with serum amyloid. A in other species. *Scand J Immunol Dermatol* 1994 ; 39 : 88-94
- [77] Taira M, Ohashi M, Ito A, Masuko K. Amyloid in the skin of patients undergoing long-term haemodialysis. In : Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tabura E eds. Amyloid and amyloidosis. New York : Plenum Press, 1988 : 727-730
- [78] Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 4299-4303
- [79] Tsukada K, Okhashi M, Isobe T, Masuko K. Cases with familial amyloid neuropathy starting of the upper limbs and having hepatic disorder. *Jpn J Med* 1987 ; 26 : 243-248
- [80] Turnell W, Sarra R, Baum JO, Caspi D, Baltz ML, Pepys MB. X-ray scattering and diffraction by wet gels of AA amyloid fibrils. *Mol Biol Med* 1986 ; 3 : 409-424
- [81] Vasily DB, Bhatia SG, Uhlin SR. Familial primary cutaneous amyloidosis. Clinical, genetic, and immunofluorescent studies. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1173-1176
- [82] Vincent C, Revillard JP, Galland M. Serum beta2-microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978 ; 21 : 260-268
- [83] Wang WJ. Clinical features of cutaneous amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 13-19
- [84] Wang WJ, Huang CY, Chang YT, Wong CK. Anosacral cutaneous amyloidosis: a study of 10 Chinese cases. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1266-1269
- [85] Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E: the Alzheimer's disease connection. *FASEB J* 1996 ; 10 : 1485-1494
- [86] Westermarck P. Diagnosing amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 327-329
- [87] Wong CK. Mucocutaneous manifestations in systemic amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 7-12
- [88] Wong CK. Treatment (Cutaneous amyloidosis). *Clin Dermatol* 1990 ; 8 : 108-111
- [89] Yanagihara M, Mori S. Ano-sacral cutaneous amyloidosis. *J Dermatol* 1981 ; 91 : 463-471
- [90] Yoneda K, Watanabe H, Yanagihara M, Mori S. Immunohistochemical staining properties of amyloid with anti-keratin antibodies using formalin-fixed, paraffin-embedded sections. *J Cutan Pathol* 1983 ; 16 : 133-136

# Calcinoses, ossifications et lésions cartilagineuses cutanées

B Cribier

**Résumé.** – Les calcinoses cutanées résultent de dépôts d'hydroxyapatite caractérisés par leur dureté clinique et leur aspect radio-opaque. Elles peuvent être secondaires à une anomalie métabolique, surtout une hyperphosphorémie comme dans l'insuffisance rénale. Les calcinoses secondaires sont dues à la pénétration exogène de calcium ou à la calcification de tumeurs, de lésions inflammatoires ou d'altérations diffuses de la dermatomyosite ou de la sclérodermie. Le calcinome de Winer et la calcinose scrotale sont dites « idiopathiques ». Les ossifications cutanées s'en distinguent uniquement sur le plan histologique. On distingue aussi des ossifications secondaires des naevus ou de diverses tumeurs ou cicatrices, et des ostéomes primitifs isolés ou disséminés. Le syndrome d'Albright comporte des ostéomes cutanés multiples dès l'enfance. Il existe des tumeurs cartilagineuses cutanées, les chondromes bénins et d'exceptionnels chondrosarcomes des parties molles. Les enchondromes sont intraosseux, mais déforment les téguments ; ils sont associés à des angiomes multiples dans la maladie de Maffucci. Les exostoses sous-unguéales sont des équivalents aux phalanges des ostéochondromes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** calcinose cutanée, hydroxyapatite, calcification, hyperphosphorémie, ossification, ostéomes cutanés, syndrome d'Albright, chondrome.

## Introduction

Les calcifications ou calcinoses cutanées correspondent à des dépôts dans la peau de cristaux d'hydroxyapatite<sup>[23]</sup>. L'ossification y fait parfois suite au cours de l'évolution, mais le plus souvent ossification et calcinose se distinguent l'une de l'autre. Les calcifications cutanées sont des masses anhistes, mal organisées, dures, situées le plus souvent dans le derme ou l'hypoderme. Au contraire, les ossifications sont un tissu très organisé, dur, formé de lamelles concentriques comme le véritable os haversien, pourvu de cellules (ostéoblastes et ostéoclastes) et parfois même de moelle osseuse. La radiographie montre dans les deux cas une structure très radio-opaque et ne permet pas de les distinguer. Seul l'examen histopathologique permet un diagnostic précis. Enfin, on peut trouver du cartilage dans la peau dans diverses situations, le plus souvent en raison de l'extension dans la peau d'une lésion squelettique.

## Calcinoses cutanées

Beaucoup des classifications habituelles sont confuses, en particulier les termes de « métastatique » ou « métabolique ». Nous proposons une classification simplifiée, fondée sur le mécanisme supposé<sup>[23]</sup>.

- calcinoses secondaires à des altérations tissulaires locales ou à la pénétration de sels de calcium dans la peau ;
- calcinoses secondaires à une anomalie du métabolisme phosphocalcique ;
- calcinoses apparemment primitives.

Le diagnostic positif des calcinoses repose sur l'aspect dur et blanc jaunâtre des lésions, qu'il s'agisse de papules, de nodules ou de plaques infiltrées, qui ont tendance à s'éliminer à travers l'épiderme. La nature calcique est confirmée par la radiographie. Dans de nombreux cas, on peut découvrir diverses lésions calcifiées à l'examen histologique. La coloration de von Kossa permet d'identifier ce matériel très dur, résistant parfois au microtome, lors de la réalisation de coupes histologiques. Il faut alors utiliser des techniques de décalcification avant de pouvoir sectionner le bloc.

### CALCINOSES EXOGÈNES OU CONSÉCUTIVES À DES ALTÉRATIONS TISSULAIRES

#### ■ Calcinoses exogènes

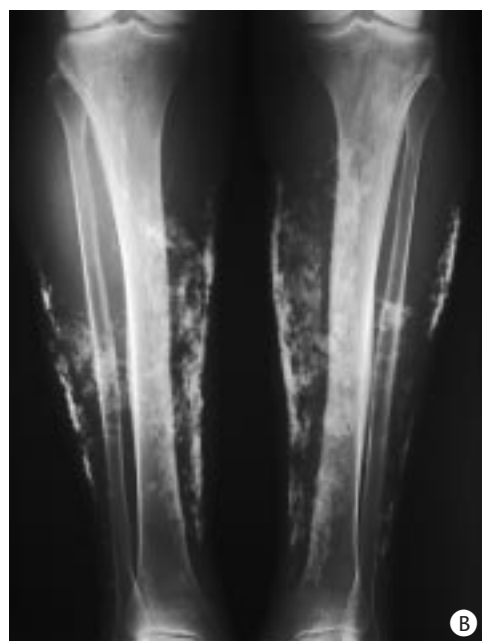
Lors de divers traumatismes accidentels ou médicaux, des sels de calcium ou de phosphate peuvent pénétrer dans la peau et entraîner de véritables calcifications dermiques ou hypodermiques. Ceci a été décrit après diffusion de gluconate et de chlorure de calcium en perfusion<sup>[36, 61]</sup>, ou après utilisation de pâte au chlorure de calcium pour la pose d'électrodes à électroencéphalogramme<sup>[57]</sup>. Les mêmes lésions sont possibles chez les enfants après réalisation de potentiels évoqués auditifs<sup>[79]</sup>. La pénétration de sels de calcium traumatique a été décrite dans de nombreuses situations professionnelles : poudre de calcium pour le salage des routes, eau des mines, salpêtre utilisé pour fertiliser les champs, mélanges utilisés dans l'industrie du forage. Dans toutes ces situations, on observe, quelques semaines après le traumatisme, la survenue de lésions dures, inflammatoires, d'où peut sourdre un matériel blanchâtre d'aspect crayeux. La disposition le long d'une veine de perfusion est très évocatrice. Ces calcinoses exogènes guérissent spontanément ou peuvent être facilement excisées à la demande.

Bernard Cribier : Praticien hospitalier, médecin des Hôpitaux, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.





1 A. Calcinifications des jambes sur insuffisance veineuse.  
B. Calcinifications vasculaires superficielles au cours d'une insuffisance veineuse, aspect radiologique.



### ■ Calcinoses traumatiques sans pénétration de calcium exogène

Elles sont décrites surtout chez les nourrissons subissant de multiples ponctions des talons lors de séjours en soins intensifs pédiatriques [87]. Les petits nodules durs qui en résultent s'expulsent spontanément en 6 à 12 mois. Des calcifications après injections intramusculaires sont aussi décrites, même en l'absence de calcium dans les produits injectés [44]. Les calcifications sur plaie traumatique sont exceptionnelles. En revanche, la calcification des cicatrices est un phénomène plus fréquent, dans les suites de brûlures, après laparotomie ou même dans des chéloïdes spontanées du tronc. Les brûlures électriques semblent tout particulièrement induire des calcifications et la biopsie de ces lésions à la recherche de calcinose dermique a même été proposée pour faire la preuve rétrospective de tortures par courant électrique [45]. Il semble que toutes les réactions cutanées en rapport avec des traumatismes puissent se calcifier ; on décrit ainsi une calcification de la zone d'épaississement cutané du cou chez un violoniste, à l'endroit du contact avec le violon [72].

### ■ Calcinoses vasculaires et postinflammatoires (fig 1)

La situation la plus fréquente est celle de l'insuffisance veineuse qui induit très souvent des calcifications inapparentes cliniquement. La radiographie démontre de multiples zones radio-opaques très

superficielles des jambes [76]. Tous les phlébolites peuvent se calcifier, en particulier dans les malformations vasculaires, ce qui peut d'ailleurs aider au diagnostic. Ce phénomène est fréquent aussi dans les hématomes. L'inflammation de divers tissus peut entraîner des dépôts d'hydroxyapatite, comme c'est le cas dans les foyers d'ostéomyélite chronique, dans les adénites chroniques ou dans les pavillons auriculaires après des engelures, en cas d'eczéma chronique ou de chondrites diverses.

### ■ Calcinifications postinfectieuses

Les plus classiques sont les calcinoses parasitaires, observées dans la cysticercose, la dracunculose, les loases, la filaire de Bancroft, les kystes hydatiques et surtout l'onchocercose. Les onchocercomes se calcifient fréquemment avec le temps. Il s'agit souvent de parasites s'enkystant dans la peau où ils entraînent une fibrose, formant un petit nodule contenant un ou des parasites qui y finissent leur vie. On trouve aussi des calcifications dans la lèpre, le long des nerfs atteints. On décrit enfin d'exceptionnelles calcifications aux sites de lésions virales, comme l'herpès ou le zona [80], voire sur des intertrigos [8].

### ■ Calcinifications de tumeurs et de kystes

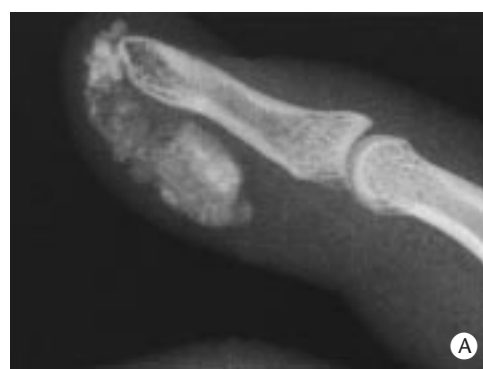
Il s'agit là de découvertes fortuites à l'examen histopathologique. Le cas le plus fréquent est celui du trichoépithéliome (épithélioma calcifié de Malherbe) et du pilomatricome [38], ce dernier étant souvent très dur cliniquement et de couleur blanc jaune. Dans ces deux tumeurs, les plages calcifiées sont entourées de granulomes géantocellulaires. Des calcifications peuvent occasionnellement être observées dans les syringomes, les lipomes, les histiocytofibromes et diverses autres tumeurs bénignes. Ceci peut aussi être le cas de tumeurs malignes, comme le carcinome basocellulaire, les liposarcomes ou des métastases cutanées. Enfin, les kystes sont régulièrement le siège de calcifications, principalement les kystes trichilemmaux et épidermoïdes [39].

Un cas de calcinose cutanée diffuse a été rapporté chez un bébé atteint d'une leucémie congénitale [51]. Il est possible que les lésions cutanées de cette leucémie de type FAB M5 (monocytaire) aient servi de « point d'appel » pour ces calcifications.

### ■ Calcinoses des maladies systémiques

Les calcifications cutanées font souvent partie intégrante du tableau clinique des sclérodermies [4] et des dermatomyosites [11, 65]. On les trouve dans le syndrome de Thibierge Weissenbach, principalement dans les pulpes des doigts, mais aussi dans toutes les zones périarticulaires, le long de la colonne vertébrale ou de l'os iliaque. Elles surviennent aussi bien en peau scléreuse que dans des zones apparemment saines (fig 2) [74]. Ces calcifications sont situées dans le derme et n'entraînent que peu de réactions inflammatoires locales. Elles sont le plus souvent petites et cliniquement inapparentes, mais présentes à la radiographie dans près de 40 % des cas de sclérodermie systémique. Il n'y a en général pas de disparition spontanée, même si certaines calcinoses peuvent s'éliminer à travers l'épiderme. On a pu montrer que les tissus des malades sclérodermiques contiennent cinq à 20 fois plus de calcium que ceux des sujets normaux et qu'il pourrait y avoir en outre une discrète hyperparathyroïdie [89]. Localement, les mastocytes pourraient favoriser les calcifications.

Dans la dermatomyosite, les calcifications touchent la peau, les muscles et les tendons. L'atteinte est beaucoup plus importante que dans la sclérodermie, surtout chez les enfants chez qui elles peuvent entraîner une impotence fonctionnelle. On les trouve dans plus de deux tiers des cas de dermatomyosite de l'enfant et chez environ 20 % des adultes [11, 65]. Les formes très graves sont appelées « calcinoses universelles », mais il existe aussi des calcinoses identiques en l'absence de dermatomyosite. Les localisations habituelles sont les régions périarticulaires, les cuisses, les bras et le tronc. Elles se compliquent souvent de phénomènes inflammatoires douloureux, d'élimination transcutanée, de nécroses aux points de



2 A. Calcification pulpaire au cours d'une sclérodémie systémique : aspect radiologique.  
B. Calcification de la jambe avec élimination transépidermique au cours d'une sclérodémie systémique.

pression et surtout de limitation de l'amplitude des mouvements des articulations. Le traitement en est très décevant : on utilise principalement l'hydroxyde d'aluminium [103], les diphosphonates et la chirurgie en cas de complications.

Les calcifications cutanées peuvent être présentes dans d'autres maladies avec altérations tissulaires comme la porphyrie cutanée tardive [34], le lupus érythémateux [22, 70] et surtout le pseudoxanthome élastique (PXE). Dans le PXE, les calcifications des fibres élastiques sont visibles au microscope et les calcifications « macroscopiques » touchent d'abord les vaisseaux. De petites calcifications cutanées des pieds, des jambes et des bras sont décrites dans la maladie d'Ehlers-Danlos. Les calcifications surviennent rarement au cours du lupus, surtout dans les formes systémiques, mais aussi dans les formes subaiguës [58].

### CALCINOSES ASSOCIÉES À DES ANOMALIES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

#### ■ Hypercalcémies

Les causes classiques que sont l'intoxication à la vitamine D et le syndrome des « buveurs de lait » [104] ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de calcifications cutanées, alors que les localisations viscérales sont courantes (rein, poumon, cœur), ainsi que celle de l'œil et des muscles. Malgré l'hypercalcémie majeure de l'hyperparathyroïdie primitive, les calcifications cutanées sont rares, probablement en raison de l'hypophosphorémie initiale. Or on pense que c'est l'hyperphosphorémie qui est le facteur majeur de développement des calcifications, indépendamment de la calcémie. Dans les causes diverses d'hypercalcémie comme la sarcoïdose [49], les phénomènes ostéolytiques [81], certaines maladies infectieuses comme la tuberculose ou l'histoplasmose, quelques rares cas de calcinoses cutanées sont rapportés.

#### ■ Hyperphosphorémie et calcémie normale ou basse

La pseudohypoparathyroïdie et la pseudo-pseudohypoparathyroïdie s'accompagnent surtout d'ossifications, plus que de calcifications véritables. C'est dans l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale que se développent le plus de signes cutanés liés aux calcinoses. Dans cette situation en effet, le défaut de synthèse rénal de la vitamine D entraîne une hypocalcémie et une hyperphosphorémie, qui sont à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire. Ceci se traduit par une résorption osseuse, qui permet une normalisation de la calcémie mais aggrave l'hyperphosphorémie. Il faut en plus de ces anomalies métaboliques divers facteurs locaux, qui permettront la cristallisation de l'hydroxyapatite. Ce phénomène a été qualifié depuis les expériences de Selye de « calciophylaxie » [88]. Les expressions cliniques de ces anomalies sont multiples :

– les nécroses cutanées des membres associées à des calcifications artérielles ; ce tableau associe un livedo nécrotique douloureux des jambes [15] à des placards escarrotiques et des nécroses parfois mutilantes. Les tableaux s'observent chez les malades dialysés souvent mal contrôlés ; on trouve de multiples calcifications des



3 A. Calcinose tumorale du genou avec surinfection (bursite infectieuse).  
B. Calcinose tumorale du genou : aspect radiologique.

artérols de la peau. Le pronostic est mauvais et les lésions cutanées ne régressent habituellement pas spontanément, l'ensemble pouvant entraîner le décès assez fréquemment [109]. Le traitement de choix est la parathyroïdectomie précoce [30] ; dans de rares cas, une dialyse pauvre en calcium a pu améliorer les lésions [52] ; un déficit en protéine S [84] ou en protéine C [59] préexistant pourrait favoriser ces lésions ;

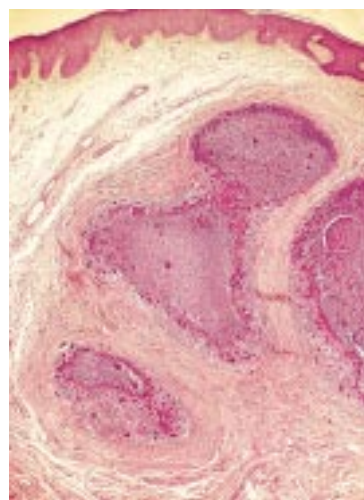
– la *panniculite calcifiante* [31], qui se traduit par la survenue de nodules douloureux, nécrotiques des zones de pannicule adipeux épais ; de larges plaques de gangrène et des surinfections peuvent compliquer ce tableau caractérisé par une calcification en « cadre » des adipocytes, sans calcification artérielle [48]. La panniculite calcifiante peut être favorisée par des injections ou par divers traumatismes ;

– la *calcinose dermique ou hypodermique*, souvent appelée « calcinose métastatique » [47], terme à bannir pour éviter les confusions. Les lésions cutanées surviennent rarement en comparaison des calcifications vasculaires, pulmonaires et rénales ou gastriques. On les trouve surtout dans les zones périarticulaires, ou aussi dans les plis inguinaux, les plis de flexion ou à la face antérieure des cuisses [84]. La normalisation de la fonction rénale ne suffit pas à guérir ces calcifications et on donne ici de l'hydroxyde d'aluminium et des régimes pauvres en phosphates.

#### ■ Calcinose tumorale de Teuschlander ou lipocalcinogranulomatoses (fig 3) [1, 33]

Cette forme très particulière de calcinose est souvent classée à tort dans les calcinoses idiopathiques. En fait, plusieurs études ont montré qu'il existe une hyperphosphorémie, malgré une calcémie et une fonction rénale normales ; ce phénomène est dû à une réabsorption tubulaire anormale des phosphates [33]. Il existe de plus une élévation fréquente de la 1-25 dihydroxyvitamine D, qui est





4 Calcinose scrotale, aspect histologique, coloration quadrachrome (× 10).

insensible à l'élévation des phosphates. La maladie touche deux hommes pour une femme et débute le plus souvent dans l'enfance. Il s'agit classiquement d'une maladie à transmission récessive, mais des études récentes suggèrent plutôt une transmission en dominance à expressivité variable avec des anomalies métaboliques sans traduction clinique chez les sujets de la même famille. La maladie se traduit par des masses pseudotumorales situées dans au moins deux localisations juxta-articulaires : autour des trochanters, des épaules, des coudes ou des genoux. Les mains sont plus rarement atteintes. On parle en Afrique de maladie des « hanches de pierre ». Ces masses peuvent atteindre jusqu'à 20 cm de diamètre ; de ce fait, elles créent des compressions musculonerveuses ou peuvent être le siège de phénomènes inflammatoires douloureux aux points de pression. On observe alors une élimination du matériel calcique à travers la peau. L'association à des dents hypoplasiques et à une obturation des cavités pulpaires est typique de cette forme de calcinose [54]. La radiographie montre d'énormes masses radio-opaques arrondies, formant des conglomerats. Histologiquement, on trouve des calcifications hypodermiques rondes à contour régulier entourées de cellules épithélioïdes [75, 94]. Le traitement est chirurgical en cas de complications, mais la récurrence est observée dans plus de 90 % des cas [33]. Seuls l'hydroxyde d'aluminium ou les diphosphonates peuvent éventuellement améliorer la maladie [77].

### CALCINOSES IDIOPATHIQUES

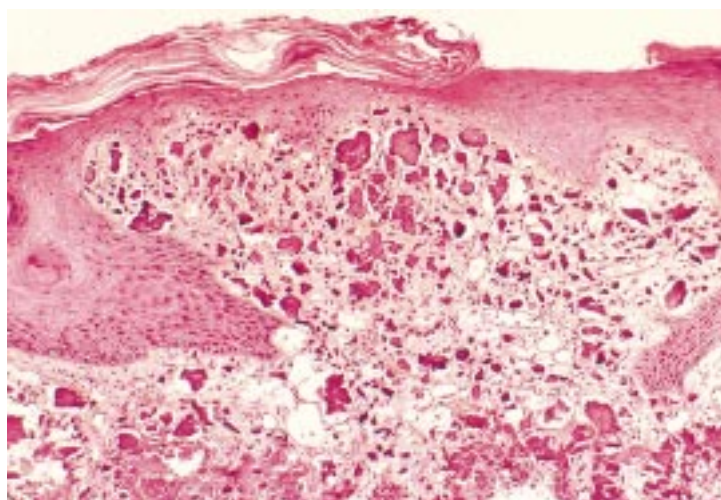
Ce groupe de lésions correspond à des calcifications de cause inconnue ou discutée. Il s'agit dans la majorité des cas de petites tumeurs papulonodulaires isolées ou multiples.

#### ■ Calcinoses génitales

La plus fréquente est la calcinose scrotale [14, 106], mais il en existe des équivalents vulvaires et même péniers. On a, depuis la description de cette entité discuté les rapports avec d'éventuels kystes épidermoïdes, certains auteurs démontrant des résidus kystiques [96], d'autres au contraire montrant des images de dizaines de calcinoses scrotales sans aucun argument en faveur de l'origine kystique. On a aussi suggéré une origine sudorale. Les lésions sont des nodules durs et jaunes, au nombre de 1 à 20, qui sont enchâssés dans la peau du scrotum. L'image histologique est très particulière : autour d'une grande masse calcique dermique se développe une large zone granulomateuse faite de macrophages et de cellules géantes (fig 4). L'excision en est facile.

De la même façon qu'au scrotum, il existe des calcifications apparemment idiopathiques des grandes lèvres [10]. Ces cas sont décrits chez des adultes, mais semblent pouvoir débuter tôt dans la vie [10]. La discussion reste la même qu'au scrotum, car les kystes épidermoïdes des grandes lèvres sont fréquents. Il existe enfin de rares formes de calcifications idiopathiques du pénis [18].

Les calcifications mammaires ne sont en général pas dermatologiques et sont découvertes lors de bilans



5 Calcinome de Winer, aspect histologique, coloration quadrachrome (× 40).

mammographiques. Des calcifications idiopathiques de l'aréole mammaire sont toutefois exceptionnellement rapportées [73].

#### ■ Calcinome de Winer

Il s'agit d'une petite lésion dure, jaune, isolée, congénitale ou apparaissant dans la petite enfance et localisée préférentiellement à la tête et au cou [56, 108], puis aux extrémités. Contrairement à la calcinose scrotale, il s'agit de multiples petits éléments calcifiés dermiques superficiels entourés de fibrose, mais presque sans réaction inflammatoire (fig 5).

#### ■ Calcinoses idiopathiques des extrémités

Diverses dénominations ont été utilisées pour décrire des lésions somme toute assez voisines : calcinosis circumscripta, calculs cutanés, nodules calcifiés sous-épidermiques [60]. On trouve en effet des calcifications multiples prédominant aux mains et aux pieds, sans sclérodermie associée. Plusieurs publications ont montré l'existence de ces calcifications dans la trisomie 21 [29].

#### ■ Calcinoses idiopathiques étendues

On parle souvent de calcinosis universalis, terme qui prête à confusion car il est utilisé pour désigner les lésions de la dermatomyosite. Il existe toutefois d'authentiques calcinoses diffuses sans sclérodermie [93], touchant la peau, les tendons, les aponévroses, qui se rapprochent de la « myosite ossifiante » des enfants, maladie gravissime quant à son pronostic fonctionnel. On trouve, comme dans toutes les grandes calcinoses, des complications non spécifiques liées aux compressions ou aux réactions inflammatoires aux points de pression.

### TRAITEMENT DES CALCINOSES

Il n'existe pas le plus souvent de traitement médical réellement efficace de toutes les grandes calcinoses. On fait appel en général aux régimes alimentaires [82], à l'hydroxyde d'aluminium [103], aux diphosphonates ou à la corticothérapie. La warfarine a parfois été essayée [107]. Pour toutes les lésions localisées ou compliquées, la chirurgie est indiquée en première intention [22]. La corticothérapie locale injectable est efficace dans certains cas [2].

L'etidronate de sodium (10 mg/kg/j) a pu améliorer certaines calcinoses des sclérodermies, mais son utilisation dans la dermatomyosite ou les calcinoses universelles est décevante. Le traitement le plus utilisé est l'hydroxyde d'aluminium (chélateur des phosphates) à la dose de 2 g/j, pendant de très longues durées. Quelques cas d'enfants atteints de dermatomyosite répondant bien à ce traitement ont été publiés, mais on sait que la résolution spontanée est possible. Ce produit est souvent prescrit à titre préventif chez les insuffisants rénaux, mais son utilisation est limitée



par le risque d'encéphalopathies. Les régimes pauvres en calcium et/ou en phosphates n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les formes étendues des calcinoses. Tous les autres traitements peuvent être considérés comme symptomatiques : colchicine 1 mg/j en cas de phénomènes inflammatoires, injections intralésionnelles ou sous-lésionnelles de corticoïdes [41, 50]. La corticothérapie générale est souvent tentée dans les calcinoses universelles de toutes causes, mais elle est souvent inefficace. Au contraire, il faut insister sur la nécessité d'utiliser la corticothérapie dans la dermatomyosite de l'enfant avant l'apparition des calcifications.

Dans l'insuffisance rénale, le traitement des manifestations de « calciphylaxie » fait appel avant tout à la parathyroïdectomie. Un succès spectaculaire a pu être obtenu avec des dialyses pauvres en calcium [52].

## Ossifications et ostéomes

Il existe deux types d'ossification [25] : l'ossification mésenchymateuse (chez l'embryon) dans laquelle les cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes et sécrètent l'ostéoïde, et l'ossification enchondrale utilisant un précurseur cartilagineux (os longs). Il existe des phénomènes d'ossification hétérotopique en dehors du squelette, qui peuvent être de type mésenchymateux ou enchondral. L'os peut naître dans divers tissus conjonctifs ou épithéliaux après certaines stimulations (anoxie tissulaire, facteurs de croissance, protéines morphogéniques de l'os ou BMP). Comme pour les calcinoses, on peut schématiquement distinguer des ostéomes primitifs et des ossifications secondaires.

### OSTÉOMES PRIMITIFS DE LA PEAU (OSTEOMA CUTIS)

L'ostéome solitaire est un nodule dur de 2 à 3 cm, opaque aux rayons X [55, 68], situé surtout sur le cuir chevelu, mais toutes les localisations sont décrites. Il s'agit souvent d'une lésion congénitale, pouvant être confondue avec le calcinome de Winer en raison des localisations communes et de leur caractère dur [102]. Il peut exister aussi une extrusion de matériel dur à travers la surface si la lésion s'ulcère. L'excision est curative et permet de visualiser à l'examen histopathologique une formation osseuse parfaitement limitée [21], souvent pourvue d'une cavité médullaire au sein de laquelle on peut trouver une moelle avec des cellules hématopoïétiques. Outre la forme classique, il existe des ostéomes en plaques du nourrisson [86]. Ces ostéomes en plaques sont aussi souvent localisés au front [100]. Certains peuvent être de très grande taille (fig 6) ; ils sont aussi localisés au cuir chevelu ou, plus rarement, sur les membres et le tronc. Les critères de diagnostic sont l'absence de lésion tissulaire préalable, un métabolisme normal et le caractère congénital de la plaque. L'histologie est identique à celle des ostéomes nodulaires. Il faut les distinguer des ostéomes en plaques secondaires dans l'insuffisance veineuse ou dans les morphées.

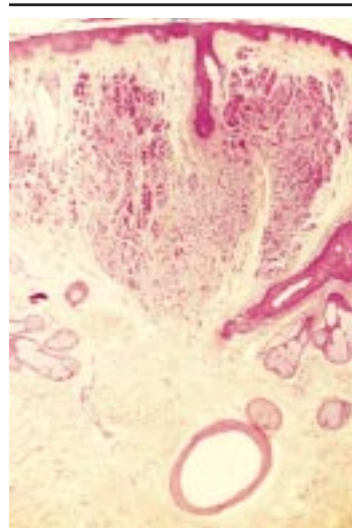
Par analogie, on décrit d'exceptionnels ostéosarcomes primitifs de la peau qui n'ont aucune connexion avec le squelette.



6 Ostéome en plaque du front.



7 Ostéomatose faciale, aspect radiologique (collection du docteur Truchetet).



8 Ostéonævus, aspect histologique, coloration quadrichromique (×10).

### OSTÉOMES CUTANÉS PRIMITIFS MULTIPLES (fig 7)

Il en existe tout d'abord une forme miliaire localisée au visage appelée parfois « maladie d'Arzt » par les auteurs allemands. Le visage est couvert de minuscules papules jaunâtre très dures, au nombre de 10 à 100 [12]. Ces lésions surviennent hors de tout contexte d'acné, principalement chez des femmes d'âge mûr. La seconde forme est disséminée à l'ensemble des téguments, regroupant diverses entités hétérogènes d'ostéomes disséminés, parfois congénitaux. On décrit même de rares formes familiales autosomiques dominantes [37]. Il s'agit d'ostéomes sans rapport avec la maladie d'Albright, laquelle doit toujours être évoquée. Ces lésions sont parfois associées à des malformations diverses qui ont en commun des anomalies de l'os squelettique ; ceci pourrait suggérer une anomalie du développement osseux embryonnaire.

### OSTÉOMES SECONDAIRES

#### ■ Ostéonævus de Nanta et autres tumeurs ossifiées

L'ostéonævus est découvert plus souvent de façon fortuite à l'examen histopathologique (1 à 2 % de la totalité des nævus) (fig 8) [64]. Ils sont exceptionnels dans l'enfance et surviennent en général après 40 ans. On décrit parfois une dureté inhabituelle du nævus. Le nævus composé ou intradermique est associé à une ou quelques formations osseuses rondes bien limitées, séparées les unes des autres, sous les thèques næviques. Ces ostéomes miniatures suivent parfois le trajet d'un follicule, ce qui suggère qu'ils sont secondaires à des phénomènes de folliculite. La présence de petits foyers d'ossification est rapportée dans le nævus bleu, le nævus de Spitz et le mélanome.

Diverses autres tumeurs peuvent s'accompagner d'ossification : les carcinomes basocellulaires tout d'abord [85], les trichoépithéliomes, le fibrome et le fibroxanthome atypique, les hémangiomes, etc. Les tumeurs les plus fréquemment ossifiées sont le pilomatricome (10 à

20 % des cas) et le syringome chondroïde<sup>[91]</sup>, dont le stroma cartilagineux peut facilement s'ossifier. De la même façon, les kystes épidermoïdes et trichilemmaux peuvent s'ossifier. L'ossification des carcinomes basocellulaires est parfois si massive que seules certaines zones à la périphérie permettent l'identification de la tumeur<sup>[92]</sup>. Dans certains cas, l'ossification du carcinome peut être la conséquence d'interventions incomplètes (curetage, électrocoagulation) ou d'injections intralésionnelles d'interféron<sup>[16]</sup>.

### ■ Lésions inflammatoires

Les ostéomes postacnéiques doivent être distingués de l'ostéomatose miliare idiopathique de la face. Ils font suite à des folliculites chroniques du visage et du dos, et sont décrits surtout chez les femmes. Certains peuvent même être de coloration bleue en cas de traitement à la minocycline<sup>[63]</sup>. Cliniquement, on voit quelques papules dures, parfois légèrement pigmentées<sup>[6]</sup>. On trouve beaucoup plus fréquemment une ossification cutanée dans l'insuffisance veineuse, mais qui n'a pas de traduction clinique ; elle est au contraire très bien visible aux clichés radiologiques. Les cicatrices peuvent s'ossifier, et ce phénomène semble encore plus fréquent que celui de la simple calcification. Histologiquement, on trouve des formations osseuses irrégulières et spiculées au sein de la cicatrice. Il peut s'agir de cicatrices chirurgicales ou de points d'injection veineuses<sup>[20]</sup>. Enfin, on trouve des ossifications de plaques de morphées<sup>[3]</sup>, de lupus érythémateux chronique ou dans d'autres maladies systémiques<sup>[67]</sup>.

### OSTÉOMES DU SYNDROME D'ALBRIGHT

Les signes cutanés de cette maladie sont représentés par les ostéomes multiples apparaissant dès la plus jeune enfance ou présents à la naissance<sup>[78]</sup>. Ils sont souvent mieux palpés que visibles et leur dureté est caractéristique<sup>[35]</sup>. On les trouve aux zones exposées aux traumatismes, au cuir chevelu et aux extrémités. Certains s'ulcèrent et des fragments osseux s'éliminent à travers la peau. Ils sont présents dans près de la moitié des cas de syndrome d'Albright<sup>[53]</sup>. Les autres anomalies caractéristiques sont la petite taille et le faciès arrondi, le cou court, une bradymétacarpie touchant le quatrième métacarpien, une bradymétatarsie et d'autres anomalies squelettiques. Il existe fréquemment un retard mental, un hypogonadisme, une hypothyroïdie et une cataracte. La transmission semble autosomique dominante, mais une hétérogénéité génétique est très probable. La physiopathologie de la maladie permet de distinguer deux situations<sup>[17, 43, 101]</sup> :

- la pseudohypoparathyroïdie, avec hypocalcémie et hyperphosphorémie, associées à un taux élevé de parathormone en raison d'une résistance périphérique à cette hormone ;
- la pseudo-pseudohypoparathyroïdie, où le bilan hormonal et phosphocalcique est normal ; dans cette deuxième situation, il existe un déficit en protéine G, qui est nécessaire à l'activation de l'adénylcyase par la parathormone.

### DIVERS<sup>[25]</sup>

Des fragments osseux peuvent s'éliminer à travers les téguments dans les ostéomyélites chroniques. On trouve à l'examen histologique des séquestres osseux, entourés d'un infiltrat dense et parfois colonisés par de nombreuses bactéries.

La peau peut aussi être le siège de métastases de sarcomes ostéogéniques, qui reproduisent un tissu plus ou moins différencié, rappelant la structure osseuse classique.

Enfin, l'os peut arriver directement dans le derme dans les exostoses, qui sont parfois biopsiées avant d'en avoir fait le diagnostic clinique ou radiologique, quand la zone d'attache à la phalange est très mince.

### TRAITEMENT

Il n'y a aucun traitement spécifique de ces lésions assez hétérogènes. La chirurgie est évidemment indiquée en première intention pour toutes les lésions gênantes. Le tissu osseux étant aussi fait

d'hydroxyapatite, l'hydroxyde d'aluminium et les diphosphonates ont été utilisés dans les ostéomatoses disséminées, mais ne sont pas efficaces<sup>[105]</sup>. Quand il existe une hypocalcémie dans le syndrome d'Albright, elle doit être corrigée en raison du risque de cataracte (calcium et vitamine D). Dans l'ostéomatose faciale, on peut donner de la trétoïne à 0,05 %<sup>[63, 95]</sup> ou extraire les ostéomes par de petites incisions au scalpel, ou par dermabrasion. Le laser YAG : erbium peut donner aussi de bons résultats<sup>[71]</sup>, alors que d'autres auteurs préconisent le curetage associé au laser CO<sub>2</sub><sup>[5]</sup>.

## Tumeurs et lésions cartilagineuses

Il existe trois types de cartilage :

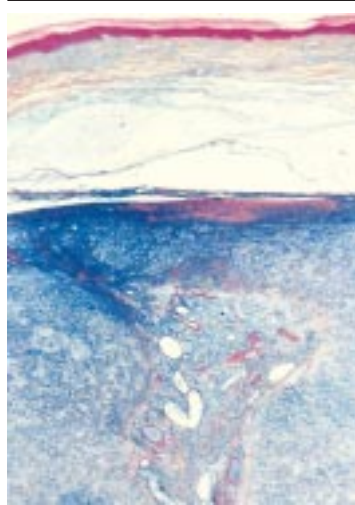
- le cartilage hyalin dans les articulations, la cloison nasale et le larynx ;
- le cartilage élastique plus flexible du pavillon de l'oreille, de l'épiglotte et de la trompe d'Eustache ;
- le fibrocartilage très dur des disques intervertébraux, des capsules articulaires, des tendons et des ligaments<sup>[26]</sup>.

### TUMEURS CUTANÉES CARTILAGINEUSES BÉNIGNES OU CHONDROMES

Elles sont rares. La plupart des chondromes cutanés sont localisés aux mains (95 %), surtout aux doigts, mais aussi aux orteils<sup>[19, 42]</sup>. Beaucoup plus exceptionnels sont les chondromes de la muqueuse buccale, de la langue ou du nasopharynx. Certains sont découverts dans les muscles ou les tendons. Les chondromes cutanés sont des tumeurs dures, indolores, de taille inférieure à 3 cm, touchant les adultes entre 30 et 60 ans. Ils sont moins radio-opaques que les ostéomes, sauf quand ils sont calcifiés. Le signe radiologique typique est une masse des parties molles parsemée de microcalcifications. Histologiquement, la tumeur est bien circonscrite, faite de cartilage hyalin immature. On y trouve des chondrocytes à cytoplasme éosinophile et petit noyau central typiquement entouré d'une zone optiquement vide. La matrice extracellulaire est riche en mucines bien colorées par la quadrichromie<sup>[24]</sup> ou le bleu Alcian (fig 9). Des calcifications sont possibles, de même qu'une réaction inflammatoire granulomateuse. Une récurrence après excision est notée dans environ 15 % des cas<sup>[27]</sup>.

### CHONDROSARCOMES DES PARTIES MOLLES (fig 10)<sup>[98]</sup>

On est ici à la limite de la dermatologie, mais il existe de véritables chondrosarcomes sans lien avec les os sous-jacents et qui envahissent donc la peau en surface<sup>[28]</sup>. Ils représentent moins de 2 % des sarcomes des parties molles et sont donc très rares. Il en existe deux types : le chondrosarcome myxoïde<sup>[32]</sup> et le



9 Chondrome cutané, aspect histologique, coloration quadrichromique (× 10).



**10** Chondrosarcome des parties molles du coude, aspect radiologique (collection du professeur Sibilia).

chondrosarcome mésenchymateux. La forme myxoïde (cellules rondes et allongées au sein d'une abondante matrice extracellulaire myxoïde) survient chez des adultes d'âge moyen (40 à 70 ans), principalement aux fesses, aux épaules et aux extrémités. Leur croissance est lente et se fait dans la partie profonde de l'hypoderme et dans le muscle sous-jacent. L'imagerie met en évidence une tumeur des parties molles parsemée de petites calcifications. L'évolution est plutôt favorable par rapport aux chondrosarcomes osseux, les métastases survenant dans environ 15 % des cas. La forme mésenchymateuse touche de jeunes adultes, surtout au cou et au visage. Les métastases sont beaucoup plus fréquentes.

#### TUMEURS CARTILAGINEUSES NAISSANT DE L'OS

##### ■ Enchondromes

Ce sont des tumeurs intraosseuses bénignes, qui déforment l'os et sont donc visibles sous la peau. Dans la forme solitaire, on observe une déformation des phalanges des doigts, qui peut entraîner une paronychie chronique. Il en existe aussi aux pieds. Cette tumeur, observée chez les adultes autour de la quarantaine, est en général indolore. L'apparition de douleurs doit faire suspecter une transformation maligne. Radiologiquement, on voit une tumeur intraosseuse, avec érosions et calcifications, qui peut entraîner des fractures pathologiques. Il faut un examen histologique pour une identification formelle : le cartilage hyalin y est facilement identifiable, entouré d'os lamellaire qui est en contact avec l'hypoderme.

Les enchondromes multiples sont présents dans deux syndromes : la maladie d'Ollier et le syndrome de Maffucci<sup>[99]</sup>. La maladie d'Ollier est caractérisée par des enchondromes multiples des os longs qui sont responsables de fréquentes fractures pathologiques<sup>[90]</sup>. Les localisations aux mains et pieds sont rares, et les os longs sont le siège de masses volumineuses, palpables sous la peau. La transformation maligne est fréquente. Dans le syndrome de Maffucci, les enchondromes sont associés à des angiomes multiples bien connus des dermatologues<sup>[7, 97]</sup>. Les mains sont déformées par de multiples hémangiomes caverneux présents dès la naissance ou se développant dans la première partie de la vie. La partie distale des doigts est totalement déformée par ces angiomes, parfois de façon monstrueuse. Les lésions vasculaires sont associées à des enchondromes multiples dont la transformation maligne est fréquente<sup>[66]</sup>. Outre ces deux types de lésions, on observe une dyschondroplasie entraînant des défauts d'ossification à divers endroits du squelette, ce qui se traduit par des déformations invalidantes et des troubles de la croissance. La radiographie des mains montre des cavités intraosseuses et de multiples phlébolites



**11** A. Exostose sous-unguéal d'un orteil. B. Exostose sous-unguéal, aspect radiologique typique.



au sein des hémangiomes, ainsi que des déformations des os longs. L'aspect histologique des lésions vasculaires est celui d'hémangiomes caverneux classiques dermiques ou hypodermiques, dont les structures vasculaires s'accompagnent parfois d'une petite prolifération de cellules endothéliales en périphérie. La transformation maligne en angiosarcome est possible. Le syndrome de Maffucci s'associe de façon significative à des lymphomes, des gliomes et des tératomes ovariens.

##### ■ Chondrome périosté

C'est une tumeur faite de cartilage hyalin développé à la surface de l'os. Il se localise aux os longs et parfois aux phalanges<sup>[13]</sup>, entraînant une déformation des parties molles. Cette tumeur cartilagineuse s'étend dans la peau mais aussi dans l'os dont elle peut rompre la corticale. L'image histologique de la lésion cutanée est similaire à celle du chondrome. Le diagnostic différentiel avec un chondrosarcome est parfois difficile<sup>[69]</sup>.

##### ■ Ostéochondrome

Cette tumeur bénigne qui se développe par un processus d'ossification enchondrale naît du cartilage de conjugaison des os longs. Quand elle se développe à la partie supérieure de la phalange, on parle d'exostose sous-unguéal (fig 11).

Ces tumeurs voisines sont nettement séparées par certains auteurs. Plus de 80 % des exostoses sous-unguéales sont localisées au gros orteil<sup>[9]</sup>. Histologiquement, cette lésion est faite de cartilage fibreux très cellulaire en surface et d'os lamellaire à la partie plus profonde. Le traitement de cette lésion douloureuse est chirurgical, mais les récurrences sont notées dans 10 % des cas.

#### MALFORMATIONS

On peut trouver du cartilage dans la peau dans les anomalies de développement des arcs branchiaux. L'exemple le plus classique est le tragus accessoire, présent à l'avant du pavillon auriculaire. Son aspect histologique est très facilement reconnaissable, avec de nombreux follicules rudimentaires en surface et un fragment de cartilage à la partie profonde. Il en existe un équivalent beaucoup plus inhabituel, localisé au cou, dans le tiers inférieur du trajet du sterno-cléido-mastoïdien ou en regard du haut du sternum. On l'appelle « restes cartilagineux congénitaux du cou »<sup>[46]</sup>, mais certains auteurs l'assimilent au tragus accessoire. Il n'y a pas de fistule associée ni de connexion aux structures profondes, ce qui permet un traitement chirurgical simple.



SYRINGOME CHONDROÏDE

Il existe une tumeur cutanée dont le stroma est cartilagineux : il s’agit du syringome chondroïde, aussi appelé tumeur mixte cutanée par les pathologistes, car il s’agit d’un équivalent des tumeurs de la parotide. Cette tumeur bénigne se développe chez les adultes après 40 ans, à la tête ou au cou dans 90 % des cas, sous forme d’un papulonodule ferme [62]. Des formes malignes sont possibles [40]. Le stroma est riche en mucines, parfois hyalin ou constitué de véritables chondrocytes bien différenciés. Au sein de ces zones cartilagineuses, on observe des cellules épithéliales formant des cavités, des amas

arrondis ou des travées. Le contingent épithélial est soit ecchrine soit apocrine. Le traitement en est chirurgical.

DIVERS

Le cartilage de l’oreille est celui qui est le plus visible à l’examen dermatologique. Il peut être affecté de divers troubles caractéristiques [26] : le nodule douloureux de l’oreille, l’othématome, et le pseudokyste cartilagineux de l’oreille. Ces cartilages peuvent se calcifier, voire s’ossifier. Les cartilages du nez et des oreilles subissent des poussées inflammatoires au cours de la polychondrite chronique atrophiante.

Références

[1] Abraham Z, Rozner I, Rozenbaum M. Tumoral calcinosis: report of a case and brief review of the literature. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 545-550

[2] Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1997 ; 14 : 103-109

[3] Ahn SK, Won JH, Choi EH, Kim SC, Lee SH. Perforating plate-like osteoma cutis in a man with solitary morphea profunda. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 949-952

[4] Akeson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1989 ; 28 : 281-286

[5] Baginski DJ, Arpey CJ. Management of multiple miliary osteoma cutis. *Dermatol Surg* 1999 ; 25 : 233-235

[6] Basler RS, Taylor WB, Peacor DR. Postacne osteoma cutis. X-ray diffraction analysis. *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 113-114

[7] Bean WB. Dyschondroplasia and hemangioma (Maffucci's syndrome). *Arch Intern Med* 1955 ; 95 : 767-778

[8] Benkalfate L, Zein K, Le Gall F, Chevrant Breton J, Rivalan J, Le Pogamp P. Intertrigo calcifié : une forme rare de calcinose. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 789-792

[9] Bennett RG, Gammer S. Painful callus of the thumb due to phalangeal exostosis. *Arch Dermatol* 1973 ; 108 : 626-827

[10] Bernardo BD, Huettner PC, Merritt DF, Ratts VS. Idiopathic calcinosis cutis presenting as labial lesions in children: report of two cases with literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999 ; 12 : 157-160

[11] Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *Am J Rheumatol* 1984 ; 142 : 397-400

[12] Boneschi V, Alessi E, Brambilla L. Multiple miliary osteomas on the face. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 268-271

[13] Boriani S, Bacchini P, Bertoni F, Campanacci M. Periosteal chondroma. *J Bone Joint Surg Am* 1983 ; 65 : 205-212

[14] Bourlond A, Clerens A. Calcinose idiopathique du scrotum : note sur l'ultrastructure. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 11-14

[15] Bourlond A, Eggers S, Willcox D, Loute G, Ghysen J. Calciphylaxie ? Nécroses cutanées étendues associées à une calcinose artériolaire et sous-cutanée. *Dermatologica* 1989 ; 179 : 165-170

[16] Boyd AS, King LE Jr. Basal cell carcinoma with ossification. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 906-910

[17] Canillot S, Couvet B, Besançon C, Perrot H. Ostéomes cutanés et ostéodystrophie héréditaire d'Albright. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 408-413

[18] Cecchi R, Giomi A. Idiopathic calcinosis of the penis. *Dermatology* 1999 ; 198 : 174-175

[19] Chung EB, Enzinger F. Chondroma of soft parts. *Cancer* 1978 ; 41 : 1414-1424

[20] Coskey RJ, Mehregan AH. Calcinosis cutis in a burn scar. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 4 : 66-68

[21] Cottoni F, Dell'Orbo C, Quacci D, Tedde G. Primary osteoma cutis. Clinical, morphological and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 77-81

[22] Cousins MA, Jones DB, Whyte MP, Monafo WW. Surgical management of calcinosis cutis universalis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 570-572

[23] Cribier B, Grosshans E. Calcinosis cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 151-168.

[24] Cribier B, Grosshans E. La coloration quadrichromique en histopathologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 758-763

[25] Cribier B, Lipsker D, Grosshans E. Ossifications et ostéomes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 918-930

[26] Cribier B, Sibilia J, Lipsker D, Grosshans E. Tumeurs et autres lésions cutanées cartilagineuses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 40-52

[27] Dahlin DC, Salvador AH. Cartilaginous tumor of the soft tissues of the hands and feet. *Mayo Clin Proc* 1974 ; 49 : 721-726

[28] Damron TA, Rock MG, Unni KK. Subcutaneous involvement after a metacarpal chondrosarcoma. *Clin Orthop* 1995 ; 316 : 189-194

[29] Delaporte E, Gosselin P, Catteau B, Nuyts JP, Piette F, Bergoend H. Calcinose miliaire idiopathique perforante des extrémités chez une malade trisomique 21. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 159-161

[30] Dereure O, Leray H, Barneon G, Canaud B, Mion C, Guillhou JJ. Extensive necrotic livedo reticularis in a patient with renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder. *Dermatology* 1996 ; 192 : 167-170

[31] Elamin EM, McDonald AB. Calcifying panniculitis with renal failure: a new management approach. *Dermatology* 1996 ; 192 : 156-159

[32] Enziger FM, Shiraki M. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. An analysis of 34 cases. *Hum Pathol* 1972 ; 3 : 421-435

[33] Frere D, Kinnaert P, Van Geel P, Van Geertruyden J. Calcinose tumorale et calcifications métastatiques. *Rev Rhum Mal Ostéartic* 1983 ; 50 : 545-551

[34] Giannada B, Giannada E, Leonetti F, Topi GC. Calcifications au cours d'une porphyrie cutanée tardive sclérodermiforme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 75-78

[35] Goeteyn V, De Potter CR, Naeyaert JM. Osteoma cutis in pseudohypoparathyroidism. *Dermatology* 1999 ; 198 : 209-211

[36] Goldminz D, Barnhill R, Macguire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 922-925

[37] Goldminz D, Greenberg RD. Multiple miliary osteoma cutis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 878-881

[38] Grosshans E, Cribier B. Tumeurs épithéliales bénignes de la peau : tumeurs annexielles. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-730-A-10, 1994 : 1-7

[39] Grosshans E, Cribier B. Les kystes et pseudo-kystes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 594-599

[40] Harrist TJ, Aretz TH, Mihm MC, Evans GW, Rodriguez FL. Cutaneous malignant mixed tumor. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 719-724

[41] Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma: successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 366-367

[42] Holmes HS, Bovenmeyer DA. Cutaneous cartilaginous tumor. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 839-840

[43] Izraeli S, Metzker A, Horev G, Karmi D, Merlob P, Farfel Z. Albright hereditary osteodystrophy with hypothyroidism, normocalcemia and normal Gs protein activity: a family presenting with osteoma cutis. *Am J Med Genet* 1992 ; 43 : 764-767

[44] Kanda A, Uchimiya H, Ohtake N, Setoyama M, Kanzaki T. Two cases of gigantic dystrophic calcinosis cutis caused by subcutaneous and/or intramuscular injections. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 371-374

[45] Karlsmark T, Danielsen L, Thomsen HK, Aalund O, Nielsen O, Nielsen KG et al. Tracing the use of torture: electrically induced calcification of collagen in pig skin. *Nature* 1983 ; 301 : 75-78

[46] Kim SJ, Chung J, Ahn SK, Choi EH, Lee SH. Congenital cartilaginous rests of the neck. *Cutis* 1996 ; 58 : 293-294

[47] Koltun B, Pedersen J. Calcinosis cutis and renal failure. *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 256-257

[48] Laurent R, Thiery F, Saint-Hillier Y, Blanc D, Agache P. Panniculite calcifiante associée à une insuffisance rénale : un syndrome de calciphylaxie tissulaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1073-1081

[49] Lazaro TE, Hernadez-Cano N, Rubio FA, Robayna G, Contreras F, Pizzaro A et al. Cutaneous calcinosis with trans-epithelial elimination in a patients with sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 37-51

[50] Lee SS, Felsenstein J, Tanzer FR. Calcinosis cutis circumscripta. Treatment with intralesional corticosteroid. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1080-1081

[51] Lestringent GG, Masouyé I, El-Hayek M, Girardet C, Revesz T, Frossard PM. Diffuse calcinosis cutis in a patient with congenital leukemia and leukemia cutis. *Dermatology* 2000 ; 200 : 147-150

[52] Lipsker D, Chosidow O, Martinez F, Chalier E, Frances C. Low-calcium dialysis in calciphylaxis. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 798-799

[53] Lorette G, Valat JP, Gatti P, Fetisoff F, Arbeille B, Boistard C et al. Ostéodystrophie héréditaire d'Albright avec ostéomes profus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1984 ; 111 : 1073-1079

[54] Lyles KW, Burkes EJ, Ellis G, Lucas KJ, Dolan EA, Drezner MK. Genetic transmission of tumoral calcinosis: autosomal dominant with variable clinical expressivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 1093-1096

[55] Mahoney PD, McGill JE, Bleicher JJ. Osteoma cutis: computed tomography appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1985 ; 9 : 61-63

[56] Mallory SB, Tryka F. Solitary congenital nodule of the ear. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 769-774

[57] Mancuso G, Tosti A, Berdindini RM, Mongiorgi R, Morandi A. Cutaneous necrosis and calcinosis following electroencephalography. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 324-326

[58] Marzano AV, Kolesnikova LV, Gasparini G, Alessi E. Dystrophic calcinosis cutis in subacute lupus erythematosus. *Dermatology* 1999 ; 198 : 90-92

[59] Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990 ; 88 : 252-257

[60] Mendoza E, Lavery LA, Adam RC. Calcinosis cutis circumscripta. A literature review and case report. *J Am Pediatr Med Assoc* 1990 ; 80 : 97-99

[61] Mills CM, Knight AG. Cutaneous calcinosis – an unusual complication of intravenous phosphate administration. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 370-372

[62] Mills SE. Mixed tumor of the skin: a model of divergent differentiation. *J Cutan Pathol* 1984 ; 11 : 382-386

[63] Moritz DL, Elewski B. Pigmented postacne osteoma cutis in a patient treated with minocycline: report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 851-853

- [64] Moulin G, Souquet D, Balme B. Nævus pigmentaires et ossifications cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 199-204
- [65] Muller DA, Winkelmann RK, Brunstig LA. Calcinosis in dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1959 ; 79 : 669-673
- [66] Mullins JF, Livingood CS. Maffucci's syndrome (dyschondroplasia with hemangiomas): a case with early osseous changes. *Arch Dermatol* 1951 ; 63 : 478-482
- [67] Nagakawa S, Tagamai H. Metaplastic bone formation in the subcutaneous nodule of a patients with mixed connective tissue disease. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 64-65
- [68] Nakamura S, Imai T, Nakayama K, Onda S. Primary osteoma cutis. *J Dermatol* 1987 ; 14 : 85-88
- [69] Nomuja T, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Periosteal chondroma and periosteal chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 6 : 666-677
- [70] Nomura M, Okada N, Okada M, Yoshikawa K. Large subcutaneous calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1057-1059
- [71] Ochsendorf FR, Kaufmann R. Erbium: YAG laser ablation of osteoma cutis: modifications of the approach. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1416
- [72] Oga A, Kadowaki T, Hamanaka S, Sasaki K. Dystrophic calcinosis cutis in the skin below the mandible of a violinist. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 940-941
- [73] Oh CK, Kwon KS, Cho SH, Jang HS. Idiopathic calcinosis of the areola of the nipple. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 121-122
- [74] Otkjaer-Nielsen A, Brun B, Seher L. Calcinosis in generalized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 301-307
- [75] Pakasa NM, Kalengayi RM. Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earlier changes. *Histopathology* 1997 ; 31 : 18-24
- [76] Pathy AL, Rae V, Falanga V. Subcutaneous calcification in venous ulcers: report of a case. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 ; 16 : 450-452
- [77] Prasad VL, Krishna SR, Anthakrisnan N, Veliath AJ. Tumoral calcinosis. *World J Surg* 1989 ; 13 : 803-808
- [78] Prendiville JS, Lucky AW, Mallory SB, Mughal Z, Mimouni F, Langman CB. Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Dermatol* 1992 ; 9 : 11-18
- [79] Puig L, Rocamora V, Romani J, Saavedra M, Alomar A. Calcinosis cutis following calcium chloride electrode paste application for auditory-brainstem evoked potentials recording. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 27-30
- [80] Puskas M, Schneider I, Dull G, Zombai E. Calcinose post-zostérienne. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 436-438
- [81] Raimer SS, Archer ME, Jorizzo JL. Metastatic calcinosis cutis. *Cutis* 1983 ; 32 : 463-465
- [82] Renie WA, Pyeritz RE, Combs J, Fine SL. Pseudoxanthoma elasticum: high calcium intake in early life correlates with severity. *Am J Med Genet* 1984 ; 19 : 235-244
- [83] Rodriguez-Cano L, Garcia-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castells A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 114-117
- [84] Rostaing L, Elfeki S, Delisle MB, Durand-Malgouyres C, Ton-That H, Bonafe JL et al. Calciphylaxis in chronic hemodialysis patients with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 524-527
- [85] Roth SI, Stowell RE, Helwig EB. Cutaneous ossification. Report of 120 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1963 ; 76 : 44-46
- [86] Sanmartin O, Alegre V, Matinez-Aparicio A, Botella-Extrada R, Aliaga A. Congenital platelike osteoma cutis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10 : 182-186
- [87] Sell E, Hnsen RC, Struck-Pierce S. Calcified nodules on the heel: a complication of neonatal intensive care. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 473-475
- [88] Selye H, Marie A, Jean P. Systemic and topical factors involved in the production of experimental cutaneous calcinosis. *J Invest Dermatol* 1961 ; 37 : 7-12
- [89] Serup J, Hagdrup H. Vitamine D metabolites in generalized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 1985 ; 65 : 343-345
- [90] Shapiro F. Ollier's disease. An assessment of angular deformation, shortening, and pathological fracture in twenty-one patients. *J Bone Joint Surg Am* 1982 ; 64 : 95-103
- [91] Shimizu S, Han-Yaku H, Fukushima S, Shimizu H. Immunohistochemical study of mixed tumor of the skin with marked ossification. *Dermatology* 1996 ; 193 : 255-257
- [92] Shoji T, Burlage AM, Bhawan J. Basal cell carcinoma with massive ossification. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 34-36
- [93] Simons M, Gerbaux B, Dachy A, Vainsel M. La calcinose idiopathique. *Sem Hôp Paris* 1986 ; 62 : 1349-1351
- [94] Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 788-802
- [95] Smith CG, Glaser DA. Treatment of multiple miliary osteoma cutis with tretinoin gel. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 500
- [96] Song DH, Lee KH, Kang WH. Idiopathic calcinosis of the scrotum: histopathologic observations of fifty-one nodules. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1095-1101
- [97] Spranger J, Kemperdieck H, Bakowski H, Opitz JM. Two peculiar types of enchondromatosis. *Pediatr Radiol* 1978 ; 7 : 215-219
- [98] Stout AP, Verner EW. Chondrosarcoma of the extraskelatal tissue. *Cancer* 1953 ; 6 : 581-590
- [99] Suringa DW, Ackerman AB. Cutaneous lymphangiomas with dyschondroplasia (Maffucci's syndrome). *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 472-474
- [100] Tresserra L, Tresserra F, Grases PJ, Badosa J, Tresserra M. Congenital plate-like osteoma cutis of the forehead an atypical present form. *J Craniomaxillofac Surg* 1998 ; 26 : 102-106
- [101] Trueb RM, Panizzon RG, Burg G. Cutaneous ossification in Albright's hereditary osteodystrophy. *Dermatology* 1993 ; 186 : 205-209
- [102] Voncina D. Osteoma cutis. *Dermatologica* 1974 ; 148 : 257-261
- [103] Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminium hydroxyde therapy. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1721-1722
- [104] Wermer P, Kushner M, Riley EA. Reversible metastatic calcification associated with excessive milk and alkali intake. *Am J Med* 1953 ; 14 : 108-115
- [105] Worret WL. Kongenitales osteoma cutis. Versuch einer Diphosphonat-Therapie. *Z Hautkr* 1985 ; 61 : 947-950
- [106] Wright S, Leigh IM. Idiopathic scrotal calcinosis is idiopathic. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 727-730
- [107] Yoshida S, Torikai K. The effects of warfarin on calcinosis in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1233-1235
- [108] Younger B, Swan JW. Solitary congenital calcified of the ear. *Am J Dermatopathol* 1982 ; 4 : 377-380
- [109] Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Lennert T, Stavropoulos PG, Schwarz A, Runkel N et al. Fulminant metastatic calcinosis with cutaneous necrosis in a child with end-stage renal disease and tertiary hyperparathyroidism. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 617-622

# Mucinoses cutanées

F Rongioletti  
A Rebora

**Résumé.** – Les mucinoses cutanées sont un groupe hétérogène de maladies au cours desquelles la mucine s'accumule dans le derme et dans les follicules pileux. L'étiopathogénie des mucinoses cutanées étant inconnue, on les a divisé en deux groupes: un premier groupe de mucinoses cutanées spécifiques (primaires) au cours desquelles le dépôt de mucine est un signe histopathologique distinctif, se manifestant par des lésions spécifiques, et un second groupe de maladies cutanées où le dépôt de mucine est un signe histologique accessoire (mucinoses secondaires). Les mucinoses cutanées spécifiques (primaires) sont ultérieurement divisées en formes non néoplasiques (inflammatoires/dégénératives), dermiques ou folliculaires, et en formes néoplasiques/hamartomateuses.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** mucinoses cutanées, mucine.

## Introduction

La mucine est une substance amorphe d'aspect gélatineux qui est une composante normale des organes humains. Deux types de mucine sont connus, l'un épithélial et l'autre dermique, qui ont une structure différente et qui se colorent différemment.

La *mucine dermique* est trouvée dans la substance fondamentale du derme et est produite normalement en petites quantités par les fibroblastes. La mise en évidence de la mucine dermique nécessite des colorations spéciales des coupes histologiques. Le bleu Alcian à pH 2,5 la colore en bleu et le fer colloïdal en bleu-vert. De plus, elle est sensible à la hyaluronidase. Cette mucine dermique est composée d'acide hyaluronique et de dermatane sulfate, liés à des petites quantités de chondroïtine-6-sulfate et de chondroïtine-4-sulfate. Elle est très hydrophile et capable d'absorber 1 000 fois son poids en eau. Elle joue par conséquent un rôle important dans l'équilibre sel/eau, remplissant les espaces intercellulaires et aidant la migration des éléments chimiques et des cellules dermiques.

La *mucine épithéliale*, au contraire, est présente dans le tube gastrodigestif et les poumons. Dans la peau, elle se retrouve dans les cellules sombres des glandes eccrines et dans les cellules apocrines. Elle est constituée par des glycosaminoglycanes neutres et acides, est colorée par le bleu Alcian à pH 2,5, comme la mucine dermique, mais est PAS (acide périodique Schiff)-positive, résistante à la hyaluronidase et n'est pas métachromatique avec le bleu de toluidine.

Les mucinoses cutanées sont un groupe hétérogène de maladies au cours desquelles la mucine dermique s'accumule dans le derme et dans les follicules pileux. Les mucopolysaccharidoses, affections où la mucine déposée est constituée par la chondroïtine sulphate, ne sont pas traitées dans ce chapitre.

## Classification

Dans l'attente que l'étiopathogénie des mucinoses cutanées soit éclaircie, celles-ci peuvent être divisées en deux groupes provisoires : les mucinoses cutanées spécifiques (primaires) (*tableau I*) se manifestant par des lésions cliniques spécifiques ou le dépôt de mucine est le signe histologique distinctif, et les maladies cutanées où le dépôt de mucine est simplement un signe histologique accessoire (mucinoses secondaires) (*tableau II*) [38, 40]. Selon la localisation microscopique de la mucine, le premier groupe, celui des mucinoses spécifiques, peut être divisé en mucinoses dermiques et folliculaires (*tableau I*). En revanche, le second groupe est divisé en mucinoses épidermiques, dermiques et folliculaires (*tableau II*).

Ce chapitre envisage les aspects cliniques, histopathologiques et le traitement des seules mucinoses cutanées spécifiques (primaires) (*tableau I*) dont la classification est également remise à jour.

Les mucinoses cutanées spécifiques se groupent en mucinoses inflammatoires/dégénératives et en mucinoses néoplasiques/hamartomateuses. Le premier groupe comprend les mucinoses dermiques et les mucinoses folliculaires.

## Mucinoses spécifiques (primaires) inflammatoires/dégénératives

### MUCINOSES DERMIQUES

#### ■ Lichen myxœdémateux ou mucinose papuleuse

C'est une maladie chronique qui se caractérise par une éruption papuleuse due au dépôt dermique de mucine et à un variable degré de prolifération fibroblastique sans anomalies thyroïdiennes associées. Il y a deux types principaux de lichen myxœdémateux (LiM) selon leur extension et la présence ou pas d'une atteinte systémique : la forme généralisée et sclérodermoïde appelée aussi

Franco Rongioletti : Premier dirigeant et professeur à contrat de la clinique dermatologique.  
Alfredo Rebora : Directeur et chef de service de la clinique dermatologique.  
Université de Gênes, Istituto di dermatologia dell'università, viale Benedetto XV, 7, 16132 Genova, Italia.



Tableau I. – Mucinoses cutanées spécifiques (primaires).

Mucinoses spécifiques (primaires) inflammatoires/dégénératives	Mucinoses dermiques Lichen myxoédémateux (mucino­se papu­leuse) - scléromyxoédème - lichen myxoédémateux localisé Mucino­se érythémateuse réticulée (REM) Scléroédème (Buschke) Mucinoses dysthyroïdiennes - myxoédème localisé (prétibial) - myxoédème généralisé - mucino­se papuleuse associée à une maladie thyroïdienne Mucino­se papuleuse et nodulaire asso­ciée au lupus érythémateux Mucino­se cutanée juvénile spontanément régressive Mucinoses cutanées toxiques - mucino­se papuleuse du syndrome des huiles toxiques - mucino­se papuleuse du syndrome myalgie-éosinophilie Mucino­se papuleuse acrale persistante Mucino­se cutanée de l’enfant Mucino­se cutanée focale Neuropathie cutanée mucineuse Kyste mucoïde (digital) Diverses Mucinoses folliculaires Mucino­se folliculaire de Pinkus Mucino­se folliculaire urticaria-like
Mucinoses spécifiques néoplasiques/hamartomateuses	Nævus mucineux (Angio)myxome

Tableau II. – Maladies ou lésions associées à des dépôts histologiques de mucine.

Mucinoses épidermiques	Mycosis fongoïde Dermite spongiotique Carcinome basocellulaire Verrue Kératoacanthome Carcinome spinocellulaire
Mucinoses dermiques	Lupus érythémateux Dermatomyosite Sclérodermie Maladie de Degos Granulome annulaire Pachydermopériostose Dermites par rayons UV et PUVA Cicatrice hypertrophique Élastose actinique Histiocytose, mucineuse héréditaire progressive Tumeurs épithéliales (carcinome basocel­lulaire, tumeurs sudorales) Tumeurs mésoenchymateuses (fibrome, histiocytome fibreux malin myxoïde, myxosarcome, lipome, liposarcome) Tumeurs nerveuses (neurofibrome, neuro­lemmome, neuromyxome)
Mucinoses folliculaires	Lymphome Pseudolymphome Leucémie cutanée Dermite spongiotique Lupus érythémateux Lichen plan hypertrophique Piqûres d’arthropodes Hyperplasie angiolymphoïde avec éosi­nophilie Maladie de Hodgkin Lichen striatus Sarcoïdose Éruptions photo-induites Réticuloendothéliose familiale

UV : ultraviolets ; PUVA : psoralènes et rayons ultraviolets A.



1 Scléromyxoédème chez un patient avec une gammopathie monoclonale.

scléromyxoédème, et la forme localisée [40]. La progression d’une forme à l’autre a été rapportée [22], mais jamais prouvée.

Le *scléromyxoédème* est une affection rare qui touche les sujets d’âge moyen. Hommes et femmes sont également atteints. Les lésions typiques consistent en des papules lichénoïdes d’allure cireuse de 3 à 6 mm de diamètre, sur un fond infiltré, érythémateux et sclérodermoïde, qui peut atteindre le tégument presque dans sa totalité (fig 1), avec un perte de mobilité, en particulier de la bouche et des doigts. L’épaississement et les rides longitudinales de la glabelle, tout à fait typiques, peuvent donner au visage un aspect léonin.

La plupart des observations de scléromyxoédème (83 %) sont associées à une gammopathie monoclonale, généralement du type 7S-immunoglobuline (Ig)G lambda [14]. L’évolution vers un authentique myélome n’est pas fréquente (10 % des cas). Les autres manifestations systémiques associées au scléromyxoédème incluent des atteintes myositiques, neurologiques, articulaires, pulmonaires, cardiovasculaires et rénales [14]. Dix cas de coma sans explication organique ont été signalés [18]. L’évolution du scléromyxoédème est imprévisible. Le pronostic peut être mauvais et le décès secondaire à une bronchopneumonie, une thrombose vasculaire, plus rarement à l’atteinte spécifique d’un organe [46] ou à la survenue d’un coma.

Le *LiM localisé* se présente avec des papules mucineuses sans aucune infiltration sclérodermoïde et sans gammopathie monoclonale ni atteinte systémique. Les papules peuvent rester isolées ou devenir coalescentes pour former des lésions linéaires, des nodules et/ou des plaques sur les extrémités supérieures et inférieures et le tronc. Il n’y a pas d’autre anomalie biologique dans le LiM localisé, quoique tout récemment l’association à une infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) ait été décrite [35]. De tout façon, le LiM localisé est une forme bénigne purement cutanée.

L’examen histologique du scléromyxoédème montre des dépôts de mucine dans le derme réticulaire associés à des faisceaux de collagène épaissis et à une prolifération fibroblastique [16]. Les fibres élastiques sont raréfiées et il peut exister un infiltrat périvasculaire lymphoplasmocytaire. Les dépôts de mucine peuvent toucher d’autres organes comme les coronaires, le rein, le pancréas, les glandes surrénales et les fibres nerveuses. Dans le LiM localisé, on observe un dépôt de mucine bien circonscrit au derme superficiel et moyen, avec une prolifération variable des fibroblastes sans aucune fibrose.

L’étiologie est inconnue ; un lien avec la gammopathie monoclonale n’a pas été prouvé. Le sérum des patients, même après élution de l’Ig monoclonale, peut stimuler la prolifération fibroblastique [19].

La stratégie thérapeutique doit être différente pour les deux formes. Le traitement du scléromyxoédème est décevant et il n’y a pas une thérapie d’élection. Le melphalan est la thérapie de choix aux États-Unis soit en monothérapie, soit associé aux stéroïdes ou à la plasmaphérèse [14, 29]. Les effets secondaires, en particulier les



2 Mucinose érythémateuse réticulée de la zone médiothoracique.

infections opportunistes graves et les néoplasies hématologiques, sont un facteur limitant important. Des autres agents chimiothérapeutiques (cyclophosphamide, méthotrexate, chlorambucil) ou la seule corticothérapie systémique n'ont pas donné de meilleurs résultats. Radiothérapie, électrothérapie, rétinoïdes, plasmaphérèse, photophérèse extracorporelle, PUVAthérapie ont donné des résultats variables. L'efficacité des stéroïdes et/ou du diméthylsulfoxyde locaux ou de la dermabrasion pour traiter l'inesthétisme a été signalée. Une régression spontanée, même après 15 ans, a été rapportée [3]. Les traitements agressifs doivent être limités aux patients défigurés, invalides ou ayant des complications systémiques.

Dans le LiM localisé, la thérapie n'est pas nécessaire et une stratégie de surveillance est conseillée. La corticothérapie locale peut être parfois efficace. Une régression spontanée est possible, même dans la forme associée au VIH [35].

■ **Mucinoses érythémateuse réticulée ou mucinose cutanée en plaque (syndrome REM, « midline mucinosis »)**

Elle touche avec prédilection la femme d'âge moyen, quoique les enfants d'âge prépubertaire puissent être affectés. Elle est caractérisée par des papules et macules érythémateuses, parfois prurigineuses, confluentes en plaque ou d'allure réticulaire ou annulaire dans la zone médiodorsale ou médiathoracique (fig 2). L'abdomen peut être parfois atteint. L'exposition solaire exacerbe l'éruption et le prurit. Des lésions de même aspect ont été reproduites par l'exploration photobiologique.

En général, la mucinose érythémateuse réticulée n'est pas associée à des manifestations systémiques et aucun examen biologique n'est utile. Cependant, elle a été parfois associée à des cas d'hyper- ou hypothyroïdie, de thyroïdite d'Hashimoto, de lupus chronique, de carcinomes colique et pulmonaire, de purpura thrombopénique, d'anémie réfractaire aux excès des blastes [44]. Des cas d'aggravation par prise de contraceptif oral, par les règles ou la grossesse ont été également rapportés.

L'examen histologique montre, sous un épiderme qui est toujours normal, des dépôts de mucine, parfois discrets, le long des faisceaux de collagène du derme superficiel. Il existe un infiltrat périvasculaire, occasionnellement périfolliculaire, formé principalement par des lymphocytes CD4 et des dilatations des capillaires du derme superficiel [5, 15]. L'immunofluorescence directe est habituellement négative, mais des dépôts granuleux d'IgM, IgA et C3 ont été retrouvés sur la membrane basale [15].

L'étiologie est inconnue. L'exposition solaire et des agents viraux ont été incriminés comme facteurs responsables ou déclenchants ; des particules d'allure virale ont été identifiées dans les cellules endothéliales dermiques. Une relation entre la mucinose érythémateuse réticulée et le lupus érythémateux peut être envisagée.



3 Sclérœdème du dos chez une diabétique.

La mucinose érythémateuse réticulée est considérée comme une pathologie bénigne qui peut persister plusieurs années, parfois au-delà de 15 ans. Les antipaludéens de synthèse restent le traitement de choix généralement efficace en 2 à 4 semaines.

■ **Sclérœdème**

C'est une induration symétrique de la moitié supérieure du corps (fig 3) précédée par une infection ou associée à un diabète. Il y a trois types de sclérœdème [48].

– Le premier type est une forme bénigne, précédée par de la fièvre, une fatigue et une infection des voies respiratoires généralement streptococcique. Les femmes d'âge moyen sont les plus touchées, mais les enfants peuvent l'être aussi.

L'induration de la peau est de survenue brutale, surtout aux régions cervicofaciales et gagnant ensuite la racine des membres supérieures. Le visage apparaît sans expression, l'ouverture de la bouche et la déglutition sont difficiles du fait d'une atteinte linguale et pharyngienne. Ce type de sclérœdème guérit habituellement en quelques mois.

– Quoique se présentant cliniquement de façon similaire, le deuxième type n'est pas précédé d'une infection aiguë, présente un début plus insidieux et peut persister plusieurs années.

– Le troisième type est associé à un diabète mal contrôlé (sclerodema diabeticorum) et survient surtout chez les hommes obèses, d'âge moyen. Le début est insidieux et l'affection se prolonge indéfiniment. Les lésions cutanées ne sont pas modifiées par le traitement du diabète.

Les manifestations systémiques peuvent survenir dans toutes les formes, avec des épanchements pleuraux et péricardiques, des dysarthries et des dysphagies, des anomalies oculaires, des myosites, des atteintes cardiaques, des parotidites. Les associations avec une dysglobulinémie monoclonale, une polyarthrite rhumatoïde, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une hyperparathyroïdie primaire, un insulinome malin ont été rapportés [30].

L'examen histologique montre un épaississement dermique avec des faisceaux de collagène œdémateux, séparés par des dépôts de mucine qui sont parfois discrets ou difficiles à mettre en évidence [10]. Le tissu graisseux est réduit et probablement remplacé par du collagène. La mucine peut aussi être retrouvée dans les muscles striés ou le myocarde.

L'étiologie est inconnue. Une « hypersensibilité streptococcique », un traumatisme des vaisseaux lymphatiques, l'Ig monoclonale et le diabète pourraient jouer un rôle.

Le sclérœdème s'accompagne en fait d'une morbidité peu importante à part la limitation des mouvements. Le type I peut guérir en 6 mois à 2 ans, tandis que les autres types persistent plusieurs années. Dans le type III, la régression est difficile et des décès ont même été rapportés.



Il n'existe pas de traitement spécifique. Les corticoïdes systémiques et intralésionnels, le méthotrexate, l'exposition ultraviolette, les antibiotiques et la pénicillamine n'influencent pas l'évolution de la maladie. Les bolus de cyclophosphamide et la prednisolone par voie orale seraient efficaces. La ciclosporine a été aussi utilisée avec succès [24]. Dans le scléroedème associé au myélome, la chimiothérapie pour la néoplasie hématologique a amélioré la dermatose.

### ■ Mucinoses des thyroïdiens

Ce groupe comporte le myxoedème localisé, le myxoedème généralisé et la mucinose papuleuse associée aux maladies thyroïdiennes.

#### Myxoedème localisé (prétibial)

Le myxoedème prétibial est une induration de la région prétibiale associée à une hyperthyroïdie ou survenant après thyroïdectomie. Il s'agit d'un des cinq signes de la maladie de Basedow (0,4-5 % d'incidence) avec le goitre, l'exophtalmie, l'acropathie thyroïdienne et l'élévation du *long acting thyroid stimulator* (LATS). Plus rarement, il peut survenir dans le cadre d'une thyroïdite de Hashimoto et sans thyrotoxicose, lors de l'hypothyroïdie, se développant après traitement de la maladie de Basedow et aussi chez des patients euthyroïdiens. Le myxoedème localisé apparaît sous la forme de plaques ou de nodules, érythémateux bruns, pourpres ou jaunes, cireux, indurés ou en « peau d'orange ». En général, les lésions sont localisées sur les faces antérolatérales des jambes ou des pieds. Le myxoedème localisé peut aussi apparaître sous l'aspect d'un œdème diffus des jambes qui évolue vers un état éléphantiasique. Plus rarement, le myxoedème localisé touche la face, les épaules, les extrémités supérieures et l'abdomen ou les cicatrices [33]. Les lésions sont parfois douloureuses et prurigineuses. Une hypertrichose et une hyperhidrose localisées dans la peau myxoedémateuse ont été rapportées [20].

Histologiquement, il y a de larges dépôts de mucine dans le derme réticulaire et l'hypoderme séparant les faisceaux de collagène et entourant les glandes eccrines. Un infiltrat lymphocytaire discret périvasculaire et périannexiel s'associe à des mastocytes et à de larges fibroblastes étoilés. Les fibres élastiques sont réduites.

La morbidité est faible, mais l'engainement des nerfs péroniers par la mucine peut entraîner un pied tombant ou une gêne à la dorsiflexion.

L'étiologie est inconnue. Un facteur sérique (sans liens avec le LATS) stimulerait la production par les fibroblastes d'une grande quantité de mucine [19]. Les traumatismes, un facteur insuline-like, une obstruction lymphatique [6] pourraient jouer aussi un rôle.

Le traitement n'est pas toujours satisfaisant. Les corticoïdes sous occlusion ou intralésionnels peuvent être efficaces. La chirurgie a été rapportée comme étant efficace [13] mais des récides ont suivi des greffes cutanées. L'élastocompression ou la compression pneumatique de la jambe ont été utilisées avec succès. Le traitement de la maladie de Basedow ou des autres causes n'entraîne aucun bénéfice. Il faut aussi néanmoins signaler des régressions spontanées.

#### Myxoedème généralisé

C'est une manifestation d'hypothyroïdie grave due à l'accumulation généralisée de la mucine dans le derme et dans d'autres tissus. L'hypothyroïdie peut être congénitale (crétinisme), juvénile ou acquise [46]. La forme congénitale (1 cas sur 5 000 naissances) doit être évoquée dès les premiers mois lorsqu'il y a une somnolence, une constipation, des difficultés d'alimentation, une hypotonie musculaire, la persistance d'un ictère et des troubles respiratoires. Le myxoedème généralisé (MG) est responsable d'un œdème généralisé ne prenant pas le godet et donnant un aspect typique d'œdème périorbitaire, des lèvres, de la langue, des régions acrales et génitales. La peau est sèche, froide et pâle, les cheveux sont secs et cassants avec des zones d'alopécie, les ongles sont fragiles. La présence d'un bourrelet claviculaire peut aussi évoquer le diagnostic.

La survenue d'hypothyroïdie chez un enfant est appelée « hypothyroïdie juvénile ». Les signes sont caractérisés par une petite taille, un développement physique et mental anormal, un retard de la maturité sexuelle et un faible niveau scolaire. Certains enfants développent une hypertrichose des épaules et de la partie haute du dos.

L'hypothyroïdie de l'adulte est la forme la plus commune. Habituellement, celle-ci est observée chez les femmes entre 40 et 60 ans, déclenchée par une thyroïdite d'Hashimoto ou par le traitement d'une maladie de Basedow ; plus rarement, elle peut être la conséquence d'une défaillance hypophysaire (hypothyroïdie secondaire) ou hypothalamique (tertiaire).

La symptomatologie initiale est souvent non spécifique avec une asthénie, une prise de poids, une constipation, une perte d'appétit, une frilosité, des crampes dans les jambes. Le visage est triste, apathique ; les paupières, les lèvres, la langue et les mains sont œdémateuses, le nez est large et la voix rauque. La peau est pâle ou jaunâtre, froide, cireuse et sèche. Les cheveux sont secs et avec une alopécie non cicatricielle, et les ongles sont fragiles. Les autres signes peuvent comprendre une hypohidrose, un purpura des membres inférieurs, une acrocyanose, un retard à la cicatrisation des plaies, des xanthomes, une cardiomégalie, un mégacolon, un syndrome du canal carpien ou une paralysie faciale [20].

L'histologie montre des dépôts dermiques, parfois discrets, de mucine surtout périfolliculaires et périvasculaires. Les fibres élastiques sont réduites. Des dépôts cérébraux seraient responsables de manifestations psychiatriques.

Le diagnostic est porté sur l'association des signes cliniques et la diminution de la T3 et T4. La *thyroid stimulating hormone* (TSH) est augmentée dans l'hypothyroïdie primaire et basse dans la forme secondaire où le myxoedème généralisé peut être absent.

Tous les signes du myxoedème sont réversibles avec la restauration de la fonction thyroïdienne. La thérapie substitutive, qui comporte la lévothyroxine, doit être graduelle. En l'absence de traitement peuvent survenir un coma myxoedémateux et la mort. Le diagnostic et le traitement précoces sont cruciaux pour le développement mental. Les dosages de T3 et T4 doivent être effectués entre le troisième et le sixième jour de vie et un traitement substitutif doit être institué avant le quatrième mois.

#### Mucinose papuleuse associée à une maladie thyroïdienne

Une mucinose papuleuse a été décrite associée à une thyroïdite d'Hashimoto [42] et à une hypothyroïdie [21].

### ■ Mucinose papulonodulaire au cours du lupus érythémateux

Également appelée mucinose cutanée lupique, la mucinose papulonodulaire (MPN) survient dans 1,5 % des cas de lupus érythémateux (LE) sous forme de papules ou nodules, couleur peau normale ou érythémateuse, de 0,5 à 2 cm de diamètre donnant à la peau un aspect en « mottes » bien visible « à jour frisant » [36]. Une dépression centrale et une hyperpigmentation peuvent être caractéristiques. Des lésions en plaques, dues à un dépôt massif de mucine, ont été aussi observées [23]. Le tronc, le cou, les membres supérieurs sont électivement atteints. La MPN peut précéder, débiter avec ou accompagner le LE. Dans 75 % des cas, il s'agit d'un LE systémique avec atteinte rénale (50 %) et articulaire (40 %) [36].

L'histologie montre un dépôt diffus de mucine dans le derme superficiel et moyen avec parfois un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire, mais sans aspect spécifique histologique de lupus. Le traitement correspond à celui du LE. Des injections intralésionnelles de hyaluronidase ont été essayées pour les nodules de grande taille.

### ■ Mucinose cutanée juvénile spontanément régressive

Elle survient chez l'enfant avec l'apparition brutale de papules asymptomatiques se rassemblant en plaques linéaires, infiltrées,





4 Papules éparpillées sur le dos des mains et avant-bras dans un cas de mucinose papuleuse acrale persistante.

érythémateuses et donnant une apparence ondulée à la peau [4]. Les lésions atteignent la face, le cou, le cuir chevelu, le tronc et les cuisses. Des nodules profonds sont aussi présents sur les articulations, associés à une arthrite des genoux, coudes et doigts.

L'histologie révèle des dépôts de mucine dans le derme réticulaire superficiel avec une augmentation des fibroblastes et des mastocytes. La mucine est aussi retrouvée dans les nodules périarticulaires.

La mucinose cutanée juvénile spontanément régressive (MCJSR) guérit spontanément [8].

#### ■ Mucinoses cutanées toxiques

Ce groupe inclut les mucinoses papuleuses dans le cadre du *syndrome des huiles toxiques* et du *syndrome myalgie-éosinophilie*. Bien que sans relation épidémiologique, le syndrome des huiles toxiques, rapporté en Espagne après ingestion d'huile de colza dénaturée, et le syndrome myalgie-éosinophilie associé à l'utilisation de produits contenant du L-tryptophane, comprennent plusieurs symptômes communs, tels des infiltrats pulmonaires, une asthénie, une éosinophilie périphérique et des manifestations cutanées [37]. Parmi ces dernières, il peut y avoir une mucinose papuleuse spontanément régressive, des lésions sclérodermiformes ou une fasciite éosinophile.

#### ■ Mucinose papuleuse acrale persistante

La mucinose papuleuse acrale persistante (MPAP) touche principalement les femmes et est caractérisée par des papules multiples, ivoirines ou de couleur chair de 2 à 5 mm de diamètre et à disposition symétrique. Elles sont localisées exclusivement sur les dos des mains et les faces d'extension des poignets (fig 4). Les lésions persistent et progressent lentement sans régression [41]. Histologiquement, on retrouve un dépôt de mucine en larges foyers bien circonscrits du derme médiosuperficiel. Le dépôt est parsemé des fibres de collagène et respecte une zone sous-épidermique. Le nombre des fibroblastes est normal. La possibilité que les mucinoses acrales papuleuses soient une présentation particulière du LiM localisé a été en fait l'objet de discussion.

La MPAP est de bon pronostic. Les applications topiques de stéroïdes ou de hyaluronidase ont été inefficaces.

#### ■ Mucinose cutanée infantile

Elle consiste en des papules fermes, de 1 à 2 mm de diamètre, opalescentes, groupées aux coudes et associées à quelques papules éparpillées, parfois linéaires, sur les dos des mains et les bras. La maladie est précoce (4 mois de vie) ou même congénitale [25]. Quelques cas sont considérés comme un *naevus mucineux* [39]. La mucine est accumulée d'une façon si superficielle dans le derme qu'elle semble enserrée par l'épiderme.



5 Kyste mucoïde digital avec dystrophie longitudinale de l'ongle.

Il n'y a pas de traitement. L'éruption ne guérit pas spontanément.

#### ■ Mucinose cutanée focale

La lésion est une papule ou un nodule à la couleur chair ou blanche, asymptomatique, habituellement unique, de moins de 1 cm de diamètre. La face, le tronc et les membres sont touchés chez l'adulte à l'exception des articulations des mains et pieds [49].

Le diagnostic est histologique [34]. Des dépôts circonscrits mais mal délimités de mucine dermique qui épargnent le tissu sous-cutané sont mis en évidence, ainsi que des fibroblastes fusiformes ou étoilés. Ces cellules sont marquées par les anticorps antivimentine et sont associées à une population moins représentée de dendrocytes dermiques qui sont en partie marqués par l'antifacteur XIIIa et, en partie, par l'anti-CD34 [49]. Les fibres élastiques et réticulaires sont absentes. Les capillaires sont normaux.

La mucinose focale est considérée comme une lésion réactionnelle [34] qui doit être différenciée de l'angiomyxome. Le traitement de choix est l'excision chirurgicale. Il n'y a pas de récurrence.

#### ■ Neuropathie cutanée mucineuse

Un seul cas a été rapporté chez un jeune homme qui a développé des lésions cutanées livédoïdes et réticulées sur les extrémités inférieures avec une hyperesthésie. L'histologie montrait une hypertrophie des fibres nerveuses entourées de mucine [47].

#### ■ Kyste mucoïde digital (kyste synovial, kyste myxoïde)

Le kyste mucoïde digital (KMD) est une lésion fréquente qui apparaît sous la forme d'un nodule kystique, presque translucide, dépassant rarement 2 cm. Il est classiquement localisé sur la troisième phalange des doigts (fig 5) [2]. Il y a deux sources principales de mucine : les cellules synoviales et les fibroblastes dermiques. Les KMD dérivés des cellules synoviales sont localisés au-dessus des articulations et sont dus à une herniation de la cavité articulaire ; en revanche, les KMD dérivés des fibroblastes se retrouvent entre les articulations des phalanges et ne sont pas de vrais kystes, mais résultent d'une dégénérescence mucineuse du tissu conjonctif. Dans ce cas, l'aspect histologique typique est celui d'un large espace kystique non encapsulé rempli de mucine avec des fibroblastes étoilés. Le dépôt de mucine peut être délimité par une paroi composée de tissu conjonctif. Parfois, une élimination transépidermique est observée.

Plusieurs traitements chirurgicaux ont été proposés, mais les récurrences sont fréquentes.

#### ■ Formes diverses

Les autres mucinoses primitives dont la nosologie n'est pas claire, comprennent le myxoedème tubéreux atypique de Jadassohn-Doesseker [45] qui correspondrait à une forme de lichen

myxoœdémateux nodulaire, des mucinoses cutanées à régression spontanée de l'adulte [7, 12], une mucinose périfolliculaire chez un sidéen [31].

### MUCINOSES FOLLICULAIRES

#### ■ Mucinose folliculaire de Pinkus (alopécie mucineuse)

Il s'agit d'une maladie inflammatoire caractérisée par des papules folliculaires et des plaques indurées dans lesquelles la mucine s'accumule dans les follicules pilosébacés et aboutit à une alopécie [32]. Cette forme primitive n'est pas associée à des lymphomes ou autres affections. Il existe une forme aiguë, qui touche le cuir chevelu et la face chez les enfants, et une forme chronique, plus diffuse au tronc et aux extrémités, qui prédomine chez les adultes d'âge jeune ou moyen [17]. En plus de la mucine retrouvée dans les follicules pilosébacés, il existe un infiltrat périvasculaire et périfolliculaire de lymphocytes, histiocytes et éosinophiles.

La distinction histologique entre la mucinose folliculaire de Pinkus et la mucinose folliculaire associée à un lymphome est difficile [17]. Les signes qui plaident en faveur d'une mucinose folliculaire de Pinkus sont l'absence d'infiltrat lymphocytaire épidermotrope et d'atypie lymphocytaire, un dépôt considérable de mucine dans le follicule pilosébacé, un infiltrat inflammatoire périvasculaire et périfolliculaire plutôt que de type diffus ou nodulaire, beaucoup d'éosinophiles, peu de plasmocytes et surtout l'absence d'un réarrangement clonal T.

L'étiologie de la mucinose folliculaire de Pinkus est inconnue et il n'y a pas de traitement de choix. Une stratégie de surveillance peut être envisagée car la guérison spontanée sans récurrence est possible en 2 à 24 mois. Les corticoïdes topiques ou systémiques et l'interféron alpha ont donné un certain bénéfice [26].

#### ■ Mucinose folliculaire « urticaria-like »

Cette mucinose folliculaire, plus fréquente chez l'homme d'âge moyen, se caractérise par des papules ou des plaques prurigineuses et urticariennes de la face et du cou sur un fond d'érythème « séborrhéique » [11]. Les lésions disparaissent en laissant une macule rouge qui persiste quelques semaines. L'éruption évolue par poussées irrégulières et peut persister de 2 mois à 15 ans. Il n'y a pas d'atteinte systémique. Le diagnostic différentiel se pose surtout avec la dermatite séborrhéique, mais l'histologie, qui montre des espaces kystiques remplis de mucine dans les follicules pilosébacés, est distinctive. Le pronostic est bon.

Le traitement est habituellement décevant, mais les antipaludéens de synthèse peuvent aider.

## Mucinoses cutanées spécifiques néoplasiques/hamartomateuses

### NÆVUS MUCINEUX

Le nævus mucineux est un hamartome bénin qui peut être à la fois congénital ou acquis. Il s'agit d'une plaque papuleuse, habituellement avec une distribution linéaire, unilatérale. Histologiquement, le dépôt de mucine est diffus dans le derme superficiel. Les fibres collagènes et élastiques ont disparu dans la zone de dépôt de mucine. L'épiderme est normal ou peut comporter une hyperkératose et une acanthose avec une élongation des crêtes interpapillaires qui rappellent un nævus épidermique. Dans ce dernier cas, le nævus mucineux peut être un hamartome combiné qui associe des aspects d'un nævus épidermique avec ceux d'un nævus conjonctif du type à protéoglycans [39].

Sous le terme de « fibrokératomes mucineux acraux » ont été récemment rapportées des lésions kératosiques et mucineuses héréditaires des mains [27].

### (ANGIO)MYXOME

Le myxome cutané est une tumeur bénigne acquise [1]. Les termes « angiomyxome » et « myxome » sont des synonymes et indiquent la même entité. Le myxome peut être solitaire sans aucune anomalie systémique ou bien multiple. Dans ce dernier cas, il peut représenter une manifestation du complexe de Carney (myxomes cutanés, myxome cardiaque, lentigos, hyperactivité endocrinienne) [9]. Cependant, il y a aussi des myxomes multiples sans les autres éléments du syndrome [28].

Histologiquement, il s'agit d'une matrice mucineuse bien démarquée qui intéresse le derme et le tissu sous-cutané avec des fibroblastes polymorphes, des mastocytes et des fibres collagènes et réticulaires. On observe aussi des cellules multinucléées bizarres avec des figures mitotiques régulières. Les capillaires sont typiquement dilatés et proéminents. La composante épithéliale est caractérisée par des kystes cornés ou par des proliférations avec des aspects trichoblastiques [1].

Les critères de distinction avec la mucinose cutanée focale sont une taille plus importante, un dépôt mucineux lobulé et bien démarqué qui atteint aussi le tissu sous-cutané, l'aspect proéminent et dilaté des capillaires, la composante épithéliale, les fibres réticulaires proéminentes [50]. Cette distinction est importante car le myxome est une vraie tumeur qui peut récidiver en cas d'excision incomplète. De plus, le myxome peut être le signe du syndrome de Carney.

## Références

- [1] Allen PW, Dymock RB, Mac Cormac LB. Superficial angio-myxomas with and without epithelial components. *Am J Surg Pathol* 1988 ; 12 : 519-530
- [2] Armijo M. Mucoid cysts of the fingers. *J Dermatol Surg Oncol* 1982 ; 7 : 317-322
- [3] Boffa MJ, Ead RD. Spontaneous improvement of scleromyxedema. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 157-160
- [4] Bonerandi JJ, Andrac L, Follana J, Moreau S, Aubert L. Mucinose cutanée juvénile spontanément résolutive. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 51-57
- [5] Braddock SW, Kay D, Maennle D, McDonald TL, Pirruccello SJ, Masih A et al. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 691-695
- [6] Bull RH, Coburn PR, Mortimer PS. Pretibial myxedema: a manifestation of lymphoedema? *Lancet* 1993 ; 341 : 403-404
- [7] Cannata G, Ciaccio M, Gambini C. Self-healing cutaneous mucinosis. *Dermatology* 1994 ; 189 : 93-94
- [8] Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C. Self healing juvenile cutaneous mucinosis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 459-460
- [9] Carney JA, Headington JT, Su WP. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 790-798
- [10] Cole HG, Winkelmann RK. Acid mucopolysaccharide staining in scleredema. *J Cutan Pathol* 1990 ; 17 : 211-213
- [11] Crovato F, Nazzari G, Nunzi E, Rebora A. Urticaria-like follicular mucinosis. *Dermatologica* 1985 ; 170 : 133-135
- [12] De Las Heras ME, Perez B, Arrazola JM, Rocamora A, Ledo A. Self-healing cutaneous mucinosis. *Dermatology* 1996 ; 192 : 268-270
- [13] Derrick EK, Tanner B, Price ML. Successful surgical treatment of severe pretibial myxoedema. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 317-318
- [14] Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 37-43
- [15] Dodd HJ, Sarkany I, Sadrudin A. Reticular erythematous mucinosis syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 36-39
- [16] Farmer E, Hambrick GW, Shulman LE. Papular mucinosis. A clinicopathologic study of four patients. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 9-13
- [17] Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis: clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 441-446
- [18] Godby A, Bergstresser PR, Chaker B, Pandya AG. Fatal scleromyxedema. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 289-294
- [19] Harper RA, Rispler J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science* 1978 ; 199 : 545-547
- [20] Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 890-902
- [21] Jakubovic HR, Salama SS, Rosenthal D. Multiple cutaneous focal mucinosis with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 56-58
- [22] Maize J, Metcalf J. Metabolic diseases of the skin. In : Elder DE, Elenitzas R, Jaworsky C eds. *Lever's histopathology of the skin*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 388-390
- [23] Maruyama M, Miyauchi S, Hashimoto K. Massive cutaneous mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 450-453
- [24] Mattheu-Vakali G, Ionnides D, Thomas T, Lazaridou E, Tsocas P, Minas A. Cyclosporine in scleredema. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 990-991
- [25] McGrae JD. Cutaneous mucinosis of infancy: a congenital and linear variant. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 272-273
- [26] Meissner K, Weyer U, Kowalzik L, Altenhoff J. Successful treatment of primary progressive follicular mucinosis with interferons. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 848-850
- [27] Moulin G, Balme B, Thomas L. Familial multiple acral mucinous fibrokeratomas. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 999-1001
- [28] Murphy CM, Massanes MG, Sanchez RL. Multiple cutaneous myxomas. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 556-562
- [29] Nieves DS, Bondi EE, Wallmark J, Raps EC, Seykora JT. Scleromyxedema: successful treatment of cutaneous and neurologic symptoms. *Cutis* 2000 ; 65 : 89-92
- [30] Ohta A, Uitto J, Oikarinen AI, Palatsi R, Mittrane M, Bancila EA et al. Paraproteinemia in patients with scleredema. Clinical findings and serum effects on skin fibroblasts in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 96-107
- [31] Perrin C, Durant GM, Lacour J, Michiels JF, Dellamonica P, Ortonne JP. Horny perifollicular mucinosis. An atypical pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with HIV infection. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 358-362
- [32] Pinkus H. Alopecia mucinosa. *Arch Dermatol* 1957 ; 76 : 419-426
- [33] Pujol RM, Monmany J, Bague S, Alomar A. Graves' disease presenting as localized myxoedematous infiltration in a smallpox vaccination scar. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 132-134
- [34] Rongioletti F, Amantea A, Balus L, Rebora A. Cutaneous focal mucinosis associated with reticular erythematous mucinosis and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 656-657
- [35] Rongioletti F, Ghigliotti G, De Marchi R, Rebora A. Cutaneous mucinosis and HIV infection. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1077-1080
- [36] Rongioletti F, Parodi A, Rebora A. Papular and nodular mucinosis as a sign of lupus erythematosus. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 221
- [37] Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous toxic mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 789-790
- [38] Rongioletti F, Rebora A. Les mucinoses cutanées. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 75-87
- [39] Rongioletti F, Rebora A. Mucinous nevus. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1522-1523
- [40] Rongioletti F, Rebora A. The cutaneous mucinosis. In : Arndt KA, Le Boit PE, Robinson JK, Wintroub BU eds. *Cutaneous medicine and surgery*. An integrated program in dermatology. Philadelphia : WB Saunders, 1996 : 1832-1840
- [41] Rongioletti F, Rebora A, Crovato C. Acral persistent papular mucinosis: a new entity? *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1237-1239
- [42] Shuppli R, Forrer J. Eine ungewöhnliche Form von bullöser Mucinose der Haut bei Hashimoto-Thyreoiditis. *Dermatologica* 1981 ; 162 : 307-312
- [43] Stephens CJ, McKee PH, Black MM. The dermal mucinosis. *Adv Dermatol* 1993 ; 8 : 201-227
- [44] Stoebner PE, Lavabre-Bertrand T, Raison-Peyron N, Barneon G, Meynadier J, Meunier L. Mucinose cutanée primitive diffuse associée à une anémie réfractaire avec excès de blastes. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 201-204
- [45] Suter L, Vakilzadeh F, Macher E. Atypical tuberous myxedema Jadassohn-Doesseker. *Dermatologica* 1980 ; 161 : 265-269
- [46] Truhan AP, Roenigk HH Jr. The cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 1-18
- [47] Vakilzadeh F. Neuropathia mucinosa cutanea. *Hautarzt* 1988 ; 40 : 167-169
- [48] Venencie PY, Powell FC, Su WP. Scleredema. A review of 33 cases. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 128-134
- [49] Wilk M, Schmoekel C. Cutaneous focal mucinosis – a histopathological and immunohistochemical analysis of 11 cases. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 446-452
- [50] Wilk M, Schmoekel C, Kaiser HW, Hepple R, Kreysel HW. Cutaneous angio-myxoma. A benign neoplasm distinct from cutaneous focal mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 352-355



# Xanthomes

J Chevrant-Breton  
H Adamski  
D Bligny

**Résumé.** – Les xanthomes sont des tumeurs bénignes brun jaunâtre dysmétaboliques liées essentiellement à l'infiltration cutanée par des histiocytes macrophages spumeux, remplis de gouttelettes lipidiques composées surtout de cholestérol estérifié et parfois triglycérides.

D'aspect clinique très varié allant du xanthélasma à des xanthomes tubéreux, tendineux localisés, à des formes en nappes, en stries, notamment des plis, leur diagnostic est histologique.

Deux types de xanthomatose primitive sont individualisés après avoir éliminé des xanthomisations épiphénomènes secondaires à des processus variés (dermatoses inflammatoires, lymphome, histiocytoses, tumeurs...) :

- les xanthomatoses hyperlipidémiques, témoin d'une hyperlipoprotéinémie primitive familiale ou secondaire, ou beaucoup plus rarement d'une autre dyslipidémie (xanthomatose cérébrotendineuse,  $\beta$ -sitostérolémie, maladie de Tangier) ;

- les xanthomatoses dites normolipidémiques (après un bilan lipidique exhaustif) très rares, nécessitant la recherche de localisations extracutanées, de pathologie associée : dysglobulinémies, myélome et syndromes hématologiques lymphoprolifératifs, vascularites, hypocomplémentémiques, notamment au cours du xanthogranulome nécrobiotique, de la xanthomatose plane diffuse, plus rarement du xanthogranulome juvénile et de la xanthomatose disséminée de Montgomery.

Le traitement de ces xanthomes est d'abord étiologique dans les formes hyperlipidémiques, mais souvent aussi symptomatique médicochirurgical, surtout dans les formes normolipidémiques.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** xanthome, xanthélasma, xanthomatose disséminée de Montgomery, xanthomatose plane et diffuse, xanthogranulome nécrobiotique, xanthogranulome juvénile, xanthome papuleux, xanthome verruciforme, hyperlipidémie.

## Introduction

Les xanthomes sont des néoformations cutanées jaunâtres constituées essentiellement de cellules macrophagiques riches en granulations lipidiques faites de cholestérol et de triglycérides.

Cette définition permet d'éliminer :

- les surcharges lipidiques exogènes (paraffinome,...) ;
- les lipomes constitués d'adipocytes ;
- les lipidoses extracutanées dans le cadre des maladies lysosomiales (maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick, maladie de Farber...).

## Aspects cliniques

Les manifestations cliniques des xanthomes varient en fonction de leur topographie. La coloration jaune de ses lésions peut parfois manquer, mais la vitropression la met presque toujours en valeur.

Les xanthomes peuvent constituer le symptôme d'une maladie générale du métabolisme lipidique, d'une altération cellulaire locale, ou d'une histiocytose généralisée.

### XANTHÉLASMA OU XANTHOMES PALPÉBRAUX (fig 1)

C'est la forme la plus fréquente des xanthomes cutanés. Il débute sur l'angle des paupières supérieure et inférieure par des papules mollasses, pouvant confluer en nappes jaunâtres. Il est souvent bilatéral et symétrique. Les lésions précoces peuvent être confondues avec un grain de milium ou un syringome. Seulement la moitié des patients porteurs d'un xanthélasma sont atteints d'une hyperlipidémie, le plus souvent liée à une hypercholestérolémie.

### XANTHOCHROMIE STRIÉE PALMAIRE

Il s'agit d'une infiltration linéaire jaune des plis de flexions des paumes et des doigts. Elle est caractéristique d'une hyperlipidémie mixte de type III, et est à distinguer des xanthomes plans palmaires décrits dans les dysglobulinémies et les cholestases.

Des xanthomes interdigitaux ou des plis axillaires et fessiers ont été décrits, confondus parfois avec un pseudoxanthome élastique.

Jacqueline Chevrant-Breton : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.  
Henri Adamski : Praticien hospitalier.  
Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire Pontchaillou, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France.  
Dominique Bligny : Chef de clinique, assistante, département de médecine de l'adulte, unité de nutrition, centre hospitalier universitaire, hôpital Sud, 16, bd de Bulgarie, 35056 Rennes cedex 2, France.



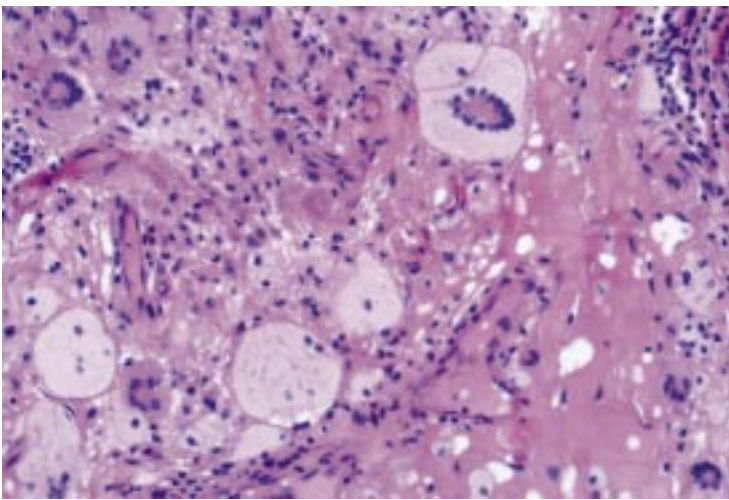
1 Xanthélasma des paupières.



2 Xanthomes tubéreux.



3 Xanthomes tendineux.



4 Infiltrat xanthomateux de cellules spumeuses avec cellules géantes de Touton.

**XANTHOMES PLANS DIFFUS**

Ils correspondent à une extension en nappes de lésions maculopapuleuses touchant souvent le tronc et la racine des membres de façon symétrique. Le plus souvent, ils sont associés à des hémopathies (myélome, gammapathie monoclonale bénigne...).

**XANTHOMES ÉRUPTIFS**

Ils sont constitués de papules discrètes jaune-brun entourées d'un halo rouge, d'apparition brutale et situées le plus souvent sur les fesses et les faces d'extension des coudes et des genoux. Ces lésions sont parfois douloureuses ou prurigineuses, puis disparaissent en laissant une hyperpigmentation transitoire. Ils témoignent presque toujours d'une dyslipoprotéïnémie avec hypertriglycéridémie.

**XANTHOMES TUBÉREUX (fig 2)**

Ces éléments nodulaires (mesurant jusqu'à quelques centimètres) sont indolores, lisses à bords réguliers. Ils siègent habituellement aux zones de pression (coude, genoux, fesses) et peuvent être formés par la coalescence de lésions plus petites. Ils s'observent chez les patients atteints d'hyperlipidémie.

**XANTHOMES TENDINEUX (fig 3)**

Ce sont des lésions cutanées profondes qui sont localisées principalement dans la région du tendon d'Achille et des extenseurs des doigts. La peau en regard est de couleur normale ou bistre. Ils

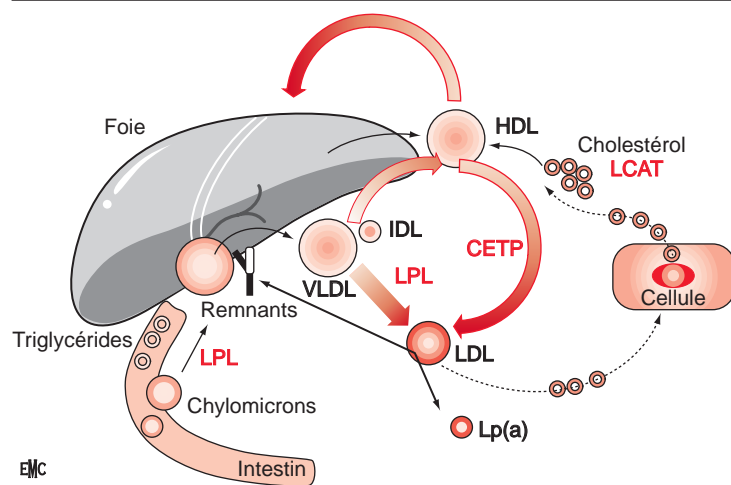
sont mobiles sous la peau et indolores. Ils constituent le plus souvent le symptôme d'hypercholestérolémie familiale. L'échographie peut permettre de les dépister et suivre leur évolution [15].

**Aspect anatomopathologique (fig 4)**

À l'examen histologique, on observe dans le derme et l'hypoderme la présence de fibroblastes, d'histiocytes souvent qualifiés de spumeux et parfois de cellules géantes dites de Touton, caractérisées par une multinucléation en couronne avec présence de gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques. Une réaction inflammatoire est souvent observée de nature polymorphe (lymphocytes, polynucléaires). Les lipides sont habituellement dissous par les fixations et colorations standards (hématéine-éosine). Ils peuvent être visibles sous la forme de cristaux biréfringents en lumière polarisée. Certaines colorations (noir Soudan, oil red O) peuvent être utilisées afin de confirmer la nature lipidique des dépôts intracellulaires. Enfin, les études biochimiques permettent de connaître la nature de la surcharge lipidique. L'aspect peut être différent selon le type clinique de xanthomes. Les lésions récentes sont plus riches en triglycérides, puis en cholestérol. Au début les xanthomes s'accompagnent d'une réaction inflammatoire, secondairement les cellules xanthomateuses sont prépondérantes puis les lésions vieilles deviennent fibreuses.

**Rappel du métabolisme des lipoprotéines** [5, 14]

Les lipides sanguins sont composés de cholestérol (libre et estérifié), de triglycérides et de phospholipides, molécules hydrophobes circulant dans le sang sous forme de particules hydrosolubles : les



### 5 Métabolisme des lipoprotéines.

LCAT : lécithine-cholestérol-acyl-transférase ; CETP : cholesteryl ester transfer protein ; VLDL : very low density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; IDL : intermediate density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; Lp(a) : lipoprotéine (a).

lipoprotéines. Celles-ci sont des particules hétérogènes isolables selon leur densité par ultracentrifugation (VLDL, LDL, IDL, HDL et chylomicrons) ou par électrophorèse (*alpha*, *pre-beta*, *broad-beta* et *beta-lipoproteins*). Il existe ainsi cinq grandes classes de lipoprotéines : les volumineux chylomicrons qui ne migrent pas en électrophorèse, les très légères VLDL (*very low density lipoproteins* ou *pre-beta-lipoproteins*), les légères LDL (*low density lipoproteins* ou *beta lipoproteins*), les IDL (*intermediate density lipoproteins* ou *broad-beta-lipoproteins*), les lourdes HDL (*high density lipoproteins* ou *alpha-lipoproteins*). Une autre lipoprotéine apparaît en bande étroite à l'électrophorèse, nommée la Lp(a). Les apolipoprotéines (apo) permettent le chargement des lipides et dirigent leur devenir. Les apo sont classées et dénommées par une lettre de l'alphabet dont les principales sont les apo-A, les apo-B (B-48 et B-100), les apo-C (C-II), les apo-E, et les apo-D. La composition en apo est différente selon la classe des lipoprotéines, conférant à chacune un rôle propre.

Le métabolisme des lipoprotéines (fig 5) commence par la synthèse des chylomicrons formés dans la lumière intestinale à partir des triglycérides alimentaires exogènes. Ils sont ensuite déversés par le canal thoracique dans la circulation sanguine. Puis ils sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase avec l'aide d'un cofacteur (la lipoprotéine apo-CII) qui libère les triglycérides donnant les acides gras libres ; les « remnants » ou particules résiduelles sont captées par le foie et transformées en VLDL. Ces particules, synthétisées en dehors des repas, transportent des triglycérides endogènes et du cholestérol estérifié, et les délivrent aux tissus. Les VLDL sont ensuite dégradées par la lipoprotéine lipase en remnants de VLDL et en IDL, qui sont captées par le foie grâce à un récepteur hépatocytaire. Les VLDL et IDL non internalisées au sein des hépatocytes s'enrichissent en cholestérol pour donner les LDL sous l'action de la lipase hépatique. Le cholestérol fixé aux LDL est transporté aux cellules et tissus de l'organisme. Ce cholestérol fixé aux LDL (LDL-C) provient d'un transfert d'apo et de cholestérol estérifié des HDL facilité par la *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Cette protéine échange les esters de cholestérol du HDL (HDL-C) contre les triglycérides des VLDL et chylomicrons. Ces LDL deviennent néfastes car elles dévient leur métabolisme vers les voies de l'athérogenèse. Ainsi le LDL-C est appelé « mauvais cholestérol ». Le rôle essentiel des HDL est l'épuration du cholestérol en excès des cellules, puis son transfert au foie afin d'être éliminé dans la bile. Les HDL évitent ainsi le dépôt des molécules de cholestérol notamment sur les parois vasculaires. Donc le HDL-C, est surnommé le « bon cholestérol ».

## Diagnostic d'une dyslipoprotéinémie

Il comprend habituellement les dosages des triglycérides, du cholestérol total et du HDL-cholestérol. L'aspect du sérum à jeun est spécifié. Selon les données cliniques, une ultracentrifugation et une électrophorèse des lipoprotéines peuvent compléter le bilan.

### DOSAGE DU CHOLESTÉROL TOTAL

Il doit être dosé après un jeûne strict de 12 heures, à distance d'une affection ou d'un traitement susceptible de modifier les taux, par une méthode enzymatique.

Le taux normal est de 2 g/L (5,18 mmol/L). Supérieur à 2,50 g/L (6,48 mmol/L), on parle d'hypercholestérolémie. Il est classique d'admettre que l'âge fait varier la décimale selon sa propre valeur ; par exemple : 2,50 g/L à 50 ans ; 2,60 g/L à 60 ans.

### DOSAGE DU HDL-C ET CALCUL DU LDL-C

La technique par précipitation est la plus fiable. Les taux normaux de HDL-C sont supérieurs à 0,45 g/L chez l'homme et au-dessus de 0,55 g/L chez la femme. Des taux supérieurs à 0,75 g/L (1,94 mmol/L) sont dénommés « syndrome de longévité ».

Les LDL-C sont donnés par la formule de Friedewald (valable si les triglycérides [TG] sont inférieurs à 4 g/L).

$LDL-C = \text{cholestérol total} - HDL-C - TG/5 \text{ (g/L)}$

Les taux normaux de LDL-C doivent être inférieurs à 1,30 g/L. Un hyper LDL-C est considéré pour des taux supérieurs à 1,60 g/L.

### DOSAGE DES TRIGLYCÉRIDES

Il doit être effectué après un jeûne strict de 12 heures par une méthode enzymatique. Le taux doit être inférieur à 1,5 g/L (1,70 mmol/L) chez l'adulte.

### DOSAGE DES APOLIPOPROTÉINES

L'apo-B explore le LDL-C et l'apo-A1 explore le HDL-C. Ces dosages n'ont pas d'intérêt quand le dosage du HDL-C est correctement réalisé. Dans le but de documenter un risque vasculaire, la Lp(a) peut être dosée.

Les valeurs de références sont :

- 1,20 g/L < apo-A1 < 2,20 g/L
- 0,55 g/L < apo-B < 1,25 g/L
- Lp(a) < 300 mg/L.

## Étiologie

On distingue habituellement les xanthomatoses dyslipoprotéinémiques et les xanthomatoses normolipidémiques. Certaines manifestations cliniques des xanthomes sont assez évocatrices d'une étiologie (tableau I).

### XANTHOMATOSES DYSLIPOPROTÉINÉMIQUES

Elles sont séparées en deux grands groupes :

- formes associées à une dyslipoprotéinémie primitive d'origine familiale ;
- formes associées à une dyslipoprotéinémie secondaire.

#### ■ Forme avec dyslipoprotéinémie familiale

La dyslipoprotéinémie primitive est liée à une anomalie de structure d'une enzyme intervenant dans le métabolisme lipidique, d'une apolipoprotéine ou d'un récepteur des lipoprotéines. Une classification a été proposée par Frederickson (tableau II), qui



Tableau I. – Types de xanthomes et affection(s) associée(s).	
Xanthélasma	Hypercholestérolémie primitive ou secondaire (cholestase, hypothyroïdie) États normolipémiques
Xanthochromie striée palmaire	Hyperlipidémie de type III
Xanthomes plans diffus	Dysglobulinémie Cholestase
Xanthomes éruptifs	Hypertriglycéridémie primitive ou secondaire (diabète, alcoolisme, œstrogènes, syndrome néphrotique...) Hyperchylomicronémie (type I)
Xanthomes tubéreux	Hyperlipidémie mixte de type III Hypercholestérolémie primitive ou secondaire
Xanthomes tendineux	Hypercholestérolémie primitive ou secondaire Xanthomatose cérébrotendineuse, bétasitostérolémie
Xanthomes verruciformes	États normolipémiques
Xanthomes interdigitaux	Hypercholestérolémie familiale de type IIa homozygote

Tableau II. – Caractères des hyperlipidémies primitives selon la classification de Frederickson.

Type	Aspect du sérum et anomalies lipoprotéïniques	Modification du cholestérol et des triglycérides
I	Sérum lactescent Hyperchylomicronémie LDL et HDL normales ou diminuées	Triglycérides augmentés
IIa	Sérum clair LDL augmentées Apo-B augmentée	Cholestérol augmenté
IIb	Sérum clair LDL et VLDL augmentées Apo-B augmentée	Cholestérol et triglycérides augmentés
III	Sérum lactescent Présence IDL HDL diminuée	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés
IV	Sérum lactescent VLDL augmentées	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés
V	Sérum lactescent Hyperchylomicronémie VLDL augmentées	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés

LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; Apo-B : apolipoprotéine B ; VLDL : very low density lipoprotein ; IDL : intermediate density lipoprotein.

reconnaît cinq types et deux sous-types d’hyperlipidémie d’origine héréditaire (I, IIa, IIb, III, IV, V). Il faut rajouter les dyslipoprotéïnémies familiales liées à une accumulation des stérols inhabituels s’accompagnant de façon inconstante d’hyperlipidémie.

Hyperchylomicronémie (type I)

Cette maladie exceptionnelle, transmise en récessivité, est due à un déficit soit en lipoprotéine lipase, soit en son cofacteur en apoprotéine CII.

Les chylomicrons ne sont plus hydrolysés dans la lumière vasculaire et s’accumulent dans le sang. Le sérum est lactescent. Les triglycérides sont élevés et le cholestérol normal. Les LDL et HDL sont souvent diminuées. Les manifestations débutent dans l’enfance avec des douleurs abdominales secondaires à une pancréatite. La présentation cutanée correspond aux xanthomes éruptifs. Il n’y a pas de dépôt vasculaire en cholestérol. Le régime restrictif en graisses est la seule possibilité thérapeutique.

Hypercholestérolémie (type IIa)

Cette affection à transmission autosomique dominante est responsable d’une surcharge en LDL. Elle existe sous deux formes : hétérozygote (de 1/500 naissances) et homozygote (exceptionnelle).

Elle est liée à un déficit partiel ou total des récepteurs aux LDL, empêchant donc un LDL-cholestérol de pénétrer dans les cellules. Il peut s’exprimer sous deux formes. Dans sa forme hétérozygote, les signes se manifestent vers l’âge de 20 ans par une athérosclérose et des lésions cutanées à type de xanthomes tendineux, tubéreux et palpébraux. Leur importance est fonction du taux du cholestérol. L’homozygotie, exceptionnelle, se caractérise par la précocité des signes cutanés et vasculaires apparaissant dans l’enfance. Un signe est très évocateur et précoce : les xanthomes cutanés plans interdigitaux. Dans le type IIa, le cholestérol est très élevé, ainsi que les LDL et l’apoprotéine B ; l’hypercholestérolémie essentielle est de loin la plus fréquente des causes d’hypercholestérolémie, mais les dépôts extravasculaires sont rares et les complications surviennent vers 60 ans.

Hyperlipidémies mixtes (types IIb et III)

- Hyperlipidémie combinée (type IIb)

De transmission autosomique dominante, elle associe les formes IIa et IV, et correspond donc à une accumulation en LDL et VLDL. Elle concerne une naissance sur 200, mais ne s’exprime que chez l’adulte. Les dépôts cutanés sont rares et les complications vasculaires fréquentes (70 %).

- Dysbétalipoprotéïnémie (type III)

Cette affection résulte de la dégradation incomplète de VLDL avec accumulation de lipoprotéine intermédiaire (IDL). Elle est due à un déficit en apo-E (protéine porteuse des VLDL). L’isofocalisation des différentes formes moléculaire d’apo-E des sujets atteints retrouve le plus souvent un phénotype apo-E2/E2. Les triglycérides et le cholestérol sont augmentés. L’électrophorèse confirme l’augmentation des IDL par la présence de *broad-beta-lipoproteins*. Les premières manifestations apparaissent à 20 ans. Un xanthélasma et des xanthomes tubéroéruptifs sont présents, associés à des xanthomes des plis palmaires et plantaires caractéristiques. L’obésité est fréquente. Le pronostic est réservé en raison d’une artériosclérose.

Hypertriglycéridémie de type IV

- Type IV majeur

Sa fréquence est de 0,3 % dans la population générale. Elle est transmise sous le mode autosomique dominant, et caractérisée par une augmentation des VLDL. Le sérum est lactescent. L’hypertriglycéridémie est supérieure à 10 g/L et s’accompagne souvent d’une élévation du cholestérol. Elle est découverte soit de façon fortuite, soit devant un syndrome douloureux abdominal. L’examen clinique met en évidence une obésité et une hépatosplénomégalie associées à un diabète et une hypertension artérielle. L’apparition de xanthomes de type éruptif est souvent secondaire à une aggravation de cette affection (déséquilibre de diabète, écart alimentaire). La complication majeure est la survenue de pancréatite aiguë<sup>[1]</sup>.

- Type IV mineur

Elle est fréquente et représente 25 % des hyperlipidémies. L’hypertriglycéridémie est entre 1,5 et 10 g/L. Elle n’entraîne pas habituellement de xanthomes.

Hypertriglycéridémie combinée de type V

Cette forme est associée à une élévation des chylomicrons et des VLDL. Elle combine les types I et IV. Cette condition est rare, atteignant 1 sur 1 000 adultes. Le sérum se trouble avec une élévation des triglycérides et modérée du cholestérol. Les xanthomes sur le mode éruptif surviennent chez les patients souvent obèses. Sur le plan général, une artériosclérose est inconstamment présente, associée à des poussées de pancréatite.

Dyslipoprotéïnémie primitive avec accumulation de stérols inhabituels

Ces affections exceptionnelles d’origine héréditaire se transmettent sur le mode autosomique récessif.

- *Xanthomatose cérébrotendineuse* [4, 49]

Elle est due à un déficit en stérol 27-hydroxylase mitochondriale (CYP 27) responsable de la synthèse d'acides biliaires. Cette enzyme est codée par un gène situé sur le bras long du chromosome 2 qui est muté dans cette affection. La xanthomatose cérébrotendineuse débute dans l'enfance par un retard mental, une cataracte et une diarrhée chronique. Les xanthomes tendineux inconstants, qui apparaissent vers l'âge de 10 ans au niveau des tendons d'Achille, sont caractéristiques. Des xanthomes palpébraux et tubéreux peuvent être présents. Le diagnostic est fait sur l'élévation du cholestérol sanguin et des alcools biliaires urinaires. Le pronostic est sombre par la survenue des complications neurologiques (ataxie cérébelleuse) et cardiovasculaires. La prescription d'acide chénodésoxycholique ou ursodésoxycholique permet de ralentir la progression de la maladie.

- *Bêtasitostérolémie* [1, 27]

Cette affection est liée à une accumulation de stérols végétaux, due à une incapacité des entérocytes à estérifier ces phytostérols. L'anomalie génétique est située au niveau du chromosome 2p21 sous forme de deux gènes codant pour la stéroline 1 et 2. Les xanthomes sont de type tendineux et tubéreux. Des accidents coronariens et des arthropathies sont associés. Le diagnostic est posé par l'élévation de bêtasitostérol sanguin par chromatographie, associée ou non à une hypercholestérolémie.

- *Maladie de Tangier* [35]

Décrite chez les habitants de l'île de Tangier en Virginie, elle est due à une anomalie du récepteur membranaire cellulaire ABCA1 permettant un passage du cholestérol intratissulaire vers le milieu sanguin pour être capté par les HDL. Les lésions débutent chez l'enfant par des xanthomes cutanés et profonds (amygdales jaune-orangé et atteinte hépatosplénique) dus à une accumulation de cholestéryl esters. Au niveau sanguin, on retrouve un taux bas de cholestérol et des HDL associées à une hypertriglycéridémie. Des complications à type d'anémie, neuropathies périphériques et atteinte cornéenne sont signalées.

## ■ *Forme avec dyslipoprotéinémie secondaire*

Les hyperlipoprotéinémies secondaires doivent être connues car elles sont susceptibles de régresser avec le traitement du facteur causal. La survenue de xanthomes au cours de ces hyperlipoprotéinémies reste rare.

### Au cours d'endocrinopathies [36]

- *Diabète*

Le défaut d'épuration des VLDL au cours du diabète insulino-dépendant est responsable d'hypertriglycéridémie. Le déficit insulinaire diminue l'activité de la lipoprotéine lipase. Dans le diabète non insulino-dépendant, l'hyperinsulinisme entraîne une superproduction des VLDL. L'association diabète et hyperlipidémie est fréquente. Le déséquilibre diabétique aggrave l'hypertriglycéridémie et il est corrélé à l'intensité de la rétinopathie. Les xanthomes sont habituellement de type éruptif.

- *Hypothyroïdie*

Le déficit en sécrétion d'hormone thyroïdienne est responsable d'une hypercholestérolémie par inhibition de son catabolisme. Il peut être retrouvé une hypertriglycéridémie par inactivité de la lipoprotéine lipase. Les xanthomes sont rares et ont une présentation sous forme éruptive ou tubéreuse.

### Au cours des cholestases

L'obstruction biliaire extra- ou intra-hépatique acquise (cirrhose biliaire primitive) [22], mais aussi congénitale par atrophie des canaux excréteurs (syndrome d'Alagille), entraîne une accumulation du

cholestérol sérique. Les xanthomes sont fréquents, d'aspect varié et notamment de type plan palmaire. Ils sont liés à l'hypercholestérolémie. Ils peuvent régresser après le traitement médical ou chirurgical, telle la greffe hépatique au cours du syndrome d'Alagille [6, 31].

### Au cours du syndrome néphrotique

La sévérité de l'hyperlipoprotéinémie habituellement mixte est en rapport avec l'hypoalbuminémie et la protéinurie. Dans le syndrome néphrotique, la survenue de xanthomes reste exceptionnelle et se manifeste de façon éruptive [45].

### Au cours de l'intoxication alcoolique

L'abus de boissons alcoolisées inhibe l'oxydation des acides gras hépatiques qui sont transformés en triglycérides dont une part est reprise sous forme VLDL, et l'autre part reste dans le foie entraînant une hépatomégalie. Des xanthomes éruptifs sont observés dans la majorité des cas [20].

### D'origine médicamenteuse [36]

Certains médicaments peuvent révéler ou aggraver une dyslipoprotéinémie préexistante (hyperlipidémie familiale, diabète, alcoolisme). Mais la survenue de xanthomes d'origine médicamenteuse proprement dite reste exceptionnelle.

- *Œstrogènes (contraception orale, hormonothérapie substitutive)*

Il s'agit le plus souvent d'une hypertriglycéridémie par une synthèse accrue des VLDL au niveau hépatique. L'hyperchylomicronémie induite par l'excès de VLDL est responsable de pancréatite. Des complications thromboemboliques peuvent se voir. La présentation cutanée des xanthomes est de type éruptif.

- *Corticostéroïdes*

Au cours d'une corticothérapie prolongée, une hyperlipidémie, surtout des triglycérides, survient par l'intermédiaire d'un hyperinsulinisme.

- *Rétinoïdes per os*

L'élévation des triglycérides et du cholestérol se rencontre à des fortes posologies d'isotrétinoïne dans 20 % des cas environ. Des xanthomes éruptifs peuvent survenir [16].

Citons encore : les bêtabloquants, les diurétiques thiazidiques, la cimétidine et la ciclosporine, qui peuvent être responsables d'une exacerbation d'une dyslipidémie latente.

### Autres causes

Les anomalies lipidiques peuvent être signalées au cours de glycogénose hépatique et dans certaines lipodystrophies [42], notamment au cours des traitements du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [51]. La présence de xanthomes est dans ces cas très exceptionnelle.

## XANTHOMES NORMOLIPIDÉMIQUES [37]

Le caractère normolipidémique de ces xanthomatoses est parfois discutable dans des observations rares et anciennes et nécessite actuellement un bilan lipidique exhaustif et répété. Il faut éliminer d'abord les xanthomisations épiphénomènes.

### ■ *Xanthomatoses secondaires ou épiphénomènes*

La « xanthomisation » au cours de l'évolution de certaines lésions n'est pas exceptionnelle et se rencontre dans les cas suivants :

– au cours de pathologies inflammatoires :

– maladie de Hansen, piqûres d'insectes, réactions à corps étrangers, nécrobiose lipoïdique, sarcoïdose, érythrodermies chroniques ;

- au cours d'affections tumorales et d'hémopathies :
  - fibroxanthome, histiocytome fibreux malin, maladie de Hodgkin, mycosis fongoïde, voire syndrome de Sézary, mastocytose, certains lymphœdèmes, le syndrome POEMS (polyneuropathie-organomégalie-endocrinopathie-protéine monoclonale-anomalies cutanées) ;
- au cours de certaines histiocytoses primitives :
  - histiocytose langerhansienne notamment de type Hand-Schüller Christian avec xanthogranulome osseux [54] ;
  - histiocytose auto-involutive de type Hashimoto-Pritzker ;
  - histiocytoses non langerhansiennes tels la réticulohistiocytose multicentrique, l'histiocytose sinusale avec adénomégalie de Destombes-Rosai-Dorfman, la maladie de Chester-Erdheim, l'histiocytose céphalique infantile, les histiocytomes éruptifs, l'histiocytose nodulaire progressive.

### ■ Xanthogranulome nécrobiotique

Le xanthogranulome nécrobiotique (XGN) avec paraprotéinémie a été décrit en 1980 par Kossard et Winkelmann [26]. Plus de 60 cas ont été décrits depuis [34], confondus parfois initialement avec une réticulohistiocytose multicentrique, une nécrobiose lipoidique.

#### Aspect clinique

Le XGN se développe très progressivement, le plus souvent sous forme de plaques infiltrées périorbitaires jaune-brun à violacées pouvant s'ulcérer, se recouvrir de télangiectasies ou devenir très jaunâtres, xanthomateuses. D'autres lésions, souvent multiples et symétriques, peuvent atteindre le visage, le tronc, les extrémités. Une forme tumorale unique cutanée a été décrite récemment [44].

Souvent, une sclérite ou une simple conjonctivite accompagne l'atteinte périorbitaire [47], parfois aussi un iritis, un glaucome, une cataracte.

#### Aspect histopathologique

Il est évocateur parfois seulement après deux ou trois biopsies : infiltrat histiocytaire épithélioïde dermique profond, voire hypodermique avec cellules géantes multinucléées souvent de type Touton ou à corps étrangers, avec parfois des phénomènes de nécrobiose collagène centrale et des fentes contenant des cristaux de cholestérol.

#### Bilan extracutané

Il doit comprendre la recherche de signes d'extension viscérale et osseux, notamment cardiopulmonaire, rénal, splénique, intestinal et rétropéritonéal.

#### Bilan biologique et immunologique

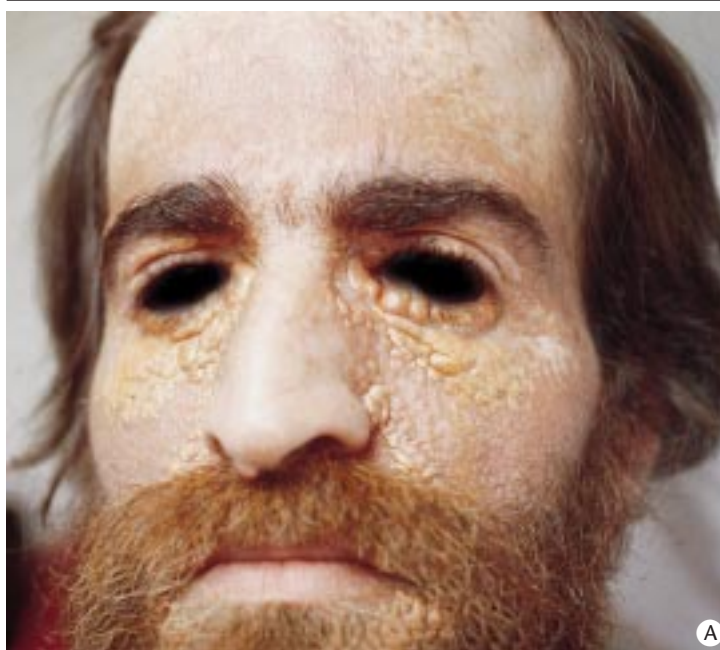
Il comporte notamment la recherche d'une dysprotéinémie monoclonale, surtout immunoglobulines (Ig)G (80 %) exceptionnellement IgA ou IgM [43], et d'un myélome sous-jacent, dans près de 10 % des cas, parfois après une longue évolution du xanthogranulome.

#### Évolution

Elle est souvent lentement aggravative, avec destruction cutanée par les plaques infiltrées, notamment périorbitaires, et liée au développement d'un myélome.

#### Étiopathogénie

Elle est mal connue : absence de rôle anticorps de la dysglobulinémie monoclonale, mais liaison possible à des lipides circulant dans la peau, consommation de complément avec formation des complexes immuns circulants ? Activation des monocytes macrophages et accumulation de dérivés lipides-lipoprotéines intracellulaires et hypocholestérolémie marquée ?



6 Xanthomatose disséminée de Montgomery.

A. Visage.  
B. Tronc.

#### Traitements

Ils sont décevants, tant médicaux que chirurgicaux, n'apportant souvent que des rémissions. Au plan médical, le chlorambucil et le melphalan semblent les plus efficaces. La radiothérapie, l'interféron  $\alpha 2\beta$  [48], les plasmaphérèses et plus récemment les bolus de corticoïdes ont été proposés [10].

### ■ Xanthoma disseminatum de Montgomery

La xanthomatose disséminée ou syndrome de Montgomery est une histiocytose non langerhansienne individualisée depuis 1962 [2]. Ce syndrome reste rare (plus de 100 cas décrits) ; sporadique, elle touche électivement l'adulte jeune, surtout masculin [7, 9].

#### Aspect clinique (fig 6)

Les lésions cutanées sont en général papuleuses et nodulaires jaune rosé puis brun chamois ou violacées, non prurigineuses, fermes, souvent abondantes, plus ou moins confluentes en nappes, parfois verruqueuses ou au contraire anéodermiques. Les plis sont touchés préférentiellement, symétriquement, notamment axillaire, mais aussi la région cervicofaciale, périorbitaire, péri buccale.



Une atteinte muqueuse est fréquente, buccale, oculaire, mais aussi laryngée, œsophagienne et trachéobronchique responsable parfois de détresse respiratoire et de décès [13]. Des localisations vulvaires et rectales ont été signalées.

La xanthosidérohistiocytose est une variante clinique formant des plaques confluentes, fermes, parfois pseudochéloïdienne et de couleur brun-gris liée aux dépôts de fer.

### Aspect histopathologique

L'aspect est celui d'un xanthome classique avec cellules spumeuses et de Touton à sa phase d'état, avec rares dépôts de fer et une absence ultrastructurale de granules de Birbeck [54]. L'immunohistochimie confirme le caractère macrophagique et dendrocytaire des cellules.

### Aspects extracutanés

Le diabète insipide est classiquement retrouvé dans près de 50 % des cas, apparaissant le plus souvent secondairement aux xanthomes. Il est partiel et modéré. Son origine est controversée : localisation xanthomateuse posthypophysaire soulevant le problème de frontière nosologique avec l'histiocytose langerhansienne de type Hand-Schüller-Christian, d'autant qu'il existe aussi parfois des lésions osseuses.

Les lésions osseuses très rares, en général silencieuses, touchent les os longs, sont lytiques et parfois fracturaires, ou rarement condensantes.

D'autres localisations au système nerveux, à la plèvre, au poumon, aux glandes endocrines sont rapportées.

Une paraprotéinémie isolée ou associée à une myélémie est signalée dans moins de 10 % des cas [50] et un seul cas de maladie de Waldenström [19].

### Évolution

Elle est très chronique, en général bénigne, excepté les complications respiratoires et visuelles avec stabilisation, voire régression des xanthomes.

### Traitements

En dehors de celui du diabète insipide, symptomatique, et l'essai de clofibrate, ils sont décevants : cryothérapie, radiothérapie, chimiothérapie. L'abrasion au laser CO<sub>2</sub> a été proposée.

### ■ Xanthomes plans diffus

Cette entité est individualisée par Altman et Winkelmann en 1962 [2], puis ses associations systémiques en 1966 par Lynch et Winkelmann [32].

### Généralités

La xanthomatose plane disséminée (XPD) normolipidémique est une entité rare (moins de 100 cas), touchant les deux sexes (sex-ratio : 1), l'adulte essentiellement (moins de 10 cas infantiles), au-delà de 50 ans (75 % des cas), familiale dans un seul cas [46], très atypique avec aspect de cutis hyperelastica.

### Aspect clinique (fig 7)

Les xanthomes plans non prurigineux, de topographie symétrique apparaissent progressivement en plusieurs années, débutant souvent au visage par un xanthélasma palpébral extensif, une extension temporale et au scalp, aux faces latérales du cou, aux creux sus-claviculaires, mais aussi aux plis axillaires, mammaires, inguinaux, au pli cubital, aux creux poplités, pouvant évoquer un pseudoxanthome élastique.

L'atteinte muqueuse est très rare. Des variantes cliniques peuvent être rencontrées : formes maculeuses et nodulaires polymorphes, urticariiformes [29].

Si un phénomène de Koebner sur les cicatrices est parfois présent, un phénomène inverse de type Sutton est observé autour des mamelons, ou d'angiomes.



7 Xanthomes plans diffus.  
A. Cutanés.  
B. Muqueux.

L'évolution des xanthomes est chronique, irréversible, sauf cas exceptionnels devenant anétodermiques.

### Aspect histopathologique

Il montre un aspect de xanthome dermique pur peu inflammatoire, histiocytaire spumeux avec quelques cellules de Touton.

La microscopie électronique, non spécifique, montre l'absence de granules de Birbeck. Au total, l'aspect est celui d'un xanthome d'hyperlipoprotéinémie types IV et V.

Exceptionnellement, des foyers de nécrobiose collagène ont été notés soulevant le problème des formes frontières entre xanthomatose plane diffuse et xanthogranulome nécrobiotique [52].

### Bilan paraclinique

Il est orienté sur :

- la recherche de localisation extracutanée exceptionnelle ;
- l'exploration lipidique, en principe normale, mais de nombreuses perturbations ont été signalées, souvent mineures, non univoques ou non spécifiques dans des observations déjà anciennes, et chez des sujets souvent âgés. On peut ainsi cependant recenser sur 84 cas avec dysglobulinémie monoclonale, 33 cas avec dyslipidémies [28] ;
- l'association à une autre pathologie, notamment une dysglobulinémie, reconnue dès 1966 par Lynch et Winkelmann [32].

### Pathologies associées [3]

Elles sont présentes dans la majorité des cas.

#### • Dysglobulinémie monoclonale : association majeure

- Myélome à IgG à prédominance kappa, précédé d'une xanthomatose uniquement plane, d'évolution souvent indolente,



8 Xanthogranulome juvénile.

avec peu d'atteinte osseuse, souvent avec anomalies complémentaires, notamment une baisse de l'inhibiteur de la C1 estérase. Le traitement du myélome est sans effet sur les xanthomes. Une activité antilipoprotéine de l'immunoglobuline a été montrée dans quelques cas.

– Autres dysglobulinémies IgG isolées, cryoglobulinémies avec parfois vascularites et hypocomplémentémie <sup>[18]</sup>, artérite temporale <sup>[25]</sup>.

– Dysglobulinémie IgM exceptionnelle avec maladie de Waldenström <sup>[19]</sup>.

#### • Autres pathologies associées

Quelques cas souvent isolés sont rapportés : leucémies myélomonocytaire, myéloïde chronique, monoblastique, aiguë, leucémie lymphoïde chronique, histiocytose, syndrome de Sézary, tumeur de Castelman <sup>[33]</sup>, lymphome malin non hodgkinien <sup>[28]</sup>, infection par le VIH <sup>[39]</sup>.

#### Pathogénie

La paraprotéine se complexe avec les LDL (IgG-LDL) qui ne sont pas reconnues par le *scavenger receptor* du macrophage qui les phagocyte <sup>[29]</sup>, avec formation de complexes immuns et activation de la voie classique du complément.

#### Traitement

Le traitement médical du myélome ou symptomatique médocirurgical est décevant, sans effet sur le xanthome.

#### ■ Xanthogranulome juvénile

Le xanthogranulome juvénile <sup>[23]</sup> est une affection bénigne, de guérison souvent spontanée, connu depuis 1905 sous le terme de xanthome congénital multiple puis de *nævo-xantho-endothéliome*. Quoique rares, les localisations extracutanées de cette affection en font la gravité.

#### Aspects cliniques (fig 8)

Le xanthogranulome juvénile est chez le nourrisson une tumeur papulonodulaire arrondie rosée, puis jaunâtre, enfin brune, parfois télangiectasique. À début souvent brutal, il a une évolution chronique parfois anéodermique, souvent de plusieurs années ; il est localisé à la tête et au cou, plus rarement au tronc et aux membres. Deux formes peuvent être distinguées : la forme multiple papuleuse disséminée, la forme unique ou à quelques lésions nodulaires parfois volumineuses tumorales ; les deux variétés peuvent en fait s'intriquer ; l'atteinte de la muqueuse est rare, d'apparition plus tardive (après l'âge de 3 ans).

Des variantes cliniques plus rares sont possibles :

- aspect hyperkératosique, ulcéré, pédonculé, lichénoïde, réticulé ;
- topographie insolite (labiale, palmoplantaire, pénienne, scrotale, palpébrale), ou profonde (sous-cutanée pseudotumorale) ;
- formes géantes souvent uniques.

#### Formes extracutanées

L'œil est l'organe le plus atteint (entre 0,3 et 0,5 %) <sup>[8]</sup> associé à ces xanthogranulomes multiples. L'iris est le plus souvent atteint : glaucome unilatéral, hyphème spontané, uvéite, hétérochromie irienne. Une atteinte palpébrale est possible ; l'atteinte orbitaire avec exophtalmie est rare, survenant en période néonatale.

D'autres localisations extracutanées parfois isolées sont recensées :

- pulmonaire (nodules ronds, multiples, évocateurs de métastases) ;
- hépatique, péricardique, splénique, rénale, gonadique, rétropéritonéale, du système nerveux central, du larynx.

#### Pathologies associées

Il n'existe aucune anomalie métabolique et notamment lipidique associée.

L'association à diverses leucémies (lymphoblastique, monoblastique, leucémie myélomonocytaire, monocyttaire) a été rapportée. Plus particulière est la triade leucémie myéloïde chronique juvénile, xanthogranulome et neurofibromatose (30 à 40 fois plus fréquente, et à prédominance masculine), ou, souvent à cet âge, simples taches café au lait <sup>[55]</sup>.

#### Aspect histopathologique

Le xanthogranulome juvénile est une tumeur bien limitée non encapsulée, d'aspect variable selon le stade évolutif ; fait d'un infiltrat d'abord dermique histiocyttaire, parfois profond avec une extension jusqu'au fascia, voire au muscle dans un tiers des cas. Puis un infiltrat mixte neutrophile, éosinophile, lymphocytaire se mêle à des cellules géantes et de Touton. L'aspect xanthomateux des cellules histiocytaires devient évident, mais est remplacé progressivement par des fibroblastes lors de sa régression.

Au plan histochimique, les histiocytes sont en général négatifs pour la PS100, CD1a, Mac 387 ; positifs pour le KP1, le facteur XIII.

En microscopie électronique, on note surtout l'absence de granule de Birbeck, permettant d'éliminer une histiocytose langerhansienne.

#### Forme de l'adulte

Elle est plus rare mais sans particularités cliniques et histologiques. L'évolution y est plus chronique, rarement involutive.

#### Pathogénie

Elle est inconnue : granulomatose histiocyttaire réactionnelle à un stimulus inconnu.

#### Diagnostic différentiel

De nombreuses erreurs diagnostiques sont possibles avec d'autres tumeurs, principalement les histiocytomes et histiocytoses éruptives, le xanthome papuleux <sup>[41]</sup>, le syndrome de Hashimoto-Pritzker, un mastocytome, un fibrome, un *nævus* de Spitz, un kératoacanthome... voire un sarcome dans les formes géantes. L'histopathologie est nécessaire au diagnostic, notamment dans les formes insolites et extracutanées.

#### Traitement

En dehors de la destruction chirurgicale après laser, les atteintes oculaires nécessitent un diagnostic précoce et souvent un traitement chirurgical.

Les atteintes systémiques ne sont traitées qu'en cas de risque vital : corticoïdes, chimiothérapie, ciclosporine, radiothérapie ont été tentés.

### ■ **Xanthome papuleux** <sup>[41]</sup>

Individualisé en 1980 par Winkelmann, c'est une éruption papuleuse à éléments multiples non confluents brun jaunâtre, cutanée et parfois muqueuse. L'aspect histologique est monomorphe, fait de cellules spumeuses et de rares cellules de Touton, et en ultrastructure des inclusions lamellaires myélinoides abondantes mais sans granule de Birbeck.

### ■ **Xanthome verruciforme**

Il s'agit de tumeurs siégeant le plus souvent au niveau de la muqueuse buccale, et plus rarement sur la vulve et les plis inguinaux. Cliniquement, un aspect verruqueux est retrouvé à la surface. Le diagnostic n'est souvent fait qu'à l'examen histologique <sup>[12]</sup>. Des formes associées à un naevus épidermique, un lymphoedème, une épidermolyse bulleuse, une infection à *Papillomavirus* ont été signalées. Les traitements sont décevants en dehors de l'exérèse chirurgicale.

## Traitement

Si les xanthomes sont secondaires à une dyslipoprotéinémie primitive ou secondaire (alcoolisme, lymphome...), la prise en charge repose évidemment sur le traitement de la cause, et notamment celui d'une hyperlipidémie. Un traitement local est nécessaire dans certaines formes (xanthomes palpébraux, tubéreux et tendineux).

### TRAITEMENT LOCAL DES XANTHOMES

#### ■ **Curetage**

Il est réservé à des lésions de petite taille (xanthélasma).

#### ■ **Exérèse-suture**

Cette technique est utilisée pour des xanthélasmas ou les formes profondes tubéreuses ou tendineuses. Elle peut être suivie d'une greffe ou d'une cicatrisation dirigée <sup>[17]</sup>.

#### ■ **Électrocoagulation**

Elle est réalisée sous anesthésie locale, mais celle-ci peut exposer à des cicatrices rétractiles.

#### ■ **Cryochirurgie**

Elle est utilisée avec succès pour traiter les xanthélasmas et certains xanthomes tendineux <sup>[53]</sup>.

#### ■ **Acide trichloroacétique à 33 %**

En application sur les xanthélasmas, il permet une disparition des lésions dans 60 à 85 % des cas. Il faut être attentif à ne pas exposer la peau saine de l'œil. Il est souvent nécessaire de répéter les applications <sup>[21]</sup>.

#### ■ **Laser**

Plusieurs types de laser ont été utilisés dans le traitement des xanthomes. Récemment, le laser CO<sub>2</sub> ultrapulsé <sup>[40]</sup>, l'Erbium et le YAG <sup>[30]</sup> ont montré leurs intérêts dans cette indication.

### PRISE EN CHARGE D'UNE HYPERLIPIDÉMIE <sup>[24, 38]</sup>

Les buts du traitement sont de normaliser les taux de cholestérol (surtout LDL-C) et de triglycérides et de prévenir l'athérogenèse. Les anomalies moléculaires des dyslipidémies étant innées, le traitement est au long cours, à vie. Il repose toujours sur des modifications hygiéno-diététiques adaptées au type de la maladie, auxquelles peut être adjoint un traitement médicamenteux.

### ■ **Traitement diététique**

Un régime prescrit doit être au maximum « positif » et doit souligner les aliments recommandés. Ces conseils doivent tenir compte du mode de vie du patient, de son âge, de sa culture (ethnique et religieuse), de ses moyens financiers et des comorbidités associées.

#### Réduction des apports caloriques

En cas de surpoids et d'obésité, la fraction calorique (iso- ou hypocalorique) doit être répartie sur trois repas (± collations) avec 45 à 55 % de glucides, 30 à 35 % de lipides et 12 à 15 % de protéines. La pratique d'une activité physique régulière doit être vivement recommandée.

#### Régime hypocholestérolémiant

Il repose sur deux principes :

– contrôle des apports en cholestérol : les principaux aliments riches en cholestérol sont le jaune d'œuf, les abats, les charcuteries et le beurre ;

– contrôle des pourcentages en acides gras au profit des insaturés : le rôle préventif (antiathéromateux) démontré des acides gras essentiels omega-3 et omega-6 fait recommander par l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) la consommation hebdomadaire de poissons des mers froides.

Le respect du régime permet de diminuer de 5 à 15 % la cholestérolémie. Les formes moyennes et sévères d'hypercholestérolémie justifient l'adjonction de médicaments hypolipémiants.

#### Régime de l'hypertriglycéridémie

Dans le cas des hypertriglycéridémies types I et V, il s'agit d'un régime hypolipidique global. Il repose sur l'exclusion de graisses alimentaires de constitution. Leur apport quotidien ne doit pas excéder 15 à 25 g par jour. Une liste des aliments autorisés doit être remise au patient. Le régime des hypertriglycéridémies type IV repose sur un apport calorique lipidique de 30 %, associé surtout aux contrôles des nutriments glucidiques et alcoolisés. L'efficacité du traitement diététique est indiscutable dans la plupart des hypertriglycéridémies, et l'indication d'adjonction médicamenteuse reste exceptionnelle.

### ■ **Traitement médicamenteux**

#### Fibrates

Ils inhibent la synthèse hépatique des VLDL par inhibition de la lipolyse. La dégradation des VLDL entraîne également l'augmentation intéressante des HDL-C. Les fibrates de deuxième génération sont les plus utilisés : fénofibrate (Lipanthyl®), bézafibrate (Befizal®), ciprofibrate (Liponor®), gemfibrozil (Lipur®). Les indications sont larges : hypertriglycéridémies, isolées ou mixtes (avec hypercholestérolémie modérée). Les effets secondaires sont décrits (troubles digestifs, impuissance, photosensibilisation). La cytolysse hépatique nécessite la surveillance des transaminases régulièrement à 1 mois, puis tous les mois pendant 1 an, puis une fois par an. Des valeurs persistantes à deux fois la normale, ou triples doivent entraîner leur arrêt. En cas de myalgies, les créatines phosphokinases (CPK) sont dosées.

#### Résines

La colestyramine (Questran®) est une résine échangeuse d'ions chlore en fixant le cholestérol et les acides biliaires sous forme de complexe insoluble, qui interrompt le cycle entérohépatique et provoque l'élimination fécale du cholestérol.

La cholestérolémie peut chuter de 15 à 30 %. La tolérance digestive est médiocre et l'observance souvent mauvaise.

#### Statines ou inhibiteurs spécifiques de l'HMG Co-A réductase

Ils agissent par inhibition compétitive de l'hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A (HMG Co-A) réductase, enzyme permettant la



transformation de l’HMG Co-A en acide mévalonique, précurseur des stérols. C’est donc une enzyme clef de la synthèse du cholestérol. En cas d’inhibition de l’enzyme, la synthèse du cholestérol est abaissée, ainsi que le LDL-C par augmentation de sa captation. Les inhibiteurs de l’HMG Co-A réductase commercialisés en France sont : la simvastatine (Zocor®), la pravastatine (Elisor®, Vasten®), l’atorvastatine (Tahor®), la cêrivastatine (Staltor®) et la fluvastatine (Fractal®, Lescol®). Puissants anticholestérolémiants, ils peuvent

abaisser des taux pathologiques de près de 50 %. Ils sont indiqués dans les hypercholestérolémies de type II. Des effets indésirables sont signalés à type d’hépatite, éruptions cutanées et de myopathie. La surveillance des transaminases se fait sur le même rythme que pour la surveillance des fibrates. Le dosage des CPK y est systématiquement effectué et en cas de myalgies. L’association aux fibrates doit être en ultime recours et sous stricte surveillance clinique et biologique.

Références

[1] Alam M, Garzon MC, Salen G, Starc TJ. Tuberous xanthomas in sitosterolemia. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 447-449

[2] Altman J, Winkelmann RK. Xanthoma disseminatum. *Arch Dermatol* 1962 ; 86 : 582-596

[3] Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic plane xanthoma. *Arch Dermatol* 1962 ; 85 : 633-640

[4] Bel S, Garcia-Patos V, Rodriguez L, Selva A, Diaz P, Wolthers BG et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 45 : 292-295

[5] Bruckert E, Giral P. Dyslipoprotéinémies. In : Bosdevent A, Laville M, Lerebours E éd. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Paris : Médecine-Science Flammarion, 2001 : 473-484

[6] Buckley DA, Higgins EM, DuVivier AM. Resolution of xanthomas in Alagille syndrome after liver transplantation. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 199-202

[7] Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C et al. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of literature. *Dermatology* 1995 ; 190 : 19-24

[8] Chang MW, Freden L, Good W. The risk of intra-ocular juvenile granuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 445-449

[9] Chanudet MH, Le Clech C, Lancien G, Pibouin M, Bousser AM, Chevrant-Breton J. Xanthomatose cutanéomuqueuse de Montgomery. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1360-1362

[10] Chave TA, Chowdhury MM, Holt PJ. Recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma responding to pulsed high-dose oral dexamethasone plus maintenance therapy with oral prednisolone. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 158-161

[11] Cho HR, Lee MH, Haw CR. Generalized tuberous xanthoma with type IV hyperlipoproteinemia. *Cutis* 1997 ; 59 : 315-318

[12] Connolly SB, Lewis EJ, Lindholm JS, Zelikson BD, Zachary CB, Tope MP. Management of cutaneous verruciform xanthoma. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 343-347

[13] Davies CWH, Marren P, Juniper MC, Gray W. Xanthoma disseminatum with respiratory tract involvement and fatal outcome. *Thorax* 2000 ; 55 : 170-172

[14] Day I, Whittall RA, Odell SD, Haddad L, Bolla MK, Gudnason V et al. Spectrum of LD2 receptor gene mutations in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1997 ; 10 : 116-127

[15] Descamps OS, Leysen X, VanLeuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001 ; 157 : 514-517

[16] Dicken CH, Connolly SM. Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 951-952

[17] Eedy DJ. Treatment of xanthelasma by excision with secondary intention healing. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 273-275

[18] Escallier F, Dalac S, Sallin J, Lambert D, Bielefeld P, Besancenot JF. Vascularite hypocomplémentémique, paraprotéinémie et xanthomes plans. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 713-716

[19] Goodenberger ME, Pietle WW, MacFarlane DE, Argenyi ZB. Xanthoma disseminatum and macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1015-1018

[20] Grosshans EM, LeCoc CJ. Alcohol intake, lipid metabolism and the skin. *Clin Dermatol* 1999 ; 17 : 413-418

[21] Haygood LJ, Bennett JD, Brodell RT. Treatment of xanthelasma palpebrarum with trichloroacetic acid. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1027-1031

[22] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000 ; 31 : 1005-1013

[23] Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 355-367

[24] Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 2000 ; 84 : 23-42

[25] Keung YK, Yung C, Wong JW, Shah F, Cobos E. Association of temporal arteritis, retinal vasculitis, xanthomatosis with multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 657-660

[26] Kossard S, Winkelmann RK. Xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 3 : 257-270

[27] Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2001 ; 12 : 141-149

[28] Lonceint J, Jaussaud R, Vilque JP, Bernard P, Deville JF. Xanthomes plans disséminés normolipémiqes et lymphomes malins non hodgkiniens. *Ann Méd Interne* 1999 ; 150 : 162-163

[29] Loo DS, Kang S. Diffuse normolipidemic plane xanthomas with monoclonal gammopathy presenting as urticarial plaques. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 829-832

[30] Lorenz S, Hohenleutner S, Hohenleutner U, Landthaler M. Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with Erbium YAG laser. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1413-1415

[31] Lykavieis P, Hadchouel M, Chardott C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001 ; 49 : 431-435

[32] Lynch PJ, Winkelmann RK. Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966 ; 93 : 639-649

[33] Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Gallardo F, Peyri J. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 439-442

[34] Mehregan D, Winkelmann RW, Machado S. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 94-100

[35] Oram JF. Molecular basis of cholesterol homeostasis: lessons from Tangier disease and ABCA1. *Trends Mol Med* 2002 ; 8 : 168-173

[36] Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 1-30

[37] Parker F. Normocholesterolemic xanthomatosis. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1253-1257

[38] Pedersen TR, Olosen AG, Faergeman O, Kjekhus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation* 1998 ; 97 : 153-160

[39] Ramsay HM, Garrido MC, Smith AG. Normolipemic xanthomas in association with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 571-572

[40] Raulin C, Schoenermark MP, Werner S, Greve B. Xanthelasma palpebrarum: treatment with ultrapulsed CO2 laser. *Lasers Surg Med* 1999 ; 24 : 122-127

[41] Sanchez RL, Raimer SS, Peltier F, Swedo J. Papular xanthoma. A clinical, histologic, and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 626-631

[42] Schmidt HH, Genshel J, Baier P, Schmidt M, Ockemga J, Tietge UI et al. Dyslipidemia in familial partial lipodystrophy caused by an R482 W mutation in the LMNA gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2289-2295

[43] Seve P, Zenone T, Durien I, Moulin G, Levrat R. Xanthogranulomatose nécrobiotique. Manifestation cutanée d'une IgM monoclonale. *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 338-340

[44] Stork J, Kodetova D, Vosmik F, Kreica M. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol* 2000 ; 22 : 453-456

[45] Teltscher J, Silverman RA, Stork J. Eruptive xanthomas in a child with nephrotic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1147-1149

[46] Thomsen J, Caplan RM, Bartley JA. Generalized normolipemic plane xanthoma. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 521-525

[47] Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 129 : 651-657

[48] Venencie P, LeBras P, Toan N, Tchernia G, Delfraissy JF. Recombinant interferon alfa-2b treatment of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 666-667

[49] Verrips A, van Engelen BG, Wevers RA, van Geel BM, Cruysberg JR, van denHeuvel LP et al. Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 520-524

[50] Vignon-Pennamen MD, Verola O, Maziere JC, Flageul B, Danon F, Dubertret L. Xanthomatose cutanéomuqueuse de Montgomery et gammopathie monoclonale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 821-823

[51] Vigouroux C, Capeau J. Troubles métaboliques associés aux traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), 2000 : 10-366-S-10, Endocrinologie - Nutrition1-5

[52] Williford PM, White WL, Jorizzo JL, Greer K. The spectrum of normolipemic plane xanthoma. *Am J Dermatopathol* 1993 ; 15 : 572-575

[53] Wright AL, Colver GB, Buxton PK. Treatment of tuberous xanthomata with liquid nitrogen cryotherapy. *Clin Exp Dermatol* 1988 ; 13 : 121-122

[54] Zelger M, Cerio R, Orchard G, Fritsch P, Wilson-Jones E. Histologic and immunohistochemical study comparing xanthoma disseminatum and histiocytosis X. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1207-1212

[55] Zvulonov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 904-908

# Anomalies vasculaires superficielles

O. Enjolras, V. Soupre, A. Picard

*Les classiques « angiomes » sont aujourd'hui rebaptisés « anomalies vasculaires superficielles ». Les travaux de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ont abouti à une classification qui repose sur les différences biologiques, cliniques, histologiques et radiologiques, et qui différencie les tumeurs vasculaires des malformations vasculaires. Les tumeurs vasculaires se développent par hyperplasie, prolifération cellulaire. La plus fréquente est l'hémangiome infantile, avec son évolution caractéristique en trois stades. On différencie les hémangiomes congénitaux, tumeurs pleinement développées in utero, dont il existe deux types évolutifs, l'un qui régresse et l'autre qui persiste, et d'autre part deux autres tumeurs, l'angiome en touffes ou angioblastome, et l'hémangio-endothéliome kaposiforme, susceptibles d'exister isolément, ou de se compliquer du rare et grave phénomène de piégeage des plaquettes, cause de thrombopénie majeure, appelé syndrome ou phénomène de Kasabach-Merritt. Les malformations vasculaires sont faites de vaisseaux malformés, excédentaires, qui dissèquent les tissus hôtes, et qui semblent résulter de troubles de l'embryogenèse et de la vasculogenèse. Elles sont à flux lent (capillaires, veineuses ou lymphatiques) ou à flux rapide (artérioveineuses). Elles peuvent être combinées, et être le marqueur cutané d'un syndrome complexe.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Angiome ; Hémangiome ; Congénital ; Hémangio-endothéliome

## Plan

■ Introduction	1
■ Hémangiomes infantiles	2
Hémangiomes infantiles cutanés	2
Ulcérations des hémangiomes infantiles	5
Hémangiomes segmentaires du visage : nouvelle classification, risques spécifiques	5
Anomalies structurales associées aux hémangiomes	6
Hémangiomes infantiles viscéraux	8
Traitement des hémangiomes infantiles	8
■ Autres tumeurs vasculaires infantiles	12
Hémangiomes congénitaux (HC)	12
Angiome en touffes (AT)	12
Hémangio-endothéliome kaposiforme (HEK)	13
Syndrome de Kasabach-Merritt	13
■ Malformations vasculaires	13
Malformations capillaires (angiomes plans et télangiectasies)	14
Malformations veineuses (MV)	15
Malformations lymphatiques (ML)	16
Malformations artérioveineuses	17
Syndromes vasculaires, systématisés ou diffus, sporadiques ou héréditaires	18

## ■ Introduction

La classification des « angiomes » a beaucoup évolué depuis 1976, date du premier Workshop on Vascular Anomalies. Ces

lésions étaient surtout bien connues dans le domaine pédiatrique [1]. Mais une grande confusion existait aussi, tout particulièrement pour les lésions de l'adulte, ce dont témoigne la diversité des classifications utilisées. Il s'y ajoutait un manque manifeste de communication entre les spécialistes impliqués dans la prise en charge de ces patients. Le Workshop on Vascular Anomalies est un groupe de travail international qui n'a cessé de se réunir depuis 30 ans, tous les 2 ans. Il comporte aujourd'hui une participation multidisciplinaire issue de tous les continents. En 1992, l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) fut fondée. Elle continue à assurer tous les 2 ans ce Workshop. Celui-ci a permis d'améliorer la communication entre les divers soignants impliqués dans la prise en charge de ces malades complexes. Il permet d'affiner la compréhension et la classification de ces lésions. Il facilite les échanges d'avis pour des pathologies parfois rares. Il est un territoire d'émulation où se confrontent et se stimulent les recherches sur l'angiogenèse et la vasculogenèse pathologiques. Au fil des années, ces rencontres ont conforté les médecins et chirurgiens qui reçoivent ces patients à les prendre en charge au sein de groupes multidisciplinaires, ce qui améliore considérablement le diagnostic et les traitements. De tels groupes existent désormais un peu partout en France, en Europe (où les échanges sont facilités par les accords de prise en charge des soins au sein de l'Union européenne) et dans le monde (Internet permettant de confronter aisément les opinions).

La classification de l'ISSVA prend en compte l'essentiel des données cliniques, radiologiques, histologiques et biologiques. Elle repose sur les travaux biologiques fondateurs de Mulliken et Glowacki en 1982 et elle distingue deux groupes : les tumeurs vasculaires et les malformations vasculaires.

Les tumeurs vasculaires se développent par hyperplasie cellulaire. Parmi elles, l'hémangiome infantile est la plus commune, mais d'autres lésions sont aujourd'hui clairement différenciées, qu'il s'agisse des hémangiomes congénitaux, de l'angiome en touffes ou de l'hémangio-endothéliome kaposiforme. Les malformations vasculaires sont faites de vaisseaux mal formés sans accélération du turnover cellulaire. Elles sont à flux lent (et selon le type de vaisseau altéré de façon prédominante, elles sont capillaires, veineuses ou lymphatiques) ou à flux rapide (ce sont les malformations artérioveineuses [MAV] avec communications artérioveineuses).

La plupart des malformations vasculaires sont isolées et sporadiques. Quelques-unes sont familiales, et certaines s'insèrent dans des syndromes complexes. De rares exceptions montrent la coexistence possible de malformations vasculaires et de tumeurs vasculaires. Certaines anomalies vasculaires sont peu ou pas visibles à la naissance. Elles ne deviennent évidentes qu'après quelques semaines, mois ou même années.

Des progrès sont faits chaque jour en ce qui concerne l'exploration de ces malades : une bonne reconnaissance clinique leur évite des bilans exhaustifs, coûteux, souvent irradiants, et parfois pénibles. Chez l'enfant en particulier, il faut suivre les recommandations de l'Union européenne en matière de protection de l'enfance contre les excès d'explorations utilisant des radiations ionisantes. Cela s'applique aisément dans ce domaine : les angiographies ont une place limitée désormais en matière de diagnostic. Les échographies couplées au Doppler et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) limitent de plus en plus la place des explorations radiologiques par voies vasculaires (artériographie, phlébographie, lymphographie). Un examen endovasculaire a des indications codifiées : évaluer les possibilités thérapeutiques, définir les risques thérapeutiques, ou encore faire partie intégrante d'un traitement (embolisation thérapeutique) (Fig. 1).



## ■ Hémangiomes infantiles

Le terme hémangiome ne peut plus être exclusivement réservé à la seule tumeur de l'enfant, distinguée aujourd'hui comme « hémangiome infantile » (HI) (Tableau 1). L'HI est un problème fréquent touchant 7 à 10 % des enfants à l'âge de 1 an, et jusqu'à 30 % des prématurés de moins de 1500 g. L'adolescent et l'adulte n'en conservent que les éventuelles séquelles. Cette prolifération tumorale bénigne de cellules endothéliales formant des capillaires est habituellement une lésion sans gravité, apparaissant à la naissance ou peu après. Il se développe soit sur un précurseur congénital, observé dans la moitié des cas à un examen attentif de la peau du bébé en maternité, soit en peau saine comme une lésion minime au départ, qui se développe rapidement ensuite. La prépondérance féminine est nette (de 3 à 6 filles pour 1 garçon selon les séries ; les publications centrées sur les formes les plus graves soulignent toutes une fréquence féminine particulièrement grande qui peut atteindre 9 filles pour 1 garçon).

Une quantité considérable de travaux biologiques est consacrée à l'HI [2]. Pourtant, nous sommes toujours incapables d'en reconnaître et d'en dater le phénomène initiateur. S'il existe dans la moitié des cas un élément cutané annonciateur à la naissance, cette lésion prémonitoire n'est jamais importante. La prolifération cellulaire endothéliale commence après la naissance. Certains précurseurs sont des macules blanches (hamartome anémique) ayant fait supposer que vasoconstriction et hypoxie jouent un rôle promoteur dans la prolifération.

Il existe une balance entre facteurs de stimulation et facteurs d'inhibition de l'angiogenèse selon le stade de l'HI. Des facteurs proangiogéniques sont élevés dans l'HI en croissance : collagénase de type IV, *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), *basic fibroblast growth factor* (bFGF) et *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Le taux de VEGF sérique est plus élevé en phase de prolifération que pendant la régression. Les molécules d'adhésion  $\alpha\beta 3$  et  $\alpha 5\beta 1$  sont exprimées en période de prolifération. Des facteurs antiangiogéniques sont exprimés en phase de

réabsorption : *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ ), interféron  $\beta$ , ainsi que des marqueurs de maturité cellulaire. Le processus de régression se fait par apoptose. Les métalloprotéinases matricielles (MMP) 2 et 9 et des MMP de haut poids moléculaire sont présentes dans les urines à des taux élevés en phase de croissance de l'HI. Les taux d'inhibiteurs (TIMP-1) s'élèvent en phase de régression.

L'interaction entre des facteurs intrinsèques et extrinsèques a été soulignée [3]. On a insisté sur le rôle de facteurs intrinsèques : mutation somatique, dans un précurseur cellulaire endothélial, d'un gène clé de l'angiogenèse, hypothèse soutenue par la clonalité des cellules endothéliales d'HI, par la perte d'hétérozygotie en 5q, et par la réponse paradoxale à l'endostatine des cellules endothéliales. En faveur du rôle de facteurs extrinsèques, on a relevé le relargage de VEGF dans les cultures d'HI, l'altération de l'expression du gène de l'interféron  $\beta$  dans les kératinocytes en regard de l'HI en phase de prolifération, alors qu'à distance de l'HI son expression est normale. Des progéniteurs de cellules endothéliales sont retrouvés dans l'HI. Leur origine est discutée. Quel que soit le stade évolutif, les cellules endothéliales de l'HI expriment des protéines (GLUT1, Lewis Y Ag, Fc $\gamma$ RII [CD 32] et mérosine) également présentes sur les cellules endothéliales du placenta [4]. Les profils génétiques des cellules endothéliales d'HI ont une grande similarité avec ceux de l'endothélium placentaire. Ce phénotype vasculaire de type placentaire n'est retrouvé ni dans les hémangiomes congénitaux, ni dans les autres tumeurs (TA et HEK), ni dans les malformations vasculaires. Alors, l'HI résulte-t-il d'une greffe de cellules endothéliales d'origine placentaire [4], ce que pourrait suggérer l'observation d'une plus grande fréquence d'HI chez les nourrissons ayant eu des prélèvements de villosités chorales ? Ou bien les cellules endothéliales de l'HI et celles du placenta partagent-elles simplement un même immunophénotype immature ? Enfin, l'existence de reliquat adipeux trouve une explication dans la découverte de cellules souches mésenchymateuses clonales à potentiel adipogène dans les tissus d'HI en prolifération.

## Hémangiomes infantiles cutanés

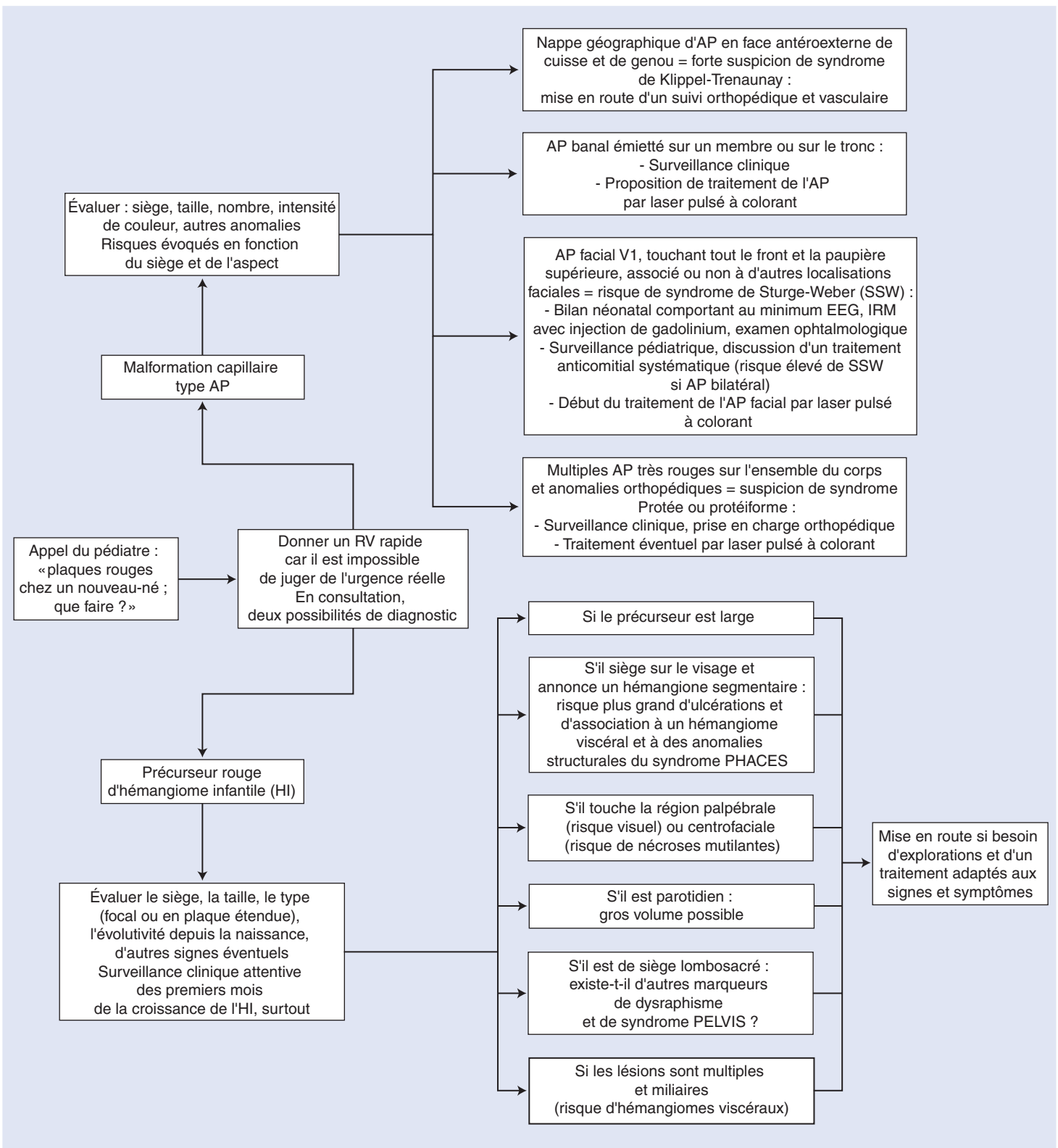
Facile à reconnaître au premier coup d'œil, l'HI superficiel a une histoire naturelle bien particulière : il se développe en quelques semaines ou mois puis il met des années à régresser, laissant ou non des séquelles. Il régresse par apoptose. Un petit pourcentage de cas comprend des associations particulières. Les rares localisations viscérales d'hémangiomes comportent un risque fonctionnel et parfois vital. Les associations à des malformations, connues de longue date, sont mieux dépistées depuis quelques années du fait d'une imagerie radiologique en constant progrès et largement utilisée.

En fin de prolifération, l'HI revêt trois aspects (Fig. 2 à 4) :

- superficiel, rouge écarlate en phase de poussée, à surface mamelonnée irrégulière, il est dermique et décrit comme « tubéreux », c'est la « fraise » ou « strawberry mark » des anglophones ;
- sous-cutané pur, il est en fait dermique profond et hypodermique, et parfois plus infiltrant encore ; il apparaît comme une masse dense et chaude, plus ou moins saillante sous une peau normale ou discrètement bleutée et téléangiectasique ; le diagnostic en est délicat en phase de croissance et parfois plus encore en phase de régression car l'augmentation de chaleur locale est moins nette et il s'en échappe des veines de drainage dilatées ;
- plus souvent mixte, il occupe tout le derme et en général l'hypoderme : il comporte une zone rouge tubéreuse superficielle développée en premier, et une composante profonde apparue peu à peu, après quelques semaines ou mois, soulèvant et débordant la zone rouge. En fin de régression, et même sans ulcération préalable, la peau peut être dyschromique, jaunâtre, inélastique, fripée, anétodermique ou redondante. Un résidu adipeux peut la déformer.

L'HI cutané n'a pas de localisation élective et sa taille est très variable. La forme sous-cutanée volumineuse ne représentait que





**Figure 1.** Arbre décisionnel. Suspicion de lésion vasculaire chez un nouveau-né. AP : Angiome plan ; RV : rendez-vous ; EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

3 % des 1000 lésions examinées par Nakayama et 80 % d'entre elles étaient de petite taille [5]. Les hémangiomes sont plus fréquents sur le visage (40 %) et le cou (20 %) pour des raisons inconnues [6, 7]. Ces lésions sont uniques dans plus de deux tiers des cas, parfois multiples (guère plus de 3 à 5), et exceptionnellement disséminées sous une forme miliaire (Fig. 5).

Le diagnostic d'hémangiome est essentiellement clinique. Il repose tout autant sur les données de l'inspection que sur l'histoire évolutive : présence à la naissance ou apparition dans les jours ou semaines qui suivent, existence éventuelle d'une tache prémonitoire (Fig. 6, 7), développement progressif en

quelques mois (en gros de 2 à 12) et résorption en 1 à 10 ans (rarement 1 an, 3 ou 4 le plus souvent), cette involution étant spontanée ou accélérée par un traitement (Fig. 8).

Les précurseurs congénitaux, lésions prémonitoires d'hémangiomes infantiles, sont de deux types (Fig. 6, 7) : macule blanche d'hamartome « anémique », ou macule rosée ou rouge, plus ou moins télangiectasique, et aux limites souvent plus irrégulières que celles d'un véritable angiome plan. Pourtant, malgré cette dualité, l'hémangiome qui émergera sur l'une ou l'autre n'aura aucun caractère clinique différent.

**Tableau 1.**  
Les divers hémangiomes.

Type	Caractéristiques	Âge de survenue	Évolution
Hémangiome infantile	Spécifique du nourrisson, fréquent, unique ou multiple	Naissance ou peu après	En 3 phases : prolifération, régression, séquelle
Hémangiome congénital type RICH	Pleinement développé in utero, rare, superficiel, unique	Naissance	Régression en 1 an environ
Hémangiome congénital type NICH	Pleinement développé in utero, rare, superficiel, unique	Naissance	Persiste indéfiniment
Hémangiome (angiome) en touffes	Superficiel, unique ou multiple	À tout âge, mais plutôt infantile	Persiste le plus souvent, peut régresser, peut se compliquer de syndrome de Kasabach-Merritt
Hémangiome (hémangio-endothéliome) kaposiforme	Superficiel ou viscéral, unique, mais peut être multifocal	À tout âge, mais plutôt infantile	Persiste le plus souvent, peut régresser, peut se compliquer de syndrome de Kasabach-Merritt

RICH : *rapidly involuting congenital hemangioma* ; NICH : *non involuting congenital hemangioma*.



**Figure 2.** Hémangiome superficiel.



**Figure 3.** Hémangiome sous-cutané focal.



**Figure 4.** Hémangiome mixte focal.



**Figure 5.** Hémangiomatose miliaire.

Dans l’immense majorité des cas il n’est pas besoin d’exa-  
mens complémentaires pour confirmer le diagnostic d’HI. La  
biopsie est exceptionnellement proposée. L’aspect des trois  
stades de la vie d’un HI est bien typé. En cas de doute le  
marqueur GLUT1, transporteur du glucose, présent dans 100 %  
des HI, est devenu un élément incontournable du diagnostic  
histologique. Certaines volumineuses formes sous-cutanées  
pures, développées assez rapidement après la naissance font se  
poser la question d’une malformation vasculaire lymphatique  
ou veineuse, ou d’une tumeur profonde. Dans ce cas deux  
examens sont performants. L’échographie couplée au Doppler  
couleur montre une masse à flux rapide avec une hypervascu-  
larisation de type veineux et artériel (Fig. 9), et des résistances

basses. L’IRM objective en séquences spin écho pondérées en  
T1 une masse tumorale de signal intermédiaire où des absences  
de signaux (petits trajets noirs linéaires) témoignent de vais-  
seaux circulant rapidement (Fig. 10) ; en séquences spin écho  
pondérées en T2 avec suppression de graisse, le signal de la  
tumeur est renforcé ; la masse prend fortement le contraste  
après injection de gadolinium. L’IRM est également l’examen de  
choix lorsque l’on veut déterminer l’extension profonde d’un  
hémangiome superficiel : le meilleur exemple est l’HI de  
localisation palpébrale et orbitaire. Enfin, l’IRM est aussi un  
examen intéressant pour rechercher une éventuelle malforma-  
tion associée (cf. infra).





**Figure 6.** Précurseur « anémique » d'hémangiome.



**Figure 7.** Précurseur « rouge » télangiectasique, avec ébauche d'apparition de l'hémangiome infantile.

## Ulcérations des hémangiomes infantiles

Seuls les hémangiomes à composante rouge superficielle (« tubéreuse ») s'ulcèrent et cela survient pendant la période de prolifération. La rançon est une cicatrice indélébile blanchâtre (Fig. 11). Deux types d'hémangiomes s'ulcèrent particulièrement : ceux à composante superficielle d'un rouge luisant, vernissé, recouverts d'un épiderme fragilisé, en particulier au visage, ceux des plis, et les hémangiomes télangiectasiques du siège et du périnée, à peine éruptifs, voire quasi indécélables sous l'ulcération. Les larges hémangiomes en plaques du visage sont à plus haut risque d'ulcérations mutilantes, de même que la région médiane du visage (lèvres et nez). Tout frottement chronique (sonde de gavage, tétine, pansement serré, etc.) peut traumatiser l'HI. L'ulcération a compliqué 16 % des 1 058 patients (porteurs de 1 915 HI) enrôlés dans une étude prospective aux Etats-Unis qui ont eu des hémangiomes ulcérés [7].

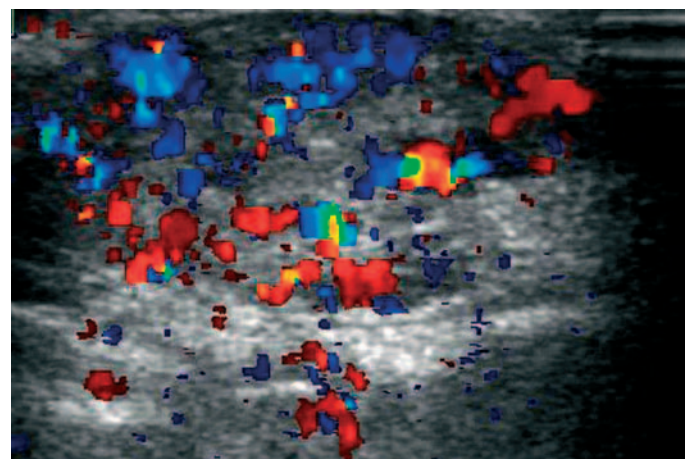
Les ulcérations des hémangiomes sont très douloureuses, à l'air libre comme au contact, ce qui rend le moment du pansement très pénible malgré l'administration d'antalgiques. Elles s'infectent. Certaines saignent et ces pertes sanguines, pas toujours bien évaluées par les parents, peuvent être assez sérieuses pour qu'il faille transfuser. Des cicatrices, parfois importantes, succèdent aux plaies.

## Hémangiomes segmentaires du visage : nouvelle classification, risques spécifiques

On sait de longue date qu'un HI, quel qu'en soit le siège, peut être arrondi, globuleux ou au contraire diffus, étalé en une



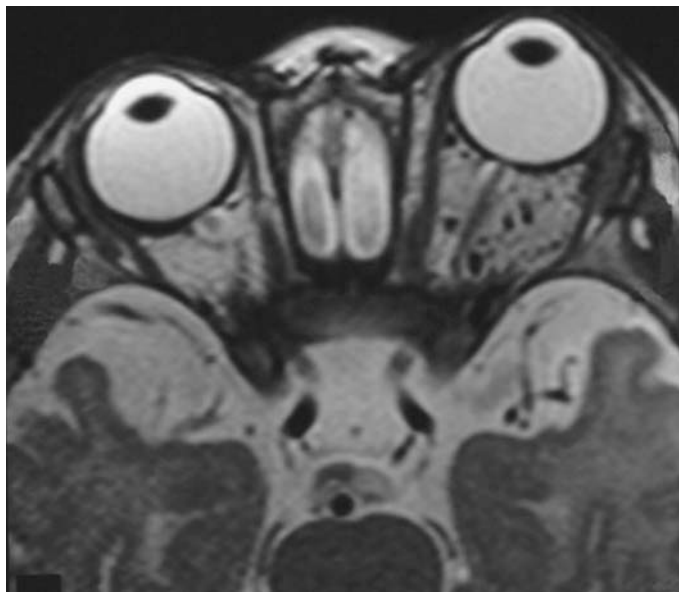
**Figure 8.** Hémangiome du bras en prolifération (A) et en fin de régression (B).



**Figure 9.** Écho-Doppler couleur d'un hémangiome infantile.

large plaque, bien souvent systématisée dans sa distribution cutanée. La distribution des HI ne semble pas se faire au hasard [8, 9]. Elle a été bien étudiée grâce à une étude prospective américaine ayant concerné 1 058 nourrissons porteurs de 1 915 hémangiomes [6, 7]. Deux types de répartition ont été observés : localisée et focale (66,8 %), segmentaire et diffuse





**Figure 10.** Extension orbitaire d'un hémangiome visualisée par l'IRM (séquence T1).



**Figure 11.** Ulcération torpide d'un hémangiome ayant mis des mois à cicatriser (A) et sa séquelle cicatricielle (B).

(13,1 %) ; et il existe un petit contingent de formes indéterminées, inclassables (16,5 %) et quelques formes multifocales (3,6 %). Au visage, les formes segmentaires représenteraient 22 % des cas [7] et les formes focales suivraient les lignes de fusion [9], 60 % d'entre elles se concentrant en zone médiane faciale, une région qui ne couvrirait pourtant que 20 % de la surface du visage [9]. Les formes segmentaires ont été décrites selon quatre aires (Fig. 12 à 14), qui peuvent d'ailleurs être simultanément affectées dans les cas les plus diffus [6]. L'aire S1 est frontale et temporale, S2 maxillaire, S3 mandibulaire, et



**Figure 12.** Hémangiome segmentaire du visage S1 (en prolifération).



**Figure 13.** Hémangiome segmentaire du visage S2 (en cours de nécrose).

S4 est une zone centofaciale, en triangle médian frontal à pointe vers le bas, descendant du cuir chevelu sur le nez, le philtrum labial, jusqu'au milieu de la lèvre supérieure. Un HI S4 pur est très rare, le plus souvent il est accolé à une atteinte S1.

La distinction entre formes focales et formes segmentaires d'HI du visage a un intérêt tout particulier en termes de risques à redouter et de surveillance de la phase de prolifération de l'HI. En effet, les formes segmentaires faciales feraient 11 fois plus de complications que les formes focales : ulcérations et séquelles plus marquées ; association à des hémangiomes viscéraux non seulement céphaliques (exemple HI de siège S3 et HI des voies aériennes) mais aussi à distance (foie, intestins, etc.), ou présence d'anomalies structurales associées (syndrome PHACES) [6-11] (cf. infra).

### Anomalies structurales associées aux hémangiomes

Diverses anomalies extracutanées, neurovasculaires en particulier, ont été rapportées de façon épisodique au cours des HI. Puis l'acronyme anglais PHACE créé par Frieden en 1996 a



**Figure 14.** Hémangiome segmentaire du visage S3 en fin de prolifération.

regroupé : les anomalies de la fosse Postérieure, l'Hémangiome facial, des anomalies Artérielles intra- et extracrâniennes, la Coarctation aortique et des anomalies Cardiaques congénitales, et des anomalies oculaires (*Eye*) ; le S pour anomalies Sternales et ventrales a été rajouté ensuite.

Un large spectre d'anomalies a été rapporté au cours du syndrome PHACES (OMIM 606519) mais 70 % des enfants ont seulement une manifestation extracutanée, en plus de l'HI céphalique [10-13]. Les anomalies neurologiques intracrâniennes accompagnent dans plus de trois quarts des cas des hémangiomes en plaques couvrant l'aire frontopalpébrale supérieure (S1 + S4 selon la nouvelle segmentation) [10]. Les anomalies cardiaques et aortiques seraient plus particulièrement associées aux hémangiomes S3 avec présence de raphé médian supraombilical et anomalies sternales (OMIM 140850, syndrome dysplasie vasculaire-anomalies sternales) ; la coexistence possible de lésions vasculaires intracrâniennes et des anomalies de type MIM 140850 chez un même enfant [14] prouve qu'il n'y a pas lieu de subdiviser le syndrome PHACES.

Les filles sont particulièrement touchées : 88 % des cas [12]. La fréquence du syndrome PHACES est encore imprécise. L'étude prospective multicentrique américaine citée plus haut retrouvait chez 20 % des enfants atteints d'hémangiome segmentaire facial

un syndrome PHACES, mais il y avait peut-être un biais de recrutement vers des centres tertiaires très spécialisés. Syndrome de Dandy-Walker et malformations du cervelet sont les anomalies intracrâniennes signalées comme les plus fréquentes. Les atteintes vasculaires cérébrales sont congénitales ou acquises, et elles sont évolutives dans le temps dans 90 % des cas. Elles peuvent entraîner, parfois dès la période néonatale et parfois des années après la naissance, accident vasculaire cérébral ischémique, hémiparésie, convulsions, déficit neurologique persistant moteur et cognitif ou migraines sévères, tandis que s'installent des zones cérébrales d'infarctus du fait d'une artérite occlusive progressive, des sténoses et tortuosités artérielles, des anévrysmes, un aspect radiologique de Moya-Moya [13, 15, 16]. Les anomalies oculaires rapportées au cours du syndrome PHACES sont extrêmement variées, du simple strabisme à l'hypoplasie du nerf optique avec cataracte congénitale (Tableau 2).

Tout nouveau-né porteur d'un hémangiome facial étendu et segmentaire (particulièrement s'il est de localisation S1, S4, S3) doit avoir outre l'examen clinique diverses explorations : examen ophtalmologique, IRM cérébrale, échographie cardiaque et des gros vaisseaux, échographie abdominale.

Des anomalies de structures accompagnent aussi certains hémangiomes du périnée, des fesses, des lombes, et de membre inférieur. L'acronyme anglais PELVIS (*Perineal hemangioma, External genitalia malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, and Skin tag*) souligne la conjonction d'hémangiomes Périnéaux, de malformations génitales Externes, de Lipomyéломéningocèle, d'anomalies Vésicorénales, d'anus Imperforé et de marqueur cutané (*Skin tag*) [17]. L'acronyme SACRAL souligne également le risque d'associations de dysraphisme Spinal, anomalies Anogénitales, d'anomalies Cutanées, Rénales et urologiques à des Angiomes de région lombaire et Sacrée, et insiste sur la fréquence des ulcérations périnéales sur ces hémangiomes souvent très peu épais [18]. Chez tout nouveau-né à risque, en règle neurologiquement asymptomatique, une évaluation neuroradiologique par IRM médullaire et abdominopelvienne, plus sensible que l'échographie, est souhaitable. Un point de controverse demeure : un marqueur vasculaire lombosacré médian, sans autre anomalie cutanée, justifie-t-il un bilan neuroradiologique de la région ? Certains ne retrouvent pas de risque de dysraphisme associé chez des enfants ayant simplement un marqueur vasculaire lombosacré médian (HI ou malformation capillaire),

**Tableau 2.**

Contexte malformatif du syndrome PHACES.

Anomalies du syndrome PHACES	Signes ou symptômes évocateurs	Anomalies dépistées	Bilans utiles
Fosse postérieure	Asymptomatique le plus souvent Hypotonie, retard mental, macrocrânie	Syndrome de Dandy-Walker, hypoplasie cérébelleuse unilatérale, anomalie vermienne, kyste arachnoïde	IRM Angio-IRM Angioscanner
Hémangiome céphalique	Facial surtout de type segmentaire notamment S1, S4, S3	Hémangiome de type segmentaire facial Autre localisation d'hémangiome (viscérale)	IRM Endoscopie ORL si HI de siège S3 bilatéral
Anomalies artérielles	Asymptomatiques, ou convulsions, migraines, accident ischémique cérébral, déficit moteur...	Anomalies artérielles intracrâniennes ou extracrâniennes (agénésie, hypoplasie, anévrysmes, vaisseaux de type embryonnaire, Moya-Moya, etc.) Vascularite cérébrale occlusive	Écho-Doppler Angioscanner
Coarctation aortique	Hypertension artérielle, pouls fémoraux non perçus	Coarctation	Échographie Angioscanner
Cardiopathie congénitale	Selon le type	De types divers	Échographie
Anomalies oculaires ( <i>Eye</i> )	Selon le type	Microphthalmie, cataracte congénitale, atteinte du nerf optique, colobome, glaucome, strabisme, trouble de réfraction	Examen ophtalmologique IRM
Anomalies sternales	Raphé médian supraombilical ou fossette médiane du thorax	Trajet cicatriciel cutané Sternum : de la simple fissure à l'absence de sternum	Radiographie Échographie

IRM : imagerie par résonance magnétique ; ORL : otorhinolaryngologique ; HI : hémangiome infantile.



**Tableau 3.**

Principaux hémangiomes infantiles viscéraux, symptômes et signes d'appels, bilans utiles au diagnostic, prise en charge.

Siège	Signes et symptômes d'appel	Bilans
Larynx et/ou trachée	Hémangiome en « barbe » S3 bilatéral Dyspnée, tirage, détresse respiratoire aiguë	Endoscopies des voies aériennes
Foie	Hépatomégalie Fatigue, défaillance cardiaque	Échographie IRM > scanner Recherche d'anomalies thyroïdiennes si forme diffuse
Intestins	Douleurs abdominales, saignement digestif et anémie, invagination intestinale	Radio abdomen Endoscopies digestives
Cerveau ou méninges	Convulsions	IRM cérébrale
Envahissements de proximité :		
- hémangiome palpébral et orbitaire	déplacement du globe	IRM céphalique et examen ophtalmologique
- infiltration du médiastin	découverte fortuite souvent	IRM
- bourgeon mammaire	infiltration	Échographie
- infiltration du plexus brachial	douleurs et impotence fonctionnelle	IRM
- oreille interne	surdité unilatérale	IRM, scanner 3D

IRM : imagerie par résonance magnétique.

sans autre signe, mais d'autres conseillent de faire une IRM systématique ayant observé l'association même dans cette situation.

## Hémangiomes infantiles viscéraux

Leur expression clinique est habituellement précoce dans les jours ou semaines qui suivent la naissance. Il n'est pas justifié de les rechercher systématiquement par des investigations multiples devant tout hémangiome car ces localisations viscérales sont rares. De plus, elles ne nécessitent d'être traitées que si elles deviennent symptomatiques car elles vont, elles aussi, comme les localisations superficielles d'hémangiomes, régresser secondairement, après une phase de poussée qui dure de quelques mois à environ une année, rarement plus. Les explorations sont guidées par la clinique et par la localisation des éventuels symptômes alarmants (Tableau 3).

La fréquence des HI viscéraux est plus importante au cours de l'hémangiomatose cutanée miliaire disséminée (Fig. 5). Quel que soit le type de l'HI cutané, la principale localisation extracutanée concerne les voies aériennes (sous-glotte laryngée et trachée). Ces formes respiratoires symptomatiques seraient malgré tout rares : 1,4 % selon la revue d'Haggstrom en 2006 [7]. Les localisations hépatiques symptomatiques se révèlent dès la période néonatale, voire dès la naissance pour les formes volumineuses et multiples, du fait d'une hépatomégalie et du retentissement hémodynamique avec défaillance cardiaque, thrombopénie et cytol  se hépatique. Les HI du foie restent des tumeurs rares (0,1 %) [7]. L'échographie est un moyen performant de dépistage des hémangiomes du foie, puis l'IRM, préférable au scanner, précise les lésions ; ensuite le suivi de l'évolution peut être fait   fficacement et de façon non invasive grâce aux échographies. Tous les HI hépatiques ne sont pas source de complications et nombreuses sont les formes de découverte fortuite lors d'examens systématiques, et au pronostic spontanément favorable en 1 année.

L'aspect en imagerie des HI du foie a été corrélé au pronostic. Trois types sont identifiés : focal, multiple, diffus. Cette classification des hémangiomes hépatiques a une incidence sur leur prise en charge, un algorithme de prise en charge ayant été proposé en 2007 par le Centre des anomalies vasculaires du Children's hospital de Boston (Harvard Medical School) [19].

L'hypothyroïdie sévère est secondaire à la sécrétion d'une enzyme inactivant l'hormone thyroïdienne, la iodothyronine deiodinase type 3 ; elle a été détectée dans de volumineux HI du foie, mais elle pourrait aussi accompagner d'autres localisations d'HI volumineux [20]. De rares cas sont rapportés indiquant que la guérison de l'hémangiome entraîne la disparition de l'hypothyroïdie. Un déficit en hormone de croissance a également été signalé, en association à une hypothyroïdie, dans un contexte de syndrome PHACES [21]. Les HI digestifs, surtout

intestinaux, sont tantôt asymptomatiques, découverts lors d'endoscopies systématiques, et tantôt révélés par une anémie, des saignements, un abdomen chirurgical aigu. Les localisations cérébrales sont rares en dehors du syndrome PHACES [22]. Exceptionnellement sont dépistés des HI des méninges, du rein, de la rate, du pancréas, des voies urinaires, du cœur, etc. [11].

## Traitement des hémangiomes infantiles

Une majorité d'hémangiomes (70 à 80 %) ne vont pas avoir besoin de traitement parce que leur taille est petite, leur volume et leur épaisseur modestes, et leur siège peu exposé aux regards, autant d'éléments permettant d'attendre leur régression spontanée. Environ 50 % de restitution cutanée excellente est à espérer, y compris pour des hémangiomes de grande surface, plus rarement pour ceux qui ont volume tumoral pr  minent. Les autres 50 % r  gresseront mais avec des séquelles variables. Cependant de nos jours, un renouveau de la chirurgie précoce, dans certaines localisations (nez, lèvre, oreille, cou, paup  re notamment) et avant totale régression de l'HI, est prôné dès lors que la cicatrice prévisible sera acceptable [23]. Les séquelles de la régression naturelle sont parfois minimales : réseau de télangiectasies, peau relâchée par perte du réseau élastique dermique, aspect anétodermique, phénomène d'expansion cutanée ou muqueux (lèvres) créé par l'hémangiome du fait du volume atteint en fin de poussée, dyschromie jaunâtre. Elles peuvent être parfois importantes mais réparables chirurgicalement au prix de cicatrices chirurgicales variables selon le problème et le siège : minimales cicatrices si on peut extraire par liposuccion un résidu adipeux, cicatrices plus importantes lorsqu'il s'agit de restructurer des traits du visage laissés altérés et déformés en fin de régression de l'hémangiome. Certaines séquelles sont dévastatrices, tant sur le plan cutané que sur celui des formes, au visage en particulier. Le retentissement psychologique des séquelles d'HI peut être grave quand l'enfant grandit et se trouve confronté au regard d'autrui et à des remarques désobligeantes et souvent cruelles sur son aspect et sur le pourquoi de ses lésions. Certaines fonctions peuvent être définitivement altérées, la fonction visuelle notamment requiert un suivi étroit et prolongé en cas d'HI périoculaire : amblyopie, strabisme, et surtout astigmatisme unilatéral sont observés à titre de s  qu  le, même lorsqu'il n'y a eu occlusion que partielle de l'axe visuel, mais appui de l'HI sur la jeune cornée. La prise en charge orthoptique précoce est très souvent nécessaire et utile [24].

Dans un groupe de 63 enfants porteurs d'hémangiome périoculaire, 40 % de ceux qui avaient une atteinte palpébrale isolée et 87 % de ceux qui avaient une atteinte orbitaire intra- et/ou extraconale avaient un astigmatisme et/ou une amblyopie [25]. Un traitement précoce chirurgical et une prise en charge orthoptique prolongée ont permis chez 30 enfants d'améliorer



**Tableau 4.**

Diverses approches thérapeutiques en matière d'HI.

Technique	Indication	Efficacité	Effets indésirables
Corticothérapie orale : prednisone ou prednisolone (2-3 mg/kg/j) ou bétaméthasone (0,10 à 0,30 mg/kg/j) en phase d'attaque	HI alarmant (surface, volume, zone à risque fonctionnel : exemple HI périoculaire). Phase d'attaque de 2 mois en principe, parfois plus, et longue phase de diminution progressive des doses (3 mois environ, ou plus)	30 % de bons répondeurs, 40 % de réponses douteuses (stabilisation), 30 % de non répondeurs Problème des rebonds évolutifs à l'arrêt	À court terme : nervosité, insomnies, infections, aspect cushingoïde, stagnation staturale, HTA, aggravation de RGO, retentissement osseux, etc. Moyen terme : retard statural transitoire ; toxicité myocardique ? Long terme : toxicité neuronale ?
Corticothérapie intralésionnelle (corticoïde -retard : triamcinolone : 3-5 mg/kg/procédure/multi-injection, sous AG) répétée 2 à 3 fois selon réponse	HI globuleux de base d'implantation modérée et de croissance rapide dans certains sièges (nez, lèvres, glabella, front). Controverse pour HI palpébral : risque de migration des cristaux et amaurose	Efficacité dans 50 % des cas (avec 2 à 3 procédures en moyenne)	Locaux : dépigmentation, dépôt visible, atrophodermie linéaire, accidents de migration oculaire Systémiques (rare) : effet cushingoïde, effet supprimeur surrénalien
Dermocorticoïde puissant (niveau I ou II)	HI superficiel rouge et peu épais, en phase de prolifération	Semble faciliter le pâlissement ; pas d'effet sur une composante profonde en cours de développement	Dépigmentation et atrophie cutanée transitoires
Chirurgie précoce (utilisation éventuelle de dissecteurs à ultrasons)	HI globuleux, dans certains sièges, avec retentissement local pénalisant la régression, (exemples : HI palpébral occlusif, HI comprimant la cornée cause d'astigmatisme, HI cyrano, gros HI de la glabella, certains HI de lèvre, HI ulcéré torpide, etc.)	Bon résultat si indication bien posée (siège, moment du geste chirurgical, position de la cicatrice créée)	Balance : bénéfice du geste curatif précoce/qualité de la cicatrice obtenue Aléas : risque de chute sur cicatrice et de désunion, si l'enfant commence à se déplacer (9-18 mois, etc.)
Laser pulsé à colorant précoce	Nappes d'HI superficiel rouge et peu épais, en phase de prolifération (zones exposées aux regards : visage, main, etc.) HI ulcéré	Semble accélérer le blanchiment ; pas d'effet sur une composante profonde Peut favoriser la cicatrisation, avec un effet antalgique	Transitoires : pigmentation ou dépigmentation En principe pas de cicatrices si constantes de traitement bien adaptées Geste douloureux, mais rapide (peut être réalisé sous crème anesthésiante)
Imiquimod topique	HI superficiel rouge et peu épais, en phase de prolifération	Aurait une efficacité sur HI superficiel, même ulcéré	Rapport bénéfices/risques à évaluer (essais préliminaires)
Interféron $\alpha$ -2b (l'interféron $\alpha$ -2a contient actuellement de l'alcool benzylique, contre-indiqué chez le nourrisson) (3 millions U/m <sup>2</sup> /j par voie sous-cutanée) x 6 à 12 mois	HI grave corticorésistant altérant gravement le visage (séquelles importantes prévisibles), menaçant une fonction, ou à risque vital (HI viscéraux)	Efficacité indéniable (> 80 % ?) mais un risque neurologique inexpliqué (paraplégie spastique) a conduit à en limiter l'emploi. À utiliser plutôt après 1 an [27]	Transitoires : toxicité hématologique, hépatique, thyroïdienne Permanents : toxicité neurologique (diplopie spastique)(rare)
Vincristine (0,75 à 1 mg/m <sup>2</sup> /semaine par voie intraveineuse) x 10 à 25 injections (selon la réponse)	HI grave corticorésistant altérant gravement le visage (séquelles importantes prévisibles), menaçant une fonction, ou à risque vital (HI viscéraux)	Efficacité certaine (3/4 des cas ?) A remplacé l'interféron $\alpha$ comme traitement médical de seconde intention	Court terme : douleurs abdominales, iléus intestinal, signes neurologiques transitoires (ROT absents), alopecie, fatigue
Chirurgie tardive	Réparation des séquelles cutanées et structurales (chirurgie en général en plusieurs temps)	Indispensable remodelage après la régression de certains HI problématiques	Problème des cicatrices
Traitements lasers tardifs	Laser pulsé à colorant : pour des télangiectasies et une rougeur persistante Laser CO <sub>2</sub> ou laser Erbium sur des zones cicatricielles	Bonne efficacité Améliore l'aspect (effet lissant, effet tenseur)	Guère Les traitements par lasers CO <sub>2</sub> ou Erbium sont douloureux et donc faits sous AG
Embolisation thérapeutique avec des particules, par voie artérielle, sous AG	Emploi désormais limité à certains HI du foie au retentissement hémodynamique sévère, avec défaillance cardiaque	Efficacité, mais souvent transitoire si HI en phase de prolifération très active, d'où l'abandon dans le traitement des HI superficiels	Risques de migration des embolies, de spasmes artériels, etc.
Radiothérapie (sous toutes ses formes)	Abandonnée	Avait une efficacité indéniable	Risque à long terme des radiations, tant sur la peau que sur un plan carcinologique général (en fonction du siège traité)

HTA : hypertension artérielle ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; AG : anesthésie générale ; ROT : réflexes ostéotendineux ; HI : hémangiome infantile.

l'anisométrie, la motilité oculaire, et l'amblyopie préopératoire éventuelle, et donc de récupérer une fonction visuelle satisfaisante [24]. Le meilleur témoin d'un envahissement orbitaire n'est pas le volume de l'HI palpébral, c'est le déplacement du globe oculaire [26]. L'IRM explore parfaitement les localisations orbitaires extra- et/ou intraconales [24-26]. La fréquence du retentissement oculaire impose plusieurs examens ophtalmologiques pendant la phase de croissance de tous les hémangiomes infantiles périoculaires.

Certains hémangiomes sont traités en phase de croissance, du fait d'une poussée alarmante – afin de la bloquer, puis d'enclencher et d'accélérer la régression – ou au stade des séquelles, afin de les effacer ou de les améliorer (Tableau 4). Selon Haggstrom [7], si on additionne tous les types de traitement susceptibles d'être appliqués en phase de prolifération (corticostéroïdes systémiques, en injection intratumorale ou en application locale, soins d'ulcères, antibiotiques oraux, laser pulsé à colorant et chirurgie d'excision), une modalité thérapeutique est appli-



**Figure 15.** Hémangiome hémifacial et cervical avec atteinte orbitaire et parotidienne, bon répondeur au traitement corticoïde oral ; aspect de l'hémangiome en début de traitement (A) et en fin de traitement à 7 mois (B).

quée dans environ 38 % des cas ; et si on considère uniquement les traitements pharmacologiques visant à stopper la croissance d'un hémangiome alarmant, menaçant une fonction ou même à risque vital (corticothérapie, vincristine, interféron, etc.), environ 15 % des nourrissons reçoivent un traitement.

La principale difficulté dans la décision de traiter ou non un HI au stade de prolifération est que l'on ignore au départ quels hémangiomes vont causer de réels problèmes. Le seul élément d'orientation éventuelle est la taille et la forme du précurseur congénital, s'il existe, car il annonce la surface finale de l'HI. Mais à ce jour aucun facteur clinique ou biologique ne prédit le volume que la tumeur est susceptible de prendre et le développement éventuel d'une forme viscérale. Un minimum de temps d'observation clinique étroite, destinée à évaluer l'évolutivité, peut être utile pour les formes cutanées pures. Les indications de traitement de la poussée évolutive sont en général posées avant 6 mois. Certains hémangiomes volumineux consultant en fin de poussée évolutive, vers 8 à 10 mois, peuvent être traités tardivement avec succès. Certaines formes dont les poussées continuent au-delà de 1 an peuvent nécessiter des reprises de traitements assez tardives.

Le blocage pharmacologique des poussées évolutives fait toujours appel en premier lieu aux corticostéroïdes. La voie orale est retenue pour les formes étendues. On utilise la prednisone ou la prednisolone ou la bétaméthasone (prednisolone = 2 à 3 mg/kg/j soit 2 à 3 ml/kg/j de Solupred® buvable ; bétaméthasone = 0,150 à 0,3 mg/kg/j, soit 12 à 24 gouttes/kg/j de Celestène® buvable), pleine dose 6 à 8 semaines, au moins, puis baisse lente sur 2 à 3 mois environ, les localisations viscérales (larynx, foie) pouvant nécessiter des temps de traitement plus longs. Certains nécessitent des doses plus élevées, avec des risques iatrogènes plus importants. Des bolus sont parfois administrés en début de traitement, notamment pour les hémangiomes palpébraux occlusifs. Dans notre expérience, il y a 30 % de bons répondeurs à la corticothérapie orale (affaissement de l'hémangiome en peu de semaines, maintien du résultat à l'arrêt du traitement, excellent résultat esthétique) (Fig. 15), 40 % de réponses douteuses (la poussée semble stoppée, il n'y a pas de réduction rapide de la lésion, mais le résultat final est assez bon) et 30 % de mauvais répondeurs (le traitement n'empêche pas la poussée évolutive et paraît même la stimuler, même avec une augmentation éventuelle des doses) [1, 28]. Les rebonds de croissance de l'HI, en cas d'arrêt trop rapide du traitement, souvent en raison d'effets iatrogènes sévères, sont un véritable problème pour la poursuite du traitement car on peut perdre tout le bénéfice de la première cure corticostéroïde avec cette reprise évolutive. Les effets indésirables immédiats des corticoïdes systémiques administrés de façon prolongée (risques infectieux, mauvaise tolérance gastrique, hypertension artérielle, retentissement osseux et

statural, hyperexcitabilité) nécessitent une surveillance pédiatrique étroite [29]. La corticothérapie intralésionnelle est choisie pour des formes globuleuses et déformantes, dans certaines localisations : il suffit dans notre expérience de 2 à 3 injections séparées d'environ de 2 à 3 mois (Kenacort retard® : 3 à 5 mg/kg/procédure), injections en plusieurs points faites sous anesthésie générale courte en milieu chirurgical. Le taux de bonne réponse est d'environ 50 %. Les effets indésirables sont limités, et plutôt d'ordre local que systémique : hypochromie, atrophie linéaire, migration vers le réseau choroïdarien en cas d'injection dans un HI palpébral sous forte pression.

En seconde intention, l'interféron alpha 2a ou 2b (quotidiennement, 3 millions unités/j par voie sous-cutanée) s'est avéré un traitement utile, après échec des corticoïdes, dans des formes graves (très volumineuses, très étendues, compliquées) [30]. Le traitement est long (6 à 12 mois). Deux types de réponse sont observés : réponse rapide ou lente ; le pourcentage de réponse totale étant évalué à 75-80 %. Les effets indésirables immédiats de l'interféron alpha justifient une surveillance biologique hématologique, hépatique et thyroïdienne. À court terme, ils sont en apparence moindres que ceux des corticoïdes. On réserve cependant ce médicament à des hémangiomes graves, si possible chez des nourrissons de plus de 1 an, en raison de l'existence de possibles complications neurologiques soulignée depuis 1995 (diplégie spastique) incitant à une prudence particulière [27, 31, 32].

La vincristine a pour cette raison été introduite dans le traitement des hémangiomes graves corticorésistants avec également une bonne efficacité thérapeutique [33]. Elle est administrée à raison d'une injection intraveineuse hebdomadaire de 0,75 à 1 mg/m<sup>2</sup>, la plupart des enfants traités efficacement ayant reçu au moins 15 injections. Les effets indésirables surviennent durant le traitement et sont transitoires : digestifs le jour de l'injection (douleurs, iléus), neurologique (abolition des réflexes ostéotendineux), fatigue, alopecie.

Les formes les plus dangereuses d'HI, à risque vital, peuvent nécessiter une approche thérapeutique multiple (polychimiothérapie, embolisation thérapeutique, laser, chirurgie).

Des bêtabloquants, et en particulier le propranolol, ont révélé de façon fortuite, une efficacité importante, rapide, et quasi constante dans le traitement des hémangiomes infantiles, volumineux notamment. Avec quelques mois de recul la tolérance paraît bonne, les contre-indications étant les troubles du rythme (bloc auriculoventriculaire) et un antécédent d'asthme-bronchiolite (risque de bronchospasme). L'évaluation est en cours (Léauté-Labrèze C et al. *N Eng J Med* 2008 ; 358(24):2649-51).

L'embolisation thérapeutique par voie artérielle, que l'on avait cru être la solution il y a 20 ans en cas d'hémangiomes graves, s'est avérée en fait décevante. Réalisée avec des particules



**Figure 16.** Hémangiome de l'oreille (A), échec du traitement corticoïde avec expansion du pavillon (B), régression lente sur 4 ans (C) et chirurgie réparatrice de remodelage et recollage à 16 ans (D).

résorbables, elle est peu durablement efficace et la poussée évolutive repart ensuite. Ses indications sont limitées aujourd'hui essentiellement aux hémangiomes hépatiques avec défaillance cardiaque, afin de réduire le débit.

Le laser pulsé à colorant a une place thérapeutique controversée [34-36]. Il peut activer la décoloration et l'involution d'hémangiomes superficiels minces (« tubéreux »), ceux qui justement régressent bien spontanément, mais qui, il est vrai, le font lentement ; il peut donc être tout à fait justifié de le proposer dans cette indication, au visage en particulier ou sur des formes en nappe de la main et de l'avant-bras afin d'accélérer le processus naturel. Le vécu de l'attente de la régression spontanée peut être pénible pour toute la famille du bébé atteint, ce que soulignent des études de qualité de vie. Gagner du temps sur sa durée est fréquemment désiré par les parents. En revanche, le laser pulsé à colorant, même s'il est fait très tôt dans l'histoire éruptive de la lésion, s'avère incapable de bloquer la pousse d'une composante dermique profonde ou sous-cutanée en cours d'éclosion. Il est inutile de s'acharner à multiplier les séances dans cette situation, cela n'apporte aucune réduction appréciable du volume et peut engendrer un risque cicatriciel.

Quelques séances de laser pulsé à colorant aident à la cicatrisation d'hémangiomes ulcérés [37]. Elles sont en principe associées à des soins conventionnels de plaie : pansements vaselinés ; pansements hydrocellulaires ou hydrocolloïde (selon le suintement), au remarquable pouvoir antalgique quand ils sont en place.

Le laser pulsé à colorant efface bien les séquelles télangiectasiques tardives. Le surfaçage par laser CO<sub>2</sub> ou par laser Erbium peut aider au lissage du tissu cicatriciel.

Dermocorticoïdes puissants ou imiquimod topique [38] doivent être mieux évalués quant à leur bénéfice exact dans le traitement local d'hémangiomes superficiels, et quant à leur sécurité d'emploi et leurs avantages par comparaison avec le traitement précoce par laser pulsé à colorant, dont ils partagent les indications (HI superficiel en début de prolifération).

La chirurgie précoce a des indications précises (nez, paupière, lèvre surtout) pour des HI globuleux ou « pendulum ». Il faut bien en peser le risque cicatriciel, et l'évaluer en fonction des séquelles à attendre en cas de résorption naturelle. Dans les hémangiomes de la pointe du nez la chirurgie assez précoce (vers 2 ans) permet d'éviter la rétraction des cartilages alaires qui rend la pointe du nez ronde (aspect de nez de clown) après involution de l'hémangiome [39]. Le Cavitron® ou Dissectron®, dissecteurs à ultrasons, sont des outils utiles dans ces chirurgies précoces d'hémangiomes, en particulier pour les composantes sous-cutanées des paupières ou de la glabelle [40]. La chirurgie tardive occupe une place, indispensable, dans la réparation des séquelles cutanées et structurales, après disparition de l'hémangiome (Fig. 16).

Sont abandonnés, à cause des risques de tumeurs cutanées, thyroïdiennes et cérébrales à long terme, la radiothérapie et les divers isotopes radioactifs.



## ■ Autres tumeurs vasculaires infantiles

Elles ont longtemps été confondues vraisemblablement avec l'HI, et ce d'autant plus que certaines d'entre elles ont également un potentiel de régression spontanée.

### Hémangiomes congénitaux (HC)

Ce sont des lésions bien différentes des prodromes d'hémangiome : des tumeurs pleinement développées in utero sans croissance postnatale comme l'HI. Deux types d'évolution postnatale sont possibles :

- régression de l'HC en 6 à 14 mois après la naissance (c'est le RICH : *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*) ;
- persistance de l'HC inchangé ou légèrement aggravé (c'est le NICH : *Non Involuting Congenital Hemangioma*) [41-46].

Il existe des arguments cliniques, histologiques et immuno-histochimiques et de biologie moléculaire pour soutenir l'hypothèse d'un lien entre les deux types d'HC (le NICH pourrait être le terme de la régression intra-utérine d'un RICH) et entre les HC et l'HI, les associations existant. Ces diverses lésions sont peu courantes, comparées à l'HI [45].

#### RICH

C'est une tumeur en règle unique, bombée, volumineuse, arrondie, de couleur pâle cireuse ou au contraire rosée à violacée du fait de la présence de longues télangiectasies zébrant la surface ; elle a fréquemment une fine auréole blanche ou vaguement bleutée. Le centre peut être parsemé de quelques nodules rouges lisses, ou plus souvent être marqué à la naissance d'une cicatrice linéaire blanche, ou d'une zone nécrotique linéaire noire croûteuse [41, 44, 46]. L'activité artérielle en regard et au sein de la tumeur peut être très marquée (Fig. 17). Les localisations électives sont les membres (près d'une articulation) et la tête (surtout au pourtour de l'oreille, scalp, front, tempe, joue). L'échographie couplée au Doppler et l'IRM recherchent une riche vascularisation proche de la surface qui pourrait représenter un risque d'hémorragie en cas de rupture cutanée. Cette richesse vasculaire explique le dépistage anténatal désormais courant de ces lésions. Une biopsie (en milieu chirurgical à cause du risque de saignement) est rarement nécessaire pour écarter d'autres diagnostics et en particulier une tumeur congénitale maligne. L'histologie des HC est complexe [43], et le marqueur phénotypique GLUT1 (qui est toujours positif dans les HI, et négatif dans les HC) s'avère très utile.

#### NICH

Cette lésion moins impressionnante que le RICH est souvent plane en plaque infiltrée, ou à peine bombée. Unique, sauf exception, le NICH a les mêmes localisations électives que le RICH. Rond ou ovale, il est soit rosé, télangiectasique, et cerné d'un halo pâle blanchâtre, simulant alors un hémangiome en



Figure 18. NICH.

### “ Point important

Le RICH ne nécessite souvent pas de traitement, car il a ce potentiel de régression rapide, laissant une zone d'atrophodermie parfois rosée et télangiectasique, ou au contraire blême. Certaines tumeurs cependant sont excisées chirurgicalement dès la période néonatale : celles dont le siège et la base d'implantation s'y prêtent sans problème de fermeture de la plaie chirurgicale, ou, de principe, s'il existe un risque hémorragique [46].

poussée, soit globalement bleuté en surface et piqueté de grossières télangiectasies, et il rappelle alors un peu l'HI en résorption [42, 46] (Fig. 18). Le NICH persiste, et parfois au cours de l'enfance on voit se développer tout autour un réseau inesthétique de veines de drainage tandis que des fistules artérioveineuses sont détectées en écho-Doppler. Cela incite à proposer une excision chirurgicale lorsque la localisation et la largeur de la lésion ne sont pas des facteurs de cicatrice trop importante. Avant exérèse du NICH comme du RICH, une embolisation préopératoire aux particules, réalisée la veille, limite le risque de saignement peropératoire dans les formes les plus vasculaires [46].

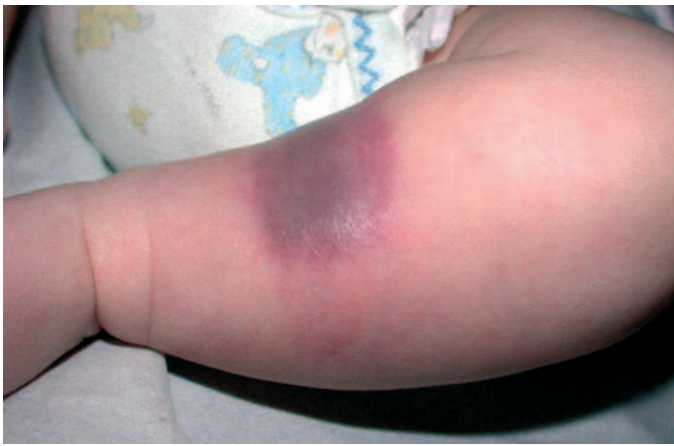
Embolisation thérapeutique et traitement par laser pulsé à colorant sont en revanche sans efficacité pour le traitement d'un NICH.

### Angiome en touffes (AT)

Congénital ou acquis (et alors souvent avant 5 ans), plutôt d'évolution chronique et lentement progressive, décrit par Wilson-Jones en 1989 [47], il était en fait déjà connu depuis un demi-siècle des auteurs japonais sous le nom d'angioblastome. C'est un diagnostic avant tout histologique caractérisé par la dispersion dans tout le derme en « grenaille de plombs » de petites touffes capillaires cernées d'un vaisseau en croissant à lumière vide ; des espaces lymphatiques et une fibrose dermique sont fréquemment associés. Cliniquement, il s'agit soit de plaques rouges infiltrées, sensibles, parfois couvertes de lanugo et parfois avec un halo plus clair mauve, ou encore de tumeur saillante et violacée. Certaines formes congénitales régressent [48]. Certaines formes des membres s'infiltrant et donnent un tégument rouge sombre très induré de consistance scléreuse [49]. Un petit nombre d'AT congénitaux se compliquent de syndrome de Kasabach-Merritt (SKM) (cf. infra), sans qu'aucun critère clinique ou histologique permette de les différencier des AT sans anomalies hématologiques. Il n'y a pas de traitement spécifique efficace, mais les corticoïdes per os et l'interféron ont pu améliorer certaines formes graves étendues et les formes associées au SKM.



Figure 17. RICH.



**Figure 19.** Plaque congénitale douloureuse : hémangio-endothéliome kaposiforme à la biopsie.

## Hémangio-endothéliome kaposiforme (HEK)

Il fut décrit avec des malformations lymphatiques (« lymphangiome ») à une époque où l'explosion des cas de sarcome de Kaposi associés à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) conduisait les anatomopathologistes à reconnaître un certain nombre de lésions comportant aussi des fentes vasculaires et des cellules fusiformes, mais qui n'étaient pas un sarcome de Kaposi et qui n'en avaient pas le pronostic. Il fut ensuite reconnu comme pouvant accompagner le syndrome tumoral infantile avec thrombopénie majeure qu'est le SKM. On sait aujourd'hui qu'il est une des principales tumeurs qui fait le lit de ce phénomène biologique. Mais il peut aussi exister sans thrombopénie, bien plus rarement cependant que l'angiome en touffes, et soit être congénital, et s'effacer en 1 année ou persister indéfiniment, ou se compliquer de SKM. Rien ne distingue l'HEK isolé des cas se compliquant de SKM [50]. Il peut être d'apparition tardive et persister indéfiniment. Il est caractérisé par des nodules denses de cellules fusiformes avec peu d'atypies cellulaires et de mitoses, et des fentes lymphatiques, parfois très développées [51]. Des aspects histologiques d'AT et de HEK peuvent coexister sur une même biopsie ou pièce d'exérèse, et comme cliniquement des aspects similaires sont aussi observés, on tend à considérer ces deux lésions comme faisant partie d'un même spectre tumoral (Fig. 19).

## Syndrome de Kasabach-Merritt

Il fut classique, depuis 1940, de dire que la tumeur vasculaire associée à une thrombopénie majeure et une coagulopathie de consommation plus ou moins marquée (fibrinogène bas, présence de complexes solubles à des taux élevés, D dimères très élevés le plus souvent) est un hémangiome. Le phénomène ou syndrome de Kasabach-Merritt (PKM ou SKM) crée un aspect ecchymotique ou inflammatoire au sein de la tumeur, souvent congénitale et jusque-là discrète, et un purpura apparaît autour et à distance. La révision d'un nombre important de cas de SKM a montré que ni les aspects cliniques, ni les lésions résiduelles n'étaient semblables à ceux des hémangiomes infantiles communs [52-54]. Les aspects histologiques étaient ceux d'AT ou d'HEK, les deux étant parfois associés chez un même malade. GLUT1 était constamment négatif sur ces prélèvements tumoraux. Tous nos cas comportaient également des fentes évoquant une malformation lymphatique associée.

L'hétérogénéité des réponses thérapeutiques est une particularité du SKM : peuvent être efficaces, comme au cours des HI, la corticothérapie générale, l'interféron alpha ou la vincristine (Fig. 20), voire des polychimiothérapies dans les cas les plus résistants [52-55]. Mais certaines de ces lésions, pourtant sans spécificités cliniques ou histologiques, répondent à une association antiagrégante (Ticlid® + aspirine), ou à la pentoxifylline, des médicaments qui sont sans aucune efficacité sur les HI.



**Figure 20.** Syndrome de Kasabach-Merritt à la naissance.

## “ Point important

Ce phénomène vasculaire avec thrombopénie sévère greffée sur une tumeur vasculaire concerne toujours des nourrissons, comme dans la publication princeps. Cependant, dans la littérature, une grande confusion existe depuis des années, car dès qu'il y a coagulopathie de consommation et anomalie vasculaire, bénigne ou maligne, à tout âge, certains auteurs parlent de SKM. En fait, il faut bien distinguer le tableau du SKM (tumeur infantile et thrombopénie majeure) de la coagulation intravasculaire localisée (CIVL) et parfois disséminée (CIVD) chronique associée aux malformations à flux lent veineuses ou lymphatiques (cf. infra), et parfois à des tumeurs malignes (fibrosarcome congénital, angiosarcome). Cette différence est d'importance car la prise en charge du phénomène biologique est totalement différente.

Habituellement, après guérison du phénomène biologique et régression de la masse tumorale, un reliquat tumoral d'importance variable persiste : faux angiome plan, pseudonappe de fibrose, variables dans le temps et occasionnellement douloureux [54]. Lorsqu'elle est possible, l'excision chirurgicale de la tumeur est curative : en 24 heures le phénomène biologique est guéri ; pour en limiter le risque hémorragique, le geste chirurgical est préparé par une transfusion plaquettaire qui doit avoir lieu immédiatement avant, car les plaquettes sont très rapidement consommées au sein de la tumeur vasculaire. Dans quelques cas, des embolisations thérapeutiques par voie artérielle, ou de la radiothérapie s'avèrent nécessaires, et efficaces, mais avec le risque à long terme de toute radiothérapie. Les cas létaux restent fréquents, 30 % environ.

## ■ Malformations vasculaires

Les malformations vasculaires surviennent comme des anomalies purement vasculaires localisées, ou systématisées sur un segment du corps, ou disséminées sur plusieurs secteurs corporels (Tableau 5). Elles affectent principalement un type de vaisseau (capillaire, veine, lymphatique, ou artère avec fistule AV). Elles peuvent aussi apparaître comme des anomalies vasculaires complexes et combinées, tantôt purement vasculaires, et tantôt assorties d'autres anomalies [1]. Certaines sont familiales, mais dans la majorité des cas ces lésions sont sporadiques.



**Tableau 5.**  
Principales malformations vasculaires et leurs caractères distinctifs.

Type	Aspect clinique	Sièges	Aspect histologique	Aspect radiologique	Principales formes syndromiques
MC	Macule rouge de forme, taille et intensité variables (angiome plan)	Cutané ou muqueux	Capillaires dilatés gorgés de sang	Peu évident : discret blush en IRM si forme épaissie	Syndrome de Sturge-Weber Syndrome de Klippel-Trenaunay Syndrome de Servelle-Martorell Syndrome Protée
MV	Nappes ou masses plus ou moins bleues	Ubiquitaire, cutané, muqueux, viscéral	Veines altérées aux parois irrégulièrement tapissées de cellules musculaires lisses	En IRM : sur séquence T2 hypersignal net ; et sur séquence T1 après injection de gadolinium prise de contraste nette	Syndrome CMVM1 Syndrome de Bean Syndrome de Maffucci Malformation glomuveineuse (glomangiomatose)
ML	Nappes de vésicules fragiles claires ou noires, masses molles sous une peau normale ou bleutée transilluminable	Cutané ou muqueux et formes viscérales infiltrantes	Dilatations vasculaires à parois le plus souvent fines, vides de sang	En IRM hypersignal sur les séquences T2, et peu ou pas de prise du contraste après injection de gadolinium	Syndrome de Hennekam Syndrome de Aagaens Maladie de Gorham-Stout
MAV	Plaque rose ou rouge s'aggravant peu à peu Masse chaude battante Veines dilatées avec thrill palpable	Cutané ou muqueux, ou viscéral (cerveau, moelle, poumon, foie, etc.)	Fistules artérioveineuses (connexions directes entre artères et veines, artérioles et veinules) et capillarogenèse associée	En IRM sur les séquences T1 et T2 hyposignaux noirs serpigneux, témoins des vaisseaux à flux rapide (artères afférentes au nidus et veines de drainage)	Syndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc Syndrome de Wyburn-Mason Syndrome de Cobb Syndrome de Parkes-Weber Syndrome MC-MAV lié à mutation de <i>RASA1</i>

MC : malformation capillaire ; MV : malformation veineuse ; ML : malformation lymphatique ; MAV : malformation artérioveineuse ; IRM : imagerie par résonance magnétique.



**Figure 21.** Malformation capillaire (angiome plan) des lèvres.



**Figure 22.** Malformation capillaire (angiome plan) diffuse avec nécessité de faire une recherche de syndrome de Sturge-Weber du fait de l'atteinte V1.

Malformations capillaires  
(angiomes plans et télangiectasies)

Angiome plan

L'angiome plan (AP) est la malformation capillaire la plus commune. Le diagnostic est le plus souvent clinique. L'AP est souvent d'un rouge intense en période néonatale (Fig. 21, 22). Il pâlit toujours un peu durant le premier mois. Les formes très diffuses, répandues sur tout le tégument, observées au cours du syndrome Protée et des syndromes protéiformes, sont à même de beaucoup s'estomper spontanément tout au long de la première année. Au visage, l'AP peut devenir hyperplasique à l'âge adulte : la peau épaissit, devient cuivrée, pourpre, et des nodules rouges apparaissent en surface. Les localisations gingivales peuvent épaissir, constituer des épulis fragiles, qui saignent facilement. Les portions de lèvres envahies par la malformation capillaire épaississent en une macrochéilie asymétrique. S'il touche une aire maxillaire, l'AP peut s'associer à une hypertrophie asymétrique du squelette facial.

Deux pièges sont à éviter : chez le nouveau-né une nappe rosée ou rouge congénitale télangiectasique, symptôme prémonitoire d'un hémangiome qui se développe dans les semaines qui suivent la naissance ; et à tout âge une nappe de pseudoangiome plan mal systématisée, un peu trop chaude, est souvent le témoin d'une MAV au stade de dormance, dont le caractère hémodynamiquement actif se révèle plus tard, parfois à l'occasion d'un traitement inadéquat (laser, chirurgie partielle, embolisation trop proximale), d'un traumatisme, ou encore à la puberté ou lors d'une grossesse. En cas de doute, il faut demander un examen échographique et Doppler à la recherche des fistules artérioveineuses.

L'angiome plan permet parfois de reconnaître un problème plus complexe, évoqué pour des raisons de topographie (cf. infra). Ainsi, un angiome plan facial occupant le territoire trigéminal maxillaire supérieur (V2) et ophtalmique (VI) doit faire rechercher un glaucome du même côté ; un angiome plan couvrant le front et la paupière supérieure (territoire trigéminal ophtalmique VI), isolé, ou associé à un angiome plan plus



diffus, peut être le marqueur d'un syndrome de Sturge-Weber (SSW) (cf. infra) et il est donc nécessaire de prévoir dès la période néonatale un bilan neuroradiologique et ophtalmologique (Fig. 22). Un angiome plan d'un membre est parfois le premier symptôme d'une malformation vasculaire complexe, combinée, avec gigantisme progressif du membre atteint (soit à flux lent : syndrome de Klippel-Trenaunay, soit à flux rapide : syndrome de Parkes-Weber). L'angiome plan s'intègre encore dans les phacomatoses pigmentovasculaires, le syndrome Protée, ou le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. L'angiome plan médian lombosacré, dorsal ou même cervical, associé à d'autres signes cutanés (touffe pileuse, fossette, sinus dermique, kyste, fibrome, lipome), peut témoigner d'une dysraphie spinale occulte. Des explorations sont décidées en fonction des localisations et des éventuels signes associés.

Le traitement des angiomes plans fait appel à certains lasers. Les lasers pulsés à colorant ont représenté un incontestable progrès, tout particulièrement chez l'enfant, qu'ils permettent de traiter dès la période néonatale. Il y a un intérêt à traiter tôt dans la vie, dès les premiers mois, non seulement en raison des conséquences psychologiques liées à l'existence de l'AP, mais également pour prévenir l'évolution vers une hyperplasie tissulaire à l'âge adulte s'il s'agit d'un AP facial (les AP corporels deviennent rarement épais), sans oublier le fait que l'AP suit la croissance cutanée, et que, donc, plus on attend et plus la surface à traiter est grande. Les lasers à colorant sont un progrès non seulement chez l'enfant, en raison d'un taux quasi nul de cicatrices, mais aussi chez l'adulte qui ne s'est jamais traité et qui peut espérer une amélioration comparable à ce qui est obtenu chez l'enfant. Les problèmes limitant encore les traitements des angiomes plans restent nombreux : petit nombre d'appareils installés, longueur des traitements (il faut souvent de nombreux passages étalés sur des années pour obtenir un bon résultat) ; résultats médiocres malgré tout chez certains patients, résurgences après la fin de traitements qui avaient été jugés satisfaisants, coût des traitements et prise en charge parfois insuffisante par le système de protection sociale, mauvaise acceptation du traitement sous anesthésie topique chez l'enfant après 2-3 ans, ce qui peut faire proposer des séances sous anesthésie générale. Certaines zones répondent plus mal que d'autres, et certains AP sont très peu améliorés, même après de nombreux passages.

## Télangiectasies

Télangiectasies systématisées en nappes, unilatérales ou bilatérales, isolées, sans gravité, seulement inesthétiques, elles réalisent différents syndromes : télangiectasies unilatérales nævoïdes, avec parois de petits halos pâles « anémiques » autour de chaque télangiectasie ponctuelle ; télangiectasies essentielles généralisées ; télangiectasies héréditaires bénignes, ressemblant à celle de la maladie de Rendu-Osler mais cutanées pures, sans épistaxis ; angiome serpigineux d'Hutchinson, etc. Certaines sont discrètes dans la petite enfance et se développent beaucoup en période pubertaire chez la fille puis lors de grossesses.

Les principaux diagnostics différentiels sont chez le nouveau-né les télangiectasies résiduelles de lupus néonatal, et chez l'adulte la forme télangiectasique des mastocytoses (telangiectasia macularis perstans), les télangiectasies des travailleurs de l'aluminium, et des télangiectasies du tronc rapportées chez des hommes homosexuels et positifs au VIH.

## Malformations veineuses (MV)

Les MV sont des malformations vasculaires à flux lent qui peuvent siéger en n'importe quel point du corps et qui s'aggravent lentement au cours de la vie. Elles sont relativement fréquentes en région céphalique. Le tronc, les membres et les régions viscérales sont aussi concernés. La plupart des cas sont sporadiques (98 à 99 %). Il existe une rare forme familiale à transmission autosomique dominante liée à une mutation de *TIE2* [56]. Le diagnostic de MV est habituellement aisé devant la couleur bleue plus ou moins intense des masses ou nappes cutanées (Fig. 23). Elles sont constituées de vaisseaux d'allure veineuse disséquant les tissus normaux et dont les parois mal



**Figure 23.** Malformation veineuse volumineuse pseudotumorale.

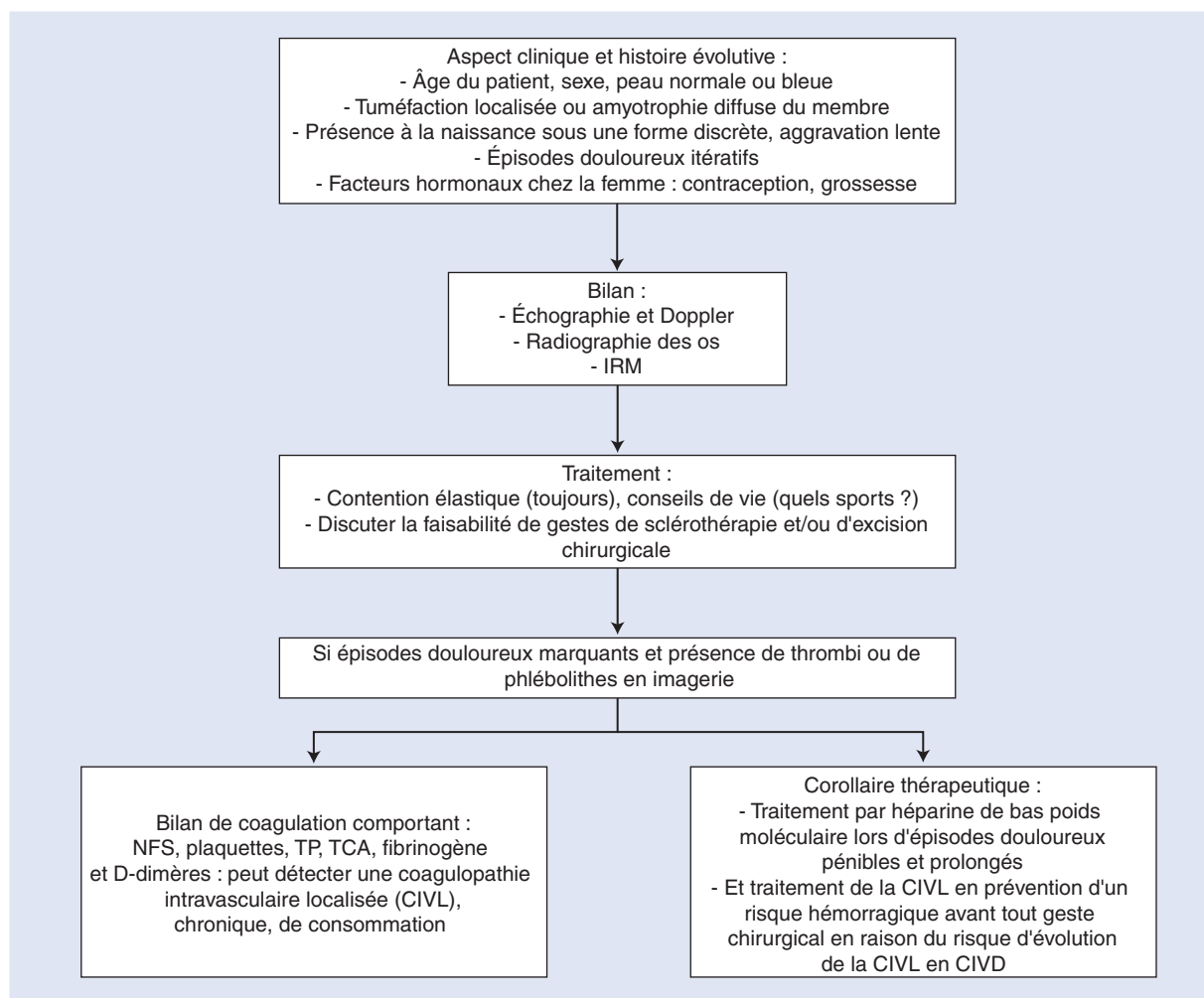
formées manquent par endroits de cellules musculaires lisses alfa-actine positives [57]. Présentes dès la naissance, les malformations veineuses s'aggravent au fil des années. Elles gonflent en décline ou en proclive (la manœuvre de Valsalva les fait se remplir), à l'effort, au sport, aux cris et aux pleurs. Elles peuvent alors devenir douloureuses. Elles sont facilement vidées par la compression, ou en élevant un membre atteint. Les MV sont toujours très diffuses et colonisent les structures sous-cutanées, musculaires, articulaires ou osseuses : dans des formes faciales, envahissement du masséter, du muscle temporal, de la fosse ptérygomaxillaire, de la boule graisseuse de Bichat, de l'orbite, etc., et anomalies de développement du système veineux cérébral ; dans les formes des membres, infiltration des muscles de la cuisse ou du mollet, ou des extrémités, atteintes des articulations (genou, coude) réalisant des MV articulaires extra-ou intrasynoviales. Les douleurs sont liées à des phénomènes de thrombose localisés, illustrés par la présence de phlébolithes, pathognomoniques de ce type de malformation à flux lent, et bien visibles sur des radiographies (Fig. 24).

Le diagnostic est hésitant dans certains cas où l'anomalie veineuse siège profondément sous une peau de couleur quasi normale. Le Doppler élimine alors facilement une MAV, ensuite l'apport de l'IRM est essentiel : une MV donne en IRM sur les séquences SE pondérées en T2 (de préférence avec saturation de graisse) un hypersignal brillant intense (Fig. 25). Il peut être difficile de distinguer en IRM une MV d'une malformation lymphatique macrokystique car les deux sont en hypersignal sur les séquences pondérées en T2, dans ce cas l'injection de contraste (gadolinium) s'avère utile, la MV étant marquée de façon plus ou moins intense.

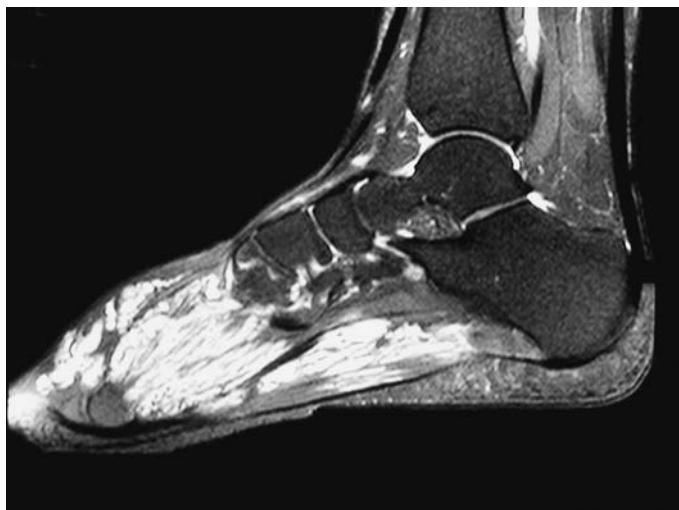
Les MV étendues cutanées et musculaires de tronc et membres sont fréquemment associées à une CIVL chronique source de douleurs liées au phénomène de thrombose au sein des lésions. Lorsque la MV est douloureuse de façon persistante, le seul traitement efficace est la prise d'une héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine par exemple). La CIVL peut se compliquer de CIVD avec risque hémorragique lors d'agressions du territoire pathologique, par consommation massive des facteurs de coagulation [58]. Des erreurs de diagnostic, et la confusion avec le SKM, mènent à des prises en charge thérapeutiques inadaptées. Cette CIVL est présente pour la vie entière. Les phases d'aggravation surviennent lors de traumatismes ou de gestes thérapeutiques sur les lésions, ou encore d'événements hormonaux (contraception, grossesse). Le seul traitement efficace et préventif de la CIVD est l'administration préventive d'une HBPM lorsqu'un geste thérapeutique, chirurgical ou de sclérothérapie, est nécessaire sur la malformation.

Les traitements des MV ne sont pas identiques selon qu'il s'agit d'une atteinte céphalique ou d'une atteinte des membres et du tronc, car les problèmes posés sont différents et les possibilités thérapeutiques également.

Les MV de la tête et du cou font l'objet de traitements progressifs et combinés, débutés dès que la malformation



**Figure 24.** Arbre décisionnel. Patient souffrant de malformation veineuse diffuse d'un membre. IRM : imagerie par résonance magnétique ; NFS : numération-formule sanguine ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : taux de prothrombine.



**Figure 25.** Aspect en IRM, hypersignaux en séquence T2, d'une malformation veineuse infiltrante du pied.

devient gênante, que ce soit esthétiquement (déformation des traits) ou fonctionnellement (douleurs et gonflement excessifs lors des changements de position, et retentissement sur l'articulé dentaire). Ils associent de nombreux temps de sclérothérapie percutanée avec des sclérosants divers tels que Ethibloc®, éthanol pur, Aetoxiscrolol à 3 %® ou Trombovar®, à des gestes chirurgicaux. Cette approche chirurgicale est progressive car elle doit sauvegarder ou restaurer les fonctions musculaires, la mimique et la dynamique faciales. Elle ne provoque jamais de

poussée évolutive, au contraire de ce qui se passe en cas de MAV au cours desquelles une chirurgie partielle peut induire ultérieurement, après un bénéfice apparent mais temporaire, une poussée de contrôle plus difficile. Dans les traitements des MV des membres et du tronc, il est parfois possible de combiner également des scléroses percutanées à l'Ethibloc® ou à l'éthanol à des excisions chirurgicales, ou de proposer un geste chirurgical seul dans des formes douloureuses cutanées ou musculaires. Cependant, si les MV des membres sont étendues, infiltrant sur un large territoire peau, muscles et articulations, la contention élastique s'avère le seul conseil thérapeutique. L'envahissement musculaire est source de douleurs, de phases d'impotence fonctionnelle. Cela peut parfois amener à la décision d'exérèse d'un groupe musculaire envahi par la MV, après en avoir pesé les conséquences esthétiques et fonctionnelles. Une MV de l'articulation du genou peut être intra- ou extrasynoviale. Elle entraîne des épanchements synoviaux et des hémarthroses douloureuses préjudiciables au fonctionnement articulaire, se compliquant secondairement d'amyotrophie, de flexion permanente, puis d'ankylose et de destruction articulaire. Une excision de la MV articulaire peut être envisagée, après avoir évalué les risques et séquelles prévisibles. L'importance des douleurs et de l'impotence fonctionnelle, et le risque de séquelles articulaires à long terme doivent être mis en balance avec les séquelles opératoires.

## Malformations lymphatiques (ML)

Il faut en distinguer deux types, en fait bien souvent combinés chez un même sujet : macrokystique (ancien hygroma cysticum ou lymphangiome kystique) et microkystique, tissulaire, réalisant un placard infiltré et parsemé de vésicules claires





**Figure 26.** Malformation lymphatique macrokystique chez un nouveau-né.



**Figure 27.** Malformation lymphatique microkystique récidivée le long de certaines cicatrices chirurgicales.

ou hématiques en surface (ancien lymphangioma circumscriptum) (Fig. 26, 27). La plupart de ces lésions sont évidentes avant 2 ans. Le dépistage anténatal des formes volumineuses est souvent fait. Les ML sont cutanées ou muqueuses, les formes viscérales étant rares. Les formes orales situées en plancher de bouche, langue et joues, toujours très infiltrantes, sont souvent mixtes micro- et macrokystiques. Elles font des poussées inflammatoires lors d'épisodes infectieux ORL ou buccaux.

L'hygiène buccodentaire doit être méticuleuse, même si les vésicules buccales saignent au brossage, sinon des caries agressives se produisent avec perte des dents.

La macroglossie liée à l'infiltration de la langue par la ML peut devenir énorme et s'extérioriser lors de poussées inflammatoires ; le traitement est basé sur l'association d'antibiotiques et de corticoïdes, tout en humidifiant la langue avec des compresses de sérum. La macroglossie, l'interposition linguale, et l'envahissement des os déforment le visage et entraînent des asymétries et des béances, parfois avec classe 3 dentaire et prognathisme vrai. Certaines formes graves retentissent sur l'axe aérodigestif du fait d'extensions parapharyngées et laryngées et elles créent des difficultés respiratoires (une trachéotomie à vie est parfois nécessaire), alimentaires et des troubles de la parole.

Les ML sont toujours plus étendues, notamment dans l'enfance, que ce que l'on imagine à l'examen clinique, à l'échographie et même sur les images de scanner ou d'IRM. En effet, des kystes latents peuvent se développer à tout moment,



**Figure 28.** Malformation artérioveineuse dormante (stade I de Schobinger).

et souvent de façon soudaine. En général, les limites de la malformation sont fixées en fin de puberté.

Le diagnostic prénatal des formes volumineuses cervicales, axillaires ou de membres est fait de nos jours grâce aux échographies de surveillance de la grossesse, dès 4 mois. Dans le cas de ML volumineuse l'examen échographique est souvent complété par une IRM : ceci permet de discuter en consultation anténatale de la voie et des conditions d'accouchement et d'accueil à la naissance, voire de discuter en comité d'éthique une éventuelle interruption médicale de grossesse. Certaines formes macrokystiques très volumineuses du tronc peuvent s'accompagner de coagulopathie de consommation.

Dans les formes en nappes microkystiques infiltrant le derme jusque sous l'épiderme, l'utilisation d'une expansion cutanée préalable à une exérèse chirurgicale permet de passer au large et d'éviter les récidives sur cicatrice.

Dans les formes macrokystiques, les scléroses percutanées utilisent divers sclérosants (Ethibloc®, bactéries tuées de type OK432® ou Picibanil®, éthanol pur, doxycycline, bléomycine, etc.). Ce sont des gestes thérapeutiques assez simples, renouvelables. L'OK432 et la bléomycine intralésionnelle sont aussi proposés dans les formes microkystiques sévères. La chirurgie n'intervient en principe qu'en seconde intention en cas d'échec de la sclérothérapie, bien que la qualité du résultat final reste un sujet de controverses quand aux résultats des diverses séquences thérapeutiques [59]. Les formes buccales vésiculeuses qui saignent, s'enflamment et s'infectent, au niveau lingual, en face interne des lèvres et des joues et au niveau du plancher buccal, font l'objet d'essais de cautérisation avec les lasers Nd : YAG ou Diode, la radiofréquence (haute fréquence), ou le système de basse fréquence coblator.

## Malformations artérioveineuses

Le diagnostic est évoqué sur les données de l'examen clinique et devant des lésions qui vont s'aggravant au fil des années d'évolution. Il n'y a pas de prédominance de sexe.

Quatre stades sont décrits (Staging de Schobinger, ISSVA) :

- stade 1 de dormance pouvant simuler un angiome plan (Fig. 28) ou un hémangiome en phase de régression ;
- stade 2 d'expansion avec constitution de masses plus ou moins rouges et épaisses, cernées de veines dilatées, avec chaleur locale accrue, battement, thrill, souffle ;
- stade 3 de destruction avec apparition de zones ischémiques, d'ulcères, de croûtes et d'hémorragies (Fig. 29), et parfois de lyses osseuses ;
- stade 4 où on retrouve les signes locaux des stades 2 ou 3 associés à une décompensation cardiaque [60, 61].

Les MAV subissent des poussées à la puberté (filles et garçons), lors de grossesses et lors de traumatismes, et en particulier lors d'excision chirurgicale incomplète.

Le premier examen à demander est l'écho-Doppler : il confirme l'existence des fistules artérioveineuses, et précise les artères afférentes et le drainage veineux. Le bilan d'extension





**Figure 29.** Malformation artérioveineuse sévère (stade III de Schobinger) (cliché dû au Dr A. Salhi, hôpital des Armées, Alger).

comporte une IRM qui visualise les absences de signal serpiginieuses et noires, caractéristiques, et il localise les tissus envahis, peau, muscle, os, viscères, etc. selon le siège de la MAV. La séquence angio-IRM isole la vascularisation anormale. Celle-ci est aussi très bien illustrée par l'angioscanner 3D. L'artériographie de diagnostic est encore presque toujours réalisée, même si on temporise parfois pour de petites MAV pour lesquelles une simple surveillance est établie, ou chez le jeune enfant en cas de MAV stable et discrète. L'artériographie objective les aggravations. Le scanner est utile en cas de lyse osseuse.

La surveillance repose sur le Doppler pulsé qui complète les données cliniques, en fournissant un débit artériel proximal, comparatif avec le côté normal (débit carotidien primitif dans les MAV céphaliques, débit huméral ou fémoral dans les MAV des membres). Un débit qui augmente avec les années du côté pathologique témoigne d'une poussée évolutive. Un débit qui se normalise après traitement est rassurant et permet d'espérer une stabilisation, puis une guérison.

La prise en charge de nombreuses MAV nous a appris une première règle : ne proposer un traitement pour une MAV stable et de préjudice esthétique acceptable que si on peut espérer être curatif [60-62]. Être curatif, pour éviter la récurrence, implique de passer au large du nidus et des aires de capillarogenèse qui l'entourent, le traitement combinant embolisation préopératoire et excision chirurgicale, suivie d'une reconstruction souvent délicate. La fermeture par suture directe est souvent impossible si la plaie opératoire est large et les problèmes de recouvrement sont résolus grâce à des greffes, ou des lambeaux musculocutanés, microanastomosés, ou la pose et le gonflement, préalables à l'exérèse, de ballons d'expansion cutanée [62]. Éradiquer le nidus AV par embolisation seule est une situation thérapeutique en fait rarement réalisable. Le traitement devient indispensable si des complications se développent : masse inesthétique, gênante, douloureuse, nécroses et hémorragie, retentissement cardiaque. Il est toujours délicat et les séquelles thérapeutiques peuvent être majeures en raison de la taille des plaies chirurgicales et des difficultés de reconstruction. L'embolisation palliative, partielle, permet de résoudre une complication à type d'ulcération et saignement, mais souvent seulement de façon temporaire, et elle ne supprime pas la malformation qui continue à évoluer. L'embolisation thérapeutique soigneuse du nidus artérioveineux, pédicule par pédicule, arrive rarement à supprimer définitivement la MAV. L'embolie la plus efficace est l'éthanol mais cette technique comporte des risques de complications graves, et même létales, fonction de l'alcoolémie obtenue et de la diffusion de cet agent fluide et très agressif pour l'endothélium qu'est l'alcool. Ces complications sont systémiques (pulmonaires, cardiaques, rénales ou neurologiques) et locales (nécroses et paralysies). Toute erreur dans le traitement d'une MAV est gravement préjudiciable, avec un risque de récurrence créant une situation vasculaire plus complexe encore. Une surveillance postchirurgicale est nécessaire des années

durant après un traitement qui semble satisfaisant, et elle comporte examen clinique, écho-Doppler et débit au Doppler, IRM et angio-IRM.

## Syndromes vasculaires, systématisés ou diffus, sporadiques ou héréditaires

Il y a dans ces syndromes soit une atteinte prédominante d'un type de vaisseau (cas le plus fréquent), soit une malformation vasculaire complexe combinée.

### Syndromes avec anomalies capillaires (angiome plan, télangiectasies, angiokératomes)

#### Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe

Il comporte une MC (angiome plan facial) occupant en particulier l'aire frontopalpébrale supérieure dite trigéménée haute ou V1, un glaucome et une anomalie vasculaire leptoméningée du même côté. Cette dernière est responsable, en général avant 2 ans, d'une comitialité, et dans de nombreux cas, et à des degrés divers, de déficit moteur de l'hémicorps opposé et d'un retard d'acquisition des capacités psychomotrices avec détérioration psychique variable (fonction en partie de la difficulté éventuelle à contrôler médicalement les crises convulsives) [63]. Au cours de l'évolution s'installe en général une hémiatrophie cérébrale du même côté et des calcifications cérébroméningées. Environ 10 % des angiomes plans V1 sont associés à une atteinte méningée de type SSW, le risque étant plus faible si la région V1 est partiellement occupée par la MC [64]. Le risque est au contraire majeur si les deux V1 sont envahis (souvent d'ailleurs tout le visage est alors teinté par la MC, avec respect d'un petit triangle ou filet médiofrontal de peau normale) [65]. Dans une étude, 52 % des enfants atteints de MC bilatérale avaient une atteinte intracrânienne, leptoméningée et cérébrale, elle-même pouvant être bilatérale, alors que seuls 7 % de ceux qui avaient une MC faciale unilatérale avaient une atteinte neurologique de SSW [65]. Les nourrissons porteurs d'atteintes V1 bilatérales d'angiome plan constituent aussi un groupe à très haut risque de glaucome (78 % des cas) [65]. Le SSW est une urgence médicale neuropédiatrique et parfois aussi ophtalmologique néonatale (glaucome aigu suspecté sur une macrocornée, une buphtalmie ou un aspect laiteux de la cornée). Il nécessite un suivi ophtalmologique jusqu'à l'âge adulte même si les premiers examens sont normaux. Le SSW est exploré par radiographie du crâne (calcifications, rarement présentes chez le nourrisson), électroencéphalogramme (EEG), et surtout par scanner avec contraste iodé, ou mieux IRM avec injection de gadolinium, et si possible imagerie cérébrale fonctionnelle : débit sanguin cérébral au xénon ou *single photo emission tomography* (SPECT) [66], étude du métabolisme cérébral par analyse de la consommation du glucose ou *positron emission tomography* (PET), ou imagerie fonctionnelle dynamique par résonance magnétique de perfusion après bolus de contraste [67]. L'IRM peut détecter précocement l'angiome pial car il fixe le gadolinium sur les séquences SE T1 ; plus tardivement elle montre l'atrophie cérébrale. Chez le nouveau-né, elle peut n'objectiver qu'une avance de myélinisation de l'hémisphère du côté atteint, avant 6 mois, et plus tard des signaux hyperintenses de la substance blanche sont considérés être des signes de gliose, et on peut encore noter un gros plexus choroïde, autant d'anomalies qui incitent à refaire le bilan neuroradiologique vers 1 an, même si l'enfant n'a pas convulsé. Le traitement des angiomes plans par laser pulsé à colorant n'est pas contre-indiqué au cours du SSW, dès lors que la comitialité est traitée. Le SSW est parfois intégré dans un contexte de phacomatose pigmentovasculaire (PPV), souvent de type IIB ; Happle propose de reclasser les PPV de façon plus descriptive mais la terminologie issue du grec qu'il propose est difficilement mémorisable [68]. Le SSW peut aussi s'associer à un syndrome de Klippel-Trenaunay (mais jamais à un syndrome de Parkes-Weber). Il a été aussi rapporté un déficit en hormone de croissance, chez des patients de petite taille ou à courbe de croissance altérée, sans anomalie de l'hypophyse en IRM [69]. Le traitement anticomitial est instauré de préférence avant les premières crises convulsives



**Figure 30.** Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) chez le nouveau-né : mailles vasculaires, sillons, membre plus grêle.

chez un enfant à risque, et, pour certains neuropédiatres, il est conseillé systématiquement dans la première année même si l'imagerie neuroradiologique est sans particularités [70]. Les formes incontrôlables d'épilepsie au cours du SSW peuvent relever d'hémisphérectomie [71].

### Syndrome de Klippel et Trenaunay (KT)

Ce syndrome est certainement le plus commun des syndromes de gigantisme monomélisque avec malformation vasculaire combinée et complexe. Celle-ci est à flux lent, capillaire et veineuse (varicose rarement importante à la naissance, qui apparaît et se développe ensuite). Les anomalies capillaires sont soit des angiomes plans éparpillés sur l'ensemble du membre, soit une MC particulière disposée en une nappe aux contours géographiques en face antéroexterne de cuisse et genou : ce dernier aspect est souvent annonciateur d'une forme plus évolutive de KT [72]. Des anomalies lymphatiques ne sont pas rares objectivées par un lymphoedème ou l'existence de vésicules lymphatiques claires ou hématisées, regroupées sur la nappe d'angiome plan géographique de cuisse (Fig. 30), ou visibles au niveau des orteils. Des syndactylies des orteils sont fréquentes. La différence de longueur des deux membres s'accroît peu à peu au cours de la croissance de l'enfant. Aux membres inférieurs, elle peut atteindre plusieurs centimètres et nécessiter, en premier lieu, une talonnette de compensation, afin d'éviter la bascule du bassin, puis, vers 11-12 ans, un geste chirurgical d'épiphysiodèse [73]. Aux membres supérieurs, en cas de croissance excessive, on ne propose pas de traitement car le retentissement rachidien est faible. Les explorations simples sont privilégiées au cours du KT : écho-Doppler couleur en mode duplex-scan, radiographie simple, radiomésure des membres inférieurs. Les angiographies conventionnelles ont des indications très limitées aujourd'hui. En effet, les techniques récentes moins invasives d'angiographie et d'angio-IRM, avec reconstruction tridimensionnelle, mettent bien en évidence les anomalies veineuses et suffisent en général à visualiser l'anatomie vasculaire de ces malades. La moitié des patients au moins ont des anomalies veineuses à type de persistance de veines embryonnaires (veine marginale externe de cuisse), trajets aberrants, hypoplasie ou aplasie de la veine fémorale superficielle ou de la veine poplitée, duplication veineuse, dilatation anévrysmale, sténose iliaque [74]. Ces informations vasculaires sont indispensables avant de décider d'un éventuel plan thérapeutique chirurgical ou par sclérothérapie. Dans certaines situations d'insuffisance veineuse superficielle importante, avec réseau veineux profond normal, et après avoir vérifié qu'une large veine superficielle dilatée et tortueuse n'est pas un indispensable trajet de drainage de substitution qu'il faut respecter, une cure chirurgicale « hémodynamique de l'insuffisance veineuse », sous contrôle écho-Doppler, peut être proposée. Elle est destinée à améliorer le confort de ces patients, mais elle s'avère souvent décevante sur le plan esthétique et n'évite pas le port d'une contention élastique. L'évolutivité des KT est très variable, les formes les plus sévères pouvant se compliquer

de thrombose superficielle, de phlébite profonde, mais rarement d'embolie pulmonaire [75], de troubles trophiques distaux de membre inférieur et d'ulcères de jambe ; en outre certains KT comportent une extension viscérale (digestive, génitale, urinaire) avec leurs incidences propres. Plusieurs études ont souligné le fait que le dépistage de tumeur de Wilms, connue pour accompagner les syndromes d'hémihypertrophie ou divers syndromes avec hypercroissance comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith, n'était pas nécessaire au cours du KT [76, 77].

### Syndrome de Servelle et Martorell (SSM)

Tous les syndromes combinés, complexes, des membres avec angiomes plans ne s'accompagnent pas d'allongement du membre atteint, ou de macromélie par hypertrophie en volume touchant tissus mous et os. Sous le terme de SSM, on trouve dans la littérature deux types d'anomalies : des malformations veineuses extensives, cutanéomusculaires, de tout un membre ; et un syndrome monomélisque associant des anomalies vasculaires comparables à celles du KT (angiomes plans, anomalies veineuses avec varicose évolutive) mais hypotrophie progressive, en principe modérée, du membre qui devient un peu plus court et plus grêle que le membre normal.

### Syndrome Protée

Les anomalies vasculaires y sont importantes et sont souvent l'élément clinique le plus frappant chez le nourrisson [78]. Les malformations capillaires y sont diffuses et intensément colorées à la naissance, puis elles s'atténuent spontanément sans disparaître totalement. Des malformations lymphatiques macrokystiques ou micro- et macrokystiques peuvent se développer assez soudainement. Parmi les autres anomalies, les plus sévères, car très évolutives et handicapantes, sont d'ordre orthopédique : gigantisme asymétrique, « au hasard », exostoses préoccupantes fonctionnellement quand elles croissent en regard des articulations, et inesthétiques si elles se développent sur le squelette crânien. Des tumeurs bénignes (lipomes surtout) déforment sur la peau ou sont présentes au niveau viscéral. Quant à l'épaississement cérébriforme des téguments des plantes, il est considéré à lui seul comme un critère de diagnostic certain du syndrome Protée.

### Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) ou syndrome de Van Lohuizen

Il existe des formes localisées, assez banales, mono- ou diméliques, et des formes diffuses, rares et susceptibles de s'associer bien plus que les formes localisées à d'autres anomalies (vasculaires, cardiaques, musculosquelettiques, nerveuses ou oculaires) [79]. Cliniquement, la CMTC est caractérisée par des lésions congénitales à type de mailles vasculaires violacées livédoïdes et déprimées par endroit (Fig. 31), parfois fragiles et s'ulcérant notamment en regard des articulations. Il s'y associe des télangiectasies situées sur les mailles mêmes, en bordure, et assez fréquemment de véritables MC (angiomes plans). Avec le temps les lésions vasculaires s'atténuent mais elles disparaissent rarement totalement. Le membre atteint peut être plus grêle (Fig. 31), comme dépourvu de pannicule adipeux. Ceci ne s'aggrave pas durant la croissance de l'enfant. Le syndrome cutis marmorata-macrocéphalie est à tort assimilé à la CMTC : les lésions cutanées en sont différentes [80].

### Maladie de Rendu-Osler-Weber (télangiectasie héréditaire hémorragique) (THH)

De transmission autosomique dominante, mais génétiquement hétérogène, elle offre aussi des différences de phénotypes [81, 82]. La plupart des sujets atteints ont des télangiectasies cutanées et des muqueuses buccales et nasales (celles-ci donnent des épistaxis source d'anémie souvent importante par leur répétition). Les localisations digestives sont variables. Certains patients ont également des MAV. Les télangiectasies cutanées et muqueuses se multiplient vers 10 ans et elles continuent à apparaître toute la vie. Elles sont de type varié : points, étoiles, micronodules, de couleur rouge à pourpre. Leur localisation muqueuse nasale concerne 90 % des malades ; visualisées en vidéoscopie elles sont plutôt de siège nasal antérieur. Les





**Figure 31.** Syndrome de Klippel-Trenaunay avec tache « géographique » de malformation capillaire et lymphatique.

coagulations répétées au fil des années, qu'elles soient chimiques, par électrocoagulation ou par laser, risquent à la longue d'entraîner une perforation de la cloison nasale, dont les bords seront recolonisés par des télangiectasies qui saignent. Les télangiectasies digestives touchent tous les segments de l'appareil digestif et sont sources d'hématémèses ou de méléna ; elles concernent 15 % des malades. Fibroscopie gastrique, coloscopie, entéroscopie haute et basse, et plus récemment la capsule vidéoentéroscopique libre, les détectent. Certains patients ont une hépatomégalie douloureuse, avec cirrhose hépatique atypique associée, troubles de la coagulation sanguine, fibrose hépatique et hypertension portale. D'autres sont porteurs de fistules artérioveineuses et malformations artérioveineuses de siège pulmonaire (30 %), cérébral (10 %), médullaire ou hépatique (30 %). Les localisations cérébrales peuvent devenir brutalement symptomatiques (crises convulsives, accidents ischémiques transitoires, hémorragie cérébrale). Il n'y a pas encore de consensus international concernant la nécessité d'un bilan neuroradiologique systématique. En revanche, les fistules et malformations artérioveineuses pulmonaires, souvent multiples, doivent être systématiquement recherchées par scanner thoracique, et traitées si possible. Elles sont asymptomatiques, ou responsables de dyspnée, hippocratisme digital, polyglobulie et hémorragie en cas de rupture dans une bronche (hémoptysie) ou en surface pleurale (hémothorax). En outre, leur présence réalise un shunt droite-gauche avec perte du filtre bactérien pulmonaire, ce qui crée un risque majeur d'abcès cérébral par embolie septique. La maladie de Rendu-Osler est une affection monogénique, autosomique dominante d'expressivité variable. Les formes homozygotes, avec deux parents atteints, seraient létales. Il semble exister une certaine corrélation entre génotype et phénotype. THH1 est liée à une mutation de l'endogline (ENG) et le gène muté est localisé en 9q34.1. THH2 est liée à une mutation d'ALK-1, et le gène muté est localisé en 12q11-q14. Un troisième locus (THH3) a été localisé en 5q31.3-32. THH1 comporterait davantage de risques de MAV pulmonaires et cérébrales, et les femmes atteintes de THH1 auraient plus de risque d'avoir des malformations artérioveineuses pulmonaires que les hommes. Les anomalies hépatiques seraient plus fréquentes au cours de THH2.

#### Ataxie télangiectasie (AT) ou syndrome de Louis-Bar

Cette maladie rare autosomique récessive combine des télangiectasies cutanées et oculaires, une ataxie cérébelleuse, des anomalies endocriniennes, des infections bronchiques et

sinusiennes liées à un déficit immunitaire congénital en immunoglobulines A et G, un risque important de tumeurs et lymphome ou leucémie. Le gène muté *ATM* est localisé ; les hétérozygotes sont indemnes des symptômes neurologiques de l'AT mais ont un risque accru de tumeurs (sein).

#### Syndrome de Divry-Van Bogaert

Cette affection rare sporadique ou familiale associant une démence progressive, une épilepsie et un syndrome extrapyramidal, est rapportée à une angiomasose leptoméningée non calcifiante, au contraire de celle du SSW. Elle comporterait un lèdido cutané ou une cutis marmorata. Sa situation nosologique est discutée.

#### Maladie de Fabry avec angiokeratoma corporis diffusum (ACD)

Cette maladie métabolique lysosomale de transmission récessive liée à l'X est due à un déficit en alfa-galactosidase A qui conduit à une accumulation de globotriaosylcéramides, dépôts non dégradés de glycosphingolipides, dans de multiples cellules de l'organisme. Le gène est localisé en Xq22.1. Les mutations de *α-Gal A (GLA)* sont très nombreuses. Les angiokératomes (AK) qui signalent la maladie sur la peau sont des papules rouges souvent regroupées en vastes nappes. L'épiderme en regard est hyperkératosique, mais ce caractère peut être à peine perceptible cliniquement et n'apparaître que sur les biopsies. Les AK sont nombreux sur les fesses, les organes génitaux, ils se disposent en « culotte », en « bermuda », ils touchent aussi les coudes, les mains et les pieds, le nombril. Les hommes hémizygotés ont en général une profusion de lésions (angiokeratoma corporis diffusum). Les femmes hétérozygotés sont en général asymptomatiques mais elles peuvent exprimer une forme, en principe mais non constamment, moins sévère de la maladie ; 30 % d'entre elles ont des angiokératomes, en général de façon moins importante que les hommes atteints [83]. Les autres symptômes sont des paresthésies des mains et des pieds, des céphalées, de la fièvre. Les marqueurs oculaires aident au diagnostic. Les atteintes systémiques sont variées : neurologiques, rénales, cardiaques, pulmonaires, osseuses [84, 85]. L'atteinte rénale crée une protéinurie abondante et une micro-hématurie persistante, une créatininémie croissante. La tension artérielle est normale. Une insuffisance rénale terminale est constituée vers la quarantaine. Cette insuffisance rénale chronique résulte d'une ischémie rénale progressive avec glomérulosclérose, lésions en principe plus sévères chez les hommes hémizygotés que chez les femmes hétérozygotés. Les traitements anciens avaient pour base la dialyse et la transplantation rénale, et la prévention des accidents vasculaires cérébraux reposant sur la prescription d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants. Le traitement de substitution enzymatique par rh-*α-Gal A* (agalsidase bêta, alfa-galactosidase A humaine recombinante) a montré son efficacité et sa sécurité.

#### Tableau d'angiokeratoma corporis diffusum

Il est également observé dans d'autres enzymopathies lysosomales plus rares (fucosidose, etc).

#### Syndromes avec malformations veineuses

##### Syndrome de Bean ou Blue Rubber Bleb Nevus

Cette MV disséminée est sporadique, et il semble que les cas publiés comme familiaux correspondent à une autre maladie veineuse familiale, VMCM, de connaissance plus récente et dont le génotype, identifié, n'a jamais été retrouvé au cours des syndromes de Bean testés pour cette mutation. Le syndrome de Bean est surtout cutané et digestif. Sur la peau, de multiples papules d'un bleu presque noir avec souvent hyperkératose de surface se multiplient dès l'enfance sur les mains et les pieds. On les observe aussi sur tout le corps, nodules bleu-noir épars et nodules mous plus clairs en « tétine de caoutchouc ». Il existe fréquemment dès la naissance une masse de malformation veineuse ou veinolymphatique cutanée ou musculaire. L'exploration est réalisée par IRM, endoscopie digestive et capsule vidéoendoscopique [86, 87]. L'atteinte digestive gastro-intestinale est responsable de graves hémorragies, d'invagination intestinale



et de volvulus et nécrose du grêle sur les lésions vasculaires. Des atteintes diverses mais inconstantes sont répertoriées : urinaire, hépatique, splénique, cérébrale, pulmonaire, etc. Les lésions cutanées peuvent être si besoin excisées ou photocoagulées au laser Nd : YAG, celles du tube digestif sont parfois traitées par laser Nd : YAG également, cryochirurgie, ou résection intestinale, selon l'importance des saignements et leur retentissement (anémie). L'histologie rappelle celle des MV classiques [88]. Une CIVL analogue à celle des MV classiques (cf. supra) est pratiquement constante au cours du syndrome de Bean. Ses phases d'aggravation s'accompagnent d'hémorragies (digestives en particulier) et leur traitement repose sur les héparines de bas poids moléculaire.

### Syndrome de Maffucci

Sporadique, il associe des nodules arrondis et saillants bleutés ou à peine teintés, disséminés, pouvant contenir des phlébolithes, à des enchondromes semblables à ceux de la maladie d'Ollier. Les enchondromes existent surtout au niveau des extrémités (plus de 85 % des cas), mais aussi au niveau des os longs (30 à 40 % des cas) qu'ils déforment, soufflent et fragilisent. Ces enchondromes sont susceptibles de dégénérer en chondrosarcomes (30 % des cas). Certaines complications sont liées au siège des lésions osseuses : nanisme par déformation massive des os longs des jambes, proptosis par atteinte orbitaire [89]. Il est démontré qu'une partie des lésions cutanées est constituée par une tumeur, l'hémangio-endothéliome à cellules fusiformes, mêlée aux éléments veineux malformatifs.

### Malformations veineuses familiales (CMVM1) (MIM 600 195)

Environ 1 % des malformations veineuses constituent une affection familiale de transmission autosomique dominante, liée à une mutation de *TIE2/TEK*, gène localisé en 9p21 [90]. Les lésions veineuses sont en général multiples, disséminées sur la peau, les muqueuses ou dans les muscles. Il n'y a, a priori, pas de différences histologiques avec les MV classiques.

### Glomangiome multiple ou malformation glomuveineuse (GVM)

Elle est désormais bien individualisée, et la forme familiale qui représente au moins trois quarts des cas est de transmission autosomique dominante. La GVM est faite de papules et nodules cutanés d'un bleu azuréen à profond, ou pourpres, soit disséminés, soit regroupés en petits placards épais, parqués et souvent kératosiques, et plus rarement en vastes nappes corporelles de disposition segmentaire [56, 88, 91, 92]. La GVM est essentiellement cutanée, parfois muqueuse, mais elle n'envahit pas les muscles de façon diffuse comme peuvent le faire une MV classique ou des lésions de syndrome de Bean. Les formes congénitales sont souvent trompeuses à la naissance car rosées, non infiltrées ou même parfois pseudoatrophiques, puis elles épaississent et bleuissent ensuite rapidement [92]. Les critères histologiques sont bien définis avec des assises de cellules glomiques, en nombre variable, entourant des vaisseaux dilatés de type veineux, malformés. Les cellules glomiques, rondes, actine musculaire lisse positives, gardent les critères ultrastructuraux de cellules musculaires lisses, même si elles sont anormalement différenciées. Le gène *glomuline* a été identifié sur le locus VMGLOM en 1p21-22, et il est différent du gène *VMCM1* muté dans des formes familiales de malformations veineuses cutanées et muqueuses, également de transmission autosomique dominante. Toutes les mutations identifiées de la *glomuline* indiquent que les lésions de la GVM sont dues à une perte de fonction dans un mode paradominant ; 70 % des familles partageant quatre mutations communes cela simplifie le diagnostic moléculaire [91].

## Syndromes avec malformations artérioveineuses

### Syndrome de Bonnet Dechaume et Blanc, et de Wyburn-Mason

Ils associent une MAV faciale, hémifaciale ou centrofasciale, oculo-orbitaire et cérébrale, présente dès la naissance (pseudoangiome plan facial) qui s'aggrave avec les années et parfois à l'occasion de traumatismes. Les patients ont (ou n'ont pas)

des symptômes neurologiques et des symptômes oculaires [93]. Le dépistage est fait grâce à l'IRM et à l'angio-IRM. L'artériographie précise mieux la situation des fistules et les possibilités éventuelles mais limitées de traitement endovasculaire.

### Syndrome de Cobb

Il associe une MAV cutanée, souvent à type de pseudoangiome plan, et une MAV médullaire et parfois vertébrale et paraspinale intramusculaire, dans le même métamère. Les complications neurologiques peuvent commencer dès l'enfance. Le bilan est réalisé grâce à l'IRM, l'angio-IRM en reconstruction tridimensionnelle et l'artériographie. Le traitement dépend de la situation locale de l'angiome médullaire : embolisation ou excision chirurgicale.

### Syndrome de Parkes-Weber

Ce syndrome monomélisque avec gigantisme n'est pas toujours sporadique comme on l'a longtemps cru ; il est désormais prouvé qu'il peut s'intégrer dans le contexte des malformations familiales MC-MAV liées à des mutations de *RASA1* (voir infra) ; il est à flux rapide et doit être bien distingué du syndrome de Klippel-Trenaunay et non confondu avec lui comme cela est parfois suggéré dans la littérature : il n'en partage ni les anomalies hémodynamiques (présence de fistules artérioveineuses au cours du syndrome de Parkes-Weber), ni les éventuelles associations pathologiques (ainsi il ne s'associe jamais au syndrome de Sturge-Weber et ne se voit pas dans le contexte du syndrome Protée). Le syndrome de Parkes-Weber comporte une hypervascularisation du membre atteint, supérieur ou inférieur, liée à de multiples fistules artérioveineuses étagées. Le syndrome de gigantisme monomélisque qui se produit au cours de la croissance accroît la longueur et le volume du membre, progressivement, jusqu'en fin de croissance de l'adolescent. Les veines qui drainent les points de fistules artérioveineuses se dilatent peu à peu et sont le siège de thrill à la palpation. Les complications principales sont l'allongement du membre et l'aggravation des fistules et du débit avec risque de complications superficielles et de retentissement cardiaque. Des troubles cutanés à type de pseudosyndrome de Kaposi peuvent apparaître en zone distale du membre atteint dès l'adolescence. Les formes évoluées provoquent des troubles trophiques à type d'ulcérations douloureuses avec des saignements parfois importants, et au niveau des pieds lymphœdème, papillomatose des orteils, lymphangiectasies, macération et surinfection. Des lésions osseuses lacunaires, soulevant la crainte de fracture spontanée ou pour des traumatismes minimes, représentent souvent le passage transosseux de volumineuses veines de drainage venant du nidus artérioveineux. Les formes diffuses envahissant tout un membre entraînent un hyperdébit important qui peut se compliquer d'insuffisance cardiaque. La présence évidente d'anomalies vasculaires à flux rapide (fistules AV) décelables cliniquement (chaleur cutanée, thrill au palper des retours veineux et souffle à l'auscultation) et en échodoppler, sur les images tridimensionnelles fournies par les angioscanner-3D et par l'artériographie, fait toute l'identité de ce syndrome vasculaire.

L'allongement du membre inférieur, s'il dépasse 3 centimètres, justifie un traitement par épiphysiodèse des cartilages de conjugaison du genou, mais celui-ci doit être le moins invasif possible. En effet, dans notre expérience, les épiphysiodèses classiques avec agrafage large des cartilages de conjugaison du genou ont régulièrement stimulé la pathologie vasculaire et précipité l'éclosion de complications locales [73].

### Syndrome malformations capillaires-malformations artérioveineuses

Ce syndrome de description récente, lié à une mutation de *RASA1*, comporte deux types d'anomalies vasculaires : certains membres des familles concernées ont uniquement de petites macules capillaires rosées ou brun-rouge irrégulières, disséminées, alors que d'autres ont en outre une malformation artérioveineuse [94].

## Malformations lymphatiques systématisées ou disséminées

Elles sont extrêmement rares, et de deux types : des formes microkystiques tissulaires infiltrantes, pouvant atteindre l'ensemble du tissu cutané mais aussi s'infiltrer en profondeur, et des formes macrokystiques cutanées et viscérales. Ces formes diffuses thoraciques et abdominales (souvent dénommées « lymphangiomatoses ») peuvent être associées à une coagulopathie de consommation, une entéropathie avec fuite protéique, des épanchements thoraciques, et elles peuvent mettre en péril la vie du malade car il n'existe aucun traitement pharmacologique qui puisse actuellement en stopper l'évolution.

Le syndrome de Hennekam (lymphœdème-dysmorphie-lymphangiectasie intestinale), et le syndrome de Aagaard (lymphœdème-cholestase) correspondent à des lymphœdèmes diffus associés à des anomalies variées.

La maladie de Gorham-Stout est de classification difficile. Ce « syndrome des os évanescents » ou des « os fantômes » semble correspondre à une malformation capillaire et lymphatique au potentiel destructeur osseux. N'importe quel os peut être atteint et peu à peu se résorber du fait d'une activité ostéoclastique accrue [95, 96]. Les premières manifestations surviennent dans l'enfance. L'évolution est variable, parfois relativement stable et localisée, et chez d'autres malades évolutive, voire létale, car aboutissant à une ostéolyse massive particulièrement dangereuse lorsqu'elle touche le rachis. Dans quelques cas une malformation lymphatique a pu être démontrée au niveau cutané [95].



## Références

- [1] Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains, and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr* 1996;**26**:3-9.
- [2] Bauland CJ, Van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg* 2006;**117**:29-35.
- [3] Bischoff J. Monoclonal expansion of endothelial cells in hemangioma: an intrinsic defect with extrinsic consequences? *Trends Cardiovasc Med* 2002;**12**:220-4.
- [4] North P, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001;**137**:559-70.
- [5] Nakayama H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981;**8**:277-91.
- [6] Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;**117**:698-703.
- [7] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;**118**:882-7.
- [8] Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002;**138**:1567-76.
- [9] Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm Jr. MC. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003;**139**:869-75.
- [10] Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001;**139**:117-23.
- [11] Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004;**140**:591-6.
- [12] Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings and complications. *Am J Med Genet A* 2006;**140**:975-86.
- [13] Drolet BA, Dohil M, Golomb MR, Wells R, Murowski L, Tamburro J, et al. Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE Association. *Pediatrics* 2006;**117**:959-64.
- [14] Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Harper JJ. Sternal malformation/vascular dysplasia syndrome with linear hypopigmentation. *Br J Dermatol* 2006;**155**:192-4.
- [15] Burrows PE, Robertson RI, Mulliken JB, Beardsley DS, Chaloupka JC, Ezekowitz RA, et al. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervico facial hemangioma: report of eight patients. *Radiology* 1998;**201**:601-7.
- [16] Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, Rodesch G, Pongpech S, Lasjaunias PL. PHACES syndrome: a review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology* 2004;**46**:227-33.
- [17] Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006;**142**:884-8.
- [18] Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007;**214**:40-5.
- [19] Christison-Lagay E, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakawich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;**42**:62-8.
- [20] Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;**343**:185-9.
- [21] Goddard DS, Liang MG, Chamlin SL, Svoren BM, Spack NP, Mulliken JB. Hypopituitarism in PHACES association. *Pediatr Dermatol* 2006;**23**:476-80.
- [22] Ersoy S, Mancini AJ. Hemifacial infantile hemangioma with intracranial extension, a rare entity. *Pediatr Dermatol* 2005;**22**:309-13.
- [23] Mcheik JN, Renaud V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of haemangiomas in infants. *Br J Plast Surg* 2005;**58**:1067-72.
- [24] Momtchilova M, Pelosse B, Diner PA, Vazquez MP, Laroche L. Amblyopie et hémangiome orbito-palpébral capillaire chez le jeune enfant : dépistage et évolution pré et post-chirurgicale. *J Fr Ophtalmol* 2004;**27**:1135-40.
- [25] Dubois J, Milot J, Jaeger BI, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006;**55**:614-9.
- [26] Millischer-Bellaiche AE, Enjolras O, Andre C, Bursztyn J, Kalifa G, Adamsbaum C. Les hémangiomes palpébraux du nourrisson. *J Radiol* 2004;**85**:2019-28.
- [27] Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. *Laryngoscope* 2004;**114**:1231-6.
- [28] Enjolras O, Gelbert F. Superficial Hemangiomas. Associations and management. *Pediatr Dermatol* 1997;**14**:173-9.
- [29] George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;**140**:963-9.
- [30] Ezekowitz B, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1456-63.
- [31] Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, MacDonald D, Folkman J, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangioma of infancy. *J Pediatr* 1998;**132**:527-30.
- [32] Grimal I, Duveau E, Enjolras O, Verret JL, Giniès JL. Efficacité et danger de l'interféron- $\alpha$  dans le traitement des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2000;**7**:163-7.
- [33] Enjolras O, Brévière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. Traitement par Vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004;**11**:99-107.
- [34] Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: result of a 1-year study. *Lancet* 2002;**360**:521-7.
- [35] Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: an evaluation of 617 cases. *Lasers Surg Med* 2001;**28**:273-7.
- [36] Kono T, Sakurai H, Groff WF, Chan HH, Takeuchi M, Yamaki T, et al. Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2005;**38**:112-5.
- [37] David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulsed dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003;**56**:317-27.
- [38] Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:63-8.



- [39] Faguer K, Domp Martin A, Labbé D, Barrelier MT, Leroy D, Théron J. Early surgical treatment of Cyrano nose haemangiomas with Rethi incision. *Br J Plast Surg* 2002;**55**:498-503.
- [40] Picard A, Soupre V, Diner PA, Buis J, Goga D, Vazquez MP. Chirurgie précoce des hémangiomes immatures l'aide d'un dissecteur ultrasons. Étude à propos de 81 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002;**103**:10-21.
- [41] Boon L, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma; evidence for accelerated involution. *J Pediatr* 1996;**128**:329-35.
- [42] Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Kozakewich HP, Burrows PE, Mulliken JB. Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001;**107**:1647-54.
- [43] Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003;**6**:495-510.
- [44] Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas. Rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;**7**:307-11.
- [45] Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:875-82.
- [46] Enjolras O, Picard A, Soupre V. Hémangiomes congénitaux et autres tumeurs infantiles rares. *Ann Chir Plast Esthet* 2006;**51**:339-46.
- [47] Wilson-Jones E, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma): a benign progressive angioma not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:214-25.
- [48] Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma. *Arch Dermatol* 2006;**142**:749-51.
- [49] Catteau B, Enjolras O, Delaporte E, Friedel J, Brevière GM, Wassef M, et al. Angiome en touffes sclérosant. À propos de 4 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1998;**125**:682-7.
- [50] Gruman A, Liang MG, Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:616-22.
- [51] Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma. A study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004;**28**:559-68.
- [52] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangioma. *J Pediatr* 1997;**130**:631-40.
- [53] Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997;**100**:1377-86.
- [54] Enjolras O, Mulliken JB, Wassef M, Frieden IJ, Rieu PN, Taieb A, et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:225-35.
- [55] Haysley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M, Lee M, de Laat PC, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;**24**:459-62.
- [56] Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomovenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol* 2004;**140**:971-6.
- [57] Wassef M, Enjolras O. Les malformations vasculaires superficielles, classification et histopathologie. *Ann Pathol* 1999;**3**:253-64.
- [58] Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol* 2002;**24**:243-51.
- [59] Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg* 2007;**42**:386-9.
- [60] Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, Lemarchand Venencie F, Reizine D, Guichard JP, et al. Malformations artérioveineuses : à propos de 200 cas. *Ann Dermatol Venerol* 2000;**127**:17-22.
- [61] Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2005;**115**:985-95.
- [62] Enjolras O, Deffrennes D, Borsik M, Diner P, Laurian C. Tumeurs vasculaires, règles de prise en charge chirurgicale. *Ann Chir Plast Esthet* 1998;**43**:455-90.
- [63] Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 2004;**30**:303-10.
- [64] Enjolras O, Riché MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics* 1985;**76**:48-51.
- [65] Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Harper J. Bilateral facial capillary malformation associated with eye and brain abnormalities. *Arch Dermatol* 2006;**142**:994-8.
- [66] Adamsbaum C, Pinton F, Rolland Y, Chiron C, Dulac O, Kalifa G. Accelerated myelination in early Sturge-Weber syndrome: MRI-SPECT correlations. *Pediatr Radiol* 1996;**26**:759-62.
- [67] Evans AL, Widjaja E, Connolly DJ, Griffiths PD. Cerebral perfusion abnormalities in children with Sturge-Weber syndrome shown by dynamic contrast bolus magnetic resonance perfusion imaging. *Pediatrics* 2006;**117**:2119-25.
- [68] Happle R. Phakomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol* 2005;**141**:385-8.
- [69] Miller RS, Ball KL, Comi AM, Germain-Lee EL. Growth hormone deficiency in Sturge-Weber syndrome. *Arch Dis Child* 2006;**91**:340-1.
- [70] Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure* 2002;**11**:145-50.
- [71] Kossof EH, Buck C, Freeman JM. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology* 2002;**59**:1735-8.
- [72] Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:391-8.
- [73] Enjolras O, Chapot R, Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs. *J Pediatr Orthopaed B* 2004;**13**:349-57.
- [74] Bastarrika G, Redondo P, Sierra A, Cano D, Martinez-Cuesta A, Lopez-Gutierrez JC, et al. New techniques for the evaluation and therapeutic planning of patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:242-9.
- [75] Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF, Pelech AN, Drolet BA. Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 2005;**116**:e596-e600.
- [76] Kundu RV, Frieden IJ. Presence of vascular anomalies with congenital hemihypertrophy and Wilms tumor: an evidence-based evaluation. *Pediatr Dermatol* 2003;**20**:199-206.
- [77] Greene AK, Kieran M, Burrows PE, Mulliken JB, Kasser J, Fishman SJ. Wilms tumor screening is unnecessary in Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 2004;**113**:e326-e329.
- [78] Hoeger PH, Martinez A, Maerker J, Harper JJ. Vascular anomalies in Proteus syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004;**29**:222-30.
- [79] Enjolras O. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ann Dermatol Venerol* 2001;**128**:161-6.
- [80] Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RC, et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly, a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol* 1997;**6**:291-302.
- [81] Bayral-Toydemir P, Mao R, Lewin S, McDonald J. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: an overview of diagnosis and management in the molecular era for clinicians. *Genet Med* 2004;**6**:175-91.
- [82] Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). A view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;**79**:18-24.
- [83] Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamois N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous females with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 2004;**140**:1440-6.
- [84] Schiffmann R, Ries M. Fabry disease, an important risk factor for stroke. *Lancet* 2005;**366**:1754-6.
- [85] Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;**138**:338-46.
- [86] Kassarian A, Fishman SJ, Fox VL, Burrows PE. Imaging characteristics of blue rubber bleb nevus syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2003;**181**:1041-8.
- [87] De Bona M, Bellumet A, De Boni M. Capsule videoendoscopy for the diagnosis and follow-up of blue rubber bleb nevus syndrome. *Dig Liver Dis* 2005;**37**:451-3.
- [88] Wassef M, Vanwijck R, Clapuit P, Boon LM, Magalon G. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plast Esthet* 2006;**51**:263-81.
- [89] Balcer LJ, Galetta SL, Cornblath WT, Liu GT. Neuro-ophthalmologic manifestations of Maffucci's syndrome and Ollier's disease. *J Neuroophthalmol* 1999;**19**:62-6.
- [90] Vikkula M, Boon LM, Carraway 3<sup>rd</sup> KL, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996;**87**:1181-90.



- [91] Brouillard P, Ghassibe M, Penington A, Boon LM, Domp Martin A, Temple IK, et al. Four common glomulin mutations cause two thirds of glomuvenous malformations ("familial glomangiomas"): evidence for a founder effect. Online Report. *J Med Genet* 2005;**42**:e13.
- [92] Mallory SB, Enjolras O, Boon LM, Rogers E, Berck D, Blei F, et al. Congenital plaque-type glomuvenous malformations presenting in childhood. *Arch Dermatol* 2006;**142**:892-6.
- [93] Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P. Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as cerebrofacial arteriovenous metamerism syndromes (CAMS). *Intervent Neuroradiol* 2001;**7**: 5-17.
- [94] Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005; **15**:265-9.
- [95] Bruch-Gerharz D, Gerharz CD, Stege H, Krutmann J, Pohl M, Koester R, et al. Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham-Stout) disease: a novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**(suppl2):S21-S25.
- [96] Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, Watt-Smith S, Athanasou NA. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 2001;**195**:624-30.

## Pour en savoir plus

Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *A color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. New-York: Cambridge University; 2007.

O. Enjolras (secretariat.enjolras@trs.aphp.fr).

Centre multidisciplinaire des angiomes de l'enfant, AP-HP, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

V. Soupre.

Centre multidisciplinaire des angiomes de l'enfant, AP-HP, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

Centre de recherche des Cordeliers, UMRS 872 INSERM, Équipe 5, Laboratoire de biologie oro-faciale et pathologies, 15, rue de l'École-de-médecine, 75006 Paris, France.

A. Picard.

Centre multidisciplinaire des angiomes de l'enfant, AP-HP, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UFR de Médecine Pierre et Marie Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France.

Centre de recherche des Cordeliers, UMRS 872 INSERM, Équipe 5, Laboratoire de biologie oro-faciale et pathologies, 15, rue de l'École-de-médecine, 75006 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Enjolras O., Soupre V., Picard A. Anomalies vasculaires superficielles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-745-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Hamartomes cutanés

G Lorette  
A de Muret  
L Machet

**Résumé.** — Les hamartomes cutanés (du grec hamarteium) sont des malformations circonscrites. Constituées d'un ou plusieurs tissus matures normalement présents dans la peau, elles sont en quantité excessive ou bien anormalement disposées (ou par extension anormalement absentes). Il faut les différencier des choristomes qui sont formés de tissus qui n'existent pas normalement dans l'organe où ils se développent.

Le terme hamartome cutané recouvre en grande partie la notion de nævus qui ne devrait plus être utilisée que pour les nævus pigmentaires [98]. En pratique, les limites nosologiques avec certaines tumeurs bénignes sont parfois difficiles à fixer, d'autant que certains hamartomes ne sont pas congénitaux mais de révélation tardive.

Le terme d'hamartome est largement utilisé dans la littérature internationale ; il a été conseillé par la Commission de terminologie francophone. Il est pourtant contesté par Happle qui préférerait que l'on conserve le terme nævus [56] même pour les lésions non pigmentaires. Le terme nævus n'était pas très clair car il servait à classer des entités très disparates. Cette confusion s'est reportée sur le terme hamartome qui regroupe selon Happle [56] : des lésions cutanées circonscrites constituées de tissus normaux en quantités anormalement réparties (exemple : l'hamartome sébacé) ; des lésions cutanées circonscrites non tumorales constituées de tissu fonctionnellement anormal en quantités normalement réparties (exemple : hamartome anémique) ; des lésions cutanées circonscrites non prolifératives constituées de tissu modifié sur le plan histopathologique (exemple : hamartome épidermique épidermolytique) ; des lésions cutanées bénignes prolifératives (exemple : trichilemmomes de la maladie de Cowden). On ne peut qu'espérer dans les années futures une meilleure classification de ces affections [99].

Les hamartomes cutanés peuvent être développés à partir de l'épiderme, du derme ou de l'hypoderme. Nous ne détaillerons pas dans ce chapitre les nævus nævocellulaires et les angiomes qui font l'objet de chapitres séparés.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** hamartome épidermique, syndrome NEVIL, hamartome folliculaire, hamartome sébacé.

## Hamartomes épidermiques et annexiels

### HAMARTOMES KÉRATINOCYTAIRES

#### ■ Hamartome épidermique (ou nævus épidermique, ou nævus verruqueux)

Il est dû à la prolifération de kératinocytes. Une prolifération sébacée peut être associée (nævus verrucosébacé) sur tout ou partie de la lésion, ou apparaître au cours de l'évolution [100].

#### Manifestations cliniques

La lésion est bien limitée, avec des bords parfois émiettés. Elle forme des plaques hyperkératosiques, verruqueuses, de couleur grise, parcourues de sillons profonds (fig 1, 2).

Toutes les parties du corps peuvent être atteintes, y compris les paumes, les plantes, le cuir chevelu (entraînant dans ce cas une alopecie localisée).

L'étendue est très différente d'un patient à un autre : 1 ou 2 cm de long jusqu'à une surface de plus de 10 cm<sup>2</sup>. Les formes étendues et systématisées ont été appelées « nævus unius lateris » [74] ou « nævus unius lateris » [87]. La disposition peut être en plaques ou en lignes : lignes de Blaschko, dermatome sensitif, ou ligne de Sherrington séparant deux territoires sensitifs ; il y a un arrêt sur la ligne médiane. Les lèvres, la muqueuse buccale peuvent aussi être atteintes [66, 73, 74].

L'hamartome kératinocytaire épidermolytique a un aspect particulier souvent inflammatoire, avec des zones de décollement. La disposition peut être linéaire ou zostérioriforme [30]. L'affirmation est faite à l'examen histopathologique [93]. La forme acantholytique et dyskératosique a l'aspect d'une maladie de Darier zoniforme [32, 113]. Un aspect différent appelé nævus corniculatus a été décrit, associant des cornes cutanées, des hyperkératoses filiformes, des aspects de comédons géants, des plaques réparties selon les lignes de Blaschko [58].

Gérard Lorette : Professeur, service de dermatologie.  
Anne de Muret : Assistant, service d'anatomopathologie.  
Laurent Machet : Praticien hospitalier, service de dermatologie.  
Centre hospitalier universitaire Trousseau, avenue de la République, 37044 Tours cedex 01, France.



**1** Hamartome verruqueux du dessus de la main.



**2** Hamartome verruqueux étendu de la joue chez un adolescent.

### Âge de survenue. Hérité

La lésion est présente à la naissance [74] ou apparaît précocement [30] ; elle apparaît rarement après l'âge de 7 ans [100]. Les deux sexes sont atteints [100]. L'absence d'hérédité est presque constante [100] sauf pour les hamartomes kératinocytaires épidermolytiques qui peuvent être transmis sur le mode autosomique dominant. Les descendants peuvent être porteurs d'un hamartome kératinocytaire épidermolytique ou d'une érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse.

### Évolution

La lésion s'étend avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface cutanée. Dans certains cas, il existe cependant une période d'extension plus importante que l'extension proportionnelle

à la surface cutanée pendant quelques années [100]. À l'âge adulte, la lésion persiste inchangée avec parfois des poussées d'inflammation, de macération, d'infection.

L'évolution néoplasique est exceptionnelle ; elle est liée presque toujours à l'existence d'une composante sébacée : carcinome basocellulaire [48], carcinome épidermoïde [26, 34, 117].

Un syringadénome papillaire survient dans 10 à 20 % des cas.

Une curieuse observation de lésion inflammatoire et prurigineuse, prolongeant à l'âge adulte un hamartome épidermique apparu dans l'enfance, a fait porter le diagnostic de blaschkite [17].

### Associations

Des associations d'anomalies neurologiques ou osseuses constituent le syndrome de l'hamartome (ou du nævus) épidermique [100].

Un nævus verruqueux systématisé peut être associé à un psoriasis de la même zone [16, 116] ; dans ce cas, le diagnostic différentiel peut se poser avec un nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL) [16] ou une maladie de Darier zoniforme [32], surtout s'il n'existe pas d'autres localisations de ce psoriasis. Un hamartome épidermique peut faire partie du *Proteus syndrome* (ou syndrome de Protée) [23].

### Histopathologie

L'aspect habituel comporte une hyperacanthose avec papillomatose et hyperorthokératose.

La forme épidermolytique comporte, dans la couche granuleuse et la moitié supérieure du corps muqueux, des zones lacunaires et des fentes dissociant les cellules aux limites imprécises [30, 93]. Il y a une vacuolisation périnucléaire. En ultrastructure, les tonofilaments sont groupés en tonofibrilles formant des trousseaux dans les couches profondes de l'épiderme [93].

Il existe une forme acantholytique et dyskératosique avec des corps ronds en grains [32].

### Traitement

L'abstention thérapeutique avec simple surveillance est possible.

Le meilleur traitement dans les formes limitées est l'exérèse chirurgicale. Si la lésion est de grande dimension, la dermabrasion constitue le traitement de choix, mais l'amélioration est souvent transitoire ; la survenue d'une cicatrice hypertrophique est possible. Les autres traitements tels que la cryothérapie ou l'utilisation des rétinoïdes n'ont pas une efficacité suffisante pour être retenus.

### ■ Syndrome de l'hamartome épidermique

Encore appelé syndrome du nævus épidermique [110], ou syndrome de Schimmelpenning [103], ou syndrome de Solomon, ou *organoid nevus phakomatosis* [70], ou syndrome du nævus sébacé linéaire, ou syndrome du nævus organoïde, c'est un ensemble dysembryoplasique complexe non héréditaire.

Le syndrome du nævus épidermique est constitué de l'association d'un hamartome épidermique [97] (hamartome verruqueux, hamartome sébacé, hamartome complexe) et de malformations variées, surtout squelettiques, oculaires et neurologiques [73].

### Aspect clinique

L'hamartome épidermique est souvent étendu (nævus unius lateralis) [5], congénital ou non. Il est uni- ou bilatéral, de disposition linéaire suivant les lignes de Blaschko ou zoniforme, en tache unique ou multiples [70], ou d'aspect érythrokratodermique [40] (fig 3).

C'est un hamartome verruqueux, ou sébacé [71], ou verrucosébacé [40], un hamartome dyskératosique et acanthokératolytique, un NEVIL [50, 97], un hamartome spongieux muqueux [66, 73] ou encore l'association de plusieurs types d'hamartomes cutanés.

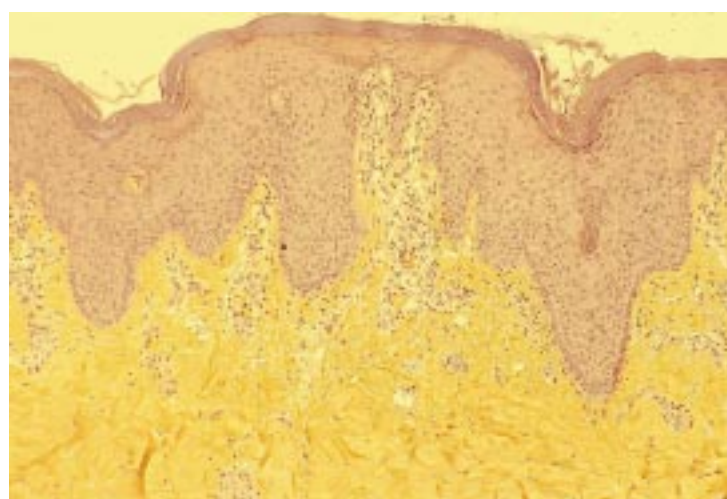
### Anomalies associées

Les anomalies cutanées associées sont des taches hyper- ou hypopigmentées, des altérations des cheveux, une aplasie cutanée congénitale, des hémangiomes [109].





**3** Hamartome verruqueux étendu accompagné de malformations neurologiques (syndrome du nævus épidermique).



**4** Histologie : nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL) (HEF, grossissement  $\times 100$ ).

Les anomalies squelettiques sont surtout une cyphoscoliose [21], des anomalies des corps vertébraux, des fractures pathologiques [21], une hémihypertrophie [87], une hypertrophie des membres inférieurs [5], une camptodactylie [87].

Les anomalies du système nerveux central existent dans un tiers à la moitié des cas : il s'agit de retard mental, convulsions, dilatation ventriculaire [22], hémiparésie, hémangiome leptomeningé, atteinte de paires crâniennes, tumeur cérébrale.

D'autres anomalies oculaires sont des néoformations fibreuses de la conjonctive, des tumeurs fibro-lipo-conjonctivales, des anomalies de la vascularisation oculaire [77].

Des anomalies diverses peuvent être associées : coarctation de l'aorte, anévrismes, malformations artérioveineuses, rein en « fer à cheval », lymphangiectasies intestinales [77], puberté précoce [118].

Il existe un risque accru d'affections malignes variées, par exemple : un carcinome salivaire, mammaire, gastrique, œsophagien, un néphroblastome. Il y a la possibilité d'un décès précoce en dehors de la survenue d'une affection maligne.

### Conduite à tenir

L'existence d'un hamartome épidermique étendu doit faire suspecter la possibilité d'anomalies associées et doit faire pratiquer un examen clinique complet et si nécessaire des examens complémentaires [97]. Il faut faire l'exérèse de l'hamartome s'il existe la suspicion d'une composante sébacée, afin de prévenir la survenue d'une tumeur maligne. Les lésions étendues posent un problème pratique, car l'exérèse complète est le plus souvent impossible.

### ■ Nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL)

#### Manifestations cliniques

Les lésions sont des papules kératosiques verruqueuses, de teinte grisâtre, d'aspect psoriasiforme par endroits [120], disposées en traînées, parfois reliées entre elles et formant alors des réseaux [120], ou disposées parallèlement [38]. Il existe du prurit [4], parfois de façon importante [84, 107].

Les lésions sont situées sur un membre inférieur [84, 120] ou une fesse [38]. Elles peuvent aussi se développer sur d'autres territoires cutanés dont le visage [86] ou sur les lèvres [37].

### Âge de survenue. Héritéité

Le début est précoce, parfois congénital [4], dès les premiers mois de vie [38, 84, 94] et le plus souvent avant l'âge de 6 ans [4, 107, 120]. Il n'y a pas de caractère héréditaire [107], sauf cas exceptionnels [86, 95]. Le ratio hommes/femmes est de 1/4 [4].

### Évolution

L'évolution est chronique [4] entrecoupée de poussées exsudatives et prurigineuses [95]. Une partie des lésions peut cependant régresser spontanément [107]. Une extension secondaire des lésions est aussi possible.

### Associations

L'association à la naissance chez une fille d'une aplasie d'une partie de membre : ectromélie [50, 72] ou ectrodactylie [50, 72], et la survenue dans les premiers jours de vie d'un nevus sur la partie restante de ce membre constituent le syndrome du NEVIL [54], moins bien dénommé *congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defect* (CHILD syndrome) [57].

Des anomalies diverses peuvent être associées ; on peut alors les inclure dans le syndrome du nævus épidermique [38].

### Histopathologie (fig 4)

Les lésions sont psoriasiformes. La distinction avec un psoriasis linéaire peut être difficile [45]. Il existe une hyperkératose orthokératosique alternant avec des zones de parakératose bien limitées. Il y a une forte hyperacanthose, une papillomatose, des foyers de spongiose et d'exocytose. Il y a un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel [120].

### Traitement

L'exérèse chirurgicale est parfois effectuée [4] ; elle est difficile en raison de l'étendue des lésions. Les traitements locaux utilisant les corticoïdes locaux sont peu efficaces [107, 120] sauf s'ils sont utilisés sous occlusion [107], mais il existe dans tous les cas une rechute à l'arrêt [84]. La vitamine A acide a été essayée avec peu de résultats ainsi que la cryothérapie [38], des applications d'acide trichloracétique ou des injections de corticoïdes au Dermojet®.

### ■ Hamartome spongieux muqueux

Encore appelé nævus spongieux, ou *white sponge naevus*, ou nævus épithélial de la muqueuse buccale, c'est une affection exceptionnelle qui prête encore à des discussions diagnostiques avec des entités voisines, qui sont également de survenue exceptionnelle [90].

#### Manifestations cliniques

L'atteinte buccale comporte un enduit blanc, brillant, souple, bien limité de la face interne des joues et du palais [28]. L'atteinte est plus ou moins étendue. Elle peut prendre un aspect gaufré ou en « nid d'abeille », ou imitant la surface d'une éponge [28]. Il n'y a en général pas de gêne fonctionnelle.

L'atteinte génitale exclusive est possible chez la femme : une vaste nappe papillomateuse rosée ou saumon recouvre l'entrée du vagin et les petites lèvres <sup>[102]</sup>. Une atteinte nasale, linguale <sup>[129]</sup>, œsophagienne ou rectale est possible.

#### Âge de survenue. Héritéité

Le début a lieu dans l'enfance, parfois à la naissance <sup>[129]</sup> ou à l'âge adulte ; parfois la découverte est tardive : à 59 ans dans le cas de De Gracianski <sup>[28]</sup>. La survenue est souvent sporadique, mais la transmission peut être héréditaire de type autosomique dominant.

#### Évolution

Il existe de minimes variations dans le temps : la partie superficielle de la lésion peut s'éliminer, elle se reconstitue ensuite <sup>[28]</sup>.

#### Histopathologie

Une abondante hyperorthokératose recouvre un épithélium malpighien hyperplasique à basale rectiligne, dont la granuleuse est hyperplasique, constituée de cinq à six couches de cellules <sup>[28]</sup>. Un aspect spongieux avec vacuolisation du corps muqueux peut être observé <sup>[129]</sup>, associé à une parakératose épaisse, parfois une hyperkératose épidermolytique <sup>[3]</sup>.

En ultrastructure, les tonofilaments sont amassés en mottes à la périphérie des cellules.

#### Forme clinique

La dyskératose bénigne intraépithéliale héréditaire comporte des anomalies buccales comparables et une plaque conjonctivale de consistance gélatineuse sur une conjonctive hyperhémique <sup>[129]</sup>. Elle est de transmission autosomique dominante.

#### Traitement

L'abstention thérapeutique est habituelle d'autant qu'il n'y a pas ou peu de gêne fonctionnelle et que l'épaisseur des lésions rend leur destruction difficile.

### HAMARTOMES FOLLICULAIRES

#### ■ *Fibrofolliculome*

Il s'agit d'une prolifération issue de l'épithélium folliculaire situé au-dessus de l'abouchement de la glande sébacée <sup>[7]</sup> ou acrosyringium. La nature hamartomateuse ou tumorale bénigne reste discutée.

#### Manifestations cliniques

La lésion est unique <sup>[106]</sup> ou multiple. Chaque élément est papuleux, en dôme, mesure de 2 à 4 mm de diamètre, a une couleur jaune-blanc. Si on pique une lésion, il en sort un liquide faiblement coloré <sup>[13]</sup>. Les lésions multiples sont situées sur le cou, le dos, les grands plis, le cuir chevelu. Lorsque la lésion est unique, elle est habituellement située sur le visage.

#### Âge de survenue. Héritéité

La survenue est souvent tardive (cinquième ou sixième décennie) <sup>[106]</sup>. Elle est sporadique ou rarement héréditaire <sup>[112]</sup>. En cas d'association dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, le début se situe vers 25 ans ; la transmission est dans ce cas autosomique dominante <sup>[13, 106]</sup>.

#### Évolution

Les lésions persistent inchangées en l'absence de traitement ; de nouvelles lésions peuvent apparaître.

#### Associations

Les fibrofolliculomes peuvent être associés à des hamartomes conjonctifs <sup>[106]</sup>.

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé comporte l'association de fibrofolliculomes, de trichodiscomes, d'acrochordons <sup>[7, 13, 43]</sup> et souvent de fibromes périfolliculaires. Les fibrofolliculomes sont dans ce cas disposés sur le visage et le cou, plus rarement sur le tronc et les membres <sup>[7]</sup>. Ce syndrome associe une polypose colique et parfois des cancers médullaires de la thyroïde.

#### Histopathologie

La lésion est centrée par un follicule pileux qui est souligné par une densification du tissu conjonctif. L'épithélium infundibulaire est le siège d'une prolifération de cellules basaloïdes <sup>[112]</sup>. Il y a des dépôts de substance mucoïde <sup>[106]</sup>.

#### Traitement

L'exérèse d'une lésion unique permet en même temps le diagnostic et le traitement. Les lésions multiples ne sont habituellement pas traitées.

#### ■ *Trichilemmome*

#### Manifestations cliniques

C'est une tumeur bénigne, de petite taille, siégeant sur le visage. Des éléments multiples signent une maladie de Cowden. La nature hamartomateuse ou tumorale bénigne du trichilemmome peut être discutée. Le syndrome de Cowden ou « maladie des hamartomes multiples » est une affection génétique autosomique dominante comportant des lésions cutanées, muqueuses et viscérales (tumeurs de la thyroïde, de l'utérus, des seins, de l'intestin...).

#### Histopathologie

Il s'agit d'une prolifération tumorale développée à partir de la gaine épithéliale externe du follicule pileux. Elle est constrictive par une prolifération de cellules riches en glycogène formant des bourgeons épithéliaux aperçus à l'épiderme et au follicule pileux.

#### ■ *Trichodiscome*

Il représente une prolifération des composants dermiques du disque pilaire <sup>[22, 53]</sup>.

#### Manifestations cliniques

L'affection est caractérisée par des papules multiples, molles, plates ou en dôme, couleur de la peau normale <sup>[53]</sup>.

#### Histopathologie

Les papules sont constituées de fibroblastes et de vaisseaux capillaires noyés dans un stroma conjonctif lâche. La coloration au fer colloïdal révèle une abondance de mucopolysaccharides acides <sup>[22]</sup>.

#### Âge de survenue. Héritéité

Il peut exister un caractère familial <sup>[22]</sup> ; le plus souvent la survenue est sporadique.

#### Évolution

Elle est bénigne.

#### Association

Les trichodiscomes peuvent être isolés ou être une des composantes du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

#### ■ *Hamartome pilosébacé congénital*

Encore appelé *hair follicle nevus* : hamartome des follicules pileux, il est très rare.

#### Manifestations cliniques

C'est une plaque asymptomatique, bleutée, discrètement surélevée, de un à plusieurs centimètres de diamètre <sup>[69]</sup> ou un nodule polylobé <sup>[31]</sup> sur le visage ou la région préauriculaire. Il est asymptomatique.

### Âge de survenue

Il peut être présent à la naissance <sup>[31]</sup> ou survenir chez l'adulte jeune.

### Associations

Il est parfois associé à un fibrochondrome préauriculaire.

### Histopathologie

Il y a dans le derme moyen et profond un congglomérat de nombreux follicules pileux malformés accompagnés de glandes sébacées matures. Des muscles lisses et striés peuvent être présents entre les follicules <sup>[69]</sup>.

### Traitement

L'exérèse chirurgicale peut être proposée en cas de gêne importante.

#### ■ **Hamartome laineux**

Encore appelé *wooly hair nevus* : *nævus laineux*, il est constitué par l'apparition à la naissance ou dans l'enfance d'une ou plusieurs plaques circonscrites de cheveux spiralés, ondulés et incoiffables, anormalement brillants et minces <sup>[114]</sup>.

L'examen histopathologique montre dans le derme des follicules pileux « jumeaux » <sup>[114]</sup>. Cette lésion non héréditaire est fréquemment associée à d'autres *nævus*.

#### ■ **Hamartome pileux simple**

C'est une concentration excessive de follicules pileux, normaux, entraînant une hypertrichose localisée. Parfois dans la région sacrée il existe une anomalie osseuse sous-jacente (hypertrichose en « queue de faune »).

#### ■ **Hamartome pileux des paumes et des plantes**

Il est formé d'un épaississement cutané, hyperstrié avec de nombreux poils <sup>[63]</sup>. Il peut être héréditaire <sup>[105]</sup>.

#### ■ **Hamartome épithélial scléreux** <sup>[78]</sup>

Il est acquis sous la forme d'une petite plaque déprimée ou d'un nodule presque toujours sur le visage. À l'examen histologique, l'épiderme est acanthosique au-dessus d'un tissu conjonctif fibreux contenant des kystes cornés et des cordons de cellules épithéliales dans le derme moyen et profond.

#### ■ **Hamartome sans poils** (« *focal naevoid hypotrichosis* »)

C'est une (ou plusieurs) zone(s) d'alopécie non cicatricielle, congénitale <sup>[10]</sup>.

#### ■ **Hamartome comédonien (ou *nævus comédonien*)**

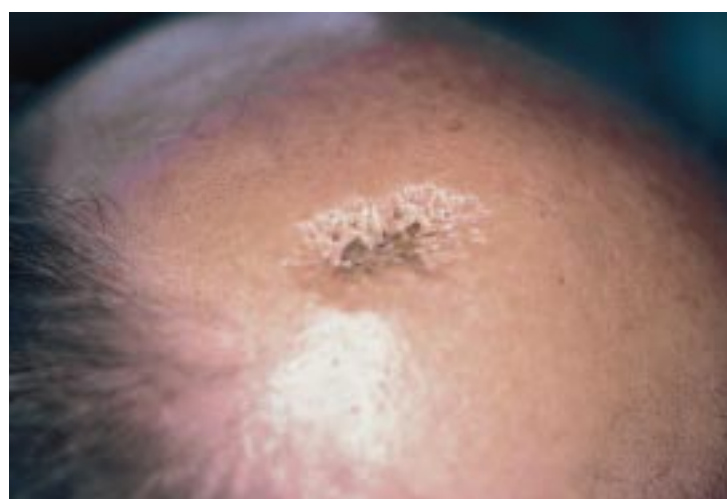
C'est une malformation rare.

### Manifestations cliniques

Il s'agit d'un groupe de follicules pileux dilatés mesurant quelques millimètres de diamètre et parfois jusqu'à 1 à 1,5 cm de diamètre <sup>[76]</sup>, remplis de kératine jaune-brun (*fig 5*) ressemblant à des comédons <sup>[91]</sup> que l'on exprime facilement <sup>[76]</sup>. Parfois des poils de type lanugo poussent au milieu des orifices <sup>[91]</sup>. Entre les orifices la peau est soit normale, soit plus claire <sup>[91]</sup>, soit plus foncée que le reste du tégument.

Les éléments au nombre de dizaines ou centaines peuvent être répartis en plaques ; la topographie peut être linéaire ou zoniforme, parfois selon les lignes de Blaschko. Les lésions sont souvent unilatérales mais peuvent être bilatérales <sup>[75, 91]</sup>.

Les zones atteintes sont le visage, le cuir chevelu <sup>[91]</sup>, le cou, le tronc, les membres supérieurs <sup>[91]</sup>, exceptionnellement une paume <sup>[58, 80]</sup> ou une plante. Un hamartome eccrine d'une paume ou d'une plante peut prendre l'aspect clinique d'un hamartome comédonien <sup>[80]</sup>.



5 Hamartome comédonien. Amas de kératine jaune-brun répartis sur une lésion du cuir chevelu.

### Âge de survenue. Hérédité

Les lésions peuvent exister dès la naissance <sup>[76, 91]</sup> ou survenir plus tard, à n'importe quel âge.

La plupart des cas sont sporadiques, mais une transmission héréditaire autosomique a été décrite ; des cas ont aussi été décrits chez des jumeaux homozygotes.

### Évolution

L'évolution habituelle est persistante et inchangée.

Des épisodes inflammatoires peuvent survenir, causés par des infections récurrentes, avec pustules, abcès, kystes douloureux <sup>[82]</sup>, voire des sinus entre les comédons avec drainage purulent <sup>[76]</sup>. Dans ces cas, des cicatrices persistent ultérieurement.

### Associations

Des manifestations squelettiques, oculaires, neurologiques sont possibles, réalisant le syndrome du *nævus comédonien*. L'association à des kystes pileux <sup>[75]</sup> a été décrite.

### Histopathologie

Ce sont des invaginations de l'épiderme dans le derme <sup>[76]</sup> remplies de matériel corné, parfois centrées par un poil. Les glandes sébacées sont habituellement présentes, parfois atrophiques ou absentes <sup>[76]</sup>. Il existe des glandes apocrines et eccrines. Le muscle arrecteur du poil peut être absent.

Une forme particulière comporte une hyperkératose épidermolytique <sup>[2, 91]</sup>.

### Traitement

La règle est l'abstention thérapeutique. On peut proposer si nécessaire une excision large <sup>[76]</sup>, une dermabrasion mais avec le risque de cicatrice hypertrophique. Il faut traiter les épisodes infectieux. Dans certains cas, la vitamine A acide ou une lotion de lactate d'ammonium à 12 % <sup>[82]</sup> permettent de prévenir la survenue d'épisodes inflammatoires.

#### ■ « *Acne-free naevus* »

C'est une ou plusieurs zones où l'acné n'apparaît pas, contrairement à la peau avoisinante <sup>[27]</sup>.

#### ■ **Hamartome neurofolliculaire**

Il est de description récente. La lésion dermique peut être une papule ferme. Histologiquement, il y a une prolifération de cellules associées à des structures pilosébacées. Le diagnostic différentiel histologique est le trichodisque. Un marquage important des cellules fusiformes par la protéine S-100 a été publié dans un cas <sup>[131]</sup>.





**6** Hamartome sébacé du cuir chevelu (enfant de 13 ans).



**7** Survenue d'un carcinome basocellulaire sur un hamartome sébacé de la joue.

### ■ Hamartome folliculaire basaloïde

Il peut exister sous forme d'une lésion unique non héréditaire, sous forme de papules multiples du visage et du cuir chevelu <sup>[46]</sup>.

## HAMARTOME SÉBACÉ

### ■ Hamartome sébacé

Il est encore appelé nævus sébacé de Jadassohn ou nævus organoïde.

#### Manifestations cliniques

C'est une plaque en relief, de surface irrégulière (fig 6). La couleur est jaune ou orangée, parfois grise. On peut parfois observer l'abouchement de quelques glandes sébacées. La plaque est bien limitée, avec parfois des éléments de plus petite taille détachés en périphérie. L'ensemble est en général allongé dans une des directions, linéaire dans 15 % des cas. Les dimensions sont très différentes d'une lésion à une autre, de 1 à plus de 10 cm de long, souvent entre 1 et 6 cm de long. Une disposition zoniforme est possible.

Toutes les parties du corps peuvent être atteintes, en particulier le cuir chevelu, à un degré moindre le visage, le thorax. En cas de localisation au cuir chevelu ou sur une zone pileuse, la plaque est alopecique. Une atteinte endobuccale est possible mais très exceptionnelle <sup>[11]</sup>.

L'existence en contiguïté d'un hamartome verruqueux et d'un hamartome sébacé est possible <sup>[127]</sup>.

#### Âge de survenue. Hérédité

La lésion est présente à la naissance ou bien elle est observée peu après ; dans de rares cas elle apparaît seulement à l'adolescence. Au départ, elle a l'aspect d'une tache rosée ou jaunâtre, alopecique au cuir chevelu ; la surface est lisse ou un peu rugueuse. La survenue est sporadique malgré l'existence de très rares cas familiaux <sup>[11, 101]</sup>.

#### Évolution

La lésion ne s'étend pas ; elle augmente de taille en même temps que le reste de la peau. La surface devient irrégulière, plus en relief, parfois nodulaire.

Une tumeur peut survenir, en général à l'âge adulte après 30 ans, exceptionnellement dès l'enfance <sup>[51]</sup>. Il peut s'agir d'un syringadénome papillaire <sup>[52]</sup> ou d'un carcinome basocellulaire (fig 7). D'autres tumeurs associées peuvent plus rarement être mises en évidence à l'examen histologique <sup>[18]</sup> :

- adénome apocrine ;

- adénome sébacé ;
- hidradénome nodulaire <sup>[62]</sup> ;
- syringome ;
- carcinome épidermoïde ;
- kératoacanthome ;
- trichoblastome ;
- sébacéome <sup>[64]</sup>.

Le risque de survenue d'une tumeur est mal connu ; il est estimé à environ 30 à 50 % des cas, ce qui justifie l'exérèse de l'hamartome sébacé.

On décrit donc une évolution en trois stades :

- précoce avec éventuellement alopecie et défaut de développement des glandes sébacées ;
- puis pubertaire avec développement de la lésion ;
- enfin tardif avec survenue de tumeurs.

#### Associations

L'association de nævus sébacés et de malformations oculaires, neurologiques ou osseuses constitue le syndrome du nævus sébacé qui fait partie de l'ensemble syndrome du nævus épidermique.

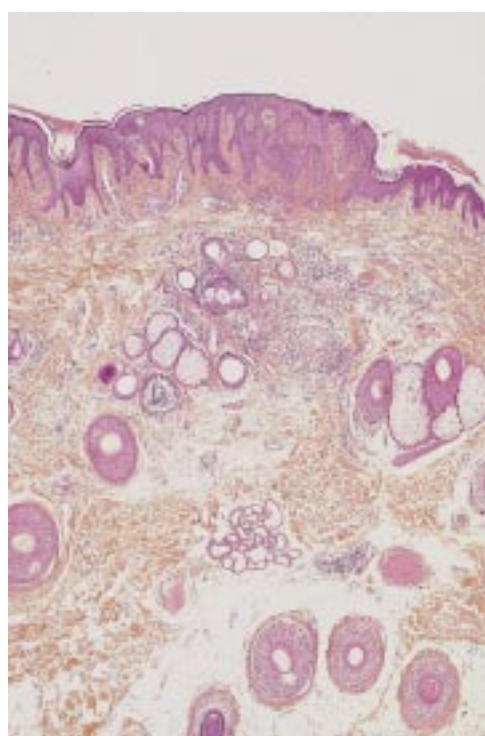
#### Histopathologie

En période prépubertaire, les glandes sébacées sont mal développées, petites, peu nombreuses. Les follicules pileux sont mal développés. Les glandes sudorales apocrines sont absentes ou rudimentaires. L'épiderme est normal ou papillomateux et verruqueux.

Après la puberté, les glandes sébacées deviennent hyperplasiques. Elles sont en position anormalement élevée dans le derme superficiel. Elles communiquent avec la surface de la peau par des canaux intraépidermiques. En général, les follicules pileux sont absents, mal développés ou très diminués en nombre. Des glandes sudorales apocrines ectopiques sont trouvées dans près de la moitié des cas en profondeur (fig 8). Les glandes sudorales eccrines ne sont pas modifiées <sup>[19]</sup>.

L'épiderme est irrégulier et hyperplasique.

D'autres modifications sont parfois associées : remaniements (calcification, ossification <sup>[130]</sup>), hyperplasie des glandes apocrines <sup>[130]</sup>, coulées étroites de petites cellules basophiles appendues à l'assise basale de l'épiderme ou du collet des follicules pilosébacés <sup>[19]</sup>.



**8** Hamartome verrucosébacé. Hyperplasie épidermique. Nombreux follicules pilosébacés. Glandes apocri- nes dans le derme profond (grossissement  $\times 25$ ).

### Traitement

Il faut faire l'excision de la lésion en entier, au bistouri, avec contrôle histopathologique dès l'enfance ou dans l'adolescence pour prévenir le risque d'une transformation maligne à l'âge adulte. Un traitement photodynamique avec acide delta-aminolévulinique a montré une bonne efficacité dans un cas <sup>[33]</sup> ; ce seul cas traité ne justifie actuellement pas l'indication de ce traitement.

### ■ Hamartome folliculosébacé kystique

Il est constitué d'une papule solitaire, asymptomatique, de surface lisse, ou de nodules sessiles, pédiculés, en forme de dôme, situés généralement sur la tête. Le diamètre des lésions est inférieur à 1,3 cm.

L'âge de survenue est difficile à déterminer en raison de la discrétion des lésions.

En histopathologie, dans le derme et parfois dans l'hypoderme on observe un kyste infundibulaire auquel sont attachés des lobules sébacés avec une image histologique particulière <sup>[68]</sup>.

### HAMARTOME APOCRINE (OU NÆVUS APOCRINE)

C'est une affection très rare <sup>[24, 96]</sup>.

### ■ Manifestations cliniques

L'aspect habituel consiste en une ou plusieurs masse(s) molle(s) <sup>[96]</sup>, formée(s) de lobules de 1 ou 2 cm de diamètre ; la couleur de la peau est normale ou brune <sup>[67]</sup>, parfois couverte de squames et de croûtes <sup>[24]</sup>. Cette lésion est asymptomatique <sup>[96]</sup>. Elle laisse suinter une sérosité peu abondante <sup>[24]</sup> d'odeur musquée.

La lésion est constituée d'un ou deux éléments nodulaires ou de papules nombreuses. Les localisations les plus habituelles sont : les creux axillaires <sup>[96]</sup>, la région présternale, le cuir chevelu <sup>[24]</sup>.

### ■ Âge de survenue. Hérité

Il peut survenir dès la naissance, à la puberté <sup>[96]</sup> ou à l'âge adulte. Il n'y a pas d'hérédité reconnue.

### ■ Évolution

La lésion reste stable <sup>[96]</sup>. Dans un cas, un carcinome basocellulaire est survenu en bordure de l'hamartome apocrine <sup>[24]</sup>.

### ■ Associations

On peut trouver l'association d'un hamartome apocrine et d'un syringadénome papillaire, d'un adénome tubulaire apocrine.

### ■ Histopathologie

L'image histologique est très caractéristique : de nombreuses glandes apocrines matures s'étendent dans le derme et la partie superficielle de l'hypoderme <sup>[24]</sup>. Les lumières glandulaires sont dilatées de façon irrégulière et bordées par une double assise cellulaire comportant des éléments cylindriques et cuboïdes. L'antigène carcino-embryonnaire est mis en évidence dans les cellules des plus petites structures lumenales et dans leur lumière <sup>[67]</sup>.

### ■ Traitement

L'excision chirurgicale est le traitement de choix <sup>[24, 96]</sup>.

### HAMARTOME ECCRINE (OU NÆVUS ECCRINE OU NÆVUS SUDORIFERUS)

Il est très rare.

### ■ Manifestations cliniques

On constate une zone d'hyperhidrose localisée, bien limitée. Un aspect papuleux linéaire est possible. La lésion est unique ou multiple.

Les zones le plus fréquemment atteintes sont le tronc et la partie proximale des membres <sup>[6]</sup>.

### ■ Âge de survenue

Le début se fait dans l'enfance ou à l'âge adulte <sup>[6, 35]</sup>.

### ■ Évolution

La transformation maligne est possible <sup>[6]</sup>.

### ■ Associations

Sur une même coupe histologique, on peut trouver des associations à un cylindrome, des dysplasies folliculaires, ou des associations complexes (sébacées, pilaires, sudoripares) <sup>[6]</sup>.

### ■ Histopathologie

La lésion provient de la portion spiralée sécrétrice des glandes eccrines <sup>[6]</sup>. On constate une augmentation du nombre et de la taille des spirales eccrines. Un aspect histologique de spiradénome a été décrit dans un hamartome eccrine <sup>[106]</sup>.

### ■ Formes cliniques

L'hamartome angiomateux eccrine est constaté dès la petite enfance. Il peut être douloureux à la pression. À l'examen histologique, il y a une hyperplasie des structures eccrines associée à une composante angiomateuse et parfois des lobules adipeux <sup>[35]</sup> et des follicules pileux <sup>[123]</sup>.

Le nævus eccrine porokératosique et dermique (PEODDN) a l'aspect clinique d'un nævus verruqueux ; il a un aspect pseudocomédonien sur les paumes et les plantes <sup>[41, 115]</sup>. L'examen histologique montre une hyperkératose avec des colonnes parakératosiques de grande taille disposées à intervalles irréguliers sur des canaux sudoraux hyperplasiques et dilatés <sup>[41, 80, 115]</sup>.

Un hamartome adénomateux congénital semblable histologiquement à un spiradénome a été décrit <sup>[104]</sup>.

## ■ **Traitement**

L'exérèse chirurgicale peut être proposée <sup>[35]</sup>.

## **Hamartomes dermiques**

### **HAMARTOMES NÆVOCYTAIRES**

Voir l'article 12-705-A-10 de l'Encyclopédie médico-chirurgicale.

#### **HAMARTOME COLLAGÈNE**

Encore appelé nævus collagène, *collagen naevi*, collagénome éruptif, c'est une entité rare.

## ■ **Manifestations cliniques**

Il s'agit de papules ou de nodules asymptomatiques répartis symétriquement sur le tronc (surtout le haut du dos) <sup>[125]</sup> et la racine des membres supérieurs <sup>[122]</sup>. Plusieurs éléments peuvent confluer en plaques <sup>[122]</sup>. Chaque lésion est de forme ovale, ferme. Les plus gros nodules ont une surface en « peau d'orange » <sup>[122]</sup>. La couleur est celle de la peau normale ou discrètement dépigmentée <sup>[122]</sup>. Chaque nodule mesure entre quelques millimètres et quelques centimètres. Le nombre des nodules est compris entre quelques éléments et plus de 100.

Les lésions sont asymptomatiques. Elles surviennent sans lésions préalables (sans inflammation, sans traumatisme) <sup>[122]</sup>.

## ■ **Âge de survenue. Hérité**

Il apparaît en général à la puberté ou dans l'adolescence. Les formes multiples peuvent avoir un caractère familial <sup>[122]</sup> mais celui-ci n'est pas constant (collagénomes cutanés familiaux).

## ■ **Évolution**

Les lésions restent fixes, leur nombre peut augmenter avec l'âge ; il peut y avoir une poussée de nouveaux éléments après une grossesse.

## ■ **Association**

Il s'agit d'une affection habituellement isolée. L'association à des fibrofolliculomes multiples est possible.

## ■ **Histopathologie**

Il y a un épaississement localisé du derme par accumulation de faisceaux de fibres collagènes nombreux et larges <sup>[125]</sup>, ce qui entraîne une homogénéisation du derme superficiel et profond. Les fibres élastiques sont raréfiées <sup>[125]</sup>. L'épiderme est normal. L'étude ultrastructurale montre de gros faisceaux de collagène mature, de calibre régulier, à striation périodique normale <sup>[125]</sup>.

## ■ **Traitement**

Aucun traitement n'est habituellement requis.

### **ANGIOFIBROME**

Sa nature est discutée : hamartome ou plutôt tumeur bénigne ?

## ■ **Manifestations cliniques**

L'angiofibrome isolé du visage est une papule rouge ou rosée (certaines papules fibreuses de la face). Des éléments multiples répartis principalement sur les joues et le nez de façon symétrique constituent les adénomes dits sébacés de Pringle de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

## ■ **Âge de survenue. Hérité**

L'angiofibrome isolé peut survenir à n'importe quel âge. Il est de survenue sporadique.

Les angiofibromes multiples de la sclérose tubéreuse de Bourneville surviennent après l'âge de 4 ans. La transmission est dans ce cas autosomique dominante.

## ■ **Évolution**

L'angiofibrome isolé reste stable. Les angiofibromes multiples augmentent progressivement en taille et nombre.

## ■ **Associations**

Les angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville sont associés aux autres manifestations de cette maladie, principalement taches hypochromiques, taches « peau de chagrin », tumeurs fibreuses sub- et périunguérales des doigts (tumeurs de Koenen), convulsions, déficit intellectuel, tumeurs viscérales.

## ■ **Histopathologie**

Il y a une fibrose dermique avec ectasies vasculaires.

## ■ **Traitement**

Un élément unique peut être laissé en place ou enlevé au bistouri. Les éléments multiples peuvent être traités par dermabrasion mais ce traitement n'est pas définitif, il doit donc être renouvelé après quelques années.

### **HAMARTOME NEUROFOLLICULAIRE**

Il est proche histologiquement de l'angiofibrome <sup>[8]</sup>.

### **HAMARTOME FIBREUX INFANTILE**

## ■ **Manifestations cliniques**

Il s'agit d'un nodule <sup>[92]</sup> ferme, indolore. La peau le recouvrant est de couleur normale, ou hyperpigmentée, ou bleutée. Il mesure 1 à 4 cm de diamètre. Les zones de prédilection sont les membres, les régions axillaire, scapulaire, humérale, le cou <sup>[128]</sup>. Parfois plusieurs éléments sont constatés chez un même patient.

## ■ **Âge de survenue**

Les lésions sont observées dans les premiers mois de vie <sup>[92]</sup> ou dès la naissance. Il n'y a pas d'hérité. Les garçons sont plus souvent atteints <sup>[92]</sup>.

## ■ **Évolution**

Il y a une augmentation de taille en fonction de la croissance. La régression spontanée est rare.

## ■ **Histopathologie (fig 9)**

On peut constater dans le derme profond et dans le tissu sous-cutané, l'intrication :

- de nids de cellules étoilées ou rondes peu matures ;
- de travées de tissu fibrocollagène dense ;
- d'un tissu adipeux mature ;
- d'une prolifération capillaire <sup>[1]</sup>.

En ultrastructure, de nombreuses cellules sont des myofibroblastes : ils sont orientés parallèlement avec un gros noyau et de nombreux processus cytoplasmiques très allongés <sup>[1]</sup>.

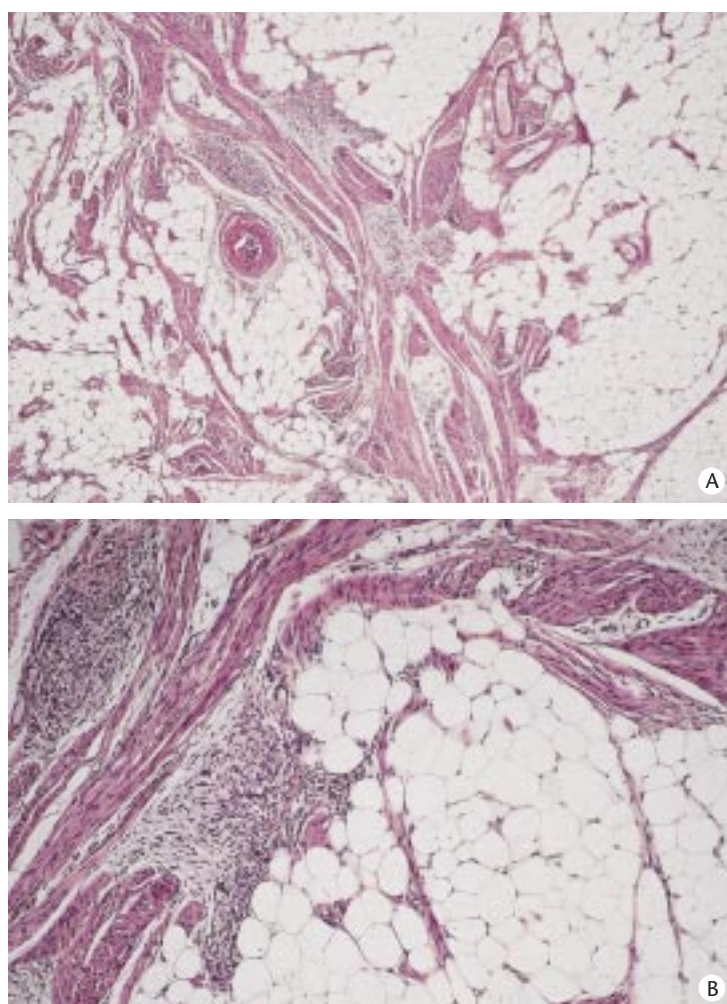
## ■ **Traitement**

L'exérèse chirurgicale <sup>[92]</sup> doit être complète, sinon il existe un risque de récurrence.

### **HAMARTOME CUTANÉ ÉLASTIQUE**

Il est encore appelé nævus elasticus, ou nævus élastique ou élastome juvénile de Weidman.





9 Hamartome fibreux infantile.  
A. Intrications anarchiques de travées fibreuses de tissus adipeux matures et d'îlots de cellules fusiformes étoilées immatures (grossissement  $\times 25$ ).  
B. Détails.

### ■ Manifestations cliniques

Il s'agit de plaques molles ou fermes, de couleur blanc-jaune, asymptomatiques [79, 112], de papules multiples [85] ayant tendance à se grouper (dermatofibrose lenticulaire disséminée) ou de nodules jaunâtres isolés ou groupés, ou de plaques multiples. Les fesses, les cuisses, le tronc, la partie proximale des membres sont les zones le plus souvent atteintes. La disposition est symétrique ou asymétrique [85].

### ■ Âge de survenue. Hérité

L'élastome juvénile peut être présent à la naissance. La forme multiple peut être congénitale ou apparaître à la puberté. La forme associée à d'autres anomalies (syndrome de Buschke-Ollendorff) est transmise sur le mode autosomique dominant [29, 85].

### ■ Évolution

D'autres éléments peuvent apparaître secondairement [79]. Les éléments constitués restent stables.

### ■ Associations

L'association à des anomalies osseuses visibles sur les radiographies par des espaces d'augmentation de la densité osseuse (ostéopœcilie) constitue le syndrome de Buschke-Ollendorff. L'ostéopœcilie consiste en une ostéosclérose en îlots des épiphyses et des métaphyses des os longs, du bassin, des petits os de la main et du pied et de façon exceptionnelle des vertèbres, des côtes et des os du crâne [29]. L'ostéopœcilie peut aussi exister sans anomalie cutanée [85].

### ■ Histopathologie

Elle est caractérisée par des bandes épaisses, entrelacées de fibres élastiques entourant le collagène dans le derme moyen et profond. Il n'y a pas de fragmentation ou de calcification de ces fibres. Il peut y avoir une prolifération vasculaire (nævus elasticus vascularis) [111]. L'examen en ultrastructure confirme que les lésions sont composées principalement de fibres élastiques nombreuses, larges, anastomotiques, à contours bourgeonnants [79] au voisinage de fibroblastes hyperactifs.

### ■ Traitement

Une exérèse chirurgicale peut être réalisée.

### HAMARTOME ANÉLASTIQUE

Encore appelé nævus anelastans ou nævus anélastique, il est constitué de petites papules folliculaires de la poitrine où il y a disparition des fibres élastiques à l'examen histologique. Il peut aussi exister sur la fesse [111].

### HAMARTOME CUTANÉ MUSCULAIRE LISSE

C'est une malformation développée à partir des muscles arrecteurs des poils. La fréquence a été estimée à 1/2 700 nouveau-nés [81].

### ■ Manifestations cliniques

La lésion est en général unique. Elle est constituée d'une plaque indurée ou de papules folliculaires [39]. Cette plaque est indurée à la palpation, ses bords sont irréguliers. Elle peut être couverte de poils [20]. Elle mesure plusieurs centimètres de longueur et de largeur. Elle augmente de relief à la friction [49, 65, 108].

Les sites de prédilection sont :

- la région lombaire ;
- le bras [12] ;
- les cuisses ;
- les fesses ;
- l'abdomen [65] ;
- le cuir chevelu [95].

La forme diffuse est exceptionnelle, c'est une des causes de l'aspect de « bébé Michelin » [47, 126] avec replis cutanés multiples et hypertrichose.

### ■ Âge de survenue

La lésion est notée dès la naissance [20] ou peu de temps après [49], voire plus tard à la puberté ou même à l'âge adulte.

### ■ Évolution

Il n'y a pas de modification de la lésion. Des épisodes douloureux peuvent survenir.

### ■ Associations

L'hamartome à cellules musculaires lisses peut être isolé ou faire partie d'un nævus de Becker, d'un nævus bleu, d'un nævus lipomateux [39], d'un nævus sébacé [49, 65]. Il faut cependant le différencier d'une hyperplasie des muscles lisses accompagnant un certain nombre de lésions [49].

Il existe peu d'éléments de différenciation avec le nævus de Becker congénital [15, 65, 108], surtout dans les cas de survenue tardive.

### ■ Histopathologie

Les faisceaux de fibres musculaires lisses sont bien circonscrits, longs et épais, dans le derme moyen et profond. Ils sont colorés à

l'hématoxyline phosphotungstique <sup>[65]</sup>. Les faisceaux musculaires sont distribués dans tous les sens <sup>[15]</sup>. Les glandes sébacées et sudoripares sont en nombre normal.

En ultrastructure, on distingue trois types de cellules : pâles, noires, intermédiaires <sup>[49]</sup>. Les cellules sont entourées d'une lame basale mince. Il y a de nombreuses vésicules de pinocytose à la surface des cellules et de nombreux myofilaments dans le cytoplasme <sup>[12]</sup>.

### ■ **Traitement**

L'exérèse chirurgicale est possible pour les lésions peu étendues. La lésion peut aussi être laissée en place.

#### **HAMARTOME CUTANÉ À MUSCLE STRIÉ**

Il s'agit d'une petite tumeur en relief, pédiculée, constatée dès la naissance au visage ou au cou <sup>[61]</sup>. D'autres anomalies congénitales peuvent être associées <sup>[61]</sup>. L'exérèse permet de constater à l'examen histologique des faisceaux de muscle strié de *nerve bundles* entourés de tissu fibroadipeux <sup>[61]</sup>. Les annexes cutanées sont bien développées.

#### **ANGIOMES**

Les angiomes font l'objet de l'article 12-715-A-10 de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*.

L'hamartome angiomateux ecchrine associe un angiome cutané persistant et une augmentation des glandes sudorales avec une hypersudation localisée <sup>[88]</sup>. Il peut comporter d'autres contingents cellulaires : tissu graisseux, poils, prolifération épidermique avec aspect verruqueux <sup>[121]</sup>.

#### **LYMPHANGIOMES**

Voir l'article 12-830-A-10 de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*.

## **Hamartomes hypodermiques**

#### **HAMARTOME LIPOMATEUX**

### ■ **Manifestations cliniques**

Le nævus lipomateux superficiel peut se présenter sous deux aspects <sup>[44]</sup> :

– des éléments multiples (forme de Hoffmann-Zurhelle) : ce sont des papules molles (*fig 10*), couleur de peau normale ou jaunes, ou bien des nodules mous pouvant se grouper en plaques unilatérales formant des bandes, sur la région pelvienne, la racine des cuisses ou le bas du dos ;

– une papule ou un nodule solitaire : oreilles, cuir chevelu.

Il existe par ailleurs une forme profonde, généralisée avec d'épais replis cutanés réalisant un aspect de « bébé Michelin » <sup>[44]</sup>.

### ■ **Âge de survenue**

La survenue est précoce, il est présent dès la naissance ou survient dans les premières années de la vie.

### ■ **Évolution**

La lésion persiste inchangée dans les formes superficielles. La forme profonde peut s'améliorer spontanément <sup>[44]</sup>.

### ■ **Associations**

Les formes diffuses peuvent être associées à un retard mental ou faire partie d'ensembles malformatifs complexes.

### ■ **Histopathologie**

Il y a présence de tissu adipeux mature dans le derme papillaire pour les formes superficielles, à la partie inférieure du derme pour la forme profonde.



**10** Hamartome lipomateux superficiel.

### ■ **Traitement**

Une exérèse chirurgicale peut être proposée si la lésion est limitée ou gênante.

## **Hamartomes fonctionnels**

Il existe des troubles fonctionnels de tissus qui sont en quantité normale.

#### **HAMARTOME ANÉMIQUE (NÆVUS ANÉMIQUE)**

L'hamartome anémique est une zone de pâleur maculeuse consécutive à une vasoconstriction localisée permanente, sans troubles sensitifs, sans troubles de la pigmentation mélanique <sup>[60]</sup>. Il est présent dès la naissance. Il prédomine sur le tronc. Il est constitué d'une macule blanche à contours bien limités, émiétés. La friction n'entraîne pas de rougeur ou un érythème peu marqué, moindre que sur la peau avoisinante. Il est plus marqué en période néonatale ou lors des dermatoses érythémateuses par contraste avec l'érythème avoisinant. Si un examen histopathologique était effectué, il trouverait une peau sensiblement normale.

La cause est une vasoconstriction permanente par absence de récepteurs vasodilatateurs ou prédominance de récepteurs vasoconstricteurs sur les vaisseaux sanguins dermiques <sup>[60]</sup>. L'hamartome anémique survient souvent de façon isolée, sans signification particulière ; il peut être associé à un angiome plan, une neurofibromatose de type I, une phacomatose pigmentovasculaire. La gène est en général peu importante ; aucun traitement n'est requis.

#### **MYOKYNIE**

Des ondulations parcourent la peau pendant de courtes périodes (30 secondes). La peau est animée de mouvements fins <sup>[42]</sup>, différents des fasciculations <sup>[119]</sup>.

## **Hamartomes complexes**

Ils sont formés par l'association de plusieurs types de malformations : par exemple spiradénomes ecchrines, comédons, zones d'hyperplasie vasculaire, tumeur annexielle complexe de la nuque <sup>[6]</sup> ou d'autres types de malformations <sup>[83]</sup> ; ces ensembles malformatifs sont rares.

La maladie de Cowden (ou syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples) est une affection héréditaire, autosomique



dominante, caractérisée par des papules du visage et des extrémités des membres qui sont des hamartomes folliculaires associés à des papules de la muqueuse orale et des manifestations systémiques hamartomateuses ou non.

Le syndrome de Protée (*Proteus syndrome*) est constitué d'un gigantisme d'un ou plusieurs membres, parfois d'une asymétrie corporelle, de tumeurs sous-cutanées, d'une macrocéphalie. Il existe

souvent une hyperplasie cérébriforme des plantes ou des paumes, des taches hyper- ou hypopigmentées, des hémangiomes [25, 89].

De nombreuses affections associent, à des degrés divers, angiomes cutanés, taches pigmentées, tuméfactions congénitales (phacomatoses pigmentovasculaires<sup>[55]</sup>, neurofibromatose...). Les syndromes du nævus épidermique et du NEVIL constituent également des affections hamartomateuses complexes.

## Références

- Aberer E, Mainitz M, Entacher U, Gebhart W. Fibrous hamartoma of infancy-infantile subcutaneous myofibroblastoma. *Dermatologica* 1988 ; 176 : 46-51
- Aloi FG, Molinero A. Nevus comedonicus with epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatologica* 1987 ; 174 : 140-143
- Aloi FG, Molinero A. White sponge nevus with epidermolytic changes. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 323-326
- Altman J, Mehregan AH. Inflammatory linear verrucose epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1971 ; 104 : 385-389
- Attia MK, Abdel-Aziz AM. Epidermal naevus syndrome. *Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 647-648
- Avril MF, Duvillard P, Lebbe C, Margulis A, May-Levin F, Bournerias I. Nævus ecchrine comédonien et angiomateux avec spiradénomes et cylindromes multiples. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1326-1329
- Balus L, Fazio M, Sacerdoti G, Morrone A, Marmo W. Fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 601-609
- Barr RJ, Goodman MM. Neurofollicular hamartoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1989 ; 16 : 336-341
- Barsky S, Doyle JA, Winkelman RK. Nevus comedonicus with epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 86-88
- Barth JH, Dawber RP. Focal naevoid hypotrichosis. *Acta Derm Venereol* 1987 ; 67 : 178-179
- Benedetto L, Sood U, Blumenthal N, Madjar D, Sturman S, Hashimoto K. Familial nevus sebaceus. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 130-132
- Berger TG, Levin MW. Congenital smooth muscle hamartoma. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 709-712
- Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1674-1677
- Blanchard L, Hodge SJ, Owen LG. Linear ecchrine nevus with comedones. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 357-359
- Bonafe JL, Ghrenassia-Canal S, Vancina S. Nævus musculaire lisse. Hamartome musculaire lisse (à propos d'un cas). *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 929-931
- Bondi EE. Psoriasis overlying an epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 624-625
- Bonifazi E, Caprio F. Hamartome épidermique et blaschite de l'adulte. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 773-776
- Bonvalet D, Barrandon Y, Foix C, Civatte J. Tumeurs annexielles bénignes de survenue tardive sur nævus verrucos-sébacé (Jadassohn). À propos de 7 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 337-342
- Bourlond A, Demeersman E, Fierens F. Polymorphisme clinique et histologique du nævus sébacé. *Arch Belges Dermatol Syphiligr* 1969 ; 25 : 337-344
- Bronson DM, Fretzin DF, Farrell LN. Congenital pilar and smooth muscle nevus. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 111-114
- Camacho Martinez F, Moreno-Gimenez JC. Syndrome du nævus épidermique (de Solomon, Fretzin et Dewald). *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 143-147
- Camarasa JG, Calderon P, Moreno A. Familial multiple trichodiscomas. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 : 163-165
- Child FS, Werring DJ, du Vivier AW. Proteus syndrome diagnosis in adulthood. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 13-16
- Civatte J, Tsoitis G, Preaux J. Le nævus apocrine. Étude de 2 cas. *Ann Derm Syph* 1974 ; 101 : 251-261
- Costa T, Krafchik BR. Proteus syndrome. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 344-345
- Cramer SF, Mandel MA, Hauler R, Lever WF, Jenson AB. Squamous cell carcinoma arising in a linear epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 222-224
- Cunliffe WJ, Ead RD, Perera WH, Hodgins MB. An acne-free nævus. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 287-290
- Gracianski P de, Taieb M, Mathieu C. Nævus épithélial de la muqueuse buccale. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1962 ; 69 : 592-593
- Decroix J, Frankart M, Pollet JC, Bourlond A. Syndrome de Buschke-Ollendorff. Six observations dans une même famille. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 455-458
- Degos R, Civatte J, Belaich S, Tsoitis G. Image histologique particulière de certains nævi verruqueux systématisés. *Ann Derm Syph* 1969 ; 96 : 361-374
- Del Forno C, Jelen G, Grosshans E. Congenital pilosebaceous hamartoma (hair follicle nevus). *Pediatr Dermatol News* 1989 ; 8 : 101-107
- Demetree JW, Lang PG, St Clair T. Unilateral, linear, zosteriform epidermal nevus with acantholytic dyskeratosis. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 875-877
- Dierrick CC, Goldenhersh M, Dwyer P, Stratigos A, Mihm M, Anderson RR et al. Photodynamic therapy for nevus sebaceus with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 637-640
- Dogliotti M, Frenkel A. Malignant change in a verrucous nevus. *Int J Dermatol* 1978 ; 17 : 225-227
- Donati P, Amantea A, Balus L. Ecchrine angiomatous hamartoma: a lipomatous variant. *J Cutan Pathol* 1989 ; 16 : 227-229
- Dupré A, Bonafé JL, Lassère J. Hamartome épithélial sclérosant : forme clinique du tricho-épithéliome. À propos de 3 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 649-654
- Dupré A, Christol B. Nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL) bilatéral avec localisation labiale et lésions histologiques à minima. *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 163-164
- Dupré A, Christol B, Vialars ML. Nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL). Dermatose lichénoïde d'allure naevique, en plaques et en bandes prurigineuses (Bouille, Hewitt, Mme Bouille). Ses relations avec le syndrome du nævus épidermique de Solomon. *Ann Derm Syph* 1973 ; 100 : 261-274
- Dupré A, Viraben R. Congenital smooth muscle hamartoma with follicular spotted appearance. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 837-838
- Enjolras O, Guerin D, Hewitt J. Contribution à la connaissance du syndrome du nævus épidermique de Solomon. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 673-680
- Fernandez-Redondo V, Toribio J. Porokeratotic ecchrine ostial and dermal duct nevus. *J Cutan Pathol* 1988 ; 15 : 393-395
- Fine HL, Possick PA, Myrow RE. Transient rippling of the skin (smooth muscle hamartoma?). *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 141
- Fujita WH, Barr RJ, Headley JL. Multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 32-35
- Gardner EW, Miller HM, Lowney ED. Folded skin associated with underlying nevus lipomatous. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 978-979
- Geerts ML, Kint A, De Vleeschouwer L. Inflammatory linear verrucose epidermal naevus or linear psoriasis. *Dermatologica* 1976 ; 153 : 284-289
- Girardi M, Federman GL, McNiff JM. Familial multiple basalo-follicular hamartomas: a report of two affected sisters. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 281-284
- Glover MT, Malone M, Atherton DJ. Michelin tire baby syndrome resulting from diffuse smooth muscle hamartoma. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 329-331
- Goldberg HS. Basal cell epitheliomas developing in a localized linear epidermal nevus. *Cutis* 1980 ; 25 : 295-299
- Goldman MP, Kaplan RP, Heng MC. Congenital smooth-muscle hamartoma. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 448-452
- Golitz LE, Weston WL. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 1208-1209
- Golstein GD, Whitaker DC, Argyenyi ZB, Bardach J. Basal cell carcinoma arising in a sebaceous nevus during childhood. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 429-430
- Greer KE, Bishop GF, Ober WC. Nevus sebaceous and syringocystadenoma papilliferum. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 206-208
- Grosshans E, Dungler T, Hanau D. Le trichodisque de Pinkus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1981 ; 108 : 837-846
- Grosshans E, Laplanche G. À propos du bon choix d'un acronyme : CHILD syndrome ou syndrome de NEVIL ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 633-635
- Guillaume JC, Evenou P, Charpentier P, Avril MF. Phacomatose pigmento-vasculaire type II a. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 1113-1115
- Happle R. Qu'est ce qu'un hamartome ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 165-166
- Happle R, Koch H, Lenz W. The CHILD syndrome. Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects. *Eur J Pediatr* 1980 ; 134 : 27-33
- Happle R, Steijlen PM, Kolde G. Nævus corniculatus: a new acantholytic disorder. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 107-112
- Harper KE, Spielvogel RL. Nevus comedonicus of the palm and wrist. Case report with review of five previously reported cases. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 185-188
- Heid E. Hamartome anémique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 529-530
- Hendrick SJ, Sanchez RL, Blackwell SJ, Raimer SS. Striated muscle hamartoma: a description of two cases. *Pediatr Dermatol* 1986 ; 3 : 153-157
- Ioannides G, Simonson L. Nodular hidradenoma in nevus sebaceous of Jadassohn. *Arch Dermatol* 1964 ; 89 : 250-252
- Jackson CE, Callies QC, Krull EA, Mehregan A. Hairy cutaneous malformations of palms and soles. A hereditary condition. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 1146-1149
- Kaddu S, Schappi H, Kerl H, Soyer HP. Trichoblastoma and sebaceoma in nevus sebaceous. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 552-556
- Karo KR, Gange RW. Smooth-muscle hamartoma. Possible congenital Beckers nevus. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 678-679
- Kelley JE, Hibbard ED, Giansanti JS. Epidermal nevus syndrome. *Oral Surg* 1972 ; 34 : 774-780
- Kim JH, Hur H, Lee CW, Kim YT. Apocrine nevus. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 579-581
- Kimura T, Miyazawa H, Aoyagi T, Ackerman AB. Folliculosebaceous cystic hamartoma. A distinctive malformation of the skin. *Am J Dermatopathol* 1991 ; 13 : 213-220
- Kirihaara Y, Suenaga Y, Take N. Hair follicle nevus with hyperplasia of smooth and striated muscle. *J Dermatol* 1990 ; 17 : 696-700
- Kuokkanen K, Koivikko M, Alavaikko M. Organoid nevus phakomatosis. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 534-537
- Lantis S, Leyden J, Thew M, Heaton C. Nevus sebaceous of Jadassohn. Part of a new neurocutaneous syndrome ? *Arch Dermatol* 1968 ; 98 : 117-123
- Laplanche G, Grosshans E, Gabriel-Robez O, Happle R, Enjolras O. Hyperplasie épidermique et hémidysplasie corporelle hypoplasique congénitales homolatérales (démembrement du syndrome de Solomon). *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 729-739
- Larregue M, Coscas G, Masclef P, Solignac J. Le syndrome du nævus épidermique de Solomon. *Ann Dermatol Vénéréol* 1974 ; 101 : 45-55
- Lenson N. Nevus unius lateralis. *N Engl J Med* 1953 ; 248 : 757-759
- Leppard BJ. Trichilemmal cysts arising in an extensive comedo naevus. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 545-548
- Loria PR, Hailey CW. Nevus follicularis keratosis (comedo nevus). *Arch Dermatol* 1961 ; 83 : 145-148
- MacAuley DL, Isenberg DA, Goody W. Neurological involvement in the epidermal naevus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978 ; 41 : 466-469
- MacDonald DM, Wilson Jones E, Marks R. Sclerosing epithelial hamartoma. *Clin Exp Dermatol* 1977 ; 2 : 153-160
- Marguery MC, Samalens G, Pieraggi TH, Daste G, Gorguet B, Bazex J. Nævus conjonctif de type élastique disséminé sans ostéopœcille ou élastome juvénile de Weidman. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 465-468
- Marsden RA, Fleming K, Dawber RP. Comedo naevus of the palm - A sweat duct naevus? *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 717-722
- Metzker A, Merlob P. Congenital smooth muscle hamartoma. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 691
- Milton GP, Di Giovanna JJ, Peck GL. Treatment of nevus comedonicus with ammonium lactate lotion. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 324-328
- Mimouni F, Han BK, Barnes L, Ballard JL, Dignan PS, Kiessling MA, Lucky AW. Multiple hamartomas associated with intracranial malformation. *Pediatr Dermatol* 1986 ; 3 : 219-225
- Morag C, Metzker A. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: report of seven new cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1985 ; 3 : 15-18



[85] Morrison JG, Wilson Jones E, Macdonald DM. Juvenile elastoma and osteopoikilosis (the Buschke-Ollendorff syndrome). *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 417-422

[86] Moulin G, Biot A, Valignat P, Bouchet B, Meunier F. Nævus épidermique verruqueux inflammatoire familial. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1975 ; 82 : 130-131

[87] Muller JT, Pickett AB, Frederick FD. Facial hemihypertrophy associated with nevus unius lateralis syndrome. *Oral Surg* 1980 ; 50 : 226-228

[88] Nakatsui TC, Schloss E, Krol A, Lin AN. Eccrine angiomatous hamartoma: report of a case and literature review. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 11 : 109-111

[89] Nazzaro V, Cambiaghi S, Montagnani A, Brusasco A, Cerri A, Caputo R. Proteus syndrome. Ultrastructural study of linear verrucous and depigmented nevi. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 377-383

[90] Pachkov BM, Belaieva EF. La « leucoplasie molle » de la muqueuse buccale. *Ann Derm Syph* 1965 ; 92 : 261-268

[91] Paige TN, Mendelson CG. Bilateral nevus comedonicus. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 172-175

[92] Paller AS, Gonzalez-Crussi F, Sherman JO. Fibrous hamartoma of infancy. Eight additional cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 88-91

[93] Perrot H, Schmitt D, Leung J, Thivolet J, Germain D. Nævus verruqueux hémicorporel. Étude ultrastructurale. *Ann Derm Syph* 1971 ; 98 : 393-400

[94] Poiaries Baptista A, Angelina Marino M. Nævus (hamartome) du muscle arrecteur du poil. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 837-840

[95] Poiaries Baptista A, Cortesao JM. Nævus épidermique inflammatoire variable (N. E. V. I. L) atypique ? Entité nouvelle ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 443-450

[96] Rabens SF, Naness JL, Gottlieb BF. Apocrine gland organic hamartoma (apocrine nevus). *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 520-522

[97] Raynaud F, Saurat JH. Le syndrome de Solomon (syndrome du nævus épidermique). Sa place en pédiatrie générale. *Ann Pédiatr* 1982 ; 29 : 46-52

[98] Révision de la terminologie dermatologique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 269 -276

[99] Revuz J. Qu'est ce qu'un hamartome ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 343

[100] Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 476-488

[101] Sahl WJ. Familial nevus sebaceus of Jadassohn: occurrence in three generations. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 853-854

[102] Sayag J, Jancovici E, Lacroix J. White sponge nævus genital exclusif. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 759-760

[103] Schimmelpenning GW. Klinisher beitrag zur Symptomatologie der Phakomatosen. *Fortschhr Röntgenstz* 1957 ; 87 : 716-720

[104] Schmoeckel C, Burg G. Congenital spiradenoma. *Am J Dermatopathol* 1988 ; 10 : 541-545

[105] Schnitzler L. Dysembryoplasie pileaire circonscrite des paumes : un cas familial. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1973 ; 80 : 323-324

[106] Scully K, Bargman H, Assaad D. Solitary fibrofolliculoma. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 361-363

[107] Skoven I. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). *Acta Derm Venereol* 1979 ; 59 : 364-366

[108] Slifman NR, Harrist TJ, Rhodes AR. Congenital arrector pili hamartoma. A case report and review of the spectrum of Beckers melanosis and pilar smooth-muscle hamartoma. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1034-1037

[109] Solomon LM. Hemangiomas in the epidermal nevus syndrome. *Mod Probl Paediatr* 1978 ; 20 : 38-39

[110] Solomon LM, Fretzin DF, Dewald RL. The epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 273-285

[111] Staricco RG, Mehregan AH. Nevus elasticus and nevus elasticus vascularis. *Arch Dermatol* 1961 ; 84 : 943-947

[112] Starink TM, Brownstein MH. Fibrofolliculoma: solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 493-496

[113] Starink TM, Woerdeman MS. Unilateral systematized keratosis follicularis. A variant of Darier's disease or an epidermal naevus acantholytic dyskeratotic epidermal naevus. *Br J Dermatol* 1981 ; 105 : 207-214

[114] Stavrianeas N, Katsambas A, Stratigos J. Nævus laineux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 1447-1148

[115] Stoof FS, Starink TM, Nieboer C. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 924-927

[116] Sugai T, Shimotoge M, Saito T. Psoriasis and systematized epidermal nevus. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 656-660

[117] Swint RB, Klaus SN. Malignant degeneration of an epithelial nevus. *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 56-58

[118] Thivolet J, Euvrard S, Souteyrand P. Nævus verruqueux épidermique avec puberté précoce. *Ann Derm Vénéréol* 1977 ; 104 : 427-429

[119] Tonkens SW, Eng TY. Myokymia. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 130

[120] Tsoitis G, Vigneron G, Paulmier M, Destombes P. Nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire. *Dermatologica* 1974 ; 148 : 189-197

[121] Tsuij T, Sawada H. Eccrine angiomatous hamartoma with verrucous features. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 167-169

[122] Uitto J, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ. Familial cutaneous collagenoma: genetic studies on a family. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 185-195

[123] Velasco JA, Almeida V. Eccrine-pilar angiomatous nevus. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 317-322

[124] Verbov J. Buschke-Ollendorff syndrome (disseminated dermatofibrosis with osteopoikilosis). *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 87-90

[125] Verret JL, Leclech C, Trotte N, Hadet M, Francois H. Le collagénome éruptif. À propos d'un cas avec étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 103-108

[126] Wallach D, Sorin M, Saurat JH. Nævus musculaire généralisé avec aspect clinique de « Bébé Michelin ». *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 923-927

[127] Waltz KM, Helm KF, Billingslay EM. The spectrum of epidermal nevi: a case of verrucous epidermal nevus contiguous with nevus sebaceus. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 211-213

[128] Westphal SL, Bancila E, Milgraum JJ. Fibrous hamartoma of infancy presenting as an inflamed epidermoid cyst. *Pediatr Dermatol* 1990 ; 7 : 157

[129] Witkop CJ, Gorlin RJ. Four hereditary mucosal syndromes. *Arch Dermatol* 1961 ; 84 : 104-113

[130] Woringe F. À propos des nævus sébacés : leurs variétés anatomo-cliniques. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1960 ; 67 : 584-590

[131] Xie DL, Nielsen TA, Pellegrini AE, Wessel AB. Neurofollicular hamartoma with strong diffuse S-100 positivity. A case report. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 253-255

# Maladies acquises du tissu élastique : anéto-dermies, élastolyse du derme moyen, blépharochalasis, élastome perforant serpigneux, élastose actinique

P.-Y. Venencie, G. Godeau

*Malgré les progrès considérables dans la compréhension du fonctionnement des métalloprotéases, la pathogénie des élastopathies reste mystérieuse. Cette incompréhension s'est traduite par l'absence de progrès significatifs au plan thérapeutique. Néanmoins, le diagnostic clinico-histologique de ces affections est indispensable car elles représentent des marqueurs de nombreuses affections congénitales ou acquises.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Élastolyse ; Élastose ; Anéto-dermie ; Blépharochalasis ; Vieillesse cutané

## Plan

■ Anéto-dermies	1
Historique, nosologie	1
Diagnostic et formes cliniques	1
Associations et étiologies	2
Pathogénie	3
Traitement	3
■ Élastolyse acquise du derme moyen	3
Historique, nosologie	3
Diagnostic et formes cliniques	4
Associations et pathogénie	4
Traitement	5
■ Blépharochalasis	5
Définition et diagnostic	5
Associations et étiologies	5
Pathogénie	5
Traitement	5
■ Élastome perforant serpigneux	5
Historique	5
Diagnostic	5
Associations	6
Pathogénie	6
Traitement	6
■ Élastose actinique	6
Définition	6
Diagnostic	6
Pathogénie	6
Traitement	7

## ■ Anéto-dermies

### Historique, nosologie

Le terme d'anéto-dermie <sup>[1, 2]</sup> (du grec *anetos* : lâche) a été utilisé pour la première fois par Jadassohn en 1891 pour qualifier des lésions atrophiques limitées succédant à des papules inflammatoires ; les observations de Pellizzari d'érythème urticariant et atrophiant à début inflammatoire et

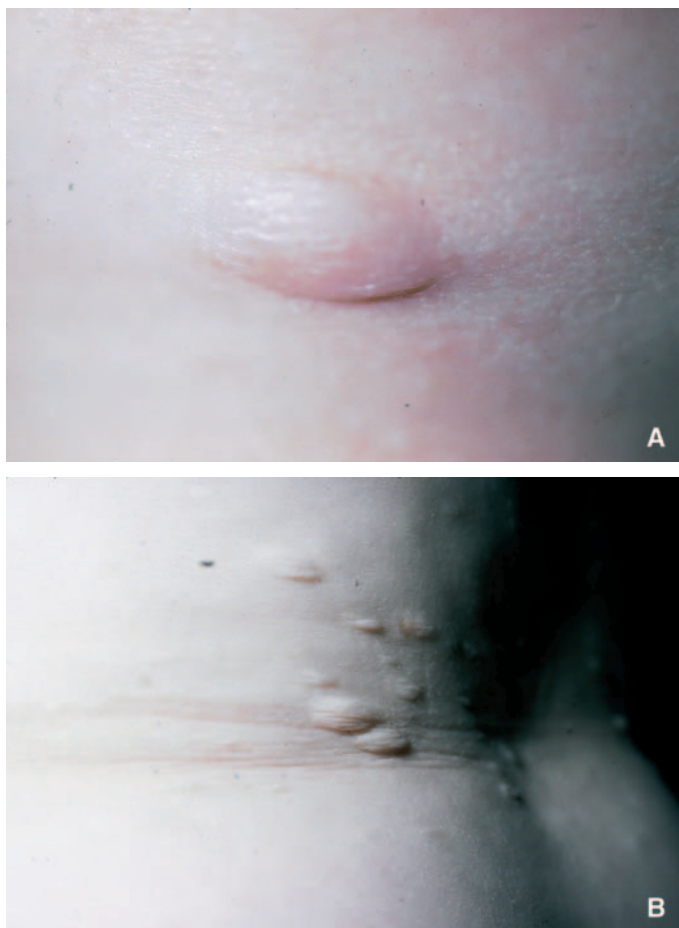
d'Alexander à début bulleux font partie de la même entité nosologique. Schweninger et Buzzi ont décrit les mêmes lésions caractérisées par un phénomène de herniation, en l'absence clinique d'inflammation initiale. Néanmoins, leur histologie commune (perte focale du tissu élastique et présence de cellules inflammatoires) ainsi que l'extrême difficulté de connaître chez un malade donné l'historique de chaque élément lésionnel ôtent toute portée pratique à cette nuance sémiologique. Enfin, certaines observations anglo-saxonnes ont été rapportées sous le terme de *macular atrophy*, source de confusion (cf. diagnostic différentiel).

### Diagnostic et formes cliniques

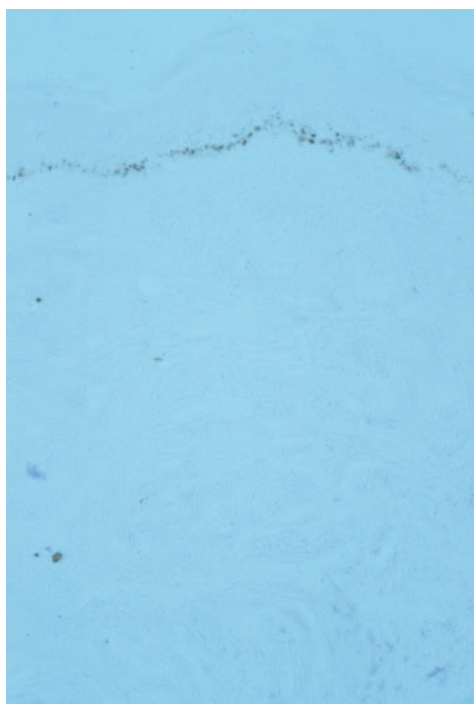
Le diagnostic d'une anéto-dermie est en règle facile, clinique. Les anéto-dermies maculeuses sont des lésions arrondies, non centrées par un follicule, bien limitées <sup>[1]</sup>, mesurant de 5 mm à 2 cm de diamètre environ, présentant à la palpation un phénomène de herniation caractéristique (Fig. 1A, B). Ces lésions peuvent survenir dès l'enfance mais dans l'une des seules séries disponibles <sup>[2]</sup>, l'âge moyen de début est 18 ans. Leur nombre varie d'une (anéto-dermie secondaire le plus souvent) à plusieurs centaines (anéto-dermie « primitive » le plus souvent). Les topographies les plus fréquentes sont la base du cou, le tronc, les racines des membres. Des formes de passage sont possibles avec les élastolyses du derme moyen, voire avec des cutis laxa acquises étendues, les différents types de lésions pouvant coexister chez un même malade.

L'histologie (Fig. 2) pratiquée à la limite peau lésionnelle - peau saine montre de manière constante <sup>[3]</sup> une disparition à limites nettes des fibres élastiques normales dans le derme moyen, associée ou non à la disparition des fibres élastiques du derme papillaire. Ces fibres sont fréquemment remplacées par des fibres très fines et irrégulières. Il existe toujours, à des degrés divers et sans corrélation avec la clinique ou l'étiologie éventuelle, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire <sup>[4]</sup>, parfois associé à la présence d'histiocytes avec formation d'un granulome et images d'élastophagie. L'immunofluorescence directe en zone lésionnelle n'a pas d'intérêt diagnostique ou étiologique <sup>[5]</sup>.

Le diagnostic différentiel, résumé dans le [Tableau 1](#) <sup>[6-9]</sup>, est dominé par les atrophies cicatricielles ne présentant pas le phénomène de herniation si caractéristique des anéto-dermies.



**Figure 1.**  
A, B. Anétodermie. Phénomène de herniation caractéristique.



**Figure 2.** Anétodermie. Histologie : disparition des fibres élastiques du derme superficiel et moyen avec persistance de quelques microfibrilles. Coloration catéchine-fuchsine (grossissement initial  $\times 52$ ).

Des atrophies maculeuses cicatricielles peuvent survenir au décours de lupus érythémateux discoïdes, de morphées, de lichens scléroatrophiques, d'atrophodermies de Pierini et Pasini,

### Tableau 1.

Anétodermies. Diagnostic différentiel [6-9].

Atrophies cicatricielles sans anétodermie :

- lupus érythémateux sans anétodermie
- morphée
- lichen scléroatrophique
- atrophodermie de Pierini et Pasini
- varicelle, variole

Élastolyse périfolliculaire (*Staphylococcus epidermidis*) [6]

Cicatrices papuleuses d'acné centrées sur un follicule [7]

Atrophodermie vermiculée [8]

Atrophie cutanée maculeuse varioliforme [9]

Vergetures

Nævus lipomateux

Nævus conjonctif

Hypoplasie dermique focale en aires

Neurofibromes

de vaccinations antivarioliques. Les cicatrices de varicelle sont le plus souvent de simples atrophies sans phénomène de herniation ; beaucoup plus rarement elles peuvent être le siège de véritables anétodermies secondaires [10] (cf. Tableau 2).

L'élastolyse périfolliculaire [6], particulière par sa localisation aux lobes des oreilles, aux bras et à la partie supérieure du tronc et par l'absence d'infiltrat inflammatoire, est attribuée [6] à la production d'élastases par certaines souches de *Staphylococcus epidermidis*. Certaines cicatrices d'acné [7], centrées par des follicules, si elles peuvent être le siège d'anomalies histologiques du tissu élastique, réalisent cliniquement des papules sans phénomène d'atrophie.

L'atrophodermie vermiculée [8] (« acné vermoulante » de Thibierge) est une affection rare, parfois familiale, débutant en règle dans l'enfance par l'apparition symétrique au niveau des joues d'une atrophie réticulée et alvéolée, associée ou non à un érythème et parfois à des clous cornés ou à des grains de milium. Aucune lésion inflammatoire ne précède cette atrophie qui peut s'étendre au front et aux oreilles. On peut en rapprocher les exceptionnelles observations d'atrophie maculeuse cutanée varioliforme [9], de début plus tardif, particulière par sa topographie faciale et par l'aspect varioliforme et/ou linéaire des lésions qui ne comportent pas d'infiltrat inflammatoire.

## Associations et étiologies

Certaines lésions anétodermiques secondaires succèdent directement à des lésions primitives variées dont la liste figure dans le Tableau 2 [2, 10-43].

Les anétodermies primitives sont des anétodermies dont les lésions ne sont pas consécutives à des lésions cliniques d'autres affections. Elles peuvent être isolées.

Elles ont été rapportées au cours de lupus érythémateux systémique [2, 11-13] mais une situation plus fréquente est celle de lésions anétodermiques contemporaines de la présence d'anticorps antinucléaires non spécifiques, sans anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN) natif [2, 44]. Plusieurs observations d'anétodermie ont été rapportées au cours du syndrome des antiphospholipides [11-13], primitif ou secondaire, suggérant à certains auteurs [11] que l'anétodermie représenterait un marqueur cutané du syndrome des antiphospholipides à rechercher systématiquement en cas d'anétodermie et qu'au cours du lupus érythémateux systémique, la fréquence de l'anétodermie est plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides [13]. Des anétodermies ont été rapportées au cours d'autres pathologies « auto-immunes » : [2, 5, 44] maladie d'Addison, vitiligo, glomérulonéphrite focale sclérosante, anémie hémolytique auto-immune, maladie de Basedow, sclérodermie.



**Tableau 2.**

Anéodermies. Associations et étiologies [2, 10-43].

<b>Anéodermies « primitives »</b>
<i>Isolées</i>
<i>Associées à</i>
- une affection « auto-immune »
• lupus érythémateux systémique [2, 11-13]
• syndrome des anticorps antiphospholipides [11-13]
• syndrome de Sjögren [14, 15]
• pseudotumeur orbitaire [16]
- une maladie de Crohn [17]
- vaccination hépatite B [18]
- un traitement par la D-pénicillamine (maladie de Wilson) [19]
- une trisomie [20]
- des anomalies congénitales
• ophtalmologiques [21]
• osseuses [22]
• ou mixtes [23, 24]
<i>Familiales</i> [25]
<b>Anéodermies et infections (lésions primitives et/ou secondaires)</b>
- syphilis [26]
- tuberculose
- maladie de Hansen [27]
- borréliose [28, 29]
- sida [30, 31]
- varicelle [10]
- molluscum contagiosum [32]
<b>Anéodermies secondaires</b>
- pilomatrixome [33]
- xanthogranulome juvénile [34]
- urticaire pigmentaire [35]
- lymphome cutané à cellules B [15, 36, 37]
- lymphocytome cutané bénin
- histiocytose fibreuse [38]
- artérite de Takayasu [39]
- granulome annulaire [40]
- amylose cutanée nodulaire [41]
- prurigo nodulaire [42]
- traumatismes (prématurés) [43]
- xanthomes
- zones d'application de sangsues
- cicatrice d'appendicite

Des lésions anéodermiques ont été rapportées dans des contextes malformatifs divers. Les malformations associées sont :

- oculaires : sclérotiques bleutées, kératocône, cataracte [21] ;
- osseuses : exostoses essentiellement [22] ;
- ou mixtes, oculaires et osseuses : syndrome de Blegvad-Haxthausen (cataracte zonulaire et maladie des os de verre) [23] ; dysplasie osseuse et atrophie optique [24].

Une dizaine d'observations familiales ont été rapportées à mode de transmission variable [25].

Le caractère primitif et/ou secondaire des anéodermies survenant dans un contexte infectieux est parfois difficile à affirmer.

Des lésions anéodermiques secondaires peuvent survenir au décours de nombreuses affections dermatologiques résumées dans le **Tableau 2**. Certaines observations sont ponctuelles mais d'autres sont beaucoup plus souvent rapportées. Les anéodermies succédant aux pilomatrixomes [33] sont si fréquentes que ce phénomène représente un bon critère diagnostique clinique de la lésion primitive. L'évolution anéodermique de xanthogranulomes juvéniles [34] est désormais classée de même que celle des lésions d'urticaire pigmentaire [35], bien que de nombreuses observations d'urticaire pigmentaire correspondent en fait à des atrophies sans réelle anéodermie.

Quant aux anéodermies post-traumatiques des prématurés [43], attribuées dans certaines observations aux électrodes de monitoring, elles seraient favorisées par l'immaturité du tissu élastique de ces derniers.

## Pathogénie

Les analyses quantitatives d'images [45] démontrent, en zone lésionnelle, une quasi-absence de fibres préélastiques et de fibres élastiques dermiques.

Les études biochimiques et ultrastructurales [46, 47] montrent que les fibres élastiques résiduelles ont une composante amorphe (élastine) diminuée et une composante microfibrillaire de type glycoprotéine persistante. Le fait que la destruction des fibres élastiques semble affecter principalement l'élastine amorphe est en faveur d'une élastolyse. Des expériences menées *in vitro* [47] ont montré que des enzymes à activité élastasique sont capables d'hydrolyser préférentiellement la composante amorphe (élastine) des fibres élastiques. Le dosage des élastases circulantes était élevé dans une observation [48]. Ainsi un mauvais contrôle de la balance élastase-antiélastase pourrait conduire aux dégradations sus-mentionnées. Cependant, le taux d'alpha-1-antitrypsine circulant, inhibiteur naturel de l'élastase, ne montre pas de différence significative chez les patients anéodermiques par comparaison avec des patients sains. Ce dosage périphérique peut cependant ne pas refléter les situations réelles au niveau du derme anéodermique.

La présence de lymphocytes, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles, cellules connues pour exprimer des enzymes à activité élastasique, a conduit certains auteurs à proposer qu'une part active soit prise par ces cellules dans la dégradation de l'élastine amorphe des fibres élastiques. Cependant, il n'a pas été démontré à ce jour que les macrophages intervenaient en première intention pour dégrader l'élastine. Ils pourraient n'intervenir que dans un deuxième temps, la présence d'élastine amorphe dans le cytoplasme des macrophages ayant été observée en microscopie électronique.

La dégradation et la disparition des fibres élastiques cutanées dans l'anéodermie seraient dues [45] à une augmentation de l'expression des gélatinases A et B (MMP2 et MMP9), deux métalloprotéases matricielles, et à un défaut de contrôle de ces métalloprotéases par leurs inhibiteurs naturels, les *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMPs) : les quantités de gélatinase A sous sa forme active sont fortement augmentées dans les peaux anéodermiques par comparaison avec la peau non lésée du patient lui-même ou de patients sains sans lésion anéodermique et les quantités de TIMP2, l'inhibiteur naturel de la gélatinase A, sont dans le même temps significativement diminuées dans les peaux anéodermiques [49]. Des microthromboses pourraient jouer un rôle [12, 50] dans le dérèglement de la balance métalloprotéases/inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases.

## Traitement

Aucun des traitements utilisés, pénicilline G, acide epsilon aminocaproïque, antipaludéens de synthèse, colchicine, tréinoïne topique, n'a fait la preuve réelle de son efficacité [2].

## ■ Élastolyse acquise du derme moyen

### Historique, nosologie

L'élastolyse acquise du derme moyen est individualisée par Shelley et Wood en 1977 [51]. L'aspect ridé réalisé chez leur patient correspond histologiquement à une absence de fibres élastiques dans le derme moyen, il n'existe pas d'infiltrat inflammatoire. Brenner [52] rapporte en 1977 une autre observation en précisant la sémilogie des lésions qui sont de deux



**Figure 3.** Lésions d'anétochromie et d'élastolyse du derme moyen chez une même patiente.

types : les lésions de type I sont de minces rides disposées parallèlement aux lignes de tension cutanée, les lésions de type II sont des protrusions périfolliculaires avec persistance de fibres élastiques périfolliculaires dans le derme moyen. Le terme d'« élastolyse du derme moyen » a été proposé par Rae et Falanga [53], ce qui exclut – en principe – les observations dans lesquelles l'atteinte du tissu élastique n'est pas strictement limitée au derme moyen.

## Diagnostic et formes cliniques

Le diagnostic est anatomoclinique. Alors que la fréquence de cette affection est vraisemblablement sous-estimée, l'analyse des observations publiées [54] démontre une très nette prédominance féminine et un âge de début entre 30 et 40 ans. La topographie concerne essentiellement le tronc et les membres supérieurs avec respect du visage dans la plupart des observations. Les lésions (Fig. 3) sont de deux types :

- type I : les plaques « fripées » sont présentes chez tous les malades, réalisant l'aspect d'un plissement cutané très fin, parallèle aux lignes de tension cutanée, disparaissant à l'étirement latéral de la peau lésée. Les plaques mesurent quelques centimètres mais peuvent être étendues à un segment de membre ou à l'abdomen ;
- type II : les lésions de type I sont associées ou non à des lésions de protrusions périlinaires. La fréquence relative des lésions de type II est sans doute sous-estimée.

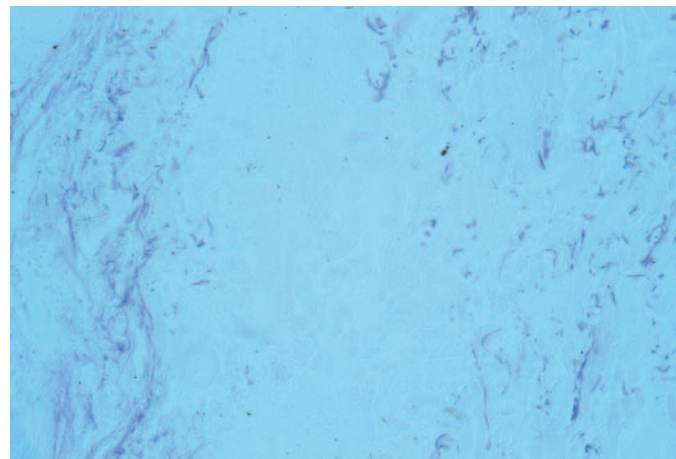
Quel que soit le type de lésions, il n'existe pas de phénomène de herniation si caractéristique des anétochromies. En dehors d'un léger érythème, les lésions ne sont pas le siège de phénomènes inflammatoires. En principe, elles ne sont pas précédées, dans le territoire cutané atteint, par des lésions inflammatoires [54]. Mais la précession de telles lésions par des lésions cliniques inflammatoires comme dans le cas original de Shelley [51] et la présence ou non, histologiquement, d'infiltrats inflammatoires ont alimenté de nombreuses discussions nosologiques rendues artificielles par la méconnaissance fréquente de l'âge des lésions comme dans le cas des anétochromies. L'absence de prurit est constante.

On ne retrouve pas d'antécédent personnel ou familial d'élastopathie.

L'aspect histologique (Fig. 4) est caractéristique par la disparition complète des fibres élastiques dans le derme moyen, à limites nettes ; la persistance de fibres élastiques périlinaires à un stade précoce expliquerait la sémiologie clinique des lésions de type II.

Le diagnostic différentiel est simple si l'on respecte la définition essentiellement histologique de Rae et Falanga [53]. La discussion est donc en fait essentiellement nosologique.

L'anétochromie est bien différente cliniquement par la taille des lésions et le phénomène de herniation caractéristique. Mais



**Figure 4.** Élastolyse du derme moyen. Histologie : disparition des fibres élastiques du derme moyen. Coloration catéchine-fuchsine (grossissement initial  $\times 52$ ).

des associations sont possibles chez un même malade. L'« élastolyse périfolliculaire » de Varadi [6] est une forme d'anétochromie périfolliculaire correspondant histologiquement à une disparition exclusive du tissu élastique périfolliculaire, attribuée par ses auteurs à l'action d'élastases staphylococciques.

Les cutis laxa acquises réalisent des lésions plus profondes et correspondent histologiquement à une atteinte du tissu élastique sur toute la hauteur du derme.

Les « élastolyses post-inflammatoires avec cutis laxa » individualisées par Marshall [55] et Verhagen [56] atteignent essentiellement mais non exclusivement [57] des enfants originaires d'Afrique et d'Amérique du Sud, chez lesquels l'élastolyse succède à des lésions urticariennes ou annulaires très inflammatoires survenant dans un contexte fébrile.

Quant aux lésions d'élastolyse dermique papillaire, elles réalisent, au niveau des faces latérales du cou, des aspects cliniquement proches du pseudoxanthome élastique et correspondent histologiquement à une élastolyse exclusivement papillaire [58] mais des lésions histologiquement intermédiaires avec l'élastolyse acquise du derme moyen ont été rapportées.

Enfin, l'élastose actinique, très différente histologiquement, survient habituellement chez des sujets plus âgés.

## Associations et pathogénie

Les lésions d'élastolyse acquise du derme moyen peuvent succéder ou être concomitantes de lésions de granulome annulaire [59] ou de granulome annulaire élastolytique à cellules géantes.

Un contexte auto-immun est signalé dans plusieurs observations [60, 61] : lupus érythémateux systémique, thyroïdite de Hashimoto, prothèse mammaire en silicone, présence d'anticorps antinucléaires à des taux peu élevés, polyarthrite rhumatoïde.

Les études histologiques et ultrastructurales [61-63] montrent des images d'élastophagie macrophagique avec démonstration de la présence de la gélatinase MMP9 (capable de digérer l'élastine) au sein des cellules géantes multinucléées présentes en zone lésionnelle [61]. Dans le derme moyen, les quelques fibres élastiques restantes ont perdu leur élastine avec persistance de microfibrilles [62], donnée confirmée par des immunomarquages antifibrilline [64]. Les fibroblastes des zones lésionnelles ont une activité élastasique anormalement élevée [63, 65]. Le rôle des expositions aux ultraviolets (UV) dans le déclenchement des lésions, souvent invoqué, reste à évaluer en l'absence d'élastose actinique histologiquement et alors que chez de nombreux malades, des zones photoexposées sont respectées.





**Figure 5.** Blépharochalasis.

## Traitement

À ce jour, aucun des traitements utilisés, tocophérol per os, trétinoïne topique, vitamine E, zinc, n'a fait la preuve de son efficacité [54].

## ■ Blépharochalasis

### Définition et diagnostic

La blépharochalasis est un « syndrome anatomoclinique correspondant à une ptôse du revêtement cutané métatarsal des paupières par atteinte du tissu élastique ». [66] Le plus souvent bilatérale, elle atteint préférentiellement les paupières supérieures (Fig. 5) ; elle est bien différente du dermatochalasis du sujet âgé lorsqu'elle succède, chez des sujets jeunes, à des poussées récidivantes d'œdème plus ou moins inflammatoire.

Cette blépharochalasis « primitive » correspond au syndrome décrit par Fuchs en 1896 [66]. Elle évolue vers un pseudoépicanthus. L'association à un gonflement labial supérieur et à un éventuel goitre euthyroïdien définit une variante clinique, le syndrome de Laffer-Ascher.

Histologiquement, elle correspond à une raréfaction ou à une quasi-disparition des fibres élastiques qui sont fragmentées.

Le diagnostic différentiel inclut toutes les affections pouvant entraîner un œdème palpébral [67] : angio-œdème [68], occlusion veineuse, lymphœdème, dermatomyosite, dermite de contact, pathologies cardiaques, rénales, thyroïdiennes.

Une atteinte labiale doit faire éliminer une chéilite granulomateuse, un syndrome de Melkersson-Rosenthal, une sarcoïdose, un syndrome des neuromes muqueux multiples (NEM 2B).

### Associations et étiologies

Le diagnostic de blépharochalasis doit conduire à rechercher les associations résumées dans le [Tableau 3](#) [69-73].

### Pathogénie

La pathogénie des blépharochalasis « essentielles » reste mystérieuse malgré la découverte de dépôts d'immunoglobulines (Ig) A autour des fibres élastiques résiduelles en peau lésée [74].

## Traitement

Une amélioration chirurgicale est possible.

## ■ Élastome perforant serpigneux

### Historique

Au cours de cette dermatose perforante décrite en 1953-1955 par Lutz et Miescher, le matériel extrudé à travers l'épiderme est constitué de fibres élastiques du derme superficiel [75].

**Tableau 3.**

Blépharochalasis [69-73].

#### « Primitive »

- isolée

- syndrome de Fuchs des sujets jeunes

- associée à un gonflement labial supérieur (aspect de « double lèvre »)

- syndrome de Laffer-Ascher pouvant comporter un goitre euthyroïdien

Familiale (autosomique dominante ?)

Intégrée dans une autre élastolyse

- anéodermie

- élastolyse des lobes des oreilles [69]

- cutis laxa [70]

Intégrée dans une amylose

- syndrome de Meretoja [71, 72] associant blépharochalasis, dystrophie cornéenne, glaucome et atteinte d'une paire crânienne dans le cadre d'une amylose systémique familiale

Intégrée dans un syndrome malformatif complexe [73]

Secondaire à

- un œdème chronique

- un infiltrat inflammatoire bénin (piqûre d'insecte) ou malin (*granulomatous slack skin*)



**Figure 6.**

**A, B.** Élastome perforant serpigneux. Papules kératosiques disposées en arcs de cercle.

### Diagnostic

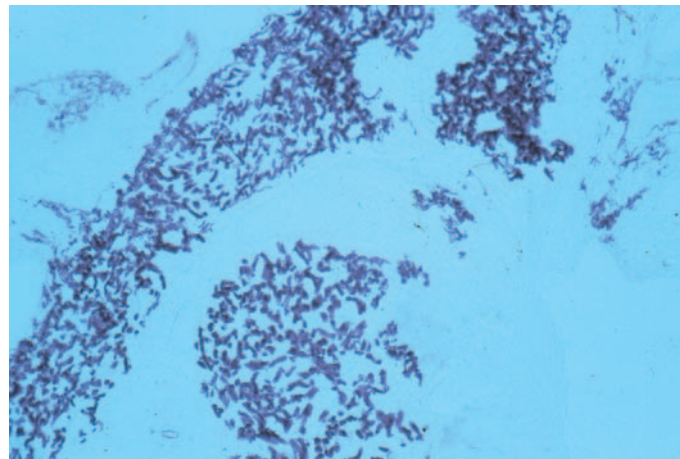
Cette dermatose [75] survient plus souvent chez des sujets jeunes avec une nette prédominance masculine. De petites papules kératosiques sont disposées en cercles ou en arcs de cercles (Fig. 6A, B), de diamètre de quelques centimètres, en « fer à cheval », ou de façon serpigneuse. Chaque papule peut être stable ou augmenter lentement en taille avec un bord surélevé et



**Tableau 4.**

Élastome perforant serpigneux. Diagnostic différentiel.

<i>Autres lésions perforantes</i>
- collagénomes perforants
- folliculites perforantes
- granulome annulaire perforant
<i>Lésions figurées</i>
- granulome annulaire
- sarcoïdes annulaires
- porokératose de Mibelli
- dermatophytie

**Figure 7.** Élastome perforant. Histologie : élimination transépidermique de débris élastiques très denses. Coloration catéchine-fuchsine (grosissement initial  $\times 52$ ).

une dépression centrale, ou laisser une aire atrophique entourée de papules plus petites. La distribution est souvent symétrique, les topographies préférentielles sont la face postérieure et les faces latérales du cou mais le visage, les membres peuvent être atteints. Les lésions sont habituellement asymptomatiques. Les lésions peuvent persister des années mais une involution spontanée est possible alors que de nouvelles lésions apparaissent.

Le diagnostic différentiel, résumé dans le [Tableau 4](#), inclut les autres lésions perforantes et d'autres lésions figurées.

Mais l'histologie est caractéristique ([Fig. 7](#)) par la présence de canaux transépidermiques entourés d'une réaction hyperplasique pseudoépithéliomateuse, la partie supérieure du canal étant occupée par du matériel kératinisé, la partie inférieure par des débris élastiques. Le derme sous-jacent est le siège d'une accumulation de fibres élastiques épaissies qui prennent un caractère éosinophile près des canaux transépidermiques, et d'une réaction à cellules géantes à corps étrangers.

## Associations

Selon les affections ou traitements associés, les élastomes perforants serpigneux peuvent être isolés ou rencontrés dans les situations listées dans le [Tableau 5](#) [75-83].

## Pathogénie

Ces associations et l'étude de l'évolution histologique et ultrastructurale des lésions suggèrent que l'anomalie primitive interviendrait au niveau de l'élastine, provoquant une réaction inflammatoire secondaire. Les études ultrastructurales [84] confirment la présence de fibres élastiques épaissies et ramifiées avec la présence, à la surface de ces fibres, de nombreux filaments fins semblables à ceux présents chez l'embryon, interprétés comme témoignant d'une élastogénèse anormale. Celle-ci pourrait secondairement entraîner une réaction inflammatoire avec dépôts d'Ig [85] sur les fibres élastiques anormales

**Tableau 5.**

Élastome perforant serpigneux. Associations [75-83].

- Formes familiales [76] de transmission autosomique dominante
- Trisomie 21 [77]
- Affections du tissu conjonctif
• syndrome d'Ehlers-Danlos, acrogeria [75]
• syndrome de Marfan [75]
• pseudoxanthome élastique [78]
• osteogenesis imperfecta [79]
• morphée [80], sclérodermie systémique [78, 81]
- Insuffisance rénale [82], diabète
- Sous traitement par la D-pénicillamine [83] au cours d'une
• maladie de Wilson
• cystinurie
• polyarthrite rhumatoïde

du derme papillaire. Le récepteur 67 kDa de l'élastine intervient dans l'interaction élastine-kératinocytes au cours de l'élimination transépidermique des fibres élastiques anormales.

Dans les observations d'élastomes perforants serpigneux survenus sous D-pénicillamine, on incrimine un défaut de fonctionnement de la lysyl-oxydase en rapport avec un abaissement de la concentration locale de cuivre ; néanmoins, aucune observation d'élastome perforant serpigneux n'a été rapportée chez des malades atteints de maladie de Menkes au cours de laquelle la cuprémie est effondrée.

## Traitement

Parmi les multiples traitements proposés [75], la cryothérapie [86] paraît l'un des plus simples. L'acitrétine utilisée dans un cas associé à une trisomie 21 et une hypovitaminose A a amélioré les lésions [77].

## ■ Élastose actinique

### Définition

L'élastose actinique [87-89] est définie par l'accumulation de matériel élastotique dans le derme superficiel induite par l'exposition aux UV. Sa fréquence est plus importante chez les phototypes clairs, les professions exposées, les climats favorisant et après 40 ans, mais il existerait un fort degré de susceptibilité individuelle.

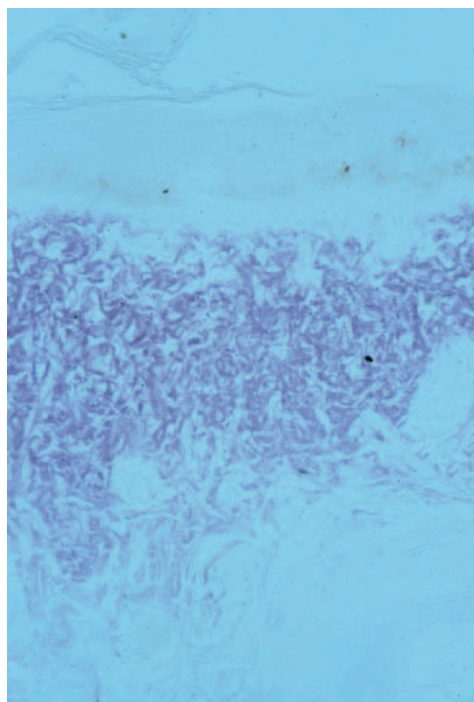
### Diagnostic

La peau des zones photoexposées est épaissie, jaunâtre, inélastique, parcourue de rides profondes en particulier sur la nuque (cutis rhomboidalis nuchae) ; ces lésions peuvent être intriquées avec des zones atrophiques, télangiectasiques, poikilodermiques. Des formes cliniques particulières sont réalisées par l'élastose à kystes et comédons de Favre et Racouchot, à localisation périorbitaire prédominante, le plus souvent bilatérale et symétrique, les « plaques comédiennes actiniques » [90] et les bandes solaires élastotiques [91] font partie des élastoses actiniques. La présence d'une élastose actinique doit faire rechercher systématiquement des lésions prénéoplasiques ou néoplasiques favorisées par l'exposition aux UV.

Le diagnostic est cliniquement évident, les modifications en rapport avec l'âge sont rarement isolées mais comportent cliniquement des rides beaucoup plus fines et histologiquement une disparition des fibres élastiques papillaires, sans matériel élastotique.

### Pathogénie

L'histologie et ses développements ont un intérêt essentiellement pathogénique. Au cours de l'élastose actinique [92, 93],



**Figure 8.** Élastose actinique. Histologie : présence dans le derme superficiel de fibres élastiques hypertrophiques. Coloration catéchine-fuchsine (grossissement initial  $\times 52$ ).

la modification majeure est la présence, dans le derme superficiel, de matériel basophile correspondant histologiquement (Fig. 8) et biochimiquement à des fibres élastiques dont l'élastine est anormale alors que le contenu en collagène est diminué. L'expression du gène de l'élastine est augmentée en zone atteinte [94]. Le rôle de médiateurs d'origine mastocytaire est invoqué dans le déclenchement des mécanismes conduisant à l'élastose. La mise en évidence de la présence de métalloprotéases en peau actinique, l'augmentation de leur sécrétion par des fibroblastes issus de zones d'élastose actinique, l'induction par les UV de l'expression des gènes des MMP [95] suggèrent leur rôle (primitif ou secondaire ?) dans la dégradation et le remodelage du tissu conjonctif. Le *transforming growth factor* (TGF)- $\beta 1$  pourrait avoir un rôle régulateur dans leur sécrétion et celle de leurs inhibiteurs. Le rôle de la déposition de glycosaminoglycanes au niveau du matériel élastotique est à préciser.

## Traitement

Le traitement de l'élastose actinique est préventif, reposant sur l'utilisation d'écrans dont l'évaluation est facilitée par l'utilisation de modèles permettant la mesure de l'activation du promoteur du gène de l'élastine chez des souris « nude » irradiées par des UV. En effet, aucune molécule utilisée par voie systémique n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'élastose actinique [96, 97].

L'amélioration des rides les plus fines, au cours de l'utilisation prolongée de trétinoïne ou d'isotrétinoïne topique, est désormais classique [98]. Toutefois, ce résultat est principalement attribué à l'augmentation de la synthèse de collagène sans que les études histologiques réalisées ne mentionnent d'amélioration de l'élastose proprement dite, bien que l'utilisation de trétinoïne avant des expositions aux UV inhibe l'induction des métalloprotéases. Les études disponibles revendiquent également une action intéressante du tazarotène sur les rides les plus fines [99]. Quant aux acides glycolique et lactique, ils n'ont qu'une action très modeste sur le vieillissement photo-induit [100]. L'intérêt des lasers est à évaluer dans le cadre d'études contrôlées.



## Références

- [1] Deluzenne R. Les anéodermies maculeuses. *Ann Dermatol* 1956;**83**: 618-30.
- [2] Venencie PY, Winkelmann RK, Moore BA. Anetoderma. Clinical findings, associations, and long-term follow-up evaluations. *Arch Dermatol* 1984;**120**:1032-9.
- [3] Venencie PY, Winkelmann RK. Histopathologic findings in anetoderma. *Arch Dermatol* 1984;**120**:1040-4.
- [4] Venencie PY, Winkelmann RF. Monoclonal antibody studies in the skin lesions of patients with anetoderma. *Arch Dermatol* 1985;**121**:747-9.
- [5] Bergman R, Friedman-Birnbaum R, Hazaz B, Cohen E, Munichor M, Lichtig C. An immunofluorescence study of primary anetoderma. *Clin Exp Dermatol* 1990;**15**:124-30.
- [6] Varadi DP, Saqueton AC. Perifollicular elastolysis. *Br J Derm* 1970;**83**:143-50.
- [7] Wilson BB, Dent CH, Cooper PH. Papular acne scars. A common cutaneous finding. *Arch Dermatol* 1990;**126**:797-800.
- [8] Frosch PJ, Brumage MR, Schuster-Pavlovic C, Bersch A. Atrophoderma vermiculatum. Case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:538-42.
- [9] Marks VJ, Miller OF. Atrophia maculosa varioliformis cutis. *Br J Dermatol* 1986;**115**:105-9.
- [10] Tousignant J, Crickx B, Grossin M, Besseige H, Lépine F, Belaïch S. Anéodermie post-varicelleuse : 3 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1990;**117**:355-7.
- [11] Disdier P, Christides C, Andrac-Meyer L, Rojat-Habib MC, Aillaud MF, Swiader L, et al. L'anéodermie au cours du syndrome des antiphospholipides. Trois cas. *Ann Dermatol Venerol* 1996;**123**:800-3.
- [12] Sparsa A, Piette JC, Wechsler B, Amoura Z, Francès C. Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**: 1008-12.
- [13] Stephanson EA, Niemi KM. Antiphospholipid antibodies and anetoderma: are they associated? *Dermatology* 1995;**191**:204-9.
- [14] Jeandel C, Leclech C, Pasquali JL, Heid E. Anéodermie maculeuse et syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Presse Med* 1988;**17**:343.
- [15] Jubert C, Cosnes A, Wechsler J, Andre P, Revuz J, Bagot M. Anetoderma may reveal cutaneous plasmacytoma and benign cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol* 1995;**131**:365-6.
- [16] Nunez M, Miralles ES, Pérez B, Ledo A. Primary anetoderma and orbital pseudotumor. *Int J Dermatol* 1995;**34**:34-5.
- [17] Dolan OM, Bingham A. Anetoderma and Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1992;**127**(suppl40):65-6.
- [18] Daoud MS, Dicken CH. Anetoderma after hepatitis B immunization in two siblings. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:779-80.
- [19] Davis W. Wilson's disease and penicillamine-induced anetoderma. *Arch Dermatol* 1977;**113**:976.
- [20] Schepis C, Siragusa M. Secondary anetoderma in people with Down's syndrome. *Acta Derm Venerol* 1999;**79**:245.
- [21] Brenner S, Nemet P, Legum C. Jadassohn-type anetoderma in association with keratoconus and cataract. *Ophthalmologica* 1977;**174**: 181-4.
- [22] Mollica F, Li Volti S, Guarneri B. New syndrome: exostoses, anetoderma, brachydactyly. *Am J Med Genet* 1984;**19**:665-7.
- [23] Grimalt F, Korting GW. Anetoderma und Osteopsathyrose (Syndrom von Blegvad-Haxthausen). *Z Hautkr* 1957;**82**:361-5.
- [24] Temtany SA, Regai El-Meligh M, Badrawy HS, Abdel Meguid MS, Safwat HM. Metaphyseal dysplasia, anetoderma and optic atrophy: an autosomal recessive syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;**10**: 61-71.
- [25] Gerritsen MJP, de Rooij MJM, Sybrandy-Fleuren BAM, van de Kerkhof PCM. Familial anetoderma. *Dermatology* 1999;**198**:321-2.
- [26] Clement M, du Vivier A. Anetoderma secondary to syphilis. *J R Soc Med* 1983;**76**:223-4.
- [27] Bechelli LM, Valeri V, Pimenta WP, Uthida-Tanaka AM. Anéodermie de Schwenger-Buzzi chez des femmes atteintes de lèpre lépromateuse et chez des femmes non atteintes. *Dermatologica* 1967;**135**:329-36.
- [28] Bauer J, Leitz G, Palmedo G, Hügel H. Anetoderma: another facet of Lyme disease? *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:S86-S88.
- [29] Hofer T, Goldenberger D, Itin PH. Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship? *Eur J Dermatol* 2003;**13**:399-401.
- [30] Ruiz-Rodriguez R, Longaker M, Berger TG. Anetoderma and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1992;**128**:661-2.



- [31] Lindstrom J, Smith KJ, Skelton HG, Redfield R, Alving BM, Wagner KF, et al. Increased anticardiolipin antibodies associated with the development of anetoderma in HIV-1 disease. *Int J Dermatol* 1995; **34**:408-15.
- [32] Shalders K, Ilchysyn A, Walzman M. Secondary anetoderma following molluscum contagiosum infection. *Acta Derm Venereol* 2003; **83**:461-9.
- [33] Fujioka M, Gozo N, Osamu M, Tsuneyuki Y, Takehisa Y. Secondary anetoderma overlying pilomatrixomas. *Dermatology* 2003; **207**:316-8.
- [34] Prigent F. Anéodermie secondaire à un xanthogranulome juvénile. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**:291.
- [35] Thivolet J, Cambazard F, Souteyrand P, Pierini AM. Les mastocytoses à évolution anéodermique. *Ann Dermatol Venereol* 1981; **108**:259-66.
- [36] Child FJ, Woollons A, Price ML, Calonje E, Russel-Jones R. Multiple cutaneous immunocytoma with secondary anetoderma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000; **143**:165-70.
- [37] Kasper RC, Wood GS, Nihal M, LeBoit PE. Anetoderma arising in cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Am J Dermatopathol* 2001; **23**:124-32.
- [38] Kiyohara T, Kumakiri M, Kobayashi H, Ohkawara A, Lao LM. Atrophic dermatofibroma. Elastophagocytosis by the tumor cells. *J Cutan Pathol* 2000; **27**:312-5.
- [39] Taïeb A, Duflot D, Pellegrin-Carlot B, Calabet A, Clémenty J, Guillard JM, et al. Postgranulomatous anetoderma associated with Takayasu's arteritis in a child. *Arch Dermatol* 1987; **123**:796-800.
- [40] Ozkan S, Fetil E, Izler F, Pabucçuoğlu U, Yalçın N, Günes AT. Anetoderma secondary to generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**:335-8.
- [41] Rodermund OE. Zur amyloidosis cutis nodularis atrophicans (Gotttron 1950): Gleichzeitig ein Beitrag zur Einteilung der Amyloidosen. *Klin Exp Dermatol* 1967; **230**:153-71.
- [42] Hirschel-Scholz S, Salomon D, Merot Y, Saurat JH. Anetodermic prurigo nodularis (with Pautrier's neuroma) responsive to arotinoid acid. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**:437-42.
- [43] Colditz PB, Dunster KR, Joy GJ, Robertson IM. Anetoderma of prematurity in association with electrocardiographic electrodes. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**:479-81.
- [44] Hodak E, Shamai-Lubovitz O, David M, Hazaz B, Katzenelson-Weissman V, Lahav M, et al. Immunologic abnormalities associated with primary anetoderma. *Arch Dermatol* 1992; **128**:799-803.
- [45] Venencie PY, Bonnefoy A, Gogly B, Groult N, Kut C, Pellat B, et al. Increased expression of gelatinases A and B by skin explants from patients with anetoderma. *Br J Dermatol* 1997; **137**:517-25.
- [46] Oikarinen AI, Palatsi R, Adomian GE, Oikarinen H, Clark JG, Uitto J. Anetoderma: biochemical and ultrastructural demonstration of an elastin defect in the skin of three patients. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**:64-72.
- [47] Venencie PY, Winkelmann RK, Moore BA. Ultrastructural findings in the skin lesions of patients with anetoderma. *Acta Derm Venereol* 1984; **64**:112-20.
- [48] Vissian L, Pallies J, Woillard M, Chambon P. Anéodermie diffuse de Pellizzari et élastases. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1974; **81**:602-5.
- [49] Ghomrasseni S, Dridi M, Gogly B, Bonnefoix M, Vabres P, Venencie PY, et al. Anetoderma. An altered balance between metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Am J Dermatopathol* 2002; **24**:118-29.
- [50] Misch KJ, Rhodes EL, Allen J, Kersey P. Anetoderma of Jadassohn. *J R Soc Med* 1988; **81**:734-6.
- [51] Shelley WB, Wood MG. Wrinkles due to idiopathic loss of mid-dermal elastic tissue. *Br J Dermatol* 1977; **97**:441-5.
- [52] Brenner W, Gschnait F, Konrad K, Holubar K, Tappeiner J. Non-inflammatory dermal elastolysis. *Br J Dermatol* 1978; **99**:335-8.
- [53] Rae V, Falanga V. Wrinkling due to middermal elastolysis. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1989; **125**:950-1.
- [54] Maghraoui S, Grossin M, Crickx B, Blanchet P, Belaich S. L'élastolyse acquise du derme moyen. *Ann Dermatol Venereol* 1994; **121**:259-65.
- [55] Marshall J, Heyl T, Weber HW. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. A report on a new variety of this phenomenon and a discussion of some syndromes characterized by elastolysis. *S Afr Med J* 1966; **40**:1016-22.
- [56] Verhagen AR, Woerdeman MJ. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. *Br J Dermatol* 1975; **92**:183-90.
- [57] Lewis PG, Hood AF, Barnett NK, Holbrook KA. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. A case report. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**:40-8.
- [58] Rongioletti F, Rebora A. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**:648-50.
- [59] Adams BB, Mutasim DF. Colocalization of granuloma annulare and mid-dermal elastolysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:S25-S27.
- [60] Boyd AS, King LE. Middermal elastolysis in two patients with lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 2001; **23**:136-8.
- [61] Patroi I, Annessi G, Girolomoni G. Mid-dermal elastolysis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:846-51.
- [62] Harmon CB, Su WPD, Gagne EJ, Fransway AF, Zelickson BD. Ultrastructural evaluation of mid-dermal elastolysis. *J Cutan Pathol* 1994; **21**:233-8.
- [63] Fimiani M, Mazzatenta C, Alessandrini C, Paola M, Paola C, Andreassi L. Mid-dermal elastolysis: an ultrastructural and biochemical study. *Arch Dermatol Res* 1995; **287**:152-7.
- [64] Thörnby K, Sakai L, Dahlbäck K. Middermal elastolysis. Report of a case and immunohistochemical studies on the dermal distribution of fibrillin, vitronectin and amyloid P component. *Acta Derm Venereol* 1991; **71**:1-5.
- [65] Prigent F, Baulac C, Duroselle M, Marinho E, Beranger JY, Frances C, et al. Élastolyse du derme moyen : une observation avec étude des élastases. *Ann Dermatol Venereol* 1993; **120**:853-5.
- [66] Seriot C, Schmutz JL, Marguery MC, Bazex J, Weber M. La blépharochalasis du sujet jeune ou syndrome de Fuchs. Deux observations. *Ann Dermatol Venereol* 1992; **119**:123-6.
- [67] Botella-Estrada R, Martinez-Aparicio A, De La Cuadra J, Aliaga A. Blépharochalasis unilatérale. *Ann Dermatol Venereol* 1992; **119**:119-21.
- [68] Sanchez MR, Lee M, Moy JA, Ostreicher R. Ascher syndrome: a mimicker of acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**:650-1.
- [69] Barker SM, Dicken CH. Elastolysis of the earlobes. *J Am Acad Dermatol* 1986; **14**:145-7.
- [70] Pierard GE. Syndrome d'Ascher et cutis laxa. *Ann Dermatol Venereol* 1983; **110**:237-40.
- [71] Purcell JJ Jr., Rodrigues M, Chishti MI, Riner RN, Dooley JM. Lattice corneal dystrophy associated with familial systemic amyloidosis (Meretoja's syndrome). *Ophthalmology* 1983; **90**:1512-7.
- [72] Starck T, Kenyon KR, Hanninen LA, Beyer-Machule C, Fabian R, Gorn RA, et al. Clinical and histopathologic studies of two families with lattice corneal dystrophy and familial systemic amyloidosis (Meretoja syndrome). *Ophthalmology* 1991; **98**:1197-206.
- [73] Parmar RC, Muranjan MN. A newly recognized syndrome with double upper and lower lip, hypertelorism, eyelid ptosis, blepharophimosis, and third finger clinodactyly. *Am J Med Genet* 2004; **124A**:200-1.
- [74] Grassegger A, Romani N, Fritsch P, Smolle J, Hintner H. Immunoglobulin A (IgA) deposits in lesional skin of a patient with blepharochalasis. *Br J Dermatol* 1996; **135**:791-5.
- [75] Mehregan AH. Elastosis perforans serpiginosa. A review of the literature and report of 11 cases. *Arch Dermatol* 1968; **97**:381-93.
- [76] Langeveld-Wildschut EG, Toonstra J, van Vloten WA, Beemer FA. Familial elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol* 1993; **129**:205-7.
- [77] Jan V, Saugier J, Arbeille B, Maurage C, Callens A, Lorette G. Elastome perforant serpigneux avec hypovitaminose A chez une enfant ayant une trisomie 21. *Ann Dermatol Venereol* 1996; **123**:188-90.
- [78] Pai SH, Zak FG. Concurrence of pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpiginosa and systemic sclerosis. *Dermatologica* 1970; **140**:54-9.
- [79] Relias A, Sakellariou G, Tsoitis G, Toubanaki E. Elastose perforante serpigneuse de Lutz-Miescher et osteogenesis imperfecta. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1968; **95**:491-504.
- [80] Barr RJ, Siegel JM, Graham JH. Elastosis perforans serpiginosa associated with morphea. An example of "perforating morphea". *J Am Acad Dermatol* 1980; **3**:19-22.
- [81] May NC, Lester RS. Elastosis perforans serpiginosa associated with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1982; **6**:945.
- [82] Schamroth JM, Kellen P, Grieve TP. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with renal disease. *Arch Dermatol* 1986; **122**:82-4.
- [83] Sahn EE, Maize JC, Garen PD, Mullins SC, Silver RM. D-penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in a child with juvenile rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**:979-88.
- [84] Volpin D, Pasquali-Ronchetti I, Castellani I, Giro MG, Peserico A, Mori G. Ultrastructural and biochemical studies on a case of elastosis perforans serpiginosa. *Dermatologica* 1978; **156**:209-23.



- [85] Bergman R, Friedman-Birnbaum R, Hazaz B. A direct immunofluorescence study in elastosis perforans serpiginosa. *Br J Dermatol* 1985;**113**:573-9.
- [86] Rosenblum GA. Liquid nitrogen cryotherapy in a case of elastosis perforans serpiginosa. *J Am Acad Dermatol* 1983;**8**:718-21.
- [87] Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1989;**21**:610-3.
- [88] Kligman LH. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. *Dermatol Clin* 1986;**4**:517-28.
- [89] Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:1-21.
- [90] Eastern JS, Martin S. Actinic comedonal plaque. *J Am Acad Dermatol* 1980;**3**:633-6.
- [91] Raimer SS, Sanchez RL, Hubler WR, Dodson RF. Solar elastotic bands of the forearm: an unusual clinical presentation of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:650-6.
- [92] Chen VL, Fleischmajer R, Schwartz E, Palaia M, Timpl R. Immunohistochemistry of elastotic material in sun-damaged skin. *J Invest Dermatol* 1986;**87**:334-7.
- [93] Warren R, Gartstein V, Kligman AM, Montagna W, Allendorf RA, Ridder GM. Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:751-60.
- [94] Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H, et al. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 1994;**103**:182-6.
- [95] Ohnishi Y, Tajima S, Akiyama M, Ishibashi A, Kobayashi R, Horii I. Expression of elastin-related proteins and matrix metalloproteinases in actinic elastosis of sun-damaged skin. *Arch Dermatol Res* 2000;**292**:27-31.
- [96] Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol* 1996;**135**:867-75.
- [97] Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrist BA. Photoaging /photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:1-5.
- [98] Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:56-63.
- [99] Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Sefton J, et al. Efficacy of 0,1% tazarotene cream for the treatment of photodamage. A 12-month multicenter, randomized trial. *Arch Dermatol* 2002;**138**:1486-93.
- [100] Stiller MJ, Bartolone J, Stern R, Smith S, Kollias N, Gillies R, et al. Topical 8% glycolic acid and 8% L-Lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 1996;**132**:631-6.

P.-Y. Venencie (pierre-yves.venencie@bct.ap-hop-paris.fr).

Unité de dermatologie, Centre hospitalier universitaire de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

G. Godeau.

Faculté de chirurgie dentaire, Université René Descartes, Paris V, 1, rue Maurice-Arnoux, 92120 Montrouge, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Venencie P.-Y., Godeau G. Maladies acquises du tissu élastique : anéodermies, élastolyse du derme moyen, blépharochalasis, élastome perforant serpigneux, élastose actinique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-772-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique

C. Beylot, L. Martin

*Des progrès considérables ont été réalisés depuis une vingtaine d'années dans la compréhension des maladies héréditaires des fibres collagènes et élastiques, grâce à la recherche biochimique et génétique. La biosynthèse du tissu conjonctif est très complexe et fait intervenir les produits de nombreux gènes. Les nouvelles classifications cliniques tiennent compte des résultats de ces recherches. Ce chapitre se limite aux maladies ayant une expression cutanée prédominante. Les syndromes d'Ehlers-Danlos, associant principalement hyperlaxité cutanée et articulaire, ont une grande hétérogénéité génétique. La nouvelle classification distingue le type classique, lié à un défaut du collagène V, le type hypermobile dont le défaut génétique est inconnu, le type vasculaire, lié à un défaut du collagène III, sur lequel il convient d'insister particulièrement en raison du risque vital de rupture artérielle ou digestive. Les autres types sont plus rares. Les maladies du tissu élastique associent les affections des fibres élastiques matures (pseudoxanthome élastique, cutis laxa et syndrome de Buschke-Ollendorff) et les affections des microfibrilles (syndrome de Marfan). Le pseudoxanthome élastique est une affection métabolique systémique reconnue par ses lésions cutanées à type de papules jaunâtres du cou et des plis, mais son pronostic est lié aux atteintes ophtalmologique (risque de cécité centrale) et artérielle (manifestations ischémiques). Les cutis laxa forment un groupe hétérogène de dysplasies caractérisées par une perte d'élasticité cutanée et un aspect de vieillissement précoce. Diverses complications viscérales (pulmonaires, digestives, etc.) font la gravité de ces maladies très rares. Le pronostic du syndrome de Buschke-Ollendorff associant hamartomes conjonctifs cutanés et osseux est en revanche excellent. Le syndrome de Marfan est caractérisé par l'excès de croissance des os longs, l'ectopie du cristallin et surtout l'anévrisme aortique avec son risque de rupture. L'augmentation du transforming growth factor (TGF)  $\beta$  pourrait en expliquer certains symptômes et apporter un espoir thérapeutique par la modulation de cette cytokine.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Collagène ; Fibres élastiques ; Syndrome d'Ehlers-Danlos ; Pseudoxanthome élastique ; Cutis laxa ; Syndrome de Buschke-Ollendorff ; Syndrome de Marfan

## Plan

■ Introduction	1
■ Structure et biosynthèse	2
Fibres collagènes	2
Fibres élastiques	3
■ Maladies héréditaires prédominant sur les fibres collagènes	4
Syndromes d'Ehlers-Danlos	4
■ Maladies héréditaires prédominant sur les fibres élastiques	11
Pseudoxanthome élastique	11
Cutis laxa	15
Syndrome de Buschke-Ollendorff (SBO)	16
■ Maladies héréditaires prédominant sur les microfibrilles	17
Syndrome de Marfan	17

## ■ Introduction

Le tissu conjonctif et, par conséquent, ses protéines fibreuses extracellulaires, les fibres collagènes et élastiques, sont très répandus dans l'organisme, formant la charpente et l'enveloppe des organes et l'essentiel de certains d'entre eux, en particulier la peau et le squelette. Ce caractère ubiquitaire explique la richesse de sa pathologie héréditaire, qui ne s'exprime pas seulement sur le plan dermatologique mais au niveau de tout l'organisme.

Si les superbes descriptions cliniques de McKusick du traité « Heritable disorders of connective tissue » dans ses éditions successives restent toujours d'actualité, des progrès considérables ont été accomplis depuis une vingtaine d'années dans la compréhension de ces affections, d'abord grâce à la recherche biochimique qui a pu déceler nombre de défauts moléculaires en cause, puis maintenant avec la génétique qui a permis d'identifier dans beaucoup de cas le ou plutôt les gènes responsables [1]. La biosynthèse du tissu conjonctif est très complexe et fait intervenir de nombreux gènes. Ainsi, ces affections

apparaissent, à mesure de la progression des connaissances, beaucoup plus hétérogènes qu'on ne le pensait.

Pour l'instant, le traitement de ces maladies héréditaires reste symptomatique mais ces notions nouvelles et passionnantes font entrevoir pour l'avenir des espoirs de thérapie génique, de substitution enzymatique, d'intervention de cytokines ou d'anticytokines qui interfèrent dans la biosynthèse du tissu conjonctif.

Dans ce chapitre, nous nous sommes focalisés sur les affections concernant le collagène et le tissu élastique ayant une composante cutanée prédominante et une expression systémique. Nous avons laissé de côté celles qui touchent surtout les os comme l'ostéogenèse imparfaite, celles qui sont avant tout dermatologiques mais traitées ailleurs dans l'EMC comme les épidermolyses bulleuses dystrophiques dermolytiques liées à un défaut du collagène VII.

## ■ Structure et biosynthèse [2]

Le fibroblaste est la cellule essentielle du tissu conjonctif cutané. Véritable architecte du derme, le fibroblaste synthétise la matrice extracellulaire formée de la substance fondamentale et des protéines fibreuses que sont les fibres collagènes et élastiques. Ces différents constituants sont biologiquement très dépendants les uns des autres, tant dans les conditions physiologiques que pathologiques. La synthèse et la dégradation des protéines fibreuses sont équilibrées par des mécanismes régulateurs complexes et il existe un turnover permanent mais assez lent pendant toute la vie.

Dans les maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique, ce sont essentiellement des défauts de biosynthèse qui sont impliqués.

## Fibres collagènes

### Collagène dans la peau

Le collagène est la protéine la plus abondante du corps humain, représentant environ 30 % de ses protéines. C'est le principal constituant du derme (71,9 % de son poids sec).

Le collagène est essentiel pour les propriétés biomécaniques de la peau : il assure sa résistance, sa tension et il participe aussi à son élasticité.

En microscopie optique, les faisceaux collagènes, plus larges et denses dans le derme réticulaire que papillaire, sont colorés en rose par l'hématoxyline éosine et en jaune-orangé par l'hématoxyline éosine safran (HES). En microscopie électronique, ces faisceaux collagènes sont constitués de fibres qui ont une striation périodique régulière.

### Différents types de collagène

Il n'y a pas un, mais plusieurs types de collagènes et c'est une famille nombreuse et hétérogène d'au moins 21 types de collagènes différents (d'autres sont en cours d'individualisation), dont les chaînes  $\alpha$  sont codées par 36 gènes différents [3].

Dans la peau, il y a essentiellement des collagènes fibrillaires et ceux qui nous intéressent pour les maladies héréditaires du collagène sont les collagènes I, III et V.

Le type I, le plus abondant au niveau de la peau où il prédomine dans le derme réticulaire, sert de type de description. C'est un collagène hétérotrimérique, formé de l'association en triple hélice de deux chaînes  $\alpha 1$  (I) identiques (locus chromosomique 17q21-q22) et d'une chaîne  $\alpha 2$  (I) (locus 7q21-q22).

Le type III se localise au niveau du derme papillaire, mais aussi des parois des vaisseaux et du tube digestif. C'est un collagène homotrimérique constitué de trois chaînes identiques  $\alpha 1$  (III) (locus 2q24-q33).

Le type V est un collagène minoritaire hétérotrimérique, dont la variété la plus fréquente est formée de deux chaînes  $\alpha 1$  (V) (locus 9q34.2-q34.3) et d'une chaîne  $\alpha 2$  (V) (locus 2q31). Il est associé au collagène I dont il régule le diamètre et l'organisation fibrillaire [4]. Dans des modèles murins du syndrome d'Ehlers-Danlos, un collagène homotrimérique  $\alpha 1$  (V) qui ne s'associe

pas au collagène I devient prédominant, ce qui ne permet pas le développement d'une matrice extracellulaire et notamment de fibres collagènes normales [5].

## Structure du collagène [3, 6] (Fig. 1)

### Séquence des acides aminés (AA)

Ils sont incorporés au niveau des ribosomes dans un ordre caractéristique avec des triplets répétés (..Gly-X-Y..), la glycine étant présente de façon constante, les positions X et Y souvent occupées par la proline et la 4-hydroxyproline, un peu moins fréquemment par la lysine. La nature de ces AA explique la rigidité et la stabilité de la molécule de collagène, par les contraintes stéréochimiques dues à la structure cyclique de la proline et de l'hydroxyproline et à la compacité de la glycine qui occupe l'espace restreint où les trois chaînes hélicoïdales viennent au centre de la triple hélice. Les liaisons hydrogènes établies par les groupes hydroxyl et hydroxyproline entre les chaînes  $\alpha$  de la triple hélice interviennent aussi, de même que les modifications enzymatiques de la lysine.

### Prochaîne et chaîne $\alpha$

Avec ses 1500 AA, la prochaîne  $\alpha$  est le polypeptide le plus long produit par les cellules animales. Elle comporte une extrémité aminoterminal faite de 200 AA, puis la chaîne  $\alpha$  proprement dite avec 1000 AA (Gly-X-Y x 333), et une extrémité carboxyterminale de 300 AA. La chaîne  $\alpha$  est enroulée sur elle-même en hélice, spirale vers la gauche avec environ 3 AA par tour.

### Triple hélice, molécule de procollagène, molécule de collagène

La triple hélice est formée par l'enroulement en spirale vers la droite des trois chaînes hélicoïdales spiralées vers la gauche : deux chaînes  $\alpha 1$  (I) et une chaîne  $\alpha 2$  (I).

La molécule de collagène est formée seulement de la triple hélice après clivage enzymatique des deux extrémités amino- et carboxyterminales survenant juste après la sécrétion extrafibroblastique du procollagène.

### Arrangement des molécules de collagène en fibrilles et en fibres

La fibrille de collagène résulte de l'arrangement spatial régulier des molécules de collagène, disposées en lignes parallèles avec un décalage (D) régulier, tel que l'extrémité de chaque molécule d'une ligne est décalée de 1, puis 2, 3, 4, 0 D de l'extrémité des lignes voisines. La valeur de D est égale à 1/4,4 de la longueur de la molécule de collagène, soit 67 nm.

Ainsi, en microscopie électronique, ces fibrilles de collagène présentent une striation caractéristique : une bande claire (0,4 D) alternant avec une bande sombre (0,6 D), ce motif blanc-noir se répétant tous les 67 nm. En section transversale, une fibrille de collagène (45 à 180 nm pour le type I) correspond à plusieurs centaines de molécules.

Ce décalage périodique des molécules de collagène dépend des forces ioniques entre les chaînes d'AA de deux molécules adjacentes. L'assemblage lui-même et sa solidité sont conditionnés par les modifications enzymatiques de la lysine (*cross-linkage*).

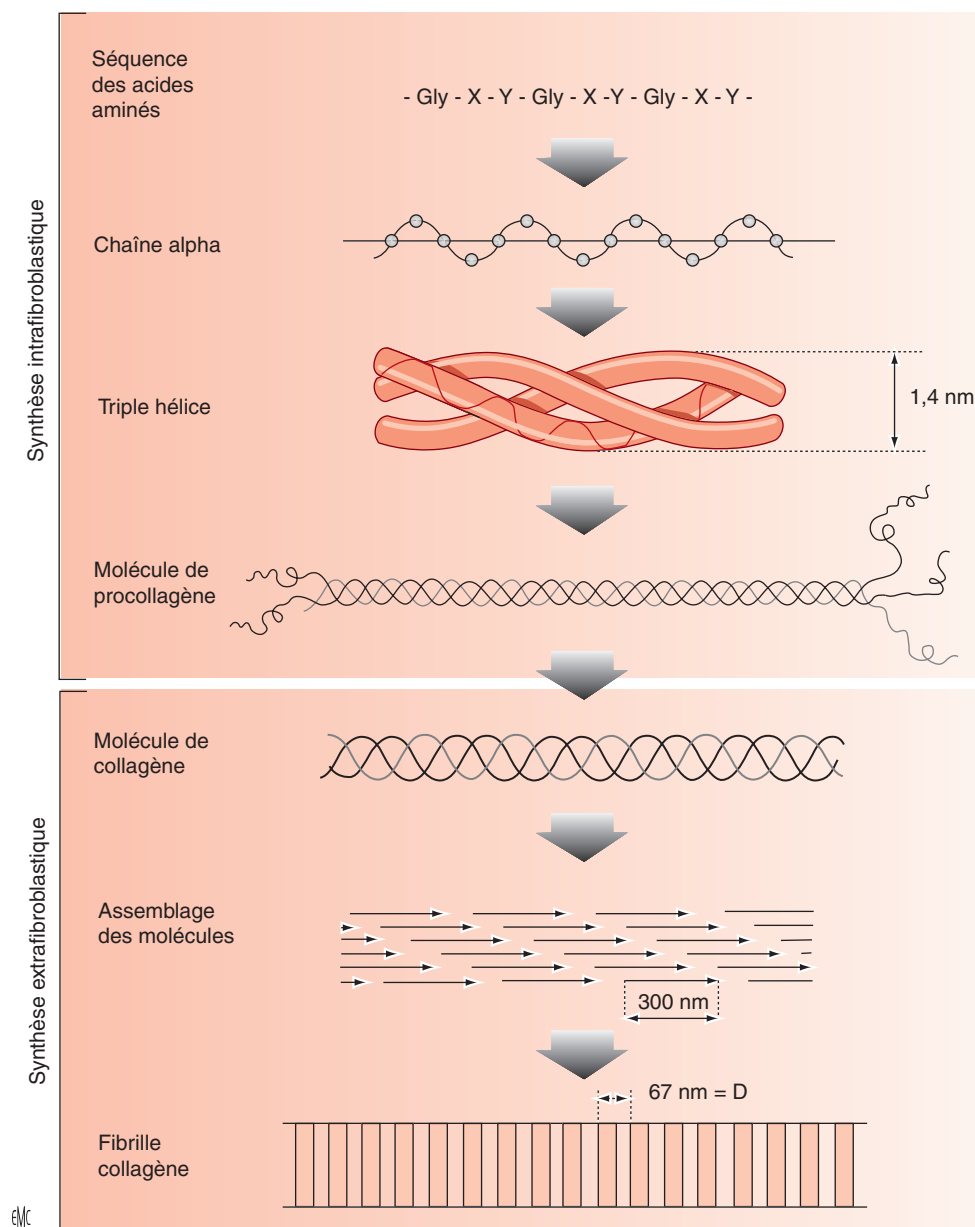
Les fibrilles ainsi formées s'agencent en faisceaux qui forment à la dimension ultrastructurale les fibres collagènes. Elles-mêmes se groupent en faisceaux de fibres collagènes visualisés par la microscopie optique.

## Biosynthèse du collagène [3, 6]

### Synthèse intrafibroblastique

**Gènes codant pour les prochaînes  $\alpha$ .** Ces gènes sont très longs : 18 000 paires de bases pour la chaîne pro- $\alpha 1$  (I) et 38 000 pour la chaîne pro- $\alpha 2$  (I). Les exons, régions codantes, sont composés de 54 paires de bases.





**Figure 1.** Structure et synthèse du collagène.

Une courte « séquence signal » d'AA très hydrophobes permet au polypeptide d'être expulsé dans la cavité du REG. Un même fibroblaste peut produire plusieurs types de prochaînes, celles du collagène I et aussi celles du collagène III.

**Assemblage des chaînes pro- $\alpha$  naissantes dans les cavités du REG.** Les résidus d'hydroxyproline sont hydroxylés par deux enzymes, les prolyl 4 et 3 hydroxylases, et les résidus de lysine par la lysyl-hydroxylase avant la formation de la triple hélice.

Puis il y a glycosylation des résidus hydroxyls. Les ponts disulfures lient alors les trois chaînes pro- $\alpha$  qui s'assemblent en triple hélice avec à leur extrémité les propeptides amino- et carboxyterminaux : c'est le procollagène rigide qui passe ensuite dans les vésicules golgiennes et est exporté dans le milieu extracellulaire.

#### Synthèse extrafibroblastique

**Transformation de la molécule de procollagène en collagène par clivage enzymatique des propeptides terminaux.** Ce clivage est dû à la procollagène aminoprotéinase et à la procollagène carboxypotéinase et se produit juste après la sécrétion extrafibroblastique.

**Autoassemblage des molécules entre elles.** Cet assemblage est lié au *cross-linkage* par processus de désamination oxydative par la lysyloxidase qui transforme en aldéhydes les résidus de

lysine et d'hydroxylysine. La stabilisation de l'assemblage est assurée par des liaisons covalentes intra- et intermoléculaires où interviennent encore ces aldéhydes et les résidus de lysine.

#### Dégradation du collagène

Bien que les anomalies de la biosynthèse soient largement prédominantes dans les maladies héréditaires du collagène, des processus de dégradation peuvent intervenir aussi, liés à l'action des métalloprotéinases matricielles (MMP).

#### Fibres élastiques

Les fibres élastiques sont les macromolécules de la matrice extracellulaire qui permettent l'élasticité/extensibilité du tissu conjonctif. Elles sont présentes dans de très nombreux tissus, mais particulièrement abondantes dans le derme, la paroi des artères et les poumons. Dans ces derniers organes elles ont marqué un tournant dans l'évolution en apportant un avantage décisif pour la physiologie des vertébrés.

#### Histologie des fibres élastiques cutanées

Les fibres élastiques forment un réseau tridimensionnel dans le derme [7]. La taille, l'épaisseur et la « maturité » des fibres élastiques augmentent de la superficie vers la profondeur de la

peau. Les fibres les plus superficielles sont présentes dans le derme papillaire, immédiatement sous la jonction dermoépidermique. Ces fibres fines disposées en candélabre sont dites « fibres oxytalanées ». Elles s'articulent en profondeur, à l'union des dermes papillaire et réticulaire, avec des fibres plus grosses, également verticales, appelées « fibres élaunines ». Dans le derme moyen et profond les fibres élastiques sont matures et grossièrement parallèles à la surface cutanée. Les fibres élastiques sont mal visualisées par les colorations usuelles telles que l'HES. Des colorations spécifiques sont nécessaires (orcéine, van Gieson) pour apprécier la morphologie et le nombre des fibres, ainsi que l'intégrité du réseau élastique.

### Biochimie, biologie moléculaire et ultrastructure

La composition moléculaire des fibres élastiques est complexe et a fait l'objet de nombreux travaux depuis le début des années 1990 [8]. Les molécules principales sont l'élastine qui constitue le core central de chaque fibre, ainsi que les fibrillines qui composent majoritairement les microfibrilles périphériques. Les fibres oxytalanées et élaunines sont parfois qualifiées de « pré-élastiques » car elles ne sont constituées que de microfibrilles. En microscopie électronique, chaque fibre élastique mature comprend le core composé d'élastine amorphe et transparent aux électrons. Le core est recouvert d'un manteau microfibrillaire dense aux électrons et donc plus foncé.

La connaissance de la composition antigénique des fibres élastiques ainsi que les étapes moléculaires de leur biosynthèse ont considérablement progressé ces 15 dernières années. Plus de 20 molécules structurales sont désormais identifiées, associées à autant d'enzymes et à des protéoglycans. Parmi ces derniers l'héparan sulfate pourrait avoir un rôle central [9].

L'élastine est la molécule la plus abondante des fibres élastiques. Il s'agit d'une molécule insoluble remarquablement résistante à la dégradation enzymatique. Elle est synthétisée sous la forme de tropoélastine soluble après transcription et traduction d'un gène situé sur le chromosome 7. L'alternance de régions hydrophiles et hydrophobes confère les propriétés élastiques à la tropoélastine. Dans la matrice extracellulaire les monomères de tropoélastine s'agrègent entre eux par des ponts intermoléculaires à l'aide de la lysyloxydase (*cross linkage*), et se déposent sur les microfibrilles préexistantes [10]. Les fibrillines 1 et 2 sont codées par deux gènes situés respectivement en 15q21.1 et 5q23-q3. La fibrilline 1 possède des domaines d'homologie avec le *transforming growth factor* (TGF)  $\beta$  [11]. Ceci rend compte a posteriori de l'association du phénotype Marfan à des mutations dans le gène *FBN1* mais aussi dans celui codant un récepteur du TGF $\beta$  (cf. infra). Les interactions sont par ailleurs nombreuses entre fibrillines et voies de signalisation du TGF $\beta$ . Ces observations biochimiques constituent des pistes d'avenir pour le traitement de la maladie de Marfan. Les microfibrilles sont assemblées sous la forme de faisceaux parallèles qui font également l'objet d'un *cross linkage* par la transglutaminase. De nombreuses autres glycoprotéines peuvent être mises en évidence : les émilines, les fibulines, les MAGPs (*microfibril-associated glycoproteins*), la décorine, ainsi que des glycoaminoglycans : biglycan, versican, héparan sulfate, etc. Parmi ces molécules structurales, certaines permettent l'ancrage des fibres élastiques aux membranes cellulaires et donc l'« organisation » des tissus. Les fibres élastiques sont synthétisées lors de l'embryogenèse et ne sont renouvelées que de façon marginale au cours de la vie.

### Physiologie des fibres élastiques

Les fibres élastiques peuvent être comparées à des ressorts microscopiques qui se détendent pour assurer la déformabilité répétée du tissu et le retour à la configuration de départ sans consommation d'énergie. De ce fait, les fibres élastiques participent avec les autres composants de la matrice à la résilience du derme.

## ■ Maladies héréditaires prédominant sur les fibres collagènes

### Syndromes d'Ehlers-Danlos

Ce groupe de maladies héréditaires du tissu conjonctif, hétérogène sur le plan phénotypique et génétique, est caractérisé par une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité tissulaire dont le degré et le groupement sont très variables. Ces syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont liés à des mutations géniques entraînant des anomalies du collagène. On individualise maintenant six types principaux de SED, les mutations géniques et le défaut moléculaire qui en résultent étant identifiés pour la plupart d'entre eux [12, 13]. La transmission est le plus souvent dominante autosomique, plus rarement récessive autosomique ou liée à l'X. Les formes exceptionnelles, parfois décrites sur une seule famille comme l'ancien type V, ou d'autonomie douteuse, comme les anciens types VIII, X et XI sont regroupés dans une rubrique « autres types ». L'ancien type IX, allélique du syndrome de Menkes a été exclu.

### Historique [14]

Dès 1682, Job Van Meckeren avait décrit l'extraordinaire hyperélasticité cutanée qui caractérise les SED. Longtemps l'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont restées des curiosités pour les médecins et un phénomène extraordinaire du domaine du cirque pour le public. Plus près de nous, on suppose qu'un SED hypermobile expliquait les gambades insensées de Valentin le Désossé, immortalisées par Toulouse-Lautrec et la virtuosité de Paganini. Le Danois Ehlers et le Français Danlos qui en 1899 et 1908 avaient rapporté des observations typiques sont devenus les auteurs éponymes. La nature génétique du SED a été reconnue en 1949 et les manifestations cliniques ont été attribuées à un défaut de la trame collagène. L'hétérogénéité génétique a été démontrée dans les années 1960 et le premier défaut moléculaire de la biosynthèse du collagène reconnu en 1972. Les progrès se sont ensuite poursuivis et l'intérêt très ancien suscité par les SED s'est déplacé de l'échelle anatomoclinique à la dimension moléculaire et génique.

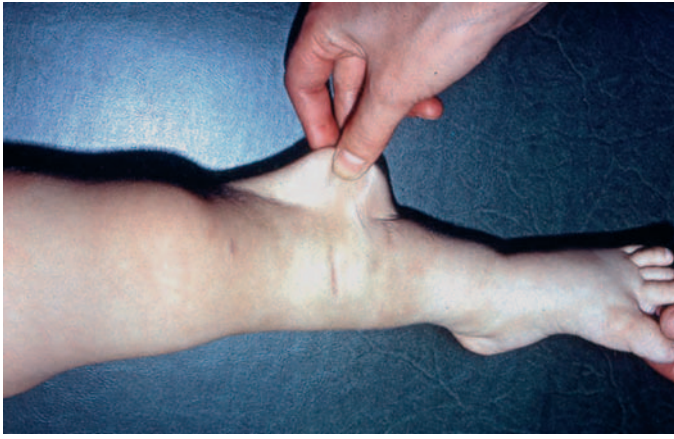
La fréquence globale des SED serait de 1/5000 mais il est possible que certaines formes discrètes soient méconnues, le type classique représentant plus de la moitié des cas pour certains auteurs alors que pour d'autres, le type hypermobile serait plus fréquent.

### Que rechercher à l'examen d'un patient chez qui on évoque un syndrome d'Ehlers-Danlos ? [14, 15]

Les SED s'expriment particulièrement au niveau de la peau, des articulations, des vaisseaux, du tractus digestif. Mais la fragilité tissulaire peut intéresser aussi d'autres organes. Le diagnostic est plus ou moins facile et précoce, porté parfois dès la naissance devant la souplesse et la consistance insolite d'un bébé caoutchouc, ou dans la première enfance devant des signes cutanés et articulaires évidents, mais parfois beaucoup plus tard, à l'occasion d'une complication ou à l'examen systématique des membres d'une famille atteinte. Parfois, c'est à l'occasion d'un problème obstétrical que la maladie est découverte chez la mère et suspectée chez son enfant. L'étude des antécédents familiaux, l'examen des autres membres de la famille susceptibles d'être atteints, l'élaboration d'un arbre généalogique sont indispensables.

### Évaluation de la qualité de la peau

L'hyperélasticité, si évocatrice, motive rarement la consultation. Il est vrai qu'elle n'est pas évidente car le plus souvent, la peau a un aspect normal. Au toucher, elle est douce, satinée, veloutée, parfois pâteuse. Mais c'est le pincement et la traction qui révèlent qu'elle se laisse étirer de façon souvent impressionnante (Fig. 2). Relâchée, elle revient aussitôt en position normale. C'est une « cutis hyperelastica » et non une « cutis



**Figure 2.** SED. L'hyperélasticité cutanée est impressionnante.



**Figure 3.** SED. Hyperélasticité des muqueuses. L'enfant touche facilement la pointe de son nez du bout de la langue.

laxa ». Chez le sujet âgé toutefois peut apparaître une certaine flaccidité. La zone de référence pour rechercher l'hyperélasticité est la face antérieure de l'avant-bras, mais elle existe partout, sur des régions où la peau est assez mobile sur les plans profonds, comme les coudes et les genoux, le cou, mais on la trouve aussi là où normalement la peau est peu extensible comme à la face externe des jambes. Chez le nouveau-né ou le nourrisson, l'hyperélasticité cutanée peut être difficile à apprécier à cause de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané.

L'élasticité concerne aussi les muqueuses. Ainsi par exemple, le patient touche facilement la pointe de son nez avec le bout de sa langue (Fig. 3). L'absence de frein lingual et labial inférieur a été signalée.

La fragilité cutanée se traduit par de nombreuses cicatrices dans les zones exposées aux traumatismes, genoux, face antérieure des jambes, coudes, front. Ces cicatrices sont de mauvaise qualité, d'aspect fripé, très atrophiques comme du papier de cigarette (Fig. 4). La fragilité devient évidente dès l'acquisition de la marche. La peau se déchire largement, même pour un choc minime, en particulier chez l'enfant au cours des jeux et du sport. Malgré des sutures soigneuses, les cicatrices ont tendance à s'élargir secondairement.

Des ecchymoses multiples et parfois importantes sont fréquentes et ne doivent pas faire accuser à tort l'entourage de sévices corporels (Fig. 5).

Parfois, l'hyperélasticité et la fragilité sont modérées, mais la peau est fine, laissant apercevoir le réseau veineux, en particulier au décolleté et sur l'abdomen (Fig. 6). Les mains et les pieds ont un aspect prématurément vieilli (acrogeria), avec une peau très fine, sèche et flétrie, une disparition du tissu adipeux, laissant les tendons et les veines anormalement visibles (Fig. 7). Ces signes, associés à un faciès caractéristique, sont évocateurs d'un SED vasculaire [16].



**Figure 4.** SED. Fragilité cutanée. Nombreuses cicatrices atrophiques au niveau du visage.



**Figure 5.** Fragilité vasculaire cutanée. Nombreux hématomes aux avant-bras et aux jambes. Scoliose. Hernie inguinocrotale.

D'autres signes cutanés peuvent être associés. Certains résultent de la résorption d'hématomes : tumeurs, pseudomol-luscoïdes ou plus fermes, lésions papuleuses pseudoxanthoma-teuses, grains nodulaires sous-cutanés (souris hypodermiques), calcifications. D'autres sont directement liés au défaut du tissu conjonctif comme l'élastome perforant de Lutz-Miescher, plus rare, ou les fréquentes papules piézogéniques. Enfin, l'acrocyano-se, compliquée ou non d'engelures a été signalée.

#### Aspect du visage

En faveur du SED, on peut noter un épicanthus fréquent dans le type classique dans l'enfance et s'atténuant avec l'âge.

Dans le SED de type vasculaire, le faciès est caractéristique, fragile et sérieux, au nez pincé, avec des yeux proéminents, des oreilles sans lobes, des lèvres fines, un petit menton, un aspect émacié des joues avec pommettes hautes [16].

#### Hyperlaxité ou hypermobilité articulaire et ses complications

L'hyperlaxité est souvent extraordinaire (Fig. 8). On la recherche surtout aux mains et aux poignets, mais elle existe au niveau de toutes les articulations. Beighton a proposé un score pour la chiffrer et considère qu'au-dessus de 5/9, il y a hyper-laxité (dorsiflexion du petit doigt > 90° : score 1 × 2, flexion passive des pouces sur l'avant-bras : 1 × 2, hyperextension de





**Figure 6.** SED de type vasculaire. Peau fine laissant voir le réseau veineux sous-jacent.



**Figure 7.** SED de type vasculaire. Acrogeria chez un garçon de 15 ans, avec aspect prématurément vieilli des extrémités. Peau fine laissant voir le réseau veineux sous-jacent.



**Figure 8.** SED. L'hyperlaxité articulaire est souvent extraordinaire, en particulier aux mains et aux pieds.

plus de 10° aux coudes : 1 × 2, aux genoux : 1 × 2, flexion antérieure du tronc avec les genoux tendus et les paumes des mains au sol : 1) [14].

Si l'hyperlaxité permet, surtout dans le type hypermobile, des performances acrobatiques, elle est beaucoup plus souvent un handicap en raison de complications plus ou moins sévères et dans les antécédents de ces patients on note souvent des luxations d'épaule ou de hanche. Les troubles statiques liés à une cyphoscoliose (Fig. 5), à l'affaissement de la voûte plantaire, à un genu recurvatum et/ou valgum sont fréquents [17].

L'instabilité articulaire s'accompagne d'une asthénie musculaire avec hypotonie et amyotrophie.

Dans le type cyphoscoliotique, l'hyperlaxité articulaire et l'hypotonie musculaire importantes sont présentes dès la naissance, comme la cyphoscoliose qui ira en s'aggravant [18].

### Fragilité tissulaire

Au niveau des artères viscérales ou musculaires profondes, fragilité et rupture évoquent avant tout un SED vasculaire [16,



**Figure 9.** SED de type vasculaire. Cicatrices chirurgicales multiples liées à des ruptures artérielles antérieures. Peau fine. Visibilité anormale du réseau veineux.

19-23]. Cela est parfois le signe de découverte de la maladie, dans le cadre de l'urgence. Il faut y penser chez un sujet jeune devant un tableau d'hémorragie dans les cavités séreuses, de fistule artérioveineuse, d'hémorragie rétropéritonéale. Ailleurs, on retrouve dans les antécédents la notion de rupture d'une artère de moyen calibre, dont témoignent des cicatrices chirurgicales parfois multiples (Fig. 9). La rupture aortique est mortelle en quelques minutes. Cet accident dramatique est parfois retrouvé dans les antécédents familiaux chez des adolescents ou des adultes jeunes. Un accident neurologique brutal peut évoquer aussi la rupture d'un anévrisme cérébral, ou une dissection des artères vertébrales ou carotides. Les fistules carotidocaveuses sont responsables d'une symptomatologie moins aiguë avec céphalées, exophtalmie pulsatile, thrill [24]. Rares chez l'enfant avant 10 ans, ces ruptures artérielles surviennent dans 25 % des cas avant 20 ans et dans 80 % avant 40 ans. La médiane de durée de vie est de 48 ans [21].

Il existe aussi une fragilité des parois abdominales avec souvent hernies inguinales (Fig. 5) ou ombilicales. Les parois du tube digestif sont fragiles surtout dans le SED vasculaire entraînant méga-œsophage, mégaduodénum, diverticulose étendue. Mais il faut penser à la rupture digestive, du côlon et du sigmoïde surtout, devant un tableau abdominal aigu dramatique [15]. Là encore, il peut exister un antécédent similaire auquel le patient a survécu malgré la gravité de cet accident [22].

Chez l'enfant de sexe masculin, il y a parfois une diminution de la force du jet urinaire qui doit faire rechercher un ou des diverticules géants de la vessie pouvant entraîner par leur volume une compression urétrale [15].

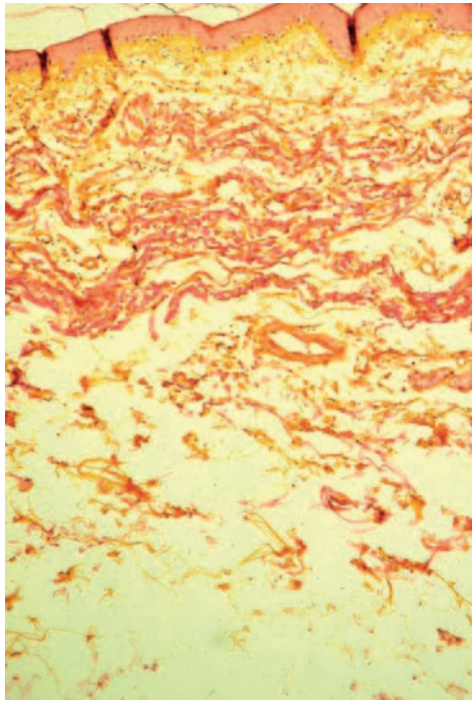
Au niveau pulmonaire, la fragilité tissulaire se manifeste par un pneumothorax, parfois une dilatation des bronches.

Enfin, la fragilité oculaire se traduit par une coloration bleutée des sclérotiques et elle peut aller jusqu'à la rupture du globe dans le SED cyphoscoliotique [18].

### Complications de la grossesse et de l'accouchement

Le conseil génétique est indispensable pour les femmes atteintes d'un SED, surtout dans le type vasculaire, ou s'il existe des antécédents familiaux, en raison des risques de la grossesse pour la mère et de la possibilité de transmission à l'enfant [15, 22].

Les complications obstétricales dépendent à la fois de la mère si elle a un SED et de son enfant s'il est atteint. La rupture prématurée des membranes est fréquente et elle est due à une altération du collagène de la membrane chorionique du fœtus



**Figure 10.** SED de type vasculaire. Derme aminci. Faisceaux de collagène grêles et horizontalisés manquant de cohésion. Vaisseaux bénants (coloration HES).

atteint. L'accouchement est alors prématuré et rapide. La présentation du siège ou de la face est fréquente dans le SED hypermobile du fait de l'hypotonie de l'enfant. Cette hypotonie peut être remarquée dès la naissance. Un retard de croissance intra-utérin est fréquent avec diamètre céphalique normal et corps rabougri. Dans le SED cyphoscoliotique, la déformation rachidienne est déjà présente, avec des membres de longueur disproportionnée, marfanoïdes [18].

Chez la mère atteinte, dans tous les types de SED, les douleurs pelviennes avec laxité et même subluxation ne sont pas rares, de même que les fausses couches et les hémorragies pré- ou post-partum. L'accouchement par voie basse peut s'accompagner d'hémorragies, de déchirure périnéale, d'élargissement de l'épisiotomie. Mais c'est dans le type vasculaire que le risque est maximal pour la mère (12 % de mortalité). L'augmentation volémique liée à la grossesse est souvent mal supportée sur le plan cardiovasculaire et surtout, il peut y avoir des hémorragies incontrôlables nécessitant une hystérectomie post-partum et le risque de rupture artérielle ou digestive est élevé. La césarienne ne diminue pas les risques. C'est dire que ces femmes doivent être suivies dans un centre obstétrical spécialisé, à proximité d'un service de pathologie néonatale et de réanimation [15].

### Examens complémentaires utiles

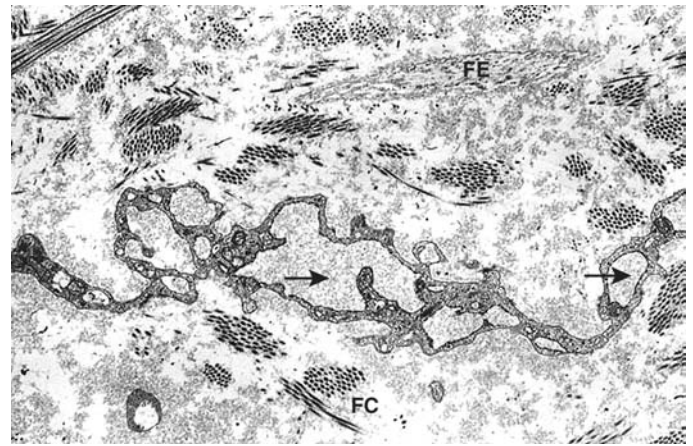
La biopsie cutanée est souvent peu démonstrative en microscopie optique dans les types classique et hypermobile où le diagnostic est avant tout clinique et il n'est donc pas nécessaire de l'effectuer.

En revanche, dans le type vasculaire, où là encore le diagnostic est essentiellement clinique, la biopsie permet de mieux objectiver l'amincissement du derme avec hypoplasie du collagène dont les faisceaux horizontalisés et grêles manquent de cohésion (Fig. 10). Privés d'un environnement collagène cohérent, les vaisseaux apparaissent bénants. L'hypoplasie du collagène s'étend aux retinacula cutis.

La microscopie électronique de la biopsie cutanée apporte de façon inconstante des résultats plus précis.

Dans le type classique, l'hypoplasie du collagène n'est pas toujours évidente, mais les fibrilles peuvent avoir un diamètre irrégulier et l'on trouve parfois des fibrilles collagènes géantes en fleur non spécifiques.

C'est dans le type vasculaire que l'on a les résultats les plus nets [19] : l'hypoplasie du collagène est manifeste avec des



**Figure 11.** SED de type vasculaire. Fibroblaste rétentionnel avec réticulum endoplasmique dilaté (flèches) témoignant d'un défaut de sécrétion du procollagène III. Hypoplasie du collagène, avec fibrilles grêles et raréfiées (FC). FE : fibres élastiques.

fibrilles très raréfiées, de calibre diminué, mal assemblées au sein des faisceaux collagènes, d'aspect ébouriffé. Par rapport à l'hypoplasie du collagène, il peut exister une augmentation relative des fibres élastiques normales ou effilochées avec réapparition de la structure microfibrillaire. La substance fondamentale est abondante. Mais surtout, les fibroblastes ont parfois un réticulum endoplasmique très dilaté, témoignant d'un défaut de sécrétion du procollagène III, cette rétention fibroblastique étant rencontrée surtout dans les SED vasculaires acrogériques (Fig. 11). Elle peut aussi être mise en évidence en microscopie optique par immunofluorescence [25]. Dans les parois vasculaires, on retrouve aussi une raréfaction et une diminution impressionnante du calibre des fibrilles collagènes, expliquant la fragilité et les ruptures vasculaires [26].

Dans l'exceptionnel type dermatosparaxis, les aspects en hiéroglyphes des fibrilles collagènes sont très caractéristiques, mais ils peuvent être plus ou moins visibles selon l'orientation de la coupe [27].

Enfin, l'étude du défaut biochimique précis en laboratoire spécialisé nécessite un prélèvement cutané pour disposer d'une culture de fibroblastes. Cette recherche n'est pas pratiquée pour les types classiques (mobilité électrophorétique anormale du pro $\alpha$ 1 (V) ou du pro $\alpha$ 2 (V) très inconstante) et hypermobiles (défaut inconnu) les plus fréquents, en dehors du cadre de la recherche. En revanche, elle peut être demandée pour le type vasculaire [22], en raison de la gravité du pronostic, bien que la clinique soit presque toujours suffisante pour porter un diagnostic (recherche d'une anomalie quantitative de la sécrétion du collagène III et s'il n'y a pas diminution, recherche d'une anomalie qualitative de la migration électrophorétique des prochaînes) et dans les types plus rares, cyphoscoliotique (dosage de la lysylhydroxylase), arthrochalasique dermatosparaxique (étude des propeptides aminoterminaux du collagène I). Les résultats sont détaillés dans le Tableau 1 [28-33].

La recherche de mutations géniques n'est pratiquée sur prélèvement sanguin que dans le cadre de la recherche. Dans le type vasculaire un diagnostic prénatal est théoriquement possible pour les familles dont la mutation est caractérisée.

Des examens plus accessibles peuvent dans certains cas donner une orientation :

- le dosage sérique de procollagène III est un examen simple qui peut être retenu en faveur d'un SED de type vasculaire s'il est abaissé, mais sa fiabilité est discutée [22] ;
- la recherche des *cross-linkages* de la pyrrolidine urinaire et de la déoxypyrridine est un moyen indirect qui permet d'évaluer un déficit en lysylhydroxylase dans le SED cyphoscoliotique. Le test est sensible et spécifique [18].

### Bilan général

Le bilan général de ces patients est orienté par le type clinique.



Classification <sup>[12, 13]</sup>	Prévalence	Transmission	Mutation gène et défaut biochimique	Critères majeurs	Critères mineurs
<b>SED type classique</b> <sup>[15, 28, 29]</sup> (anciens type I gravis et type II mitis)	<b>1/20 000 à 1/40 000</b> (sous-estimation probable)	DA	<u>Collagène V</u> COL5A1 } 50 % COL5A2 } COL5A1 allèle nul 25 % Locus chromosomique COL5A1 : 9q34.2-q34.3 COL5A2 : 2q31 OMIM COL5A1 : 120215 COL5A2 : 120190	<b>Hyperélasticité cutanée</b> <b>Cicatrices atrophiques</b> <b>Hyperlaxité ligamentaire</b>	Peau douce, velvétique Pseudotumeurs molluscoïdes Souris hypodermiques Acrocyanose, engelures Complications de l'hyperlaxité articulaire (entorses, luxations, pieds plats, pieds bots), instabilité, douleurs Hypotonie musculaire Hématomes faciles Manifestations de l'hyperextensibilité et de la fragilité tissulaire (hernie hiatale, prolapsus anal dans l'enfance) Complications chirurgicales (hernies postopératoires) Prolapsus de la valve mitrale et/ou tricuspide, dilatation de la racine aortique. Ruptures artérielles rares
		AR	<u>Hétérogénéité génétique</u> Collagène I (très rare) <sup>[28]</sup> Tenascin-X	Phénotype SED classique mais sans cicatrices <sup>[30, 31]</sup>	Rupture prématurée des membranes si l'enfant est atteint, prématurité, présentation du siège, luxation de hanche ou d'épaule. Chez la mère atteinte, déchirure périnéale, prolapsus utérin
<b>SED type hypermobile</b> <sup>[17]</sup> (ancien type III hypermobile)	<b>1/5 000 à 1/20 000</b> (les estimations hautes incluent probablement des hypermobilités articulaires bénignes familiales)	DA	<u>Inconnu</u> (en dehors d'une haplo-insuffisance de la Tenascin-X dans quelques cas) <sup>[30]</sup> OMIM : 130020	<b>Hypermobilité articulaire</b> <b>Score Beighton &gt; 5</b> <b>Plus marquée chez l'enfant et la femme, diminuant avec l'âge</b> Haplo-insuffisance de la Tenascin-X : hypermobilité articulaire, peau douce, mais pas d'hyperextensibilité cutanée ni d'hématomes <b>Δg ≠ Très fréquente hypermobilité articulaire bénigne familiale isolée</b> Peau douce et veloutée avec hyperextensibilité modérée ou absente. Pas de fragilité cutanée, peu ou pas de cicatrices atrophiques	Antécédents familiaux comparables, compatibles avec transmission dominante autosomique Luxations et subluxations articulaires à répétition facilement réductibles Douleurs chroniques des articulations et des membres (Δg ≠ Sd de fatigue chronique) Ostéoarthrite, ostéoporose Papules piézogéniques Hématomes faciles Troubles fonctionnels digestifs (gastrite, colite) Hypotension, tachycardie posturale orthostatique, dilatation de la racine aortique (1/4 des cas) Palais haut et étroit, chevauchement dentaire, dysfonction temporomandibulaire Rupture prématurée des membranes, délivrance rapide, hyperlaxité articulaire et douleurs majorées pendant grossesse



**Tableau 1.**  
(Suite) Caractéristiques des 6 types de SED.

Classification <sup>[12, 13]</sup>	Prévalence	Transmission	Mutation gène et défaut biochimique	Critères majeurs	Critères mineurs
<b>SED type vasculaire</b> <sup>[14-16, 19-23, 32]</sup> (ancien type IV)	1/50 000 à 1/250 000	DA 50 % ont un parent atteint 50 % mutations nouvelles mais un mosaïcisme germinale chez un parent est possible dans 20 % des cas	<u>Collagène III</u> Gène <i>COL3A1</i> 320 mutations connues Locus chromosomique : 2q31 OMIM : 120180 Diagnostic : - dosage du procollagène III plasmatique (peu fiable) - sur culture de fibroblastes (↘ pro collagène III) - rétention intrafibroblastique du procollagène III en IF et en microscopie électronique - analyse génétique moléculaire : taux de mutation détecté 98-99 %	<b>Peau fine, translucide</b> (visibilité du réseau veineux sous-jacent, décolleté, abdomen) <b>Fragilité et rupture artérielle</b> (digestive, utérine) <b>Saignement profus</b> <b>Faciès caractéristique</b> (nez pincé, yeux proéminents, lèvres fines, petit menton, oreilles sans lobules)	Acrogeria Hypermobilité des petites articulations Luxation congénitale des hanches Rupture musculaire et tendineuse Pieds bots Varices précoces Fistule artérioveineuses, fistule carotidocaverneuse Pneumothorax, pneumohémithorax Récession gingivale Histoire familiale évocatrice, mort subite chez des parents proches
<b>SED cyphoscoliotique</b> <sup>[18, 33]</sup> (ancien type VI)	1/100 000	RA	<u>Déficit en lysylhydroxylase</u> Gène <i>PLOD1</i> 20 mutations connues Locus chromosomique 1p36.3-p36.2 OMIM : 153454 Diagnostic : un test urinaire simple ↗ rapport des liaisons déoxyypyridinoline/pyridinoline	<b>Hyperlaxité articulaire généralisée</b> <b>Hypotonie musculaire</b> (retard acquisition marche, perte de la déambulation dans la 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> décennie) <b>Cyphoscoliose</b> (présente à la naissance et s'aggravant ensuite) <b>Fragilité de la sclère</b> <b>Rupture du globe oculaire</b> (rare)	Peau hyperélastique Fragilité tissulaire, cicatrices atrophiques (60 % des cas) Hématomes faciles (50 % des cas) Rupture artérielle menaçant la vie (3 cas sur 10 dans une série) Prolapsus de la valve mitrale Dilatation de la racine aortique Habitus marfanoïde Microcornée, myopie grave, glaucome et décollement rétinien Ostéoporose diffuse marquée Histoire familiale avec d'autres cas dans la fratrie
<b>SED arthrochalasique</b> <sup>[12, 13]</sup> (anciens types VIIa et VIIb)	Très rare (30 cas dans la littérature)	DA Plus de mutations nouvelles que de cas familiaux	<u>Collagène I</u> Gènes <i>COL1A1</i> et <i>COL1A2</i> <i>Skipping</i> de l'exon 6 → défaut de clivage du propeptide aminoterminal Chromosome 17 ( <i>COL1A1</i> ), 7 ( <i>COL1A2</i> ) OMIM : 130060 Diagnostic : étude par électrophorèse des propeptides aminotermiaux du collagène I sur cultures de fibroblastes	<b>Hypermobilité articulaire généralisée sévère</b> <b>Subluxations et luxations récidivantes</b> <b>Luxation congénitale de hanche</b>	Hyperélasticité cutanée Fragilité tissulaire, cicatrices atrophiques Hématomes faciles Hypotonie musculaire Cyphoscoliose Ostéoporose modérée

**Tableau 1.**  
(Suite) Caractéristiques des 6 types de SED.

Classification <sup>[12, 13]</sup>	Prévalence	Transmission	Mutation gène et défaut biochimique	Critères majeurs	Critères mineurs
<b>SED type dermatosporaxis</b> <sup>[15, 27]</sup> (ancien type VII C)	Extrêmement rare (10 cas dans la littérature)	RA	<u>Collagène I</u> Déficit enzymatique en procollagène 1 N- terminal peptidase Gène <i>ADAMTS2</i> Chromosome 5 OMIM : 225410	<b>Fragilité cutanée extrême</b> <b>Peau relâchée et redondante</b> (ressemble à une cutis laxa)	Peau douce, pâteuse Hématomes faciles Rupture précoce des membranes Hernies importantes (ombilicale, inguinale)
<b>Autres types de SED</b> <sup>[14]</sup> Ancien type V	Décrit dans une seule famille	R liée à l’X	<u>Inconnu</u> OMIM : 305200	Fragilité tissulaire Scoliose Histoire familiale	
Ancien type VIII (autonomie discutée)	Rare	DA	<u>Inconnu</u> OMIM : 130080	Mêmes signes que SED classique + friabilité périodontale Chute des dents avant 30 ans	
Ancien type X	Décrit dans une seule famille	AR ?	<u>Déficit en fibronectine</u> OMIM : 225310	Hypermobilité articulaire Cicatrisation difficile Défaut de l’agrégation plaquettaire	

Sd : syndrome.

Sur le plan cardiaque, une échocardiographie est pratiquée à la recherche d'un prolapsus de la valve mitrale ou tricuspide. Une dilatation de la racine aortique a été rapportée dans les types classiques, hypermobiles [34] et cyphoscoliotiques [18]. Elle n'a pas l'évolutivité de celle du syndrome de Marfan, mais nécessite tout de même une surveillance échographique.

Dans le type vasculaire, il faut s'abstenir de toute exploration invasive qui peut mener à des déchirures artérielles extensives [19-23, 32].

Des radiographies osseuses sont pratiquées pour préciser les déformations vertébrales dans le type cyphoscoliotique.

Les autres investigations, notamment radiologiques, sont demandées en fonction des signes d'appel cliniques.

### Caractéristiques des six types

Elles sont détaillées dans le [Tableau 1](#).

### Prise en charge des patients

Il n'y a pas de thérapie génique pour les syndromes d'Ehlers-Danlos, mais les patients peuvent bénéficier de mesures préventives ou curatives des signes et des complications de leur maladie [15].

Pour prévenir les complications liées à la fragilité tissulaire, les traumatismes sont à éviter (jeux et sports violents) ce qui n'est pas si facile chez un enfant d'âge scolaire.

Les cicatrices inesthétiques peuvent être reprises chirurgicalement, avec une amélioration appréciable si les sutures sont très soigneuses. Elles doivent l'être aussi pour un traumatisme récent où toute plaie doit être suturée.

Sur le plan articulaire, les luxations se réduisent en général facilement. Une kinésithérapie adaptée pourrait, en développant les muscles de l'épaule, éviter les récidives [35]. Les interventions orthopédiques sont possibles, mais la fragilité des tissus favorise les récidives.

Dans le SED type vasculaire, les ruptures artérielles peuvent se produire sur n'importe quelle artère, sans que cela soit prévisible car ces déchirures artérielles ne sont habituellement pas précédées d'anévrisme, ni de dilatation de la racine aortique. Une surveillance vasculaire a donc un intérêt discutable. Si on souhaite la faire, il faut en tout cas qu'elle soit atraumatique, en proscrivant les artériographies par ponction artérielle, susceptibles d'occasionner des déchirures artérielles graves [22, 34]. L'angiographie veineuse par soustraction, le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sans injection, l'échographie doivent être préférées. Les traitements préventifs, en dehors de la réduction d'une hypertension artérielle qui pourrait favoriser ces ruptures n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Des bêtabloquants ont été proposés cependant chez les sujets atteints de SED vasculaire (étude BREST). Les ruptures artérielles et digestives sont des urgences vitales. Il est souhaitable que le sujet chez qui un SED vasculaire a été diagnostiqué porte une carte le mentionnant car la chirurgie est alors délicate et il importe que le chirurgien le sache pour être le plus atraumatique possible [22]. Les ruptures digestives sont volontiers récidivantes et certains sont allés jusqu'à préconiser une colectomie partielle ou même totale prophylactique [22].

### Conseil génétique

C'est surtout chez l'adulte jeune en âge de procréer qu'il est sollicité. Il se base sur le diagnostic du type de SED et son mode de transmission, sur l'étude de l'arbre généalogique.

Les formes les plus fréquentes de SED sont dominantes autosomiques, donc avec un risque d'atteinte de 50 % pour la descendance. Dans les formes les plus graves surtout, et en particulier dans le type vasculaire, le patient doit être très bien informé des risques de sa maladie. Chez les femmes ayant un SED vasculaire, toute grossesse est contre-indiquée. Si la grossesse survient tout de même ou si l'anomalie génique a déjà été identifiée dans la famille, la sévérité des risques peut justifier un diagnostic prénatal, sur les cellules fœtales obtenues par amniocentèse (à 15 à 18 semaines de gestation) ou villosités choriales (10-12 semaines). L'amniocentèse n'est cependant pas sans risque chez la femme enceinte atteinte de SED vasculaire [22].

Pour les rares formes autosomiques récessives, le risque pour la fratrie est de 25 % de sujets atteints et ce sont donc les parents, plus que le sujet lui-même, qui doivent être avertis de ce risque.

## ■ Maladies héréditaires prédominant sur les fibres élastiques

### Pseudoxanthome élastique

#### Généralités

Le pseudoxanthome élastique (PXE, #MIM 264800) est une affection héréditaire (autosomique récessive) et systémique du tissu conjonctif [36, 37]. Le PXE est principalement caractérisé par la minéralisation et la fragmentation des fibres élastiques qui sont responsables d'un aspect histologique appelé « élastorhexie ». Des altérations plus discrètes du collagène et des glycosaminoglycans sont également décrites [38]. Le PXE atteint principalement la peau, la rétine, le cœur et les artères. Le PXE a longtemps été considéré comme une affection primitive des fibres élastiques, avec pour gènes candidats les gènes codant les glycoprotéines structurales ou les enzymes de leur métabolisme. Cela a donc été une surprise lorsque le PXE a été associé au gène *ABCC6* (*ATP-binding cassette subtype C number 6*) [39], un gène qui code pour un transporteur membranaire (*ABCC6* ou *MRP6*) principalement exprimé, dans les conditions physiologiques, dans le foie et les reins [40]. La (ou les) molécule(s) transportée(s) par *ABCC6* demeure(nt) inconnue(s), mais l'association du PXE à un défaut de transport dans des organes connus pour leur capacité de détoxification soulève des hypothèses physiopathologiques radicalement nouvelles. Le PXE est désormais considéré comme une affection métabolique liée à l'accumulation ou au défaut dans le sérum d'une ou plusieurs molécule(s) responsable(s) de la minéralisation des fibres élastiques à distance des organes déficitaires en *ABCC6* [41].

Le PXE est une affection ubiquitaire d'épidémiologie mal connue. Sa prévalence est vraisemblablement sous-estimée (peut-être proche de 1/10 000 naissances) avec une prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme). Ce sex-ratio n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante. Il existe une très grande hétérogénéité clinique, y compris au sein d'une même famille, en ce qui concerne l'âge de survenue et la gravité des différentes atteintes d'organes. Le pronostic vital est habituellement identique à celui de la population générale. Une minorité de PXE est indépendante du gène *ABCC6* et le PXE est en fait un syndrome avec plusieurs phénotypes [37].

### Présentation clinique

#### Atteinte cutanée

La lésion élémentaire du PXE est une papule jaunâtre de 1 à 5 mm de diamètre. Ces lésions dermatologiques non congénitales sont multiples et confluentes, formant des plaques d'aspect pavimenteux (Fig. 12). Les sites cutanés habituellement atteints sont les différentes faces du cou et les grands plis (axillaires, inguinaux, antécubitaux, poplités). Il est rare (mais possible) que l'atteinte cutanée manque. Les lésions latéro-cervicales sont en règle les premières à apparaître, entre 8 et 12 ans, mais peuvent être plus précoces. La partie médiane de la nuque et la face antérieure du cou sont volontiers respectées pendant les premières années. L'atteinte des plis commence à l'adolescence. Plus rarement, la peau périombilicale et celle de la face antérieure des poignets sont atteintes. Quand les papules élémentaires ont conflué, la peau peut perdre son élasticité (et non devenir « hyperélastique »). On observe alors une peau spontanément redondante, essentiellement dans les plis axillaires et inguinaux (Fig. 13). La majorité des patients a une surface atteinte limitée aux zones bastions précédemment décrites. Rarement, l'atteinte s'étend à la peau adjacente aux plis, sur le tronc ou sur les membres. Au maximum, un PXE généralisé n'épargnant guère que le visage peut être présent. L'atteinte de





**Figure 12.** PXE. Lésions latéro-cervicales et du décolleté. Papules jaunâtres confluentes.



**Figure 13.** PXE. Peau redondante axillaire.

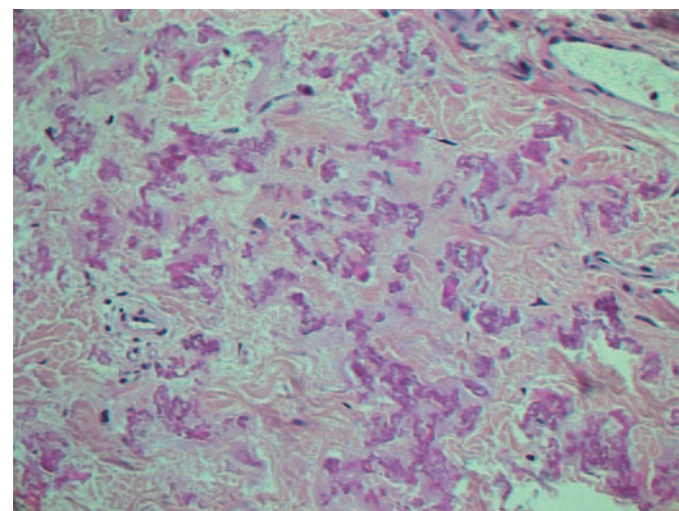
la partie inférieure du visage a été précisée récemment sous la forme de rides mandibulaires obliques [42]. Cette atteinte est à connaître : elle permettrait de dépister un PXE chez les sujets de moins de 30 ans avec une bonne spécificité (Fig. 14). L'atteinte cutanée du PXE est parfois compliquée de lésions acnéiformes (comédons et/ou papules inflammatoires) sur le cou et la partie haute du tronc. Rarement, il existe des lésions perforantes dues à l'élimination transépidermique de fibres élastiques dystrophiques. Des calcinoses ou des ostéomes sous-cutanés sont exceptionnels, possiblement « spécifiques » de formes variantes de PXE, avec ou sans anomalies du métabolisme phosphocalcique.

Les papules jaunâtres de PXE peuvent être également observées sur les muqueuses. L'atteinte de la face interne de la lèvre inférieure est la plus fréquente. Plus rarement, le reste de la muqueuse orale est atteint, mais aussi les muqueuses génitale ou anale.

Une biopsie cutanée est indispensable au diagnostic de PXE. Elle seule permet d'affirmer l'élastorrexie histologique (critère diagnostique) (Fig. 15), et d'écarter les divers diagnostics différentiels : autres élastopathies héréditaires ou acquises principalement [36, 37]. La peau des plis, photoprotégée et



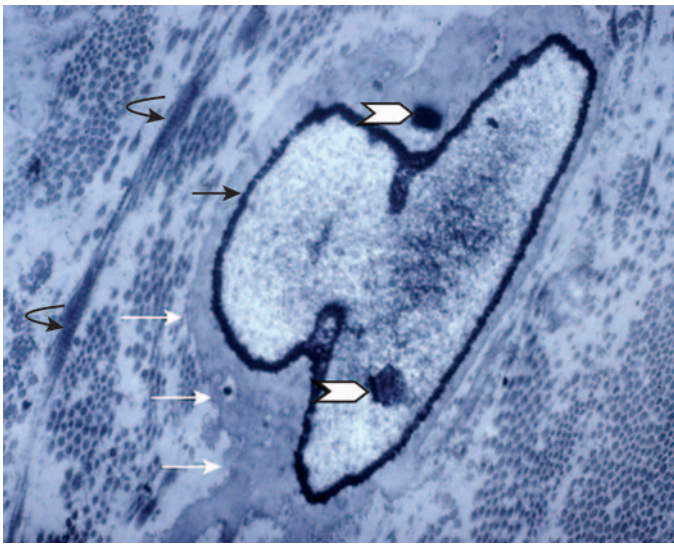
**Figure 14.** PXE. Rides mandibulaires précoces chez un homme de 30 ans.



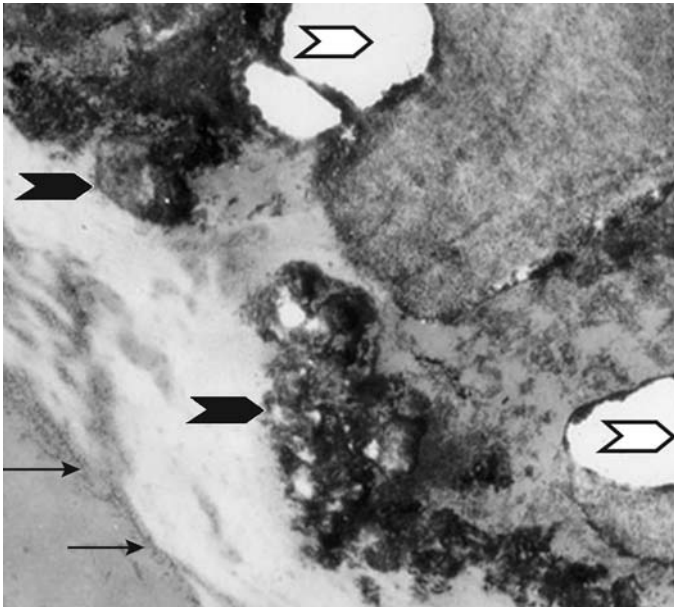
**Figure 15.** PXE. Fibres élastiques épaissies et fragmentées et calcifiées dans le derme réticulaire (coloration HE).

indemne d'élastose actinique, doit être préférée. Le fragment biopsique doit être coloré par une coloration spécifique des fibres élastiques associée à une coloration de von Kossa qui met en évidence les calcifications. Les lésions histologiques sont pratiquement pathognomoniques : dystrophie des fibres élastiques dans le derme réticulaire et moyen associant un réseau élastique désorganisé, des fibres élastiques épaissies, courtes, un aspect de pelotons. Une biopsie cutanée est utile au diagnostic même en l'absence de lésions cliniquement visibles. Une élastorrexie peut être mise en évidence chez des patients suspects de PXE indemnes de lésions cutanées. Les sites conseillés pour la biopsie sont alors les zones bastes du site, et/ou les cicatrices non hypertrophiques [43]. Des altérations dermiques sont également décrites à l'échelle ultrastructurale : les fibres élastiques, en peau lésée ou non, comprennent des trous et des zones denses aux électrons (Fig. 16, 17) ; elles sont recouvertes d'un manteau microfibrillaire anormalement organisé. À proximité des fibres élastiques pathologiques les fibres de collagène peuvent être également irrégulières et dystrophiques avec, parfois, un aspect de fleur [38]. Toutefois la spécificité de ces altérations est faible, et la biopsie cutanée pour microscopie électronique ne doit pas être réalisée en routine pour le diagnostic, qui pourrait alors être porté par excès.

L'atteinte cutanée n'a pas de gravité mais le préjudice esthétique peut être important, en particulier en cas d'atteinte cervicale sévère ou d'atteinte généralisée. Une correction chirurgicale peut être proposée, mais les divers traitements (excisions de peau excédentaire, liftings, injections de comblement) et la stratégie thérapeutique ne sont pas validés [44, 45]. Les lésions acnéiformes sont sensibles aux antiacnéiques classiques, topiques ou généraux (expérience personnelle).



**Figure 16.** PXE. Aspect ultrastructural chez un enfant de 11 ans. Des calcifications sont déjà présentes sous forme d'un liseré dense aux électrons (flèche noire) dans la fibre élastique dont on voit le contour (flèches blanches) avec des zones plus foncées (têtes de flèches blanches). Fibrilles collagènes géantes (flèches courbes) en coupe longitudinale.



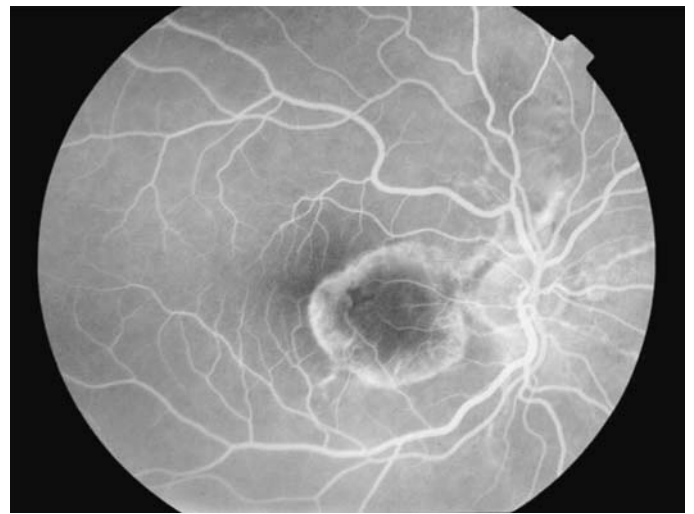
**Figure 17.** PXE. Importantes calcifications avec aspect de zones denses aux électrons (têtes de flèches noires) et de trous (têtes de flèches blanches) au niveau d'une fibre élastique, dont on voit le contour (flèches noires).

### Atteinte ophtalmologique

Il existe également des fibres élastiques dans les yeux, en arrière de la rétine et en avant de la choroïde dans une fine tunique appelée membrane de Bruch. Au cours du PXE ces fibres élastiques se calcifient et la membrane de Bruch se déchire, spontanément ou à la faveur de traumatismes, réalisant les stries angioïdes visibles à l'examen du fond d'œil sous la forme de lignes grisâtres irradiant de la papille (Fig. 18). La ressemblance grossière des stries avec les vaisseaux rétinien explique le qualificatif d'« angioïde ». Une angiographie est le plus souvent utile pour préciser le trajet des stries [46]. Celles-ci ne sont pas en elles-mêmes responsables de symptômes visuels. En revanche, à travers elles peuvent proliférer des néovaisseaux dont la paroi est fragile (Fig. 19). La seule présence des vaisseaux, ou a fortiori leur rupture responsable de saignements intraoculaires, entraîne un syndrome maculaire : métamorphopsies (vision floue ou déformée), amputation du champ visuel (scotome



**Figure 18.** PXE. Stries angioïdes au fond d'œil.



**Figure 19.** PXE. Prolifération vasculaire. Oblitération presque complète de la macula par un néovaisseau conduisant à une cécité centrale.

central). L'atteinte ophtalmologique est inconstante mais de survenue et d'évolution imprévisibles. Les hémorragies rétinien sont responsables de cicatrices disciformes atrophiques maculaires et d'une amputation habituellement définitive de la vision centrale avec cécité légale. Les traitements ophtalmologiques sont peu efficaces, justifiant une prévention. La photothérapie dynamique proposée par analogie avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge donne des résultats inconstants.

### Atteinte cardiovasculaire

Les parois artérielles, riches en fibres élastiques, sont également atteintes au cours du PXE, entraînant une artériosclérose précoce avec rétrécissement des lumières des artères de moyen et petit calibres. Le caractère lentement progressif du processus autorise le développement d'une circulation collatérale efficace, qu'il faut favoriser, et explique l'inconstance des symptômes d'insuffisance artérielle dans les divers territoires : coronarien, cérébral, digestif et membres. Deux types de manifestations cliniques peuvent toutefois être observés :

- des manifestations ischémiques avec artérite de deux ou quatre membres, et/ou angine de poitrine ou angor digestif. L'absence des pouls périphériques est fréquente et précoce. Elle devrait suggérer le diagnostic de PXE chez le sujet jeune, surtout en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire. L'insuffisance coronarienne est rare, mais a été décrite dès l'enfance ou l'adolescence ;
- des manifestations hémorragiques de mécanisme mal connu et de fréquence possiblement surestimée. Certains auteurs ont suggéré que les saignements pourraient survenir par défaut de



vasoconstriction sous-muqueuse [36]. La source des saignements peut être difficile à trouver et poser des problèmes thérapeutiques.

Il faut rappeler qu'il n'existe pas de fragilité pariétale vasculaire au cours du PXE, et que les gestes diagnostiques avec ponction artérielle, ou les gestes thérapeutiques sont tout à fait réalisables.

L'atteinte cardiaque est rare au cours du PXE. Le plus souvent, c'est en fait une atteinte coronaire, donc vasculaire. Cependant, l'association significative à des valvulopathies, en particulier à un prolapsus valvulaire mitral est probable. Une cardiomyopathie restrictive « spécifique » a été décrite ; elle est exceptionnelle [47]. Des anomalies de la relaxation diastolique ont également été mises en évidence. Elles pourraient rendre compte de la dyspnée d'effort occasionnellement décrite par les patients PXE.

### Autres manifestations

Des fibres élastiques sont en fait présentes dans un très grand nombre d'organes et de tissus. Il a été montré que des altérations ultrastructurales des fibres étaient présentes au cours du PXE dans la majorité de ces sites. Toutefois, il semble que seuls les organes riches en fibres élastiques soient responsables de symptômes. Le poumon est une exception remarquable pour laquelle il n'existe pas d'explications. Des calcifications mammaires sont visibles sur les clichés de mammographies [48]. Elles ne posent en règle guère de problèmes de diagnostic différentiel avec les microcalcifications des cancers mammaires, et les femmes ayant un PXE peuvent être aisément rassurées. De même des calcifications rénales et testiculaires semblent fréquentes.

La majorité des grossesses et des accouchements se déroulent normalement au cours du PXE [49]. La fréquence des hémorragies utérines abondantes du post-partum a été largement surestimée par un biais de publication de cas cliniques.

## Diagnostic et prise en charge

### Diagnostic positif

Pour la pratique clinique, le PXE peut être défini par l'association d'une élastorrhexie dermique histologique (avec ou sans lésions cutanées cliniquement visibles) et de stries angioïdes (compliquées ou non) [36, 37]. Pourtant, de nombreuses exceptions ont été décrites depuis que le génotypage *ABCC6* est disponible. La classification publiée en 1994 [50] est rendue obsolète par les progrès de la génétique moléculaire et ne devrait plus être utilisée.

### Prise en charge

La prévention et le traitement des complications du PXE ne sont pas codifiés. Le dépistage des individus qui vont présenter des complications ophtalmologiques ou cardiovasculaires est impossible à ce jour. L'intérêt d'un régime pauvre en calcium rapporté dans une seule étude à la méthodologie discutable [51] n'a jamais été confirmé et ne doit pas être recommandé. Récemment Sherer et al. ont montré l'efficacité modeste d'un chélateur de phosphate sur l'amélioration des lésions cutanées [52]. Ce travail, même s'il n'est ni standardisé ni contrôlé, constitue la première démonstration d'une efficacité possible d'un traitement médical des lésions cutanées de PXE. L'extension des stries angioïdes et la survenue d'hémorragies rétinien- nes peuvent être prévenues dans une certaine mesure par l'éviction des traumatismes facio-orbitaires (sports de balle ou de combat). La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimale : arrêt du tabagisme, maintien de la glycémie, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie dans les normes, contrôle de la pression artérielle. L'utilisation de l'aspirine, d'autres antiagrégants ou d'anticoagulants est déconseillée en raison du risque de saignement viscéral, et donc d'un rapport bénéfice/risque possiblement défavorable. Cette contre-indication n'est en fait que théorique car les saignements sont très inconstants au cours du PXE et semblent plutôt survenir à un âge précoce (avant 35 ans). Une prédisposition génétique est possible. Le dosage de l'INR doit être systématique au cours du PXE pour dépister les porteurs de mutations du

gène *GGCX* chez qui le risque de saignement est plus important. Si un traitement par une molécule facilitant le saignement est prescrit (prévention secondaire ou tertiaire d'une complication ischémique), le patient doit être informé du risque hémorragique. Le traitement des complications cardiovasculaires est symptomatique ; la chirurgie de l'artérite n'est que rarement possible en raison d'une atteinte distale fréquente.

## Biologie moléculaire et génétique clinique

### Gène « *ABCC6* »

La majorité des cas de PXE est associée à des mutations du gène *ABCC6*. Ce gène est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p13.1). *ABCC6* appartient à la superfamille des transporteurs ABC qui codent pour des protéines capables de transporter des molécules très diverses (ions, lipides, mais aussi drogues de chimiothérapie) en consommant de l'adénosine triphosphate (ATP). *ABCC6* comprend 31 exons séparés par 30 introns. Plus de 150 mutations responsables du PXE sont décrites sur toute la longueur de ce gène [53-55]. Tous les types de mutations sont représentés : délétions d'un ou plusieurs exons, voire du gène tout entier, mutations ponctuelles faux sens ou non-sens, décalage du cadre de lecture. Quelques mutations sont récurrentes : délétion des exons 23 à 29, mutation non-sens R1141X, mais il n'existe pas de véritables points chauds de mutations. La majorité des mutations est « privée », c'est-à-dire décrite dans une famille unique ou un tout petit nombre de familles. L'ARN messager de *ABCC6* est principalement présent dans le foie et le rein chez le sujet indemne de PXE [39].

### Protéine *ABCC6*

Ce transporteur comprend 1503 acides aminés, avec 17 domaines transmembranaires regroupés en trois segments et deux sites de fixation de l'ATP. La ou les molécules transportée(s) par *ABCC6* demeure(nt) inconnue(s). La majorité des mutations est responsable d'une absence complète du transporteur ou d'une troncation avec abolition de la fonction. *ABCC6* a été localisé en immunohistochimie au pôle basolatéral des hépatocytes et des cellules des tubes contournés proximaux [40].

### Transmission du PXE

Avant l'identification de *ABCC6* comme le gène du PXE, une classification décrivait plusieurs « types » de PXE de transmission récessive ou dominante [50]. Les travaux menés par les différentes équipes intéressées par la génétique moléculaire concordent pour reconnaître que le PXE est exclusivement autosomique récessif [54, 56]. Toutes les familles « dominantes » étudiées sont en fait pseudodominantes, c'est-à-dire que les enfants étaient conçus par un parent atteint et un parent hétérozygote asymptomatique [54, 56]. Cette situation n'est pas exceptionnelle en raison d'une fréquence élevée des hétérozygotes dans la population générale [37, 57].

### Corrélation génotype/phénotype

Aucune corrélation entre la gravité du PXE et la position ou la nature des mutations de *ABCC6* n'a pu être établie [53, 55]. La détermination des mutations n'a donc pas d'intérêt pour la pratique clinique de routine.

### Épidémiologie et fréquences alléliques

La prévalence du PXE n'est pas connue avec certitude. Elle est en tout cas très supérieure à celle estimée dans les traités de génétique ou de dermatologie jusque dans les années 1990 ! L'association de patients américains PXE International avait estimé la prévalence du PXE à 1/25 000 en Nouvelle-Angleterre. Ce chiffre était associé à une prévalence des hétérozygotes à 1/80 environ. Récemment, une étude épidémiologique hollandaise a montré que la fréquence de la seule mutation R1141X était de 0,76 % dans la population générale [57]. La connaissance de la haute prévalence des hétérozygotes est importante car elle permet de réaliser que le PXE (défini par l'existence de deux mutations de *ABCC6*) est beaucoup plus fréquent qu'on ne le croyait, et que vraisemblablement une proportion significative



des porteurs de deux mutations ne développent pas un phénotype PXE. Par ailleurs, il existe chez certains hétérozygotes des manifestations cliniques [57, 58]. La majorité des hétérozygotes a un phénotype histologique intermédiaire entre la normalité et le PXE [59, 60].

### Conseil génétique

Le PXE est autosomique récessif. Le risque d'un deuxième enfant atteint dans une fratrie est donc de 1/4 indépendamment du sexe. En pratique clinique toutefois la question posée concerne plutôt le risque de transmission à la descendance pour un sujet porteur d'un PXE. Compte tenu du caractère récessif de la maladie, la transmission est fonction de la prévalence de l'hétérozygotie dans la population générale. Globalement, ce risque de transmission peut être évalué entre 1/66 et 1/160 [37].

### Physiopathologie

Différentes observations biologiques ont été faites avant la découverte de la responsabilité du gène *ABCC6* dans la survenue du PXE. La synthèse et la vitesse de dégradation de l'élastine sont augmentées au cours du PXE. Les fibres élastiques PXE sont minéralisées en raison de l'incorporation de diverses molécules affines pour le calcium au cours de leur biosynthèse [61]. Ces molécules sont des antigènes structuraux des fibres élastiques (vitronectine, fibronectine) présents en plus grande quantité, ou des antigènes anormalement présents (sialoprotéine osseuse, ostéonectine). Ces dernières sont habituellement impliquées dans le métabolisme osseux.

Après l'association de la maladie au gène *ABCC6*, une question essentielle demeure : quel est le lien entre l'absence ou le déficit fonctionnel d'un transporteur principalement exprimé dans des organes ayant des capacités de détoxification et la minéralisation des fibres élastiques à distance ? L'« hypothèse métabolique » suggère que le PXE est médié par le sérum. De récents arguments expérimentaux soutiennent cette hypothèse. Ainsi, l'assemblage des fibres élastiques synthétisées par des fibroblastes cultivés en présence de sérum de patients PXE est anormal [41].

Même si la majorité des cas de PXE est associée au gène *ABCC6*, le PXE est un syndrome avec des causes multiples. Une proportion notable de patients grecs ayant une thalassémie bêta développe un PXE en tout point semblable au PXE classique [62, 63]. Les seules différences concernent la survenue plus tardive dans la vie... et l'absence de mutations de *ABCC6* chez ces sujets [64]. Par ailleurs, certains sujets présentent un PXE cutané très sévère associé à des stries angioïdes et à une athéromatose non compliquées, ainsi qu'à des anomalies de la coagulation (déficit en facteurs vitamine K dépendants). Ces patients PXE n'ont pas non plus de mutations dans *ABCC6* [65].

## Cutis laxa

### Nosologie et biologie moléculaire

Les cutis laxa (CL) constituent un groupe d'affections héréditaires rares ayant en commun la présence d'une peau lâche, ayant perdu son élasticité et spontanément redondante, ainsi qu'un aspect de vieillissement prématuré. Les CL sont hétérogènes par la gravité de leurs atteintes viscérales et leur mode de transmission. Trois groupes ont été individualisés sur la base de la transmission génétique : un groupe de CL autosomiques dominantes, un groupe de CL récessives liées au chromosome X et un groupe de CL autosomiques récessives. Dans tous les cas, les protéines mutantes désorganisent l'architecture des fibres élastiques. Les CL autosomiques dominantes sont de pronostic relativement bénin et certains cas ont été associés à des mutations du gène de l'élastine [66].

Les CL liées à l'X sont associées à des mutations du gène *ATPA7* et à des anomalies du transport du cuivre [67]. Les CL autosomiques récessives sont très hétérogènes avec deux types caractérisés dits 1 et 2, des formes variantes et syndromiques, c'est-à-dire en association avec d'autres anomalies morphologiques ou de développement : syndrome de Costello (frappant par la prédominance de la CL sur les paumes et plantes), syndrome de Cantu, syndrome de De Barsy ou autres [68, 69]. Le type 1 est



**Figure 20.** Cutis laxa chez une enfant de 8 ans.

associé à des mutations dans le gène codant la fibuline 5 [70, 71]. Le type 2 est associé à des mutations du gène de la lysyloxidase [72]. Certaines CL autosomiques récessives ont été associées à des anomalies de la laminine bêta-1 [73], de la glycosylation des protéines matricielles [74] ou de la fibuline 4 [75]. Enfin, signalons que la survenue d'une CL acquise, postinflammatoire, paraît être sous-tendue dans certains cas par l'existence de mutations dans les gènes de l'élastine et de la fibuline 5 [76].

### Présentation clinique

#### Atteinte cutanée commune : peau redondante et aspect de vieillissement prématuré

Les CL ont en commun, et par définition, une peau lâche relativement superposable d'un type à l'autre. Cet aspect clinique est suffisamment caractéristique pour faire évoquer le diagnostic. La peau est diffusément flasque et redondante, en particulier au niveau du visage qui prend dès la première enfance un aspect prématurément « âgé » et triste du fait de l'affaissement des téguments (Fig. 20). Toutefois, dans tous les cas c'est la sévérité des atteintes viscérales qui conditionne le pronostic des CL [77].

#### Cutis laxa autosomiques dominantes (#MIM 123700)

Leur fréquence est inconnue. Les manifestations cutanées sont assez tardives. L'atteinte viscérale est absente ou bénigne avec des lésions pulmonaires (emphysème, bronchectasies, sténose de l'artère pulmonaire), des hernies digestives, des prolapsus génitaux. L'espérance de vie de ces patients est considérée comme grossièrement identique à celle de la population générale, même si des cas d'anévrismes ou de ruptures aortiques et d'emphysème pulmonaire sévère ont été rapportés. Le diagnostic différentiel avec les CL acquises peut être difficile.

#### Cutis laxa liées à l'X (#MIM 304150)

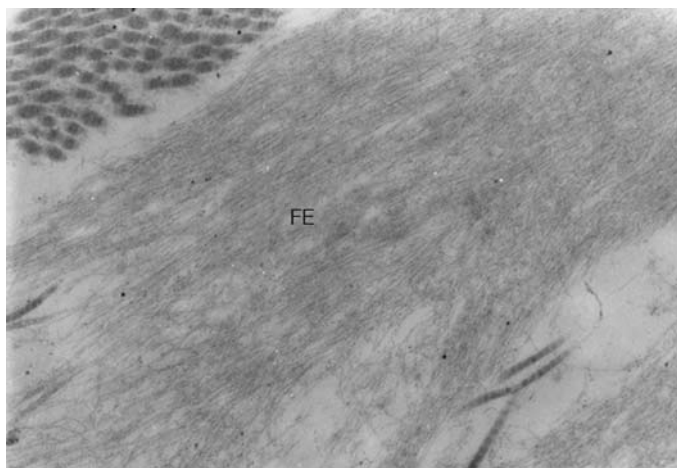
Cette variété de CL est identique à l'ancien syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX et à une variante de bon pronostic de la maladie de Menkes. Cet exemple illustre les difficultés nosologiques des affections héréditaires du tissu conjonctif. Outre la CL, il existe une dysmorphie faciale et thoracique, des exostoses, des carotides sinueuses, des sténoses artérielles intracrâniennes, des sténoses et des diverticules du tractus urinaire, une hyperlaxité articulaire. Le quotient intellectuel est bas.

#### Cutis laxa autosomique récessive de type 1 (#MIM 219100)

Il s'agit vraisemblablement de la forme la plus grave de CL. L'atteinte cutanée est très précoce dans la vie, habituellement associée à un retard de croissance intra-utérin puis à une petite taille, et éventuellement à une dysmorphie faciale, des déformations thoraciques et rachidiennes, ainsi qu'un retard mental. La gravité est liée aux atteintes pulmonaires (emphysème précoce, pneumothorax), digestives et urologiques (hernies, diverticules) ou vasculaires (artères sinueuses et ectasiques).

#### Cutis laxa autosomique récessive de type 2 (#MIM 219200)

Elle associe aux lésions cutanées, particulières par le respect du visage mais l'atteinte des paumes et plantes, un retard de



**Figure 21.** Cutis laxa. Aspect ultrastructural. La fibre élastique (FE) ne comporte que très peu d'élastine et est réduite à sa charpente microfibrillaire (collection du Pr. Paulette Bioulac-Sage).

croissance et intellectuel ainsi qu'une dysmorphie faciale (bosses frontales), des caries nombreuses, une hyperlaxité ligamentaire, une dislocation des hanches. La similitude avec le « syndrome de la peau fripée » est discutée [78].

#### Autres CL syndromiques autosomiques récessives

Le syndrome de De Barsy [79] associe une CL à une progeria atypique avec nanisme, retard mental, hypotonie, hyperlaxité et opacités cornéennes. Il n'y a pas de lésions gastro-intestinales ou urologiques. L'étiologie moléculaire est encore inconnue.

#### Diagnostic et prise en charge

Si le diagnostic est aisé à suspecter, la confirmation de la CL, surtout de son type et donc de son pronostic, est difficile et doit être confiée à une équipe multidisciplinaire connaissant bien ce type de pathologie. La biopsie cutanée n'est pas indispensable au diagnostic. Si elle est pratiquée, elle montre une élastolyse dermique avec absence de fibres élastiques matures. La microscopie électronique confirme au niveau des fibres élastiques la raréfaction de l'élastine et seule la charpente microfibrillaire est visible (Fig. 21). Le diagnostic moléculaire est du domaine de la recherche. Il n'est pas toujours réalisable, mais peut, dans certaines familles informatives, permettre un diagnostic anténatal. La recherche des complications viscérales est systématique et régulière.

#### Principes du traitement

Des corrections chirurgicales itératives sont volontiers nécessaires pour limiter l'aspect de vieillissement prématuré, en particulier au niveau du visage. Des injections de toxine botulique ont été pratiquées dans quelques cas, avec des résultats positifs transitoires.

Les atteintes viscérales relèvent d'une prise en charge hautement spécialisée et multidisciplinaire. Celle-ci est le plus souvent symptomatique.

### Syndrome de Buschke-Ollendorff (SBO)

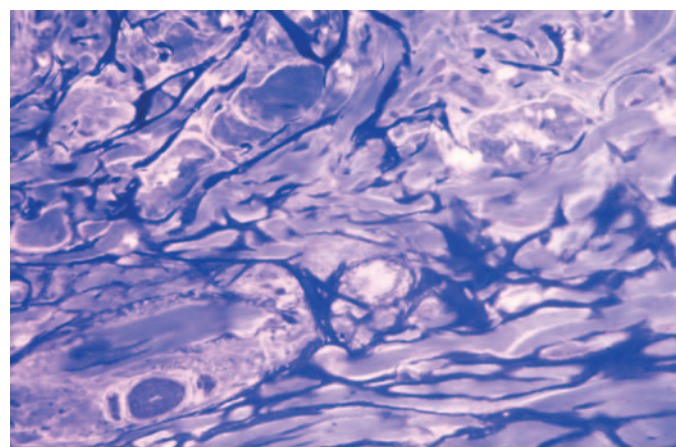
Individualisée par ces auteurs en 1928, cette affection de transmission dominante autosomique associe des lésions cutanées à une ostéopœcille. Ce syndrome est considéré comme assez rare, environ 400 cas dans la littérature, mais il est très probable que d'autres cas ne sont pas publiés ou passent inaperçus, car il y a peu de retentissement clinique.

#### Lésions cutanées

Décrites sous le nom de dermatofibrose lenticulaire disséminée par les auteurs éponymes, elles se présentent sous forme de petites papules de la couleur de la peau ou à peine jaunâtres, de forme ovale, orientées selon les lignes de tension cutanée (Fig. 22). Les lésions sont souvent regroupées en placards,



**Figure 22.** Syndrome de Buschke-Ollendorff. Dermatofibrose lenticulaire.



**Figure 23.** Syndrome de Buschke-Ollendorff. Dans le derme réticulaire, nombreuses fibres élastiques d'aspect rubanné, ramifiées en « bois de cerf ».

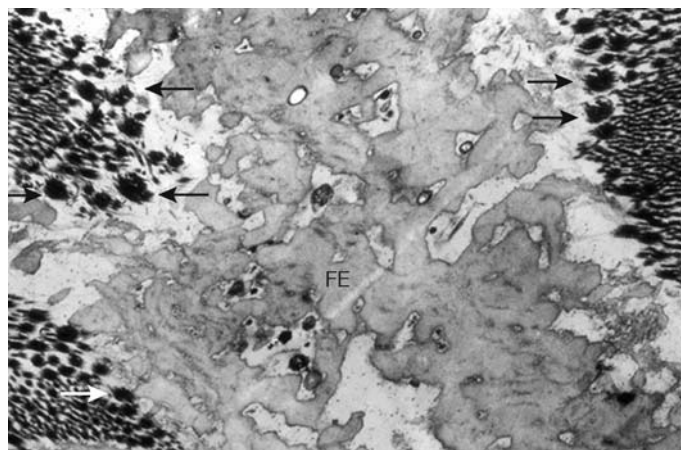
prédominant au niveau de la face postérieure des cuisses, des fesses, de l'abdomen. Parfois très discrètes et réduites à quelques éléments, décelables seulement par un examen attentif, ces lésions peuvent être ailleurs très profuses, mais en principe n'affectent jamais le visage. Quand elles sont jaunâtres, pseudoxanthomateuses, ces papules pourraient évoquer celles d'un PXE, mais ici les plis ne sont pas la zone de prédilection et il n'y a pas de relâchement cutané.

La biopsie (Fig. 23) montre dans le derme réticulaire une augmentation focale importante et un épaississement des fibres élastiques. Mais leur aspect rubanné, anastomosé en « bois de cerf », sans cassures, est tout à fait différent de celui observé dans le PXE. La microscopie électronique (Fig. 24) confirme l'augmentation considérable des fibres élastiques, de structure anormale, avec une élastine très abondante contrastant avec la rareté des microfibrilles [80]. Cette élastine exubérante qui n'est plus maintenue par son armature microfibrillaire s'étale en tout sens, conférant aux fibres leur aspect bourgeonnant et anastomotique très spécifique. Il y a aussi des anomalies associées du collagène avec de nombreuses fibrilles géantes en fleur. Les cultures de fibroblastes confirment l'augmentation importante de la production d'élastine, avec une élévation concomitante de TGFβ1, puissant stimulateur de cette production [81].

#### Ostéopœcille

Elle est asymptomatique et n'est mise en évidence que sur des clichés radiologiques systématiques et elle est encore mieux visualisée par la tomodensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire [82]. Ce sont de petits foyers d'ostéocondensation de moins de 1 cm de diamètre qui prédominent aux épiphyses des os longs et au niveau du bassin et sont orientés selon les lignes





**Figure 24.** Syndrome de Buschke-Ollendorff. Fibre élastique (FE) dont l'élastine très abondante n'est plus maintenue par la charpente microfibrillaire, d'où l'aspect bourgeonnant et anastomotique des contours de la fibre. Au pourtour, nombreuses fibrilles collagènes géantes en « fleur » (flèches).

de pression et de traction, en particulier au croisement de ces lignes. La profusion est variable. Le substratum histologique est un épaissement des travées osseuses plus marqué en périphérie qu'au centre de ces îlots.

Ces lésions sont à différencier d'avec des métastases ostéoblastiques quand on fait le bilan d'extension d'un cancer chez un patient atteint d'un syndrome de SBO.

Chez certains patients et notamment dans la famille de sujets ayant un SBO manifeste on peut trouver des formes incomplètes, cutanées pures (élastome juvénile de Weidman, élastorhénie papuleuse, nævus élastique familial) ou osseuses isolées avec une ostéopœcilie isolée ou plus rarement une mélorhéostose.

### Sur le plan génétique

Il a été montré que ces diverses manifestations étaient alléliques, et des mutations hétérozygotes, conduisant à une perte de fonction de *LEMD3* (appelé aussi *MAN1*), le gène qui code pour une protéine de la membrane interne du noyau, ont été récemment mises en évidence dans le SBO [83]. On les retrouve aussi dans l'ostéopœcilie isolée et dans la mélorhéostose, mais seulement si celle-ci est associée au SBO et pas dans les cas sporadiques. Un phénomène d'haplo-insuffisance, où il y a 50 % de la perte de fonction, fait apparaître le phénotype pathologique. La fonction de la protéine codée par *LEMD3* n'est pas encore exactement connue, mais elle semble inhiber les signaux de transduction intracellulaire médiés par BMP et SMAD, cette dernière voie dépendant de l'activation des récepteurs au TGFβ3 et à l'activine [83, 84].

La prise en charge de ces lésions asymptomatiques est limitée à une explication du phénotype aux patients. Aucun traitement n'est nécessaire.

## ■ Maladies héréditaires prédominant sur les microfibrilles

### Syndrome de Marfan

Bien que l'atteinte cutanée y soit habituellement discrète et ne fasse pas partie des critères majeurs, il est traditionnel de traiter ici le syndrome de Marfan (SdM) en tant que maladie héréditaire du tissu conjonctif. De plus, les dermatologues sont assez souvent consultés par d'autres spécialistes pour rechercher des arguments en faveur de ce diagnostic surtout quand le morphotype n'est pas évident.

Décrit il y a plus de 100 ans par le pédiatre français Marfan, ce syndrome est actuellement mieux reconnu et son incidence est de 2 à 3/10 000 dans les estimations les plus récentes. La transmission est dominante autosomique, mais 25 % des cas

sont sporadiques liés à des mutations de novo. L'allongement osseux, l'ectopie du cristallin et surtout l'anévrisme de la racine aortique avec son risque de dissection qui conditionne le pronostic vital constituent la triade caractéristique. Celui-ci s'est beaucoup amélioré avec la chirurgie précoce de la dilatation aortique et actuellement l'espérance de vie, autrefois de moins de 40 ans, rejoint presque celle de la population générale. Le SdM a bénéficié des progrès de la génétique et de la biochimie. Il est majoritairement lié à des mutations du gène de la fibrilline 1. La dysrégulation de TGFβ apporte un éclairage pathogénique nouveau au SdM et peut-être un espoir thérapeutique pour l'avenir avec les anti-TGFβ.

Les critères majeurs et mineurs sont rappelés dans le [Tableau 2](#) [85].

Seule la triade caractéristique et l'atteinte cutanée sont détaillées ci-dessous, les autres manifestations figurant dans le tableau.

### Croissance excessive des os longs

Elle confère à ces patients un morphotype très particulier évocateur au premier coup d'œil [85]. Souvent de haute stature, avec l'allure d'Abraham Lincoln, qui on le suppose avait un SdM, ils ont cependant un aspect fragile avec leurs membres grêles et démesurément longs (dolichosténomélie) ([Fig. 25](#)), leurs mains expressives et décharnées aux doigts arachnéens (arachnodactylie) ([Fig. 26](#)), leurs pieds tout en longueur, leur thorax étroit, déformé en carène ou en pectus excavatum, leur scoliose souvent sévère ([Fig. 25](#)), leur hypoplasie et leur hypotonie musculaire.

L'atteinte du squelette est un élément essentiel pour le diagnostic et il faut confirmer la suspicion de SdM par la recherche des critères précis listés dans le tableau. Les mensurations montrent que l'envergure est légèrement supérieure à la taille (rapport de plus de 1,05), que le rapport segment supérieur/segment inférieur du corps est diminué. L'arachnodactylie est objectivée par le signe du pouce (signe de Steinberg) dont toute la phalange distale dépasse le bord cubital de la main quand le poing est fermé ([Fig. 27](#)) et par le signe du poignet (signe de Walker-Murdoch) où les phalanges distales du pouce et du 5<sup>e</sup> doigt se croisent complètement quand les doigts enserrant le poignet controlatéral. La protrusion acétabulaire, asymptomatique chez le sujet jeune est recherchée par radiographie. Bien qu'une hypermobilité articulaire modérée soit habituelle, il existe fréquemment une réduction de l'extension des coudes et parfois même une contracture des doigts (camptodactylie).

### Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire est caractérisée par l'ectopie du cristallin.

Cette ectopie, liée à une altération des fibres zonulaires se fait habituellement vers le haut, plus rarement vers le bas. Elle se rencontre dans 60 % des SdM et peut se compliquer d'une subluxation antérieure ou postérieure aux conséquences graves pour la vision.

D'autres anomalies oculaires sont fréquentes et certaines peuvent elles aussi compromettre la vision (myopie sévère, décollement rétinien).

### Anévrisme aortique

Avec son risque de dissection et de rupture, il fait toute la gravité du SdM. L'anévrisme intéresse la partie ascendante de l'aorte, depuis la racine aortique au niveau des sinus de Valsalva, où la dilatation est plus marquée. Il débute le plus souvent à l'adolescence, parfois dans l'enfance et dans les formes les plus graves, on peut même déjà constater une dilatation au niveau des sinus de Valsalva in utero, alors qu'à l'opposé, certains sujets atteints d'un SdM authentique n'auront jamais une dilatation suffisante pour justifier une intervention chirurgicale. Dans tous les cas, une surveillance échographique est indispensable et chez l'adulte, on considère, après la conférence de consensus de la Société canadienne de cardiologie de 2001 [86] que pour éviter la dissection et la rupture, la chirurgie s'impose si le plus grand diamètre aortique est



**Tableau 2.**

Critères du diagnostic du syndrome de Marfan [85] (selon les critères de Gant révisés en 1996).

Organe atteint	Éléments constituant les critères majeurs	Critères mineurs
<b>Squelette</b> (1 critère majeur = au moins 4 des éléments constituant les critères majeurs) <u>Atteinte du squelette</u> Au moins 2 éléments contribuant aux critères majeurs ou 1 élément de la liste critères majeurs + 2 critères mineurs	Pectus carinatum Pectus excavatum nécessitant la chirurgie ↘ segment supérieur corps/segment inférieur Envergure/taille > 1,05 Signes du poignet et du pouce + Scoliose > 20° ou spondylolisthesis ↘ extension des coudes < 170° Déplacement malléolaire → pieds plats Protrusion acétabulaire	Pectus excavatum modéré Hypermobilité articulaire Palais ogival avec chevauchement dentaire Aspect facial : dolichocéphalie, hypoplasie malaire, énoptalmie, rétrognathie, fentes palpébrales obliques vers le bas
<b>Yeux</b> <u>Atteinte oculaire</u> Critère majeur ou au moins 2 critères mineurs	Ectopie du cristallin	Cornée anormalement plate ↗ longueur axiale du globe Iris hypoplasique ou hypoplasie muscles ciliaires ↘ myosis
<b>Système cardiovasculaire</b> <u>Atteinte cardiovasculaire</u> 1 seul critère mineur suffit	Dilatation de l'aorte ascendante, avec ou sans régurgitation, atteignant les sinus de Valsalva Dissection de l'aorte ascendante	Prolapsus de la valve mitrale, avec ou sans régurgitation Dilatation de l'artère en l'absence de sténose valvulaire ou périphérique ou de toute autre cause à moins de 40 ans Calcification de l'anneau mitral avant 40 ans Dilatation ou dissection aorte thoracique descendante ou abdominale avant 50 ans Pneumothorax spontané Bulles apicales
<b>Poumons</b> <u>Atteinte pulmonaire</u> 1 seul critère mineur suffit		
<b>Peau</b> <u>Atteinte cutanée</u> 1 seul critère mineur suffit		Vergetures sans prise de poids importante, grossesse ou stress répétés Hernies récidivantes
<b>Dure-mère</b> <b>Contexte familial</b> <b>Génétique</b>	Ectasie durale lombosacrée Un parent, un enfant ou un frère ou sœur présentant ces critères diagnostiques Mutation du gène FBN1 responsable du syndrome de Marfan Haplotype FBN1 transmis par un membre de la famille atteint du syndrome de Marfan	

Pour dire qu'il y a atteinte d'un organe, le nombre de critères majeurs ou mineurs exigés est variable en fonction de l'organe.

Pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan, il faut :

- si l'histoire familiale et la génétique ne sont pas contributives, un critère majeur dans 2 ou plus organes différents et l'atteinte d'un 3<sup>e</sup> organe ;- si la mutation responsable du syndrome de Marfan est identifiée dans la famille, un critère majeur au niveau d'un organe et l'atteinte d'un 2<sup>e</sup> organe.

supérieur à 55 mm ou 50 mm pour les patients ayant des antécédents familiaux de dissection aortique. La rapidité de progression de la dilatation est aussi un élément décisif. Une large étude [87] a montré sur 113 hommes et 108 femmes atteints de SdM que l'augmentation était rapide chez 15 % des hommes (1,5 mm par an) et 11 % des femmes (1,8 mm par an). Le risque de dissection est beaucoup plus élevé chez ces sujets que si la dilatation est lente (25 % versus 4 %). Les auteurs pensent qu'il faut tenir compte aussi des différences du calibre aortique liées au sexe et prendre la décision chirurgicale chez la femme pour une dilatation plus faible de 5 mm que chez l'homme, d'autant que le risque de dissection est plus élevé chez elle (dissection chez 4 hommes et 9 femmes dans leur série). Un âge plus élevé, une hypertension artérielle, une régurgitation aortique importante sont des éléments favorisant une dilatation aortique rapide au niveau des sinus de Valsalva [88].

Chez l'enfant avant 12 ans, les critères conduisant à la décision opératoire sont moins bien définis et il faut rapporter la dilatation observée à l'âge, à la taille et au poids du sujet [85]. La rupture et la dissection sont rares à cet âge, mais peuvent s'observer en fin d'adolescence, après 18 ans (sur une méta-analyse de 286 patients de moins de 20 ans, une dissection a été rapportée chez 5 patients [1,7 %] et une rupture chez 3 [1 %] ; tous avaient 19 ans à ce moment-là, sauf un qui avait 14 ans).

Le risque essentiel à tout âge est en effet la dissection aortique, avec douleurs thoraciques intenses. La dissection peut rester limitée à l'aorte ascendante, mais parfois elle se propage vers les carotides ou l'aorte descendante. La rupture se fait le plus souvent dans le sac péricardique et la mort survient par tamponnade, mais parfois elle est plus progressive et pas immédiatement mortelle avec formation d'un double ou d'un triple chenal aortique.

La dilatation de la racine aortique peut aussi entraîner une incompétence valvulaire en général tardive.

Enfin, il n'est pas exceptionnel que l'anévrisme aortique au cours du SdM siège bien au-delà de la racine aortique sur l'aorte descendante [89] et un scanner thoracique et abdominal est nécessaire pour rechercher ces localisations.

Sur le plan cardiaque, le prolapsus des valves mitrales et/ou tricuspides est très fréquent, avec un degré variable de régurgitation. Chez le jeune enfant, l'insuffisance mitrale peut aboutir à une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension pulmonaire qui sont la cause la moins rare de décès lié au SdM à cet âge. Enfin, une cardiomyopathie, non liée à l'incompétence aortique, mais à la texture des parois cardiaques elles-mêmes, peut se rencontrer même chez des sujets jeunes et se manifeste par une dysfonction diastolique et systolique du ventricule gauche [90, 91].



**Figure 25.** Syndrome de Marfan. Allongement osseux : haute taille, membres longs et grêles. Très importante scoliose.



**Figure 26.** Syndrome de Marfan. Arachnodactylie chez une enfant de 5 ans.

### Atteinte cutanée

Elle est fort discrète et l'hyperélasticité cutanée décrite classiquement n'est même plus mentionnée dans les critères de la maladie car elle est souvent absente ou modérée. La peau est parfois un peu fine et il peut y avoir quelques cicatrices atrophiques.

Plus particulières et inconstantes, mais retenues dans les critères mineurs, sont les larges vergetures thoraciques insolites chez des sujets jeunes, très minces, en dehors de la grossesse ou de stress répétés et parfois même chez des enfants (Fig. 28).

Des élastomes perforants de Lutz-Miescher ont été signalés, mais ils ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer aussi au cours d'autres maladies héréditaires du tissu conjonctif.

Les hernies, fréquentes, sont répertoriées dans l'atteinte cutanée, mais elles sont dues plutôt à la faiblesse de la paroi abdominale qu'à l'atteinte cutanée.



**Figure 27.** Syndrome de Marfan. Arachnodactylie objectivée par le signe de Steinberg. La phalange distale du pouce déborde du poing fermé.



**Figure 28.** Syndrome de Marfan. Grandes vergetures thoraciques.

### Physiopathologie et génétique

On avait constaté depuis longtemps à l'examen anatomopathologique de l'aorte des altérations des fibres élastiques et des zones de médianécrose. Dans la peau aussi les fibres élastiques étaient décrites comme grêles et parfois fragmentées. Cependant l'imputabilité directe des fibres élastiques n'était pas certaine puisque des tissus n'en contenant pas comme le ligament suspenseur du cristallin et l'os étaient atteints au cours du SdM. En 1956, McKusick prédisait : « quand on saura ce que le ligament suspenseur du cristallin et l'aorte ont en commun, on comprendra le défaut génétique du SdM ». Ce point commun, on le sait maintenant, est la fibrilline 1 comme de nombreux travaux l'ont démontré dans les années 1990. L'anomalie génique responsable du SdM a été localisée en 15q21.1 (OMIM : SdM : 154700, mutation du gène de la fibrilline 1 : OMIM 134797) [92, 93].

Les tests génétiques ont cependant une valeur très limitée pour le diagnostic. Environ 500 mutations sont décrites et 90 % sont propres à un patient ou à sa famille avec une expression phénotypique très variable pour les sujets atteints. Le gène *FBNI* est très long (65 exons) et une analyse séquentielle de routine aurait un coût prohibitif [85].

La ségrégation de l'haplotype est plus facile et peut indiquer ceux qui, dans une famille atteinte, ont hérité de la maladie. Mais 25 % des patients atteints ont une mutation de novo, ce qui limite l'intérêt de cet examen.

La transmission est dominante autosomique. Il s'agirait d'un effet dominant négatif, dû à l'activité délétère de la protéine mutante sur la protéine codée par la copie normale du gène *FBNI*. Mais certains faits suggèrent que la demi-production de la protéine normale (haplo-insuffisance) plus que la production de la protéine mutante serait l'élément critique pour déterminer le seuil de la perte de fonction de la fibrilline 1 nécessaire à l'expression du SdM.

Il a été démontré récemment que les mutations de la fibrilline 1 sont associées à des effets délétères qui vont bien au-delà d'une simple faiblesse structurelle des tissus et notamment des fibres élastiques comme on le croyait auparavant. La fibrilline 1 mutée est en effet capable de déclencher une augmentation de l'expression et de la production des MMP, facilitant la fragmentation des tissus. Cette augmentation des protéases libère de plus des facteurs de croissance matriciels tels que TGFβ [94]. Le complexe TGFβ latent est associé à un peptide et à des protéines de liaisons et est séquestré dans la matrice extracellulaire. Or, la fibrilline 1 a un important degré d'homologie avec les protéines de liaison du TGFβ. Ces similitudes suggèrent que les microfibrilles pourraient participer à la régulation de l'activation de cette cytokine. Une dysrégulation dans le sens de l'augmentation de l'activité de TGFβ pourrait expliquer certains symptômes comme la croissance osseuse excessive, la dysmorphie craniofaciale, les altérations myxomateuses de la valve mitrale. Certains patients ayant les critères phénotypiques du SdM, avec atteinte osseuse et cardiaque prédominante ne sont pas porteurs de mutations sur le gène de la fibrilline 1, mais ont des mutations diverses au niveau du gène *TGFBR2* du récepteur de TGFβ [95].

## Prise en charge des patients

Elle est pluridisciplinaire.

Pour les manifestations osseuses, le pédiatre, le généraliste, l'orthopédiste sont concernés. Il faut surveiller la croissance et essayer de freiner l'allongement excessif des membres. Un traitement par les hormones sexuelles, commencé entre 11 et 13 ans et stoppé lors de la disparition des cartilages de conjugaison peut être indiqué [96]. Le traitement de la scoliose, si elle est sévère et rapidement progressive, nécessite une stabilisation chirurgicale. Les déformations thoraciques sont opérées pour des raisons esthétiques plus que fonctionnelles, car elles n'entraînent habituellement pas de troubles cardiorespiratoires.

Sur le plan oculaire, une surveillance annuelle est nécessaire. L'ectopie du cristallin n'est pas systématiquement opérée. Les diverses manifestations ophtalmologiques relèvent d'un traitement spécialisé.

Mais le plus important est la surveillance échocardiographique annuelle pour rechercher et éventuellement traiter chirurgicalement un anévrisme aortique. Les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne peuvent éviter la dilatation aortique mais sont susceptibles de la ralentir et leur prescription dès le jeune âge est conseillée. L'intervention chirurgicale selon la technique de Bentall et ses variantes consiste à remplacer complètement par une greffe composite l'anévrisme de la racine de l'aorte, les sinus de Valsalva, les valvules aortiques avec réimplantation des artères coronaires. La mortalité à 30 jours de telles interventions est devenue faible : sur une série multicentrique de 655 patients [97] elle est de 1,5 % chez les 455 patients qui subissent une intervention programmée, 2,6 % chez les 117 patients qui sont opérés en semi-urgence 7 jours après consultation chirurgicale et 11,7 % chez les 103 qui doivent subir l'intervention en urgence dans les 24 heures, d'où l'intérêt de la surveillance échocardiographique pour ne pas se trouver dans ces situations d'urgence. Des interventions plus limitées épargnant les valves aortiques semblent encourageantes, en particulier chez l'enfant [98]. La réimplantation donne des résultats plus durables que les procédures de remodelage.

Les sports violents, les traumatismes sont à éviter en raison du risque déclenchant de dissection aiguë de l'aorte. La mort subite d'athlètes chez qui un SdM était méconnu a été rapportée.

La grossesse entraîne classiquement un risque de progression de l'anévrisme aortique et de dissection. Mais en fait, il semble que ce risque est très dépendant du diamètre de l'aorte avant la grossesse et qu'il n'existerait pas s'il est inférieur à 40 mm. Les

anticoagulants prescrits chez les patientes déjà opérées et ayant une prothèse valvulaire posent problème et la solution ne fait pas l'unanimité parmi les cardiologues, l'héparine de bas poids moléculaire proposée par certains en raison d'un moindre risque fœtal n'étant peut-être pas suffisamment préventive des thromboses valvulaires. Chez la femme en âge de procréer les interventions de remplacement aortique épargnant les valves seraient donc plus appropriées. La rupture prématurée des membranes, l'incompétence cervicale s'accompagnent d'une mortalité fœtale et néonatale de 7,1 % [99]. Dans tous les cas, une surveillance conjointe et très stricte de l'obstétricien et du cardiologue est donc indispensable.

L'ectasie durale est souvent asymptomatique et seul le scanner lombaire, qu'il faut systématiquement pratiquer, permet de la déceler. Mais si elle s'accompagne de douleurs lombaires ou radiculaires significatives liées à la compression des racines nerveuses dans le canal lombosacré, une réparation neurochirurgicale peut améliorer ces manifestations.

Le conseil génétique doit informer les futurs parents, si l'un d'eux est atteint de SdM, du risque de transmission de 50 %, de la nature et des risques de la maladie et de la nécessité éventuelle de la chirurgie aortique. Le diagnostic prénatal est possible sur les villosités chorales.

L'implication de TGFβ apporte pour l'avenir l'espoir de pouvoir moduler l'activité de cette cytokine qui intervient probablement sur la plupart des manifestations cliniques du SdM. Des essais ont déjà été effectués avec succès sur les anévrismes aortiques dans des modèles animaux [100] avec un anti-TGFβ tel que le losartan et seront peut-être assez prochainement transposables à l'homme.

## Diagnostic différentiel

En pratique, ce sont surtout les morphotypes marfanoïdes qui peuvent poser problème, en particulier le MASS (OMIM 604308), acronyme de *Mitral* (prolapsus de la valve mitrale), *Aortic* (dilatation modérée et non progressive de la racine aortique), *Skin* (vergetures), *Skeletal manifestations* (allongement osseux). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour s'assurer de la stabilité de ces manifestations. Le diagnostic différentiel avec un authentique SdM est d'autant plus difficile qu'ils peuvent présenter des mutations de *FBN1* [85]. Certains les considèrent comme un véritable diagnostic différentiel, d'autres comme des formes atténuées du syndrome de Marfan.

L'homocystinurie, liée à un déficit de la cystathionine synthétase est caractérisée aussi par une haute taille et une allure marfanoïde, un prolapsus de la valve mitrale, sans atteinte aortique, mais avec des accidents thromboemboliques et un retard mental. La transmission est autosomique récessive.

Citons aussi le syndrome de Beals (arachnodactylie avec contracture congénitale), dû à une mutation de la fibrilline 2 sur le chromosome 5q, dont aurait été atteinte en réalité la jeune Gabrielle, qui avait fait l'objet de la description princes de Marfan [101].

Un certain nombre d'affections cardiovasculaires, oculaires, ostéoarticulaires, dont certaines correspondent à des mutations de *FBN1* posent des problèmes de diagnostic différentiel qui ne peuvent être détaillés ici [85].



## ■ Références

- [1] Pulkkinen L, Ringpfeil F, Uitto J. Progress in heritable skin diseases: molecular bases and clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:91-104.
- [2] Byers PH. The biology of normal connective tissue. In: Beighton P, editor. *McKusick's heritable disorders of connective tissue*. St Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 33-50.



- [3] Uitto J, Pulkkinen L, Chu ML. Collagen. In: *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2003. p. 165-79.
- [4] Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, Bell SM, Chervoneva I, Birk DE. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004;**279**:53331-7.
- [5] Chanut-Delalande H, Bonod-Bidaud C, Cogne S, Malbouyres S, Ramirez F, Fichard A, et al. Development of a functional skin matrix requires deposition of collagen V heterotrimers. *Mol Cell Biol* 2004;**24**:6049-57.
- [6] Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders. Part I and II. *N Engl J Med* 1979;**301**: 13-25 (77-85).
- [7] Pasquali-Ronchetti I, Baccarani-Contri M. Elastic fiber during development and aging. *Microsc Res Techn* 1997;**38**:428-35.
- [8] Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci* 2002;**115**:2817-28.
- [9] Gheduzzi D, Guerra D, Bochicchio B, Pepe A, Tamburro AM, Quagliano D, et al. Heparan sulphate interacts with tropoelastin, with some tropoelastin peptides and is present in human dermis elastic fibers. *Matrix Biol* 2005;**24**:15-25.
- [10] Rock MJ, Cain SA, Freeman LJ, Morgan A, Melody K, Marson A, et al. Molecular basis of elastic fiber formation. Critical interactions and a tropoelastin-fibrillin-1 cross-link. *J Biol Chem* 2004;**279**: 23748-58.
- [11] Kissin EY, Lemaire R, Korn JH, Lafyatis R. Transforming growth factor beta induces fibroblast fibrillin-1 matrix formation. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:3000-9.
- [12] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;**77**:31-7.
- [13] Uitto J. The Ehlers-Danlos syndrome-phenotypic spectrum and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2005;**15**:311-2.
- [14] Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In: Beighton P, editor. *McKusick's heritable disorders of connective tissue*. St Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 189-251.
- [15] Lawrence EJ. The clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Neonatal Care* 2005;**5**:301-14.
- [16] Pope FM, Nicholls AC, Narcisi P, Temple A, Chia Y, Fryer P, et al. Type III collagen mutations in Ehlers-Danlos syndrome type IV and other related disorders. *Clin Exp Dermatol* 1988;**13**:285-302.
- [17] Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. Gene reviews, www.genetests.org last update 2004.
- [18] Wenstrup R, Yeowell HN. Ehlers-Danlos syndrome, kyphoscoliotic form. Gene reviews, www.genetests.org last update 2005.
- [19] Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M, Busquet M. Les atteintes artérielles au cours des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Rev Med Interne* 1994;**15**:193-209.
- [20] Germain DP, Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 2004;**47**:1-9.
- [21] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type vascular type. *N Engl J Med* 2000;**342**:673-80.
- [22] Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. Gene reviews, www.genetests.org last revision 2005. 15p.
- [23] Cikrit DF, Glover JR, Dalsing MC, Silver D. The Ehlers-Danlos spectre revisited. *Vasc Endovascular Surg* 2002;**36**:213-7.
- [24] Chuman H, Trobe JD, Petty EM, Schwarze U, Pepin M, Byers JP. Spontaneous direct carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type IV: two cases reports and a review of the literature. *J Neuroophthalmol* 2002;**22**:75-81.
- [25] Temple AS, Hinton P, Narcisi P, Pope FM. Detection of type III collagen in skin fibroblasts from patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV by immunofluorescence. *Br J Dermatol* 1988;**118**:17-26.
- [26] Crowther MA, Lach B, Dunmore PJ, Roach MR. Vascular collagen fibril morphology in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Connect Tissue Res* 1991;**25**:209-17.
- [27] Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C, et al. Novel mutations responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (type VII C) and common polymorphism in ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol* 2004;**123**:656-63.
- [28] Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;**139**:17-23.
- [29] Wenstrup R, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndrome, classic type. Gene reviews, www.genetests.org last update 2003.
- [30] Bristow J, Carey W, Egging D, Schalkwijk J. Tenascin-X. Collagen, elastin, and the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;**139**:24-30.
- [31] Egging DF, van Vlijmen I, Starcher B, Gijzen Y, Zweers MC, Blankevoort L, et al. Dermal connective tissue development in mice: an essential role of tenascin-X. *Cell Tissue Res* 2006;**323**:465-74.
- [32] Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005;**42**:98-106.
- [33] Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y. Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. *Am J Med Genet* 2005;**138A**:282-7.
- [34] Mc Donnell NB, Gorman BL, Mandel KW, Schurman SH, Assanah-Carroll A, Mayer SA, et al. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;**140**: 129-36.
- [35] Ainworth SR, Aulicino PL. A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1993;**286**:250-6.
- [36] Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988;**6**:1-59.
- [37] Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: A clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;**42**: 881-92.
- [38] Lebowhl M, Schwartz E, Lemlich G, Lovelace O, Shaikh-Bahai F, Fleischmajer R. Abnormalities of connective tissue components in lesional and non-lesional tissue of patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol Res* 1993;**285**:121-6.
- [39] Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quagliano D, et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;**25**:223-7.
- [40] Scheffer GL, Hu X, Pijnenborg AC, Wijnholds J, Bergen AA, Scheper RJ. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002;**82**:515-8.
- [41] Le Saux O, Bunda S, Van Vart CM, Douet V, Got L, Martin L, et al. Serum factors from pseudoxanthoma elasticum patients alter elastic fibers formation in vitro. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:1497-505.
- [42] Lebowhl M, Lebowhl E, Bercovitch L. Prominent mental (chin) crease: a new sign of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:620-2.
- [43] Lebowhl M, Halperin J, Phelps RG. Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;**329**:1237-9.
- [44] Viljoen DL, Bloch C, Beighton P. Plastic surgery in pseudoxanthoma elasticum: experience in nine patients. *Plast Reconstr Surg* 1990;**85**: 233-8.
- [45] Galadari H, Lebowhl M. Pseudoxanthoma elasticum: Temporary treatment of chin folds and lines with injectable collagen. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**(suppl5):S265-S266.
- [46] Guzey M, Arvas S, Akar S, Ozkan S. Indocyanine green angiographic findings in young patients with Gronblad-Strandberg syndrome. *Ophthalmologica* 2001;**215**:22-9.
- [47] Navarro-Lopez F, Llorian A, Ferrer-Roca O, Betriu A, Sanz G. Restrictive cardiomyopathy in pseudoxanthoma elasticum. *Chest* 1980;**78**:113-5.
- [48] Bercovitch L, Schepps B, Koelliker S, Magro C, Terry S, Lebowhl M. Mammographic findings in pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:359-66.
- [49] Bercovitch L, Leroux T, Terry S, Weinstock MA. Pregnancy and obstetrical outcomes in pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol* 2004;**151**:1011-8.
- [50] Lebowhl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1994;**30**:103-7.
- [51] Renie WA, Pyeritz RE, Combs J, Fine SL. Pseudoxanthoma elasticum: high calcium intake in early life correlates with severity. *Am J Med Genet* 1984;**19**:235-44.
- [52] Sherer DW, Singer G, Uribarri J, Phelps RG, Sapadin AN, Freund KB, et al. Oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:610-5.

- [53] Le Saux O, Beck K, Sachsinger C, Silvestri C, Treiber C, Goring HH, et al. A spectrum of ABCC6 mutations is responsible for pseudoxanthoma elasticum. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:749-64.
- [54] Chassaing N, Martin L, Mazereeuw J, Barrié L, Nizard S, Bonafé JL, et al. Novel ABCC6 Mutations in Pseudoxanthoma Elasticum. *J Invest Dermatol* 2004;**122**:608-13.
- [55] Miksch S, Lumsden A, Guenther UP, Foernzler D, Christen-Zach S, Daugherty C, et al. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: type and frequency of mutations in ABCC6. *Hum Mutat* 2005;**26**:235-48.
- [56] Ringpfeil F, McGuigan K, Fuchsel L, Kozic H, Larralde M, Lebwohl M, et al. Pseudoxanthoma elasticum is a recessive disease characterized by compound heterozygosity. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:782-6.
- [57] Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, Hu X, Boer JM, ten Brink JB, et al. Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *Circulation* 2002;**106**:773-5.
- [58] Sherer DW, Bercovitch L, Lebwohl M. Pseudoxanthoma elasticum: significance of limited phenotypic expression in parents of affected offspring. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:534-7.
- [59] Bacchelli B, Quaglino D, Gheduzzi D, Taparelli F, Boralidi F, Trolli B, et al. Identification of heterozygote carriers in families with a recessive form of pseudoxanthoma elasticum (PXE). *Mod Pathol* 1999;**12**:1112-23.
- [60] Martin L, Chassaing N, Delaite D, Estève E, Maître F, Le Bert M. Histological skin changes in heterozygotic carriers of mutations in ABCC6, the gene causing pseudoxanthoma elasticum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;**21**:368-73.
- [61] Baccarani-Contri M, Boralidi F, Taparelli F, De Paepe A, Pasquali-Ronchetti I. Matrix proteins with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within the elastic fibers of pseudoxanthoma elasticum dermis. *Am J Pathol* 1996;**148**:569-77.
- [62] Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulou D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002;**99**:30-5.
- [63] Baccarani-Contri M, Bacchelli B, Boralidi F, Quaglino D, Taparelli F, Carnevali E, et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:33-9.
- [64] Hamlin N, Beck K, Bacchelli B, Cianiulli P, Pasquali-Ronchetti I, Le Saux O. Acquired Pseudoxanthoma elasticum-like syndrome in beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;**122**:852-4.
- [65] Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, Leroy BP, Loeys B, Guerci VI, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol* 2007;**127**:581-7.
- [66] Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Aschcroft GS, Kielty C, Wilmot C, et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum Mol Genet* 1998;**7**:1021-8.
- [67] Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, Percy AK, Mark Y, Segal NA, et al. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet* 1994;**8**:195-202.
- [68] Genevieve D, Baumann C, Huber C, Faivre L, Sanlaville D, Bodemer C, et al. A novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate, and mental retardation. *J Med Genet* 2004;**41**:e77.
- [69] Kiuru-Enari S, Keski-Oja J, Haltia M. Cutis laxa in hereditary gelsolin amyloidosis. *Br J Dermatol* 2005;**152**:250-7.
- [70] Loeys B, van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyert JM, et al. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet* 2002;**11**:2113-8.
- [71] Markova D, Zou Y, Ringpfeil F, Sasaki T, Kostka G, Timpl R, et al. Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:998-1004.
- [72] Khakoo A, Thomas R, Trompeter R, Duffy P, Price R, Pope FM. Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. *Clin Genet* 1997;**51**:109-14.
- [73] Bonneau D, Huret JL, Godeau G, Couet D, Putterman M, Tanzer J, et al. Recurrent ctb(7)(q31.3) and possible laminin involvement in a neonatal cutis laxa with a Marfan phenotype. *Hum Genet* 1991;**87**:317-9.
- [74] Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillesen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J, et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:414-21.
- [75] Huchtagowder V, Sausgruber N, Kim KH, Angle B, Marmorstein LY, Urban Z. Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;**78**:1075-80.
- [76] Hu Q, Reymond JL, Pinel N, Zabot MT, Urban Z. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:283-90.
- [77] Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Guibert PR, Zaldua V, Dodd KL. Variable presentation of cutis laxa. *Clin Genet* 1985;**28**:284-95.
- [78] Gupta N, Phadke SR. Cutis laxa type II and wrinkly skin syndrome: distinct phenotypes. *Pediatr Dermatol* 2006;**23**:225-30.
- [79] De Barsy AM, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia, and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome? *Helv Paediatr Acta* 1968;**23**:305-13.
- [80] Uitto J, Cruz DJ, Starcher BC, Whyte MP, Murphy WA. Biochemical and ultrastructural demonstration of elastin accumulation in the skin lesions of the Buschke Ollendorff syndrome. *J Invest Dermatol* 1981;**76**:284-7.
- [81] Giro MG, Duvic M, Smith LT, Kennedy R, Rapini R, Arnett FC, et al. Buschke-Ollendorff syndrome associated with elevated elastin production by affected skin fibroblasts in culture. *J Invest Dermatol* 1992;**99**:129-37.
- [82] Dahan S, Bonafé JL, Laroche M, Rousseau H, Railhac JJ. Iconographie du syndrome de Buschke Ollendorff : étude tomodensitométrique et en résonance magnétique nucléaire de l'ostéopéculie. *Ann Dermatol Venereol* 1989;**116**:225-30.
- [83] Hellemaans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, et al. Loss of function mutations in LEMD3 result in osteopoiikilosis, Buschke Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004;**36**:1213-8.
- [84] Lin F, Morrisson JM, Wu W, Worman HJ. MAN 1, an integral protein of the inner membrane, binds Smad2 and Smad3 and antagonizes transforming growth factor-beta signaling. *Hum Mol Genet* 2005;**14**:437-45.
- [85] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;**366**:1965-76.
- [86] Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, Bink-Boelkens M, Connelly M, Niwa K, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease--Part II. *Can J Cardiol* 2001;**17**:1029-50.
- [87] Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJ. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1441-4.
- [88] Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;**106**:177-82.
- [89] Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JG, Bouma BJ, Mulder BJ. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in the Marfan syndrome. *Heart* 2006;**92**:1238-43.
- [90] De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, François K, Gillebert TC, et al. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;**112**:353-8.
- [91] Das BB, Taylor AL, Yetman AT. Left ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with Marfan syndrome. *Pediatr Cardiol* 2006;**27**:256-8.
- [92] Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;**323**:935-9.
- [93] Hollister DW, Godfrey M, Sakail Y, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;**323**:152-9.
- [94] Booms P, Ney A, Barthel F, Moroy G, Counsell D, Gille C, et al. A fibrillin-1-fragment containing the elastin-binding-protein GxxPG consensus sequence upregulates matrix metalloproteinase-1: biochemical and computational analysis. *J Mol Cell Cardiol* 2006;**40**:234-46.
- [95] Disabella E, Grasso M, Marziliano N, Ansaldi S, Lucchelli C, Porcu E, et al. Two novel and one known mutation of the TGFBR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. *Eur J Hum Genet* 2006;**14**:34-8.

- [96] Rozendaal L, Le Cessie S, Hennekam RC and the Dutch Marfan Working Group. Growth-reductive therapy in children with Marfan Syndrome. *J Pediatr* 2005;**147**:674-9.
- [97] Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;**340**:1307-13.
- [98] Vricella LA, Williams JA, Ravekes WJ, Holmes KW, Dietz HC, Gott VL, et al. Early experience with valve-sparing aortic root replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:1622-7.
- [99] Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Timmermans J, et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;**110**:53-9.
- [100] Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;**312**:117-21.
- [101] Cy N, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;**366**:1978-81.

C. Beylot, Professeur Émérite de Dermatologie (claire.beylot@chu-bordeaux.fr).  
Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, 33604 Pessac, France.

L. Martin, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier.  
CHU d'Angers, 49033 Angers cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Beylot C., Martin L. Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-770-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Malformations congénitales de la peau

É Grosshans

**Résumé.** — Un inventaire complet des malformations congénitales de la peau nécessiterait de passer en revue 20 % de la pathologie cutanée : de nombreuses lésions, telles que les naevus, les neurocristopathies, les angiodysplasies, les troubles de la kératinisation ou de l'annexogénèse, pourraient en effet être classées comme des malformations. Elles sont généralement décrites dans des chapitres spécifiques. Les malformations décrites ici sont celles qui ne font pas partie des groupes nosologiques précédents, principalement les malformations non héréditaires survenant lors de l'embryogénèse et les malformations liées au mosaïcisme cutané et s'exprimant selon les lignes de Blaschko. Des malformations purement fonctionnelles constituent un aspect original de la tératogénèse cutanée.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Une malformation est un vice de conformation morphologique résultant d'un trouble ou d'un arrêt de développement d'un tissu ou d'un organe. Elle peut relever de facteurs progénésiques, antérieurs à la conception, héréditaires ou non, ou de facteurs métagénésiques, postérieurs à la fécondation. Les malformations congénitales affectent, à des degrés divers, 3 à 3,5 % des nouveau-nés et, dans 65 % des cas, aucune cause ne peut être mise en évidence. Selon le mécanisme, la malformation peut être cliniquement visible ou n'être accessible qu'à des techniques spéciales de mise en évidence ; elle peut être ubiquiste, affectant la morphologie générale de l'individu, ou localisée à un segment ou un métamère anatomique ; elle peut enfin, bien que congénitale, n'être qu'à révélation tardive, au-delà de la période néonatale. Le Dictionnaire français de médecine et de biologie (Éditions Masson, Paris, 1971) donne une définition lapidaire du mot malformation : « altération morphologique congénitale et permanente d'un organe, d'un tissu ou même de l'organisme entier, résultant d'un trouble de l'embryogénèse ». Cette définition met trop l'accent sur l'aspect morphologique des malformations et il est peut-être préférable de lui substituer la définition donnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la tératologie, science qui décrit les malformations et leurs causes : « étude des déviations du développement, qu'elles soient structurales, fonctionnelles ou biochimiques, trouvant leur origine dans la période prénatale ». Cette définition a le mérite d'englober les anomalies morphologiques (morphotératogénèse) et physiologiques, métaboliques et comportementales (physiotératogénèse).

Les malformations cutanées représentent 5,3 % de l'ensemble des malformations enregistrées depuis 1979 dans le registre des malformations congénitales du Bas-Rhin (France).

## Rappel de l'embryologie de la peau et de ses annexes

### ORIGINE EMBRYONNAIRE DES CONSTITUANTS CUTANÉS

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. À la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets, le neur ectoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'entoblaste ou feuillet profond. Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales ; celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments aussi nombreux que les somites qui, eux, se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paraganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine ; les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celles du derme du reste du corps [5].

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme. Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment dès la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

### SÉQUENCES DE LA DIFFÉRENCIATION DES DIVERS ÉLÉMENTS DE LA PEAU

#### ■ Épiderme

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques ; au début du deuxième mois, il se bistratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le périoderme. Celui-ci exfolie, puis est remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant ; à la fin

Édouard Grosshans : Professeur des Universités, praticien hospitalier, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise. Le diagnostic anténatal des troubles de la kératinisation par biopsie de peau fœtale est donc possible dans les délais légaux. Sur le plan ultrastructural et immunohistochimique, les desmosomes et les *tight junctions* apparaissent dès le premier mois, les tonofilaments au deuxième mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au troisième mois ; à ce stade de l'embryogenèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimés, tout comme les principaux antigènes du *cell coat* des kératinocytes. Le diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses par la microscopie électronique et l'immunomarquage est donc aussi possible à un stade précoce.

### ■ Mélanocytes

Ils sont présents dans l'épiderme dès le deuxième mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du troisième mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA<sup>+</sup> ; les mélanosomes apparaissent au quatrième mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au sixième mois de la vie fœtale. Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois ; les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

### ■ Derme

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des troisième et quatrième mois ; il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste.

### ■ Annexes

Les poils apparaissent au cours du troisième mois et se forment à partir des bourgeons épithéliaux primaires qui donnent naissance aux glandes sébacées (quatrième mois) et apocrines (sixième mois). Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo fœtal. Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils et leurs malformations sont souvent concomitantes et associées à d'autres anomalies congénitales ectoblastiques (exemple des dysplasies ectodermiques anidrotiques avec hypotrichose ou atrichie, hypo- ou anodontie et hyponychie). Les glandes sudorales eccrines apparaissent au quatrième mois à partir de bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs.

## Classification générale des malformations et terminologie

Les malformations congénitales s'intègrent toutes dans le cadre d'un des trois mécanismes pathogéniques suivants :

- d'ordre génique résultant d'une anomalie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'un gène entraînant un vice de synthèse d'une protéine ; la maladie qui en résulte peut comporter des troubles morphologiques cutanés ; ainsi le déficit en stéroïde-sulfatases épidermiques est responsable de la survenue des lésions d'ichtyose récessive liée à l'X ; les affections cutanées héréditaires qui correspondent à ce mécanisme pathogénique sont décrites dans d'autres chapitres de l'Encyclopédie médico-chirurgicale (ichtyoses, neurocristopathies, épidermolyses bulleuses congénitales, syndrome d'Ehlers-Danlos...) ;
- d'ordre chromosomique : une aberration chromosomique (trisomie, délétion) même partielle, peut comporter des lésions cliniques multiviscérales affectant également la peau ; ainsi dans la trisomie 21, on voit souvent se constituer une pelade décalvante précoce et apparaître des syringomes de la face et du cou ;
- par embryopathie : lors de l'organogenèse, en particulier de la deuxième à la septième semaine, l'embryon est très vulnérable à des

agents tératogènes, tels que les virus, les médicaments et les radiations ionisantes, pouvant aussi induire des malformations cutanées que le dermatologue peut être amené à diagnostiquer ; les malformations par mutation somatique postzygotique sont souvent localisées, linéaires, disposées selon une ou plusieurs lignes embryonnaires de Blaschko, témoignant du mosaïcisme cutané embryonnaire.

Les anomalies géniques représentent 20 % des malformations en général, les anomalies chromosomiques 10 %, les facteurs maternels et d'environnement seulement 5 %. Il reste 65 % des malformations de cause non connue ou de mécanisme inexplicé.

La plupart des malformations sont dénommées par des termes propres : aplasie cutanée, fistule branchiale, queue faunesque, etc. Certains termes plus généraux sont couramment utilisés pour désigner des groupes de malformations :

- le terme « *nævus* » est réservé aux tumeurs cutanées congénitales ou non comportant la présence de cellules naeviques dérivant de la crête neurale : les *nævus naevocellulaires* sont tous décrits dans un chapitre à part de l'Encyclopédie médico-chirurgicale ;
- le terme « *hamartome* » est réservé aux autres malformations non naevocellulaires constituées d'un ou plusieurs tissus matures normalement présents dans la peau, mais en quantité excessive ou bien anormalement disposés ou absents ;
- le terme « *hétérotopie* » désigne une lésion caractérisée par la présence d'un tissu dans un site cutané où il n'est normalement jamais présent.

Ces termes n'ont malheureusement pas la même signification pour tous <sup>[14, 15]</sup> ; dans la littérature internationale le terme « *nævus* » est employé pour désigner des lésions malformatives ni tumorales ni naevocellulaires (par exemple : *nævus anémique*) et le terme « *hamartome* » n'est pas exclusivement utilisé pour désigner des malformations d'aspect tumoral. La terminologie utilisée dans cette mise à jour est conforme à celle qui est recommandée par la commission de terminologie de la Société française de dermatologie <sup>[12]</sup>.

## Aplasies cutanées congénitales

Elles sont définies comme des absences localisées de peau à la naissance. Elles correspondent schématiquement à deux aspects cliniques.

### APLASIE CUTANÉE CONGÉNITALE DU SCALP

C'est une perte de substance, unique dans 75 % des cas, touchant principalement le vertex du cuir chevelu en regard de la fontanelle lambdatique ; quand les lésions sont multiples, elles sont généralement symétriques et rarement plus nombreuses que trois, touchant le cuir chevelu, la face et les régions auriculaires. Cliniquement, c'est une perte de substance de quelques centimètres, sans forme définie, érosive et superficielle ou ulcérée et profonde avec une agénésie osseuse sous-jacente. Dans quelques cas, la lésion est déjà remplacée à la naissance par une cicatrice blanche glabre définitive. L'atteinte osseuse, présente dans 20 à 30 % des cas, peut être un élément péjoratif en raison du risque de thromboses ou d'hémorragies du sinus longitudinal supérieur ou d'infections méningoencéphaliques. Elle doit être systématiquement recherchée par des examens radiologiques standards et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Dans la plupart des cas, la cicatrisation se fait spontanément dans un délai de 1 mois et ultérieurement la cicatrice atrophique, ou quelquefois chéloïdienne, peut être enlevée par chirurgie plastique.

La cause de cette aplasie est le plus souvent inconnue. Elle peut survenir chez des enfants dont les mères prennent des antithyroïdiens de synthèse ou de l'acide valproïque. Il y a une notion de survenue familiale avec risque de récurrences lors de grossesses ultérieures pouvant amener à discuter le conseil



1 Aplasia cutanée congénitale de la région iliotrochantérienne.

génétique. Elle peut être associée au syndrome d'Adams-Ollier avec cutis marmorata, à des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 13 (syndrome de Patau) ou la délétion 4 p. Un caryotype pourrait être demandé systématiquement dans les aplasies du vertex.

#### **APLASIE CUTANÉE CONGÉNITALE DU TRONC ET DES MEMBRES (fig 1)**

Elle est plus souvent constituée de multiples lésions de topographie symétrique, surtout sur le tronc ; quand la lésion est unique, elle est souvent médiane. Les aspects cliniques et évolutifs sont grosso modo les mêmes que pour les aplasies du vertex [24].

Les aplasies de la ligne médiane peuvent être associées à des dysraphies (spina bifida et myéломéningocèle) et, dans la partie antérieure du tronc, à des omphalocèles et des gastroschisis. Certaines surviennent lors d'infections maternelles virales : embryofœtopathie de la varicelle avec hypoplasie des membres et aplasies d'allure cicatricielle hypertrophique, infection par le virus herpétique. Les aplasies étendues peuvent comporter des taux sériques élevés d' $\alpha$ -fœtoprotéine.

#### **SYNDROME DE BART**

Un aspect intéressant pour le dermatologue est celui des aplasies cutanées généralement circonscrites aux pieds, aux chevilles ou aux jambes chez des nouveau-nés qui secondairement, dans l'enfance, développent des lésions caractéristiques d'épidermolyse bulleuse. Ce tableau particulier, actuellement connu sous le nom de syndrome de Bart, semble être un aspect inaugural, néonatal, de plusieurs formes d'épidermolyse bulleuses héréditaires, surtout la forme dystrophique dominante. En l'absence d'un tel contexte, certaines de ces pertes de substance cutanée congénitales ont été interprétées comme des ulcérations secondaires à des accolements amniotiques. Le « syndrome des brides amniotiques » [1] existe, mais il a comme principale caractéristique la présence de sillons cutanés de striction des membres, d'aspect cicatriciel et irréversible, associée à des malformations diverses.

### **Aplasies phanériennes**

#### **ANONYCHIE CONGÉNITALE**

L'anonychie congénitale totale est rare ; le plus souvent, il s'agit d'hypoplasies plus ou moins prononcées, associées à d'autres malformations, des phalanges en particulier [27]. Quelquefois, la malformation n'affecte que les ongles d'un doigt. Ainsi, dans le syndrome d'Osterreicher (*nail-patella syndrome*), il y a une hypoplasie unguéale affectant surtout les pouces, associée à une

agénésie des rotules et une dystrophie des têtes radiales ; dans l'onychodystrophie congénitale des index, seuls ces doigts sont affectés par une dystrophie d'intensité variable, allant de l'anonychie totale à un simple malalignement de l'ongle.

D'autres malformations unguéales peuvent être congénitales : ongles hippocratiques, malalignement congénital des ongles des gros orteils, leuconychies, pachyonychies, etc. Pour un inventaire complet de toutes les anomalies unguéales malformatives pouvant exister, seules ou associées à d'autres génodermatoses et maladies chromosomiques, il faut se référer à des ouvrages très spécialisés [2].

#### **ATRICHE CONGÉNITALE**

Comme le nouveau-né vient au monde avec une chevelure lanugineuse, l'appréciation d'une éventuelle anomalie quantitative ou morphologique des cheveux ne peut se faire que plus tard quand la chevelure définitive apparaît.

L'alopécie congénitale diffuse précoce (atriche congénitale) ne peut être suspectée, puis confirmée que vers le sixième mois postnatal : elle prend l'aspect d'une pelade décalvante ou universelle du fait de l'extension possible de l'anomalie aux cils, aux sourcils et à la pilosité corporelle. Il y a parfois un milium généralisé et ce tableau peut être symptomatique d'une dysplasie ectodermique type Clouston ou d'une progeria. Dans l'hypotrichose familiale héréditaire totale de Pajtas, il y a une calvitie totale dès la naissance chez les sujets atteints ; cette affection rarissime se transmet en dominance autosomique. Dans l'hypotrichose congénitale héréditaire type Marie Unna, également transmise en dominance, les cheveux, les sourcils et les cils tombent après la naissance, puis les cheveux repoussent sur le scalp. Ils sont cependant clairsemés, incoiffables, grossiers, torsadés, rêches au toucher et finissent par retomber à partir du vertex en laissant une alopecie définitive d'aspect cicatriciel. Cette entité est également très rare et n'est associée à aucune autre lésion ; les ongles et les dents en particulier sont indemnes. L'examen des cheveux au microscope électronique à balayage montre une disparition focale ou plus diffuse de la cuticule et quelquefois des sillons longitudinaux comme dans le syndrome des cheveux incoiffables ; l'analyse des protéines du cheveu ne montre cependant pas de différences notables par rapport à des cheveux normaux.

Les autres anomalies malformatives des tiges pilaires et leurs associations morbides sont décrites dans un autre chapitre.

### **Malformations cutanées dysraphiques**

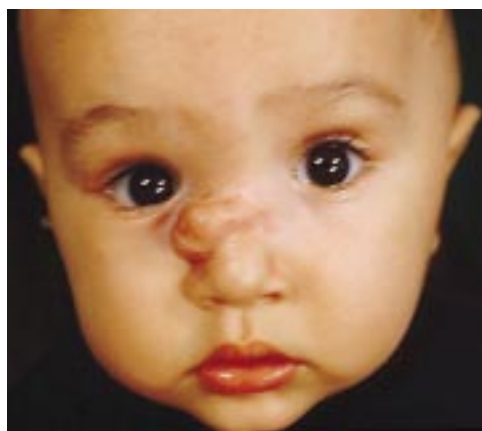
Celles qui intéressent le dermatologue sont principalement le gliome et les fistules nasales, les signes cutanés associés à des dysraphies postérieures et les dysraphies génitales masculines. Des lésions telles que l'angiome plan occipital d'Unna ou les télangiectasies congénitales radiaires autour de l'apophyse proéminente C7 peuvent aussi être considérées comme des dermatoses dysraphiques.

#### **GLIOME NASAL (fig 2)**

Il s'agit d'un nodule d'aspect angiomateux faisant hernie au niveau de la racine du nez et observé dès la naissance ; il peut être à la fois extra- et intranasal. Il ne s'agit pas d'un véritable gliome mais de tissu cérébral hétérotopique, surtout glial, donc non tumoral au sens propre du terme.

Il siège habituellement en regard des os propres du nez, plus souvent latéralement que sur la ligne médiane. C'est une masse arrondie de 1 à 3 cm de diamètre, lisse, ferme, n'augmentant pas avec les cris du nouveau-né, ce qui élimine une encéphalocèle vraie (signe de Furstenberg). La tumeur croît avec l'enfant. L'examen radiologique est normal dans la plupart des cas ; il peut cependant montrer une déhiscence médiane nasale ou frontale à travers laquelle un gliome extranasal peut quelquefois communiquer avec une tumeur intranasale identique.





2 Gliome nasal.

Le diagnostic différentiel est à faire avec une encéphalocèle, un neurofibrome, un kyste dermoïde, un hémangiome caverneux.

Sur le plan pathogénique, le gliome nasal est considéré comme une encéphalocèle coupée de ses origines. Comme on ne peut jamais être sûr qu'il n'y ait pas une étroite communication méningée ou épendymaire, il est hautement souhaitable de n'opérer ces enfants qu'en milieu neurochirurgical. Lors de l'intervention, on peut quelquefois observer un pédicule borgne se continuant vers la base du crâne à travers la fontanelle frontonasale. Après excision et réparation de la perte de substance cutanée, la lésion ne récidive pas.

### MÉNINGOCÈLE SÉQUESTRÉE <sup>[19]</sup>

C'est une hétérotopie de tissu méningé située le plus souvent sur la ligne médiane du cuir chevelu. L'aspect clinique est assez remarquable : c'est une élevure lisse, arrondie, entourée d'une couronne de cheveux, qui permet de repérer cette lésion dès la naissance. Le traitement doit se faire en milieu neurochirurgical comme pour le gliome nasal, qui est en fait une encéphalocèle séquestrée.

### FISTULE CONGÉNITALE DU NEZ

Elle est présente dès la naissance, strictement médiane. C'est un orifice circulaire étroit, d'où sort fréquemment une petite touffe de poils et quelquefois un écoulement pâteux malodorant. En amont de la fistule il y a souvent un petit kyste palpable, l'orifice fistuleux étant déclive par rapport au kyste. La lésion est généralement asymptomatique, mais elle peut se compliquer d'une surinfection, plus rarement d'une ostéomyélite des os du nez.

Un scanner et une IRM, à la recherche d'une déhiscence frontonasale ou ethmoïdale ou d'une atteinte cérébrale, sont réalisés avant toute décision opératoire. Le repérage peropératoire du trajet fistuleux au bleu de méthylène est souhaitable. Histologiquement, on trouve les mêmes anomalies que dans une fistule pilonidale ou un kyste dermoïde : de la kératine et des formations annexielles, surtout pilosébacées.

La fistule congénitale est généralement interprétée comme un vestige résultant d'un défaut d'occlusion du neuropore antérieur. Le diagnostic différentiel est à faire avec le trichofolliculome, qui n'apparaît cependant pas si tôt dans la vie, mais qui peut être localisé sur le nez : les poils qui en sortent sont en général duveteux, alors que ceux d'une fistule congénitale sont souvent plus épais et plus longs.

### FISTULES LABIALES

Elles sont localisées à la lèvre inférieure et, dans 60 % des cas, elles sont associées à un bec-de-lièvre et une fente palatine. Mais elles peuvent être isolées et survenir dans un contexte familial avec transmission en dominance. Il s'agit de deux petits pertuis situés sur le vermillon de la lèvre, de part et d'autre de la ligne médiane ;

les trajets fistuleux peuvent avoir jusqu'à 20 mm de profondeur et se perdre dans le muscle orbiculaire. Rarement, la fistule est médiane et unique. C'est le cas à la lèvre supérieure, où elle répond aux mêmes mécanismes que celle du nez, mais sans le risque de myéloméningocèle.

### LÉSIONS DYSRAPHIQUES SPINALES POSTÉRIEURES

Elles prédominent à la région lombosacrée. En regard d'un spina bifida occulta lombaire, on peut observer une dépression cutanée médiane adhérente aux plans profonds, un lipome médian comblant l'ensellure lombosacrée ou déviant le sillon interfessier, un angiome plan ou des télangiectasies. La dysraphie osseuse isolée est souvent asymptomatique ; s'il y a un myéloschisis associé, on observe plus fréquemment des troubles nerveux (paraplégie, incontinence sphinctérienne, troubles de la statique, maux perforants plantaires). Un aspect clinique très particulier est celui de la « queue faunesque » : c'est une hyperpilosité circonscrite médiane, localisée à la région lombosacrée, faite de longs poils noirs qui se ramassent en tresse dans le haut du sillon interfessier. On peut aussi observer des tumeurs caudales appendues de structures histologiques variées.

Si la dysraphie est très basse, au niveau du neuropore postérieur, on peut voir se constituer un kyste pilonidal ou une fistule sacrococcygienne. Le kyste pilonidal congénital est généralement ignoré tant que ne survient pas une complication en rapport avec sa rupture ou sa surinfection. Histologiquement, il s'agit d'un kyste dermoïde avec une paroi épithéliale malpighienne kératinisante et des structures annexielles pilaires et sébacées. En cas de surinfection, on peut exceptionnellement observer une méningite purulente si le kyste communique avec le sac méningé, qui est en principe oblitéré au niveau de S2 ; plus souvent, il se constitue un abcès très douloureux du sillon interfessier ou du raphé anococcygien. Sa mise à plat fait apparaître du pus mélangé à des débris épithéliaux, des paillettes de kératine et de longs poils enchevêtrés ayant constitué le contenu du kyste. Si celui-ci n'est pas excisé en totalité, il se constitue par la suite une ou plusieurs fistules intarissables. Pour un traitement chirurgical radical, il faut bien repérer le trajet fistuleux au bleu de méthylène et faire l'excision à distance jusqu'au plan osseux ; la couverture est généralement faite par un lambeau de rotation prélevé sur la fesse et pédiculé sur la région sacro-iliaque. Malgré toutes les précautions prises, les récidives ne sont pas rares.

Cette malformation ne doit pas être confondue avec le sinus pilonidal : ce dernier est provoqué par la pénétration dans la peau du sillon interfessier de poils cassés, chez des hommes à forte pilosité fessière ou tronculaire ; les poils s'accumulent dans le dièdre du sillon interfessier et leur pénétration est favorisée par des traumatismes locaux répétés sur un plan dur (conducteurs d'engins, maladie des chauffeurs de jeep). L'extraction des poils, si le sinus est ouvert, et le nettoyage quotidien soigneux du pli interfessier sont à conseiller. Si les poils sont enfouis, le diagnostic différentiel avec une fistule congénitale à révélation tardive devient difficile : il faut rechercher d'autres signes de dysraphie postérieure et dépister radiologiquement un spina bifida ou d'autres malformations vertébrales lombosacrées.

### DYSRAPHIES PÉNIENNES

L'urètre pénien se forme par la soudure sur la ligne médiane de deux plis parallèles situés de part et d'autre de la membrane urogénitale. Il se raccorde à l'urètre balanique qui se creuse dans le bourrelet génital à partir de son extrémité. Si cette morphogenèse est imparfaite, on peut observer dans le raphé de la face ventrale du pénis, entre le méat et le scrotum, soit des kystes, soit des canaux borgnes, soit des canaux en « sétou » à ouverture antérieure, souvent découverts à l'occasion d'une infection gonococcique. Selon le siège proximal ou distal de la lésion, son revêtement épithélial sera de type excréto-urinaire ou cylindrique, de type malpighien épidermoïde ou encore de type mixte dans les canaux dysraphiques borgnes. À noter que ces anomalies malformatives ne communiquent jamais avec l'urètre et peuvent donc facilement être excisées.

**LÉSIONS CUTANÉES DYSRAPHIQUES ANTÉRIEURES****■ Kyste médian du cou**

Il peut provenir d'un vestige embryonnaire du canal thyroïdienne : il est situé en avant du cou, sur la ligne médiane, entre l'os hyoïde et le cartilage cricoïde ; il est généralement solidaire de ces structures et se déplace avec elles lors de la déglutition. Le point de départ du canal thyroïdienne est le tuberculum impar de la face dorsale de la langue situé à la pointe du V lingual.

**■ Polype, fistule ou kyste ombilical** <sup>[29]</sup>

Ils sont en rapport avec la persistance du canal omphalomésentérique, vestige du canal vitellin, allant du diverticule de Meckel du jéjunum jusqu'au nombril. La fistule, dont l'orifice est marqué par un polype à revêtement entérocytaire, est souvent non communicante et ne laisse sourdre qu'un liquide muqueux irritant pour la peau périombilicale. Si elle est communicante, l'écoulement est fécal et le diagnostic en est posé dès la chute du cordon. Si le canal est incomplètement oblitéré, il se forme en amont de l'ombilic, fixé à celui-ci par un tractus fibreux, un kyste palpable à travers la déhiscence ombilicale de la paroi abdominale. Très exceptionnellement, on observe une hétérotopie d'épithélium intestinal dans la peau périombilicale, sans anomalie dysraphique apparente de l'ombilic (choristome intestinal) <sup>[4]</sup>. Quelle que soit l'anomalie, le traitement en sera chirurgical : la lésion est à exciser sous anesthésie générale, même s'il ne semble s'agir que d'une lésion bien extériorisée ; il y a quelquefois une hernie ombilicale associée et l'ouverture de la cavité péritonéale est donc nécessaire.

**■ Kyste ou fistule ouraquienne**

Ils sont situés entre l'ombilic et la symphyse pubienne. Ce sont de rares vestiges du canal de l'ouraque qui joint l'apex vésical à l'ombilic et qui peut s'oblitérer imparfaitement. Si ce canal reste perforé à la naissance, il y a une fistule marquée par un polype orificiel avec émission d'urines. Le temps vésical d'une urographie intraveineuse permet de visualiser la communication cystocutanée. Si l'oblitération du canal est incomplète en amont de l'ombilic, il se forme un kyste sous-cutané ou plus profond qui peut quelquefois se fistuliser ou s'infecter et qui comporte histologiquement un revêtement paramalpighien de type excréto-urinaire. Les fistules vésicales congénitales sont très rares dans la région périnéale.

**Malformations branchiales****PREMIÈRE FENTE BRANCHIALE**

Située entre le premier arc (mandibulaire) et le second arc (hyoïdien) branchial, elle est à l'origine de la trompe d'Eustache, de l'oreille interne et du conduit auditif externe autour duquel se forment les six tubercules qui conflueront pour former les diverses parties du pavillon auriculaire. Deux types de malformations courantes peuvent être observés en rapport avec l'embryogenèse de ces structures.

**■ Tragus accessoires (fig 3)**

Ce sont des appendices auriculaires accessoires rudimentaires, prenant l'aspect de petites saillies fermes, élastiques, ayant la consistance du tragus, situées en avant de l'oreille. Elles peuvent être uniques ou multiples, unilatérales ou symétriques. Quand elles sont nombreuses, elles sont quelquefois alignées entre la base du tragus et la commissure labiale ; elles peuvent aussi être présentes le long du rebord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Cette lésion est très fréquente et fait partie de la plupart des malformations du premier arc branchial, comme par exemple du syndrome de Goldenhar où de multiples petits appendices cartilagineux associés à une macrostomie et une hypoplasie mandibulaire sont situés sur la ligne auriculolabiale.



3 Tragus accessoires multiples.

Histologiquement, leur structure est identique à celle du pavillon auriculaire : un axe cartilagineux, un conjonctif dermique sans hypoderme grasseux, de nombreux follicules lanugineux et un épiderme de couverture normal. On peut enlever ces appendices rudimentaires par simple section chirurgicale au ras de leur implantation.

**■ Fistules auriculaires**

Elles sont situées dans la région préauriculaire haute, devant la racine de l'hélix ; elles sont borgnes, mais peuvent avoir une profondeur de 2 à 3 cm. Elles émettent un liquide visqueux de faible abondance ; quand elles se bouchent, il se forme un nodule inflammatoire de rétention ou une lésion granulomateuse extensive, simulant une actinomycose ou un lupus tuberculeux, et au sein de laquelle la fistule originelle est difficile à retrouver. La fistule otocervicale va du conduit auditif externe à la région sous-angulomaxillaire ; elle a un trajet sous-cutané en « séton » ; elle est beaucoup plus exceptionnelle. Le traitement de ces lésions est chirurgical et il est à réaliser de préférence sous anesthésie générale après fistulographie par un spécialiste de chirurgie ORL ou maxillofaciale.

**SECONDE ET TROISIÈME FENTES BRANCHIALES**

Elles peuvent aussi être à l'origine de malformations vestigiales intéressant la peau <sup>[3]</sup>.

**■ Fistules congénitales latérales du cou**

Elles sont découvertes à la naissance ou peu de temps après : l'orifice fistuleux est punctiforme et situé sur le rebord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien, depuis son insertion sur la clavicule jusqu'à 2 à 4 cm au-dessus. Il s'en écoule un liquide spumeux aéré et, si la fistule est communicante, cet écoulement peut être majoré par les cris ou lors des repas et des mouvements de déglutition. Ces mouvements entraînent d'ailleurs la rétraction ou l'ascension de l'orifice fistuleux. La plupart des fistules sont borgnes, mais certaines sont longues et font communiquer le pharynx, à la hauteur de l'amygdale, avec la peau. Quand elles se mettent en rétention, ces fistules peuvent également susciter des réactions inflammatoires granulomateuses torpides simulant un scrofuloderme (tuberculose cutanéoganglionnaire). Le traitement est chirurgical, après fistulographie de repérage.

**■ Kystes latéraux du cou ou kystes branchiaux**

Ces kystes proviennent de récessus ecto- et entobraniaux ayant perdu leurs connexions avec la peau ou les cavités aérodigestives. Ce sont soit des kystes congénitaux, fermes, plus ou moins allongés verticalement, soit des kystes d'apparition plus tardive, confondus



4 Kyste dermoïde naso-orbitaire.

avec des adénopathies cervicales, du moins si les lésions sont bilatérales. Histologiquement, selon leur histogenèse, il s'agit soit de kystes épidermoïdes kératinisants, soit de kystes à revêtement épithélial cylindrique cilié de type respiratoire ; les cavités kystiques sont souvent entourées d'un tissu lymphoïde organisé rappelant la structure d'un ganglion lymphatique ou d'une amygdale. Le traitement chirurgical doit être fait sous anesthésie générale, surtout si le kyste est profond et mobile à la déglutition.

### Kystes dermoïdes cutanés (fig 4)

Il s'agit de kystes dysembryoplasiques se formant surtout dans les « fentes embryonnaires » (région médiofaciale, orbites, région anogénitale, etc). Ce sont des kystes à parois épithéliales épidermoïdes associés à des structures annexielles pilaires, sébacées ou sudorales et des structures mésenchymateuses reproduisant un derme papillaire et adventiciel. La répartition de ces kystes est différente selon le recrutement : chez l'enfant, la localisation orbitaire et périorbitaire est largement prédominante (37 %) et le siège le plus fréquent est le sourcil gauche ! En ophtalmologie, 3,3 % des interventions chirurgicales chez l'enfant correspondent à des excisions de kystes dermoïdes, congénitaux dans un quart des cas. La prépondérance à gauche est singulière, mais elle est aussi notée pour les kystes dermoïdes auriculaires. Chez l'enfant, il faut vérifier par un examen radiologique l'absence de malformations osseuses sous-jacentes à travers lesquelles des kystes dermoïdes de la face pourraient communiquer avec les cavités crâniennes ou nasales. Si l'on considère les kystes dermoïdes de l'adulte, ce sont les localisations anogénitales qui sont largement prédominantes (y compris le kyste pilonidal) [23].

### Malformations mammaires

Elles intéressent le dermatologue, surtout si elles concernent les glandes mammaires accessoires : lors de l'embryogenèse, il se forme cinq à sept paires de bourgeons mammaires symétriques répartis sur deux crêtes mammaires ventrales allant des creux axillaires aux régions inguinales. À part les points mammaires thoraciques, ces bourgeons involuent progressivement, mais la persistance de certaines ébauches extrathoraciques peut être à l'origine de lésions cutanées congénitales ou tardives pouvant être confondues, selon les localisations, avec des nævus, des léiomyomes, des lipomes, des adénopathies, une endométriose ou même des métastases cutanées. Dans les sièges exceptionnels, axillaires ou vulvaires, le diagnostic, en l'absence d'examen histopathologique, est particulièrement difficile. Selon que l'élément malformatif en excès est une glande en totalité ou un mamelon isolé, on parle de polymasties ou de polythélies avec huit degrés de différenciations variables :

- sein complet : mamelon + aréole + glande mammaire ;
- sein sans aréole ;
- sein sans mamelon ;
- glande mammaire sans mamelon ni aréole ;

- mamelon et aréole sans glandes galactophoriques ;
- mamelon isolé (polythélie simple) ;
- polythélie aréolaire : aréole isolée ;
- polythélie pileuse : simple touffe de poils.

Dans les polymasties, les arguments suivants sont en faveur de sa nature mammaire : la bilatéralité, l'apparition de phénomènes sécrétoires pendant la grossesse et surtout dans le post-partum, la turgescence prémenstruelle et l'augmentation de taille de la lésion au moment de la puberté si la malformation comporte une composante glandulaire. Les polythélies, qui sont les malformations les plus fréquentes, 0,4 à 6 % selon les estimations, ne comportent évidemment pas ces critères diagnostiques ; elles peuvent également être observées chez l'homme. Toutes les complications survenant sur un sein normal peuvent aussi survenir sur un sein surnuméraire, mais semble-t-il pas plus fréquemment.

### Malformations cutanées des extrémités

Les malformations digitales sont nombreuses et n'intéressent qu'à un faible degré le dermatologue. Trois aspects plus originaux font davantage partie du florilège dermatologique que les autres.

#### DOIGT SURNUMÉRAIRE RUDIMENTAIRE CONGÉNITAL

C'est une petite élevation ferme, quelquefois kératosique, pédiculée ou largement implantée sur le bord cubital de la phalange proximale d'un auriculaire ; comme cette lésion est congénitale, surtout si elle est bilatérale, elle est interprétée comme une ébauche de sixième doigt. Quelquefois, il y a aussi une ébauche unguéale qui emporte la conviction. Si une telle lésion est autoamputée in utero, sectionnée ou amputée par ligature du pédicule après la naissance, elle peut récidiver sous la forme d'un doigt surnuméraire rudimentaire acquis. La structure histologique de cette malformation récurrente est assez singulière : dans l'axe conjonctif, il y a une prolifération enchevêtrée de nerfs pourvus d'axones comme dans un névrome d'amputation mais, en plus, on voit se différencier sous l'épiderme un corps papillaire contenant de nombreux corpuscules tactiles de type Wagner-Meissner. Certains auteurs interprètent cette polydactylie rudimentaire comme une forme particulière du névrome digital : en effet, de telles lésions ne sont pas toujours secondaires à l'amputation d'un doigt surnuméraire et pourraient également apparaître après blessure ou section d'un petit nerf collatéral digital.

#### SYNDROME DE L'HAMARTOME ÉPIDERMIQUE INFLAMMATOIRE (fig 5)

Le syndrome de l'hamartome épidermique inflammatoire ou *CHILD syndrome (congenital hemidysplasia with inflammatory epidermal nevus and limb defects)* a été simultanément décrit en Allemagne [16] et en France [20] en 1980, individualisé à partir de critères anatomocliniques dermatologiques. C'est un syndrome polymalformatif congénital rare : à un hamartome épidermique inflammatoire, souvent de type HEVIL, strictement unilatéral, sont associées constamment des malformations squelettiques et facultativement des anomalies viscérales hypoplasiques toutes homolatérales. Les malformations osseuses sont très variables et touchent surtout les extrémités des membres (hypoplasie harmonieuse, oligodactylie, syndactylie, ectrodactylie, hémimélie, phocomélie, amélie, etc), mais aussi pieds bots, malformations du cotyle, hypoplasies ipsilatérales des côtes, du bassin, etc. Il n'y a pas dans ce syndrome d'anomalies oculaires et les manifestations neuropsychiatriques sont rares, ce qui constitue des arguments de diagnostic différentiel avec le syndrome de l'hamartome épidermique de Solomon et le syndrome de l'hamartome sébacé de Schimmelpennig.





5 Syndrome de l'hamartome épidermique inflammatoire ou CHILD syndrome.

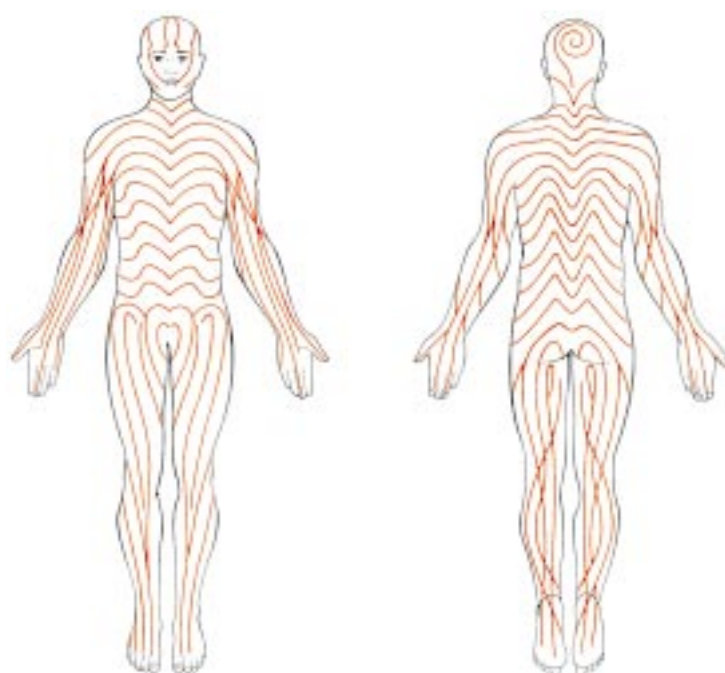
### MALFORMATIONS ASSOCIÉES À D'AUTRES AFFECTIONS CUTANÉES CARACTÉRISÉES

Elles font partie intégrante de grands tableaux polymalformatifs tels que :

- l'hypoplasie dermique en aires ;
- certaines formes de dysplasie ectodermique, comme le syndrome EEC (*ectrodactylia-ectodermal dysplasia-clefting*) comportant aussi des fentes faciales ;
- le syndrome de l'hamartome de Becker (cf infra) [17] ;
- le syndrome Protée, comportant des hypertrophies de tout un membre ou d'un segment de membre (macroductylie isolée par exemple).

### Malformations cutanées et lignes de Blaschko (fig 6)

En 1901, Blaschko a été frappé par la disposition linéaire particulière de certaines dermatoses congénitales ou héréditaires et il a décrit des lignes cutanées distinctes des lignes métamériques des



6 Représentation schématique des lignes de Blaschko.

dermatomes et des lignes de fentes de Langer. Ces lignes sont en forme de V au niveau du rachis dorsal, en forme de S couché sur le ventre, en trajets longitudinaux parallèles mais un peu torsadés sur les membres (fig 6) et en forme de spirale au cuir chevelu. Elles ne deviennent visibles que si une dermatose linéaire marque leur emplacement.

Pour expliquer la disposition d'une lésion dermatologique selon les lignes de Blaschko, plusieurs conditions sont nécessaires :

- l'existence d'un mosaïcisme des cellules cutanées, par mutation somatique ;
- une croissance cutanée segmentée.

Ainsi, dans l'hamartome épidermique linéaire simple de type verruqueux, on admet qu'il y a au départ une mutation d'un clone ectodermique embryonnaire et la configuration spatiale de l'hamartome reproduit le chemin que les cellules mutantes ont suivi lors de l'embryogenèse. Ceci explique que l'hamartome verruqueux linéaire soit congénital mais pas héréditaire.

Les malformations dont les lésions cutanées sont disposées selon les lignes de Blaschko sont fort nombreuses ; la plupart sont décrites dans d'autres chapitres de l'Encyclopédie médico-chirurgicale.

### MALFORMATIONS BLASCHKOLINÉAIRES NON LIÉES AU CHROMOSOME X

On distingue :

- les *hamartomes épidermiques* [26] verruqueux linéaires caractérisés soit par une simple hyperplasie épidermique, inflammatoire ou non, soit par une dégénérescence granuleuse des filaments de kératine (hamartomes épidermolytiques) ; la maladie de Darier linéaire et la porokératose de Mibelli linéaire font partie de ces hamartomes épidermiques ;
- les *hamartomes pigmentaires*, dont la maladie d'Ito ou incontinentia pigmenti achromians sont caractérisés par des stries dépigmentées suivant les lignes de Blaschko ; cette maladie, malgré une nette prédominance féminine, paraît transmise en dominance autosomique ; il existe aussi des hamartomes achromiques linéaires en dehors de la maladie d'Ito ;
- les *hamartomes annexiels*, notamment l'hamartome sébacé linéaire, pouvant être congénital et associé à de nombreuses autres malformations de l'extrémité cervicocéphalique (retard psychomoteur, épilepsie, anomalies oculaires, etc) ; l'hamartome folliculaire basaloïde, l'hamartome comédonien linéaire ;
- les *hamartomes conjonctifs linéaires* : des hamartomes lipomateux superficiels, des fibromatoses linéaires progressives, des atrophodermies linéaires comme dans la maladie de Moulin [21] peuvent être disposés selon les lignes de Blaschko, sans prédominance de sexe.

### MALFORMATIONS BLASCHKOLINÉAIRES LIÉES À L'X

Dans l'hypothèse d'un mosaïcisme fonctionnel des chromosomes X, la dermatose linéaire selon les lignes de Blaschko apparaît s'il existe un défaut d'un gène situé sur le chromosome X, défaut transmis en dominance, mais léthal pour les fœtus mâles hémizygotes XY. La mutation génique n'est donc viable que si l'organisme dispose d'un second chromosome X normal, ce qui explique que les dermatoses linéaires par mosaïcisme fonctionnel du chromosome X ne surviennent pour ainsi dire que dans le sexe féminin XX (ou exceptionnellement dans des syndromes de Klinefelter XXY). L'hypothèse d'un mosaïcisme fonctionnel avait déjà été formulée en 1961 par Mary Lyon : selon cet auteur, chez la femme, un seul chromosome X est fonctionnel, l'autre étant inactivé pour former la chromatine sexuelle ou corpuscule de Barr. L'inactivation de l'un ou l'autre chromosome X, paternel ou maternel, semble aléatoire et se fait entre le 12<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour après la fécondation ; par la suite, dans toutes les cellules-filles d'un clone donné, l'inactivation reste toujours la même et si un gène est défectueux, ceci s'exprimera chez

les femmes hétérozygotes par un mosaïcisme visible, c'est-à-dire lésionnel. Celui-ci est illustré en pathologie cutanée par les affections suivantes :

- l'incontinentia pigmenti de Bloch-Sulzberger ;
- l'hypoplasie dermique en aires où l'ostéopathie striée, si particulière, pourrait également être une expression du même mosaïcisme ;
- l'anidrose des mères vectrices de la dysplasie ectodermique anidrotique liée à l'X ;
- la chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X comportant à la naissance des bandes ichtyosiformes disposées selon les lignes de Blaschko ;
- le syndrome de l'hamartome épidermique inflammatoire (cf supra) ; dans cette affection, les kératinocytes épidermiques n'expriment pas les marqueurs de différenciation kératinisante normale et conservent l'expression des cytokératines 5, 6, 14 et 16 des cellules basales [7] ;
- le syndrome oro-facio-digital type I de Papillon-Léage et Psaume, où il y a une alopecie linéaire suivant la disposition en spirale des lignes de Blaschko du cuir chevelu.

Le fait que de telles dermatoses linéaires puissent malgré tout apparaître dans le sexe masculin (le sex-ratio F/M est de 37/1 pour l'incontinentia pigmenti) pourrait s'expliquer par une mutation d'un seul brin d'ADN d'un gamète, à moins qu'il ne s'agisse de syndromes de type Klinefelter.

## Manifestations cutanées des aberrations gonosomiques

Les formules gonosomiques aneuploïdes sont nombreuses, mais on distingue surtout deux grandes catégories : celles possédant un chromosome Y avec un phénotype mâle ; celles n'en possédant pas et ayant un phénotype femelle. Comme nous l'avons vu précédemment, même en cas de chromosomes X surnuméraires, un seul est fonctionnel, les autres étant inactivés sous forme de corpuscules chromatiniens de Barr.

### ANOMALIES GONOSOMIQUES À PHÉNOTYPE MASCULIN

Dans le syndrome de Klinefelter (47 XXY), il y a souvent des ulcères de jambe ; chez un sujet jeune, la survenue d'ulcères doit faire rechercher les anomalies caractéristiques de ce syndrome (sujet longiligne, grand, quelquefois obèse ; petits testicules, gynécomastie et pilosité de type féminin) et demander un caryotype. La pathogénie des ulcères est complexe : artères distales grêles à l'artériographie et insuffisance veineuse variqueuse chronique, plus ou moins compliquée de thromboses profondes, anomalies de l'agrégabilité plaquettaire et de la fibrinolyse. Les ulcères sont éminemment torpides et récidivants.

Dans les autres formes phénotypiques, surtout 48 XYY et 46 XY/47 XXY, on peut observer les mêmes signes cutanés.

Dans le syndrome 47 XYY, il s'agit souvent de sujets de grande taille au visage massif avec de nombreuses lésions d'acné, surtout de type nodulaire. La fréquence de survenue d'une acné grave dans ce génotype est de 44 % mais, inversement, la découverte d'une telle anomalie caryotypique lors des acnés nodulaires en général n'est pas fréquente. En l'absence d'autres signes, tels qu'agressivité et retard mental, il paraît abusif de demander systématiquement un caryotype chez ces patients.

### ANOMALIES GONOSOMIQUES À PHÉNOTYPE FÉMININ

Dans le syndrome de Turner (caryotype 45 XO), l'anomalie gonosomique peut quelquefois être diagnostiquée in utero par la surveillance échographique ou suspectée à la naissance par

l'observation d'un lymphœdème congénital des extrémités et de la nuque, disparaissant progressivement jusqu'à l'âge de 3 ans. En fait, c'est surtout à la puberté que le diagnostic est le plus souvent posé. En plus d'un défaut de développement des caractères sexuels secondaires et d'un retard menstruel, on peut noter les signes dermatologiques suivants :

- un pterygium colli (cou court palmé), des palmures digitales et quelquefois axillaires ;
- une hyperlaxité cutanée et articulaire ;
- une prédisposition aux chéloïdes ;
- de nombreux nævus, des angiomes ;
- une implantation basse des oreilles et des cheveux dans la nuque ;
- des ongles déformés ou hypoplasiques, des doigts courts...

Ces anomalies dermatologiques sont moins nettes dans les autres génotypes du type Turner (isochromosome du bras long de X, chromosome X en « anneau », délétion du bras court de X) ou dans les dysgénésies gonadiques avec délétion du bras long de X ou absence du contenu génétique du bras long.

## Malformations fonctionnelles de la peau

On peut opposer les malformations structurelles aux malformations physiologiques ou fonctionnelles de certains organes ou tissus. Cette approche de l'étiopathogénie des malformations permet d'introduire la notion de physiotératogénèse : un vice de différenciation d'une fonction cellulaire peut être à l'origine de lésions cutanées cliniques circonscrites que l'on appelle les malformations fonctionnelles ou pharmacologiques de la peau. Celles-ci se développent par exemple si, dans un secteur cutané donné, les récepteurs membranaires aptes à réagir à des stimulus nerveux ou endocriniens ne se sont pas formés ou sont mal différenciés.

### TÉLANGIECTASIES NÉVOÏDES UNILATÉRALES

Elles sont en rapport avec une anomalie des récepteurs des œstrogènes. Ce sont des télangiectasies qui ont une distribution métamérique unilatérale, le plus souvent localisées dans les dermatomes du nerf trijumeau et des racines C3 et C4. Elles prédominent nettement dans le sexe féminin ou, chez l'homme, dans les états d'hyperœstrogénie. Dans une revue générale de Wilkin et al [31], sur 46 cas, 11 étaient congénitaux, 10 sont apparus à la puberté, 17 lors d'une grossesse, cinq en association avec une cirrhose éthylique, un à la période prépubertaire chez un garçon et un dans l'enfance chez une fillette. Ce sont des télangiectasies ponctiformes ou linéaires, très nombreuses, souvent influencées par les émotions, la chaleur ou les exercices physiques. Plusieurs travaux ont montré qu'il y avait dans les dermatomes concernés un nombre accru de récepteurs cytosoliques pour les œstrogènes : par rapport à la peau normale où il y a moins de  $1 \times 10^{-15}$  mol/mg de protéine de récepteurs pour l'œstradiol, la peau affectée par l'efflorescence de telles télangiectasies peut en comporter jusqu'à  $6 \times 10^{-15}$  mol/mg de protéine [30]. La pathogénie de ces cas est évidemment très hypothétique : du fait de la topographie métamérique, on est tenté d'imaginer que des éléments neuronaux ou musculaires des parois capillaires d'un métamère cutané donné réagissent ensuite de façon excessive et permanente à une hyperœstrogénie physiologique ou pathologique. Il paraît intéressant, chez l'homme ou chez la femme ménopausée, de faire des essais thérapeutiques avec un inhibiteur de ces récepteurs tel que le tamoxifène.

### MALFORMATIONS LIÉES AUX RÉCEPTEURS ANDROGÉNIQUES

#### ■ Hamartome de Becker

Il apparaît chez les garçons avant l'âge de 10 ans dans 50 % des cas, sinon à l'adolescence [28]. Les cas féminins sont rares. Ce sont des

plaques pigmentées brun clair de 10 à 20 cm de diamètre, à contours géographiques, recouvertes de duvet ou de poils foncés. Il y a généralement une plaque unique, émettée en périphérie, toujours unilatérale, sur la région thoracique haute, sur le moignon de l'épaule, sur le bras, plus rarement sur l'abdomen ou la cuisse.

Histologiquement il y a une hyperplasie épidermique avec hyperpigmentation, une hyperplasie sébacée et une hypertrichose avec hyperplasie des muscles pilomoteurs, d'où l'idée d'une anomalie régionale des récepteurs aux androgènes : l'étude de ces récepteurs a donné des résultats contradictoires, mais certains auteurs ont trouvé dans la peau d'un hamartome de Becker des taux très élevés (jusqu'à  $634 \times 10^{-15}$  mol/mg de protéine), la concentration des récepteurs androgéniques dans la peau normale étant inférieure à  $2 \times 10^{-15}$  mol/mg de protéine [22]. Les chiffres élevés sont voisins de ceux que l'on trouve dans la région de la pilosité génitale et on a proposé de considérer l'hamartome de Becker comme un « pubis hétérotopique » !

### ■ **Syndrome de l'hamartome de Becker** [17]

La lésion cutanée peut être associée à d'autres malformations, dont la plus fréquente chez la femme est une hypoplasie mammaire homolatérale. Les autres malformations rapportées, toutes situées du même côté du corps que l'hamartome de Becker sont une hypoplasie des muscles et des os de la ceinture scapulaire ou seulement du bras ipsilatéral, une scoliose, des malformations vertébrales ou costales, une atrophie dermohypodermique sous-jacente à la zone pigmentée. Les malformations associées, notamment l'hypoplasie mammaire, peuvent être expliquées, en partie seulement, par une hyper-réceptivité androgénique.

### ■ **« Acne-free nevus »**

Une ou plusieurs zones de tégument dorsal normal contrastent avec le reste de la peau qui se couvre de lésions acnéiques au moment de la puberté. Dans le cas publié par Cunliffe et al [6], le captage des androgènes dans la zone normale est réduit, de même que le pourcentage de testostérone 5- $\alpha$ -réduite. Cette malformation semble en rapport avec un défaut des récepteurs androgéniques des glandes sébacées dans un secteur cutané circonscrit. À l'inverse, dans les hyperplasies sébacées localisées [10] et dans l'*acne nevus* [18], il pourrait s'agir d'une hypersensibilité ou d'une augmentation focale des récepteurs des seules glandes sébacées. De même, certains hirsutismes pilaires localisés ou unilatéraux pourraient aussi avoir la même signification pathogénique, mais aucune étude récente des récepteurs n'a été faite dans de telles lésions, fort rares d'ailleurs. Dans un cas d'hirsutisme unilatéral droit, Ellis avait déjà, en 1970, proposé le terme d'« enzyme naevus » [13].

## MALFORMATIONS FONCTIONNELLES LIÉES AUX RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES

### ■ **Angiome plan (« nevus flammeus »)**

Dans l'angiome plan, l'absence de vasoconstriction adrénérergique est

à l'origine de la théorie d'une malformation de l'innervation vasculaire du métamère atteint. Raff [25] a démontré dans le « nevus flammeus », grâce à des antagonistes radioactifs des récepteurs vasculaires  $\alpha$  et  $\beta$  que seuls les récepteurs  $\beta$  existent dans les parois des vaisseaux de l'angiome, d'où la vasodilatation permanente caractérisant l'affection. L'angiome plan métamérique est une malformation pharmacologique par excellence, par défaut des  $\alpha$ -récepteurs capillaires.

### ■ **« Nevus anemicus » de Voerner**

Il s'agit de l'anomalie pharmacologique opposée à la précédente, avec une absence, une agénésie, des récepteurs  $\beta$ -adrénérergiques responsables normalement de la vasodilatation cutanée [25] ; les vaisseaux les plus superficiels de la lésion sont en état de vasoconstriction permanente, que seul un  $\alpha$ -bloquant puissant tel que la phentolamine peut lever [8].

### ■ **« Nevus oligemicus »**

C'est un placard érythématocyanotique, livide, froid, acquis, localisé sur une main ou sur le tronc [11]. L'examen histologique ne montre aucune lésion remarquable, mais des examens pléthysmographiques montrent qu'il y a une stase dans la circulation sanguine superficielle, qui détermine la couleur de la peau, jusqu'à 1,5 mm de profondeur, et une vasoconstriction dans la circulation plus profonde, qui détermine la température cutanée [9]. Le nevus oligemicus pourrait être une malformation fonctionnelle par agénésie focale des  $\beta$ -récepteurs adrénérergiques de la seule circulation cutanée thermorégulatrice, à l'inverse de ce qui se passe dans le nevus anemicus qui comporte une agénésie des  $\beta$ -récepteurs adrénérergiques de la seule microcirculation cutanée nutritionnelle.

## Conclusion

Pour être exhaustive, une telle revue générale sur les malformations cutanées devrait inclure au moins 20 % des entités dermatologiques. Une neurofibromatose, un syndrome d'Ehlers-Danlos, une kératodermie palmoplantaire congénitale sont aussi des malformations, mais ces affections sont traditionnellement décrites dans des chapitres propres et non regroupées avec les malformations au sens tératologique du terme. Au sens large, comme chaque individu a au moins quelques naevus, un angiome occipital ou une tache café au lait, on devrait dire qu'il n'y a pas de peau qui ne comporte au moins une malformation limitée. Cette constatation évidente est à opposer aux résultats des enquêtes de fréquence, généralement plus sélectives, qui concluent à 3 % de nouveau-nés porteurs de malformations congénitales dont seulement 5 % sont de nature dermatologique.

## Références

- [1] Bahadoran PH, Lacour J PH, Ortonne JP. Le syndrome des brides amniotiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 416-420
- [2] Baran R, Dawber RP. Diseases of the nails and their management. Oxford : Blackwell Science, 1994
- [3] Beauvillain de Montreuil C, Hamou S, Litoux P. Kystes et fistules congénitales de la face et du cou. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 855-858
- [4] Bellone AG, Raimondi L, Gasparini G, Caputo R. Choristia intestinale périombilicale en plaques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1978 ; 105 : 601-606
- [5] Couly G, Le Lièvre-Ayer C. La crête neurale céphalique et les malformations cervico-faciales humaines. *Rev Pédiatr* 1983 ; 19 : 5-21
- [6] Cunliffe WJ, Ead RD, Perera WH, Hodgins MB. An acne-free naevus. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 287-290
- [7] Dale BA, Kimball JR, Fleckman P, Herbert AA, Holbrook KA. Child syndrome: lack of expression of epidermal differentiation markers in lesional ichthyotic skin. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 442-449
- [8] Daniel RH, Hubler WR Jr, Wolf JE Jr, Holder WR. Nevus anemicus. Donor-dominant defect. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 53-56
- [9] Davies MG, Greaves MW, Coutts A, Kobza Black A. Nevus oligemicus. A variant of nevus anemicus. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 111-113
- [10] Dupré A, Bonafé JL, Lamon R. Functional familial sebaceous hyperplasia of the face. Reverse of the Cunliffe's acne-free naevus? Its inclusion among naevoid sebaceous receptor diseases. *Clin Exp Dermatol* 1980 ; 5 : 203-207
- [11] Dupré A, Viraben R. Nevus oligemicus with sensory changes. *Acta Dermatol Venereol* 1983 ; 63 : 177-180
- [12] Editorial. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 207-225



[13] Ellis JP. Unilateral hirsutism, epithelial naevus, polydactyly, premature fusion of epiphyses of right leg and myasthenia gravis. *Br J Dermatol* 1970 ; 84 : 385-386

[14] Happle R. What is a naevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology* 1995 ; 191 : 1-5

[15] Happle R. Qu'est qu'un hamartome ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 165-166

[16] Happle R, Koch H, Lenz W. The CHILD syndrome. Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects. *Eur J Pediatr* 1980 ; 134 : 27-33

[17] Happle R, Koopman RJJ. Becker nevus syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 68 : 357-361

[18] Hughes BR, Cunliffe WJ. An acne naevus. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 357-359

[19] Khallouf R, Fetisssof F, Machet L, Stephanov E, Lechrist J, Lorette G. Sequestered meningocele of the scalp: diagnostic value of hair anomalies. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 315-318

[20] Laplanche G, Grosshans E, Gabriel-Robez O, Happle R, Enjolras O. Hyperplasie épidermique et hémidysplasie corporelle hypoplasique congénitales homolatérales. Démembrement du syndrome de Solomon. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 729-739

[21] Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevallier J, Thomas L. Bandes pigmentées atrophiques acquises suivant les lignes de Blaschko. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 729-736

[22] Person JR, Longcope C. Becker's nevus: an androgen-mediated hyperplasia with increased androgen receptors. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 235-238

[23] Pollard ZF, Harley RD, Calhoun J. Dermoid cysts in children. *Pediatrics* 1976 ; 57 : 379-382

[24] Prigent F. Aplasies cutanées congénitales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 933-939

[25] Raff M. Die Bedeutung adrenerger Rezeptoren für die Entstehung des Naevus flammeus und des Naevus anaemicus. *Wiener Klin Wschr* 1981 ; 93 (suppl 129) : 1-14

[26] Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 476-488

[27] Tennstedt D, Lachapelle JM, Baran R. Brachydactylie avec anonychie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 901-905

[28] Tymen R, Forestier JF, Boutet B, Colomb D. Naevus tardif de Becker. À propos d'une série de 100 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1981 ; 108 : 41-46

[29] Verret JL, Leclech C. Aspects dermatologiques de la pathologie ombilicale. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 621-626

[30] Vestey JP, Buxton PK, Hawkins RA. Unilateral naevoid telangiectatic syndrome, a study of two cases. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 288-291

[31] Wilkin JK, Graham Smith J, Cullisn DA, Peters GE, Rodriguez-Rigau LJ, Feucht CL et al. Unilateral dermatomal superficial telangiectasia. Nine new cases and review of unilateral dermatomal superficial telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 468-477

---

# Mosaïcisme

P. Boeckler, R. Happle, D. Lipsker

*Le mosaïcisme génétique désigne la présence chez un individu de deux ou plusieurs patrimoines génétiques différents dérivant du même zygote. La preuve de l'existence d'un mosaïcisme génétique a été apportée chez l'homme au cours de nombreuses maladies. Cet article a pour objectifs d'expliquer le concept et la pathogénie du mosaïcisme génétique et de décrire les manifestations cutanées qui permettent de l'évoquer.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Mosaïcisme ; Lignes de Blaschko ; Dermatoses linéaires ; Hamartome ; Génodermatose ; Lichen striatus ; Blaschkite ; Inactivation du chromosome X (lyonisation) ; Mutation postzygotique

## Plan

■ Introduction	1
■ Définition du mosaïcisme	1
■ Quand faut-il suspecter un mosaïcisme en dermatologie ?	2
Phénotypes cliniques permettant de suspecter la présence d'un mosaïcisme	2
Quelles sont les dermatoses susceptibles de se présenter sous forme de mosaïque ?	4
Notion de mosaïcisme « inversé »	5
■ Mécanismes génétiques à l'origine du mosaïcisme	5
Mosaïcisme épigénétique	5
Mosaïcisme génomique	8
■ Dermatoses (provisoirement) définies par leur caractère blaschkolinéaire	9
Blaschkite de l'adulte ou maladie de Grosshans et Marot	9
Lichen striatus	10
Atrophodermie linéaire de Moulin ou maladie de Moulin	10
■ Analogies extracutanées des lignes de Blaschko	10
■ Comment mettre en évidence un mosaïcisme et quelles en sont les limites ?	10

## ■ Introduction

Sur le plan génétique, un mosaïcisme désigne la présence de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement différentes mais dérivant du même zygote chez un individu. Une mosaïque peut résulter de nombreux mécanismes, le plus facile à comprendre étant une mutation postzygotique se produisant chez l'embryon après les premières divisions de l'œuf fécondé au cours du développement in utero. Cette mutation peut être responsable d'un simple polymorphisme ou alors représenter un facteur délétère. Aussi, conceptuellement, toutes les maladies monogéniques peuvent-elles théoriquement exister sous forme de mosaïque. De même, il est aisément possible d'imaginer des mosaïques par mutation d'un des gènes

impliqués dans une maladie polygénique. Enfin, certaines maladies létales ne peuvent se voir que sous forme d'une mosaïque.

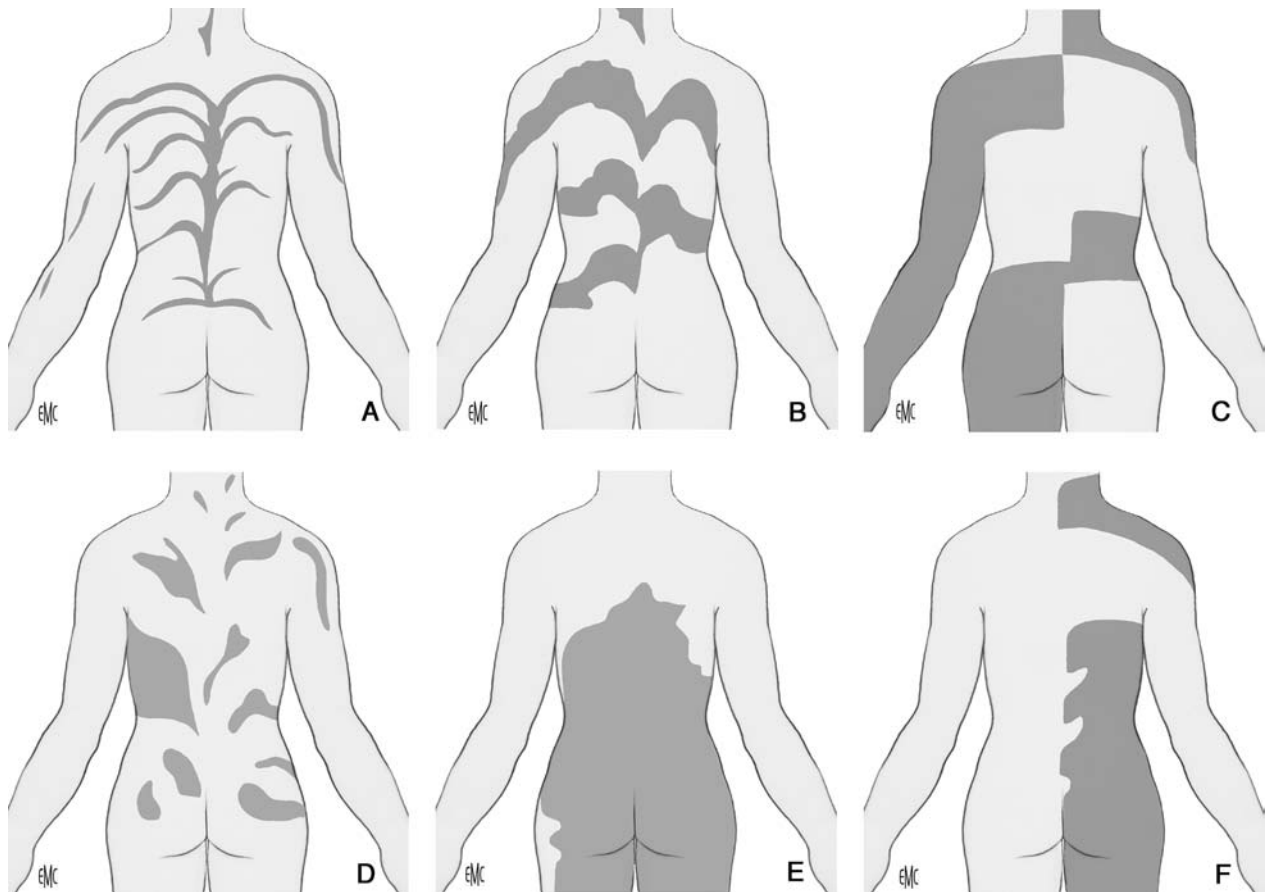
Une des questions qui se pose lorsque l'on aborde ce concept génétique est de savoir si un individu porteur d'une mosaïque génétique impliquant par exemple un gène d'une maladie autosomique dominante exprime le phénotype de la maladie et de quelle façon. Nous focaliserons ce travail sur les manifestations cutanées du mosaïcisme génétique. Notre objectif n'est pas de faire une revue exhaustive de toutes les maladies décrites sous forme de mosaïque chez l'homme. Nous avons surtout cherché à expliquer le concept du mosaïcisme et de sa pathogénie chez l'homme, et de décrire et expliquer les tableaux cliniques qui en sont la conséquence. Car la distribution et l'arrangement de certaines maladies sont suffisamment évocateurs pour suspecter la présence d'un mosaïcisme génétique. La reconnaissance d'une telle mosaïque n'a pas qu'un intérêt académique, car dans certaines situations, elle expose la descendance de l'individu qui en est porteur au phénotype complet de la maladie.

## ■ Définition du mosaïcisme

Le mosaïcisme est la présence, chez un même individu, de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement différentes mais dérivant d'un même zygote génétiquement homogène. Cette différence peut concerner un seul gène, un groupe de gènes ou encore un ou plusieurs chromosomes entiers.

Cette disparité peut porter sur un gène codant une maladie. Ainsi, l'individu sera composé d'une population cellulaire pathologique et d'une autre saine. Le phénotype exprimé rendra compte de cette disparité et selon la répartition des gènes sains et des gènes mutés, on pourra observer des régions anatomiques atteintes et d'autres indemnes de toute maladie. Les mécanismes génétiques à l'origine de ce mosaïcisme sont abordés ci-après.

La mosaïque se différencie de la chimère qui est un organisme composé d'au moins deux populations cellulaires génétiquement différentes et qui dérivent de deux zygotes distincts.



**Figure 1.** Les grands modèles de mosaïcisme cutané.

**A, B.** Type 1a et b : suivant les lignes de Blaschko.

**C.** Type 2 : modèle en échiquier.

**D.** Type 3 : modèle phylloïde.

**E.** Type 4 : modèle en nappe.

**F.** Type 5 : modèle latéralisé.

## ■ Quand faut-il suspecter un mosaïcisme en dermatologie ?

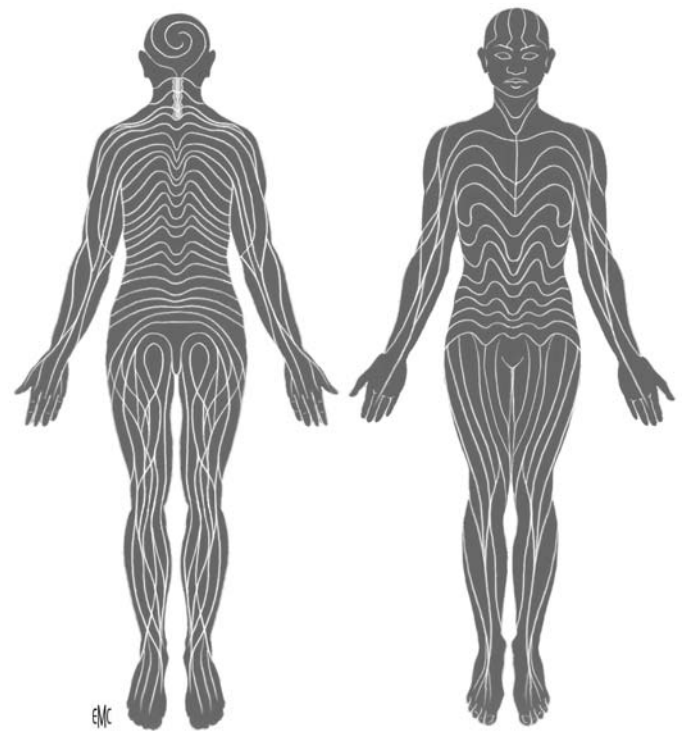
La plupart des maladies dermatologiques, qu'elles soient congénitales ou acquises, peuvent être présentes sous forme de mosaïque ; c'est leur distribution et leur arrangement particuliers qui évoquent l'existence d'un mosaïcisme. Happle a défini cinq grands modèles de mosaïcisme cutané [1, 2]. Le premier fait appel au concept des lignes de Blaschko et se subdivise en type 1a et 1b. Le deuxième est dit en « échiquier », le troisième en « forme florale » ou « phylloïde », le quatrième en « nappes » et un cinquième modèle, défini plus récemment, est dit « latéralisé » (Fig. 1) [2].

## Phénotypes cliniques permettant de suspecter la présence d'un mosaïcisme

### Lignes de Blaschko

Alfred Blaschko, dermatologue allemand, présentait en 1901, les observations de plus de 140 malades atteints de dermatoses linéaires [3]. La représentation schématisée de l'ensemble de ces constatations a été réunie sur un diagramme qui forme ce que l'on appelle « les lignes de Blaschko ». Ces lignes dessinent un « S » sur la face antérieure du thorax, un « V » sur le dos, une spirale sur la face postérieure de la tête et prennent un caractère linéaire discrètement incurvé sur les extrémités (Fig. 2).

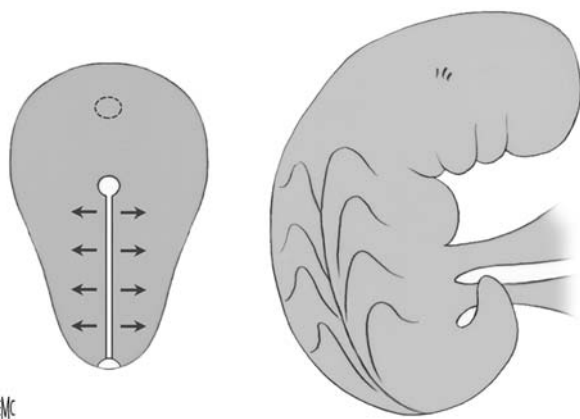
Au cours du 19<sup>e</sup> siècle et de la première partie du 20<sup>e</sup> siècle, l'idée prévalait qu'il existait une relation entre la linéarité des dermatoses et les métamères du système nerveux central, c'est-à-dire des segments de peau définis par une innervation sensorielle. Ainsi a-t-on souvent utilisé le terme erroné de



**Figure 2.** Représentation des lignes de Blaschko.

« nævus zostériforme » ou encore de « porokératose zostériforme » alors que de telles entités n'existent pas. Les lignes de





**Figure 3.** Les cellules progénitrices cutanées naissent et se développent à partir de la ligne primitive médiane puis migrent transversalement vers la périphérie. Ceci interfère avec la croissance longitudinale et la flexion de l'embryon aboutissant au curieux dessin des lignes de Blaschko.



**Figure 4.** Disposition blaschkolinéaire des lésions de l'*incontinentia pigmenti*, réalisant un modèle de mosaïcisme de type 1a.

Blaschko ne suivent aucun trajet lymphatique, vasculaire ou nerveux. Elles sont également distinctes des lignes métamériques des dermatomes et des lignes de fentes de Langer.

Les lignes de Blaschko seraient en fait la trace de la migration des cellules primordiales de l'ectoderme lors de l'embryogenèse : les cellules précurseurs naissent et se développent à partir d'une ligne primitive médiane puis migrent vers la périphérie, dans une direction transversale. Cette prolifération et cette migration interfèrent avec la croissance longitudinale et la flexion croissante de l'embryon, expliquant ainsi le trajet curieux en « jet d'eau » au dos (Fig. 3) [1]. Ces lignes invisibles chez l'individu sain, ne deviennent visibles que si une dermatose qui est la conséquence d'une anomalie d'un clone primordial ayant migré, marque leur emplacement. Aujourd'hui, de nombreuses preuves se sont accumulées en faveur de l'existence d'un mosaïcisme au cours des dermatoses suivant les lignes de Blaschko.

### Modèle de type 1

Il s'agit d'un modèle qui suit les lignes de Blaschko et se subdivise en type 1a et 1b suivant l'épaisseur des bandes empruntées par la dermatose.

#### Modèle de type 1a

Il s'agit d'un modèle en bandes étroites suivant les lignes de Blaschko (Fig. 1) comme on peut le voir lors de l'*incontinentia pigmenti* de type Bloch-Sulzberger [4] (Fig. 4) ou dans la plupart des troubles pigmentaires regroupés auparavant sous le terme d'hypomélanose d'Ito et que l'on dénomme actuellement mosaïcisme pigmentaire de type Ito [5].



**Figure 5.** Mosaïcisme pigmentaire en bandes larges de type 1b chez un malade atteint d'un syndrome de McCune-Albright (collection Pr JP Ortonne, Nice).



**Figure 6.** Nævus de Becker réalisant un modèle de mosaïcisme de type 2 « en échiquier » avec une limite médiane nette.

#### Modèle de type 1b

C'est un modèle en bandes larges qui suit les lignes de Blaschko (Fig. 1) dont le syndrome de McCune-Albright [6] constitue un exemple (Fig. 5). Le mécanisme prouvé être à l'origine de ce modèle est la survie à l'état de mosaïque de cellules porteuses d'une mutation létale [7, 8].

#### Modèle de type 2 : modèle en échiquier (ou damier)

Il dessine des carrés avec une limite médiane nette (Fig. 1) comme on peut le voir dans les nævus spilus et dans le nævus de Becker (Fig. 6) [9, 10]. Le même modèle a été décrit au cours du chimérisme [11, 12].



**Figure 7.** Modèle phylloïde (de type 3) chez un malade atteint d'hypomélanose phylloïde.

### Modèle de type 3 : modèle en forme florale ou « phylloïde »

Il se caractérise par un arrangement rappelant des pétales de fleurs ou des feuilles et a donc été nommé « phylloïde » (Fig. 1). Parfois, il existe une séparation médiane nette entre les aires de peau atteintes et indemnes. L'hypomélanose phylloïde, syndrome neurocutané causé par une trisomie 13 en mosaïque [13], est l'illustration de ce modèle (Fig. 7).

### Modèle de type 4 : modèle en nappe

Il est constitué par de larges aires de peau atteintes sans séparation médiane (Fig. 1). On peut observer un tel modèle chez les malades avec des nævus congénitaux géants (Fig. 8 A, B) [1]. On y inclut la mélanose neurocutanée [1, 14].

### Modèle de type 5 : modèle latéralisé

Dans ce cas, l'atteinte cutanée est latéralisée à un seul côté avec une limite médiane nette (Fig. 1). Ce modèle a été décrit à partir du syndrome CHILD (*congenital hemidysplasia with ichthyosiform nævus and limb defects*) [15, 16] (Fig. 9 A, B) dans lequel on observe un « nævus ichthyosiforme » ou « nævus CHILD » caractérisé sur le plan histopathologique par les signes du xanthome verruciforme. La lésion cutanée caractéristique de ce syndrome est en effet tout à fait particulière et distincte sur le plan anatomoclinique. Elle est différente de l'hamartome épidermique (simple, verruqueux et inflammatoire) et de l'hamartome sébacé et nous proposons de la nommer nævus CHILD.

### Quelles sont les dermatoses susceptibles de se présenter sous forme de mosaïque ?

Beaucoup de dermatoses peuvent se présenter sous forme de mosaïque. La plupart des dermatoses linéaires suivant les lignes



**Figure 8.**

**A, B.** Grandes aires de peau malade sans limite médiane réalisant un mosaïcisme de type 4 comme on peut le voir chez ces deux malades atteints de nævus congénitaux.

de Blaschko sont des maladies liées à l'X ou des hamartomes (« nævus » dans la littérature étrangère) congénitaux. Le Tableau 1 illustre de manière non exhaustive les maladies liées à l'X, mais aussi des maladies à transmission autosomique, se présentant sous forme de mosaïque. Certaines maladies ne peuvent exister que sous forme de mosaïque, le gène muté aboutissant à un phénotype létal (Tableau 2). De la même manière, les hamartomes de distribution blaschkolinéaire sont listés dans le Tableau 3. L'apparition de ces hamartomes n'est pas nécessairement congénitale.

Il existe également des dermatoses linéaires acquises inflammatoires, dont certaines, comme la Blaschkite [25] et le lichen striatus [28], (cf. infra), se définissent (encore pour le moment) par leur blaschkolinéarité. Cependant, les dermatoses courantes comme le psoriasis [29], la dermatite atopique [30] et le lichen plan [31] peuvent également se présenter sous forme de lésions blaschkolinéaires. Dans ce cas, les caractéristiques cliniques et histologiques des lésions cutanées sont identiques à celles de la forme ordinaire. Il en est de même pour d'autres dermatoses inflammatoires comme la maladie du greffon contre l'hôte [32], le lichen nitidus [33] ou encore des toxidermies à type d'érythème pigmenté fixe [34]. Plusieurs cas d'éruption blaschkolinéaire associée à une biologie évocatrice de lupus érythémateux ont été décrits. Dans un cas observé par Heid et al., [35] il s'agissait d'un malade avec une éruption blaschkolinéaire de





**Figure 9.**  
**A, B.** Mosaïcisme de type 5 latéralisé dans le cadre d'un CHILD syndrome.

papules squameuses, des anticorps antinucléaires positifs au 1/1280<sup>e</sup> de spécificité anti-RNP (*ribonucleoprotein*), la présence d'un anticorps anticardiolipine de type IgG à 69 UGPL (N < 15) et une immunofluorescence directe en peau lésée et en peau saine montrant des dépôts microgranuleux linéaires d'IgM le long de la jonction dermoépidermique ainsi qu'une fluorescence granuleuse des noyaux des kératinocytes.

Des cas de mucinose folliculaire et de mycosis fongoïde blaschkolinéaires ont également été décrits [36].

Parfois, il peut y avoir superposition d'une maladie acquise et d'une dermatose congénitale ou d'un hamartome pré-existant, par exemple un psoriasis survenant sur un hamartome épidermique [37] ou encore, comme dans le cas décrit par Heid et coll [35], des lésions évocatrices de lupus érythémateux sur un naevus pileux. Un exanthème scarlatiniforme blaschkolinéaire localisé sur les lésions hypochromes a été rapporté chez une petite fille atteinte d'une hypomélanose d'Ito [38].

La survenue tardive de ces dermatoses blaschkolinéaires pourrait s'expliquer par une rupture de tolérance de l'organisme envers un clone cellulaire anormal qui était jusque-là quiescent dans ces lignes de migration embryonnaires [25]. Ainsi, la maladie s'exprimerait uniquement dans les régions contenant le clone muté. La rupture de tolérance de l'organisme pourrait être déclenchée, par exemple, par une infection virale, le virus démasquant certains sites antigéniques [25]. Ainsi, le lichen striatus ou la blaschkite de l'adulte peuvent certainement être classés dans le cadre nosologique des éruptions paravirales [39]. D'autres facteurs déclencheurs comme une greffe de moelle ou la prise de certains médicaments ont pu être identifiés.

## Notion de mosaïcisme « inversé »

Toutes les atteintes blaschkolinéaires évoquées jusqu'à présent sont l'expression directe d'une anomalie génétique aboutissant à une maladie donnée. L'inverse peut se voir. Parfois, une mutation « reverse » d'un clone cellulaire peut aboutir non pas à une maladie, mais au contraire va constituer une bande de peau saine au sein des tissus malades.

Ainsi ont été décrits, chez des enfants atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire grave, des zones de peau saine suivant les lignes de Blaschko évoquant la possibilité d'un mosaïcisme qui a pu être prouvé à l'échelle moléculaire [42, 43].

## Mécanismes génétiques à l'origine du mosaïcisme

Happle distingue le concept de mosaïcisme épigénétique, généré par les rétrotransposons, et le mosaïcisme génomique [2]. Si le mosaïcisme génomique est actuellement bien connu, le mosaïcisme épigénétique représente en revanche un nouveau champ d'investigation. Le Tableau 4 illustre comment, à partir du phénotype observé, il est possible de suspecter le mécanisme génétique à l'origine du mosaïcisme.

### Mosaïcisme épigénétique

Il s'agit d'un mosaïcisme le plus souvent lié à l'X, mais qui peut également être autosomique. Le terme « épigénétique » désigne une altération de l'expression d'un gène sans changement dans sa séquence nucléotidique et il est donc dit « fonctionnel ».



**Tableau 1.**

Mécanisme et phénotype de certaines maladies congénitales ou acquises se présentant sous forme de mosaïque.

	Type de mutation	Origine du mosaïcisme	Maladie	Modèle phénotypique
Épigénétique	Mutation létale dominante liée à l’X	Lyonisation	CHILD syndrome	1,5
			Chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l’X <sup>a</sup> [17]	1a
			Hypoplasie dermique en aires ou syndrome de Goltz	1a
			<i>Incontinentia pigmenti</i> <sup>a</sup> [18]	1a
			Syndrome MIDAS	?
			Syndrome oro-facio-digital type I de Papillon-Léage	1a
	Mutation non létale liée à l’X	Lyonisation	Anidrose des mères vectrices de la dysplasie ectodermique hypohidrotique	1a
			Syndrome de Partington	1a
			Maladie de Menkes <sup>a</sup> [19]	1
Génomique	Mutation autosomique létale	Mutation postzygotique précoce ou mutation gamétique hémichromatidique	Cutis marmorata telangiectatica congenita	2 (?)
			Syndrome de Delleman	?
			Hypomélanose d’Ito <sup>a</sup> [20, 21]	1 ou 2
			Lipomatose encéphalocraniocutanée	?
			Syndrome de McCune-Albright <sup>a</sup> [22]	1b
			Syndrome du nævus comédonien	1a
			Syndrome de Protée	1a
			Syndrome de Schimmelpennin	1a
			Syndrome de Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay	2 ( ? )
	Mutation autosomique non létale	Mutation somatique post-zygotique précoce (pouvant aboutir à une perte d’hétérozygotie)	Hamartome épidermique de type épidermolytique/maladie de Darier segmentaire <sup>a</sup> [21, 23]	1a
			Maladie de Hailey et Hailey segmentaire <sup>a</sup> [24]	1a
			Neurofibromatose segmentaire	?
			Porokératose linéaire superposée sur la porokératose actinique disséminée superficielle	1a
	Didymose	Forme particulière de perte d’hétérozygotie	Nævus anémique et angiome plan/cutis tricolor	?/2 (?)
			Phacomatose pigmentovasculaire/ phacomatose pigmentokératosique	2/2 (?) 1a/2
	Paradominance (forme familiale de maladies en mosaïque habituellement sporadiques)	Forme particulière de perte d’hétérozygotie	Nævus de Becker / syndrome du nævus de Becker	2
			Nævus anémique	?
			Nævus sébacé de Jadassohn	1a
			Nævus spilus/syndrome du nævus spilus	2
			Syndrome de Protée	1a
	Trisomie 13 en mosaïque	Non-disjonction à un stade précoce de l’embryogenèse	Syndrome de Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay	2 (?)
			Hypomélanose phylloïde <sup>a</sup> [13]	3

<sup>a</sup> Pathologies pour lesquelles un mosaïcisme a pu être mis en évidence à l’échelle cytogénétique ou moléculaire.**Tableau 2.**

Maladies génétiques ne pouvant s’exprimer que sous forme de mosaïque, le gène muté étant létal s’il est porté par toutes les cellules d’un individu.

Mutation létale portée par le chromosome X	Chondrodysplasie ponctuée dans sa forme dominante liée à l’X de Happle <i>Incontinentia pigmenti</i> de type Bloch-Sulzberger Hypoplasie dermique en aires ou syndrome de Goltz Syndrome oro-facio-digital de type I CHILD syndrome
Mutation létale portée par des autosomes	Cutis marmorata telangiectatica congenita Lipomatose encéphalo-cranio-cutanée Hypomélanose phylloïde Mélanose neurocutanée Mosaïcisme pigmentaire de type Ito Syndrome de Delleman Syndrome de McCune-Albright Syndrome du nævus comédonien Syndrome de Protée Syndrome de Schimmelpennig-Feuerstein-Mims Syndrome de Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay

**Tableau 3.**

Nævus (ou hamartomes) et lésions nævoïdes disposées selon les lignes de Blaschko d'après Grosshans et Marot [25] et Happle [26].

Nævus épidermiques	<p>Nævus épidermique simple, type velouté, souple</p> <p>Nævus épidermique simple, type dur, verruqueux</p> <p>Nævus épidermique épidermolytique (acanthokératolytique)</p> <p>Nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (NEVIL)</p> <p>Nævus CHILD</p> <p>Nævus kérinokératosique [27]</p> <p>Nævus corniculatus</p> <p>Maladie de Darier linéaire ou nævus verruqueux linéaire acantholytique</p> <p>Maladie de Hailey-Hailey segmentaire</p> <p>Porokératose linéaire</p>
Nævus annexiels	<p>Nævus sébacé de Jadassohn</p> <p>Nævus comédonien</p> <p>Nævus eccrine porokératosique</p> <p>Nævus de Munro</p> <p>Hamartome folliculaire basaloïde linéaire</p> <p>Spiradénomes eccrines multiples linéaires</p> <p>Syringocystadénome papillifère linéaire</p>
Nævus pigmentaires	<p>Hypermélanose blaschkolinéaire</p> <p>Hypomélanose blaschkolinéaire (nævus achromique, mosaïcisme pigmentaire à type d'Ito)</p>
Nævus conjonctifs	<p>Fibromatose linéaire</p> <p>Nævus conjonctif linéaire</p>

Il fait appel à la notion de rétrotransposons. Ce sont des particules rétrovirales endogènes qui sont dispersées en grand nombre dans le génome de l'homme, des plantes et des animaux [2, 44]. Le pelage brisé de certains chiens est lié à l'activité de ces rétrotransposons. Certains d'entre eux peuvent contrôler l'activité de gènes proches, par déméthylation ou méthylation, et ainsi activer ou inactiver un gène donné [2, 44]. Pourtant, la plupart de ces rétrotransposons restent inactifs.

### Mosaïcisme épigénétique lié à l'X

Avant tout, il est important de rappeler qu'en présence de deux chromosomes X (que ce soit dans le sexe féminin ou lors de maladies telles que le syndrome de Klinefelter 46 XXY), l'un des deux chromosomes X subit une inactivation aléatoire appelé phénomène de lyonisation (d'après M. Lyon qui a décrit ce

## “Dermatoses linéaires acquises suivant les lignes de Blaschko

Blaschkite de l'adulte [25]  
 Dermatite atopique [30]  
 Érythème pigmenté fixe linéaire [34]  
 Lichen striatus [28]  
 Lichen plan [31]  
 Lichen nitidus [33]  
 Lupus érythémateux [40]  
 Maladie du greffon contre l'hôte [32]  
 Maladie de Moulin [41]  
 Psoriasis linéaire [29]

phénomène) [45]. Ce phénomène se déroule pendant les premiers quinze jours après la fécondation. Le chromosome X inactivé va se condenser et former la chromatine sexuelle ou corpuscule de Barr. Ainsi, les individus possédant deux chromosomes X sont constitués de deux populations cellulaires différentes, une comportant un chromosome X inactivé d'origine paternelle et une autre comportant un chromosome X inactivé d'origine maternelle. La proportion entre ces deux populations varie entre chaque individu, même entre jumeaux monozygotes, du fait du caractère fonctionnel et aléatoire de cette inactivation [46]. Si l'un des deux chromosomes X est porteur d'une mutation, celle-ci ne sera finalement exprimée que dans une partie du génome. Chacune de ces populations cellulaires va se développer et migrer selon les lignes embryonnaires.

Les rétrotransposons de type LINE1 sont présents sur l'ensemble du génome humain, mais ils sont particulièrement nombreux dans la région du centre d'inactivation du chromosome X [2]. Les rétrotransposons jouent un rôle important dans le phénomène de lyonisation [2]. Ainsi, la disposition blaschkolinéaire des lésions cutanées observées chez des femmes au cours de génodermatoses liées à l'X, reflète, à ce qu'il semble, l'activité des rétrotransposons situés sur le chromosome X.

### Mosaïcisme lié à l'X avec mutation létale

Lorsqu'une mutation portée par le chromosome X est létale, seules les filles peuvent survivre. Elles survivent car elles sont composées de deux clones cellulaires différents, l'un sain, l'autre malade, résultant du phénomène de lyonisation. Une mosaïque s'est ainsi créée au sein de laquelle cohabitent des cellules atteintes et des cellules indemnes. De très rares cas de sujets de sexe masculin avec un caryotype normal 46XY atteints de ce type de maladie ont été décrits [47]. Ceci peut s'expliquer par la survenue d'une mutation postzygotique très précoce ou par une

**Tableau 4.**

Quelques phénotypes particuliers et leurs mécanismes génétiques.

Phénotype	Mécanisme génétique prédominant	Exemples de pathologie
Pathologie de présentation blaschkolinéaire type 1a	Mécanismes nombreux : mosaïcisme fonctionnel lié à l'X avec mutation létale, mutation précoce postzygotique (ou mutation gamétique hémichromatidique ?)	<i>Incontinentia pigmenti</i> , chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X, hypoplasie dermique en aires ou syndrome de Goltz
Superposition segmentaire d'une dermatose autosomique dominante généralisée	Mosaïcisme segmentaire de type II (perte d'hétérozygotie avec perte de l'allèle sain)	Maladie de Hailey-Hailey, léiomyomatose cutanée, sclérose tubéreuse de Bourneville, neurofibromatose de type 1
Garçons atteints d'une maladie liée à l'X et mères complètement indemnes	Gène récessif lié à l'X et ne subissant pas d'inactivation	Ichtyose récessive liée à l'X, épidermolyse bulleuse de type Mendes da Costa
Garçons atteints d'une maladie liée à l'X avec phénotype très prononcé et mères atteintes avec un phénotype atténué et symétrique	Gène dominant lié à l'X et ne subissant pas d'inactivation	Kératose folliculaire spinulosique décalvante
Enfants atteints d'une forme généralisée d'une dermatose autosomique dominante qui est présente sous forme localisée chez les parents	Mosaïcisme d'une mutation autosomique non létale touchant les gonades chez l'un des parents (avec phénotype segmentaire de type I par ailleurs)	Neurofibromatose de type 1, érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale de Brocq



**Figure 10.** Les lésions de l'hypoplasie dermique en aires (syndrome de Goltz) réalisent un mosaïcisme de type 1a.

mutation gamétique d'une hémichromatide ayant eu lieu avant la fécondation [1]. En effet, si dans un gamète seule une hémichromatide est mutée, il sera possible d'observer, après répllication semi-conservative, un chromosome avec deux chromatides porteuses de différentes paires de bases. Après clivage, une cellule sera porteuse de la mutation complète et l'autre sera indemne. Ce type de mutation peut affecter les gonades et les hommes atteints peuvent donc transmettre la mutation à leurs filles, mais ces cas restent exceptionnels.

Parmi les maladies répondant à ce type de mécanisme, on pourra citer [1] l'*incontinentia pigmenti* de type Bloch-Sulzberger, l'hypoplasie dermique en aires ou syndrome de Goltz (Fig. 10), la chondrodysplasie ponctuée dans sa forme dominante liée à l'X de Happle, le syndrome oro-facio-digital de type I ou encore le CHILD syndrome. Dans la majorité des cas, les lésions cutanées forment un modèle de mosaïcisme de type 1a, plus rarement de type latéralisé (cf. supra) [1].

#### Mosaïcisme lié à l'X avec mutation non létale

Les mutations non létales liées à l'X peuvent se manifester dans les deux sexes. Chez les hommes, l'atteinte est diffuse, tandis que chez les femmes, elle est plus atténuée avec des manifestations cutanées linéaires témoignant du phénomène de lyonisation [48]. Cette disposition linéaire témoigne des lignes de migration embryonnaires des différents clones cellulaires.

Voici une liste non exhaustive de maladies illustrant ce mécanisme : la dysplasie ectodermique hypohydrotique liée à l'X [1], la maladie de Menkes [1] ou encore le syndrome de Partington [49, 50].

#### Gènes situés sur le chromosome X échappant au phénomène de lyonisation

Un certain nombre de gènes portés par le chromosome X échappent à ce phénomène d'inactivation [51-53]. Ces gènes

peuvent être situés le long de tout le chromosome X. Dans ce cas, les femmes ne sont jamais porteuses de lésions en mosaïque. Citons pour exemple le gène de l'ichtyose récessive liée à l'X [54] ou de l'épidermolyse bulleuse de type Mendes da Costa [51].

#### Mosaïcisme épigénétique autosomique

Chez la souris et le chien, le mosaïcisme autosomique épigénétique est transmissible par l'action des rétrotransposons, donnant lieu à différents pelages rappelant la disposition des lignes de Blaschko. Chez l'homme, il est probable qu'ils puissent également être responsables d'un mosaïcisme autosomique transmissible mais nous ne disposons actuellement d'aucune preuve formelle. Cependant, on a pu constater des cas familiaux de mosaïcisme pigmentaire autosomique à type de bandes hyperpigmentées ou hypopigmentées blaschkolinéaires qui pourraient peut-être refléter l'action d'un rétrotransposon [44].

#### Mosaïcisme génomique

Le terme de mosaïcisme génomique se réfère, dans la plupart des cas, aux autosomes.

#### Mosaïcisme génomique avec mutation létale

Certaines maladies génétiques sont causées par une mutation autosomique dominante aboutissant à la mort précoce de l'embryon. Les cellules porteuses de cette mutation ne peuvent survivre qu'à l'état de mosaïque à proximité de cellules saines. Cette mosaïque peut apparaître à la suite d'une mutation postzygotique précoce ou d'une mutation gamétique hémichromatidique survenant avant la fertilisation.

Voici quelques exemples de maladies pouvant se présenter sous la forme d'une mosaïque de ce type : le syndrome de McCune-Albright [55], le syndrome de Schimmelpennig-Feuerstein-Mims (syndrome du naevus sébacé) [14, 56], le syndrome de Protée [14, 56], le syndrome du naevus comédonien [57], la lipomatose encéphalocraniocutanée [1, 14], le syndrome de Delleman [56], le syndrome de Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay [14, 56], la *cutis marmorata telangiectatica congenita* [1, 14], l'hypomélanose d'Ito ou encore la mélanose neurocutanée [14, 56].

#### Mosaïcisme génomique avec mutation non létale

Dans ce cas, l'affection, autosomique dominante, correspondant au gène muté se manifeste par un phénotype de type mosaïque, ne touchant donc qu'une partie limitée du tégument, qu'on appelle forme segmentaire. Il existe deux formes segmentaires qui seront détaillées ci-après. La mutation peut toucher les gonades et ceci explique la possibilité de voir apparaître, dans la génération suivante, le phénotype complet de la maladie, c'est-à-dire exprimé dans sa forme ordinaire. Ainsi, des parents dont l'un souffre d'une neurofibromatose segmentaire peuvent donner naissance à un enfant atteint d'une neurofibromatose de type I [58]. Il en est de même pour des parents porteurs d'un hamartome épidermique épidermolytique donnant naissance à un enfant atteint d'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale de Brocq [59].

#### Mosaïcisme segmentaire de type I

Il est aisément reconnaissable : une zone de peau malade se distingue du reste du tégument qui est indemne. La maladie étant transmise sur un mode autosomique dominant, en peau lésée, les cellules sont hétérozygotes pour le gène muté et en peau saine, les cellules sont exemptes de toute mutation [60]. La plupart du temps, les parents, frères et sœurs ne sont pas porteurs du gène muté, mais les enfants pourront être touchés et exprimer le phénotype ordinaire de la maladie [60].

Citons l'exemple de l'hamartome épidermique de type épidermolytique où un mosaïcisme à l'échelle moléculaire a été mis en évidence [59].





**Figure 11.**  
**A, B.** Distribution blaschkolinéaire « en jet d'eau tourbillonnant » chez deux malades atteints d'une blaschkite.

### Mosaïcisme segmentaire de type II ou la perte d'hétérozygotie

Chez un embryon hétérozygote pour une maladie autosomique dominante, il peut se produire, à un stade précoce de la vie embryonnaire, une mutation qui aboutira à une homozygotie, ou bien une hémizygotie, pour la maladie considérée [61]. Cliniquement, on observera une manifestation segmentaire fortement exprimée se superposant au phénotype de répartition diffuse habituelle de la maladie. Ceci reflète une perte d'hétérozygotie, la perte portant sur l'allèle sain [61]. Le degré d'atteinte est donc plus prononcé que celui du phénotype ordinaire. Les parents, frères, sœurs mais aussi les enfants sont souvent porteurs du gène muté et expriment un phénotype ordinaire non segmentaire [61].

Ce concept a été prouvé à l'échelle moléculaire dans la maladie de Hailey-Hailey [24].

### Didymose ou taches jumelles

Il s'agit d'un cas particulier de perte d'hétérozygotie [62]. Elle est définie par la présence conjuguée de tissus mutés différents génétiquement l'un de l'autre et du tissu sain avoisinant. Un organisme en développement peut être hétérozygote pour deux mutations récessives différentes portées par le même chromosome. Le phénomène de la recombinaison peut aboutir à la formation de deux cellules-filles homozygotes pour ces deux mutations.

Ainsi s'expliquent la coexistence d'un angiome plan et d'un nævus anémique [63], d'un psoriasis unilatéral et d'un lichen striatus controlatéral [64], la phacomatose pigmentovasculaire [10, 65] ou encore la phacomatose pigmentokératosique [10].

### Paradominance

Les individus hétérozygotes pour une mutation d'expression paradominante ont en général un phénotype normal, mais l'allèle peut se transmettre à travers les générations, également sans expression clinique. Si une mutation survient au stade précoce de l'embryogenèse, responsable d'une perte d'hétérozygotie, un clone peut apparaître et donner lieu à un phénotype segmentaire malade. L'hérédité paradominante pourrait expliquer l'existence de certaines dermatoses habituellement sporadiques mais où des cas familiaux ont été décrits.

De cette façon peuvent s'expliquer la survenue familiale de nævus de Becker [66], de nævus anémique [1], de syndrome de Protée [1] et de syndrome de Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay [10].

## ■ Dermatoses (provisoirement) définies par leur caractère blaschkolinéaire

Nous avons vu que la blaschkolinéarité peut être une présentation atypique d'une maladie courante, lui conférant ainsi un aspect plus original, tandis que les caractéristiques cliniques et histologiques des lésions élémentaires sont les mêmes que dans le phénotype ordinaire. À l'inverse, il existe des maladies ne se présentant que sous forme blaschkolinéaire et ne représentant pas simplement une maladie courante dans une disposition inhabituelle. Il est vraisemblable que nous n'avons simplement pas encore identifié le tableau clinique non blaschkolinéaire correspondant ou alors qu'il soit létal. La seule blaschkolinéarité ne devrait pas suffire pour une classification nosologique intelligente de ces maladies.

Le **Tableau 2** illustre certaines génodermatoses ne se présentant que sous forme de mosaïque, le gène muté étant létal, qu'il soit autosomique ou porté par le chromosome X.

D'autres pathologies, pour lesquelles aucun contexte génétique n'a encore été mis en évidence et ne se présentant que sous forme blaschkolinéaire sont décrites ci-dessous. Elles sont très vraisemblablement des exemples du concept récemment introduit d'éruption paravirale [39].

### Blaschkite de l'adulte ou maladie de Grosshans et Marot

Décrite en 1990 par Grosshans et Marot, il s'agit d'une maladie inflammatoire acquise et se manifestant, le plus souvent chez un homme d'environ 40 ans, par une éruption de papules et de vésicules parfois prurigineuses disposée selon les lignes de Blaschko [25] (**Fig. 11 A, B**). Une ou plusieurs lignes peuvent être atteintes et les lésions peuvent être bilatérales. L'éruption siège le plus souvent sur le tronc mais peut se voir



**Figure 12.** Le lichen striatus est une éruption blaschkolinéaire papuleuse transitoire touchant surtout l'enfant.

sur tout le tégument. La dermatose guérit spontanément sans cicatrice en quelques semaines (4 semaines en moyenne) mais des évolutions plus prolongées sur plusieurs mois, voire années, ont été décrites. Il n'est pas rare d'observer des récurrences. L'examen histopathologique montre une dermatite spongiotique sans altération de la jonction dermoépidermique et un infiltrat lymphocytaire discret du derme [25]. Aucun traitement n'est indiqué, l'évolution se faisant toujours vers une guérison spontanée. En cas de prurit invalidant, un traitement par dermocorticoïdes peut être utile.

L'étiopathogénie de cette maladie reste obscure mais dans un cas, un mosaïcisme chromosomique impliquant le chromosome 18 a pu être mis en évidence, les anomalies caryotypiques étant présentes en peau lésée et absentes en peau saine [67].

## Lichen striatus

Il s'agit d'une dermatose inflammatoire décrite par Senear et Caro en 1941 mais dont la description sous un autre nom est beaucoup plus ancienne. C'est une éruption transitoire suivant les lignes de Blaschko et affectant la plupart du temps les jeunes enfants (âge moyen de 3 ans) avec une discrète prédominance féminine [28, 68]. Cette éruption est constituée de petites papules parfois squameuses, rosées voire rouges ou jaunes à la phase aiguë inflammatoire, isolées ou coalescentes et se disposant le long d'une ligne de Blaschko (Fig. 12). Elle siège le plus souvent sur un membre, surtout les membres supérieurs et reste la plupart du temps unilatérale, en bande unique. Si les lésions atteignent une extrémité, des modifications unguéales variées sont possibles. Les lésions ne sont pas ou peu prurigineuses. L'évolution se fait vers la guérison spontanée en plusieurs mois ou années avec parfois une hypopigmentation transitoire disparaissant également en un à deux ans et un traitement est donc inutile. La guérison des ongles est un peu plus longue que celle de la peau. Les récurrences sont possibles mais, contrairement à la blaschkite de l'adulte, elles sont rares.

L'examen histopathologique peut être une aide au diagnostic de lichen striatus, même si celui-ci reste avant tout clinique [69]. L'épiderme est spongieux et on peut voir un infiltrat lichénoïde lymphocytaire T principalement CD8 du derme papillaire et un infiltrat lymphocytaire autour des glandes sudorales. Cette disposition périsudorale est très évocatrice de lichen striatus et permet un diagnostic histologique dans le contexte d'une dermatose blaschkolinéaire [69].

L'étiopathogénie de cette affection est inconnue mais force est de constater qu'elle survient le plus souvent au printemps ou en automne chez des enfants, et l'hypothèse pourrait être celle d'une mosaïque antigénique révélée sous l'influence d'un virus et qui induirait une réaction lymphocytaire T. Le lichen striatus pourrait être l'expression d'une infection ou d'une

réactivation virale survenant sur un terrain génétique particulier, justifiant ainsi sa classification parmi les éruptions paravirales [70].

## Atrophodermie linéaire de Moulin ou maladie de Moulin

Il s'agit d'une dermatose blaschkolinéaire acquise non hamartomateuse sans caractère inflammatoire. Elle a été décrite par Moulin en 1992 à partir de cinq malades et se présente comme de multiples bandes larges de 2 à 6 centimètres pigmentées et atrophiques disposées selon les lignes de Blaschko [41]. Ces bandes apparaissent pendant l'enfance ou l'adolescence et demeurent inchangées. Elles étaient jusqu'ici toujours de disposition unilatérale et elles touchent le tronc, plus rarement les membres. Elles ne sont précédées d'aucune manifestation inflammatoire et aucune anomalie biologique associée n'a été mise en évidence.

À l'examen histopathologique, les couches profondes de l'épiderme sont irrégulièrement hyperpigmentées [41]. Le derme est d'épaisseur normale, sans sclérose et avec une distribution normale des fibres élastiques et il n'y a pas d'incontinence pigmentaire intradermique franche.

L'évolution est bénigne mais pose des problèmes esthétiques. Aucun bilan complémentaire n'est indiqué [41]. L'hypothèse d'un mosaïcisme à l'origine de cette maladie a été soulevée par Happle [71], mais aucune étude génétique n'a encore été réalisée pour le prouver.

## ■ Analogies extracutanées des lignes de Blaschko

La peau est un organe extrêmement commode pour l'étude du mosaïcisme, car elle est aisément accessible à l'examen clinique, à la biopsie et donc aux investigations cytogénétiques ou moléculaires. Cependant, toutes les cellules de l'organisme sont soumises à ces phénomènes de migration embryonnaire et d'autres organes peuvent donc présenter des anomalies analogues à celles que nous pouvons observer grâce aux lignes de Blaschko.

L'organe qui a été le mieux étudié est l'œil. Ainsi, les femmes vectrices d'un albinisme oculaire lié à l'X présentent des zones d'hypopigmentation de la rétine dont la disposition coïncide avec les phases de développement embryonnaires de l'œil [72]. Les mêmes constatations ont été faites chez un sujet souffrant d'une hypomélanose d'Ito [72].

De la même façon, des opacités cristallines focales ont été décrites chez des femmes hétérozygotes vectrices d'une cataracte congénitale liée à l'X ou atteintes d'une chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X [72, 73]. Ces anomalies ont été rattachées au phénomène de lyonisation que subissent également les cellules épithéliales du cristallin [72].

Certaines anomalies congénitales dentaires sont liées à l'X et chez les femmes vectrices, des striations dentaires et un défaut de synthèse de l'émail ont été constatés [72]. Des anomalies osseuses à type de stries fines distinctes des travées osseuses normales appelées « ostéopathies striées » ont été décrites chez des malades souffrant d'hypoplasie dermique en aires [74].

## ■ Comment mettre en évidence un mosaïcisme et quelles en sont les limites ?

L'observation d'un phénotype clinique suggérant une mosaïque cutanée peut être le fait d'un mosaïcisme génétique présent dans l'ensemble (ou presque) des cellules de l'organisme ou exclusivement dans un ou plusieurs types de cellules présents dans la peau. Cette disparité génétique peut porter sur un chromosome entier (aboutissant à une anomalie de nombre des chromosomes) et il est alors possible de la mettre en évidence en effectuant un caryotype sur des cellules sanguines, si elle



affecte toutes les cellules de l'organisme, ou des cellules qui la portent si elle plus restreinte (par exemple fibroblastes, mélanocytes, etc.). Si le mosaïcisme ne porte que sur un groupe de gènes ou un gène unique, des techniques de biologie moléculaires comme l'hybridation in situ ou l'amplification génique par PCR (*polymerase chain reaction*) seront nécessaires. Elles seront réalisées dans le sang (lymphocytes le plus souvent) ou sur des cellules d'autres tissus.

Dans la peau, ces techniques ont été le plus souvent effectuées sur les kératinocytes et les fibroblastes, beaucoup plus rarement sur les mélanocytes [20, 21]. Ces techniques sont difficiles, car elles nécessitent la culture préalable de ces cellules. Or, la culture de kératinocytes, et surtout de mélanocytes, ne se fait que dans des laboratoires spécialisés. Dans le sang, les mêmes techniques sont utilisées, le plus souvent sur des lymphocytes, dont la culture est plus facile. Ainsi, un mosaïcisme a parfois pu être mis en évidence dans le sang et non dans la peau [19].

Il n'est donc pas toujours aisé de confirmer à l'échelle moléculaire ou chromosomique la suspicion clinique de mosaïcisme : même si le phénotype et le contexte clinique sont univoques, la preuve génétique n'est souvent pas apportée et l'évidence reste jusqu'ici du domaine de la recherche clinique.



## Références

- [1] Happle R. Mosaicism in human skin: understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;**129**:1460-70.
- [2] Happle R. Muster auf der Haut: Neues zu entwicklungsbiologischen und genetischen Ursachen. *Hautarzt* 2004;**55**:960-8.
- [3] Blaschko A. Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. In: *Beilage zu den Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: VII. Congress zu Breslau, Mai 1901*. Vienne: Braumüller; 1901.
- [4] Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;**112**:535-42.
- [5] Grosshans EM, Stoeber P, Bergeend H, Stoll C. Incontinentia pigmenti achromians (ITO): clinical and histopathological study. *Dermatologica* 1971;**142**:65-78.
- [6] Happle R. Pigmentary patterns associated with human mosaicism: a proposed classification. *Eur J Dermatol* 1993;**3**:170-4.
- [7] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;**325**:1688-95.
- [8] Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:5152-6.
- [9] Goudie RB, Jack AS, Goudie BM. Genetic and developmental aspect of pathological pigmentation patterns. In: Berry CL, editor. *Dermatopathology*. New York: Springer-Verlag; 1985. p. 103-9.
- [10] Happle R. Dohi memorial lecture: new aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002;**29**:681-92.
- [11] Findlay GH, Moores PP. Pigment anomalies of the skin in the human chimaera: their relation to systematized naevi. *Br J Dermatol* 1980;**103**:489-98.
- [12] Read AP, Donnai D. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet* 1990;**47**:166-8.
- [13] Happle R. Phylloid hypomelanosis and mosaic trisomy 13: a new etiologically defined neurocutaneous syndrome. *Hautarzt* 2001;**52**:3-5.
- [14] Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet* 1999;**85**:342-5.
- [15] Laplanche G, Grosshans E, Gabriel-Robez O, Happle R, Enjolras O. Hyperplasie épidermique et hémidysplasie corporelle hypoplasique congénitales homolatérales (démembrement du syndrome de Solomon). *Ann Dermatol Venerol* 1980;**107**:729-39.
- [16] Happle R, Mittag H, Küster W. The CHILD nevus: a distinct skin disorder. *Dermatology* 1995;**191**:210-6.
- [17] Aughton DJ, Kelley RI, Metzenberg A, Pureza V, Pauli RM. X-linked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) caused by single gene mosaicism in a male. *Am J Med Genet A* 2003;**116**:255-60.
- [18] Kenwright S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. International IP Consortium. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:1210-7.
- [19] Poulsen L, Møller LB, Plunkett K, Belmont J, Tümer Z, Horn N. X-linked Menkes disease: first documented report of germ-line mosaicism. *Genet Test* 2004;**8**:286-91.
- [20] Ronger S, Till M, Kanitakis J, Balme B, Thomas L. Hypomélanose de Ito chez une fillette avec une trisomie 13 en mosaïque : étude cytogénétique. *Ann Dermatol Venerol* 2003;**130**:1033-8.
- [21] Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999;**85**:330-3.
- [22] Tinschert S, Gerl H, Gewies A, Jung HP, Nürnberg P, McCune-Albright syndrome: clinical and molecular evidence of mosaicism in an unusual giant patient. *Am J Med Genet* 1999;**83**:100-8.
- [23] Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:1144-7.
- [24] Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, Rübgen A, et al. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004;**114**:1467-74.
- [25] Grosshans E, Marot L. Blaschkite de l'adulte. *Ann Dermatol Venerol* 1990;**117**:9-15.
- [26] Happle R. Epidermale Nävi: 16 Typen, 6 Syndrome. In: Plewig G, Wolff H, editors. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. vol. 16. Berlin: Springer-verlag; 1999. p. 395-405.
- [27] Happle R. Kerinokeratosis papulosa with a type 2 segmental manifestation. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**(suppl):S84-S85.
- [28] Taieb A, El Youbi A, Grosshans E, Maleville J. Lichen striatus: a blaschkolinear acquired inflammatory skin eruption. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:637-42.
- [29] Atherton DJ, Kahana M, Russel-Jones R. Naevoid psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;**120**:837-41.
- [30] Taieb A. Linear atopic dermatitis ('naevus atopicus'): a pathogenetic clue? *Br J Dermatol* 1994;**131**:134-5.
- [31] Long CC, Finlay AY. Multiple linear lichen planus in the lines of Blaschko. *Br J Dermatol* 1996;**135**:275-6.
- [32] Wilson BB, Lockman DW. Linear lichenoid graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 1994;**130**:1206-8.
- [33] Prigent F, Cavelier-Balloy B, Lemarchand-Venencie F, Civatte J. Lichen nitidus linéaire. *Ann Dermatol Venerol* 1989;**116**:814-5.
- [34] Sigal-Nahum M, Konqui A, Gaulier A, Sigal S. Linear fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1988;**118**:849-51.
- [35] Heid E, Grosshans E, Gonda J, Pare M, Lipsker D. Éruption blaschkolineaire avec biologie lupique. *Ann Dermatol Venerol* 1996;**123**:331-3.
- [36] Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:157-90.
- [37] Oram Y, Arisoy AE, Hazneci E, Güler I, Muezzinoglu B, Arisoy ES. Bilateral inflammatory linear verrucous epidermal nevus associated with psoriasis. *Cutis* 1996;**57**:275-8.
- [38] Duran-McKinster C, Moises C, Rodriguez-Jurado R, Tamayo-Sanchez L, Orozco Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Streptococcal exanthem in a blaschkolinear pattern: clinical evidence for genetic mosaicism in hypomelanosis of Ito. *Pediatr Dermatol* 2002;**19**:423-5.
- [39] Saurat JH, Lipsker D. Éruptions paravirales. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, et al., editors. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Masson; 2004. p. 132-8.
- [40] Requena C, Torrelo A, de Prada I, Zambrano A. Linear childhood cutaneous lupus erythematosus following Blaschko lines. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;**16**:618-20.
- [41] Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevalier J, Thomas L. Bandes pigmentées atrophiques acquises suivant les lignes de Blaschko. *Ann Dermatol Venerol* 1992;**119**:729-36.
- [42] Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, Pas HH, Nijenhuis M, Heeres K, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997;**88**:543-51.
- [43] Darling T, Yee C, Bauer JW, Hintner H, Yancey K. Partial correction of a germline mutation in COL17A1 by a frame-restoring mutation. *J Clin Invest* 1999;**103**:1371-7.



- [44] Happle R. Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatology* 2002;**204**:4-7.
- [45] Lyon M. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;**14**:135-48.
- [46] Monteiro J, Derom C, Vlietinck R, Kohn N, Lesser M, Gregersen PK. Commitment to X inactivation precedes the twinning event in monozygotic MZ twins. *Am J Hum Genet* 1998;**63**:339-46.
- [47] Lenz W. Half chromatid mutations may explain incontinentia pigmenti in males. *Am J Hum Genet* 1975;**27**:690-1.
- [48] Happle R. Lyonization and the lines of Blaschko. *Hum Genet* 1985;**70**:200-6.
- [49] Partington MW, Marriott PJ, Prentice RS, Cavaglia A, Simpson NE. Familial cutaneous amyloidosis with systemic manifestations in males. *Am J Med Genet* 1981;**10**:65-75.
- [50] Gedeon AK, Mulley JC, Kozman H, Donnelly A, Partington MW. Localisation of the gene for X-linked reticulate pigmentary disorder with systemic manifestations (PDR), previously known as X-linked cutaneous amyloidosis. *Am J Med Genet* 1994;**52**:75-8.
- [51] Happle R. Cutaneous manifestation of X-linked genes escaping inactivation. *Clin Exp Dermatol* 1992;**17**:69.
- [52] Brown CJ, Carrel L, Willard HF. Expression of genes from the human active and inactive X chromosomes. *Am J Hum Genet* 1997;**60**:1333-43.
- [53] Brown CJ, Grealley JM. A stain upon the silence: genes escaping X inactivation. *Trends Genet* 2003;**19**:432-8.
- [54] Shapiro LJ. Steroid sulfatase deficiency and the genetics of the short arm of the human X chromosome. *Adv Hum Genet* 1985;**14**:331-81 (388-9).
- [55] Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986;**29**:321-4.
- [56] Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987;**16**:899-906.
- [57] Happle R. How many epidermal nevus syndromes exist? A clinicogenetic classification. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:550-6.
- [58] Boltshauser E, Stocker H, Machler M. Neurofibromatosis type 1 in a child of a parent with segmental neurofibromatosis (NF-5). *Neurofibromatosis* 1989;**2**:244-5.
- [59] Happle R. Acanthokeratolytischer epidermaler Nävus: vererbbar ist die Acanthokeratolyse, nicht der Nävus. *Hautarzt* 1990;**41**:117-8.
- [60] Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997;**133**:1505-9.
- [61] Happle R. Segmentale Typ-2-Manifestation autosomal dominanter Hautkrankheiten: Entwicklung eines neuen formalgenetischen Konzeptes. *Hautarzt* 2001;**52**:283-7.
- [62] Happle R. Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:143-64.
- [63] Happle R. Allelic somatic mutations may explain vascular twin nevi. *Hum Genet* 1991;**86**:321-2.
- [64] Menni S, Grimalt R, Caputo R. Unilateral eruptive psoriasis and lichen striatus. *Pediatr Dermatol* 1991;**8**:322-4.
- [65] de las Heras E, Boixeda JP, Ledo A, Happle R. Paired melanotic and achromic macules in a case of phacomatosis pigmentovascularis: a further example of twin spotting? *Am J Med Genet* 1997;**70**:336-7.
- [66] Happle R. Paradoxical inheritance: a possible explanation for Becker's pigmented hairy nevus. *Eur J Dermatol* 1992;**2**:39-40.
- [67] Lipsker D, Cribier B, Girard-Lemaire F, Flori E, Grosshans E. Genetic mosaicism in an acquired inflammatory dermatosis following the lines of Blaschko. *Arch Dermatol* 2000;**136**:805-7.
- [68] Michel JL, Wolf F, Fond L, Cambazard F. Lichen striatus de l'enfant et blaschkite de l'adulte. *Ann Dermatol Venerol* 1997;**124**:187-91.
- [69] Zhang Y, McNutt NS. Lichen striatus: histological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 37 cases. *J Cutan Pathol* 2001;**28**:65-71.
- [70] Lipsker D, Saurat JH. A new concept: paraviral eruptions. *Dermatology* 2005;**211**:309-11.
- [71] Danarti R, Bittar M, Happle R, König A. Linear atrophoderma of Moulin: postulation of mosaicism for a predisposing gene. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:492-8.
- [72] Rott HD. Extracutaneous analogies of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999;**85**:338-41.
- [73] Happle R, Küchle HJ. Sectorial cataract: a possible example of lyonisation. *Lancet* 1983;**2**:919-20.
- [74] Happle R. Genetische Interpretation streifenförmiger Hautanomalien. *Hautarzt* 1978;**29**:357-63.

## Pour en savoir plus

Génodermatoses et malformations. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Lacour JP, et al., editors. *Dermatologie et I.S.T. 4<sup>e</sup> éd.* Paris: Masson; 2004. p. 471-506.

Site internet OMIM qui recense les maladies génétiques : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM&itool=toolbar>.

P. Boeckler.

Clinique dermatologique, CHU Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France.

R. Happle.

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Philipps-Universität, Deutschhausstrasse 9, D 35033 Marburg, Germany.

D. Lipsker (dlipsker@noos.fr).

Clinique dermatologique, CHU Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boeckler P., Happle R., Lipsker D. Mosaïcisme. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-740-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Neurofibromatoses

P Wolkenstein  
J Zeller  
N Ismaili

**Résumé.** – Les neurofibromatoses (NF) regroupent au moins deux maladies bien identifiées à transmission autosomique dominante, la NF1 et la NF2. Le gène NF1 a été localisé sur le chromosome 17, le gène NF2 sur chromosome 22. La NF1 représente 95 % de l'ensemble des NF. Son incidence est d'environ une naissance sur 3 500 et sa prévalence d'environ un individu sur 4 000. La NF1 est caractérisée par ses manifestations cutanées, taches café au lait, lentigines et neurofibromes. La NF2 a une incidence d'une naissance sur 33 000 à 40 000. Elle est caractérisée par des schwannomes vestibulaires bilatéraux (anciennement neurinomes de l'acoustique), des schwannomes d'autres nerfs crâniens et spinaux et des méningiomes. Les schwannomatoses ou neurilemmomatoses sont exceptionnelles et caractérisées par des schwannomes multiples cutanés et sous-cutanés sans schwannomes vestibulaires. Selon les NF, le pronostic, les complications, le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique sont différents. Les centres multidisciplinaires, avec leurs réseaux d'experts, sont les structures de choix d'accueil des malades.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** neurofibromatose 1, neurofibromatose 2, taches café au lait, lentigines, schwannomatose, neurilemmomatose, schwannome, neurofibrome, tumeurs malignes des gaines nerveuses.

## Introduction

Sous le terme de neurofibromatoses (NF) sont regroupées des maladies distinctes n'ayant en commun le plus souvent que certains signes cutanés [13, 32, 36] : taches pigmentaires et tumeurs. Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de von Recklinghausen. Le terme de maladie de von Recklinghausen ne désigne maintenant que la plus fréquente des neurofibromatoses, la NF1. Au moins deux maladies bien identifiées à transmission autosomique dominante font partie de ce groupe hétérogène, la NF1 et la NF2.

## Nosologie

### HISTORIQUE NOSOLOGIQUE [12]

C'est au XIII<sup>e</sup> siècle que le premier malade atteint de NF est décrit dans un manuscrit hongrois par le moine Henricus. Au XVI<sup>e</sup>, Aldrovandi de Bologne, dans son ouvrage *Monstorum Historia*, décrit une tumeur spécifique de la NF1, le neurofibrome plexiforme. Au XVIII<sup>e</sup> siècle, Buffon dans son *Histoire Naturelle* rapporte le cas d'un enfant ayant des tumeurs cutanées et des taches pigmentées. Cruveilhier, dans son *Anatomie Pathologique du corps* donne le premier une description précise de la NF1. Plus tard, Akenside,

Ludwig et Tilesius en décrivent différents aspects et reconnaissent la possibilité de transmission familiale. Smith en 1849, Hitchcock en 1862, von Recklinghausen en 1882, en précisent la description. Les « neurinomes acoustiques », aujourd'hui nommés schwannomes vestibulaires, la manifestation majeure de la NF2, sont décrits par Wishart (1822) et Knoblauch (1843), puis Smith et von Recklinghausen, et enfin Henneberg et Koch en 1903. En 1953, Schull et Neel précisent l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de von Recklinghausen et qui regroupe en fait au moins deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens. La confusion nosologique se poursuit jusqu'en 1970, les travaux de Young, Eldridge et Gardner puis ceux de Riccardi et Mulvihill établissent définitivement la séparation des deux entités, la NF1 et la NF2.

À la fin des années 1980, le cas de John Merrick, *elephant man*, longtemps considéré comme une NF1, est rattaché au syndrome de Protée.

### NOSOLOGIE MODERNE

Depuis la conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) de 1988, les critères diagnostiques de NF1 et NF2 ont été précisés (*tableaux I, II*) [27].

La classification de Riccardi (*tableau III*) avait l'ambition de distinguer d'autres tableaux cliniques mal adaptés aux cadres précédents.

La validité des critères diagnostiques de la conférence de consensus du NIH a été confirmée par la biologie moléculaire qui a permis d'identifier deux gènes distincts pour la NF1 et la NF2 : le gène NF1 est situé sur le chromosome 17 et le gène NF2 sur le chromosome 22.

Pierre Wolkenstein : Praticien hospitalier.  
Jacques Zeller : Attaché consultant.  
Nadia Ismaili : Dermatologue.  
Service de dermatologie et réseau NF, hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Tableau I. – Critères diagnostiques de neurofibromatose 1 (NF1) (conférence de consensus du National Institute of Health, 1988).

Les critères diagnostiques de NF1 sont rencontrés chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont trouvés :

- six taches café au lait ou plus de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères
- deux neurofibromes ou plus de n’importe quel type ou un neurofibrome plexiforme
- des lentigines axillaires ou inguinales
- un gliome optique
- deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens)
- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
- un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents

Tableau II. – Critères diagnostiques de neurofibromatose 2 (conférence de consensus du National Institute of Health, 1988).

Schwannomes vestibulaires bilatéraux  
ou  
Un parent au premier degré ayant une neurofibromatose de type 2 et soit

- un schwannome vestibulaire
- deux des manifestations suivantes :
  - neurofibrome
  - méningiome
  - gliome
  - schwannome
  - opacité subcapsulaire postérieure

Tableau III. – Classification des neurofibromatoses (NF) suivant Riccardi.

NF1	Maladie de von Recklinghausen
NF2	Neurofibromatose acoustique
NF3	Neurofibromatose miste tenant à la fois de la NF1 et de la NF2
NF4	Formes inclassables par ailleurs
NF5	Neurofibromatose segmentaire
NF6	Taches café au lait isolées
NF7	Neurofibromatose à début tardif : absence de neurofibrome avant la troisième décennie

Neurofibromatose 1 ou maladie de von Recklinghausen [15, 33, 38, 46]

ÉPIDÉMIOLOGIE

La NF1 est la plus fréquente des maladies autosomiques dominantes, avec une incidence d’environ une naissance sur 3 000 à 3 500. Elle représente 95 % de l’ensemble des NF. Sa prévalence est d’environ un individu sur 4 000. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant sans aucune prédilection ethnique. La moitié des cas sont sporadiques, traduisant la fréquence des mutations spontanées. La variation phénotypique est importante, même au sein d’une même famille.

Sa morbidité et sa mortalité sont liées à la survenue de complications multisystémiques, tumeurs cérébrales, tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) et vasculopathies.

GÈNE NF1 [2, 10, 39]

Le gène NF1 a été identifié par clonage positionnel en 1990. Il s’étend sur plus de 350 kilobases dans la région péricentromérique du chromosome 17 (17q11.2) et est composé de 59 exons [19]. Il s’agit d’un gène de grande taille dont l’exploration est difficile, et ce d’autant plus qu’il existe des séquences homologues localisées sur les chromosomes 15, 21 et 22.

La pénétrance du gène est proche de 100 % à 5 ans.

Le produit du gène NF1, la neurofibromine, est une protéine cytoplasmique composée de 2 818 acides aminés incluant une région de 360 acides aminés (domaine GRD) similaire au domaine

catalytique de type GTPase des protéines p120GAP de mammifères, IRA1, IRA2 et sar1 de levure (*Saccharomyces cerevisiae* et *S. pombe*) et GAP1 de drosophile. La fonction commune de ces molécules est de stimuler la conversion de la forme active de la protéine p21ras liée au GTP en une forme inactive liée au GDP. La neurofibromine intervient donc très probablement dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de définir de façon formelle si ce contrôle se situe en amont et/ou en aval de l’activation de p21ras. En effet, certains résultats laissent à penser que la neurofibromine pourrait être, selon le type cellulaire, un régulateur négatif ou un effecteur direct de p21ras. Il existe plusieurs isoformes de la neurofibromine liées à des phénomènes d’épissage alternatif. L’isoforme II, caractérisée par l’insertion de 21 acides aminés au sein du domaine GRD, possède une distribution tissulaire proche de celle de l’isoforme I. En revanche, l’isoforme III, caractérisée par l’insertion de 18 acides aminés dans la partie carboxyterminale de la protéine, est exprimée de façon préférentielle dans les muscles cardiaque, squelettiques et lisses. Il existe une quatrième isoforme résultant de l’insertion de dix acides aminés entre les résidus 420 et 421 de la neurofibromine et dont l’expression semble être restreinte dans le système nerveux central.

Environ 5 % des patients atteints de NF1 développent des tumeurs malignes suggérant que le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur, ce qui a été récemment démontré. Par ailleurs et conformément à l’hypothèse de Knudson, des pertes d’hétérozygotie du gène NF1 ont été retrouvées dans la plupart des types de tumeurs développées par les patients présentant une NF1 : TMGN (anciens neurofibrosarcomes), schwannomes, syndromes myélodysplasiques, phéochromocytomes et même tout récemment neurofibromes bénins.

Il existe de grandes variations phénotypiques inter- et intrafamiliales dans la NF1. Les critères diagnostiques majeurs de la NF1, par exemple les taches café au lait (TCL), les neurofibromes cutanés et les nodules de Lisch sont présents dans plus de 90 % des cas à la puberté, mais le nombre des lésions varie énormément d’un individu à l’autre. En revanche, certaines manifestations de la NF1 ne surviennent que chez une minorité de malades ; c’est le cas des difficultés d’apprentissage, des gliomes des voies optiques, des crises comitiales, des pseudarthroses et des scolioses, des TMGN et des phéochromocytomes. Une minorité significative de malades, environ 15 à 20 %, souffre d’une morbidité importante liée à la NF1, alors qu’une majorité n’est atteinte que de formes modérées.

Certaines de ces variations d’expression phénotypique pourraient refléter différentes mutations sur le gène NF1, bien que jusqu’à présent les tentatives de corrélation génotype-phénotype se soient révélées infructueuses. Seules des délétions importantes du gène NF1 ont pu être associées à un phénotype particulier [16]. Par ailleurs, plusieurs groupes tentent actuellement de caractériser les bases moléculaires des associations NF1-syndrome de Noonan. En effet, les données actuelles ne permettent pas de définir si cette association est une forme allélique de NF1, comme cela semble être le cas pour le syndrome de Watson, ou si elle est liée à l’existence de deux mutations distinctes situées sur des gènes génétiquement liés (gènes contigus).

Néanmoins, il est établi que ces variations dans la mutation NF1 ne sont pas la seule source de variations phénotypiques. Il existe, en effet, également une différence d’expression considérable au sein d’une même famille. La variation phénotypique interindividuelle pourrait être liée à des gènes modificateurs et/ou des facteurs environnementaux. Les gènes modificateurs ne sont pas situés sur le locus NF1, mais leur activité ou leur répression conduirait à la modification de l’expression phénotypique. Cette hypothèse semble actuellement établie. Le nombre de TCL, de NF, la survenue ou non de gliomes optiques, d’une scoliose, d’une épilepsie, ou de difficultés d’apprentissage semblent dépendants de gènes modificateurs.





1 Taches café au lait.



2 Lentigines axillaires.

### DIAGNOSTIC CLINIQUE <sup>[7]</sup>

#### ■ Signes cardinaux dermatologiques

##### Taches café au lait

Les TCL sont les premières manifestations de la NF1 (fig 1). Elles sont souvent congénitales et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire, leur contours sont nettement tracés et leur teinte marron plus ou moins foncée parfois à la limite de la visibilité. Le diamètre des TCL varie de 0,5 à 50 cm, mais la majorité d'entre elles mesurent moins de 10 cm. Les anomalies histologiques se résument à une forte hyperpigmentation en foyer de la membrane basale. En microscopie électronique, les mélanosomes géants sont très fréquents, mais sont aujourd'hui considérés comme peu spécifiques. De même, l'augmentation des terminaisons nerveuses observée plus récemment dans les TCL n'est pas spécifique de la NF1 mais retrouvée également dans les naevus géants congénitaux. À l'adolescence, les TCL sont présentes dans plus de 90 % des cas. Au cours de la vie adulte, les TCL deviennent souvent plus pâles, peu visibles, et certaines disparaissent. Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de NF1, presque toujours présentes avant l'âge de 5 ans. La taille et le nombre de TCL sont importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont valeur diagnostique à condition d'être en nombre supérieur ou égal à six (plus de 25 % des enfants d'âge scolaire et 14 % des adultes ont une à cinq TCL).

##### Lentigines

Les lentigines ont l'aspect de TCL de petite taille, macules de 1 à 3 mm de diamètre qui siègent de manière élective dans les plis axillaires où leur spécificité est la plus grande, dans les plis inguinaux et sous-mammaires (fig 2). Elles peuvent toucher la nuque, l'espace sous-mentonnier ou encore être diffuses. Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, on les retrouve dans 80 % des cas après la puberté.

##### Neurofibromes

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes. Ils se développent dans et le long des nerfs et des gaines nerveuses. Leur présence est un signe cardinal diagnostique de NF1.

Les neurofibromes cutanés se développent dans le derme et l'épiderme. Ce sont des petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculées à type de molluscum pendulum (fig 3). De couleur chair, rosée ou violacée, leur consistance est particulière, élastique et dépressible. Les neurofibromes cutanés n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte



3 Neurofibromes cutanés.

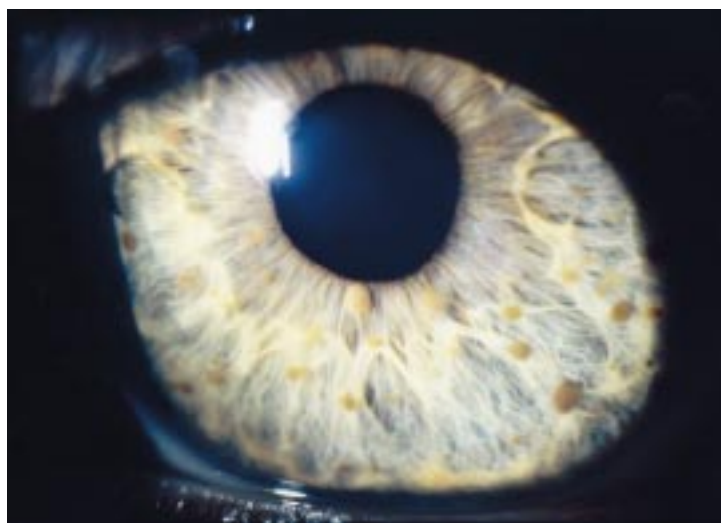
(95 % des adultes en sont atteints). Les neurofibromes varient en taille, de 0,1 cm à quelques centimètres, et en nombre, de quelques uns à plusieurs milliers. En l'absence de traitement, ils peuvent atteindre une taille importante, en surface et relief (aspect en « battant de cloche », en « besace »). Ils augmentent parfois en nombre et en taille pendant la grossesse. Si le tronc est leur siège principal, toutes les autres parties du corps peuvent être atteintes (face, membres incluant mains et pieds, cuir chevelu). L'atteinte des aréoles mammaires chez la femme est particulièrement fréquente (80 % des femmes adultes). Ces neurofibromes peuvent être prurigineux, notamment au moment de leur apparition, et parfois douloureux quand ils ont une composante sous-cutanée.

Les neurofibromes nodulaires périphériques ou neurofibromes sous-cutanés sont présents à l'âge adulte chez environ 20 % des malades (fig 4). Ils apparaissent rarement avant la seconde enfance. Ils se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés. Ils sont plus palpables que visibles, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en « chapelet », fermes, toujours sensibles ou douloureux à la pression qui peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance.

Les neurofibromes plexiformes diffus étaient autrefois nommés dans leur forme importante « névrome plexiforme » ou « tumeur royale » (fig 5). Ils sont distincts histologiquement et cliniquement des



4 Neurofibromes nodulaires sous-cutanés.



6 Nodules de Lisch.



5 Neurofibrome plexiforme.



7 Gliome des voies optiques.

neurofibromes dermiques ; ils impliquent toutes les couches de la peau et peuvent pénétrer profondément muscle, os et viscères. Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres, voire étendues à tout un segment corporel). La peau en regard est toujours anormale, mélange d'hypertrophie, d'hypertrichose et de pigmentation marron souvent proche de celle d'une TCL. Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière, ayant parfois un aspect de cutis laxa localisé. Ils siègent surtout sur le tronc, la tête, les membres et le cou. Histologiquement, la croissance intrafasciculaire des cellules tumorales conduit à une tuméfaction du nerf ; la composante schwannienne est importante ; la tumeur est mal limitée en travées irrégulières. Les neurofibromes plexiformes sont souvent congénitaux ; ils sont toujours visibles avant 5 ans. Retrouvés dans un tiers des cas, ils tendent à se développer à partir de l'adolescence. Leur retentissement esthétique peut être considérable.

Les *neurofibromes plexiformes nodulaires* sont moins fréquents. Ils ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappes, en cordons disposés le long de troncs nerveux. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux, comme les simples neurofibromes sous-cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures. Développés en réseau sous-cutané à partir des racines nerveuses, ces neurofibromes plexiformes nodulaires peuvent être superficiels ou profonds, à risque alors de compressions sévères (moelle, médiastin...).

## ■ Autres signes cardinaux

### Nodules de Lisch

Les nodules de Lisch sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle (fig 6). Ils constituent un critère diagnostique de NF1 (au moins deux nodules dans chaque champ). Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge : retrouvés seulement chez 10 % des sujets avant 6 ans, ils sont présents dans plus de 90 % des cas après 16 ans. Ils sont parfois visibles à l'ophtalmoscope, voire à l'œil nu, mais leur recherche nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologue averti. Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun le plus souvent, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris. Ces hamartomes pigmentés sont faits de cellules fusiformes recouvrant un groupement de cellules naïviques. Exceptionnellement décrits en dehors de la NF1, ils sont quasiment pathognomoniques de cette affection.

### Gliome des voies optiques <sup>[20, 21]</sup>

Le gliome des voies optiques est la tumeur intracrânienne la plus fréquente au cours de la NF1. Son incidence estimée varie de 1,5 à 15 % en fonction du mode de recrutement. L'incidence réelle du gliome des voies optiques symptomatique au cours de la NF1 est probablement comprise entre 1,5 et 7,5 %. Touchant surtout nerfs et/ou chiasma optique, il peut s'étendre le long des voies optiques (fig 7). Il n'est symptomatique que dans 50 % des NF1. Sa recherche dans un but diagnostique est rarement nécessaire, même avant 6 ans



Tableau IV. – Fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (%)	Âge
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	petite enfance
Gliomes symptomatiques	1 à 3	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	1	enfance
Pseudarthrose	3 à 4	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	enfance, adolescence

où l'examen ophtalmologique est souvent peu fiable. À l'inverse, la découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique de NF1 (25 % des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1).

Atteintes osseuses spécifiques

- *Dysplasies des os longs*

Les dysplasies des os longs sont congénitales, atteignant préférentiellement le tibia. Les manifestations cliniques peuvent être précoces (courbure congénitale d'une jambe) ou n'apparaître qu'à la marche. Ces dysplasies sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthrose secondaire.

- *Dysplasies des ailes sphénoïdes*

Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont congénitales, en général unilatérales et non évolutives. Elles sont souvent accompagnées d'un neurofibrome plexiforme orbitaire. Elles sont rares, moins de 1 % des cas de NF1, mais très évocatrices. Les conséquences esthétiques de ces dysplasies peuvent être importantes : asymétrie faciale, exophtalmie ou énoptalmie.

- *Dysplasies vertébrales*

Les dysplasies vertébrales les plus caractéristiques sont l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux (aspect en « feston » ou *scalloping*), un amincissement des pédicules, un élargissement des trous de conjugaison. C'est un signe très évocateur de NF1.

Démarche diagnostique

La fréquence des différents critères diagnostiques en fonction de l'âge moyen d'apparition est résumée dans le tableau IV.

Chez l'adulte, le diagnostic de NF1 est en règle facile sur les données de l'examen clinique : la NF1 est une maladie à critères (au nombre de sept dont trois sont des signes dermatologiques fréquemment retrouvés). Le diagnostic est établi chez un individu s'il présente deux critères ou plus. Les critères diagnostiques de NF1 sont rappelés dans le tableau I.

Dans la petite enfance, où les TCL peuvent demeurer longtemps le seul signe, et en l'absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens. Dans cette période de la vie, l'examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch est peu rentable ; l'emploi de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est rarement justifié, mais les radiographies des os longs peuvent être un complément utile au diagnostic. La pénétrance de la maladie est complète à l'âge de 5 ans.

Le diagnostic moléculaire, parfois possible, est exceptionnellement nécessaire. Il peut être fait dans les formes familiales par analyse de ségrégation des polymorphismes de l'acide désoxyribonucléique.

Dans les formes sporadiques, seule la mise en évidence de la mutation peut permettre le diagnostic ; les techniques à notre disposition actuellement ne permettent de caractériser que 20 à 25 % des anomalies moléculaires. Ces performances médiocres devraient être améliorées dans les années à venir.

Le diagnostic anténatal n'est envisageable dans les formes familiales que si les analyses de ségrégation sont informatives, et beaucoup plus rarement dans les formes sporadiques quand la mutation a été identifiée. Dans ces cas, une biopsie de villosités chorales peut être faite vers les dixième ou onzième semaines de gestation et l'absence ou la présence de transmission du gène NF1 muté authentifiées dans les cellules embryonnaires. La biopsie de villosités chorales entraîne un faible risque d'avortement. Le diagnostic anténatal n'est réalisé que si les parents envisagent d'interrompre la grossesse dans le cas où l'embryon serait porteur du gène NF1 muté. Outre d'éventuelles oppositions personnelles d'ordre moral, surtout religieux, le recours au diagnostic anténatal reste très limité, surtout du fait de l'impossibilité de prédiction de la gravité phénotypique de la forme éventuellement transmise : de 15 à 20 % des malades sont gravement touchés par la mutation NF1.

Le diagnostic préimplantatoire n'est pas à l'ordre du jour.

COMPLICATIONS [7]

■ Manifestations orthopédiques

Les cyphoscolioses sont fréquentes. Le plus souvent, il s'agit d'atteintes discrètes, peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée et contrôlables par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou de contention.

Les scolioses majeures sont rares, moins de 5 % des cas, dues à des dystrophies vertébrales plus ou moins étendues (déformation des corps vertébraux, amincissement des pédicules, élargissement du canal rachidien), avec ou sans dystrophie costale. Elles peuvent avoir un retentissement cardiorespiratoire important et être associées à des méningocèles ou à des neurofibromes nodulaires para- ou intravertébraux faisant risquer une compression médullaire. Ces troubles de la statique vertébrale apparaissent surtout dans la petite enfance. Les manifestations majeures nécessitent un traitement chirurgical.

Les pseudarthroses touchent de 1 à 3 % des sujets atteints de NF1. Leur traitement, complexe, long et difficile, conduit souvent après des années d'effort à une amputation. L'introduction de techniques de microchirurgie (greffons vascularisés) en a amélioré le pronostic.

Une déformation du sternum, pectus excavatum ou carinatum, est rapportée dans 2 % des cas. La macrocéphalie est fréquente en l'absence d'anomalies structurales ou de troubles fonctionnels cérébraux, ainsi qu'une petite taille.

■ Manifestations et complications neurologiques

Des astrocytomes de différents types, le plus souvent pilocytiques, peuvent se développer, volontiers sur la ligne médiane, parfois dans la fosse postérieure, les hémisphères cérébraux ou la moelle. Ils sont considérés généralement comme peu ou pas évolutifs. Cependant, certains peuvent entraîner des troubles sévères et évoluer vers l'astrocytome anaplasique. L'hydrocéphalie, présente dans 2 % des cas, est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable. Des vasculopathies, sténoses, anévrismes, ont été rapportés. L'épilepsie semble augmentée en fréquence. Des céphalées existent chez une grande proportion de malades, souvent migraineuses.

Les neurofibromes nodulaires sont parfois multiples et massifs, causes de graves compressions médullaires (en cas de localisation intradurale) ou nerveuses périphériques (radiculaires, plexiques).

Les difficultés d'apprentissage constituent un problème majeur au cours de la NF1 [6, 28]. Elles sont remarquables par leur fréquence, de 30 à 40 % des cas, et par leurs aspects atypiques. Ces troubles neurocognitifs altèrent parfois considérablement la scolarité, alors



que les retards mentaux proprement dits sont de fréquence comparable à celle de la population générale. Le tableau est souvent proche d'un syndrome de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : troubles de l'attention, difficultés de coordination motrice, déficit de la mémoire récente, troubles perceptifs surtout visuels entraînant des difficultés à dessiner, écrire, lire, calculer, à réaliser cartes et diagrammes, à se repérer dans l'espace, à déchiffrer les expressions gestuelles ; des difficultés d'élocution, troubles dysarthriques mais aussi prosodiques, sont souvent associés. Sur le plan pratique, il est important que les parents et les enseignants soient informés dès la maternelle sur les difficultés d'apprentissage afin de proposer précocement une évaluation et une aide adaptées à chaque cas.

Les IRM cérébrales des sujets jeunes atteints de NF1 montrent dans 50 à 70 % des cas des hypersignaux en T2 : zones bien circonscrites, hyperintenses sans effet de masse, objets brillants non identifiés. Ces anomalies tendent à s'estomper à l'âge adulte. Leur signification est incertaine ; hormis une association possible de ces images à des troubles cognitifs, aucune autre anomalie clinique n'a jusque-là été signalée. Les images cérébrales sont parfois difficiles d'interprétation et la différenciation avec une tumeur cérébrale est parfois délicate.

### ■ **Manifestations et complications endocriniennes**

Un phéochromocytome, le plus souvent surrénalien, est présent dans moins de 1 % des cas à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. Le phéochromocytome est souvent isolé ou exceptionnellement peut s'intégrer dans un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples, toucher une ou les deux glandes surrénales. Rarement, le phéochromocytome siège sur la bifurcation aortique ou dans le médiastin. Exceptionnellement asymptomatique, il s'accompagne le plus souvent de signes cliniques intermittents : crises hypertensives mêlant poussées sudorales, anxiété, agitation, céphalée, palpitations. L'hypertension peut être permanente. La rareté du phéochromocytome au cours de la NF1 et son caractère exceptionnellement asymptomatique rendent injustifié le dosage systématique des catécholamines.

Les anomalies pubertaires sont rares, soit puberté précoce associée à un gliome du chiasma, soit retards pubertaires dans 1,5 % des cas. La puberté précoce révèle un tiers des gliomes des voies optiques. Des pubertés précoces sans atteinte des voies optiques sont possibles.

### ■ **Manifestations et complications ophtalmologiques**

La principale complication ophtalmologique de la NF1 est le gliome des voies optiques. Environ 50 % des patients ont des anomalies de l'examen ophtalmologique au moment du diagnostic de gliome<sup>[21]</sup>. Il s'agit le plus souvent d'une baisse de l'acuité visuelle uni- ou bilatérale, plus rarement d'une exophtalmie. Ces anomalies peuvent être asymptomatiques. Il faut insister en particulier sur la difficulté du diagnostic de baisse de l'acuité visuelle chez le jeune enfant<sup>[21, 22]</sup>. Les signes endocrinologiques sont plus rares (puberté précoce) et sont associés aux gliomes de localisation chiasmatique. L'histoire naturelle des gliomes des voies optiques au cours de la NF1 est très variable : il est rare d'observer une évolution clinique ou radiologique au cours du suivi de ces tumeurs, même si la lésion est cliniquement symptomatique au moment du diagnostic. Toutefois, les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et totalement imprévisibles<sup>[22]</sup>.

La période à risque d'apparition des complications est la petite enfance, mais la surveillance clinique (ophtalmologique, neurologique et endocrinologique) de ces patients doit être prolongée.

Une action thérapeutique ne s'envisage qu'en cas de gliome des voies optiques symptomatique et évolutif.

De nombreuses anomalies peuvent être retrouvées au cours de la NF1 : lésions choroïdiennes hamartomateuses (de 35 à 50 % des cas) ; hypertrophie des nerfs cornéens (15 % des cas) ; ptôse palpébrale isolée (9 % des cas) ou associée à un neurofibrome palpébral ou

orbitaire ; anomalies de la convergence ; glaucome congénital (0,5 % des cas), souvent associé à un neurofibrome plexiforme palpébral.

### ■ **Atteintes artérielles**

Les dysplasies artérielles pariétales fibromusculaires sont fréquentes et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales et rénales. Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension. C'est avec le phéochromocytome surrénalien la seconde cause d'hypertension artérielle au cours de la NF1. Elle est accessible parfois à une angioplastie endoluminale percutanée.

Des vasculopathies induites par la radiothérapie chez les enfants atteints de NF1 et de gliomes des voies optiques ont été rapportées, témoignant d'une susceptibilité particulière<sup>[8]</sup>.

### ■ **Atteintes gastro-intestinales**

En plus des tumeurs carcinoïdes, des neurofibromes et d'autres tumeurs du tractus digestif ont été rapportés au cours de la NF1. La fréquence des neurofibromes digestifs a été estimée à environ 2 % des malades atteints de NF1 ; leur localisation la plus fréquente est le jéjunum. Des léiomyomes, des ganglioneuromes et des sarcomes ont également été rapportés. Les symptômes associés sont des douleurs, une dyspepsie et une constipation. Hématémèse et méléna peuvent être révélateurs.

### ■ **Complications pulmonaires**<sup>[31]</sup>

Les neurofibromes intrapulmonaires sont généralement asymptomatiques. Toutefois, exceptionnellement, des neurofibromes de taille importante peuvent se révéler par l'apparition d'une toux ou de difficultés respiratoires. L'existence d'une scoliose importante entraîne le plus souvent une insuffisance respiratoire restrictive par réduction des volumes respiratoires pulmonaires et fibrose pulmonaire. Cette insuffisance respiratoire peut mettre en jeu le pronostic vital dans les cas sévères. Les malformations vasculaires pulmonaires peuvent être à l'origine d'hémoptyxies.

### ■ **Complications du système urinaire**<sup>[31]</sup>

Une hydronéphrose ou des troubles urinaires peuvent apparaître. Ces symptômes résultent généralement de la compression du tractus urinaire par des neurofibromes rétropéritonéaux ou pelviens.

### ■ **Complications esthétiques et fonctionnelles**

Les neurofibromes plexiformes congénitaux peuvent être responsables de complications esthétiques majeures (hypertrophie de segments corporels), avec parfois sur la face atteinte ophtalmologique (amblyopie).

Les neurofibromes cutanés, qui apparaissent souvent à l'adolescence, ont souvent de lourdes conséquences psychologiques et sociales par leur caractère affichant parfois spectaculaire.

Les hamartomes anémiques sont fréquents au cours de la NF1. Des plaques rosées atrophiques du tronc, souvent préthoraciques, sont aussi parfois rencontrées, déprimées, planes, à bords nets. Les schwannomes cutanés ou sous-cutanés sont exceptionnels au cours de la NF1.

Les xanthogranulomes juvéniles sont exceptionnels, moins de 1 % de cas de NF1. Ils apparaissent dans les 2 premières années de la vie et régressent lentement. Leur association avec la leucémie myéloïde juvénile chronique a été plusieurs fois rapportée. Le risque de leucémie myéloïde est extrêmement faible au cours de la NF1 (0,004 % des cas), mais semble augmenter en cas d'association avec des xanthogranulomes juvéniles.

Le prurit, souvent contemporain de l'apparition de neurofibromes, est retrouvé dans environ 10 % des cas.

Des nappes hyperpigmentées signalent parfois la présence d'un neurofibrome plexiforme et, en situation dorsale médiane, une atteinte sous-jacente possible du névraxe.

■ **Cancer et neurofibromatose 1** <sup>[23]</sup>

Tumeurs malignes des gaines nerveuses <sup>[17, 18, 45]</sup>

Les TMGN, anciennement appelées neurofibrosarcomes, se développent à partir de cellules de Schwann ou fibroblastes du périnerve. Elles représentent environ 10 % des sarcomes des tissus mous mais sont étroitement liées à la NF1. Ainsi, de 50 à 60 % des patients avec TMGN sont atteints de NF1. La prévalence des TMGN dans les cohortes de malades atteints de NF1 est de l'ordre de 3 à 4 %. Les TMGN surviennent au cours de la troisième décennie dans la NF1 et sont de haut grade de malignité dans 85 % des cas. Elles se développent à partir des neurofibromes plexiformes ou des neurofibromes nodulaires. Les signes d'appel sont les douleurs en rapport avec la masse tumorale, les signes neurologiques à type de paresthésies et l'augmentation rapide de la taille d'une tumeur généralement préexistante. L'apparition de l'un de ces signes d'appel doit faire pratiquer une biopsie chirurgicale, répétée si le doute persiste.

Autres cancers

Certains autres cancers exceptionnels au cours de la NF1 ont sans doute une prévalence accrue : glioblastomes cérébraux, leucémies, rhabdomyosarcome, adénocarcinome ou tumeur carcinoïde du duodénum, phéochromocytome malin, neuroblastome et tumeur de Wilms.

■ **Altération de la qualité de vie au cours de la neurofibromatose 1** <sup>[24]</sup>

L'imprévisibilité de l'évolution de la NF1, la survenue de complications faisant la gravité de la maladie, mais également les conséquences esthétiques et la visibilité de la maladie ont un impact significatif sur la qualité de vie des malades.

**FORMES VARIANTES DE NEUROFIBROMATOSE 1**

■ **Syndrome de Noonan-neurofibromatose 1**

À des signes de syndrome de Noonan (dysmorphie faciale avec cou bref, pterygium colli, ptôse palpébrale, cheveux implantés bas, oreilles implantées bas et tournées en arrière, petite taille, pectus excavatum, lymphœdème, retard pubertaire, troubles cognitifs et malformation cardiaque, surtout à type de sténose artérielle pulmonaire congénitale) sont parfois associées des manifestations évocatrices de NF1. La génétique de cette association est discutée.

■ **Syndrome de Watson**

Sont ainsi nommés des cas familiaux à transmission autosomique dominante associant TCL, sténose valvulaire pulmonaire et intelligence infranormale. Il semble être une forme allélique de NF1.

**ÉVOLUTION ET GRAVITÉ** <sup>[40, 47]</sup>

La NF1 est une affection évolutive qui, chez chaque sujet atteint, devient plus lourde année après année. Si dans la majorité des cas la gravité des atteintes demeure limitée, tout au long de la vie des complications peuvent survenir, différentes selon les âges : neurofibromes plexiformes toujours apparents avant l'âge de 5 ans, TMGN (neurofibrosarcomes) à partir de l'adolescence (tableau V). Pour 15 à 20 % des sujets atteints de NF1, la morbidité est ou sera importante. Chez l'enfant, les troubles de l'apprentissage et le gliome des voies optiques constituent les problèmes majeurs. Chez l'adulte, la complication la plus redoutable est la TMGN. L'espérance de vie des sujets atteints de NF1 est réduite d'une dizaine d'années par rapport à celle de la population générale. Les principales causes de décès sont les néoplasies, essentiellement TMGN et tumeurs cérébrales, mais également la vasculopathie associée à la NF1 et notamment les accidents vasculaires cérébraux. La fertilité de sujets atteints de NF1 est normale, mais des poussées de neurofibromes sont fréquentes au cours de la grossesse, ainsi que l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle.

Tableau V. – Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge.

Complications	Pourcentage	Âge
<b>Peau</b>		
Neurofibromes plexiformes Xanthogranulome juvénile	30 à 39 1 à 2	< 5 ans enfance
<b>Œil</b>		
Gliome des voies optiques Symptomatique	15 2 à 4	petite enfance
<b>Squelette</b>		
Pseudarthrose Scoliose nécessitant chirurgie	3 à 4 2 à 4,4	enfance enfance, adolescence
<b>Système nerveux</b>		
Difficultés d'apprentissage Épilepsie Hydrocéphalie	33 à 70 6 à 7 1,5 à 2,6	enfance enfance enfance
<b>Cancers</b>		
Tumeurs malignes des gaines nerveuses Leucémie Tumeur carcinoïde	3 à 4 < 0,1 0,6 à 1,5	adolescence, adulte
Hypertension artérielle Phéochromocytome Sténose de l'artère rénale	5 < 1 1	adulte adulte enfance, adolescence

**DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS**

- *Syndrome de McCune-Albright.*  
Il associe TCL à bords irréguliers, puberté précoce et dysplasie fibreuse polyostotique.
- *Syndrome LEOPARD.*  
Il associe sténose artérielle pulmonaire, lentigines multiples, petite taille et surdité.
- *Syndrome de Carney.*  
Il associe lentigines, myxomes (en particulier cutanés et cardiaques) et anomalies endocriniennes.
- *Syndrome de Protée (« elephant man »)* <sup>[37]</sup>.  
*Elephant man* n'avait pas une NF1 mais un syndrome de Protée. Ce syndrome associe de façon variable une hémihypertrophie corporelle segmentaire, une macrodactylie, des hamartomes conjonctifs et/ou épidermiques. L'épaississement en masses cérébriformes des paumes et des plantes est particulièrement évocateur. L'histologie des masses sous-cutanées correspond à des hamartomes lipomateux et/ou angiomateux. La plupart des cas sont sporadiques, probablement liés à une mutation non létale, uniquement sous forme mosaïque.
- *Autres affections.*  
Nous citons le syndrome de l'hamartome épidermique, les lipomatoses et le syndrome de Bannayan-Riley-Rulvalcaba, le syndrome de Klippel-Trenaunay (hémangiome, hémihypertrophie) et les néoplasies endocriniennes multiples (coexistence de tumeurs d'au moins deux glandes endocrines fonctionnellement indépendantes).

**SUIVI DES MALADES ATTEINTS DE NEUROFIBROMATOSE 1** <sup>[4, 9, 41, 43]</sup>

La fréquence des complications justifiant le suivi en fonction de l'âge est résumée dans le tableau V.  
En dehors du conseil génétique et du traitement des manifestations cutanées qui constituent la demande prioritaire des malades adultes, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications de la NF1, dont beaucoup surviennent dans l'enfance. La gravité de la NF1 est variable d'un sujet à l'autre et au sein d'une même

Tableau VI. – Évaluation d’un malade atteint de neurofibromatose de type 1.

Enfant
<p>- <b>Évaluation initiale</b></p> <p>Interrogatoire et examen de la famille (arbre généalogique, recherche de sujets atteints)</p> <p>Examen clinique complet</p> <p>Poids, taille, périmètre crânien, tension artérielle</p> <p>Examen neurologique (mouvements anormaux)</p> <p>Examen dermatologique, taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité)</p> <p>Examen orthopédique : cyphoscoliose</p> <p>Examen endocrinologique : anomalies pubertaires</p> <p>Examen abdominal</p> <p>Examen ophtalmologique (acuité visuelle, lampe à fente, fond d’œil, champ visuel)</p> <p>Évaluation des troubles de l’apprentissage</p> <p>Imagerie par résonance magnétique cérébrale systématique avant 6 ans (dépistage du gliome optique)</p> <p>Examens complémentaires si anomalie clinique</p> <p>Information de la famille (pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d’éventuels examens complémentaires)</p> <p>- <b>Évaluation annuelle systématique</b></p> <p>Examen clinique complet (cf supra)</p> <p>Recherche de signes de complications selon l’âge du patient</p> <p>Examen ophtalmologique</p> <p>Évaluation des troubles de l’apprentissage</p>
Adulte
<p>- <b>Interrogatoire</b></p> <p>Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial)</p> <p>Céphalées</p> <p>Gêne esthétique</p> <p>Douleurs</p> <p>- <b>Examen clinique</b></p> <p>Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1 (examen initial)</p> <p>Mesure de la pression artérielle</p> <p>Existence de neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité)</p> <p>Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement</p> <p>Existence de neurofibromes sous-cutanés (douleurs, taille, avolutivité)</p> <p>Existence d’une masse évolutive (cutanée ou intra-abdominale)</p> <p>Examen neurologique</p> <p>- <b>Dialogue</b></p> <p>Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d’examens complémentaires</p> <p>Réponses aux questions</p> <p>Explications du résultat d’éventuels examens complémentaires</p> <p>Conseil génétique</p> <p>Visite tous les 1 à 2 ans conseillée</p>

famille. La NF1 est une maladie dont la gravité augmente généralement avec l’âge. Nous ne disposons d’aucun signe prédictif de l’évolution. Même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé. Ce suivi doit être essentiellement clinique. Les examens effectués à titre systématique sont peu rentables pour le malade [14, 41]. L’examen clinique peut facilement identifier des complications telles une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle liée à une sténose de l’artère rénale ou à un phéochromocytome, ou encore des difficultés d’apprentissage scolaire dont le dépistage doit être le plus précoce possible. Le tableau VI résume l’évaluation proposée pour un malade atteint de NF1.

Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée est peut-être l’IRM des voies optiques, pour la détection d’un gliome des voies optiques potentiellement agressif, en particulier chez les jeunes enfants, car l’examen ophtalmologique peut être difficile.

L’attitude suivante est proposée par les neuro- et oncopédiatres du réseau NF-France. Chez l’enfant, lorsqu’une coopération insuffisante rend l’examen ophtalmologique difficile, soit en raison de l’âge (moins de 6 ans), soit en raison de troubles cognitifs, l’IRM cérébrale est systématique. Si aucune anomalie n’est détectée à l’imagerie, une nouvelle IRM cérébrale est prescrite au bout de 2 ans si l’examen ophtalmologique annuel systématique reste encore incomplet.

Dès que l’âge de l’enfant le permet, une simple surveillance ophtalmologique annuelle incluant une mesure de l’acuité visuelle et un champ visuel est conseillée. Si des anomalies sont détectées, une IRM est alors réalisée.

S’il existe une anomalie évocatrice de gliome des voies optiques à l’imagerie, seuls les gliomes des voies optiques à évolution agressive justifient une action thérapeutique. Afin d’évaluer le potentiel agressif de la tumeur, la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 1 an, puis tous les ans jusqu’à l’âge de la puberté. Ce protocole de surveillance permet d’améliorer les connaissances sur l’évolution des gliomes et de valider la prise en charge des jeunes enfants atteints de NF1.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

■ **Traitement des manifestations cutanées** [44]

Taches café au lait

Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec des lasers YAG, *Q-switched ruby* et pulsés sur les TCL. Cependant, les résultats semblent temporaires. Des aggravations ont été rapportées. Ce traitement ne peut donc être recommandé actuellement.

Traitement des neurofibromes

• *Neurofibromes cutanés*

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour l’exérèse complète ou partielle de neurofibromes volumineux ou gênants.

Quand les neurofibromes cutanés sont de petite taille, moins de 2 cm, et nombreux, la méthode de destruction de choix est le laser CO<sub>2</sub>. L’électrocoagulation peut être choisie quand les éléments sont peu nombreux. La chirurgie classique est requise quand les lésions font plus de 2 cm. Selon leur importance et/ou leur nombre, ces destructions peuvent être réalisées sous anesthésie locale ou générale. Le laser CO<sub>2</sub> sous anesthésie générale permet de détruire plusieurs centaines de neurofibromes en une seule séance.

• *Neurofibromes nodulaires périphériques*

La chirurgie d’exérèse des neurofibromes périphériques doit se faire sous microscope pour éviter des séquelles fonctionnelles neurologiques.

• *Neurofibromes plexiformes*

Le traitement ne peut être que chirurgical. L’exérèse est le plus souvent intralésionnelle. Les complications hémorragiques sont fréquentes. L’autotransfusion doit être proposée. Les neurofibromes plexiformes de la face posent des problèmes complexes de réparation.

Il est aujourd’hui assuré que les destructions de neurofibromes n’entraînent aucun risque d’accélération de croissance des neurofibromes restants, ni de cancérisation. Le bénéfice psychologique de telles destructions est souvent considérable, pouvant permettre d’espérer le maintien ou la reconquête d’une vie affective, sociale, psychologique, normale ou quasi normale.

■ **Traitement des complications**

Certaines scolioses dystrophiques nécessitent un traitement chirurgical dans l’enfance ou à l’adolescence.

Le traitement des gliomes optiques est rarement justifié du fait de leur faible évolutivité. L’indication thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) est pesée suivant la localisation, l’évolution, le retentissement et l’âge.

Les traitements de TMGN fait appel à une chirurgie d’exérèse complète associée à une radiothérapie plus ou moins une chimiothérapie adjuvante par anthracyclines.



## Neurofibromatose de type 2 <sup>[5]</sup> (ancienne neurofibromatose acoustique ou centrale)

### ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE <sup>[34, 35]</sup>

La NF2 était anciennement dénommée neurofibromatose acoustique. Elle est beaucoup plus rare que la NF1, avec une incidence d'une naissance sur 33 000 à 40 000. Elle est caractérisée par des schwannomes vestibulaires bilatéraux (anciennement neurinomes de l'acoustique), des schwannomes d'autres nerfs crâniens et spinaux, et des méningiomes. Le gène de la NF2 a été identifié sur le chromosome 22 dans la région 22q12.2. Ce gène est un gène suppresseur de tumeur. La protéine produite a été appelée merline ; elle fait partie d'un groupe de protéines liées au cytosquelette. La pénétrance du gène NF2 est complète à l'âge de 60 ans et les mutations de novo représentent environ 50 % des cas.

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de NF2 sont rappelés dans le tableau II.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES <sup>[25, 29]</sup>

Les manifestations cutanées sont inconstantes et le plus souvent discrètes.

Les TCL sont présentes dans environ la moitié des cas, beaucoup moins nombreuses qu'au cours de la NF1, généralement au nombre de deux.

Il n'y a pas de lentigines des plis dans la NF2.

Les tumeurs cutanées, schwannomes et moins fréquemment neurofibromes, sont présentes chez environ 70 % des individus affectés. Elles sont peu nombreuses, moins d'une dizaine. Ces schwannomes ont l'aspect, soit de tumeurs sous-cutanées sensibles à la pression, impossibles à distinguer cliniquement des neurofibromes nodulaires sous-cutanés, soit, plus fréquemment, de zones d'épaississement cutané en « plateau » à peine surélevé, pigmentées, souvent pileuses.

Il n'y a pas de neurofibromes plexiformes.

Les anomalies oculaires sont fréquentes. Soixante-dix pour cent des malades ont une cataracte juvénile postérieure. Beaucoup plus rarement sont détectés des hamartomes rétinien. Les nodules de Lisch sont absents.

Les schwannomes vestibulaires sont quasiment constants (90 % des cas). Le diagnostic en est généralement fait à la troisième décennie. Des méningiomes sont présents dans 50 % des cas. Des schwannomes du système nerveux central, d'autre localisation que vestibulaires, des épéndymomes ou des neurofibromes spinaux sont fréquents. Les gliomes des voies optiques ne se retrouvent pas au cours de la NF2.

### PRONOSTIC <sup>[30]</sup>

Le pronostic de la NF2 est catastrophique, avec une espérance de vie de l'ordre de 50 ans. Trois phénotypes de gravité faible, moyenne ou sévère semblent se dégager. La sévérité pronostique apparaît corrélée à la présence d'hamartomes rétinien et de certaines mutations. Le phénotype de gravité se retrouve chez les membres d'une même famille.

Le traitement des schwannomes vestibulaires dépend du retentissement fonctionnel, du nombre et de la taille des tumeurs et de l'âge du patient. Son but principal est de préserver la fonction auditive. Si la tumeur est à croissance lente et trop grande pour être excisée sans induire de surdité, résection partielle ou abstention-surveillance sont indiquées. Le traitement des autres tumeurs est le

même que le patient ait ou non une NF2. La prise en charge est assurée au mieux par des centres spécialisés pluridisciplinaires où oto-rhino-laryngologistes, neurologues et neurochirurgiens entraînés à ce type de pathologie associent leur compétence.

## Neurofibromatose segmentaire (NF5) <sup>[11]</sup>

Les neurofibromatoses segmentaires sont exceptionnelles, avec une prévalence de moins de 0,001 % <sup>[34]</sup>. Elles sont caractérisées le plus souvent par la présence de neurofibromes, plus rarement de TCL, et parfois de lentigines ou exceptionnellement de nodules de Lisch sur un seul segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux. Le diagnostic ne peut être porté qu'après avoir éliminé le diagnostic de NF1 ou de NF2.

Les neurofibromatoses segmentaires pourraient être une forme mosaïque de NF1. Le conseil génétique doit être prudent car il existe quelques cas exceptionnels de NF1 héritée de parents ayant une forme segmentaire (impliquant alors des cellules germinales).

## Formes rares de neurofibromatose

### NEUROFIBROMATOSE 3 OU NEUROFIBROMATOSE MIXTE

Quelques cas exceptionnels de NF tiennent à la fois de la NF1 et de la NF2.

### TACHES CAFÉ AU LAIT ISOLÉES OU NEUROFIBROMATOSE 6 <sup>[1]</sup>

Des TCL qui demeurent isolées à l'âge adulte dans au moins deux générations, parfois associées à d'autres anomalies de la pigmentation, définissent cette forme particulière de NF. Des lentigines des plis, rarement des nodules de Lisch, sont parfois retrouvés, mais sans aucun neurofibrome. Il y a parfois des anomalies osseuses (pectus excavatum, genu valgum, pieds plats), voire des difficultés scolaires non spécifiques. La transmission est autosomique dominante. Ces formes exceptionnelles peuvent être difficiles à distinguer du syndrome des lentigines multiples. Il s'agirait de forme allélique de NF1.

### NEUROFIBROMATOSE À DÉBUT TARDIF OU NEUROFIBROMATOSE 7

Il s'agit de NF avec neurofibromes d'apparition tardive après 30 ans.

### SCHWANNOMATOSES OU NEURILEMMOMATOSES <sup>[3]</sup>

Les schwannomatoses sont caractérisées par des schwannomes multiples cutanés et sous-cutanés sans schwannomes vestibulaires. Il s'agit donc d'une maladie proche de la NF2, mais de meilleur pronostic.

## Conclusion

Les NF constituent donc un ensemble hétérogène. Le classement nosologique de chaque cas est indispensable au suivi. Selon les NF, le pronostic, les complications, le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique sont différents. Les centres multidisciplinaires de référence, avec leurs réseaux d'experts, sont les structures de choix d'accueil des malades.

## Références

- [1] Arnsmeier SL, Riccardi VM, Paller AS. Familial multiple cafe au lait spots. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1425-1426
- [2] Bahuau M, Vidaud M, Vidaud D. Neurofibromatose. Génétique et physiopathologie moléculaire de la NF1. *Méd/Thér* 1997 ; 3 : 623-628
- [3] Benchikhi H, Wolkenstein P, Zeller J, Wechsler J, Revuz J. Schwannomatosis and its nosologic limits with neurofibromatosis type 2. *Dermatology* 1997 ; 195 : 228-231
- [4] Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Farmer ER, Chuang TY et al. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 625-630
- [5] Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I: prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992 ; 29 : 841-846
- [6] Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996 ; 138 : 125-133
- [7] Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997 ; 70 : 138-143
- [8] Grill J, Couanet D, Capelli C, Habrand JL, Rodriguez D, Sainte-Rose C et al. Radiation induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 393-396
- [9] Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997 ; 278 : 51-57
- [10] Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis type 1. Beyond positional cloning. *Arch Neurol* 1993 ; 50 : 1185-1193
- [11] Hager CM, Cohen PR, Tschen JA. Segmental neurofibromatosis: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 864-869
- [12] Huson SM. Neurofibromatosis: historical perspective, classification and diagnostic criteria. In : Huson SM, Hughes RA eds. The neurofibromatoses. A pathogenetic and clinical overview. London : Chapman and Hall 1994 : 1-22
- [13] Huson SM. The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. London : Chapman and Hall 1994
- [14] Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? *Lancet* 1999 ; 353 : 1114-1116
- [15] Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. II: Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989 ; 26 : 712-721
- [16] Kayes LM, Burke W, Riccardi VM, Bennet R, Ehrlich P, Rubenstein A et al. Deletions spanning the neurofibromatosis I gene: identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 424-436
- [17] King A, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann HD. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000 ; 93 : 388-392
- [18] Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet* 1999 ; 89 : 31-37
- [19] Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989 ; 44 : 20-24
- [20] Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 718-722
- [21] Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 143-149
- [22] Lund AM, Stokvov F. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 1991 ; 150 : 835-868.
- [23] Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuda JL. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 2746-2754
- [24] Mauger D, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Retentissement psychologique de la neurofibromatose de type 1 : analyse d'entretiens avec 12 malades en vue d'une évaluation de la qualité de vie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 619-620
- [25] Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis type 2. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1539-1543
- [26] Nguyen The Tich S, Mahé JY, Coutant X, Gloanec Y, Peuvrel E. Neurofibromatose. Troubles de l'apprentissage: dépistage et prise en charge. *Méd/Thér* 1997 ; 3 : 636-639
- [27] NIH consensus development conference statement. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 575-578
- [28] North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF cognitive disorders Task force. *Neurology* 1997 ; 48 : 1121-1127
- [29] Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas A. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994 ; 52 : 450-461
- [30] Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI, Pulaski K, Nicholson HS, Bolesta M et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 529-539
- [31] Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D et al. Guidelines for the management of neurofibromatosis 1. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 567-575
- [32] Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore : Johns Hopkins University Press 1992
- [33] Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 1617-1627
- [34] Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993 ; 363 : 515-521
- [35] Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987 ; 329 : 246-248
- [36] Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatoses: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York : Thieme Medical Publishers 1990
- [37] Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PM, Walker JC, Perlik PC. Proteus syndrome. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1109-1114
- [38] Samuelsson B, Axelsson R. Neurofibromatosis: a clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1981 ; 95 : 67-71
- [39] Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996 ; 33 : 2-17
- [40] Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1010-1015
- [41] Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1: a study of 152 patients. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1333-1336
- [42] Wolkenstein P, Mahmoudi A, Zeller J, Revuz J. More on the frequency of segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1465
- [43] Wolkenstein P, Zeller J. Intérêt des examens paracliniques au cours de la neurofibromatose de type 1 et de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Nouv Dermatol* 1996 ; 15 : 497-499
- [44] Wolkenstein P, Zeller J, Mathoret C, Lantieri L. Neurofibromatose. Traitement des manifestations cutanées de la neurofibromatose 1. *Méd/Thér* 1997 ; 3 : 609-613
- [45] Woodruff MJ. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999 ; 89 : 23-30
- [46] Zeller J, Hovnanian A. La maladie de von Recklinghausen. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 405-410
- [47] Zoller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 136-140

# Sclérose tubéreuse de Bourneville

G Quereux  
S Jacquemont  
JF Stalder

**Résumé.** – La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection caractérisée par la survenue d'hamartomes dans divers organes.

Sur le plan cutané, les principales manifestations sont les taches hypomélaniques, les angiofibromes et les tumeurs de Koënen.

L'autre organe atteint avec prédilection est le système nerveux central, c'est ce qui est responsable de la majorité de la morbidité et de la mortalité dans la STB. L'épilepsie et les difficultés d'apprentissage en sont les principales manifestations.

Les autres atteintes « classiques » sont rénales (angiomyolipomes), cardiaques (rhabdomyomes), pulmonaires et hépatiques.

La transmission de l'affection obéit à un mode autosomique dominant, mais 50 à 70 % des cas sont sporadiques.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Définition - historique

La STB est une affection caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes (hamartomes) dans divers organes. En effet, l'atteinte est pluritissulaire, affectant préférentiellement la peau, le système nerveux central, les reins, le cœur et les poumons. La triade classique associant épilepsie, retard mental et « adénomes sébacés » correspond à une forme grave de l'affection ; en effet, l'expressivité de la maladie est très variable et, dans certains cas, le diagnostic est difficile devant la pauvreté des manifestations cliniques.

L'incidence à la naissance est évaluée à 1/5 800 [64], touchant de manière identique les deux sexes. La transmission de l'affection obéit à un mode autosomique dominant, mais 50 à 70 % des cas sont sporadiques, correspondant à un mécanisme de mutation [64, 76].

Von Recklinghausen est le premier à avoir rapporté un cas de STB en 1863, mais c'est Bourneville qui a établi un lien entre l'atteinte cutanée et neurologique et a parlé, pour la première fois, de sclérose tubéreuse en 1880. Les lésions ont alors été décrites en détail par Balzer et Ménérier en 1885 et Pringle en 1890. Vogt, en 1908, a complètement intégré la relation neurocutanée et a décrit la triade clinique : épilepsie, retard mental et « adénomes sébacés » [97].

## Manifestations cliniques

### MANIFESTATIONS CUTANÉES

#### ■ Taches hypomélaniques (fig 1)

Leur fréquence est d'environ 80 à 90 % [25, 103] dans la STB mais elles



1 Tache hypomélanique.

sont courantes dans la population générale, ce qui leur confère un faible poids diagnostique (0,8 % des nouveau-nés selon Alper [1] ; 4,7 % dans une population adulte dans une étude de Sheryll [94]).

L'âge d'apparition est souvent précoce : les taches existent généralement à la naissance [23, 39] ou, souvent, surviennent lors des premières années de la vie [27, 63]. Elle sont parfois évidentes cliniquement mais d'autres fois seulement visibles après un examen minutieux en lampe de Wood. Elles peuvent être uniques ou multiples, localisées à la racine des membres ou sur le tronc, épargnant la face. Leur taille varie de quelques millimètres à 10 cm [39]. Elles sont uniformément blanches, sans halo hyperhémique ni hyperpigmentation périphérique. La sudation n'y est pas abolie et elles rougissent sous frottement, ce qui les distingue des nævi achromiques. Leur forme est variable : ovale, linéaire ou typiquement en « feuille de sorbier ». Un autre aspect classique est

Gaëlle Quereux : Interne des Hôpitaux.

Sébastien Jacquemont : Interne, service de génétique médicale.

Jean-François Stalder : Professeur.

Clinique dermatologique, centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44035 Nantes cedex 01, France.





2 Fibroadénomes faciaux.



3 Tache « peau de chagrin ».

celui d'une hypopigmentation en « confetti », faite de multiples taches de 1 à 2 mm de diamètre, distribuées symétriquement sur les membres [99]. Les taches peuvent se pigmenter légèrement avec l'âge, mais en général elles ne se modifient ni en taille ni en forme.

Histologiquement, le nombre de mélanocytes est normal, avec des mélanosomes de petite taille et en nombre restreint.

#### ■ Angiofibromes (fig 2)

Ils sont improprement nommés « adénomes sébacés » et sont pathognomoniques de la STB. Ils se présentent comme des élevures

globuleuses de surface lisse, de 1 à 4 mm de diamètre, groupées par dizaines ou par centaines, d'une façon symétrique, dans les sillons nasogéniens, qu'ils débordent, sur la racine du nez, dans le sillon mentonnier et sur la zone médiane du menton. Plusieurs cas d'angiofibromes unilatéraux ont été décrits [55], le mécanisme génétique pourrait être une mutation postzygotique. Certaines lésions sont de la couleur de la peau normale ou jaunâtres, mais la plupart sont rouges et couvertes de fines télangiectasies.

On distingue classiquement deux types :

- le type Pringle, de couleur rose ou rouge et de consistance élastique, à prédominance vasculaire ;
  - le type Hallopeau-Leredde, variété dure à prédominance fibreuse.
- Les angiofibromes sont rarement présents à la naissance, ils apparaissent habituellement entre 5 et 10 ans, ou même plus tardivement [72]. Ils persistent ensuite indéfiniment, avec des poussées à la puberté et pendant les grossesses, sans jamais dégénérer.

#### ■ Plaques « peau de chagrin » (fig 3)

Elles apparaissent généralement entre 2 et 5 ans, parfois plus tardivement.

En général unique, siégeant préférentiellement dans la région lombosacrée, la lésion se présente comme une plaque discrètement surélevée de surface fripée, granitée ou d'aspect pavé, de couleur jaunâtre ou identique à celle de la peau normale. Sa taille varie de quelques millimètres à une dizaine de centimètres.

#### ■ Fibromes périunguéaux de Koënen (fig 4)

Ils sont caractéristiques de l'affection et parfois en sont les seules manifestations. Ils doivent donc être recherchés très minutieusement.



4 Fibrome périunguéal de Koënen (A, B).



5 « Pits » au niveau dentaire.

Ce sont des petites proliférations charnues, grises ou rosées, fermes, se détachant en bas du sillon périunguéal et poussant parallèlement à l'ongle, qu'elles dépriment parfois en gouttière longitudinale. Elles sont oblongues, en « grain de blé », leur extrémité distale est souvent cornée.

Les fibromes siègent plus souvent au niveau des orteils que des doigts<sup>[99]</sup>, généralement uniques par ongle mais parfois au nombre de deux ou trois. L'évolution peut se faire vers la nécrose spontanée ou traumatique, mais la tumeur ne dégénère jamais.

#### ■ Autres manifestations cutanées

D'autres lésions sont retrouvées chez les patients atteints de STB :

- des fibromes de la racine des cheveux ou des sourcils ;
- des molluscum pendulum ;
- des plaques fibreuses frontales qui peuvent être la première manifestation de la maladie<sup>[26]</sup>.

Les taches « café au lait » ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale<sup>[9]</sup>.

L'atteinte des muqueuses est également possible ; en effet, les muqueuses buccales (gencive antérieure surtout, voile du palais, langue) sont assez souvent le siège de petits éléments miliaires en semis, de nodules fibreux ou d'infiltrations diffuses<sup>[99]</sup>.

Les phanères peuvent également être atteintes, cela se manifeste par :

- des mèches de cheveux gris (poliose) ou blanches (leucotrichie). Celles-ci peuvent être la manifestation la plus précoce de la maladie, en étant visibles dès la naissance ;
- des défauts ou « trous » de l'émail dentaire. Ceux-ci peuvent se voir sur les dents de lait tout comme sur les dents définitives (incisives et canines en particulier) (fig 5) ; ils peuvent être un argument diagnostique complémentaire lors de la recherche d'une sclérose tubéreuse<sup>[74]</sup>.

### MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

L'atteinte du système nerveux central est responsable de la majorité de la morbidité et de la mortalité dans la STB. L'épilepsie et le retard mental en sont les principales manifestations. Les lésions cérébrales sont de trois types :

- les tubérosités corticales ou sous-corticales ;
- les nodules sous-épendymaires ;
- les astrocytomes à cellules géantes.

Ces lésions sont multifocales, distribuées dans les hémisphères cérébraux mais aussi dans le cervelet et le tronc cérébral. Il est très difficile d'évaluer la prévalence des différentes manifestations neurologiques en raison de l'important biais de recrutement.

#### ■ Épilepsie

C'est la manifestation la plus fréquente de la STB avec une prévalence de 62<sup>[100]</sup> à 92 %<sup>[35]</sup>. L'épilepsie peut survenir de manière isolée mais est plus fréquemment associée à un retard mental. Elle peut survenir à tout âge, de la période néonatale à l'âge adulte.

Le type le plus précoce et le plus caractéristique d'épilepsie en cas de STB est le syndrome de West (spasmes infantiles). Il est fréquemment le mode de révélation de la STB (70 % des cas)<sup>[65]</sup>, mais la STB n'est responsable que de 5 à 7 % des syndromes de West<sup>[46, 52]</sup>.

Le diagnostic repose sur la constatation de la triade de West qui associe :

- des clonies axiales ou spasmes, le plus souvent en flexion survenant par brefs accès ;
- une régression psychomotrice ;
- un tracé d'hypsarythmie à l'électroencéphalogramme (EEG).

Celui-ci survient en général entre 3 et 10 mois. Son pronostic est généralement sombre et la réponse au traitement souvent incomplète<sup>[69, 79]</sup>. Avec la maturation corticale et sous-corticale, les spasmes se résolvent parfois spontanément mais sont souvent alors remplacés par d'autres types de crises convulsives, partielles ou généralisées.

Dans 55 à 60 %<sup>[62, 70]</sup> des cas, l'évolution se fait vers un syndrome de Lennox-Gastaut diagnostiqué sur les critères suivants :

- début entre 1 et 7 ans ;
- multiples types d'épilepsie ;
- prévalence importante des difficultés d'apprentissage (plus de 90 %) ;
- EEG : longues salves de pointes-ondes à deux cycles/seconde.

La STB est la cause de 2 % des Lennox-Gastaut<sup>[40]</sup>.

L'histoire naturelle de l'épilepsie dans la STB après le syndrome de West et le Lennox-Gastaut se poursuit fréquemment par une augmentation, en fréquence et en gravité, des crises convulsives dans la petite enfance, avec un échappement au traitement. On remarque souvent, en revanche, à l'adolescence et au début de l'âge adulte, une diminution spontanée de la fréquence des crises.

Plus rarement, l'épilepsie est due à des tumeurs cérébrales ; c'est l'hypothèse qu'il faut envisager chez un sujet qui fait, pour la première fois, une crise partielle, ou chez qui la fréquence des crises se majore.

#### ■ Retard mental et difficultés d'apprentissage

Les capacités intellectuelles des patients atteints de STB sont très variables, allant du développement rigoureusement normal jusqu'à l'arriération mentale profonde. La prévalence du retard d'apprentissage varie de 38 %<sup>[100]</sup> à 80 %<sup>[35]</sup>. S'il ne semble pas exister de rapport avec l'atteinte cutanée, on note, en revanche, une relation directe entre de sévères difficultés d'apprentissage et l'épilepsie, tout particulièrement si :

- les crises convulsives surviennent précocement (spasmes infantiles en général) ;
- elles persistent et évoluent vers un syndrome de Lennox-Gastaut ;
- elles sont difficiles à contrôler par le traitement<sup>[35, 40, 100]</sup>.

Le dysfonctionnement intellectuel se manifeste en général assez précocement, dès les premiers mois de vie. Beaucoup plus rarement, l'évolution semble normale initialement, les difficultés survenant à l'adolescence ou à l'âge adulte<sup>[100]</sup>.



## ■ Troubles du comportement

Ils sont fréquents dans la STB, en particulier l'autisme existant chez 50 % des sujets atteints de STB [35, 82]. Les autres manifestations classiques sont l'hyperactivité, l'agressivité et les automutilations [36]. Ces troubles sont d'origine multifactorielle :

- directement liés au dysfonctionnement cérébral ;
- conséquences du retard d'apprentissage ;
- liés à l'usage simultané de plusieurs antiépileptiques ;
- ou, plus rarement, séquelles d'une épilepsie mal contrôlée.

## ■ Troubles du sommeil

On les retrouve chez 60 % des patients atteints de STB [38] ; ils se manifestent par des retards à l'endormissement ou des réveils fréquents. La pathogénie est difficile à déterminer, tout comme ses rapports avec l'épilepsie, le retard d'apprentissage ou les troubles du comportement. Cependant, il est clair que des troubles du sommeil peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage et une majoration de troubles du comportement.

## ■ Tumeurs cérébrales et hydrocéphalie

Les nodules sous-épendymaires ou les tubérosités peuvent entraîner une obstruction du trou de Monro ou, moins fréquemment, de l'aqueduc, responsable alors d'une hydrocéphalie. Plus rarement, les tubérosités peuvent se transformer en astrocytomes à cellules géantes ou glioblastomes (5 à 10 % des patients). Cette transformation se traduit par un syndrome d'hypertension intracrânienne, ou par la survenue de crises partielles.

## ■ Imagerie cérébrale

Actuellement, l'examen le plus performant pour mettre en évidence les lésions cérébrales de STB est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le scanner n'a de supériorité que pour les lésions calcifiées.

Les lésions visibles sont de quatre types :

- tubérosités corticales et sous-corticales : présentes dans 95 % des cas [67]. En IRM, il existe un iso- ou hyposignal en T1 et un hypersignal en T2 (sauf chez le nouveau-né où les images sont inversées) [13]. L'injection de *gadopentetate dimeglumine* peut accentuer les signaux [13]. Au scanner, les lésions sont hypodenses, le seul intérêt de cet examen est de montrer des calcifications non visibles à l'IRM ;
- lésions de la substance blanche : sous forme de bandes linéaires s'étendant de l'épendyme aux tubérosités, elles sont retrouvées chez 90 % des patients et leur nombre est proportionnel à celui des tubérosités [13] ;
- nodules sous-épendymaires : présents chez 95 % des patients atteints de STB et généralement bilatéraux [13]. Leur évolution se fait progressivement vers la calcification, ce qui explique la supériorité du scanner sur l'IRM pour les mettre en évidence [78]. Ils sont responsables d'un iso- ou hyposignal en T1 et d'un hyposignal en T2 à l'IRM. La prise de contraste après injection est classique et ne signe pas forcément une transformation néoplasique ;
- astrocytomes à cellules géantes : survenant chez environ 15 % des patients atteints de STB et en général localisés à proximité du trou de Monro [2]. L'aspect des lésions en IRM est superposable à celui des nodules sous-épendymaires. Il est donc conseillé de réaliser des IRM de manière annuelle chez les patients ayant des images suspectes, et en particulier entre 8 et 18 ans, âges où la survenue d'astrocytome est la plus fréquente [21]. Une détection précoce facilitera, en cas d'indication, l'acte chirurgical [59].

L'évaluation de l'importance des lésions cérébrales présente, par ailleurs, l'intérêt de permettre une extrapolation clinique. En effet, quand le nombre de tubérosités est élevé, le retard mental, les spasmes infantiles et la survenue précoce de l'épilepsie sont plus fréquents [71, 78].

## MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

L'atteinte ophtalmologique la plus fréquente dans la STB est le phacome rétinien, il s'observe dans environ 50 % des cas [10].

Histologiquement, il s'agit d'un hamartome astrocytaire qui peut prendre trois formes cliniques :

- la forme plane qui se présente comme un placard grisâtre, gélatineux, lisse, aux bords flous ;
- la forme saillante, muriforme, qui correspond à une tumeur blanc grisâtre, en amas de « grains de tapioca » ;
- la forme intermédiaire.

Le diagnostic de ces tumeurs est ophtalmoscopique. Les lésions étant en général asymptomatiques, le diagnostic est fait de façon fortuite ou lors d'un examen systématique chez un sujet ayant d'autres signes de la maladie.

L'angiographie fluorescéinique met en évidence la composante vasculaire des lésions. En effet, on note un remplissage rapide des vaisseaux au temps artériel, il persiste ensuite une hyperfluorescence aux temps tardifs.

Les lésions n'entraînent en général pas de signes fonctionnels, la baisse d'acuité visuelle est rare, elle peut être due à une hémorragie du vitré qui fait partie des rares complications possibles [7]. Les phacomes rétiens sont classiquement peu évolutifs et ils n'ont pas de traitement spécifique.

D'autres manifestations ophtalmologiques peuvent être observées : des zones de dépigmentation rétinienne ou irienne [30], des nodules fibreux sous-conjonctivaux ou palpébraux.

## MANIFESTATIONS RÉNALES

Dans la STB, la principale manifestation rénale est l'angiomyolipome. Il s'agit d'une tumeur bénigne faite de muscle lisse, de tissu adipeux et de vaisseaux sanguins. Sa taille varie de 1 à 15 cm [12]. Elle siège préférentiellement au niveau cortical.

C'est une tumeur rare, qui représente environ 3 % des tumeurs solides du rein [53]. Son histoire naturelle permet de distinguer deux formes :

- la forme sporadique : 80 % des cas, où les tumeurs sont en général peu nombreuses, de petite taille et asymptomatiques ;
- la forme associée à la STB (20 %), où les tumeurs sont multiples et bilatérales.

Des angioliipomes existent chez 40 à 80 % des patients atteints de STB [66]. Les lésions peuvent rester asymptomatiques et être découvertes fortuitement lors d'une échographie abdominale. Dans d'autres cas, elles sont révélées par des douleurs abdominales ou du flanc, une masse palpable, une hématurie ou une anémie [86]. Le principal risque évolutif des angiomyolipomes est une hémorragie (5 à 25 % des cas). Ce risque est d'autant plus important que l'angiomyolipome est de grande taille (> 4 cm) [86] et symptomatique. La grosseur est une période particulièrement à risque de saignement.

Dans environ 16 % des cas, les angiomyolipomes peuvent se compliquer d'hypertension artérielle (HTA) [43, 58]. L'évolution peut également se faire vers l'insuffisance rénale (13 % des cas) [43, 58]. Même si l'angiomyolipome est une tumeur évolutive qui augmente de taille (67 % des cas selon Steiner [86]), il n'est jamais constaté de dégénérescence maligne.

L'échographie rénale est l'examen clef pour le diagnostic d'angiomyolipome. Celui-ci se présente comme une tumeur homogène, hyperéchogène (en raison de la composante graisseuse) [12]. Cette image n'est pas spécifique, en effet certains adénocarcinomes rénaux peuvent prendre le même aspect. Il est donc nécessaire de confirmer le diagnostic d'angiomyolipome rénal par un scanner en coupes fines sans, puis avec injection de produit de contraste. La tumeur est hypodense, avant et après l'injection.

L'IRM est réservée aux cas douteux.



L'artériographie rénale n'est indiquée qu'avant l'embolisation d'une artère principale ou avant un geste chirurgical sur un angiomyolipome de grande taille.

Le traitement de l'angiomyolipome doit être le plus conservateur possible. La taille et le caractère évolutif sont les deux principaux éléments qui guident l'approche thérapeutique. En effet, les tumeurs dont la taille est inférieure à 3,5 <sup>[93]</sup> ou 4 cm <sup>[86]</sup>, ou asymptomatiques, peuvent être simplement surveillées par échographie tous les 6 mois. En revanche, si la taille de la tumeur excède 4 cm, ou si elle est symptomatique ou évolutive, une chirurgie doit être envisagée (la plus conservatrice possible), l'embolisation peut être aussi une bonne solution.

Chez les patients atteints de STB, l'angiomyolipome peut être associé à d'autres lésions rénales :

- carcinome à cellules rénales, dont l'incidence est diversement appréciée (26 % selon Tanaka et al <sup>[88]</sup>, nettement moindre dans une étude récente de Steiner <sup>[86]</sup>) ;
- des kystes rénaux multiples ;
- une polykystose rénale (4 %), l'évolution vers l'insuffisance rénale est alors classique.

### MANIFESTATIONS CARDIAQUES

La STB peut s'accompagner de rhabdomyomes cardiaques qui s'expriment plus particulièrement chez le nouveau-né.

Les tumeurs cardiaques primitives sont rares dans la population générale et très inhabituelles chez l'enfant <sup>[5]</sup>. Parmi celles-ci, la plus fréquente chez le nouveau-né (deux tiers des cas) est le rhabdomyome <sup>[61]</sup>. Il est classiquement reconnu que les rhabdomyomes cardiaques sont associés à une STB dans 50 % des cas <sup>[48]</sup>. Inversement, chez environ 50 % des patients atteints de STB, on retrouve des rhabdomyomes, mais ce chiffre est très variable au cours de la vie ; en effet, les rhabdomyomes apparaissent très précocement en période anténatale et ont une tendance spontanée à la régression. L'incidence des rhabdomyomes à la naissance chez les patients atteints de STB serait de 58 % et diminuerait rapidement pour atteindre 18 % à l'âge adulte <sup>[83]</sup>. Il s'agit souvent de la manifestation la plus précoce de la STB. Le diagnostic peut être fait en période anténatale par échographie de routine, mais l'arythmie fœtale est le mode de révélation le plus habituel, conduisant à la réalisation d'une échographie fœtale qui fait le diagnostic <sup>[99]</sup>. Dans d'autres cas, la détection prénatale est faite chez des fœtus à risque de STB <sup>[19]</sup>.

Le diagnostic de rhabdomyome est fait au mieux échographiquement ; en effet, il existe une bonne corrélation entre les images échographiques et l'histologie, les autres tumeurs cardiaques primitives (tératomes, myomes et fibromes) étant très différentes échographiquement. Le rhabdomyome se présente macroscopiquement sous la forme de nodules blanc-gris souvent multiples, disséminés en règle dans les deux ventricules, voire infiltrant de façon diffuse le myocarde.

Si les rhabdomyomes sont souvent asymptomatiques, ils peuvent aussi être responsables d'obstruction ou de fuite valvulaire entraînant une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme tels que le syndrome de préexcitation ventriculaire, Wolff-Parkinson-White, *flutter* auriculaire (FA), bloc atrioventriculaire, extrasystoles et tachycardie ventriculaire.

La majorité des rhabdomyomes régressent spontanément, ce qui est un plaidoyer en matière de traitement pour une abstention ou un simple traitement médical des troubles du rythme. Seuls les rhabdomyomes responsables d'obstruction, de troubles hémodynamiques ou d'arythmie résistant au traitement devront bénéficier de la chirurgie.

### MANIFESTATIONS PULMONAIRES

L'atteinte pulmonaire dans la STB est rare (1 % des cas selon Dwyer <sup>[20]</sup>), de révélation souvent tardive, elle touche essentiellement les sujets de sexe féminin.

Histologiquement, l'atteinte est identique à celle de la lymphangiomyomatose ; elle se caractérise par l'existence de nombreux kystes parenchymateux dont les parois sont constituées de muscle lisse. Selon la localisation de cette prolifération musculaire, les signes cliniques varient :

- autour des voies respiratoires, elle entraîne une obstruction, la formation de bulles et de pneumothorax ;
- autour des veines et veinules : une dilatation responsable d'hémoptysie ;
- autour des artères : une HTA pulmonaire et un cœur pulmonaire ;
- autour des lymphatiques : une obstruction et un chylothorax <sup>[16]</sup>.

La forme pulmonaire touche avec prédilection les femmes (84 ou 74 % selon Dwyer) en période d'activité génitale (âge moyen de diagnostic des lésions pulmonaires : 34 ans).

Les symptômes cliniques sont en général d'apparition progressive. Le signe d'appel le plus fréquent est la dyspnée d'effort (68 %) pouvant s'associer à une toux (27 %) ou à des hémoptyses (27 %) <sup>[16]</sup>.

L'évolution se fait ensuite lentement vers l'insuffisance respiratoire, avec cœur pulmonaire chronique. L'évolution est également fréquemment émaillée par la survenue de pneumothorax volontiers récidivants et bilatéraux.

Différents examens complémentaires peuvent aider au diagnostic de l'atteinte pulmonaire ou de sa sévérité :

- la radiographie pulmonaire objective classiquement un syndrome interstitiel diffus avec un aspect réticulé ou réticulonodulaire. Des images en « rayon de miel » ou des kystes peuvent également être visibles en cours d'évolution. La radio pulmonaire permet également de faire le diagnostic de pneumothorax ;
- le scanner thoracique permet de dépister les lésions pulmonaires à un stade plus précoce et même asymptomatique. Il ne permet pas, en revanche, de différencier ces lésions de celles de la lymphangioléiomyomatose ;
- les épreuves fonctionnelles respiratoires sont très utiles pour évaluer la gravité de l'atteinte pulmonaire ; il existe en général un syndrome obstructif. Les gaz du sang artériel peuvent montrer une hypoxie de repos. Le transfert du CO peut être réduit.

Les liens entre l'atteinte pulmonaire dans la STB et la lymphangioléiomyomatose sont très controversés : pour Stovin et al en 1975 <sup>[87]</sup>, il s'agissait de deux affections différentes ; pour Maziak et al, en 1996 <sup>[54]</sup>, il s'agit de deux aspects différents d'une même maladie. ; Castro et al, en 1995 <sup>[16]</sup>, concluent que la STB et la lymphangiomyomatose sont semblables en termes d'histoire naturelle, de manifestations cliniques et de réponse au traitement. Tout récemment, Smolarek et al <sup>[84]</sup> ont mis en évidence, chez sept femmes atteintes de lymphangiomyomatose isolée, une perte d'hétérozygotie de *TSC2*.

Il est indéniable que ce sont deux entités très proches dont les liens ne sont pas encore définis précisément.

Le traitement des manifestations pulmonaires de STB était, jusqu'ici, essentiellement symptomatique. Les importantes similitudes avec la lymphangiomyomatose ont encouragé à essayer des traitements hormonaux, tout comme dans la lymphangiomyomatose.

La progestérone et le tamoxifène ont donné des résultats variables <sup>[51, 60]</sup>. Le traitement de choix actuel est l'injection mensuelle de médroxyprogestérone. L'ovariectomie et le tamoxifène peuvent être des alternatives thérapeutiques.

### AUTRES MANIFESTATIONS

L'atteinte hépatique est moins bien connue car presque toujours asymptomatique, mais la fréquence des hamartomes hépatiques est loin d'être négligeable (45 % des sujets de plus de 10 ans selon Joswiak et al <sup>[42]</sup>). Histologiquement, il s'agit d'un angiomyolipome, tumeur mésenchymateuse à triple composante : vasculaire, adipeuse et musculaire lisse. Cette tumeur est rare en dehors de la STB.

Elle est en général asymptomatique et sans répercussion biologique <sup>[49]</sup>.

En échographie, l’image classique est celle d’une lésion bien limitée, hyperéchogène et hétérogène ; en tomodensitométrie (TDM), les lésions sont hypodenses et hétérogènes <sup>[4]</sup>. La preuve diagnostique est apportée par la cytoponction. L’abstention thérapeutique est la règle.

Des microhamartomes rectaux surviennent chez deux tiers des patients atteints de STB, ils sont en général multiples et asymptomatiques <sup>[28]</sup>.

Des désordres endocriniens ont également été décrits : puberté précoce <sup>[18]</sup>, diabète insipide, déficit en *growth hormone* (GH) <sup>[91]</sup>.

Les localisations osseuses de la STB sont en général asymptomatiques. Elles se manifestent radiologiquement par des zones ostéocondensées au niveau de la voûte crânienne, du rachis, des côtes ou du bassin, correspondant à un tissu fibreux.

Critères diagnostiques et pronostiques

L’expression clinique de la STB est caractérisée par son polymorphisme et sa variabilité d’un sujet à l’autre. Le diagnostic peut être évident dans les formes classiques : épilepsie, retard mental, signes cutanés, mais, bien souvent, l’expression est plus discrète et il est alors important de reconnaître, à l’aide de critères cliniques stricts, les signes de la maladie pouvant affirmer la sclérose tubéreuse. Ce diagnostic engage le médecin à plusieurs niveaux :

- diagnostique : pour une prise en charge précoce de la maladie ;
- pronostique : par la recherche de localisations encore asymptomatiques ;
- préventif : au niveau familial par le conseil génétique ;

– pathogénique : dans le cadre d’une corrélation génotype-phénotype.

Le tableau I résume l’ensemble des critères diagnostiques. Ces critères sont cliniques, radiologiques ou histologiques. Selon leur spécificité dans la STB, leur poids diagnostique varie, ce qui permet de définir des critères primaires, secondaires ou tertiaires.

Il est essentiel de remarquer que toutes ces manifestations ne surviennent pas au même âge et n’ont pas le même profil évolutif. Ainsi, en période néonatale, le problème cardiaque est au premier plan avec la survenue de troubles du rythme ou la découverte systématique de rhabdomyomes.

Chez l’enfant, l’épilepsie et le retard mental sont un mode classique d’entrée dans la maladie.

Les taches dépigmentées peuvent également être les premières manifestations, si elles ne sont pas spontanément visibles, il convient de les rechercher par examen à la lampe de Wood.

Les angiofibromes de la face se multiplient à la puberté.

À l’âge adulte apparaissent les kystes rénaux et les angiolipomes hépatiques et rénaux.

Génétique

INTRODUCTION

La STB présente une hétérogénéité génétique et clinique. Deux gènes responsables de STB ont été décrits et, pour une même mutation, on observe un spectre clinique très large. En 1991, des études de liaisons ont révélé un troisième locus <sup>[80]</sup> mais cette observation a été infirmée <sup>[22]</sup>.

ORGANISATION ET FONCTION DE TSC1 ET TSC2

La physiopathologie de la STB est très mal comprise et de gros efforts dans ce sens ont été entrepris en clonant *TSC1* en 9q34 <sup>[95]</sup> et *TSC2* en 16p13.3 <sup>[89]</sup>. Le clonage positionnel de *TSC2* (1993) a été

Tableau I. – Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse.	
Critères primaires	<div>- angiofibromes de la face*</div> <div>- multiples fibromes unguéaux*</div> <div>- hamartome cortical (confirmé histologiquement)</div> <div>- nodules sous-épendymaires ou astrocytome à cellules géantes (confirmé histologiquement)</div> <div>- nodules sous-épendymaires calcifiés multiples faisant saillie dans le ventricule (radiographie)</div> <div>- astrocytomes rétiens multiples</div>
Critères secondaires	<div>- parent du premier degré atteint</div> <div>- rhabdomyome cardiaque (confirmation radiologique ou histologique)</div> <div>- autres hamartomes rétiens ou macule achromique rétinienne*</div> <div>- hamartomes cérébraux (confirmation radiologique)</div> <div>- nodules sous-épendymaires non calcifiés (confirmation radiologique)</div> <div>- plaques « peau de chagrin »*</div> <div>- fibrome en plaque du front*</div> <div>- lymphangiomatose pulmonaire (confirmation histologique)</div> <div>- angiolipome rénal (confirmation histologique ou radiologique)</div> <div>- kystes rénaux (confirmation histologique)</div>
Critères tertiaires	<div>- macules hypochromiques cutanées*</div> <div>- lésions cutanées en « confettis »</div> <div>- kystes rénaux (visualisés à la radiographie)</div> <div>- pigmentation de l’émail de la première et/ou seconde dentition</div> <div>- polypes hamartomateux rectaux (confirmation histologique)</div> <div>- kystes osseux (visualisés à la radiographie)</div> <div>- lymphangiomatose pulmonaire (visualisée à la radiographie)</div> <div>- fibromes gingivaux*</div> <div>- hamartomes d’autres organes (confirmation histologique)</div> <div>- spasmes en flexion infantiles</div> <div>- hétérotopies de la substance blanche cérébrale (visualisées à la radio)</div>
Sclérose tubéreuse clairement identifiée	<div>- soit un critère primaire</div> <div>- soit deux critères secondaires</div> <div>- soit un critère secondaire + deux critères tertiaires</div>
Sclérose tubéreuse probable	<div>- soit un critère secondaire + un critère tertiaire</div> <div>- soit trois critères tertiaires</div>
Sclérose tubéreuse suspectée	<div>- soit un critère secondaire</div> <div>- soit deux critères tertiaires</div>

\* Confirmation histologique non indispensable si le diagnostic clinique est évident.

facilité par la mise en évidence de larges délétions en 16p13.3. Celui de *TSC1* (1997) fut plus délicat car, en 9q34, on n'observe pas ce type de délétions ; il s'est écoulé 10 ans entre la première localisation et le clonage de *TSC1* car un séquençage extensif de la région candidate a dû être réalisé. *TSC1* possède un acide ribonucléique messager (ARNm) de 8 600 paires de base (8,6 kb) et code pour une protéine de 130 kDa : l'hamartine. *TSC2*, composé de 45 exons, occupe 35 kb et code pour la tubérine (130 kDa). La tubérine comporte un domaine *GTP-ase activating proteine* (GAP) et activateur transcriptionnel. À l'inverse, l'hamartine n'a révélé aucune homologie avec d'autres protéines. Ces deux protéines auraient un rôle dans la même voie signalétique. Leur dimérisation prédite à partir de leur séquence protéique a été confirmée par des expériences *in vivo* [96]. *TSC2* est un gène d'expression quasi ubiquitaire et on ne note pas de différence quantitative entre l'expression dans des tissus porteurs de la mutation et celle de tissus homozygotes normaux [56].

### MÉCANISME TUMORAL

La STB est une phacomatose et il semble clair maintenant que l'apparition des tumeurs hamartomateuses est liée à une perte d'hétérozygotie (LOH). C'est-à-dire qu'en plus de la mutation d'un allèle de *TSC1* ou *TSC2* hérité d'un des deux parents, une seconde mutation (en général une délétion) survient de façon aléatoire sur le second allèle au cours de la vie du patient. La tumeur, dans ce cas, est due à une anomalie récessive de *TSC1* ou *TSC2*, mais le type de transmission observé est autosomique dominant. Ces observations tendent à prouver que *TSC1* et *TSC2* sont des gènes supresseurs de tumeur.

Cette hypothèse a été étayée par plusieurs études effectuées sur des hamartomes (angiomyolipomes, rhabdomyomes, astrocytomes) [15, 34]. Au total, l'équipe de AJ Green a observé une LOH dans 21 tumeurs sur 51 étudiées (41 %) [77] ; 16 impliquaient le locus *TSC2* et cinq celui de *TSC1*. La corrélation entre la prévalence des angiomyolipomes et l'âge du patient renforce l'hypothèse du gène supresseur de tumeur [29].

Enfin, les travaux de Kobayachi et al sur *TSC2* (transgénèse sur le rat d'Eker) confirment les études citées (cf supra). Le rat d'Eker est atteint d'un carcinome rénal à transmission autosomique dominante lié à une mutation de *TSC2* [44]. Par transgénèse, Kobayashi et al ont montré qu'en rajoutant une troisième copie non mutée de *TSC2* au génome du rat d'Eker, on n'observait pas l'apparition de carcinome [45].

### RÉPARTITION DES MUTATIONS ET CORRÉLATION PHÉNOTYPE-GÉNOTYPE

Selon les études de liaisons, les cas familiaux de STB ségrégeraient avec les deux loci en proportion équivalente [68]. Toutefois l'étude de AC Jones et al montre une prédominance nette de *TSC1* dans les cas familiaux et *TSC2* dans les cas sporadiques [41].

#### ■ *TSC1*

Il est beaucoup plus présente dans les formes familiales (37 % des mutations retrouvées) que dans les formes sporadiques (8 %). Au niveau de *TSC1*, il n'y a pas de délétion. Les mutations ponctuelles, responsables de protéines tronquées dans la plupart des cas, sont également réparties de façon homogène ; très peu sont récurrentes : trois mutations retrouvées chez deux individus non apparentés dans une étude sur 169 cas [41].

#### ■ *TSC2*

Dans une étude portant sur 90 patients [8] atteints de STB, il a été retrouvé des mutations pathogènes du gène *TSC2* dans 32 % des cas sporadiques et 9 % des cas familiaux. Le long de *TSC2*, les mutations sont distribuées de façon homogène et tous les types sont représentés : délétions, insertions, duplications, non sens, faux sens.

#### ■ *Corrélation phénotype génotype*

AC Jones et al ont remarqué que le retard mental était significativement plus fréquent lorsqu'il s'agissait de néomutations

(le plus souvent associée à *TSC2*). Mais le biais de recrutement entre les deux populations (familiales et sporadiques) est possible. En dehors de cette observation, il n'y a pas de corrélation phénotype génotype évidente : ni les mutations responsables d'un décalage du cadre de lecture, ni celles touchant le domaine GAP ou activateur transcriptionnel (pour *TSC2*) ne sont responsables de formes plus graves.

### CAS PARTICULIER DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE

Les kystes rénaux surviennent dans approximativement un tiers des patients atteints de STB [17], mais la polykystose rénale sévère du nourrisson est beaucoup plus rare. Le gène de la polykystose autosomique dominante *PKD1* a été identifié en 1994 [90] et est situé en 16p, directement adjacent à *TSC2*. Les deux gènes sont orientés en sens inverse. Pour la première fois, Brook-Cater et al [14] ont mis en évidence, chez six patients atteints de polykystose rénale sévère d'apparition précoce, une délétion de *TSC2* et *PKD1*. La même équipe, sur une série plus importante de 27 patients [75], a montré que cette même délétion n'a jamais été retrouvée chez les patients atteints de kystes survenus à l'âge adulte et aucun patient porteur d'une mutation respectant *PKD1* n'a souffert de polykystose sévère précoce, mis à part cinq cas porteurs d'une très large délétion de *TSC2* isolée (affectant possiblement l'expression de *PKD1*). Il a été aussi mis en évidence des patients mosaïques, avec des atteintes de sévérité variable.

Il s'agit donc d'un syndrome de gènes contigus avec un phénotype original résultant d'une synergie des deux gènes.

### CONSEIL GÉNÉTIQUE

Dans la STB, il se heurte à la variabilité d'expression, problème fréquemment rencontré dans les maladies autosomiques dominantes. Quant à la non-pénétrance, elle est rare [47], et on ne peut l'affirmer qu'après un examen clinique et paraclinique complet. En ce qui concerne le conseil génétique dans la STB, il existe deux grands cas de figure :

- la forme familiale connue où le risque de transmission est de un sur deux ;
- la forme sporadique où la difficulté consiste à ne pas manquer le diagnostic de STB chez un des parents atteint d'une forme très discrète. Cela pose le problème de la non-pénétrance dans la STB. Dans la forme sporadique vraie, le risque de récurrence est de 2 % [17].

En anténatal, le diagnostic prénatal (DPN) est possible s'il s'agit d'une forme familiale et que la mutation a été identifiée chez les parents. Toutefois, l'expressivité variable de la STB ne permet pas d'évaluer la sévérité de l'atteinte de l'enfant à naître. Dans une forme sporadique, il semble licite d'effectuer un DPN (cas d'une mutation identifiée chez un premier enfant de parents sains) pour écarter tout risque de récurrence dans le cas d'une mosaïque germinale parentale [73]. L'imagerie ne peut affirmer ou infirmer un diagnostic de STB. Mais, selon Sonigo et al [85], 87 % des fœtus porteurs de rhabdomyomes (visualisés en échographie généralement au troisième trimestre) sont atteints de STB. L'IRM fœtale a développé, en plus du diagnostic, des éléments pronostiques en détectant les nodules subépendymaux. En présence de ces lésions cérébrales diffuses, le pronostic neurologique serait défavorable [57, 85].

### CONCLUSIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

La confirmation par biologie moléculaire d'un diagnostic clinique de STB sera difficile en raison :

- de l'hétérogénéité génétique : deux gènes pour une même maladie ;
- de la taille importante de *TSC2* et *TSC1* ;
- de la diversité des mutations et la quasi-absence de mutations récurrentes ;



– de l'absence de « points chauds » : la recherche de mutation n'est pas orientée ;

– du fait que plus de la moitié des mutations de *TSC2* et la quasi-totalité des mutations de *TSC1* conservent le cadre de lecture et ne sont pas détectables par la PTT (*protein truncating test*).

En dehors de la délétion emportant *PKD1* et *TSC2*, la découverte d'une mutation de *TSC1* ou *TSC2* en anténatal ou chez un nourrisson ne permettra pas de se prononcer sur la gravité du handicap, et notamment sur la présence d'une comitialité ou d'un retard mental.

## Références

- [1] Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birth-marks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983 ; 1 : 58-68
- [2] Altman NR, Purser RK, Post MJD. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 527-532
- [3] Appleton RE, Fryer AE. Neurological manifestations of tuberous sclerosis: pathophysiology and drug treatment options. *CNS Drugs* 1995 ; 3 : 174-185
- [4] Arblade S, Vilgrain V, Terris B, Zins M, Vullierme BP, Flejiou JF et al. Angiomyolipome hépatique simulant une tumeur hépatocyttaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 1022-1026
- [5] Arcniegas E, Hakimi M, Farooki ZQ, Trucone NJ, Green EW. Primary cardiac tumours in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980 ; 79 : 582-591
- [6] Ashok V, Mehta MD. Rhabdomyoma and ventricular pre-excitation syndrome. *Am J Dis Child* 1993 ; 147 : 663-671
- [7] Atkinson A, Sanders MD, Wong V. Vitreous hæmorrhage in tuberous sclerosis. Report of two cases. *Br J Ophthalmol* 1973 ; 57 : 773-779
- [8] Au KS, Au KS, Rodriguez JA, Finch JL, Volcik KA, Roach ES et al. Germ-line mutational analysis of the *TSC2* gene in 90 tuberous-sclerosis patients. *Am J Hum Genet*. 1998 ; 62 : 286-294
- [9] Bell SD, MacDonald DM. The prevalence of café au lait patches in tuberous sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 562-565
- [10] Binaghi M, Cascas G, Nucci T. Les phacomés rétinien. *J Fr Ophtalmol* 1983 ; 6 : 275-290
- [11] Bonnetti F, Chiopera P. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis: where is the border? *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 399-401
- [12] Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* 1933 ; 20 : 217-230
- [13] Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, Altman NR, Post MJ, Quencer RM et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 1992 ; 183 : 227-238
- [14] Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM et al. Deletion of the *TSC2* and *PKD1* genes associated with severe infantile polycystic kidney disease a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 328-332
- [15] Carbonara C, Longa L, Grosso E, Borroni C, Garre MG, Brisigotti M et al. Loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the *TSC1* gene. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1829-1832
- [16] Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Tyu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995 ; 107 : 189-195
- [17] Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996 ; 33 : 480-484
- [18] Cornulier De M, David A, Cohen JY. Puberté précoce centrale révélatrice d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. *Arch Fr Pédiatr* 1993 ; 50 : 421-423
- [19] Crawford DC, Garret C, Tynan M, Neville BG, Allan LD. Cardiac rhamdomyomata as a marker for the antenatal detection of tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1983 ; 20 : 303-312
- [20] Dwyer JM, Hickie JB, Garvan J. Pulmonary tuberous sclerosis: report of three patients and a review of the literature. *Q J Med* 1971 ; 40 : 115-125
- [21] Elster AD. Radiologic screening in the neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. *AJNR* 1992 ; 13 : 1078-1082
- [22] Fahsold R, Rott HD, Lorenz P. A third gene locus for tuberous sclerosis is closely linked to the phenylalanine hydroxylase gene locus. *Hum Genet* 1991 ; 88 : 85-90
- [23] Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y, Simone AA, Reed WB, Greenberg MH. White leaf-shaped macules: earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1968 ; 98 : 1-6
- [24] Fryer AE, Chalmers AH, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987 ; 1 : 659-661
- [25] Fryer AE, Chalmers AH, Osborne JP. The value of investigation for genetic counselling in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1990 ; 27 : 217-223
- [26] Fryer AE, Osborne JP, Schutt W. Forehead plaque a presenting skin sign in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 292-293
- [27] Gomez MR. Clinical experience at Mayo Clinic. In : Gomez MR ed. Tuberous sclerosis. New York : Raven Press, 1979 : 1126
- [28] Gould SR, Stewart JB, Temple LN. Rectal polyposis in tuberous sclerosis. *J Ment Defic Res* 1990 ; 34 : 465-473
- [29] Green AJ, Johnson PH, Yates JR. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1833-1834
- [30] Gutman I, Dunn D, Behrens M, Gold AP, Odel J, Olarte MR. Hypopigmented iris spot. An early sign of tuberous sclerosis. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 1155-1159
- [31] Guyot A, Jouk PS, Andriani P, Rossingnol AM, Joannard A, Beaudouin A. Sclérose tubéreuse de Bourneville à révélation néonatale. A propos de deux observations. *Pédiatrie* 1985 ; 40 : 633-638
- [32] Halley DJJ. Tuberous sclerosis: between genetic and physical analysis. *Acta Genet Med Gemellol* 1996 ; 45 : 63-75
- [33] Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990 ; 37 : 443-446
- [34] Henske EP, Neumann HP, Scheithauer BW, Herbst EW, Short MP, Kwiatkowski DJ. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (*TSC2*) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associate renal angiomyolipomas. *Genes Chrom Cancer* 1995 ; 13 : 295-298
- [35] Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 1993 ; 37 : 41-51
- [36] Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987 ; 29 : 190-198
- [37] Hunt A, Lidenbaum R. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet* 1984 ; 21 : 272-277
- [38] Hunt A, Stores G. Sleep disorders and epilepsy in children with tuberous sclerosis: a questionnaire-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994 ; 36 : 108-115
- [39] Hurwitz S, Bravermani M. White spots in tuberous sclerosis. *J Pediatr* 1970 ; 77 : 587-594
- [40] Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991 ; 33 : 698-705
- [41] Jones AC, Daniels CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszyk SA, Krawczak M et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between *TSC1* and *TSC2* associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 2155-2161
- [42] Joswiak S, Pedich M, Rajszyz P, Midralowicz R. Indicence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 1363-1365
- [43] Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardmer RJ, Short MP et al. Linkage of an important gene for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker of polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992 ; 2 : 37-41
- [44] Kobayashi T, Hirayama Y, Kobayashi E, Kubo Y, Hino O. A germline insertion in the tuberous sclerosis (*TSC2*) gene gives rise to the Eker rat model of dominantly inherited cancer. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 70-74
- [45] Kobayashi T, Mitani H, Takahashi R, Hirabayashi M, Ueda M, Tamura H et al. Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Eker rat model by introduction of a wild-type *TSC2* gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997 ; 94 : 3990-3993
- [46] Kurokawa T, Goya N, Furuyama Y et al. West syndrome and lennox gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980 ; 65 : 81-88
- [47] Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 348-354
- [48] Labate JS. Congenital rhabdomyoma of the heart. *Am J Pathol* 1939 ; 15 : 137-150
- [49] Leborgne J, Guiberteau-Canfrere V, Fiche M, Cuillère P, Lehur PA, Catheline JM et al. Angiomyolipome hépatique et rénal. *Chirurgie* 1994 ; 120 : 388-390
- [50] Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, Fria J, Remy-Jardin M, Revel D et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and skin section CT findings. *Radiology* 1990 ; 175 : 329-334
- [51] Luna CM, Gené R, Jolly EC, Nahmod N, Defranchi HA, Patino G et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis: treatment with tamoxifen and tetracycline-pleurodesis. *Chest* 1985 ; 88 : 473-475
- [52] Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T. Infantile spasms: etiological factors, clinical aspects and long-term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr* 1981 ; 135 : 239-244
- [53] Mazeman E, Wemeau L, Biserte J, Riquet D. Renal angiomyolipoma. A report of 11 cases. *Eur Urol* 1980 ; 6 : 328
- [54] Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J. Extrathoracic angiomyolipoma in lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 402-405
- [55] McGrae JD, Hashimoto K. Unilateral facial angiofibromas, a segmental form of tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 727-730
- [56] Menchine M, Emelin JK, Mischel PS, Haag TA, Norman MG, Pepkowitz SH et al. Tissue and cell-type specific expression of the tuberous sclerosis gene, *TSC2*, in human tissues. *Mod Pathol* 1996 ; 9 : 1071-1080
- [57] Mirlesse V, Werner H, Jacquemard F, Perotez C, Sonigo P et al. Magnetic resonance imaging in the antenatal diagnosis of tuberous sclerosis. *Lancet* 1992 ; 340, 1163
- [58] Montete P. L'angiomyolipome du rein : essai de codification thérapeutique. *J Chir* 1986 ; 10 : 523-534
- [59] Morimoto K, Mogami H. Sequential CT Study of subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *J Neurosurg* 1986 ; 65 : 874-877
- [60] Murray DP, O'Sullivan DJ. Pulmonary tuberous sclerosis responds to progesterone treatment. *Ir J Med Sci* 1988 ; 157 : 196-197
- [61] Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol* 1968 ; 21 : 363-366
- [62] Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y et al. Prognosis of West syndrome with special reference to Lennox syndrome: a developmental study. In : Wada J ed. Advances in epiloptogy, the X<sup>th</sup> epilepsy international symposium. New York: Raven Press, 1980 : 149-154
- [63] Oppenheimer EY, Rosman NP, Dooling EC. The late appearance of hypopigmented maculæ in tuberous sclerosis. *Am J Dis Child* 1985 ; 139 : 408-409
- [64] Osborne JP, Fryer AE, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 615 : 125-127
- [65] Pampiglione G, Pugh E. Infantile spasms and subsequent appearance of tuberous sclerosis. *Lancet* 1975 ; 2 : 1046-1048
- [66] Parent Y, Lippa A, Etchary F et al. Angiomyolipome et polykystose rénale révélateurs d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. *J Chir* 1990 ; 127 : 277-280
- [67] Pont MS, Elster AD. Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *Am J Roentgenol* 1992 ; 158 : 1193-1203
- [68] Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994 ; 58 : 107-127
- [69] Riikinen R, Simell O. Tuberous sclerosis as an infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990 ; 32 : 203-209
- [70] Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982 ; 13 : 14-23
- [71] Roach ES, Williams DP, Laster DW. Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 301-303
- [72] Rogers RS. Dermatologic manifestations in tuberous sclerosis. *New York : Raven Press*, 1988 : 111-131
- [73] Rott HD. Tuberous sclerosis in two sibs of normal parents. *Clin Genet* 1991 ; 39 : 306-308
- [74] Russel BG, Russel MB, Praetorius F, Russel CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clin Genet* 1996 ; 50 : 36-40

[75] Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 843-851

[76] Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the West of Scotland. *J Med Genet* 1989 ; 26 : 28-31

[77] Sepp T, Yates JR, Green AJ. Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. *J Med Genet*. 1996 ; 33 : 962-964

[78] Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impariment. *AJNR* 1995 ; 16 : 149-155

[79] Shepherd CW, Stephenson JBP. Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis complex in the West of Scotland. *Dev Med Child Neurol* 1992 ; 34 : 766-774

[80] Short MP. Linkage and heterogeneity in tuberous sclerosis: linkage to chromosome 16 and resolution of old probems. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 (suppl) : A201

[81] Short MP , Richardson EP Jr, Haines JL, Kwiatkowski DJ. Clinical, neuropathological and genetic aspects of the tuberous sclerosis complex. *Brain Pathol* 1995 ; 5 : 173-179

[82] Smalley S, Tanguay P, Smith M, Gutierrez G. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Dis* 1992 ; 22 : 339-355

[83] Smith HC, Watson GH, Patel RG, Super M. Cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis: their course and diagnostic value. *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 196-200

[84] Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by *TSC2* mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 810-815

[85] Sonigo P. Apport de l'IRM cérébral foetal dans le diagnostic prénatal de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Médecine foetale et échographie en gynécologie, 1994

[86] Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993 ; 150 : 1782-1786

[87] Stovin PG, Lum LC, Flower CD, Darke CS, Beeley M. The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax* 1975 ; 30 : 497-509

[88] Tanaka T, Hisa T, Morimoto K, Hori S, Yoshioka H, Nakamura H et al. Association of renal angiomyolipoma and renal cell carcinoma: preoperative diagnosis. *Eur J Radiol* 1982 ; 2 : 92

[89] The european chromosome 16 tuberous sclerosis consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993 ; 75 : 1305-1315

[90] The european polycystic kidney disease consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994 ; 77 : 881-894

[91] Tinguy du Pouet(de) M, Turpin G, Scherrer H. Troubles endocriniens hypothalamiques révélateurs d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. *Presse Med* 1985 ; 14 : 599

[92] Van Baal JG. Angiomyolipoma remis and its relation to tuberous sclerosis. [thèses]. University of Amsterdam, 1987

[93] Van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoeff S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994 ; 152 : 35-38

[94] Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA et al. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 355-361

[95] Van Slegtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S et al. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997 ; 277 : 805-808.

[96] Van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle J, Snell R, Van Den Ouweland A et al. Interaction between hamartin and tuberin, the *TSC1* and *TSC2* gene products. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1053-1057

[97] Vogt H. Zur Diagnostik der tuberous Sklerose. *Z Erforsch Behande Jugendl Schwachsims* 1908 ; 2 : 1-12

[98] Wallace G, Smith HC, Watson GH, Rimmer S, D' Souza SW. Tuberous sclerosis presenting with foetal and neonatal cardiac tumours. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 377-379

[99] Webb DW, Clarke A, Fryer AE, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 1-5

[100] Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 395-397

[101] Webb DW, Osborne JP. Non penetrance in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 417-419

[102] Werner H, Mirlesse V, Jacquemard F, Sonigo P, Delezoide AL, Gonzales M et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Use of magnetic resonance imaging and its implication for prognosis. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 1151-1154

[103] Zaremba J. Tuberous sclerosis: a clinical and genetical investigation. *J Ment Defic Res* 1968 ; 5 : 273-280

---

# Dermatoses professionnelles

C Géraut  
D Tripodi

**Résumé.** – Les dermatoses professionnelles représentent un peu moins de la moitié des maladies professionnelles et environ une affection cutanée sur dix qui motive une consultation dermatologique. Les causes de ces dermatoses sont infectieuses, ou liées à des agents physiques ou surtout chimiques.

Les aspects cliniques de ces dermatoses sont fonction de la cause et du mécanisme mais on retrouve le plus souvent des dermatites d'irritation et des eczémas allergiques.

Les professions les plus touchées sont dans l'ordre : les professions où on utilise des produits de nettoyage, le bâtiment et les travaux publics, la coiffure, les métiers où on assure des soins, les professions de la mise en œuvre des matières plastiques, puis diverses professions comme la mécanique, la métallurgie, l'imprimerie et enfin toutes les professions amenant au contact de produits animaux ou végétaux.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Maladie professionnelle, environnement.

## Introduction

Les dermatoses professionnelles posent de nombreux problèmes aux travailleurs de notre pays comme à ceux du monde entier, en ce qui concerne la poursuite de leur profession à une époque où le chômage est un véritable fléau. Il en découle, non seulement l'obligation de mieux comprendre leurs causes et mécanismes, mais aussi celle de chercher à les prévenir de la façon la plus efficace possible.

Les dermatoses professionnelles représentent, en 1998, environ 40 % des maladies professionnelles et environ 10 % de la pathologie cutanée. On peut évaluer en France qu'environ 1 % des travailleurs en sont atteints<sup>[16]</sup>.

Leur diagnostic nécessite une bonne connaissance de la pathologie cutanée, mais aussi une étude détaillée des conditions de travail des sujets qui en sont atteints.

Les dermatoses professionnelles relèvent de causes multiples, parmi lesquelles on peut distinguer des agents infectieux, des agents physiques et des facteurs chimiques. Le médecin est le plus souvent confronté à un problème de dermatose paraissant liée à un groupe professionnel et il semble donc pratique de décrire ces dermatoses selon quelques grands groupes professionnels qui se présentent le plus souvent aux praticiens, notamment dans des centres spécialisés de pathologie professionnelle.

## Ouvriers chargés du nettoyage ou de l'entretien et agents de cuisine, de cantines ou de restauration

L'utilisation plusieurs heures par jour de détergents et produits divers de nettoyage provoque l'apparition de fréquentes dermatites



1 Brûlure chimique.

d'origine externe, pouvant se traduire par différents tableaux cliniques.

### BRÛLURES CHIMIQUES

De véritables brûlures chimiques plus ou moins profondes peuvent être observées, dues aux acides et alcalins (fig 1) contenus dans des produits de lavage de four ou de toilettes. L'aspect clinique peut varier entre une brûlure profonde, nécrotique, du troisième degré, une forme bulleuse et érythémateuse ou plus simplement des lésions érythémato-œdémateuses un peu suintantes. Ces brûlures chimiques nécessitent un lavage immédiat à grande eau pendant au moins 15 minutes.

Les produits de nettoyage des toilettes et sanitaires sont habituellement très acides, ainsi que les produits de nettoyage des sols<sup>[20]</sup>.

Dans les métiers de l'alimentation, comme les boucheries, charcuteries, boulangeries-pâtisseries artisanales ou industrielles, dans les abattoirs, mais aussi dans les grandes entreprises fabriquant des aliments tout prêts, l'utilisation de produits nettoyants puissants est devenue courante.

Il en est de même dans les cuisines, en restauration collective ou individuelle, mais aussi dans les locaux scolaires et cantines

Christian Géraut : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Dominique Tripodi : Médecin attaché de consultation.

Service de pathologie professionnelle, Hôtel-Dieu, 2, place Alexis-Ricordeau, 44025 Nantes cedex, France.





2 Dermatite d'usure.

dépendant de mairies ou d'organismes privés. Les produits à vaisselle utilisés sont souvent très acides ou au contraire franchement basiques, les produits servant au nettoyage des tables également. On note le caractère particulièrement corrosif des produits à four, utilisés dans les métiers de la cuisine avec des pH aux environs de 14. Les fiches de données de sécurité indiquent souvent des chiffres de pH inférieurs aux chiffres retrouvés par l'analyse des produits utilisés, apportés par les malades.

Ce qui aggrave encore le tableau est la pulvérisation de ces produits sur de grandes surfaces avec des nettoyeurs haute pression, ce qui les fait pénétrer sur toute la surface cutanée et sous les vêtements. Lors de l'utilisation avec des pulvérisateurs sous haute pression, les détergents sont souvent beaucoup plus caustiques que ceux qui sont utilisés manuellement.

Dans les métiers du nettoyage d'entreprise en agroalimentaire, de nombreux cas de brûlures chimiques ont été observés ces dernières années. Les personnes concernées travaillent souvent de nuit, pendant que les autres salariés de production se reposent, et nettoient de façon très poussée les postes de travail.

Les produits de nettoyage sont pulvérisés sans précautions. On a pu noter l'intensité des brûlures chimiques du fait de l'utilisation, au nettoyeur haute pression, de produits dont le pH se situait pour certains entre 0 et 1 et, pour d'autres, entre 13 et 14. La composition est à base de potasse ou de soude.

En laiterie ou fromagerie, des produits détergents utilisés et responsables de plusieurs cas de brûlures chimiques se sont avérés avoir des pH de 14, ou entre 0 et 1, et l'étude de leur composition a révélé qu'ils étaient à base d'acide phosphorique ou acétique, avec addition d'eau oxygénée, ou à base de soude ou potasse. Les professionnels du nettoyage ne sont souvent pas informés de la toxicité et du caractère corrosif des produits utilisés.

#### DERMATITES D'USURE

Lorsque ces agressions chimiques surviennent en association avec des traumatismes physiques répétés, comme le frottement avec une éponge métallique ou objets divers jouant le rôle d'une sorte de pierre ponce sur les zones de préhension des faces palmaires des mains, on peut avoir un aspect de dermatite d'usure (fig 2) : simple disparition des empreintes digitales au début, puis dermatite des pulpes des doigts et des paumes des mains ensuite, sèche, finement squameuse, puis fissuraire. Ces lésions sont dues aux mêmes facteurs chimiques que les dermatites d'irritation, mais avec un geste professionnel traumatisant et répété (opérations de nettoyage par exemple).

#### DERMATITES D'IRRITATION

Les dermatites d'irritation proprement dites sont les plus fréquentes de toutes les dermatoses professionnelles. Elles ne représentent qu'une forme mineure de brûlure siégeant dans les zones en contact avec les produits chimiques (fig 3).



3 Dermatite d'irritation.



4 Troubles trophiques des ongles.

Elles atteignent donc les doigts et les mains : la peau devient rouge, luisante ; puis apparaît un œdème sous-jacent donnant parfois aux doigts un aspect boudiné. Cet œdème peut devenir plus superficiel et des bulles peuvent apparaître, se rompant en donnant lieu à l'apparition d'une sérosité, puis la peau s'épaissit, devenant lichénifiée avec la chronicité et le grattage, et des fissures douloureuses et plus ou moins profondes se créent. Ces lésions sont souvent surinfectées par manque d'hygiène, ou soins intempestifs (abus des corticoïdes locaux).

Il existe des variations individuelles expliquant la disparité des lésions pour des expositions identiques : tel ouvrier manipulera à mains nues, tous les jours, un produit irritant, en ayant très peu de lésions, alors qu'un autre, pour la même exposition, aura les mains dans un tel état qu'il faudra parfois l'hospitaliser.

Les agents responsables sont identiques à ceux décrits plus haut comme agents de brûlures chimiques. Les détergents sont utilisés quotidiennement à domicile et au travail. Ils sont connus depuis longtemps comme facteurs responsables de la dermatite dite « des ménagères » ou des « plongeurs de restaurants » ou cuisiniers. Dans ce dernier cas, l'action agressive des sucres de légumes ou fruits se surajoute à celle des détergents.

Les solvants sont employés dans de nombreux agents de nettoyage, surtout pour nettoyer des traces de peintures (*tags*) : ils ont tous une action de dissolution du film lipidique de surface de l'épiderme : les solvants aromatiques (type toluène ou xylène) et chlorés (type trichloréthylène ou surtout dichlorométhane) sont les plus irritants ; les moins agressifs semblent être les cétones.

Les produits de nettoyage de vitres sont beaucoup moins agressifs pour l'épiderme, mais présentent d'autres risques toxiques (éthers de glycol et de propylèneglycol).

#### TROUBLES TROPHIQUES DES ONGLES

Ces dermatites d'irritation, survenant à répétition, sont à l'origine de troubles trophiques des ongles, dont la repousse se fait anormalement avec des stries transversales dystrophiques (fig 4),



5 Eczéma allergique.

correspondant aux poussées les plus importantes. Il peut aussi y avoir de véritables greffes mycosiques sur les ongles ainsi fragilisés [2].

#### DERMATOSES ALLERGIQUES DE TYPE HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

On remarque des dermatoses allergiques, correspondant à une hypersensibilité de type retardé, en particulier avec les métaux comme le nickel, le cobalt ou le chrome, contenus comme impuretés dans les détergents. Elles se caractérisent par des lésions émiétées de type vésiculeux ou érythémato-œdémateux des mains et zones exposées. Les tests épicutanés pratiqués avec ces métaux montrent une réaction positive (fig 5).

Il est intéressant d'essayer de comprendre comment on peut passer d'une forme de ces dermatites de contact à une autre à la lumière des notions récentes de physiopathologie : le produit irritant passe à travers l'épiderme et va stimuler la couche basale des kératinocytes, qui dégagent du *tumor necrosis factor alpha* (TNF alpha), précurseur des réactions allergiques ultérieures. Les mastocytes peuvent être stimulés également et dégager de l'histamine.

Les radicaux libres jouent un grand rôle dans la réaction en chaîne qui capte les électrons des molécules voisines, créant une instabilité générale.

L'allergie est un stade ultérieur, faisant appel à des protéines épidermiques, se collant avec l'haptène sur les bras des cellules de Langerhans. Ces cellules présentatrices d'antigènes informées migrent dans les vaisseaux puis les ganglions lymphatiques, et informent les lymphocytes qui se transforment en lymphocytes mémoire. Lors d'un nouveau contact avec le produit allergisant, les lymphocytes mémoire affublés d'un antigène CLA migrent dans le derme, d'où ils sortent par ralentissement du flux et passage à travers les parois vasculaires. Ce passage est rendu possible grâce à l'*endothelial leucocyte adhesion molecule 1* (ELAM 1), elle-même stimulée par le TNF alpha et les cytokines dégagées par les cellules de Langerhans.

Signalons l'importance des cellules de Langerhans dont les sites antigéniques ne réagissent parfois que si deux ou trois allergènes faibles s'y collent. L'aspect géographique des molécules avec leur nuage d'électrons se calque sur la morphologie des sites antigéniques des cellules de Langerhans, mais il peut y avoir des erreurs de reconnaissance du fait de molécules voisines ayant des aspects géographiques analogues, d'où des allergies croisées.

On voit donc qu'il y a bien des points communs entre simple réaction d'irritation, eczéma allergique et éventuellement réactions urticariennes.



6 Brûlure aux jambes par ciments à prise rapide.

#### URTICAIRES DE CONTACT

Des urticaires généralisées ont été rapportées chez des salariés ayant utilisé du dichlorométhane (chlorure de méthylène) comme solvant de nettoyage [20].

### Ouvriers du bâtiment et des travaux publics et menuisiers

#### MAÇONS, CARRELEURS ET UTILISATEURS DE CIMENT

##### ■ Brûlures chimiques

Il s'agit souvent d'intérimaires avec des brûlures situées au niveau des jambes (fig 6), des extrémités des doigts, là où les sujets ne se méfient pas ; brûlures également des avant-bras et des cuisses. À cause de l'utilisation du ciment à prise rapide, depuis quelques années, on a des brûlures très impressionnantes, avec séquelles cutanées et cicatrices. Ces brûlures existent surtout chez les apprentis et ceux qui ne font pas de ciment de façon régulière. Il y a de mauvais gestes professionnels contre lesquels il est nécessaire de lutter, et on peut ainsi conseiller de ne pas lisser le ciment avec les doigts, de ne pas s'agenouiller dans ce que l'on croit être de l'eau et qui est en fait du ciment non pris, de changer de vêtements après le travail en lavant ceux-ci et de prendre impérativement une douche après le travail [24].

##### ■ Dermatitis d'usure et d'irritation

Les plus fréquentes des dermatoses des ouvriers du bâtiment et des travaux publics sont les dermatites d'irritation dues à l'action caustique des ciments, conduisant à des ulcérations parfois profondes des extrémités.

L'action traumatique du froid en hiver et de la sudation en été s'ajoute aux traumatismes créés par la manipulation de parpaings, ou le lavage des mains avec des détergents ou lessives très agressives quand il ne s'agit pas de savons particulièrement « efficaces » parce que très alcalins [20] !

##### ■ Eczémas de nature allergique

Les dermatites d'irritation favorisent l'apparition d'eczémas allergiques, surtout par sensibilisation au chrome qui est contenu, en qualité d'impuretés, dans la plupart des ciments. Il peut aussi y avoir sensibilisation aux résines époxydiques contenues dans des ciments très imperméables.



7 Phénomène de Raynaud.

Les fluides ou huiles utilisés pour le coffrage (ciment coulé dans des moules et devant donc être facilement séparable du moule) sont parfois irritants ou sensibilisants.

Le port de gants et de bottes en caoutchouc favorise la macération, l'apparition de dyshidroses bipolaires, palmoplantaires et d'une allergie au caoutchouc, relativement fréquente dans cette profession [1, 20].

#### ■ Infections cutanées

Les complications à type de mycoses des orteils réalisant des intertrigos, encore appelés « pied d'athlète », se voient souvent chez les ouvriers du bâtiment et des travaux publics, travaillant avec des bottes.

Leur traitement préventif comporte l'utilisation de chaussures ou semelles individuelles, le port de compresses en « accordéon » entre les orteils, ou des solutions antiodorales comme l'acide trichloracétique à 3 % en solution aqueuse.

La surinfection de lésions irritatives ou allergiques est à l'origine de pyodermatites.

#### ■ Exposition aux intempéries et agents physiques

Le travail au grand air et sous les rayons ultraviolets reçus sans protection favorise un certain degré de dégénérescence élastique cutanée et des épithéliomas des zones découvertes baso- ou spinocellulaires ainsi que des mélanomes.

La station debout prolongée favorise l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et les troubles trophiques de jambe, pouvant se compliquer de grandes dermatites eczématoïdes, surtout si les conditions de vie et d'hygiène sont défavorables, notamment dans des chantiers mobiles.

### OUVRIERS EXPOSÉS AUX POUSSIÈRES DE SILICE (CARRIERS, MINEURS)

Au bout de très nombreuses années d'exposition peut survenir une sclérodermie systémique, avec phénomène de Raynaud, sclérodactylie plus ou moins invalidante, prise en charge au titre des maladies professionnelles.

### MENUISIERS

#### ■ Eczémas allergiques

Chez les menuisiers, on peut voir des eczémas allergiques aux colles à base de matières plastiques (colles époxydiques ou colles urée-formol), aux bois exotiques (okoumé, palissandre, makoré...).

#### ■ Syndrome digital des vibrations

Il se traduit par un phénomène de Raynaud (fig 7) localisé aux doigts en contact direct et prolongé avec les machines à bois vibrantes (index et médus en particulier).



8 Tatouage traumatique.

#### ■ Syndrome du marteau hypothénar

On voit également des atteintes de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle à la main chez des personnes tapant régulièrement avec le talon de la main sur des parties solides. L'artériographie objective une thrombose responsable du phénomène de Raynaud ou des nécroses des extrémités [7].

### PEINTRES

Les métiers de la peinture sont très divers, allant de l'artiste peintre, qui choisit ses peintures et peut se sensibiliser à certaines teintes, comme le bleu (allergie cutanée au cobalt), ou peut devenir allergique au chrome, et le peintre en bâtiment industriel, travaillant avec un pinceau ou un rouleau, qui expose à des nuisances cutanées, mais aussi respiratoires et sanguines. Le risque est maximal pour le peintre au pistolet, qui subit de véritables aérosols de solvants et de peintures très diverses, parfois très agressives pour la peau et les voies respiratoires comme les polyuréthanes (risques liés aux isocyanates).

Le type de revêtement est différent selon qu'il s'agit de peintures ou vernis à solvants, de peinture diluable à l'eau ou de peinture en poudre. La composition d'une peinture ou d'un vernis est presque toujours complexe, avec habituellement plus de dix constituants [20].

#### ■ Produits de décapage

Il est nécessaire que la surface à peindre soit préparée : ablation des peintures et vernis précédents. On utilise des détergents et lessives, des acides et alcalins (solution d'ammoniaque et d'acides) ou des bains décapants à base de chlorure de méthylène ou d'autres solvants, suivis d'opération de ponçage, puis d'application d'enduits, et à nouveau de ponçage.

#### ■ Tatouages traumatiques (fig 8)

Ils sont secondaires à l'injection sous-cutanée de peinture lors de la pulvérisation sous haute pression (80-400 bars) lorsque la détente n'est pas verrouillée et que le salarié essaye de déboucher le pistolet. Cet accident peut être responsable d'une ischémie secondaire d'un doigt, aboutissant dans un tiers des cas à l'amputation. La conduite urgente devant cet accident est le nettoyage chirurgical visant à extraire du derme le maximum de peinture. L'inclusion sous-cutanée de pigments minéraux comme le plomb peut être à l'origine d'une intoxication générale. Il arrive accidentellement, lors d'opérations de décapage avec de la grenaille de fer, que des



projections de grenaille arrivent dans les yeux ou dans le derme par effraction cutanée ; des soins d'urgence en milieu chirurgical sont alors nécessaires.

### ■ Solvants et diluants

Les solvants sont employés dans de nombreux agents de nettoyage, surtout après utilisation de peintures : ils ont tous une action de dissolution du film lipidique de surface de l'épiderme ; les solvants aromatiques (type toluène ou xylène) et chlorés (type trichloréthylène, mais aussi et surtout le trichloro 1-1-1 éthane) sont les plus irritants, les moins agressifs semblant être les cétones.

Des urticaires généralisées ont été rapportées chez des salariés ayant utilisé du dichlorométhane comme solvant de nettoyage [20].

Les dermatites d'irritation sont extrêmement répandues chez les peintres en raison de l'utilisation intensive de décapants chimiques divers destinés à préparer les surfaces avant de peindre, et surtout à cause du nettoyage des mains avec des solvants (chlorure de méthylène, *white-spirit*, trichloréthylène, alcools, cétones, essence de térébenthine).

Citons quelques cas particuliers de solvants dont l'utilisation a augmenté ces dernières années :

- le lactate d'éthyle ( $\text{CH}_3\text{-CHOH-CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), ester de l'acide lactique avec l'éthanol, utilisé dans des mélanges complexes, car à la fois soluble dans les solvants et dans l'eau, est largement utilisé comme solvant de nettoyage (remplaçant les éthers de glycol) ou de peintures. Il est incolore et a une faible odeur. Il est irritant et sensibilisant pour la peau ;
- la *n*-méthylpyrrolidone, cétone cyclique avec hétérocycle sur l'azote, à la fois soluble dans les solvants et dans l'eau, est largement utilisée comme solvant de nettoyage (remplaçant les éthers de glycol ou le dichlorométhane) car elle dissout un grand nombre de substances minérales ou organiques et c'est un solvant de peintures, vernis et encres. Elle est utilisée comme détachant pour stylo. Elle est incolore et a une discrète odeur aminée. Elle est faiblement volatile et plus lourde que l'air. Elle est irritante à retardement et peut donner des brûlures cutanées comme le diméthylformamide. On s'en protège par des gants en caoutchouc butyle.

### ■ Résines plastiques

Ce sont des constituants de base de la plupart des peintures modernes.

- Le formaldéhyde jouant le rôle d'agent de conservation des peintures, et contenu dans les résines phénol-formaldéhyde (peintures de charpentes métalliques) et urée-formol (verniss de parquets).
- Les résines époxydiques contenues dans les peintures et dans certains enduits notamment pour façades (enduseurs de façades très exposés à des projections lors du travail au pistolet), entraînant cliniquement des eczémas aigus des mains et avant-bras avec sensation de cuisson et possibilité de dermatite aéroportée touchant le visage et en particulier les paupières (œdématisées), ainsi que le cou et les parties découvertes.
- Le triglycidylisocyanurate, durcisseur de peintures à base de résine polyester et responsable de dermatite aéroportée.
- Les acrylates (polyméthacrylates) contenus dans les peintures durcissant sous ultraviolets.
- Les phtalates (en particulier le dibutylphtalate) contenus dans les résines cellulose et les peintures glycérophtaliques.
- L'hydroquinone, jouant le rôle d'accélérateur et d'inhibiteur de polymérisation.
- Les isocyanates organiques des peintures polyuréthanes, beaucoup plus rarement retrouvés comme agents de dermatoses que comme responsables d'asthmes.

### ■ Colles et vernis

Les peintres tapissiers utilisent des colles à base de résines époxydiques, acryliques, ou à base de formaldéhyde qui peuvent être sensibilisantes.

Le vernisseur ponce le parquet puis vernit avec des résines urée-formol en solution alcoolique. Des vernis cellulose et polyester sont utilisés en menuiserie ainsi que les polyuréthanes.

### ■ Conservateurs et additifs

Ils sont multiples :

- chloracétamide, conservateur des peintures à l'eau ;
- kathon MW (mélange de deux isothiazolines 3 one) utilisé comme agent conservateur ;
- molécules à base de thiurames jouant le rôle d'agents de conservation ;
- diéthylamine, éthylènediamine comme agent anticorrosif et stabilisant ;
- baume du Pérou, utilisé comme liant pour peintures ;
- colophane, siccatif.

Il existe des germicides (formol et kathon) dans les peintures à l'eau.

### ■ Pigments et colorants, métaux

Le chrome contenu dans les pigments tels les chromates de zinc (peinture anti-rouille, peintures marines), ou présent dans le ciment contenu dans certains enduits de façades, est responsable d'allergie.

Des sels de cobalt sont contenus dans la plupart des peintures bleues et dans les peintures fluorescentes. Ils sont aussi utilisés comme siccatis.

Le nickel est utilisé comme rehausseur de couleur dans des peintures métallisées (oxyde de nickel vert, phosphate de nickel jaune).

La paraphénylènediamine est contenue dans les colorants azoïques des peintures et vernis.

### ■ Brai

Il existe un risque théorique de carcinome cutané après exposition prolongée aux bitumes ou au brai de houille contenus dans certaines peintures bitumineuses utilisées pour la protection des charpentes, terrasses ou tuyauteries.

## Personnels de soins

Il s'agit essentiellement des infirmières, aides-soignants et agents des services hospitaliers, mais aussi des médecins, chirurgiens et dentistes, et vétérinaires.

### SAVONS ET ANTISEPTIQUES

L'utilisation de nombreux savons et antiseptiques, quelquefois tout au long de la journée de travail, est à l'origine de nombreux cas de dermatites d'irritation et d'allergies chez les personnels chargés du nettoyage des malades et des locaux ou des instruments et accessoires médicaux.

Les aldéhydes sont les principaux responsables (fig 9), notamment le formaldéhyde ( $\text{HCHO}$ ), omniprésent dans les hôpitaux, ou le diglutaraldéhyde  $\text{OHC-(CH}_2\text{)}_3\text{-CHO}$ , le remplaçant un peu partout, voire le glioxal ( $\text{OHC-CHO}$ ), tous irritants et sensibilisants.

Les ammoniums quaternaires, les trichlorocarbanilides jouent aussi un rôle non négligeable comme facteurs responsables de ces dermatoses.



9 Test positif au glutaraldéhyde.

La chlorhexidine est contenue dans des produits comme Hibiscrub®, Hibitane®, Septéal® ou Cytéal® (+ chlorocrésol).

Les alcools sont rarement sensibilisants, responsables la plupart du temps de dermatites d'irritation.

L'eau de Javel ou hypochlorite de sodium est irritante et rarement sensibilisante.

Les antiseptiques mercuriels : Mercurochrome®, Mercurescéine sodique®, Mercryl laurylé® (= mercurobutol), Merfène® teinture (= borate de phénylmercure), Merseptyl ou thiomersal (= mercurothiolate de sodium) sont sensibilisants.

Les composés phénoliques, irritants ou sensibilisants : chlorocrésol (Cytéal®), orthophénylphénol (DowiciL), dichlorophène (Savogerm), jouent aussi un rôle non négligeable.

L'oxyde d'éthylène est un gaz responsable de brûlures cutanées, notamment du fait de sa rémanence à l'intérieur de gants stérilisés. Il entraîne de rares allergies.

### ALLERGIES AUX CAOUTCHOUCS

Il existe souvent des eczémas de contact allergiques, liés au caoutchouc des gants (allergies immédiates urticariennes au latex), responsable également d'allergies cutanées et respiratoires chez les patients en contact avec les gants et même de chocs opératoires, ou une sensibilisation aux accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc ou aux antioxydants.

#### ■ Urticaires au latex

Connues depuis longtemps <sup>[28]</sup> (notamment depuis les publications de 1979 par Nutter dans le *British Journal of Dermatology*), elles touchent 10 à 20 % du personnel soignant, surtout utilisant des gants d'examen. On peut noter par ailleurs que 18 à 56 % des patients atteints de spina bifida en souffrent. Le latex est à l'origine de 10 à 20 % des chocs peropératoires, et de 25 % des chocs postopératoires, survenant 20 à 40 minutes après anesthésie. Huit cents cas de réactions sévères ont été rapportés aux États-Unis, dont 16 décès par choc anaphylactique. La fréquence des allergies au latex a été multipliée par 12 en Allemagne de 1989 à 1995, surtout chez les atopiques <sup>[28]</sup>.

#### Aspects cliniques

Plusieurs stades sont possibles :

- stade 1 : prurit, puis papules urticariennes localisées à la zone de contact (dos des mains, poignets) ; en quelques minutes apparaît une urticaire dermique localisée ;
- stade 2 : urticaire dermique à distance ;
- stade 3 : urticaire profonde du tissu sous-cutané ou angio-œdème ou œdème de Quincke des paupières, conjonctives, lèvres, langue, nez, pharynx ou larynx et glotte (risque d'asphyxie), tube digestif ;
- stade 4 : chute de la tension artérielle et choc anaphylactique.

#### Facteurs responsables et mécanisme

Il s'agit d'une allergie de type 1 (immédiate), médiée par des immunoglobulines E.

Les haptènes sont des protéines hydrosolubles thermolabiles du latex naturel provenant de la gomme liquide : 60 % sont des dérivés du poly-isoprène (alpaglobuline), et dérivés de l'hévéine, protéine enzymatique proche d'agglutinines de blé, orge ou riz.

Les gants d'examen talqués à l'amidon de maïs sont les plus riches en haptènes.

À titre d'exemple, les gants Sacavare® contiennent des allergènes à raison de 16 300 unités allergisantes (au)/mL, et des protéines à raison de 613 µg/mL, alors que par comparaison les gants Sensi-derm® de Ansell contiennent des allergènes à raison de moins de 5 au/mL, et des protéines à raison de moins de 15 µg/mL.

#### Diagnostic. Prévention

Le diagnostic repose essentiellement sur le *prick test* (fig 10) avec le latex commercial, en évitant de préférence le test de provocation avec l'extrémité du gant mis en doigtier après humidification.



10 Prick test positif au latex.



11 Pyodermatite.

Le RAST (*radio allerge sorbent test*) au latex n'est pas indispensable et reste souvent négatif chez les sujets faiblement sensibilisés.

La prévention consiste à remplacer le latex par du PVC (*polyvinylchloride*) ou des silicones (brassard à tension), à utiliser des lignes de perfusion sans latex, des masques, sondes et tubes en silicone ou recouverts de PVC, éviter les gants préalablement talqués, ne pas ouvrir en salle d'opération les boîtes à gants et se laver à grande eau après talcage. Il faut laver l'intérieur des gants réutilisables et utiliser des gants à faible teneur en allergènes : soit en latex lavé et purifié (Ultraderm® de Baxter, Biogel® de Regent) ; soit en néoprène (Dermaprène® de Ansell, Elastyren® de Allerderm, Néolon® de Becton Dickinson) ; soit en vinyle (Tru Touch® de Edmont) <sup>[23]</sup>.

Il faut faire attention dans la vie courante aux préservatifs, ballons, bonnets, et à l'alimentation des sujets allergiques au latex : les bananes, kiwis, noix, noisettes, avocats, fruits de la passion, châtaignes peuvent déclencher des réactions allergiques croisées...

#### ■ Allergies aux autres constituants des gants de caoutchouc

Les allergies aux autres constituants des gants de caoutchouc (sensibilisation aux accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc ou aux antioxydants), sont également fréquentes : allergies aux thiurames (mono- et disulfure de tétraméthyl- ou tétraéthylthiuram), aux carbamates, au mercaptobenzothiazol ou à ses dérivés, et éventuellement à l'isopropylparaphénylènediamine (IPPD), présente surtout dans les caoutchoucs noirs <sup>[28]</sup>.

### INFECTIONS CUTANÉES

Toutes sortes d'infections peuvent être transmises du malade au personnel soignant, soit directement, soit indirectement par les excreta, le sang ou les linges souillés.

#### ■ Pyodermites

Il peut en résulter l'apparition de pyodermites de la main (fig 11) ou des avant-bras, survenant la plupart du temps sur des plaies ou une peau préalablement fragilisée par une dermatite d'irritation parfois liée aux savons ou antiseptiques trop fréquemment utilisés.

#### ■ Herpès cutané

La contamination des doigts du personnel soignant par le virus de l'herpès se voit surtout dans les services où il y a des contacts



**12** Faux panaris herpétique.

répétés avec la bouche de patients, la salive ou des sécrétions pharyngolaryngées ou bronchiques (en particulier dans les services de stomatologie ou d'odontologie, d'ORL, ou de réanimation, où il y a des malades trachéotomisés).

Il en résulte un faux panaris herpétique (fig 12), marqué au début par des vésicules et un œdème touchant habituellement l'extrémité d'un doigt, exceptionnellement plusieurs doigts. Au bout de quelques jours, les vésicules se multiplient, avec un œdème et un érythème marqués, souvent associés à de la fièvre, une lymphangite et des adénopathies du territoire concerné. La guérison survient sans traitement en 2 à 3 semaines. Une intervention chirurgicale intempestive risque d'aggraver les lésions et de provoquer une surinfection à staphylocoques [28].

Si l'on veut avoir la certitude du diagnostic, on peut obtenir l'isolement du virus responsable, habituellement *Herpes simplex virus 1*, par culture sur milieu amniotique à partir du liquide d'une vésicule.

La contamination survient 3 à 8 jours après des contacts avec des lésions herpétiques cutanées, surtout péri-buccales, des sécrétions salivaires, pharyngolaryngées ou bronchiques, même chez des porteurs sains, sans traumatismes préalables des téguments, mais avec un risque aggravé en cas de coupure, piqûre, ou peau fragilisée par des égratignures, gerçures ou un eczéma. Un cas a été rapporté à la suite d'une morsure d'une infirmière par un enfant atteint de stomatite herpétique, et plusieurs autres après des soins à des enfants atteints de pustulose de Juliusberg-Kaposi d'origine herpétique.

La contamination par des instruments utilisés dans la bouche ou les voies aériennes supérieures, notamment en dentisterie, ou avec des cathéters ou canules de trachéotomie est possible, d'où l'intérêt de porter systématiquement des gants pour ce type de soins aux malades, en particulier s'il y a des lésions cutanées, et en cas de manipulation de matériel médicochirurgical avant qu'il ne soit décontaminé. En cas de contact cutané direct, un lavage des mains à l'eau et au savon, avec application d'un antiseptique approprié, est indispensable.

### ■ Gale

Des épidémies de gale touchant le personnel soignant se voient parfois à la suite de la contamination par un malade, en particulier s'il est atteint de gale norvégienne, affection très contagieuse et trompeuse dans la mesure où le sujet atteint n'a que très peu ou pas de prurit, ce qui n'incite pas à se méfier de la contagion directe ou indirecte.

La gale atteint le personnel soignant à partir des mains contaminées qui ont parfois l'aspect caractéristique de la maladie avec des sillons interdigitaux classiques.

### RADIODERMATITES

L'utilisation massive de rayonnements ionisants à visée diagnostique ou thérapeutique pour les radiographies, le scanner, les explorations isotopiques, les traitements in situ et la radiothérapie externe a été accompagnée de mesures de prévention réglementées et efficaces, mais pas toujours respectées, d'où un risque accru de radiodermatites (notamment lors des réductions de fractures sous écran, lors du maintien de jeunes enfants ou de personnes handicapées devant des écrans).

## Dentistes et prothésistes dentaires

Les dentistes et prothésistes dentaires ont fréquemment des allergies aux antiseptiques parfumés (eugénol), aux anesthésiques locaux, aux métaux (chrome, nickel, cobalt, mercure), mais aussi aux résines acryliques utilisées pour les empreintes et prothèses dentaires.

### PROTHÉSISTES DENTAIRES

Chez les prothésistes dentaires, l'exposition à la silice peut être considérée comme pouvant entrer dans la genèse de syndromes auto-immuns difficilement classables, et marqués, de façon très variable selon les cas (en dehors des polyarthrites), par des myalgies ou une asthénie musculaire, un phénomène de Raynaud, une sclérodactylie, des éruptions cutanées fugaces, un état subfébrile, de petits troubles hématologiques (anémie, leucopénie, hypergammaglobulinémie, élévation de la vitesse de sédimentation) et la présence d'anticorps anti-ADN, voire d'anticorps antithyroïdiens, l'ensemble décrit sous le terme de maladie humaine à l'adjuvant (MHA).

Les eczémata de contact aux métaux (nickel, chrome, mercure et cobalt surtout) sont fréquents, en raison des contacts avec divers objets métalliques, dont les parties métalliques des prothèses.

Mais le problème le plus fréquemment rencontré est celui des allergies cutanées aux acrylates (1-6 hexanediol diacrylate) et méthacrylates (méthyle-, butyle-, hydroxyéthyle-, hydroxypropyle-méthacrylates), très utilisés pour les prothèses dentaires, en particulier le bis GMA (bishydroxyméthacryloxypropoxy phénylpropane), le bis MA (bisméthacryloxy phénylpropane), le tétrahydrofuryl N, N'- diméthylaminoéthyl méthacrylate, l'éthylène glycoldiméthacrylate, le triéthylène glycol diméthacrylate, le tétraéthylène glycol diméthacrylate et l'uréthane diméthacrylate. Des tests positifs au méthacrylate de méthyle sont souvent rencontrés. Il peut y avoir des sensibilisations à la diméthylparatoluidine, à l'hydroquinone, aux phtalates et au peroxyde de benzoyl [28].

### CHIRURGIENS-DENTISTES

Chez les chirurgiens-dentistes, on retrouve la même pathologie allergique que celle décrite chez les prothésistes, à savoir les allergies aux résines acryliques, aux métaux (chrome, nickel, cobalt, mercure des amalgames), mais il faut y ajouter une pathologie allergique liée à l'utilisation d'antiseptiques, comme le formaldéhyde, le glutaraldéhyde ou le glioxal, le thiomersal, d'ammoniums quaternaires, d'antibiotiques (pénicilline, macrolides divers), de sulfamides locaux ou de parfums antiseptiques comme l'eugénol (formant une masse dure avec l'oxyde de zinc) ou le menthol, et enfin d'anesthésiques locaux (procaïne, tétracaïne, butacaïne, novocaïne, benzocaïne) pouvant être sensibilisants. On peut voir des allergies cutanées ou respiratoires au latex ou aux autres constituants des gants de caoutchouc.

## Coiffeurs

Il existe de fréquentes dermatites eczématiformes des mains dont le mécanisme est plus souvent un mécanisme irritatif qu'une sensibilisation de type retardé. Lorsqu'il s'agit d'une allergie, les lésions atteignent surtout le dos des mains, parfois les espaces interdigitaux, et débordent assez souvent sur la partie distale des avant-bras. On les voit rarement au stade aigu érythémato-œdémato-vésiculeux mais le plus souvent au stade subaigu ou chronique marqué par des lésions érythémateuses, plus ou moins squameuses, parfois fissuraires, et reposant sur une base légèrement indurée par l'œdème, donnant aux doigts un aspect boudiné. Lorsqu'il s'agit d'une dermatite d'irritation, les lésions sont souvent plus limitées en surface et en hauteur et elles n'ont jamais un caractère franchement vésiculeux. Elles récidivent moins facilement





13 Test aux persulfates.

que les allergies, car, dans ce dernier cas, de très petites quantités de produit suffisent à provoquer de nouvelles lésions.

### TEINTURES POUR CHEVEUX

Les allergies aux liquides de teinture sont les plus fréquentes des allergies cutanées des coiffeurs. Le principal agent responsable, depuis que son emploi a été à nouveau autorisé, est la paraphénylènediamine ; on retrouve plus accessoirement la paratoluylènediamine, l'hydroquinone ou les aminophénols <sup>[20]</sup>.

### PERMANENTES

Les liquides de permanente sont très agressifs pour la main des coiffeurs, responsables de dermatites d'irritation, en provoquant successivement une agression par un produit alcalin (thioglycolate d'ammonium) et par des liquides acides, pour la neutralisation. Il existe aussi des allergies aux dérivés de l'acide thioglycolique. L'utilisation de plus en plus fréquente de permanentes acides est à l'origine de la multiplication des cas d'allergie au glycérylmonothioglycolate. Il en est de même pour les opérations de défrisage, par exemple pour les personnes de couleur noire.

### PRODUITS DE DÉCOLORATION

Les liquides utilisés pour décolorer les cheveux sont agressifs, en raison de l'utilisation d'eau oxygénée, mais aussi et surtout par allergie immédiate (urticaire) ou retardée (eczéma) aux persulfates alcalins, responsables également d'asthmes professionnels (fig 13).

### INSTRUMENTS MÉTALLIQUES

La manipulation quotidienne prolongée d'instruments métalliques (pinces, ciseaux, tondeuse...) est à l'origine de fréquentes allergies au nickel, qui peuvent être prévenues par la sélection d'instruments sans nickel et le recouvrement des objets métalliques par des enveloppes en matière plastique.

### SHAMPOINGS

La pratique intensive des shampoings par une seule personne, en particulier une apprentie, provoque de nombreuses et graves dermatites d'irritation, qui peuvent aussi favoriser l'apparition d'allergies avec les produits déjà cités, mais aussi avec certains constituants des shampoings, comme le formol, les ammoniums quaternaires, le trichlorocarbanilide ou les parfums. Depuis quelques années, on voit de plus en plus fréquemment des allergies aux dérivés de l'huile de coco (cocamido-propylbétaine, diéthylamide de cocamide) qui sont des composants de shampoings, de détergents et de gels ou crèmes <sup>[22]</sup>.

### TRICHOGRANULOME DES COIFFEURS

L'insertion de poils dans les espaces interdigitaux conduit à la formation de réactions à corps étranger, ou trichogranulome des coiffeurs, souvent surinfecté et purulent, guérissant avec un geste chirurgical minime.

### URTICAIRES DE CONTACT

Les urticaires de contact sont exceptionnelles et sont alors toujours localisées aux points de contact avec le produit chimique, à savoir essentiellement le persulfate d'ammonium des liquides de décoloration de mèches, les constituants de certains cosmétiques (acide benzoïque, acide ou aldéhyde cinnamique) ou le latex des gants de caoutchouc.

### PRONOSTIC ET PRÉVENTION

Le pronostic professionnel est très mauvais dans l'ensemble et surtout lorsqu'il y a des troubles respiratoires associés, créés par la seule présence physique dans le salon de coiffure au moment où des collègues font des décolorations de mèches par exemple. Il en découle de nombreux abandons de cette profession chez des sujets motivés qui sont alors très déçus et subissent un préjudice moral et matériel souvent important. Il existe une exception : l'allergie au nickel est compatible avec la poursuite de la profession dans la mesure où tous les instruments manipulés ont été testés grâce à une réaction colorimétrique au diméthylglyoxime (mélange de façon extemporanée avec de l'ammoniaque). Les instruments qui dégagent du nickel laissent apparaître une coloration rouge spécifique. Il convient alors de ne conserver que les instruments qui ne renferment pas de nickel pour que la guérison soit rapidement obtenue malgré la poursuite de la profession <sup>[20]</sup>.

## Ouvriers chargés de la mise en œuvre des matières plastiques

### UTILISATIONS

Les matières plastiques ont envahi notre deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle et sont à l'origine d'une révolution technologique perceptible dans notre vie quotidienne mais aussi dans le monde industriel : fabrication de bateaux de plaisance, de pêche, mais aussi de bateaux militaires, avions civils et militaires, voitures, cabines de douches, skis, tuyauteries, fabrication et utilisation de peintures, vernis, colles et enduits à base de matières plastiques.

Si le grand public ne se plaint qu'exceptionnellement de dermatoses induites par les contacts avec les produits finis (durcis), il n'en est pas de même pour ceux qui effectuent la mise en œuvre, de véritables épidémies de dermatoses survenant parfois dans certaines branches industrielles (comme d'ailleurs des épidémies d'allergies respiratoires). De 40 à 70 % des membres du personnel peuvent être atteints.

### DERMATITES À LA FIBRE DE VERRE

Lors de la fabrication d'objets en matière plastique, il est indispensable d'utiliser de la fibre de verre tressée servant de support à la résine liquide qui va se polymériser sur ce support souple devenant ensuite solide lors de la polymérisation.

Au moment de la mise en œuvre, le treillis de fibres de verre est coupé, ce qui dégage des poussières mais certainement en moins grande quantité que lors des travaux d'ébarbage ou de « détourage », provoquant de véritables aérosols de poussières. En outre, les travaux de nettoyage effectués à sec (balayage en particulier), soulèvent beaucoup de poussières qui vont se déposer sur les vêtements et les téguments des travailleurs des matières plastiques.

Le frottement entre peau et vêtement ou les opérations de grattage font pénétrer les fibres de verre sous l'épiderme et déclenchent une réaction finement papuleuse mais souvent très prurigineuse que l'on qualifie habituellement de dermatite à la fibre de verre (fig 14).

Cette dermatite très désagréable entraîne elle-même un grattage de plus en plus important, créant ainsi un cercle vicieux. L'évolution est variable selon les individus car, dans beaucoup d'entreprises où exercent des stratifieurs, la majorité s'adapte bien à la fibre de verre après une période transitoire de prurit n'atteignant d'ailleurs pas tous les individus.



14 Dermatitis aux fibres de verre.



15 Dermatitis aéroportée.

Le respect des mesures d'hygiène individuelle (vêtements de travail fermés aux extrémités, gants, lunettes, douche sur les lieux de travail sans frotter la peau pour éviter la pénétration des fibres, prise à la fin de la demi-journée de travail et avant de remettre les vêtements « de ville », etc) et la mise en place d'une aspiration efficace des poussières ou de techniques de travail moins pourvoyeuses de poussières (comme le détournage avec humidification de la zone de découpage supprimant pratiquement l'empoussièrement) sont des mesures très importantes pour éviter les récurrences de ces dermatites.

Seuls certains sujets défavorisés ne voient jamais leurs signes rétrocéder et sont absolument obligés de changer d'emploi car ils ne peuvent séjourner dans des locaux où il y a de la fibre de verre en suspension. C'est la raison pour laquelle il serait juste qu'un nouveau tableau des maladies professionnelles indemnifiables prenant en compte les dermatites à la fibre de verre soit ouvert.

#### DERMATITES DE CONTACT AUX RÉSINES POLYESTERS

En dehors des fréquentes dermatites à la fibre de verre des stratificateurs de polyester, il existe quelques rares allergies à la résine elle-même, que l'on doit tester en dilution à 20 ou 50 % dans l'acétone. Cette résine est un mélange complexe dans lequel on trouve un solvant monomère, le styrène, que l'on a mélangé avec un diacide ou son anhydride (par exemple l'anhydride maléique) et avec un diol ou polyol (par exemple le diéthylène glycol ou le propylène glycol). Ces diacides ou diols peuvent être à l'origine d'allergies, surtout si la résine est mal proportionnée. Le styrène est irritant. De la colophane peut être utilisée et il convient donc de la tester <sup>[20]</sup>.

Il y a assez souvent comme monomère accessoire du méthacrylate de méthyle, irritant et sensibilisant.

Il existe des dermatites irritatives ou allergiques liées au contact avec les durcisseurs habituellement assez caustiques, à base notamment de peroxyde de méthyléthylcétone ou de peroxyde de benzoyle.

On voit parfois des allergies au cobalt contenu dans l'accélérateur de ces résines (à base de naphthénate ou d'octoate de cobalt). En outre, ce produit est dissous dans du toluène ayant un pouvoir irritant. Il peut y avoir sensibilisation aux ammoniums quaternaires et aux amines tertiaires qui y sont parfois inclus.

#### DERMATITES DE CONTACT AUX RÉSINES ÉPOXYDIQUES

##### ■ Utilisations

Les résines époxydiques sont très utilisées en milieu industriel : les exceptionnelles qualités mécaniques et chimiques de cette matière plastique « thermodurcissable », solidité, élasticité, résistance aux produits chimiques, adhésivité, isolant électrique, etc, en ont fait rapidement un produit très apprécié avec de multiples possibilités d'utilisation. En effet, il est très employé dans diverses colles (Araldite®, Epikote®...), pour la fabrication de stratifiés dans l'industrie aéronautique, mais également de plus en plus pour la fabrication de planches à voiles, de skis ou même de bateaux de plaisance à hautes performances. Il est le constituant de base de la plupart des circuits imprimés en électronique.

Enfin, il entre dans la composition de nombreuses peintures et vernis de revêtement (peinture pour béton, peinture marine anticorrosion, certaines peintures pour automobiles) et dans la composition de ciments imperméables. La principale pathologie engendrée par ce type de matière plastique est liée au caractère très allergisant de certains de ces composants, réalisant parfois de véritables épidémies en milieu industriel. Certaines entreprises voient leurs salariés atteints dans une proportion de plus de 70 %, mais, dans la plupart des entreprises touchées, le pourcentage des sujets allergiques varie entre 11 et 17 %.

##### ■ Aspects cliniques

Les dermatoses de contact aux résines époxydiques sont très fréquentes et de pathogénie connue, contrairement aux cancers récemment décrits et dont l'imputabilité aux résines époxydiques est encore incertaine. Cliniquement, ces allergies se manifestent par une dermatite de contact, évocatrice par sa localisation. En effet, sont touchés avec prédilection : la face dorsale des doigts et mains, la face antérieure des poignets et avant-bras, mais aussi le visage avec œdème des paupières fréquent. Les lésions sont souvent très intenses et se reproduisent lors de contacts parfois très fugaces avec l'allergène (simple passage dans un atelier où l'on met en œuvre des époxy) <sup>[17]</sup>.

C'est la raison pour laquelle on parle de dermatite « aéroportée » (fig 15) due aux poussières (encore riches en monomères) ou aux vapeurs de résines. Le caractère rythmé par le travail de cet eczéma (érythème, vésicule, œdème, prurit) disparaissant les jours de congé est d'autant plus évocateur de l'origine professionnelle.

Les résines sont fréquemment diluées dans des solvants dont l'action solubilisante de l'enduit lipoacide de l'épiderme est plus ou moins marquée. On retrouve fréquemment du toluène, des xylènes, de l'éthylglycol, de l'alcool isopropylique, de l'alcool méthylique, des acétates de méthyle ou d'éthyle, de l'acétonitrile, du tétrahydrofurane, de la méthylisobutylcétone, ou de la méthyléthylcétone, sans oublier l'acétone beaucoup moins caustique,



**16** Test positif époxy diglycidyléther du bisphénol A (DGEBA).

sauf si on l'emploie de façon pluriquotidienne pour se laver les mains. Tout ceci favorise amplement l'apparition de dermatites d'usure ou d'irritation et ultérieurement de dermatoses allergiques.

Les durcisseurs des résines sont d'autre part souvent responsables de dermatoses du fait de leur causticité (notamment certains durcisseurs aminés), ce qui favorise alors une sensibilisation à la résine époxy elle-même.

Enfin, il convient de rappeler la fréquence des dermatites aéroportées à la fibre de verre chez les stratificateurs d'époxy et chez les ouvriers de l'électronique fabriquant et découpant des circuits imprimés [17].

### ■ Enquête étiologique, pratique des tests et aspects chimiques

Le diagnostic orienté par la clinique et la connaissance du poste de travail sera confirmé par des tests spécifiques épicutanés (batterie spécialisée d'allergologie « plastique » et produits apportés testés à des concentrations convenables pour éviter les réactions caustiques). Rappelons d'abord quels sont les composants de ces matières plastiques époxydiques.

La résine elle-même appelée époxy (ou époxyde ou encore éthyloxylique) a été découverte peu avant la Seconde Guerre mondiale par un dentiste suisse qui a vendu son brevet à la firme bâloise CIBA.

Il s'agit de macromolécules linéaires résultant de la polycondensation d'un groupement époxyde (le plus souvent l'épichlorhydrine qui en représente la forme la plus simple) avec un diol (comme le bisphénol A ou le bisphénol F de poids moléculaire légèrement plus faible, mais il existe souvent des mélanges de plusieurs composants).

Un durcisseur ou un catalyseur est ajouté (deuxième composant) permettant la formation d'une molécule tridimensionnelle par création de ponts intermédiaires entre des chaînes linéaires.

La réunion de ces deux produits forme un monomère qui est chimiquement un diglycidyléther du bisphénol A (DGEBA) (fig 16).

Les allergènes sont avant tout la résine elle-même sous forme monomère (contenant donc toujours dans des formules différentes

le groupement époxyde  $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$ ), mais également ses

constituants de base, à savoir l'épichlorhydrine et le bisphénol A.

Le monomère est très sensibilisant (beaucoup plus que ses constituants de base en particulier l'épichlorhydrine et le bisphénol A) alors que les polymères le sont beaucoup moins [8]. Plus le poids moléculaire est élevé, moins la résine est allergisante. Le poids moléculaire habituel du diglycidyléther de bisphénol A est de 385, alors que celui du polymère obtenu est au minimum de 980. Il faut savoir que dans le polymère obtenu il peut persister 10 à 15 % du monomère et même des constituants de base comme l'épichlorhydrine (moins de 1 ppm en général et toujours moins de 10 ppm). Différents glycidyléthers sont présents dans les résines : selon un poids moléculaire décroissant, on retrouve :

- allylglycidyléther :  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$  PM = 114 ;
- butylglycidyléther :  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$  PM = 130 ;
- phénylglycidyléther :  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{O}_2$  PM = 150 ;
- crésylglycidyléther :  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  PM = 164 ;

- diglycidyléther de bisphénol F, 10 à 20 % :  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$  PM = 312 ;
- diglycidyléther de bisphénol A, 50 à 60 % :  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$  PM = 340.

Pour compliquer encore le problème, il convient d'indiquer que les résines époxydiques sont souvent mélangées à d'autres résines sensibilisantes (urée-formol ou phénol-formol) [1, 38].

Les durcisseurs des résines sont d'autre part souvent responsables de dermatoses du fait de leur caractère caustique, notamment certains durcisseurs aminés, favorisant alors une sensibilisation à la résine époxy elle-même (l'irritation « fait le lit » de l'allergie).

Les durcisseurs le plus couramment utilisés sont les durcisseurs basiques comme la triéthylènetétramine, la diéthylènetriamine, la triéthanolamine, l'hexaméthylènetétramine ou l'éthylènediamine. Citons aussi l'isophoronediamine. On peut y ajouter des aromatiques comme le diaminodiphénylméthane ou des aminophénols (3 et 4 aminophénols). Tous ces produits sont caustiques ou sensibilisants.

Les durcisseurs acides, parfois utilisés, sont fréquemment des phtalates (dibutyl- ou dioctylphtalates) qui ont également un pouvoir sensibilisant éventuel.

On tend actuellement à utiliser d'autres durcisseurs dont le pouvoir pathogène est moins bien connu : diaminodiphénylsulfones (DDS), dicyadamide (DICY), 1-1'(4 méthylphénylène) bis 3-3 diméthylurée (CA 150).

En fait, cette liste est loin d'être exhaustive et il arrive très fréquemment que l'on dilue dans l'eau, la vaseline ou l'acétone des durcisseurs dont la nature chimique complexe n'est pas connue dans l'immédiat mais dont le caractère soluble dans tel ou tel solvant est seulement expérimenté par le testeur.

Les tests sont habituellement très positifs, entraînant une réaction érythémato-œdémato-vésiculeuse très intense, dans plus de trois quarts des cas à la résine elle-même.

L'observation de trois cas d'allergie indéniable à une résine époxydique avec des tests négatifs à tous les allergènes classiques des résines époxydiques nous a conduit à mettre au point une batterie complémentaire avec des molécules époxydiques nouvelles ne donnant pas d'allergie croisée avec le diglycidyléther de bisphénol A. Les allergènes en cause sont les monomères de deux nouvelles résines époxydiques à savoir la tétraglycidyl-méthylènedianiline (TGMDA), et le triglycidylpara-aminophénol (TGPAP). Ces deux produits doivent être conservés au congélateur et doivent être testés à 20 % dans l'acétone.

Il faut savoir enfin que ces données chimiques et toxicologiques classiques sur les dermatites aux époxy sont susceptibles de subir des modifications importantes en raison de l'apparition de nouvelles molécules à la base de la résine elle-même ou constituant les durcisseurs ou accélérateurs. Les batteries de tests actuellement utilisées devront donc prochainement être modifiées et complétées.

En fait, la guérison après éviction de l'allergène responsable vient seule confirmer avec certitude le diagnostic.

Toutefois, pour être significative, cette éviction doit être totale (le simple passage dans un atelier « époxy » du salarié sensibilisé peut redéclencher les lésions). La guérison se fait donc souvent au prix d'un changement de poste de travail (rôle du médecin du travail), voire d'un changement d'emploi.

### ■ Mesures de prévention

Il est souhaitable que le médecin du travail de l'entreprise soit averti afin qu'il puisse, dans la mesure du possible, prendre les dispositions de prévention nécessaires (prévention avant tout collective, notamment meilleure aspiration des poussières et vapeurs, choix de durcisseurs moins caustiques). Le port de gants protecteurs ne met pas à l'abri des vapeurs de résines ou de durcisseurs et n'empêche donc pas les récidives sur les parties découvertes. En outre, les gants de caoutchouc ne protègent même pas contre la résine qui finit par pénétrer à travers les gants.

Le médecin doit aussi avertir son patient qu'il peut y avoir des allergies croisées entre les résines époxy et certains œstrogènes de



synthèse (diéthylstilbestrol) et que d'autre part une allergie à l'éthylènediamine (contenue dans certains durcisseurs des résines époxy) peut se révéler à nouveau lors de contacts avec des fluides de refroidissement de machines-outils ou avec des préparations pharmaceutiques diverses contenant cette éthylènediamine jouant le rôle d'agent stabilisant (crèmes, collyres ou suppositoires) [17].

#### DERMATITES DE CONTACT AUX RÉSINES ACRYLIQUES

Depuis de nombreuses années, les dentistes et surtout les prothésistes dentaires utilisent quotidiennement et parfois presque en permanence des colles, des ciments et du matériel de prothèse à base de résines acryliques. Il en résulte des cas de plus en plus nombreux de dermatites de contact aiguës et répondant la plupart du temps à un mécanisme allergique plus que d'irritation.

Ce fait est retrouvé dans d'autres métiers, en particulier l'imprimerie (encres polymérisables, plaques d'impression en résine photopolymérisable, etc) [13].

Dans de nombreux autres métiers on utilise des colles, des peintures et vernis, ou des résines acryliques destinées à fabriquer des objets durs très divers (altuglas, plexiglas).

Le méthacrylate de méthyle est le constituant le plus souvent rencontré.

Contrairement aux matières plastiques vues précédemment, les résines polyesters et époxy, qui étaient classées parmi les thermodurcissables ou thermorigides (c'est-à-dire des matières plastiques dont la rigidité ne peut plus être modifiée par des écarts de température et dont la mise en œuvre fait essentiellement appel à des catalyseurs), les résines acryliques sont classées parmi les résines thermoplastiques (elles peuvent être modifiées par la chaleur ou le froid appliqués successivement ; leur mise en œuvre ne repose pas essentiellement sur des catalyseurs).

On peut néanmoins utiliser de très petites quantités de peroxydes (irritants) ou de phtalates.

Le principal solvant utilisé est le méthacrylate de méthyle lui-même (employé également dans d'autres résines non acryliques), sensibilisant, mais peu ou pas irritant. On utilise aussi dans certaines colles, peintures et vernis, du chlorure de méthylène, des cétones ou du toluène ayant une action irritative.

Les autres méthacrylates simples (méthacrylate d'éthyle, de butyle ou de propyle) ont été notés comme sensibilisants, de même que le méthacrylate d'éthylèneglycol.

Pour la polymérisation du méthacrylate de méthyle, on utilise souvent des acrylates de méthyle ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}_3$ ) ou d'éthyle ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$ ). Il s'agit d'irritants pouvant aussi être à l'origine d'allergies. Dans certaines encres d'imprimerie à base de polyacrylates et polyméthacrylates, on utilise du pentaérythritol triacrylate (TAPE) très irritant et parfois sensibilisant ou du butylèneglycol diacrylate (DABG).

#### DERMATITES AUX POLYURÉTHANNES

Les résines polyuréthannes sont très utilisées depuis longtemps pour fabriquer des mousses à usages divers ; on les trouve désormais dans un nombre croissant de colles, peintures, vernis, caoutchoucs synthétiques et également des matériaux solides.

Elles sont à l'origine de la majorité des asthmes chimiques, mais déterminent rarement des dermatoses.

Celles-ci sont dues à des allergies aux produits suivants : toluène di-isocyanate (TDI), méthylène diphénylisocyanate (MDI), qui constituent les noyaux autour desquels viennent se polymériser des polyols (réaction de polyaddition).

Dans cette réaction interviennent des amines pouvant être sensibilisantes (triéthylamine, éthylamine, méthylamine, triéthylène diamine, etc).

Bien souvent, le dermatologue ne connaît pas la composition chimique précise de ces réactifs secondaires dont le secret est gardé par le fabricant, et il doit se faire aider par un laboratoire de chimie. Dans tous les cas, il convient d'effectuer les tests épicutanés avec le produit très dilué (0,5 à 2 % dans l'eau).



17 Test positif aux colles phénoliques (stratifiés).

Comme pour les autres plastiques, divers solvants et diluants peuvent avoir un effet irritatif sur la peau (toluène, xylènes, solvants chlorés...).

#### DERMATITES AUX RÉSINES PHÉNOLIQUES

Encore appelées résines phénol-formol, ou d'une façon plus large phénoplastes, elles sont obtenues par polycondensation de phénols (mais aussi de crésol, de résorcine), avec de l'aldéhyde formique (ou du furfuraldéhyde).

Elles sont utilisées essentiellement comme colles servant aussi bien à coller des chaussures qu'à faire des moules en fonderie (sable + résine), ou des stratifiés avec de la fibre de carbone (avions) (fig 17).

Ces résines sont très sensibilisantes et l'allergie peut être liée à la présence de formaldéhyde (formol), de furfuraldéhyde (produits à tester respectivement à 1 % et à 3 % dans l'eau), ou due au monomère phénolique corrosif et parfois sensibilisant, en particulier le paratertiaire butylphénol, très sensibilisant.

La résine elle-même est responsable de nombreuses allergies et il faut la tester en dilution à 10 %.

Les résines en poudre polymérisent grâce à l'action de catalyseurs basiques (hexaméthylène tétramine irritante et sensibilisante) et les colles ou résines liquides sont polymérisées par addition de durcisseurs acides et irritants pour la peau comme l'acide chlorhydrique ou l'acide paratoluènesulfonique.

On ajoute fréquemment des pigments (sels ou oxydes de chrome ou de cobalt) pouvant être sensibilisants.

#### DERMATITES AUX AMINOPLASTES

Couramment appelées résines urée-formol ou urée-formaldéhyde, les aminoplastes résultent habituellement de la polycondensation de l'urée avec le formaldéhyde. L'urée peut être remplacée par la thio-urée ou la mélamine.

Comme les phénoplastes, les aminoplastes sont utilisés comme colles, vernis, moules de fonderie ou pour faire des objets solides (stratifiés).

Leur originalité tient à leur utilisation fréquente pour fabriquer des agglomérés de bois et dans l'industrie textile comme apprêts pour tissus.

C'est dans ces métiers que de nombreux cas d'allergie cutanée ont été décrits.

Le facteur responsable est essentiellement la résine elle-même et parfois le formaldéhyde. L'urée ne donne pas d'allergie. En revanche, la thio-urée peut être allergisante.

Les durcisseurs utilisés peuvent être allergisants, en particulier l'hexaméthylène tétramine (à tester dans l'eau à 1 %). Il existe aussi des irritants comme l'acide chlorhydrique ou l'acide phosphorique, le toluène et les xylènes utilisés comme solvants ainsi que certains alcools.

Dans les résines mélamine-formaldéhyde, des peroxydes très irritants peuvent être rencontrés.

#### DERMATITES AUX AUTRES RÉSINES ET MATIÈRES PLASTIQUES

Les résines alkydes, utilisées dans des peintures, encres et vernis, sont obtenues par polycondensation d'un anhydride acide et d'un polyalcool. Les plus connues, les glycérophthaliques sont obtenues à partir d'anhydride phtalique (pouvant jouer le rôle d'agent sensibilisant) et de glycérol.



18 Nécrose due à l'acide fluorhydrique.



19 Réaction à un corps étranger.

On peut aussi voir des allergies cutanées liées à l'utilisation de la colophane comme produit de base.

Parmi les solvants utilisés, l'éthylèneglycol ou le propylèneglycol sont potentiellement allergisants.

Les matières plastiques telles que les polyéthylènes, polypropylènes, polystyrènes, polymères fluorés, polyvinyliques, polyamides, polycarbonates, ou celluloses ne sont pas à l'origine de dermatoses allergiques dues à une sensibilisation à la résine ou à ses constituants. On peut toutefois voir lors de leur mise en œuvre des dermatites d'irritation aux acides et aux chromates assez souvent employés. Des allergies au cobalt, aux phtalates, ou au phosphate de tricrésyle (plastifiant) sont possibles.

Il convient de savoir qu'actuellement beaucoup de caoutchoucs synthétiques sont en fait des produits très proches des matières plastiques avec les mêmes facteurs irritants et parfois les mêmes allergènes. Le cas des colles au néoprène (polychloroprène) parfois sensibilisantes en est un exemple.

#### CHLORURE DE VINYLE MONOMÈRE

Il provoque chez les sujets exposés une acro-ostéolyse indolore des phalanges distales, après 3 à 5 ans d'exposition, et rarement un phénomène de Raynaud ou une sclérodactylie.

Il existe une transparence radiologique (simulant une véritable amputation), des pseudofractures (ostéolyse en bande) ou des microgéodes, touchant surtout index et médus, puis tout disparaît en plusieurs mois.

#### AZIRIDINES POLYFONCTIONNELLES

Les aziridines polyfonctionnelles sont des agents réticulants de colles plastiques, mais aussi de laques pour parquets, d'encre d'imprimerie, ou de produits protecteurs de bois, sous le nom de Néocryl CX100®. Elles peuvent être allergisantes [24].

### Imprimeurs et photographes

Les dermatoses peuvent être dues à l'utilisation de produits acides ou basiques, avec des brûlures cutanées. En cas de brûlure par l'acide fluorhydrique, il convient d'appliquer d'urgence un gel au gluconate de calcium qui doit faire disparaître les douleurs avant l'apparition de signes cutanés visibles, toujours graves, parce que tardifs [20] (fig 18).

Il existe de fréquentes dermatites d'irritation aux solvants utilisés largement pour laver les bacs à encres.

Les encres peuvent être elles-mêmes sensibilisantes par les colorants qu'elles contiennent ou en raison de la présence d'acrylates, irritants et allergisants.

Chez les photographes, en dehors des brûlures chimiques, on voit des allergies aux révélateurs et fixateurs, et notamment au chrome qu'ils contiennent ou à l'hydroquinone [20].

### Mécaniciens

Les professions de tôlier-carrossier, de peintre automobile et de mécanicien correspondent à des métiers et des gestes professionnels différents. Toutefois, on voit de plus en plus de concessionnaires de

certaines marques effectuer dans le même établissement des travaux de mécanique automobile et de tôlerie-carrosserie. Il arrive même que certains salariés exercent personnellement plusieurs de ces activités dans un même garage, dans le cadre de la « polyvalence » de plus en plus souvent rencontrée en période de difficultés économiques. Le travail du mécanicien consiste à diagnostiquer les pannes, effectuer les réparations nécessaires. Selon les cas, le mécanicien sera plus spécialisé dans les véhicules diesels (véhicules légers, poids lourds et transports en commun), dans les véhicules à essence, dans l'électricité automobile... Le mécanicien travaille bien souvent à proximité du carrossier et du peintre et se trouve donc souvent exposé aux mêmes nuisances.

#### AGRESSIONS PAR AGENTS PHYSIQUES

Les nécessités de son métier amènent le plus souvent le mécanicien à travailler sans gants. Il en résulte des traumatismes physiques répétés entraînant des hyperkératoses des paumes des mains. Le gonflage de pneus expose à des explosions responsables de multiples hématomes ou excoriations des mains et parties découvertes.

On peut voir des réactions à corps étrangers métalliques ou des tatouages par projection d'huile sous pression [20] (fig 19).

#### CAOUTCHOUCS

Les allergies au caoutchouc des pneumatiques sont le plus souvent des allergies à l'IPPD, se traduisant cliniquement par une dermatite hyperkératosique et fissurée des paumes des mains, pouvant s'étendre sous une forme plus eczématisée au dos des doigts, des mains et même aux avant-bras. Ce même allergène est retrouvé dans les autres caoutchoucs des véhicules (durites, tapis, joints, gants de caoutchouc, etc). Il peut y avoir des réactions allergiques au mercaptobenzothiazole, aux carbamates ou aux thiurames.

#### CARBURANTS

Les dermatites au gazole ou à l'essence se voient chez les mécaniciens diésélistes, mais aussi chez les mécaniciens utilisant ces carburants pour se laver les mains.

Il existe des allergies au colorant rouge du fioul ou de l'essence, mais aussi aux antiseptiques (notamment formolés) mis dans les cuves des détaillants pour éviter la contamination du gazole par des germes ou champignons. Les allergies au colorant bleu du gazole marin sont rares et spécifiques des mécaniciens diésélistes de la marine [18].

#### SOLUTIONS D'ÉLECTROLYTES POUR BATTERIES

Elles sont essentiellement constituées d'acide sulfurique, qui peut couler sur les avant-bras ou les doigts des mécaniciens qui les portent. Il peut en résulter des brûlures chimiques « a minima », se traduisant par des hyperkératoses localisées ou de petites lésions nécrotiques multiples.

### PRODUITS ANTICORROSION ET ANTIGEL

Les produits anticorrosions utilisés pour les circuits de refroidissement contiennent fréquemment des dérivés chromés sensibilisants. On a pu retrouver aussi du chrome dans des liquides favorisant le montage du pneu sur la jante (Ruglide en Grande-Bretagne).

Les produits antigel peuvent contenir du mercaptobenzothiolate de sodium ou du benzotriazole, tous deux sensibilisants.

### MÉTAUX

Les métaux sensibilisants le plus fréquemment rencontrés sont le chrome et le cobalt, voire le nickel. Le chrome métal n'est habituellement pas sensibilisant, mais l'hypersudation prolongée avec contact intime avec des clés en chrome-vanadium a pu déclencher des eczéma allergiques au chrome.

### COLLES

Certaines colles sont utilisées en mécanique, notamment les colles aux cyanoacrylates, très caustiques et sensibilisantes (eczéma et rhinites allergiques). Il existe aussi des colles époxydiques ou à base d'acrylates ou de méthacrylates très sensibilisants.

### PRODUITS DE DÉGRAISSAGE DE PIÈCES OU DE MOTEURS

Ils sont responsables de dermatites d'irritation dues à des solvants (en particulier le trichloro 1-1-1 éthane, très caustique), ou à des carburants (notamment l'essence, avec ou sans plomb), utilisés pour dégraisser les pièces ou les moteurs. Des cas d'allergie à du chromate de sodium contenu dans des produits pour nettoyer les moteurs diesel ont été rapportés.

### PRODUITS DE NETTOYAGE DES VÉHICULES

La préparation des voitures neuves (qualifiée de déparaffinage ou décoconnage) est à l'origine d'un certain nombre de dermatoses professionnelles, de type essentiellement irritatif, pouvant parfois orienter faussement vers un eczéma de contact allergique. Les produits utilisés pour enlever la couche protectrice recouvrant le véhicule sortant de l'usine ne sont pas à base de paraffine mais sont des polymères acryliques. Pour les ôter et redonner à la carrosserie un superbe brillant, il faut pulvériser sous pression à froid ou à chaud une préparation alcaline qualifiée de produit de « déparaffinage », ou « déprotecteur ». Cette préparation est aussi appliquée au chiffon dans certaines zones plus délicates mal « déparaffinées ». Le véhicule est ensuite rincé au jet sous pression (Karcher®). Les dermatoses sont liées à la manipulation de ces produits déprotecteurs dont le pH se situe en général au-dessus de 12, et qui sont souvent à base de carbonates alcalins, ou d'autres composants alcalins. Pour améliorer l'efficacité, les préparations contiennent des tensioactifs et des agents séquestrants. Ainsi, la présence de lauryl éthersulfate ou d'ammoniums quaternaires, tout comme celle de diaminoéthane, peut être à l'origine d'eczéma allergiques<sup>[19]</sup>.

Le lavage extérieur des véhicules s'effectue avec des shampoings (agents moussants) à base de tensioactifs divers, pouvant renfermer aussi de l'éthylènediamine, responsable d'eczéma allergiques. Tous ces produits peuvent être responsables d'allergie au nickel, au cobalt ou au chrome, liée davantage à leur présence comme impureté dans les détergents qu'à cause de contacts directs avec les parties métalliques des véhicules, de plus en plus remplacées par du plastique (exemple des pare-chocs).

Après cette opération, le laveur utilise un produit de rinçage après-shampoing, destiné à éviter la formation de gouttes inesthétiques sur la carrosserie et qui peut contenir des ammoniums quaternaires, eux aussi responsables de sensibilisations cutanées.

Le lavage des vitres s'effectue avec des nettoyants liquides à base de tensioactifs et d'alcools divers, tels que l'alcool isopropylique ou,

plus rarement, un mélange d'alcool éthylique et d'alcool méthylique. Des éthers de glycol sont souvent retrouvés dans ces produits, en particulier du butylglycol. Ces substances agissent sur l'enduit lipocide de l'épiderme. À côté de ces préparations neutres chimiquement (pH compris entre 7 et 8), on rencontre des préparations contenant de l'ammoniaque (pH 10 ou 11).

Le nettoyage des pare-chocs et des pièces extérieures en matière plastique s'effectue avec des solvants parfois très agressifs, pouvant contenir des quantités variables d'aromatiques qui sont considérés comme les plus irritants pour la peau dans la gamme des solvants. Il s'agit d'hydrocarbures paraffiniques lourds.

Pour les bas de caisse et les entrées de portes sont utilisés certains produits dégraissants de carrosserie pouvant contenir divers conservateurs dont du formaldéhyde ou de l'ortho-benzyl-parachlorophénol. Ils sont essentiellement à base d'hydrocarbures aliphatiques dans lesquels on trouve moins de 5 % d'hydrocarbures aromatiques et d'abrasifs doux. Les dégraissants contiennent des hydrocarbures aromatiques de type xylène ou triméthylbenzène ou des mélanges de *white spirit* et de butylglycol additionnés de tensioactifs.

Le nettoyage des jantes aluminium s'effectue avec un pulvérisateur puis à la brosse avec des produits dont certains sont à base de bifluorure d'aluminium et d'acide sulfurique, ce qui crée un risque particulier lié à la formation d'acide fluorhydrique. En cas de contact cutané direct avec ce produit, et d'absence de nettoyage à grande eau pendant au moins 15 minutes, des douleurs peuvent apparaître plus ou moins tardivement, et en l'absence de diagnostic et d'application immédiate et prolongée de gel au gluconate de calcium, des nécroses cutanées et osseuses peuvent se produire, pouvant conduire à des amputations de segments de doigts. Il semble que, conscients de ce risque, les fabricants aient choisi de proposer des produits nettement moins dangereux, à base d'acide phosphorique (pH voisin de 1) ou sous forme de gel contenant de la soude et de la triéthanolamine (pH environ 14). Le risque de brûlures cutanées ou oculaires demeure.

Le nettoyage du moteur et des pièces mécaniques s'effectue par pulvérisation de produits très irritants renfermant un mélange de produits alcalins, de solvants et de tensioactifs (pH environ 13). Les aérosols dispersés lors de l'opération peuvent provoquer des brûlures. Parfois sont effectuées au chiffon des opérations de nettoyage avec des produits contenant en particulier du trichloro 1-1-1 éthane, du trichloréthylène, ou de l'essence. D'importantes dermatites d'irritation peuvent en résulter<sup>[19]</sup>.

Le nettoyage intérieur des véhicules (tissus des sièges, moquettes) fait appel à des liquides relativement alcalins dont le pH dépasse souvent le seuil fatidique de 9 et allant jusqu'à 13 pour certains fabricants.

Le nettoyage des plastiques intérieurs et du tableau de bord est effectué avec des produits irritants dont des solvants, de l'isododécane (hydrocarbure paraffinique lourd servant à ramollir les cires pour leur application) et des cires diverses, plus ou moins liquides, pouvant être sensibilisantes (térébenthine, colophane, conservateurs divers et parfums).

### HUILES ET GRAISSES

Les « boutons d'huile » ou élaïoconiose folliculaire se voient parfois, évoluant en quatre stades : stade d'incrustation et de ponctuation folliculaire, stade acnéiforme avec des pseudocomédons, stade papuleux puis stade pustuleux. Ces lésions sont localisées sur le dos des bras et des avant-bras et sur les faces antérieures des cuisses (fig 20), c'est-à-dire dans les régions pilaires exposées au contact des huiles et des graisses, soit directement, soit par l'intermédiaire des vêtements de travail souillés.

On peut voir des eczéma de contact aux huiles de moteurs, le plus souvent par allergie aux antiseptiques (ammoniums quaternaires, isothiazolinones, antiseptiques formolés) ou aux conservateurs contenus dans ces huiles, dont la composition précise est toujours difficile à obtenir.





20 Élaïoconiose des cuisses.

### TATOUAGES

On peut voir des tatouages par projection intradermique d'huile (éclatement de pompes ou de tuyaux sous pression).

## Tôliers-carrossiers

Le tôlier a pour fonction de fabriquer, transformer et réparer les éléments en tôle des carrosseries des véhicules automobiles. En pratique courante, le travail du tôlier-carrossier consiste surtout à remettre en forme les tôles endommagées et/ou remplacer les éléments irréparables par des pièces neuves. Après le martelage, le planage (utilisation de tas, marteaux...), la découpe et l'assemblage des éléments, le soudage de la tôle, le perçage, le boulonnage, le rivetage, le vissage et à nouveau le martelage, surviennent le ponçage, le dégraissage par solvants de la tôle préalablement protégée par des produits huileux, le masticage et le passage de l'apprêt puis de la peinture. Dans les petites entreprises, le carrossier assure aussi le travail du peintre en préparant toute la tôlerie et en peignant la carrosserie, et on peut alors rencontrer chez lui des pathologies propres au travail de peintre.

Ce travail sollicite beaucoup le membre supérieur et est à l'origine d'une pathologie professionnelle riche.

### DÉCOUPAGE AU CHALUMEAU ET SOUDAGE

Il existe la possibilité de dermatites causées par la sudation et la macération sous gants ou par intolérance aux gants de protection, avec notamment des allergies au chrome contenu dans le cuir des gants.

### LAVAGE DES MAINS ET DÉGRAISSAGE

Les dermatites d'irritation sont assez fréquentes et dues à l'utilisation de diluants pour se laver les mains (avec de l'essence en particulier) et de solvants utilisés lors du dégraissage de la tôle neuve avant sa pose sur le véhicule (les tôles neuves sont grassées lors de leur fabrication et maintenues ainsi pour une bonne conservation).

### RÉPARATIONS DE LA CARROSSERIE ET DES PARE-CHOC

Des dermatites à la fibre de verre sont observées chez les tôliers à cause des opérations de ponçage des pare-chocs en polyester stratifié et des réparations de trous importants de carrosserie effectuées avec du mastic polyester renforcé de fibre de verre. C'est toujours lors

des opérations de ponçage ou de découpage de ces matériaux qu'il y a un dégagement plus ou moins fort de poussières riches en fibres de verre.

### UTILISATION DE MASTICS

On peut voir des eczémas de contact au peroxyde de benzoyle (utilisé comme durcisseur du mastic et de l'apprêt), à l'octoate de cobalt de l'accélérateur de réaction, ou plus rarement à la résine polyester elle-même, pouvant contenir de la colophane. Sont plus rarement observés des eczémas aux résines époxydiques utilisées dans des mastics particuliers ou des ulcérations des extrémités liées à la présence de chromates, utilisés comme additifs de mastics, ou enfin à l'aldéhyde formique contenu dans des colles de matières plastiques.

### UTILISATION DES PEINTURES

Le peintre automobile enlève la peinture ancienne par grattage, abrasion ou dissolution, prépare la surface à peindre, notamment en la dégraissant, applique une couche de base dont il pratique ensuite le polissage afin d'en égaliser la surface, protège les parties chromées, les vitres et autres éléments non peints. Il procède ensuite au mélange des peintures puis à leur application au pistolet pneumatique.

Les peintres sont souvent atteints de dermatites d'irritation liées à l'usage inapproprié de solvants pour le nettoyage des mains.

Actuellement le risque majeur pour les peintres automobiles est représenté par les isocyanates entrant dans la composition des peintures polyuréthanes, les plus utilisées dans toutes les entreprises de réparation automobile.

Les isocyanates sont des molécules de faible poids moléculaire, très réactives, caractérisées sur le plan chimique par un groupement  $N=C=O$  attaché à un radical organique.

Les problèmes cutanés rencontrés avec ces résines et surtout leur support à base d'isocyanates sont sans commune mesure avec les gros problèmes respiratoires qu'elles posent.

Les rares allergies cutanées observées sont dues aux produits suivants : toluylène di-isocyanate (TDI), di-isocyanate de diphenylméthane (MDI), proche du diaminodiphenylméthane, di-isocyanate de dicyclohexylméthane, triéthylhexaméthylène di-isocyanate (TMDI), polyméthylène polyphényl isocyanate (PAPI), isophorone di-isocyanate (IPDI), qui constituent les noyaux autour desquels viennent se polymériser des polyols (réaction de polyaddition).

Dans cette réaction interviennent des amines pouvant être sensibilisantes (triéthylamine, éthylamine, méthylamine, triéthylène diamine, etc).

## Ouvriers effectuant des traitements de surface

Ces traitements de surface ont pour but de recouvrir des métaux oxydables pour les rendre brillants ou inoxydables : on fait ainsi du chromage ou nickelage électrolytique, à l'origine d'allergies au chrome ou au nickel, mais aussi d'ulcérations des extrémités à l'importe-pièce, à l'acide chromique ou aux chromates, souvent dénommées « pigeonneaux », ou des ulcérations plus étendues et plus graves (fig 21).

## Utilisateurs de fluides de refroidissement

Les dermatoses des utilisateurs de fluides de refroidissement représentent environ 10 % des dermatoses d'origine chimique.



21 Pigeonneaux à l'acide chromique.

Ces dermatoses sont moins fréquentes actuellement. Cette diminution de fréquence porte surtout sur les cas de « boutons d'huile » ou élaïoconiose folliculaire, se voyant chez les utilisateurs de machines-outils (perceuses, fraiseuses, rectifieuses, tours, etc) fonctionnant avec un jet de fluide de refroidissement projeté sur les pièces à usiner mais aussi sur l'opérateur, après recyclage dans un circuit, où ces huiles sédimentent et s'enrichissent en germes divers. L'utilisation d'antiseptiques ajoutés à ces huiles a évité ces boutons d'huile, mais a favorisé l'apparition d'allergies à des antiseptiques.

Dans toutes ces professions, il y a utilisation de machines destinées à usiner les métaux (tours, fraiseuses, machines à décolleter, perceuses...) avec projection d'huile sur la pièce usinée, afin d'éviter l'oxydation de cette pièce et l'usure anormale par échauffement des pièces actives de la machine-outil.

Lors de cette projection d'huile, l'opérateur est exposé directement sur ses mains ou avant-bras, voire sur le visage, et indirectement sur les parties du corps en contact avec les vêtements imprégnés d'huile projetée ou présente sous forme d'aérosol.

Les dermatoses observées se répartissent en eczéma de contact et dermatites d'irritation, mais on peut faire remarquer que ces distinctions sont plus théoriques que réelles car il existe souvent une intrication entre les deux.

Dans tous les cas de dermatites d'irritation, on retrouve l'utilisation intempestive soit de savons irritants, soit de solvants (trichloro 1-1-1 éthane, trichloréthylène, *white-spirit*, acétone).

Les facteurs le plus fréquemment à l'origine des eczéma de contact sont les suivants :

- les métaux, et surtout le chrome jouent donc un rôle principal, mais aussi le cobalt, le nickel et le cuivre. La présence dans les huiles usagées de nombreuses particules métalliques est responsable de microtraumatismes répétés des mains de l'opérateur et favorise l'eczématisation secondaire ;
- le groupe des parfums, la colophane qui est utilisée comme agent émulsifiant, souvent à base de résine de pin, sont également allergisants ;
- enfin le contact des caoutchoucs des gants entraîne comme ailleurs des allergies cutanées au groupe des caoutchoucs.

Dans les métiers de la métallurgie où on pratique l'usinage des métaux, les fluides d'usinage sont nécessairement et régulièrement traités avec des antiseptiques. Ceux-ci sont parfois très irritants, surtout s'ils sont utilisés à concentration supérieure à celle préconisée par le fabricant.

Ils se comportent aussi comme des allergènes à l'origine d'eczéma de contact de nature allergique.

Le groupe prépondérant est celui des bisoxazolidines : par exemple Grotan OD, Forcide 104, Forcide 104 p.

Le groupe des libérateurs de formol comporte de nombreux produits : le formol est libéré en présence de bactéries uniquement, par métabolisation de l'antiseptique. Ces antiseptiques sont progressivement abandonnés actuellement ; toutefois l'importance de la responsabilité de ces produits peut être sous-estimée du fait que ces libérateurs de formol présents dans les *patch tests* sont dissous, non dans l'eau, mais dans de la vaseline, ce qui ne facilite pas la libération de formaldéhyde. Citons parmi ces produits :

- les hexahydrotriazines : par exemple Grotan BK, Grotan forte, Forcide 78 ;
- l'association 5-chloro 2-méthyl 4-isothiazoline 3-one et 2-méthyl 4-isothiazoline 3-one (kathon MW) ;
- les ammoniums quaternaires : notamment le chlorure de benzalkonium ;
- et plus récemment, le dibromodicyanobutane, commercialisé sous les noms d'euxyl K400, 135, 446, 727, de merquat 2200, tektamer 38, méthyldibromoglutaronitrile, que l'on peut tester dans la vaseline à 0,1 %.

Un des risques importants est l'addition, incontrôlée et excessive dans ces fluides industriels, par l'entreprise, d'antiseptiques destinés à éviter la prolifération microbienne.

Les mesures de prévention collective les plus efficaces sont les suivantes : capotage des machines pour éviter les projections d'huile sur les mains et les vêtements des opérateurs, changements fréquents d'huile et vérification régulière du pH de ces huiles, addition d'antiseptiques à des concentrations précises selon les recommandations des fabricants, propreté des circuits de recyclage des fluides et nettoyage des bacs de récupération, et enfin filtrage efficace des copeaux métalliques afin d'éviter à la fois les agressions mécaniques et l'allergie aux métaux.

La prévention individuelle de ces dermatoses aux fluides de refroidissement repose essentiellement sur l'abandon des mauvaises habitudes, en particulier celle du lavage des mains avec des solvants, sur le lavage fréquent des vêtements de travail adaptés, l'application d'une crème protectrice appropriée, et des gants adaptés à la tâche et doublés de coton.

### **Éleveurs, agriculteurs, employés d'abattoirs, vétérinaires et personnes en contact avec des animaux**

Le contact avec des animaux malades est une source persistante de zoonose, malgré toutes les précautions prises qui en diminuent néanmoins la fréquence.

#### **AFFECTIONS VIRALES**

Les dermatoses dues à des virus touchent essentiellement les doigts des mains ; elles ne sont pas encore reconnues comme maladies professionnelles indemnisables.

##### **■ Verrues**

Touchant 7 à 10 % de la population générale, surtout l'enfant et l'adulte jeune, les verrues vulgaires, dont les agents responsables sont des papillomavirus (*human papovavirus* [HPV]), sont retrouvées avec une fréquence plus importante dans certaines professions : 25 à 50 % de verrues des mains chez les bouchers, charcutiers, employés d'abattoirs, vétérinaires. La contagion est directe par brèche cutanée, parfois indirecte par contact d'objets contaminés et on connaît le caractère contagieux et auto-inoculable des verrues. Cependant, l'hypothèse d'une transmission d'un papillomavirus d'origine animale n'a encore jamais été prouvée.

##### **■ Maladie d'Orf**

Observée chez les éleveurs de moutons, la maladie d'Orf est liée à un parapoxvirus, transmis par des lésions du pis des ovidés. L'Orf

22 *Maladie d'Orf.*23 *Nodule des trayeurs.*

réalise une papule érythématoviolacée, pseudovésiculeuse, apparaissant à la face dorsale d'un doigt, à la suite d'une incubation de 3 à 15 jours après un contact avec un animal malade (essentiellement les ovins, généralement par contact avec lésions du pis) (fig 22) ; l'évolution se fait spontanément vers la disparition sans séquelle en une quinzaine de jours ; une surinfection bactérienne n'est pas rare. La mise en évidence du virus est possible en microscopie électronique ou par effet cytopathogène sur cultures cellulaires.

#### ■ **Nodule des trayeurs**

Les nodules des trayeurs sont également dus à un parapoxvirus, avec une sémiologie proche de l'Orf. Ils réalisent au niveau d'un doigt, 5 jours à 2 semaines après un contact avec des lésions du pis de vache, des nodules (2 à 5) rouge violacé, fermes, à évolution croûteuse, qui guérissent spontanément sans séquelles en 4 à 6 semaines (fig 23). Ils touchent les trayeurs de vaches et les vétérinaires.

### DERMATOSES D'ORIGINE MYCOSIQUE

Les mycoses cutanées professionnelles sont transmises de l'animal à l'homme.

#### ■ **Herpès circiné**

Les épidermomycoses de la peau glabre, à type d'herpès circiné, sont caractérisées par des placards à contours géographiques, parfois vésiculeux en bordure, avec un centre plus pâle, l'extension se faisant en périphérie.

Les métiers exposés sont les suivants : le travail en laboratoire, dans des animaleries, le travail en milieu rural, au contact des bovins en

24 *Sycosis.*25 *Candidose interdigitale.*

particulier, les vétérinaires, les ouvriers des abattoirs, mais aussi ceux qui pratiquent le toilettage des chats et chiens.

#### ■ **Onychomycoses**

On peut voir également des mycoses des ongles, sous forme d'épidermomycoses, avec atteinte préférentielle du bord libre ou de la matrice, et des candidoses touchant la base de l'ongle et son pourtour réalisant un onyxis avec périonyxis.

#### ■ **Sycosis**

Les sycosis trichophytiques se présentent comme de grosses infections des follicules pilosébacés (fig 24), pouvant confluer en un gros macaron (kérion) (rarement chez l'adulte) et dues à un deuxième contact avec des animaux contaminés par des dermatophytes auxquels le sujet s'est déjà sensibilisé, et contre lesquels il réagit de manière explosive. Ils sont rarement localisés exclusivement à la main.

#### ■ **Candidoses interdigitales**

On a vu de véritables épidémies de candidoses interdigitales dans des abattoirs où l'hygiène était défectueuse, avec lavages énergiques à l'aide de savons très irritants et essuyage des mains sur des serviettes non jetables et insuffisamment renouvelées (fig 25).

### DERMATOSES PROFESSIONNELLES D'ORIGINE MICROBIENNE

#### ■ **Tuberculose cutanée**

La tuberculose cutanée ou sous-cutanée d'inoculation (nodule ulcéré et torpide, avec adénopathie satellite [fig 26] mais aussi tuberculose verruqueuse) touche les éleveurs, les vétérinaires, les employés d'abattoirs. Elle est devenue rare [6, 8]. On a pu voir des cas de réaction locale inflammatoire dus à l'injection accidentelle de tuberculine bovine.

#### ■ **Brucellose cutanée**

La brucellose cutanée de contact, due à une réaction allergique aux antigènes des *Brucella*, se traduit par une réaction retardée eczématiforme ou urticarienne immédiate des zones en contact avec





26 Tuberculose cutanée.



28 Mycobactériose.



27 Dermatite du rouget du porc.

les viscères d'animaux contaminés et porte aussi le nom d'« eczéma des vétérinaires ». On la voit également chez les éleveurs s'occupant du vêlage d'animaux contaminés et en contact avec des avortons brucelliens ou des zones génitales d'animaux contaminés. Le port systématique de gants devrait éviter ce type d'affection.

### ■ Dermatitis du rouget du porc

La dermatite du rouget du porc ou érysipéloïde de Rosenbach atteint les bouchers, charcutiers, équarisseurs, ouvriers des abattoirs. Il s'agit de placards locaux (au point de piqure) inflammatoires, rouges, accompagnés par une adénopathie satellite et une petite réaction fébrile (fig 27). La guérison est obtenue grâce à la pénicilline.

### ■ Autres infections bactériennes

Il faut citer, chez les personnes en contact avec des animaux contaminés ou avec leurs déjections, les formes cutanées des leptospiroses, des rickettsioses, la tularémie (transmise par les léporidés), et les syphilis et gonococcies accidentelles en laboratoire lors des manipulations de germes pour analyses.

### Pasteurellose

Après une morsure par un animal, notamment chien ou chat, peut survenir en quelques heures sur la zone traumatisée une infection à *Pasteurella multocida*, bactérie commune dans la salive de ces animaux.

La région mordue, habituellement la main, devient douloureuse, œdématiée et rouge, avec une fièvre modérée. Une suppuration apparaît sous forme de quelques gouttes de pus sur les points de morsure. L'absence de traitement précoce, dans les 24 heures, de cette pasteurellose par les tétracyclines, peut conduire à l'apparition d'un phlegmon ou à une suppuration chronique, parfois suivie d'un syndrome algodystrophique non exceptionnel dans ce type d'infection.

La confirmation du diagnostic peut être obtenue par la mise en évidence de *Pasteurella multocida*, par examen direct et culture à partir d'une goutte de pus prélevée précocement avant traitement.

Les syndromes algodystrophiques consécutifs à une pasteurellose peuvent être améliorés par des injections répétées de pasteurelline intradermique et par des anti-inflammatoires.

### Mycobactérioses atypiques

Les granulomes des commerçants en poissons exotiques, dus à des mycobactéries atypiques méritent d'être cités. Appelés « granulomes des piscines » ou « granulomes des aquariums », ils sont dus à *Mycobacterium marinum* (encore appelé *balnei*), mycobactérie atypique pathogène des poissons, retrouvée dans des eaux douces ou salées stagnantes et contaminant essentiellement dans nos régions les aquariums à poissons tropicaux.

L'infection succède à une inoculation de la bactérie par effraction cutanée, après une incubation pouvant aller de 1 semaine à 2 mois (3 semaines en moyenne). Les lésions siègent électivement aux doigts, aux mains, sont polymorphes, volontiers papulonodulaires inflammatoires, quelquefois pustuleuses, pouvant s'ulcérer (fig 28) ; dans certains cas, la dissémination lésionnelle se fait le long d'un axe de drainage lymphatique sous forme sporotrichoïde.

L'examen histologique de la lésion est évocateur : typiquement un granulome tuberculoïde avec cellules épithélioïdes et cellules géantes ; la coloration de Ziehl révèle la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants et la culture sur milieu de Löwenstein identifie *Mycobacterium marinum*. Le traitement repose sur une antibiothérapie par cyclines, macrolides (clarithromycine), quinolones (ciprofloxacine), *Mycobacterium marinum* étant peu sensible aux antituberculeux classiques, le traitement doit être prolongé jusqu'à 6 semaines après la cicatrisation.

### Maladie des griffes du chat

Elle est transmise par les griffes, mais aussi la salive ou les poils.

### Charbon

Le charbon, devenu exceptionnel à l'heure actuelle, se manifeste par la pustule maligne ou l'œdème malin de la face et est transmis par les animaux malades, bovins en particulier, ou par leurs déchets.

### Pyodermatites

Il peut y avoir des pyodermatites à la suite de manœuvres obstétricales septiques, spécialement des délivrances ou des embryotomies.

### ■ Parasitoses

Les gales d'origine animale entraînent un prurit localisé, spontanément résolutif, car le facteur responsable ne reste habituellement pas chez cet hôte inhabituel qu'est l'être humain.

### AUTRES DERMATOSES

– De nombreuses dermatoses d'origine chimique peuvent être observées, notamment des brûlures chimiques aux produits de nettoyage des trayeuses automatiques de bovins, à base de produits très alcalins ou très acides.

La manipulation d'aliments pour animaux est responsable de nombreuses dermatoses de causes très diverses.

– Dermatitis de contact aux céréales et farines de céréales. Il s'agit surtout de dermatites prurigineuses survenant après une courte durée d'exposition aux poussières de grains, principalement provoquées par l'orge et l'avoine.



**29** Test positif à l'éthoxyquine.



**30** Test positif à la tylosine.

– *Dermatoses aux aliments pour animaux.* Des observations d'eczéma diffus papuloérythémateux des mains, avant-bras et jambes ont été rapportées chez des éleveurs distribuant des aliments pour animaux avec projection de poussières. Les tests épicutanés étaient positifs aux aliments eux-mêmes et à la vitamine B<sub>12</sub>.

Dans certaines observations d'allergies à la vitamine B<sub>12</sub>, la concomitance d'un test positif au cobalt pouvait faire envisager le rôle potentiellement allergisant de ce métal contenu dans la molécule, mais surtout lorsque celle-ci était inhalée avec relargage du cobalt dans l'organisme.

La vitamine K<sub>3</sub> ou ménadione est une vitamine liposoluble utilisée dans les aliments pour animaux sous une forme hydrosoluble avec addition de sulfites devenant alors de la ménadione sodium bisulfite. Il s'agit d'un produit ayant un pouvoir irritant pour les yeux et les voies aériennes supérieures, mais aussi irritant et allergisant pour la peau.

– *Dermatites de contact aux éléments minéraux, aux arômes, colorants ou sulfites :* parmi les éléments minéraux, on peut retenir le sulfate de cobalt classiquement allergisant et ayant donné des eczémas allergiques dans des entreprises d'aliments pour bétail.

Des allergies au carmin d'indigo et à la tartrazine ont été rapportées.

Les allergies aux sulfites utilisés dans l'industrie agroalimentaire sont bien connues soit sous forme d'urticaire, soit plus rarement d'eczéma de contact. C'est surtout le métabisulfite de sodium qui est rencontré.

– *Dermatites de contact aux antioxydants et conservateurs.* L'allergie à l'éthoxyquine est rapportée dans plusieurs observations (fig 29).

– *Dermatites de contact aux antibiotiques.* Plusieurs observations d'allergie aux antibiotiques contenus dans les aliments pour animaux ont été rapportées, pour la néomycine, la bacitracine et le monensin-sodium.

Il a également été rapporté des cas d'allergie à la virginiamycine contenue dans les aliments pour porcs et poules.

L'allergie à la tylosine est bien connue (fig 30).

– *Dermatites de contact aux anticoccidiens.* Dans les aliments pour volailles, le dinitolmide ou dinitro-3-5 toluamide (zoalene), a déclenché des eczémas allergiques. Il en est de même pour l'amprolium et pour le clodolol (méthylchlorpindol).

Des allergies à la nitrofurazone ont été décrites, mais ce produit est actuellement interdit en France.

– *Dermatites de contact aux protéines animales.* Elles sont dues à une allergie cutanée, immédiate, avec des manifestations urticariennes survenant dans les 20 minutes qui suivent le contact avec la chair crue de l'animal (fig 31) (viande, abats, chair de poisson, sang, face dermique de la peau de mammifères, de poissons, ou de volailles), ou retardée avec des manifestations de type eczéma survenant dans



**31** Dermatite de contact aux protéines animales.

les heures ou jours qui suivent les contacts. La guérison ne s'obtient qu'au prix d'une protection efficace par gants ou vêtement étanches.

## Manipulateurs de végétaux

### AGRICULTEURS

#### ■ Risque

Les agriculteurs sont exposés à de très nombreux irritants et allergènes. Suivant la région ou le type d'exploitation, toutes les formes cliniques peuvent se voir : dermatites par irritation, eczéma, urticaire, dermatites phototoxiques, dermatites aéroportées, photosensibilisation.

#### ■ Allergènes et irritants

Toutes les plantes ou extraits de plantes peuvent être évoqués : plantes phototoxiques (céleris, persil, carotte, panais, etc), famille des composées (plantes maraîchères ou plantes ornementales : artichauts, laitue, chicorée, chrysanthème, etc), hépatiques (*Frullania dilatata* et *F. tamarisci*), lichens, extraits de végétaux (essence de térébenthine, colophane et dérivés), produits de la ruche (cire, propolis), aliments pour bétail (tourteaux de soja, fourrage, céréales), etc.

### VITICULTEURS

Parmi les produits de traitement des plantes, sont particulièrement toxiques : les dérivés de l'arsenic, surtout utilisés en viticulture et responsables de kératodermies palmoplantaires, de mélanodermie, de troubles des ongles (bandes de Mees) et de cancers cutanés sous forme d'épithéliomas spinocellulaires des mains ou de maladie de Bowen de l'ensemble du corps (cancers dans les zones d'excrétion de l'arsenic) et les herbicides.

Les herbicides sont responsables de quelques cas d'acné chlorée, reconnaissable à son extension, notamment autour des paupières et à l'odeur particulière et tenace que dégagent les sujets qui en sont atteints.

### HORTICULTEURS, JARDINIERS, PAYSAGISTES, PÉPINIÉRISTES, GRAINETIERS

#### • Risque

Ces professions exposent au contact des semis de plantes, des fleurs, des arbustes et des arbres.

#### • Allergènes et irritants

– Lactones sesquiterpéniques : *Frullania*, composées ou astéracées (chrysanthème, dahlia, etc).

– Primine des primevères.

– Tulipalines des liliacées (bulbes, tiges ou fleurs de tulipes) et Alstromériacées.

– Urushiol des anacardiées dont quelques espèces sont cultivées dans les jardins botaniques et dans les jardins publics ou privés ; des réactions croisées ont été décrites avec le fruit du Ginkgo biloba L, le *poison ivy* et la noix de cajou.

### **BÛCHERONS, CANTONNIERS, OUVRIERS FORESTIERS, SCIEURS**

- *Risque*

Contact direct avec le bois ou dermatites aéroportées soit à l'extérieur, soit dans les scieries par manque de ventilation. La photosensibilisation est souvent suspectée. La transpiration est un facteur de diffusion de l'irritant ou de l'allergène.

- *Allergènes et irritants*

– Lactones sesquiterpéniques du *Frullania* (sensibilisation croisée possible avec les autres lactones). Le *Frullania* est présent sur les arbres à écorce lisse (chêne, peuplier, acacia) et sur les rochers.

– Colophane et ses dérivés, essence de térébenthine (gemme et bourgeons du pin).

– Acide usnique, atranorine, acide évernique des lichens (*Parmelia*, *Usnea*), avec possibilité de photosensibilisation.

– Allergènes des bois tropicaux et des bois des pays nordiques pour les employés des scieries.

### **FLEURISTES**

- *Risque*

Toutes les fleurs et plantes peuvent être sensibilisantes (tulipes, chrysanthèmes, primevères, laurier, lierre en particulier) ou simplement irritantes. Les fleuristes travaillent en milieu humide et froid, confectionnent des bouquets et gerbes et manipulent de nombreux produits irritants : fil de fer, bois, arbustes, fleurs, cartons, etc. Toutes les formes cliniques sont possibles : dermatites par irritation, eczéma (*tulip-fingers*), dermatite aéroportée, phototoxicité et photoallergie, urticaire de contact et pseudoérythème polymorphe.

- *Allergènes et irritants*

Ce sont tous les allergènes isolés à partir des fleurs, plantes vertes ou arbustes : primulacées (primevère), composées ou astéracées (chrysanthème, dahlia), liliacées (jacinthes, tulipes), alstroemeriacées (*alstroemeria*), amaryllidacées (narcisse, jonquille), géraniacées (géranium, pélargonium), renonculacées (anémone, renoncule), euphorbiacées (croton, ricin), aspidacées (fougères).

Parmi les constituants connus : lactones sesquiterpéniques, primine, tulipalines A et B.

### **MENUISIERS, CHARPENTIERS, ÉBÉNISTES**

- *Risque*

Il est lié à la manipulation des bois du pays et des bois étrangers (bois tropicaux et de colles) et de contreplaqués (bois du pays plus bois tropicaux). La poussière des bois est irritante et sensibilisante. L'aspect clinique est varié : dermatite d'irritation ou de sensibilisation, urticaire ou pseudoérythème polymorphe (surtout avec les bois tropicaux), dermatite aéroportée. L'aspiration et la ventilation des ateliers joue un rôle primordial. Les cires et vernis contiennent des allergènes végétaux.

- *Allergènes et irritants*

Ce sont les constituants de la sève et de la gemme, et allergènes sylvestres : colophane et ses constituants, essence de térébenthine, lactones sesquiterpéniques (*Frullania*), acide usnique et atranorine (lichens), constituants des bois tropicaux (*dalbergiones*).

### **MUSICIENS, FABRICANTS D'INSTRUMENTS**

- *Risque*

Sont exposés : les fabricants d'instruments de musique (facteurs de piano ou d'orgues, luthiers, fabricants d'archets, etc). Les bois exotiques sont utilisés dans la fabrication des instruments : ébène (*Macassar ebony*), bois de rose (*Dalbergia nigra* All, *Dalbergia nigra* ROXB), cocobolo (*Dalbergia retusa*). La composition des vernis est très complexe et comprend de nombreux extraits végétaux (benjoin, huiles essentielles, etc).

Les musiciens ont rarement un contact direct avec le bois de l'instrument qui est le plus souvent recouvert d'un vernis. Il faut cependant citer des cas de sensibilisation ou d'irritation à la partie végétale de l'instrument (roseau des clarinettes pour les lèvres, bois du violon pour le cou, etc). Les vernis, indispensables à la confection des instruments, peuvent provoquer de l'irritation, de l'eczéma ou même de l'urticaire. Le cube de colophane utilisé pour les archets est une cause de sensibilisation.

- *Allergènes et irritants*

Bois exotiques (*dalbergiones*), colophane, benjoin (sensibilisation croisée avec le baume du Pérou), huiles essentielles des vernis.

### **PROFESSIONS MÉDICALES**

- *Risque*

Les professions médicales ou paramédicales exposent au contact de produits végétaux inclus dans les médicaments : médecins, chirurgiens-dentistes, infirmières et aides-soignants, kinésithérapeutes, pharmaciens, vétérinaires et employés de l'industrie pharmaceutique, herboristes, etc.

- *Allergènes et irritants*

Baume du Pérou des crèmes et pommades, colophane des adhésifs, essences de thym et de niaouli de la Biogaze®, teinture de benjoin utilisée en chirurgie, eugénol, constituants des parfums inclus dans les médicaments à usage local (baumes, crèmes, gels, lotions, pommades, etc).

### **INDUSTRIE DES COSMÉTIQUES**

- *Risque*

La manipulation des cosmétiques expose au contact des végétaux employés comme matières actives ou comme parfums. Professions en cause : employés de fabrication, esthéticiennes, coiffeurs, comédiens.

- *Allergènes et irritants*

Dérivés cinnamiques, costunolide, eugénol, géraniol, citral, hydroxycitronellal, mousse de chêne (extraite à partir des lichens), huiles essentielles, colophane et ses dérivés.

### **PROFESSIONS AGROALIMENTAIRES**

- *Risque*

Les industries ou les métiers de l'alimentation exposent au contact des produits végétaux : employés de conserveries, cuisiniers et employés de restaurants, boulangers, pâtisseries, épiciers, vendeurs. Sur le plan clinique, il s'agit de dermatites par irritation et sensibilisation, eczéma ou urticaire, parfois de dermatite due aux protéines végétales.

- *Allergènes et irritants*

Tous les allergènes des fruits et des légumes (artichauts, céleris, laitues, chicorée, agrumes), condiments (laurier noble, thym) et épices (cannelle, moutarde, vanille, poivre, etc).



## SPORTIFS

### • Risque

Le sport de plein air expose au contact des végétaux et donc à toutes les formes cliniques de phytodermatoses : irritation, eczéma, urticaire, dermatite des prés et photosensibilisation.

### • Allergènes et irritants

– Psoralènes, lactones sesquiterpéniques.

Il faut penser aussi à l'utilisation des baumes rubéfiants pouvant contenir des extraits végétaux.

## PROFESSIONS DIVERSES

Les végétaux ou les extraits végétaux peuvent être utilisés dans d'autres professions. Les femmes de ménage et employés des services peuvent être en contact avec des plantes (plantes en pots), des produits contenant des extraits végétaux (térébenthine, colophane, parfums des détergents). Les employés des manufactures de tabac sont en contact avec les feuilles de tabac et des additifs du type menthol et vanille. Les tanneurs peuvent utiliser des produits végétaux comme le sumac (anacardiacees) ou le quebracho (quebraco blanca constituant d'un apocyanée, ou quebraco colorado à partir d'anacardiacees).

Dans la construction nautique, aéronautique ou automobile, le bois est encore souvent utilisé.

Parmi les produits de traitement des plantes, sont particulièrement toxiques : les dérivés de l'arsenic, surtout utilisés en viticulture et responsables de kératodermies palmoplantaires, de mélanodermie, de troubles des ongles (bandes de Mees) et de cancers cutanés sous forme d'épithéliomas spinocellulaires des mains ou de maladie de Bowen de l'ensemble du corps (cancers dans les zones d'excrétion de l'arsenic) et les herbicides.

## PESTICIDES

Le terme de pesticide recouvre toute substance ou produit chimique capable de détruire ou de s'opposer au développement des éléments vivants (microbiens, animaux ou végétaux) considérés comme nuisibles.

Les risques se situent aussi bien au stade de la fabrication qu'au stade de l'utilisation, qu'elle soit professionnelle ou domestique.

Pour conduire les investigations étiologiques, il faut au minimum que le nom commercial du produit soit connu, pour essayer ensuite de connaître les différents constituants à partir de l'index phytosanitaire, ou avec l'aide d'un centre antipoisons. C'est seulement après que l'on pourra envisager les investigations biologiques les plus appropriées, en particulier des épidermotests. Les allergènes de la batterie « pesticides » du commerce sont dilués dans la vaseline, mais les produits apportés par les patients peuvent le plus souvent être dilués dans l'eau.

### ■ Pesticides purement irritants

Certains pesticides sont essentiellement irritants et jamais ou presque jamais allergisants. Il est donc inutile de pratiquer des tests épicutanés avec ces produits. Les dermatites d'irritation aux pesticides peuvent parfois aller jusqu'à de véritables brûlures cutanées chimiques. L'exemple le plus caractéristique est celui du propargite (acaricide) qui a provoqué 114 dermatites d'irritation parmi 198 cueilleurs d'oranges.

### ■ Pesticides à la fois irritants et allergisants

La plupart des pesticides sont potentiellement à la fois irritants et allergisants, mais la prévalence des allergies cutanées est relativement faible.

Il s'agit de pesticides avec lesquels on peut donc envisager de pratiquer des épidermotests, avec une dilution convenable dans l'eau le plus souvent.

### ■ Fongicides

Les fongicides sont, parmi les pesticides, les substances ayant le plus fort pouvoir sensibilisant.

#### Phtalimides

Les phtalimides sont les fongicides les plus sensibilisants [31].

– Le captan est un fongicide largement utilisé en agriculture et horticulture, en particulier pour les vignobles, les plantes de jardins et les arbres fruitiers. Il faut le tester à une concentration de 0,1 %.

– Le folpet est utilisé pour les fruits, les fraises, les végétaux, les fleurs ; il est irritant, pouvant aussi donner des eczémas de contact [31]. Il faut le tester à une concentration de 0,1 %.

– Le captafol est utilisé pour prévenir le brunissement des pommes de terre, et pour traiter les fruits ou les céréales. Il peut être à l'origine de fortes dermatites d'irritation, pouvant toucher 25 à 30 % des sujets qui y sont exposés, en particulier dans l'industrie du bois [48]. Au Japon, il a été la première cause de dermatites de contact aux pesticides en 1970 [34]. On peut aussi voir des dermatites aéroportées chez des fermiers exposés, avec tests positifs au captafol [6]. Il faut le tester à une concentration de 0,1 %.

#### Carbamates

Les dithiocarbamates sont des produits irritants (parfois caustiques) et allergisants ; ils provoquent un effet antabuse. Les plus couramment rencontrés sont les suivants.

– Le manèbe : de nombreux cas d'allergies cutanées ont été décrits, notamment chez des fleuristes ou des personnes travaillant à proximité de plantes traitées par ce produit [35]. On doit le tester à une concentration de 1 %.

– Le zinèbe : la présence de zinc dans la molécule semble donner un effet irritant [38, 39, 40]. De nombreux cas d'allergie cutanée ont été rapportés, notamment chez des ouvriers du tabac [29]. On doit le tester à une concentration de 1 %.

– Le mancozèbe est un fongicide utilisé en particulier pour traiter les céréales, proche chimiquement du manèbe et du zinèbe, en combinant les avantages de ces deux produits. Il est connu pour son pouvoir sensibilisant chez les agriculteurs cultivant les céréales [31]. Un cas de dermatite pellagroïde avec vitiligo a été décrit par le même auteur. On doit le tester à une concentration de 1 %.

– Le zirame est un fongicide utilisé notamment pour le traitement des pêches et des amandes. La présence de zinc dans la molécule semble donner un effet irritant [38, 39, 40]. Il a été décrit comme agent responsable d'eczémas allergiques chez des agriculteurs [31]. On doit le tester à une concentration de 1 %.

#### Thiurames

– Le thirame ou disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD), qui est aussi un allergène connu des caoutchoucs, a été décrit comme responsable d'eczémas allergiques chez des dockers manipulant des bananes traitées avec ce fongicide [45], ou chez des fleuristes manipulant des fleurs traitées avec du Sadoplone (75 % de thirame) [43]. Il faut le tester à une concentration de 1 %.

– Le tetmosol ou monosulfure de tétraéthylthiurame (TETM) est utilisé comme fongicide mais aussi comme scabicide chez les animaux domestiques (chiens et chats notamment). Des allergies croisées à ce produit et au TMTD ont été observées, comme dans le cas des allergies au caoutchouc. Il faut le tester à une concentration de 1 %.

#### Autres fongicides

– Le bénomyl : 17 personnes traitant des œilletons avec ce pesticide ont été atteintes dans un centre d'horticulture [44]. Il peut donner des réactions très aiguës. On le teste à une concentration de 0,1 %.

– Le ditalimphos est un fongicide de contact utilisé pour combattre le mildiou et traiter les fruits, notamment les pommes, les poires et les fleurs, en particulier les roses. C'est un produit allergisant. On le teste à une concentration de 0,1 %.

- Le chlorothalonil utilisé en floriculture et dans le traitement des bois est un sensibilisant connu.
- Le sulfate de cuivre utilisé comme fongicide, notamment pour le traitement des vignes (connu sous l'appellation de « bouillie bordelaise » en association avec d'autres fongicides) est irritant, surtout lors de pulvérisations sur de grandes surfaces de vignes ou d'arbres fruitiers<sup>[38, 39, 40]</sup> et a pu être à l'origine d'exceptionnels cas de sensibilisations<sup>[31]</sup>. On ne pratique habituellement pas de tests avec ce produit mais, en cas de suspicion de véritable réaction allergique, il peut être testé à une concentration de 1 %.

## ■ Insecticides

### Organophosphorés

- Le dichlorvos est un insecticide et antihelminthique responsable de nombreux cas d'allergies, mais surtout lors de contacts avec des animaux portant des colliers antipuces<sup>[12]</sup>. Il faut le tester à une concentration de 0,05 % dans l'eau.
- Le malathion est un insecticide très polyvalent. Il est souvent utilisé avec de grandes dilutions entraînant peu de conséquences dermatologiques, mais il peut être sensibilisant. Il faut le tester à une concentration de 0,5 %.
- Le parathion et le méthylparathion ont été à l'origine d'eczémas de contact et d'érythèmes polymorphes. Il n'est pas concevable de les tester autrement qu'en *open test* à une concentration de 1 %.
- Le naled est un insecticide et un acaricide pouvant être à l'origine d'eczémas de contact allergiques qui peuvent être évités en ne travaillant à côté des plantes traitées qu'après un intervalle confortable<sup>[10]</sup>. Il faut le tester à une concentration de 1 %.

### Carbamates

Certains d'entre eux (carbaryl) ont été incriminés à l'origine d'eczémas de contact. Ils peuvent être testés en concentration à 1 %.

### Pyréthrinoïdes

Le pyrèthre est une variété de chrysanthème dont les propriétés allergisantes sont connues. La pyrèthrine est un alcaloïde de cette plante.

Les pyréthrinoïdes de synthèse, qui sont les seuls couramment utilisés, peuvent être irritants mais il s'agit le plus souvent de simples démangeaisons, de sensations de chaleur, voire de sensations de brûlures accompagnant des paresthésies ou dysesthésies notamment faciales, en particulier avec le fenvalérate.

### Organochlorés

Ils sont moins fréquemment utilisés du fait de leur rémanence et des interdictions légales d'emploi comme pour le dichloro-diphényl-trichloréthane (DDT), dont l'allergénicité n'a jamais été vraiment prouvée.

- Le lindane utilisé pour tuer les larves parasitant les céréales, les plantations de tabac, les arbres fruitiers, les légumes, les fleurs et les bois est un irritant cutané, mais aussi un produit rarement allergisant.
- Le dieldrine, utilisé presque uniquement pour la lutte contre les termites ou les mites, a pu occasionner des dermatites d'irritation par contact prolongé avec des vêtements traités, comme cela a été le cas pour 200 jeunes recrues de la police britannique portant des chaussettes imprégnées de substance antimites en 1964<sup>[42]</sup>.
- Le chlordane, utilisé également pour la lutte contre les termites et interdit pour tout traitement de produits alimentaires, est responsable d'une irritation cutanée notable et même d'érythèmes polymorphes et doit donc être évité.

## ■ Herbicides

Ceux-ci peuvent être regroupés en quelques grandes familles chimiques.

### Triazines

L'atrazine et la simazine ont été à l'origine de cas d'allergies<sup>[26]</sup> et peuvent être testées à 0,1 %.

### Diazines

- Le dazomet est un herbicide, fongicide, fumigant des sols, et nématicide. Chimiquement, c'est un précurseur de l'isothiocyanate de méthyle. Il est utilisé notamment pour la culture des tomates. C'est un irritant puissant, responsable de dermatoses bulleuses, et un sensibilisant potentiel. Il faut le tester à une concentration de 0,01 % dans la vaseline.
- La chloridazone est un herbicide utilisé en particulier pour la protection des betteraves. Ce produit persistant dans le sol de nombreux mois a pu donner des allergies cutanées en milieu rural<sup>[4]</sup>. Le test est fait à une concentration de 0,1 %.

### Ammoniums quaternaires

Le paraquat, bien connu pour sa toxicité respiratoire (fibroses) est aussi un irritant cutané responsable de périonyxis, onychodystrophies et décollements des ongles<sup>[2]</sup> et même d'un cas d'ulcère nécrotique du scrotum chez un utilisateur<sup>[46]</sup>. Un cas de leucodermie a été décrit ; il existe en outre un risque d'absorption cutanée du produit.

### Glyphosate

Le glyphosate a été considéré comme responsable de réactions phototoxiques et de réactions allergiques, mais peut-être en raison de la présence d'impuretés, notamment sous forme de benzo-isothiazolones<sup>[9]</sup>. Il faut le tester à 10 % dans l'eau. Il n'est que très peu irritant.

### Toluidines

La nitraline, utilisée notamment pour le traitement des gazons, a été reconnue responsable d'eczémas allergiques<sup>[37]</sup>. À tester à 1 %.

### Triazolés

L'aminotriazole, utilisé pour éliminer les mauvaises herbes, y compris aquatiques, a pu déterminer l'apparition de réactions allergiques<sup>[11]</sup>. À tester à 1 %. Il est également irritant et on le suspecte d'être cancérigène.

### Carbamates

- Le métam-sodium (méthylthiocarbamate de sodium) qui est un fongicide, insecticide, nématicide et herbicide, est très utilisé pour le traitement des sols. Il peut être sensibilisant<sup>[41]</sup>. Il faut le tester à 0,1 %.
- Le phenmedipham a été à l'origine d'allergies cutanées sévères en milieu agricole<sup>[35]</sup>. Il faut le tester à 2 %.
- Le barbane est très sensibilisant, parfois pour des contacts fugaces avec des tests très positifs et parfois des dépigmentations dans les zones atteintes<sup>[3]</sup>. Il faut le tester à 0,1 %.

### Herbicides nitrés phénoliques dérivés du benzène

Le nitrofène utilisé pour certaines céréales peut être à l'origine de dermatites aéroportées de nature allergique avec tests positifs à une concentration de 0,5 %.

### Amides

Le propachlore est irritant<sup>[47]</sup> et l'alachlore est sensibilisant<sup>[27]</sup>.

### Urées substituées

Ces herbicides sont considérés comme les moins toxiques, mais ils sont irritants pour la peau et les muqueuses et ont été décrits à l'origine de quelques dermatoses allergiques.



32 Chloracné.

Le néburon est parfois à l’origine de cas de chloracné<sup>[19]</sup>, avec un maximum de lésions sur les zones découvertes (région périorbitaire en particulier), une odeur particulière et une apparition tardive des lésions, qui mettent plusieurs mois pour disparaître.

Phénoxy (phythormones)

Le 2,4 D a été mis en vedette par l’accident de Seveso et les chloracnés (fig 32) attribuées à l’action des dioxines. Des phénomènes d’irritation oculaire et cutanée ont été constatés chez des ouvriers exposés. Il peut aussi être sensibilisant<sup>[26]</sup>. Sa cancérogénicité est suspectée.

Benzonitriles

Le dichlobenil peut être à l’origine de dermatoses allergiques et de chloracnés comédoniennes peu sévères<sup>[26]</sup>.

■ Pesticides polyvalents

- Le dazomet est à la fois nématicide, herbicide, fongicide et est utilisé pour la fumigation en horticulture.
- Le métam-sodium est lui aussi polyvalent.
- Le propargite a des propriétés essentiellement acaricides.

En résumé, on peut donner une liste des tests les plus couramment utilisés pour confirmer le caractère allergique d’une dermatose eczématiforme aux pesticides (tableau I).

Réparation

Toute dermatose survenant de façon aiguë peut être prise en charge au titre des accidents du travail : c’est le cas par exemple des brûlures chimiques.

Tableau I. – Tests le plus couramment utilisés pour confirmer le caractère allergique d’une dermatose eczématiforme aux pesticides.

Fongicides		Insecticides		Herbicides	
captan	0,1 %	malathion	0,5 %	atrazine	0,1 %
folpet	0,1 %	parathion	1 %	dazomet	0,01 %
captafol	0,1 %	carbaryl	1 %	chlorida-zone	0,1 %
manèbe	1 %	pyrèthre	2 %	paraquat	0,1 %
zinèbe	1 %	lindane	1 %	alachlore	1 %
mancozèbe	1 %				
zirame	1 %				
thirame	1 %				
bénomyl	0,1 %				

Dans la grande majorité des cas, les lésions cutanées apparaissent insidieusement et relèvent des tableaux de maladies professionnelles.

En 1998, il existait 52 tableaux concernant des dermatoses professionnelles dans le régime général de Sécurité sociale et 28 tableaux dans le régime agricole. Les principaux éléments en sont reproduits dans les tableaux II, III, IV, V et VI.

Prévention des dermatoses professionnelles

La pratique de véritables ordonnances de prévention est assez peu répandue, peut-être en raison d’une certaine gêne des praticiens devant ce type de conseils, plus fréquemment donnés de vive voix en fin de consultation que rédigés et commentés de façon détaillée dans le cabinet médical (ou sur les lieux du travail lui-même) pendant un temps suffisant pour obtenir une bonne adhésion des patients.

Les ordonnances de prévention répondent aux mêmes obligations que les ordonnances de soins, en ce qui concerne la rigueur d’application des prescriptions. On peut les diviser en deux parties distinctes, à savoir d’abord une série de conseils relatifs aux gestes professionnels à éviter et ensuite des renseignements pratiques sur la manière d’utiliser les moyens de prévention individuelle préconisés.

L’ordonnance de prévention va comporter deux volets : un volet collectif et un volet individuel.

PREMIER VOLET : PRÉVENTION COLLECTIVE

Ce volet comporte les recommandations collectives visant à éviter les produits dangereux et à bannir, pour tous les salariés de l’entreprise, les gestes professionnels les plus néfastes.

La propreté générale du lieu de travail semble être une mesure évidente, mais nombreux sont les chantiers où il n’existe pas d’installation sanitaire où l’ouvrier pourrait se laver les mains dans une eau propre et les essuyer avec un linge non souillé. Nombreux sont les exemples, en particulier dans le bâtiment et les travaux publics.

La substitution d’une substance irritante ou allergisante par une substance qui l’est moins semble la meilleure méthode, très efficace, pour éliminer les risques de dermatites professionnelles. On peut citer quelques exemples avec effets bénéfiques : la suppression en France du bichromate de soude comme colorant de l’eau de Javel et son remplacement par des produits colorants non allergisants ou la substitution de la térébenthine par le white-spirit. Mais ce remplacement n’est pas toujours possible. Les résines époxy, dont la formule est constamment renouvelée, en particulier dans les domaines de l’aérospatiale, de l’aéronautique ou de la construction de bateaux de plaisance, sont un bon exemple : ces changements sont liés à des progrès technologiques entrant dans le cadre de fabrication de matériaux composites de plus grande résistance. Toutefois, on remplace souvent un allergène connu par un autre qui se révèle malheureusement néfaste au cours de son utilisation.

La ventilation générale et l’aspiration locale sont des modes de prévention industrielle fondamentaux. On peut citer l’exemple des industries de traitement de surface des métaux : de nombreux consultants sont suivis, présentant des dermatites de contact en rapport avec, soit des produits caustiques contenus dans les bains (acide sulfurique, potasse, soude caustique), soit des substances allergisantes que l’on peut rencontrer dans les bains d’électrolyse (nickel, chrome) : la mise en place d’un système d’aspiration locale, coiffant le bac de traitement de surface, offre une protection assez efficace.

Un autre exemple est celui des ateliers du bois, en particulier des menuiseries. Dans ce cas, les poussières de bois exotiques peuvent s’agglutiner sur la peau des travailleurs et être responsables de



Tableau II. – Dermatoses infectieuses professionnelles.

Facteurs responsables et principales professions exposées	Désignation des maladies ou symptômes	Délai de prise en charge	Numéro du tableau
			RG-RA
<p><b>Mycoses cutanées</b> contractées au contact des mammifères, dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, les ménageries, les élevages, les animaleries, les garderies d'animaux, les laboratoires où sont utilisés des animaux d'expérience ; les travaux de soins et toilettage.</p> <p>Les travaux exécutés dans les brasseries et les laiteries (liste limitative) et, uniquement pour les orteils : les travaux exécutés dans les bains et piscines et activités sportives exercées à titre professionnel. Les travaux en mines souterraines, chantiers du bâtiment et des travaux publics.</p> <p>Liste limitative : - atteinte des doigts : lors de la manipulation des fruits sucrés et de leurs résidus, travaux de plonge en restauration ; - atteinte des orteils : (habituellement le gros orteil) lors des travaux de mines souterraines, dans les chantiers du bâtiment et des travaux publics, et dans les abattoirs au contact des animaux.</p> <p>Liste limitative : tous travaux accomplis par le personnel de soins et assimilé de laboratoire, de service et d'entretien, mettant au contact de réservoirs de staphylocoques, de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, de streptocoques bêtahémolytiques, de gonocoques, de tréponèmes (avec sérologie positive) et mettant au contact de malades infectés.</p> <p><b>Brucelloses professionnelles.</b> Liste restrictive : travaux exposant au contact avec les caprins, ovins, bovins, porcins, avec leurs produits ou leurs déjections. Travaux exécutés dans les laboratoires servant au diagnostic de la brucellose, à la préparation des antigènes brucelliens ou des vaccins antibrucelliens, ainsi que dans les laboratoires vétérinaires.</p> <p><b>Tuberculose cutanée ou sous-cutanée.</b> Liste limitative : travaux susceptibles de mettre en contact avec les animaux porteurs de bacilles tuberculeux ou exécutés dans des installations où ont séjourné de tels animaux.</p> <p>Travaux exécutés dans les abattoirs, les boucheries, les charcuteries, les triperies ou les boyauteries, les entreprises d'équarrissage.</p> <p>Manipulations ou traitement du sang, des glandes, des os, des cornes, des cuirs verts.</p> <p>Soins vétérinaires, travaux de laboratoire de biologie, de bactériologie.</p> <p>Travaux effectués à l'occasion du prélèvement, de la manipulation des produits pathologiques ou de matériel contaminé.</p> <p><b>Charbon professionnel.</b> Liste restrictive : - travaux susceptibles de mettre les ouvriers en contact avec les animaux atteints d'infection charbonneuse ou avec les cadavres de ces animaux ; - chargement, déchargement ou transport de marchandises susceptibles d'avoir été souillées par des animaux ou des débris d'animaux infectés.</p> <p><b>Tularémie.</b> Liste limitative. Forme brachiale chez les gardes-chasses au contact des léporidés sauvages, les éleveurs de petits rongeurs et d'animaux à fourrure.</p> <p>Travaux de laboratoire exposant au contact des léporidés et des petits rongeurs ; travaux d'abattage, de transport, de manipulation, de conditionnement et de vente des léporidés.</p> <p><b>Pasteurelloses.</b> Travaux de soins, d'abattage, d'équarrissage, ou de laboratoire exposant à l'inoculation de germes à partir d'animaux ; confirmées par un examen de laboratoire spécifique ou une intradermoréaction.</p> <p>Érysipéloïde de Baker-Rosenbach.</p> <p>Travaux de soins, d'abattage, d'équarrissage, ou de laboratoire exposant à l'inoculation de germes (bacille du rouget du porc) à partir d'animaux.</p>	Maladie dont la nature mycosique est confirmée par examen direct et culture : - herpès circiné ; - folliculite et plaques squameuses du cuir chevelu ; - mycoses des orteils, des plis interdigitaux et onyxis.	30 j	46-15
	Onyxis et périonyxis d'origine professionnelle touchant les doigts et les orteils.	7 jours pour les doigts  30 jours pour les orteils	77
	Staphylococcies ; panaris avec mise en évidence du germe et typage du staphylocoque. Infections cutanées dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Érysipèles Gonococcie cutanée Syphilis	10 j  15 j 15 j 10 j 10 semaines	76
	Manifestations cutanées d'allergie (chronique) devant être associées à une intradermoréaction positive à un allergène brucellien avec ou sans réaction sérologique positive.	1 an	24-6
	Tuberculose cutanée ou sous-cutanée.	6 mois	40-16
	Pustule maligne		
	Cedème malin	30 j	18-4
	Tularémie authentifiée par le sérodiagnostic.	15 j	68-7
	Manifestations cliniques aiguës de pasteurellose. Manifestations locorégionales tardives.	8 j 6 mois	86-50
	Forme cutanée simple : placard érysipéloïde. Forme cutanée associée à une monoarthrite ou à une polyarthrite locorégionale. Formes cutanées chroniques, à rechute.	7 j 30 j  6 mois	88-51

RG : régime général ; RA : régime agricole.

dermatites allergiques généralisées. Ici également, une aspiration localisée au niveau de la scie circulaire, qui débite les panneaux en bois, apporte une protection assez efficace.

L'automatisation est une autre méthode de prévention collective, mais elle entraîne parfois des conséquences néfastes sur l'emploi. Néanmoins, on peut citer l'exemple de l'industrie pharmaceutique : l'automatisation de nombreuses étapes dans la fabrication, par exemple d'antibiotiques allergisants, comme la pénicilline, a réduit au minimum les cas de sensibilisation parmi les ingénieurs et techniciens affectés à cette tâche.

DEUXIÈME VOLET : PRÉVENTION INDIVIDUELLE

Ce volet concerne l'hygiène cutanée générale : les moyens de nettoyage appliqués selon les tâches, les gants ou crèmes protectrices nécessaires et adaptés à chaque séquence de travail.

Les prescriptions d'hygiène sont primordiales. En effet, de nombreux patients avouent utiliser des solvants (trichloréthylène ou 1-1-1 trichloréthane), de l'essence, ou des savons et des détergents dont le pH est très alcalin, afin de nettoyer leurs mains, et ceci de façon répétitive tout au long de la journée. Cette pratique est rencontrée dans de nombreuses professions (bâtiment, travaux publics, métallurgie, mécanique).

Dans les professions médicales et paramédicales, l'usage répété de savons antiseptiques, complété d'une « rincette » avec de l'alcool, provoque les mêmes effets. Tout ceci contribue à détruire le film protecteur hydrolipidique recouvrant la peau, mais aussi à une altération des cellules cornées et une modification de l'écoflore cutanée et favorise la survenue d'une dermatite d'irritation.

Tableau III. – Dermatoses professionnelles par agents physiques indemnisables.

Facteurs responsables et principales professions exposées	Désignation des maladies ou symptômes	Délai de prise en charge	Numéro du tableau
<b>Rayonnements ionisants</b> (liste indicative des travaux).  <b>Vibrations</b> Liste limitative : travaux exposant habituellement aux vibrations transmises par les machines-outils tenues à la main, notamment les machines percutantes, telles que les marteaux-burineurs, les machines rotopercutantes, telles que les marteaux-perforateurs ; les machines rotatives, telles que les ponceuses et scies sauteuses, les outils associés à certaines machines précitées, notamment dans les travaux de burinage, les objets façonnés, notamment dans les travaux sur machine à rétreindre.	Radiodermites aiguës. Radiodermites chroniques. Troubles angioneurotiques de la main prédominant à l’index et au médius pouvant s’accompagner de troubles prolongés de la sensibilité et confirmés par des épreuves fonctionnelles objectivant le phénomène de Raynaud. Atteinte vasculaire cubitopalmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypoténar) entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts confirmées par l’artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l’artère cubitale ou de l’arcade palmaire superficielle.	60 j 10 ans	RG-RA
			6-20
		1 an	69-29
		1 an *	69

\* Sous réserve d’une durée d’exposition de 5 ans. RG : régime général ; RA : régime agricole

Tableau IV. – Dermatites diverses par agents chimiques.

Facteurs responsables et principales professions exposées	Désignation des maladies ou symptômes	Délai de prise en charge	Numéro du tableau
<b>Benzène</b> et tous produits en renfermant (liste indicative des travaux).  <b>Lubrifiants et fluides de refroidissement.</b> Liste indicative : tournage, décolletage, fraisage, perçage, filetage, taraudage, alésage, sciage, rectification, et d’une façon générale, travaux d’usinage mécanique des métaux comportant l’emploi de lubrifiants et de fluides de refroidissement.  Travaux du bâtiment et des travaux publics comportant l’emploi des huiles de décoffrage. Travaux comportant la pulvérisation d’huiles minérales. <b>Chloronaphtalènes polychlorodiphényles</b> Dérivés halogénés des hydrocarbures aromatiques : (liste indicative) - hexachlorobenzène.  <b>Arsenic</b> et ses composés minéraux (liste indicative).  Liste indicative : travaux exposant à l’action du chlorure de vinyle monomère, notamment les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation. Allergies provoquées par les <b>protéines du latex</b> . Préparation, emploi et manipulation du latex naturel et des produits en renfermant, notamment : production et traitement du latex naturel ; fabrication et utilisation d’objets divers en latex naturel.  Travaux exposant à l’inhalation de poussières minérales renfermant de la silice libre.	Purpura par thrombopénie ou manifestations cutanées des hémopathies. Papulopustules multiples et leurs complications furonculeuses (les lésions sont habituellement localisées à la face dorsale des mains et des bras, et à la partie antérieure des cuisses et sont parfois étendues aux régions en contact direct avec les autres parties des vêtements de travail imprégnées de lubrifiant).	1 an	RG-RA
			4-19
	Granulome cutané avec réaction gigantofolliculaire. Acné	7 j	36-25
		60 j	9
	Dermite de contact orthoergique. Mélanodermie. Dyskératoses palmoplantaires. Troubles angioneurotiques des doigts et des orteils.	7 j	20-10
		90 j	52
		5 ans	
	Urticaire de contact ayant récidivé après nouvelle exposition au risque et confirmée par un test. Urticaire géante, œdème de Quincke, choc anaphylactique survenus à l’occasion d’une exposition au latex. Lésions eczématiformes ayant récidivé après nouvelle exposition au risque et confirmée par un test. Sclérodermie systémique progressive.	7 j	95
		3 j	
		15 j	
		15 ans *	25 bis

\* Sous réserve d’une durée d’exposition de 10 ans. RG : régime général ; RA : régime agricole

Tableau V. – Cancers cutanés par agents chimiques.

Facteurs responsables et principales professions exposées	Désignation des maladies ou symptômes	Délai de prise en charge	Numéro du tableau
Liste limitative : travaux comportant la préparation, l’emploi et la manipulation des goudrons, huiles et brais de houille avec les fractions de distillation dites phénoliques, naphtaléniques, acénaphténiques, anthracéniques et chryséniques) et travaux de ramonage et d’entretien de chaudières et de cheminées exposant aux suies de combustion du charbon. Arsenic et ses composés (liste indicative).  Liste limitative : travaux d’usinage par enlèvement ou déformation de matière ou travaux de traitement des métaux et alliages comportant l’emploi d’huile minérale ; travaux comportant la manipulation et l’emploi d’extraits aromatiques pétroliers utilisés comme huiles d’extension, d’ensimage, de démoulage, à l’exclusion des polymérisats et des élastomères contenant des huiles d’extension et travaux de ramonage et de nettoyage de chaudières et de cheminées exposant aux suies de combustion de produits pétroliers.	Épithéliomas primitifs de la peau	20 ans	RG-RA
			16 bis-35
	Épithélioma cutané primitif, maladie de Bowen, dyskératose lenticulaire en disque Épithéliomas primitifs de la peau	40 ans	20-10
		30 ans	36 bis

\* Sous réserve d’une durée d’exposition de 10 ans. RG : régime général ; RA : régime agricole

Tableau VI. – Brûlures, dermatites irritatives et dermatites eczématiformes indemnisables (dues à des agents chimiques).

Facteurs responsables et principales professions exposées	Désignation des maladies ou symptômes	Délai de prise en charge	Numéro du tableau
			RG-RA
Acide chloroplatinique, acide mercaptopropionique, acrylates et méthacrylates, acide méthacrylique, alliées (notamment ail et oignon)	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Acide chromique, chromates et bichromates alcalins, chromate de zinc et sulfate de chrome (liste indicative)	Dermatites eczématiformes chroniques ou récidivantes (ulcérations cutanées)	30 j	10-44
Acide fluorhydrique	Dermatites, brûlures chimiques	5 j	32
Acrylates et polythiols (acide mercaptopropionique et ses dérivés)	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	65
Aldéhyde formique (formol) et ses polymères (liste indicative)	Ulcérations cutanées, dermatites eczématiformes subaiguës ou chroniques	7 j	43-28
Amines aliphatiques et alicycliques (éthanolamines, cyclohexylamines) (liste indicative)	Dermatites eczématiformes confirmées par des tests épicutanés ou par la récurrence à une nouvelle exposition	7 j	49
Amines aromatiques et leurs dérivés hydroxylés, halogénés, nitrosés, nitrés et sulfonés (liste indicative) (matières colorantes)	Dermatites eczématiformes confirmées par la positivité des tests ou par la récurrence à une nouvelle exposition	7 j	15
Aminoglycosides, notamment streptomycine, néomycine et leurs sels (liste indicative)	Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par un test épicutané	15 j	65
Ammoniums quaternaires et leurs sels	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Antimoine	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	1 mois	73
Arnica, artichaut, baume du Pérou	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque, confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	65
Benzothioline 3 one	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Béryllium (liste indicative)	Dermatites aiguës ou récidivantes	5 j	33
Bois (manipulation, traitement et usinage, et tous travaux exposant aux poussières de bois)	Dermatites eczématiformes ou érythémateuses	7 j	47
Camomille	Cf tableau 65	15 j	65
Carbures benzéniques : dérivés nitrés et chloronitrés (liste indicative)	Dermatites chroniques ou récidivantes	30 j	13
Chloroplatinates alcalins	Cf tableau 65	15 j	65
Chlorpromazine (Largactil®)	Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par tests épicutanés	7 j	38-26
Chrysanthème	Cf tableau 65	15 j	65
Ciments (liste indicative)	Dermatites eczématiformes (ulcérations, dermites primitives, pyodermites)	30 j	8-14
Cobalt, colophane, détergents cationiques, diazo (papier à base de chlorure de diéthylaminobenzène diazonium), dithiocarbamates	Cf tableau 65	15 j	65
Dicyclohexylcarbodi-imide	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Dithiocarbamates	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Dodécylaminoéthylglycine	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Enzymes protéolytiques (liste indicative)	Dermatites eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par un test	7 j	63
Époxydiques (résines et leurs constituants)	Dermatites eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par un test	7 j	51-44
Épichlorhydrine	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Farines de céréales	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Frullania	Cf tableau 65	15 j	74
Furfural et alcool furfurylique	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition ou confirmées par un test cutané	15 j	74
Glutaraldéhyde	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	65
Goudrons de houille, brais de houille et huiles anthracéniques (liste indicative)	Dermatites eczématiformes	7 j	16-35
Hydrocarbures acycliques, dérivés halogénés - dichlorométhane (chlorure de méthylène) - trichlorométhane (chloroforme) ; tribromométhane (bromoforme) - dichloro 1-2 éthane - dibromo 1-2 éthane - trichloro 1-1-1 éthane (méthylchloroforme)- dichloro 1-3 éthylène asymétrique - dichloro 1-2 éthylène (dichloréthylène symétrique) - trichloréthylène - tétrachloréthylène (perchloréthylène) - dichloro 1-2 propane - chloropropylène (chlorure d'allyle) - chloro 2 butadiène 1-3 (chloroprène)	Dermoépidermite aiguë irritative ou eczématiforme récidivant après une nouvelle exposition Dermoépidermite chronique irritative ou eczématiforme récidivant après nouvelle exposition au risque	90 j	12-21
Hypochlorites alcalins, hydroquinones, insecticides organochlorés, (N) isopropylparaphénylènediamine (IPPD)	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	65
Isocyanates organiques	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	62
Laque de Chine (urushiol), laurier noble	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	65
Lubrifiants et fluides de refroidissement, liste restrictive : tournage, décolletage, fraisage, perçage, filetage, taraudage, alésage, sciage, rectification et, d'une façon générale, travaux d'usinage mécanique des métaux comportant l'emploi de lubrifiants et de fluides de refroidissement, travaux du bâtiment et des travaux publics comportant l'emploi des huiles de coffrage	Dermatite eczématiforme récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmée par un test épicutané positif au produit manipulé	7 j	36-25
Mercaptobenzothiazols, dérivés de l'acide méthacrylique		15 j	65
Mercurure et ses composés (liste indicative des travaux)	Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé	15 j	2-12
Méthacrylate de méthyle	Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	15 j	82
Nickel (oxydes et sels) (liste indicative) (nickelage électrolytique des métaux)	Dermatites eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par test	7 j	37
Pénicillines et leurs sels et céphalosporines (liste indicative)		30 j	41-27
Phénol - dérivés nitrés (dinitrophénol, dinitro-orthocrésol, dinoseb, leurs sels) - pentachlorophénol, ses homologues et ses sels - dérivés halogénés de l'hydroxybenzonitrile, bromoxynil, iodoxynil (liste indicative)	Dermatites irritatives	7 j	14-13 44
Phénylhydrazine (liste indicative), phénothiazines	Dermatites eczématiformes confirmées par des tests épicutanés ou par la récurrence à une nouvelle exposition	7 j	50
Persulfates alcalins, pipérazine, primevère, saussurea, sulfure de tétraméthylthiurame (accélérateur de vulcanisation)	Dermatites eczématiformes confirmées par des tests épicutanés ou par la récurrence à une nouvelle exposition	15 j	65
Sélénium et ses dérivés minéraux (liste indicative)	Brûlures et irritations cutanées	5 j	75
Sesquisulfure de phosphore (liste indicative), phosphore	Dermatite aiguë irritative ou eczématiforme récidivant au contact du sesquisulfure de phosphore	7 j	5
	Dermatite chronique irritative ou eczématiforme récidivant au contact du sesquisulfure de phosphore	90 j	
Solvants organiques liquides à usage industriel : hydrocarbures liquides aliphatiques, alicycliques, hétérocycliques et aromatiques, et leurs mélanges (white-spirit, essences spéciales), dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques, acétonitrile, alcools, aldéhydes, cétones, éthers dont le tétrahydrofurane, glycols et leurs éthers ; diméthylformamide et diméthylsulfoxyde utilisés dans les résines, vernis, peintures, émaux, mastics, colles, laques, dans le caoutchouc naturel et synthétique, comme agents de nettoyage, décapants, dissolvants et diluants et comme réactifs de laboratoire	Dermoépidermite irritative avec dessiccation de la peau Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition ou confirmées par un test positif	7 j 15 j	84
Térébenthine (essence de)	Cf tableau 65	15 j	65
Tulipe			
Tétrachloroéthane (liste indicative des travaux), tétraméthylthiurame (sulfure), thio-urée (dérivés de la), thioglycolate d'ammonium	Dermatites chroniques ou récidivantes Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition	7 j 15 j	11-9 65

RG : régime général ; RA : régime agricole.

En France, la législation impose le respect des normes AFNOR NF T 73-101 (détergents d’atelier sans solvant pour le lavage des mains), et NF T 73-102 (détergents d’atelier avec solvant pour le lavage des

maines) : les préparations à base de savons ne peuvent avoir un pH supérieur à 10,5 et celles renfermant des agents tensioactifs de synthèse, un pH supérieur à 9.



Enfin, il est important de faire en sorte que les vêtements souillés et imprégnés de produits chimiques ne soient pas gardés plusieurs jours de suite.

La prescription de gants et de crèmes protectrices nécessite la connaissance parfaite du milieu de travail auquel ils doivent être adaptés.

### ■ **Gants**

Différentes familles d'élastomères et de polymères sont utilisables en tant que membranes protectrices pour la fabrication de gants. Chacune de ces familles possède des caractéristiques particulières en termes de protection.

En ce qui concerne les substances aqueuses (acides et basiques), de nombreux types de gants sont utilisables (latex, polychlorure de vinyle [PVC], néoprène...). Il faut cependant tenir compte des concentrations.

Vis-à-vis des substances organiques, en particulier les solvants, les performances dépendent de la nature précise du produit. On peut cependant énoncer quelques grands principes par famille chimique :

- le nitrile résiste bien à l'ensemble des hydrocarbures ;
- le néoprène convient pour les solvants aliphatiques ;
- le latex naturel offre une bonne résistance aux cétones, contrairement au nitrile ;
- vis-à-vis des solvants organiques, les PVC deviennent rapidement inutilisables en raison de leur durcissement ; ils peuvent être utilisés lorsque le contact avec le produit est peu fréquent ;
- les alcools de polyvinyle (PVA) possèdent une excellente résistance vis-à-vis des solvants halogénés.

Il existe d'autre part sur le marché des produits à base de laminé de polyéthylène qui possèdent d'excellentes qualités de résistance à des substances organiques et minérales et qui peuvent prévenir des effets de sensibilisation (par exemple à certains métaux comme le nickel, ou à certaines résines époxydiques...) ; en revanche, ils sont difficiles d'emploi car mal adaptés aux mouvements de la main.

Non seulement les gants doivent être adaptés aux produits chimiques manipulés mais ils doivent être portés en respectant certaines recommandations :

- mettre les gants sur des mains propres et sèches ;
- ne pas porter les mêmes gants trop longtemps (les retirer régulièrement, respecter le temps de perméation, utiliser deux paires en alternance en cas de travail prolongé) ;
- assurer la liaison entre la manchette et le bord de l'avant-bras ;
- nettoyer les gants avant de les retirer (après avoir utilisé des peintures, pigments et encres nettoyer avec un chiffon imbibé de solvant puis avec un chiffon sec ; après avoir utilisé des solvants, nettoyer avec un chiffon sec ; après avoir utilisé des acides ou produits alcalins, rincer à l'eau courante puis essuyer avec un chiffon sec) ;
- retirer les gants sans toucher leur surface extérieure (dégager les mains en tirant sur le bout des gants ou replier le bord de la manchette et tirer le gant en le retournant) ;
- se laver les mains après avoir retiré les gants, puis utiliser une crème de soin ;
- avant réutilisation, laisser sécher l'intérieur des gants ;
- ne réutiliser que des gants sans défauts : ni craquelures, ni déchirures.

### Crèmes protectrices

Il existe différents types de préparation.

- Les crèmes dites « actives » sont peu utilisées, elles contiennent des corps chimiques actifs qui sont des sortes de chélateurs et ont pour but de « transformer » les allergènes, comme les métaux, par exemple avant le contact avec les téguments.

- Les autres types de crèmes sont les crèmes barrières proprement dites, ou crèmes « passives » ; on en distingue deux types selon qu'elles contiennent ou non du silicone. Les crèmes siliconées seraient relativement polyvalentes et s'opposeraient à la pénétration de composés de familles chimiques très diverses ; les crèmes dépourvues de silicone auraient une vocation protectrice sélective, orientée soit vers les produits chimiques liposolubles (les solvants organiques par exemple), soit vers les produits hydrosolubles (huiles solubles ou détergents par exemple).

Il ne faut pas oublier de spécifier dans l'ordonnance de prévention qu'une crème doit être étalée en couche mince sur toute la surface à protéger, sans oublier les ongles, les avant-bras, le cou, le visage. Elle ne doit en aucun cas être mise sur une peau lésée et son application doit être renouvelée toutes les 2 heures environ, voire plus en cas de nombreuses agressions, salissures ou lavages fréquents des mains. Le type de crème doit être adapté aux gestes professionnels.

### Recommandations concernant l'hygiène après le travail

Sont proscrits les savons « caustiques », comme on peut en rencontrer dans l'industrie mécanique, la métallurgie, la peinture, les savons trop concentrés en composés cationiques atteignant des pH basiques supérieurs à 9, ou les solvants trop utilisés pour enlever les taches de graisse ou de peinture et donc pourvoyeurs de dermatites d'irritation. On utilisera des savons appropriés. Des crèmes adoucissantes et hydratantes peuvent être prescrites. Elles n'ont pas une efficacité majeure, mais ont l'intérêt d'inciter les sujets atteints de dermatoses professionnelles à penser à l'hygiène cutanée.

### ÉVALUATION DES RÉSULTATS

Du fait du caractère contraignant et de la lourdeur de toutes ces mesures, il est intéressant de savoir quels espoirs de bons résultats on peut avoir si on les suit scrupuleusement : dans une étude récente, Géraut et Tripodi ont retrouvé globalement, toutes professions confondues, 80 % de bons résultats en 6 mois et 72 % de bons résultats sur 3 ans.

Dans ces études d'évaluation, des critères pronostiques ont pu être dégagés.

### ■ **Critères de bon pronostic**

- Selon la profession : on peut considérer qu'une dermatite de contact survenant dans une profession où la prévention est facile à utiliser sera de bon pronostic (agent d'entretien, agent de nettoyage, agent de service hospitalier). En revanche, une profession où celle-ci sera difficile à mettre en place est un facteur de mauvais pronostic (profession de mécanique de précision, maçons, carreleurs).

- Selon les nuisances, un autre critère de bons résultats peut être proposé : il s'agit de dermatites de contact avec une nuisance unique retrouvée et l'absence de *patch tests* positifs à des composés métalliques (chrome, cobalt, nickel, etc). Dans ce dernier cas, nous savons que les crèmes de protection n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et nous n'avons pas non plus de tests sur l'efficacité des gants vis-à-vis de ces derniers.

### ■ **Critères de mauvais pronostic**

- Il semble que lorsqu'une dermatite de contact a été diagnostiquée avec des tests positifs à des métaux (chrome, cobalt, nickel) et lorsque la prévention par gants s'avère difficile en raison de gestes professionnels précis et fins, la prévention sera inefficace car, comme l'attestent les tests d'efficacité sur les crèmes de protection, les résultats obtenus sont mauvais.

- Le terrain particulier du fait d'une association de la dermatite de contact avec une autre pathologie semble aussi un critère de mauvais pronostic.

– Une protection nécessaire, multifactorielle, non réalisable, comme parfois dans les professions de la métallurgie et de la mécanique auto, nécessitant l'utilisation d'huiles solubles et non solubles, avec difficulté de port de gants pour certains gestes.

– La multiplicité des nuisances dans la même profession : résines, solvants, huiles, détergents.  
– En ce qui concerne la polysensibilisation, il semblerait que ce soit un critère de mauvais pronostic.

## Références

- [1] Adams RM. Occupational skin disease. Philadelphia : WB Saunders, 1990 : 1-706
- [2] Baran RL. Nail damage caused by weed killers and insecticides. *Arch Dermatol* 1974 ; 110 : 467
- [3] Brancaccio RR, Chamales MH. Contact dermatitis and depigmentation produced by the herbicide Carbyne. *Contact Dermatitis* 1977 ; 3 : 108-109
- [4] Bruze M, Fregert S. Allergic contact dermatitis to chloridazon. *Contact Dermatitis* 1982 ; 8 : 427
- [5] Condé-Salazar L, Guimaraens D, Gonzalez MA, Molina A et al. Occupational allergic contact dermatitis from nitrofurazone. *Contact Dermatitis* 1995 ; 32 : 307-308
- [6] Cottel WL. Difolatan. *Contact Dermatitis Newsletter* 1972 ; 11 : 252
- [7] Dupas D, de Faucal P, Planchon B, Géraut C. Syndrome du marteau hypothénar. *Arch Mal Prof* 1990 ; 51 : 471-478
- [8] Dupas D, Géraut C. Pathologie professionnelle des éplucheuses de grenouilles. *Arch Mal Prof* 1994 ; 55 : 649
- [9] Edmiston S, Maddy KT. Summary of illnesses and injuries reported in California by physicians in 1986 as potentially related to pesticides. *Vet Hum Toxicol* 1987 ; 29 : 391-397
- [10] Edmunson WF, Davies JE. Occupational dermatitis from naled. A clinical report. *Arch Environ Health* 1967 ; 15 : 89-91
- [11] English JS, Rycroft RJ, Calnan CD. Allergic contact dermatitis from aminotriazole. *Contact Dermatitis* 1986 ; 14 : 255-256
- [12] Farber GA, Burks JW. Flea-collar dermatitis. *Cutis* 1972 ; 9 : 809-812
- [13] Foussereau J. Guide de dermato-allergologie professionnelle. Paris : Masson, 1991 : 1-452
- [14] Fregert S, Thorgeirsson A. Patch testing with low molecular oligomers of epoxy resins in humans. *Contact Dermatitis* 1977 ; 3 : 301-303
- [15] Garnier R. Dermate de contact au dazomet : 7 cas. *Arch Mal Prof* 1993 ; 54 : 649-651
- [16] Géraut C. Acné chlorique par manipulation d'herbicides. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 111 : 369-370
- [17] Géraut C. Toxicité des résines époxydiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-541-A-30, 1990 : 1-3
- [18] Géraut C. Évaluation de la fréquence des différents types de dermatoses d'origine chimique. *Arch Mal Prof* 1993 ; 54 : 306-308
- [19] Géraut C. Risques cutanés chez les mécaniciens-garagistes et chez les tôliers-carrossiers. *Cours du GERDA* 1993 ; 10 : 183-191
- [20] Géraut C. L'essentiel des pathologies professionnelles. Paris : Ellipses, 1995 : 1-431
- [21] Géraut C, Frimat P. Dermatoses des utilisateurs de ciments. *Arch Mal Prof* 1993 ; 54 : 312-314
- [22] Géraut C, Kessler-Bobe M, Dupas D, Milpied B, Stalder JF, Litoux P. À propos de 45 observations de dermatites eczématiformes dues au gazole ou au fuel. Présenté au huitième cours d'actualisation en dermato-allergologie de Vittel (14, 15 et 16 septembre 1987). *Lettre du GERDA (n°1)* 1988 ; 5
- [23] Géraut C, Tripodi D. Expérience des ordonnances de prévention en dermatologie professionnelle dans un centre spécialisé. *Doc Méd Trav* 1997 ; 70 : 123-133
- [24] Géraut C, Tripodi D. Les nouveaux allergènes en dermatologie professionnelle. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 832-837
- [25] Girardin P, Vigan M. Dermate de contact au cocamide DEA : à propos de 3 cas. *Lettre du GERDA* 1998 ; 15 : 13-14
- [26] Hayes WJ. Pesticides studied in man. Baltimore : Williams and Wilkins, 1982
- [27] Iden DL, Shroeter AL. Allergic contact dermatitis to herbicides. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 983
- [28] Jargot D. Cahiers de notes documentaires de l'INRS. 1994 ; 157 : 443-450
- [29] Laborie F, Laborie R, Dedieu EH. Allergie aux fongicides de la gamme du manèbe et du zinèbe. *Arch Mal Prof* 1964 ; 25 : 419-424
- [30] Lachapelle JM, Frimat P, Tennstedt D, Ducombs G. Précis de dermatologie professionnelle et de l'environnement. Paris : Masson, 1992 : 1-400
- [31] Lisi P, Carafinni S, Assalve D. Irritation and sensitization potential of pesticide. *Contact Dermatitis* 1987 ; 17 : 212-218
- [32] Lorette G, Vaillant L. Les eczémas. Paris : Doin, 1992 : 1-243
- [33] Mancuso G, Staffa M, Errani A, Berdondini RM, Fabbri P et al. Occupational dermatitis in animal feed mill workers. *Contact Dermatitis* 1990 ; 22 : 37-41
- [34] Matsushita T. Epidemiology of contact dermatitis from pesticides in Japan. *Contact Dermatitis* 1980 ; 6 : 255-259
- [35] Nater JP, Grosfeld JC. Allergic contact dermatitis from betanone (phenmedipham). *Contact Dermatitis* 1979 ; 5 : 59-60
- [36] Nater JP, Terpsta H, Bleumink E. Allergic contact sensitization to the fungicide maneb. *Contact Dermatitis* 1979 ; 5 : 24-26
- [37] Nishioka K, Asagami C, Kurata M, Fujita H et al. Sensitivity to the weed killer DNA-nitralin and cross-sensitivity to dinitrochlorobenzene. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 304-306
- [38] Pontal PG. Insecticides carbamates. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-B-10, 1977 : 1-4
- [39] Pontal PG. Insecticides organochlorés. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-A-10, 1991 : 1-4
- [40] Pontal PG. Insecticides organophosphorés. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-A-15, 1997 : 1-6
- [41] Richter G. Allergic contact dermatitis from methylisothiocyanate in soil disinfectants. *Contact Dermatitis* 1980 ; 6 : 183-186
- [42] Ross CM. Sock dermatitis from dieldrin. *Br J Dermatol* 1964 ; 76 : 494-495
- [43] Rudzi E, Napiorkowska T. Dermatitis caused by the polish fungicide Sadoplon 75. *Contact Dermatitis* 1980 ; 6 : 300-301
- [44] Savitt LE. Contact dermatitis due to benomyl insecticide. *Arch Dermatol* 1972 ; 105 : 926-927
- [45] Schultz KH, Hermann WP. Tetramethylthiuramdisulphide, ein Thioharnstoffderivat also Ekzemnoxie bei Hafenarbeitern. *Berufsdermatosen* 1958 ; 6 : 130-135
- [46] Sharvill DE. Reaction to paraquat. *Contact Dermatitis Newsletter* 1971 ; 9 : 210
- [47] Spencer MC. Herbicide dermatitis. *JAMA* 1966 ; 198 : 169-170
- [48] Stoke JC. Captafol dermatitis in the timber industry. *Contact Dermatitis* 1979 ; 5 : 284-292
- [49] Tennstedt D, Dumont-Fruytier M, Lachapelle JM. Occupational allergic contact dermatitis to virginiamycin, an antibiotic used as a food additive for pigs and poultry. *Contact Dermatitis* 1978 ; 4 : 133-134
- [50] Von Preys JA. Allergie gegen Tylosintartrat. *Berufsdermatosen* 1969 ; 17 : 166

# Photodermatoses

JC Beani

**Résumé.** – La lumière, et plus particulièrement les ultraviolets (UV), réagissent avec les chromophores contenus dans la peau. Certains d'entre eux sont présents à l'état physiologique dans la peau et sont à l'origine des effets biologiques immuables des UV. À l'inverse, le terme de photodermatoses s'applique à tous les états où la peau réagit de manière différente à la lumière. Certaines dermatoses comportent une photosensibilité, de mécanisme mal connu, mais la plupart de leurs symptômes sont indépendants de l'action du soleil ; elles ne constituent donc pas de réelles photodermatoses. Ainsi, les véritables photodermatoses relèvent de l'activation de chromophores anormalement présents dans la peau qui amplifient le potentiel de réactions photochimiques ; ceci caractérise l'état de photosensibilisation. Lorsque ces chromophores sont clairement identifiés, il s'agit du cadre nosologique des photosensibilisations au sens clinique du terme. Ces chromophores sont alors soit d'origine endogène par accumulation de métabolites photoactifs du fait d'un déficit enzymatique génétique (photodermatoses métaboliques ou photosensibilisation endogène), soit d'origine exogène, arrivant à la peau par voie interne (médicaments) ou après application locale (médicaments topiques, cosmétiques, végétaux ...), c'est le cadre de la photosensibilisation exogène. Lorsque les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances, on parle de lucite idiopathique. Les mécanismes biologiques en cause ne sont pas complètement élucidés mais paraissent relever aussi de processus d'hypersensibilité retardée. Ce cadre est maintenant démembré en plusieurs entités sur des critères cliniques et d'exploration photobiologique : la lucite polymorphe, la lucite estivale bénigne, l'urticaire solaire, la dermatite actinique chronique, l'éruption juvénile printanière, le prurigo actinique, l'hydroa vacciniforme.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** photodermatoses, photoallergie, phototoxicité, lucite idiopathique, exploration photobiologique.

## Introduction

Les photodermatoses regroupent toutes les maladies cutanées dans la genèse desquelles le soleil intervient. Cette définition exclut les effets biologiques de la lumière sur la peau normale car il s'agit d'altérations survenant de manière obligatoire, c'est-à-dire sans aucune prédisposition particulière de quelque nature que ce soit, chez tous les individus pour peu que l'exposition soit suffisante par son intensité ou par sa répétition. Ces altérations sortent en effet de la définition d'une maladie. La photocarcinogenèse, bien qu'elle implique probablement une prédisposition génétique, en particulier pour le mélanome, appartient aussi à ces effets.

Notre propos exclut donc entièrement les effets biologiques de la lumière sur la peau normale.

## Aspects fondamentaux

### RAYONNEMENT SOLAIRE [26, 144]

#### ■ Lumière

Les radiations électromagnétiques se présentent sous un double aspect ondulatoire et corpusculaire. Elles se propagent en effet dans

le vide sous forme d'une onde caractérisée dans le temps en un point donné par une période, exprimée en hertz (Hz), et dans l'espace à un instant donné par une longueur d'onde, exprimée en nanomètres (nm), et elles se propagent en ligne droite sous forme de particules, appelées photons, caractérisées par leur énergie exprimée en joules (J) ou en électronvolts (eV). L'énergie est liée à la fréquence par la constante de Planck, et ainsi plus la longueur d'onde d'un photon est courte, plus son énergie est grande. Un rayonnement est monochromatique quand tous les photons qui le constituent ont la même longueur d'onde ; dans le cas contraire, il est polychromatique.

#### ■ Spectre solaire

Le soleil, siège d'explosions thermonucléaires continues, émet un rayonnement polychromatique et continu s'étendant des rayons cosmiques aux ondes « radios ».

Du fait de la filtration atmosphérique, le spectre solaire au sol ne comporte que les radiations de longueur d'onde comprise entre 290 et 3 000 nm, c'est-à-dire une partie des ultraviolets (UV) car les UVC sont arrêtés par l'ozone atmosphérique, les UVB (290-320 nm, arrêtés par le verre de vitre) et les UVA (320-400 nm), aujourd'hui subdivisés en UVA2 (320-340 nm) et en UVA1 (340-400 nm), la lumière visible (400-780 nm) et une partie de l'infrarouge (IR) (780-3 000 nm).

Jean-Claude Beani : Professeur, service de dermatologie, hôpital A Michallon, BP 217 X, 38043 Grenoble cedex, France.



## ■ Qualité du rayonnement

Elle n'est pas une constante et varie selon l'altitude (la quantité d'UVB est de 20 % supérieure à 1 500 m, par rapport au bord de la mer), la latitude, la saison, l'heure de la journée, l'hygrométrie et la pollution atmosphérique. Sous nos latitudes, le spectre est particulièrement riche en UVB entre 11 h et 14 h (heure solaire) et l'ensoleillement maximal en juin. La quantité d'UVA reçue est très largement supérieure à la quantité d'UVB tant en termes de flux (2,5 à 6,5 W/cm<sup>2</sup> d'UVA contre 0,02 à 0,06 W/cm<sup>2</sup> d'UVB) qu'en termes de dose puisque les UVA sont présents pratiquement du lever au coucher du soleil. Ainsi, peut-on admettre que lors d'une exposition solaire sur une plage française, pendant une journée, on reçoit 100 fois plus d'UVA que d'UVB.

## ■ Ensoleillement

L'ensoleillement effectivement reçu par l'individu n'est pas seulement le fait de ce rayonnement direct. S'y ajoutent :

- les radiations diffusées par le ciel, phénomènes de réflexion et dispersion dépendant de la longueur d'onde du photon et de la taille des particules en suspension dans l'atmosphère ; en atmosphère nuageuse, les altocumulus laissent passer peu d'UV, à l'inverse, les cirrus en laissent passer presque autant qu'un ciel clair ;
- le rayonnement réfléchi par le sol : réflexion qui atteint 82 % pour la neige ; 17 % pour le sable, 5 % pour l'eau, 3 % pour l'herbe faisant, par exemple, concevoir la protection toute relative procurée par un parasol sur une plage sablonneuse.

Au total, l'énergie solaire reçue à la surface de la terre se répartit pour 50 % dans l'IR, 40 % dans la lumière visible et 10 % dans l'UV ; l'UV est cependant la partie du spectre la plus active biologiquement.

## RÉACTIONS PHOTOCIMIQUES ET EFFETS CELLULAIRES DES ULTRAVIOLETS

### ■ Réactions photochimiques <sup>[71]</sup>

La *réaction photochimique primaire* est représentée par l'absorption des photons par certaines molécules de la matière, appelées chromophores (A), conduisant ces derniers à un état dit excité.

La désactivation des états excités, constituant la *réaction photochimique secondaire*, se fait par des voies variées :

- émission thermique ;
- émission de rayonnement de fluorescence ou phosphorescence ;
- conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres, c'est-à-dire en atomes comportant un électron non apparié, dit électron célibataire, sur leur orbitale externe ;
- éjection d'un électron avec formation du cation A<sup>+</sup> ;
- surtout transfert d'énergie conduisant à des réactions, dites sensibilisées, avec l'oxygène moléculaire avec formation d'oxygène singulet ou avec un composé B, appelé substrat, qui à son tour passe à l'état excité.

On identifie ainsi trois principaux types de *réactions photosensibilisées* : les photo-oxydations par les radicaux, les photo-oxydations par l'oxygène singulet et les réactions n'impliquant pas l'oxygène. Les deux premières, nécessitant des interventions à des niveaux variés de l'oxygène, sont qualifiées respectivement de types I et II et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques. La troisième est dite de type III non oxygénodépendante ; entre autres interactions, A excité peut réagir avec certaines doubles liaisons de B pour former des produits d'addition stables, l'exemple le plus connu est la liaison d'un psoralène activé par les UVA avec une base d'un brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) (monoaddition) et, si l'irradiation se poursuit et la conformation du psoralène le permet, avec une base de chacun des deux brins de l'ADN (biaddition réalisant une liaison stable entre les deux brins de l'ADN).

Les réactions photodynamiques aboutissent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) représentées par l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyl et le radical hydroxyle. Les ERO se génèrent les uns à la suite des autres par réaction en chaîne, par intervention de métaux de transition, essentiellement le fer.

Ces ERO (communément appelées par abus de langage « radicaux libres ») sont particulièrement agressives pour certains composants cellulaires de par leur haute capacité oxydative.

Au total, on distingue :

- les *réactions photochimiques directes* où, après l'absorption photonique, le chromophore est modifié dans sa structure, avec formation de photoproduits stables, ou fait des liaisons stables avec d'autres molécules ;
- les *réactions de photosensibilisation* où le chromophore, alors appelé photosensibilisant, ne sert que de transmetteur d'énergie ou de charge vers les molécules voisines et sera restitué en bout de chaîne, prêt pour un nouveau cycle réactif.

### ■ Réactions photochimiques dans la peau

#### Propriétés optiques de la peau

La pénétration de la lumière dans la peau est dépendante des propriétés optiques de la peau et est régie par quatre processus fondamentaux :

- la *réflexion*, essentiellement diffuse, s'exerce au niveau du stratum corneum de manière variée selon la longueur d'onde. Elle est importante pour le visible et l'IR mais modeste pour l'UVB ;
- la *diffusion* est importante pour la couche cornée et pour la mélanine qui diffuse surtout les courtes longueurs d'onde ;
- l'*absorption* s'exerce à divers niveaux : la couche cornée qui absorbe 70 % des UVB par les acides aminés polaires de la kératine et l'acide urocanique ; la mélanine qui absorbe l'UV et le visible ; les caroténoïdes, l'UV et le visible ; l'hémoglobine, le visible ;
- la *transmission* correspond à la fraction du faisceau qui a « échappé » aux trois processus précédents et qui pénètre dans la peau.

Ainsi, la majorité des UVB est absorbée par la couche cornée, mais cependant 20 % atteignent le corps muqueux et 10 % le derme ; la majorité du rayonnement UVA et du visible traverse l'épiderme, mais est en partie arrêtée par la mélanine ; le rouge et l'IR traversent l'épiderme et le derme pour atteindre l'hypoderme.

Ces propriétés optiques conditionnent la potentialité de réaction photochimique dans la peau.

Ainsi, les UVA qui pénètrent plus profondément dans la peau que les UVB sont responsables de photosensibilisation (cf infra), car cette pénétration rend possible leur interaction avec des molécules situées profondément dans le derme ; cette notion explique les divergences entre spectre d'absorption in vitro, qui le plus souvent concerne tant les UVB que les UVA, et spectre d'action in vivo qui va exclure les UVB le plus souvent.

#### Chromophores normaux de la peau et effets biologiques

La peau normale comporte un certain nombre de chromophores qui, après avoir absorbé des photons en adéquation avec leur spectre d'absorption, initient les conséquences biologiques de l'exposition lumineuse.

Il s'agit des *chromophores « directs »* :

- l'ADN : les dommages portent essentiellement sur la thymine avec formation de dimères par liaison cyclobutane entre deux thymines adjacentes sur le même brin d'ADN conduisant, en l'absence de réparation, à une mutation ;
- l'acide urocanique : produit dans la sueur à partir de l'histidine, il subit une photo-isomérisation « trans » vers « cis » qui modifie ses

fonctions biologiques et lui confère un rôle qui pourrait être central dans le phénomène biologique de photo-immunosuppression ;

- les protéines ;
- les mélanines et kératines : par leurs capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons, elles jouent un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle.

Il s'agit également des *photosensibilisateurs endogènes* telles les riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phaeomélanine et les porphyrines, à l'origine de réaction de photosensibilisation avec production d'ERO, de radicaux libres et de peroxydes.

Ces radicaux libres et les ERO, tout particulièrement le radical hydroxyle et l'oxygène singulet, sont des espèces à hautes réactivités biologiques et qui ont trois cibles cellulaires <sup>[23]</sup> :

- les membranes cellulaires (membranes cellulaires, nucléaires, mitochondriales ou lysosomiales) dont le constituant fondamental, les acides gras polyinsaturés, siège de la lipidoperoxydation qui altère voire détruit les membranes ;
- les protéines et les enzymes, avec par exemple oxydation des acides aminés, comme le tryptophane, l'histidine, la cystéine et la méthionine modifiant leurs structures et leurs activités fonctionnelles ;
- les acides nucléiques où elles induisent des cassures de chaînes, des pontages nucléobases ou l'oxydation des bases.

Les UVB, photons les plus énergétiques, ont une action délétère directe sur l'ADN, l'acide urocanique, certaines protéines ; à l'inverse, les UVA sont à l'origine de réactions de photosensibilisation, via les photosensibilisateurs endogènes « normaux ».

Les études in vitro sur cultures cellulaires ont montré que les réactions photochimiques directes ou photosensibilisées induisent des effets variés sur les diverses cellules cutanées (kératinocytes, mélanocytes, cellule de Langerhans, fibroblastes) : modification de cycle cellulaire, profonde modification des activités métaboliques, sécrétion de cytokines et de molécules d'adhésion...

À l'échelle d'un tissu comme la peau, organe directement soumis aux facteurs environnementaux, ces actions cellulaires UV-induites conduisent à des effets biologiques variés, parfois bénéfiques, plus souvent délétères ; elles peuvent cependant être à l'origine d'un effet thérapeutique sur une peau pathologique, en particulier par effet antiprolifératif et immunomodulation.

Nous ne les abordons pas dans le présent article.

### Photosensibilisation cutanée

#### • Chromophores « anormaux »

La présence de chromophores « anormaux » dans la peau, qu'ils soient d'origine endogène (par accumulation de métabolites photoactifs du fait d'un déficit enzymatique génétique) ou d'origine exogène (cosmétiques, végétaux, médicaments topiques et systémiques), ou bien qu'ils soient non encore clairement identifiés, amplifie le potentiel de réactions photochimiques dans la peau et caractérise la *photosensibilisation*. De tels chromophores sont qualifiés du terme de photosensibilisants.

Les réactions photodynamiques occupent ici une place de choix en induisant la production massive d'ERO dont nous venons de détailler la nocivité cellulaire.

Certains dommages peuvent aussi résulter de la formation de liaisons stables entre les états excités du photosensibilisant et un constituant cellulaire (exemple : les psoralènes) ou bien de la création de photoproduits stables toxiques pour la cellule ou même pour l'organisme, ainsi en est-il de la chlorpromazine dont l'excitation conduit à un photoproduit stable qui cause l'hémolyse, ou bien du bénomaphène qui a été retiré du marché car il formait des photoproduits stables hépatotoxiques <sup>[40]</sup>.

#### • Phototoxicité et photoallergie

La conséquence biologique la plus habituelle de la photosensibilisation est, en dehors de la nécrose cellulaire, une

réaction inflammatoire aiguë ou retardée ; le résultat biologique est donc le plus souvent délétère et il est qualifié du terme de phototoxicité <sup>[29]</sup>. Il est cependant parfois thérapeutique comme au cours de la PUVAthérapie (associant prise orale ou application topique d'un puissant photosensibilisant, un psoralène, et exposition aux longueurs d'onde UVA actives), ou encore au cours de la photothérapie dynamique à l'acide delta-aminolévulinique. Plus exceptionnellement, la cytotoxicité peut s'exercer de manière préférentielle au niveau des mélanocytes, avec déclenchement par un mécanisme oxydatif d'une pigmentation.

Les mécanismes mis en jeu dans la phototoxicité paraissent être proches de ceux du coup de soleil apparaissant sur une peau non photosensibilisée par l'exposition aux UVB.

Au cours de ce dernier, l'activation de la phospholipase A<sub>2</sub>, sous l'effet des UV, induit la production de prostaglandines par les cellules cutanées, tout particulièrement les kératinocytes (mais aussi les mastocytes et les cellules endothéliales vasculaires) <sup>[54]</sup>. Cette synthèse de prostaglandines pourrait être stimulée :

- par l'histamine qui est, comme de très nombreuses études l'ont montré, libérée par les mastocytes sous l'effet des UV ;
- par la sécrétion par les kératinocytes (quantitativement très faible à l'état basal) de cytokines pro-inflammatoires telles l'interleukine (IL)1-alpha, l'IL6 et le *tumor necrosis factor* (TNF) qui est stimulé dans de très grandes proportions par l'exposition UV <sup>[20]</sup>.

Les réactions photosensibilisées pourraient déclencher les mêmes sécrétions avec les mêmes conséquences inflammatoires <sup>[87]</sup>.

Les études sur la photosensibilisation par les porphyrines ont donné quelques informations supplémentaires sur les mécanismes possibles de la phototoxicité. L'anion superoxyde a été montré comme étant l'ERO induisant la réponse phototoxique des porphyrines et, ainsi, des agents qui inhibent la production d'anion superoxyde par la voie de la xanthine oxydase inhibent la réponse phototoxique chez l'animal <sup>[3]</sup>.

L'interaction porphyrines-lumière est apparue comme capable d'induire une libération d'amines vasoactives, comme l'histamine et la sérotonine, par les mastocytes et les plaquettes. La dégranulation des mastocytes pourrait relever soit d'une action des ERO sur la membrane mastocytaire, soit d'une activation du complément résultant en la génération d'anaphylatoxines (C3a et C5a) qui en retour induiraient la dégranulation des mastocytes.

Les anaphylatoxines C3a et C5a pourraient aussi générer l'érythème et induire la libération de prostaglandines et d'IL par les cellules avoisinantes.

La même photoactivation du complément a été retrouvée sur modèle animal lors de la phototoxicité induite par les cyclines ou la chlorpromazine <sup>[143]</sup>.

Par ailleurs, cette interaction porphyrines-lumière induit la synthèse de prostaglandines par le mécanisme suivant : les dommages créés aux membranes par la réaction photodynamique conduiraient à une entrée massive de calcium dans la cellule déclenchant l'activation de la phospholipase A<sub>2</sub> qui, elle-même, déclencherait la génération des eicosanoïdes <sup>[46]</sup>.

Du fait de la vitesse de réponse, l'activation du complément pourrait être responsable de la phototoxicité immédiate qui apparaît dans les minutes suivant l'irradiation, alors que la réaction phototoxique tardive qui se développe après la 6-12<sup>e</sup> heure serait liée plus probablement à la libération des eicosanoïdes et des médiateurs vasoactifs <sup>[129]</sup>.

Les mécanismes pourraient cependant ne pas être univoques car, pour les quinolones, il a pu être montré <sup>[128]</sup> que les ERO générés par la réaction photodynamique due aux UVA entraîneraient le relargage de prostaglandines par les voies de protéine kinase C et de la tyrosine kinase conduisant à la réaction inflammatoire, mais que les produits de la lipo-oxygénase, l'histamine, le TNF $\alpha$ , l'IL1 étant exclu du mécanisme phototoxique de ces quinolones.

La photosensibilisation au niveau cutané peut aussi s'exprimer par une photoallergie. Il s'agit d'un type spécial d'hypersensibilité à

médiation cellulaire, dans laquelle l'énergie photonique est nécessaire à la production d'un photoantigène qui induit alors une réaction immune.

Les radiations UV peuvent convertir le photosensibilisant en un composé actif immunologiquement par deux mécanismes [40] :

– dans le premier, des photoproduits stables sont formés après l'absorption par la drogue de radiations UV (essentiellement des UVA du fait de la pénétration et de la présence de la drogue dans le derme, condition à la suite de la réaction). Un de ces photoproduits joue le rôle d'haptène qui peut se conjuguer avec des molécules vectrices pour former un antigène complet et déclencher la réaction immunologique. La sulfanilamide peut entraîner une photoallergie par ce mécanisme ;

– dans l'autre mécanisme, la drogue, après absorption lumineuse, est élevée à un état excité instable sans formation de photoproduit intermédiaire stable ; la libération d'énergie lors du retour de la molécule à son état fondamental facilite sa conjugaison avec une protéine vectrice ; un antigène complet est ainsi formé, pouvant déclencher la réaction immunologique. La chlorpromazine, l'acide para-aminobenzoïque, et les salicylanilides halogénés génèrent des molécules excitées qui peuvent se combiner à des protéines comme l'albumine. De même, une étude récente [18] a analysé la liaison sous l'effet de la lumière de l'acide tioprofénique et de son isomère le suprofen aux protéines cellulaires. Elle montre la formation d'un seul produit de photoaddition drogue-protéine avec les deux produits (ce photoadduit est reconnu par le même anticorps) ; de plus, elle montre que l'association protéine-drogue a eu une place clé dans la photoréactivité.

Le photoantigène, formé par l'une ou l'autre de ces deux voies, est alors pris en charge par les cellules de Langerhans qui le « processent » et le présentent aux lymphocytes T selon le mécanisme de la réaction d'hypersensibilité retardée de contact dite de type IV selon la classification de Gell et Coombs.

## Classification des photodermatoses

Le terme de photodermatoses s'applique à tous les états au cours desquels la peau réagit de manière anormale à la lumière ; en d'autres termes, il regroupe les phénomènes différents de ceux qui peuvent apparaître sur la peau de tout individu après des expositions, trop intenses ou trop répétitives, dépassant ses moyens de photoprotection naturelle et induisant de ce fait des dégâts cellulaires.

Ces états relèvent soit d'une déficience d'un des moyens de photoprotection naturelle rendant le sujet anormalement sensible, soit de la présence dans la peau de l'individu de chromophores anormaux, identifiés ou non, multipliant les réactions photochimiques avec des conséquences biologiques qui n'apparaissent pas dans une peau normale dépourvue de ces chromophores.

Ces chromophores sont soit d'origine endogène et, en dehors d'anomalies métaboliques où ils sont clairement identifiés, non ou mal connus, soit d'origine exogène et alors identifiables. Dans le premier cas, les mécanismes biologiques intimes de la photosensibilité restent aussi obscurs, bien que dans certains cas un mécanisme immunologique soit fortement évoqué.

### DERMATOSES LIÉES À UNE DÉFICIENCE DE LA PROTECTION CUTANÉE NATURELLE

Cette déficience étant le plus souvent d'ordre génétique, ces dermatoses entrent aussi dans le groupe des génophotodermatoses. Elles ne sont qu'une exacerbation des conséquences biologiques des dégâts cutanés photo-induits tant aigus (photosensibilité) que surtout chroniques (oncogénicité) sur la peau normale et, stricto sensu, les affections de ce groupe sortent du cadre des photodermatoses. Nous ne faisons donc que les évoquer d'autant que la plupart d'entre elles se retrouvent dans d'autres chapitres de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

### ■ Anomalies de la formation et/ou de la distribution de la mélanine

- Albinisme oculocutané.
- Phénylcétonurie.
- Piébalisme.
- Insuffisance antéhypophysaire.
- Vitiligo, dont la seule conséquence de la perte du contenu mélanocytaire de la zone cutanée concernée paraît être une exacerbation de l'érythème solaire, alors qu'aucune conséquence chronique ne paraît à redouter.

### ■ Déficit des systèmes de réparation de l'ADN : le xeroderma pigmentosum

Cette affection héréditaire, autosomique récessive, est caractérisée par une sensibilité pathologique aux UV, liée à un déficit des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN du très complexe système appelé « nucléotide excision-réparation » (NER) [113]. Modèle humain des conséquences de l'agression par les UV de l'ADN, elle se manifeste par la survenue précoce de carcinomes baso- ou spinocellulaires qui rapidement se multiplient et font le pronostic redoutable de l'affection. À ces manifestations cutanées s'associent une atteinte oculaire (photophobie) et, dans certaines formes, des troubles neurologiques. On décrit enfin une forme dite « xérodermoïde » ou xeroderma pigmentosum variant, se révélant chez le sujet plus âgé par une photophobie, une photosensibilité cutanée et une apparition plus tardive des néoplasies cutanées.

### DERMATOSES AGGRAVÉES OU RÉVÉLÉES PAR LE SOLEIL

Le soleil ne joue ici qu'un rôle d'« irritant primaire ». La photosensibilité ne constitue qu'un élément noyé au milieu d'un riche tableau sémiologique indépendant de l'action du soleil. De ce dernier fait, elles ne peuvent être considérées comme de réelles photodermatoses et nous ne ferons que les évoquer.

### ■ Dermatoses auto-immunes

#### Lupus érythémateux

Le soleil joue un rôle précipitant ou aggravant dans un tiers des lupus érythémateux systémiques et la moitié des lupus érythémateux discoïdes.

La photosensibilité, définie comme un *rash* cutané résultant d'une réaction inhabituelle à la lumière, est incluse dans les critères de diagnostic de lupus érythémateux systémique par l'American Rheumatism Association.

Cette photosensibilité est présente dans 90 % des cas dans le sous-groupe de lupus érythémateux décrit sous le nom de lupus érythémateux subaigu et caractérisé par la présence d'anticorps anti-Ro (SSA). Cette forme est caractérisée par des plaques érythémateuses et desquamantes, pouvant prendre des aspects annulaires ou serpiginieux, localisées sur la poitrine, le dos et les extrémités, et évoluant sans cicatrices ni atrophie ; les manifestations rénales et neurologiques sont beaucoup moins fréquentes et beaucoup moins sévères que dans les autres formes de lupus érythémateux, les anticorps antinucléaires y sont habituellement négatifs.

Dans le lupus érythémateux discoïde, les lésions classiquement prédominent sur les parties photoexposées avec multiplication des lésions après exposition solaire.

Jusqu'à récemment, le spectre d'action des lésions lupiques était considéré comme se situant dans l'UVB mais leur reproduction lors de phototests a permis de montrer la fréquence d'un spectre double UVA-UVB et plus exceptionnellement UVA seuls [77].

#### Dermatomyosite

La photosensibilité du visage et du dos des mains y est assez fréquente.



### Pemphigus foliacé, érythémateux, vulgaire et pemphigoïde bulleuse

Une exacerbation ou un déclenchement des lésions sur les zones photoexposées ont pu être exceptionnellement rapportées.

#### ■ Génodermatoses avec photosensibilité

Au sein d'un tableau clinique complexe concernant des anomalies viscérales plus ou moins nombreuses, une photosensibilité de mécanisme non connu est retenue.

– La *maladie de Darier*, le *pemphigus bénin familial* s'accompagnent habituellement d'une photosensibilité nette.

– Le *syndrome de Cockayne* se caractérise par un nanisme avec cachexie et encéphalopathie, ainsi qu'une grande sensibilité au soleil. L'affection débute vers l'âge de 6 mois, et devient caractéristique vers 2 ans avec faciès de « souris Mickey ». L'évolution est fatale à brève échéance. Il existe chez ces sujets une grande sensibilité des cellules aux radiations UV, mais on ne retrouve pas d'anomalie au niveau de l'excision des dimères de pyrimidine comme dans le xeroderma pigmentosum<sup>[89]</sup>.

– Le *PIBIDS-syndrome* associe une photosensibilité (P), une ichtyose (I), des cheveux cassants et clairsemés de trichothiodystrophie (B pour *bittle hair*), un retard intellectuel (I pour *intellectual impairment*), une stérilité (D pour *decrease of fertility*), un nanisme (S pour *short stature*).

– Les *dysplasies congénitales avec photosensibilité* sont des maladies exceptionnelles, parmi lesquelles sont classiquement individualisées, par la présence de la photosensibilité, deux génodermatoses autosomiques récessives au sein des poikilodermies congénitales<sup>[89]</sup> :

– le *syndrome de Bloom*, caractérisé par un érythème télangiectasique du visage apparaissant dans les premières semaines de la vie, un nanisme intra-utérin et une photosensibilité qui aggrave les signes cutanés primitifs, mais s'atténue avec l'âge. Des taches café-au-lait sont retrouvées dans la moitié des cas environ. L'affection comporte des anomalies chromosomiques constantes et un déficit de l'ADN ligase I ; le pronostic est dominé par le risque d'apparition précoce d'une hémopathie maligne ;

– le *syndrome de Rothmund-Thomson* se manifeste par l'apparition, vers 3 mois, d'un érythème télangiectasique avec atrophie des joues et du front. Secondairement l'éruption s'étend à l'ensemble du visage, au cou, aux membres supérieurs, aux cuisses et aux fesses. La cataracte est fréquente, les signes associés discrets. La photosensibilité est habituelle, mais s'atténue avec l'âge ; l'exposition solaire peut provoquer l'apparition de bulles et favorise l'extension de la dermatose. L'affection est de bon pronostic sur le plan vital.

#### ■ Maladies infectieuses

– Herpès récurrent.

– Photosensibilité du patient porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

#### ■ Dermatoses actiniques

##### Lichen actinique

Cette dermatose rare, observée surtout dans les pays subtropicaux, survient habituellement chez les enfants ou les adultes de carnation foncée ou noire après exposition prolongée au soleil. Les lésions sont exclusivement situées sur les zones découvertes et prennent plusieurs aspects :

- taches brunâtres annulaire ou nappes pigmentées de type chloasma du visage ;
- plaques vitiligoïdes du dos, des mains et de la nuque ;
- papules digitales ressemblant à des granulomes annulaires.

Le lichen actinique se différencie du lichen plan classique par ses localisations préférentielles, l'absence habituelle de prurit,

l'évolution rythmée par les saisons. Cependant, certains auteurs le considèrent comme une forme de lichen plan particulière par sa photosensibilité. Les phototests sont parfois positifs et le spectre semble correspondre aux UVB.

##### Granulome actinique

Individualisé en 1975 par O'Brien, le granulome actinique se localise aux parties découvertes, sa lésion élémentaire est une papule rosée qui s'agrandit lentement, alors que le centre redevient normal mais un peu atrophique. Plusieurs papules sont groupées pour former des anneaux plus ou moins complets. Au plan histologique, la caractéristique est l'existence d'un granulome inflammatoire, où des cellules géantes phagocytent des fibres élastiques altérées sans nécrobiose collagène.

Par ailleurs, les UV naturels ou la PUVAthérapie sont cités comme facteurs déclenchant des granulomes annulaires.

##### Porokératose actinique disséminée superficielle

Apparaissant entre 30 et 50 ans, l'éruption siège de façon symétrique sur les jambes et les avant-bras, plus rarement sur les autres zones découvertes. Elle se caractérise par des petites plaques de teinte rosée ou bistre, planes avec un centre un peu déprimé ; à la loupe, la périphérie de ces plaques apparaît limitée par une margelle kératosique filiforme. Seule l'influence solaire permet de la différencier de la porokératose de Mibelli. Des cas de dégénérescence de ces lésions ont été décrits.

#### ■ Dermatoses variées

De très nombreuses autres dermatoses peuvent être aggravées ou déclenchées par l'exposition solaire.

L'*acné rosacée*, l'*acné juvénile* sont très facilement aggravées par l'exposition solaire.

Si la majorité des *patients psoriasiques* sont améliorés par le soleil, il existe des cas photosensibles confirmés par l'exploration photobiologique. De la même manière, des aggravations occasionnelles de *pityriasis rubra pilaire* par la lumière sont rencontrés.

Certains sujets atteints de *mycosis fongoïde* se plaignent d'une sensibilité solaire pouvant parfois poser des problèmes diagnostiques avec une dermatite actinique chronique.

Des cas de *mucinose folliculaire* photo-induite, avec reproduction par phototest itératif, ont été aussi rapportés.

L'*érythème réticulé avec mucinose*, caractérisé par des maculopapules rouge sombre à disposition réticulée, siégeant électivement au niveau des régions intermamillaires et de la partie supérieure du dos, s'accompagne, dans un tiers des cas, d'une photosensibilité avec aggravation des lésions par l'exposition solaire.

#### DERMATOSES PAR PHOTOSENSIBILISATION OU PHOTODERMATOSES STRICTO SENSU

Elles représentent le véritable groupe des photodermatoses ou lucites et font seules l'objet du développement exhaustif qui va suivre.

Lorsque des chromophores anormaux initiateurs des réactions photochimiques photosensibilisées sont identifiés, il s'agit du cadre nosologique des photosensibilisations au sens clinique du terme. Ces chromophores peuvent être d'origine endogène et c'est le cas des lucites par troubles du métabolisme ou *photosensibilisation endogène*. Le plus souvent, ils sont d'origine exogène, arrivant à la peau par voie interne (médicaments) ou après application locale (topiques, cosmétiques, végétaux) ; c'est le cadre des *photosensibilisations exogènes*.

À l'inverse, lorsque les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances, on parle de *lucite idiopathique*.

## Diagnostic d'une photodermatose

Le diagnostic de photodermatose repose sur l'interrogation du patient, sur l'aspect des lésions, sur leur histologie, sur les résultats de l'exploration photobiologique, ainsi que parfois sur les résultats d'examen de laboratoire qui peuvent être nécessaires tant au diagnostic positif que différentiel.

### DIAGNOSTIC POSITIF

Il est établi le plus souvent sans difficulté particulière par la constatation de deux éléments sémiologiques :

– le rôle de la lumière dans le déclenchement de l'éruption, retrouvé à l'interrogatoire. Il faut, cependant, savoir éviter les pièges que peuvent constituer le rôle possible du rayonnement réfléchi sans exposition directe, la diffusion lumineuse à travers les nuages, l'exposition à des sources lumineuses artificielles professionnelles ou domestiques (soudure à l'arc, lampe de Wood, etc), la transmission des UVA par le verre de vitre expliquant un déclenchement possible derrière une baie vitrée ou un pare-brise, par exemple. À l'inverse, le patient peut à tort imputer le déclenchement à l'exposition lumineuse alors que le soleil, par son action calorique, n'a eu qu'un rôle irritatif majorant un prurit d'autre origine ;

– l'atteinte des parties découvertes : la limitation précise par les vêtements est le meilleur signe. Au niveau du visage, les lésions prédominent au front, aux pommettes, au nez, à la nuque, avec respect relatif des orbites, des régions sous-narinaire et sous-mentonnière, des paupières, des plis de la mimique, du sillon rétroauriculaire et de la lisière du cuir chevelu. De même, les atteintes du poignet et du dos du pied (avec respectivement respect de la zone d'ombre de la montre et des chaussures) ainsi que du décolleté sont évocatrices. À noter qu'une extension secondaire aux parties couvertes est possible mais toujours avec une prédominance lésionnelle aux parties découvertes.

Sont ainsi facilement éliminées les dermatoses liées à la chaleur, les dermatoses aggravées ou révélées par le soleil à cause du cortège de signes qui les accompagne, ainsi que les dermites de contact du visage, les dermites infectieuses du visage (érysipèle, staphylococcie maligne). En fait, le diagnostic différentiel le plus délicat est l'eczéma aéroporté, car les circonstances de survenue sont identiques et l'éruption peut concerner toutes les parties découvertes ; une grande attention dans l'analyse sémiologique (en particulier l'atteinte du fond des plis est évocatrice d'une dermatose aéroportée) et dans l'interrogatoire permettent de se sortir de ce piège.

### DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Plus délicat est de préciser le mécanisme de la lucite, de manière à faire un traitement adapté. Cette démarche étiologique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique (orientant le diagnostic pour l'exploration photobiologique qui confirmera cette première orientation et, enfin, essentiellement pour les photodermatoses métaboliques, et parfois pour le diagnostic différentiel, sur des examens biologiques).

#### ■ Orientation clinique

– Interrogatoire : il doit clairement établir l'âge du début, le caractère familial ou non de l'affection, les conditions précises de déclenchement. Il précise l'aspect sémiologique des signes fonctionnels, le délai d'apparition de l'éruption après la fin des expositions, le caractère récidivant et/ou saisonnier, l'évolution lors de la répétition des expositions le même été et au fil des ans. Surtout l'usage d'une substance réputée photosensibilisante est recherché d'une manière véritablement policière.

– Examen clinique : il permet de réunir un certain nombre des éléments précédents mais, souvent, les malades consultent en dehors des poussées.

#### ■ Exploration photobiologique

Son apport est irremplaçable dans cette enquête. En effet, souvent, les patients ne présentent pas de lésion cutanée au moment de

l'examen et donc l'intérêt de provoquer par un *testing* au laboratoire les lésions spontanément présentées par le patient est apparu depuis longtemps. Un tel *testing* permet le diagnostic de certitude de photodermatoses, de préciser le type nosologique, d'en définir le spectre d'action pouvant conduire à des déductions thérapeutiques, enfin de juger de l'éventuelle efficacité de mesures thérapeutiques entreprises.

### Matériel

L'exploration photobiologique pour sa réalisation globale nécessite un matériel adapté et coûteux réservé à des unités hospitalières spécialisées [2, 5, 50, 78]. Une exploration a minima est cependant envisageable [112] au cabinet en utilisant de manière astucieuse une cabine de photothérapie équipée de tubes UVA et UVB.

#### • Sources lumineuses

Le simulateur solaire représente l'équipement de base. La lampe au xénon, à condition d'adapter son émission par interposition d'un filtre à IR (vitre à eau) et d'un filtre à UVB courts, permet de disposer d'une source reproduisant assez fidèlement le spectre naturel dans la globalité. L'interposition d'un monochromateur ou de filtres *cut-off* autorise la réalisation d'irradiation sélective dans une bande spectrale sélectionnée.

Les lampes à UVA hautes sont aussi quasi indispensables car elles délivrent de hautes doses d'UVA sans aucun UVB, permettant la réalisation de phototest UVA.

Des rampes de tubes fluorescents émettant dans l'UVA, type tube PUVA sont utiles aux photoépidermotests.

Enfin, un projecteur à diapositives couplé à un filtre Schott WG450™ est utile lorsque des irradiations en lumière visible sont nécessaires.

#### • Sensitomètre

Cet appareillage permet, par une ouverture progressive d'orifices laissant passer la lumière, de fournir des doses lumineuses selon une progression arithmétique ou géométrique.

#### • Dosimètres

Nécessaires pour une bonne reproductibilité de l'exploration, ils doivent être adaptés à chaque source.

### Méthodologie

L'exploration doit être réalisée systématiquement et complètement devant toute éruption cutanée évoquant une photodermatose. Elle comprend plusieurs étapes successives [5, 50].

#### • Calcul des doses érythémateuses minimales (DEM)

Des doses lumineuses progressivement croissantes sont administrées grâce au sensitomètre.

**La DEM représente la plus petite dose lumineuse capable d'induire un érythème visible sur toute la surface d'irradiation.**

Elle est évaluée après irradiation au simulateur solaire définissant la DEM polychromatique, appelée DEMB, car dans ces conditions d'irradiation la réponse érythémale est essentiellement le fait des UVB.

Une DEMA peut aussi être déterminée par irradiation avec une lampe UVA haute pression.

La DEMB est exprimée en mJ/cm<sup>2</sup>, la DEMA en J/cm<sup>2</sup>.

Le site d'irradiation est le haut du dos, les fesses ou plus rarement la face antérieure du bras.

La lecture se fait 24 heures après l'irradiation pour la détermination des DEMB et DEMA ; une lecture précoce, immédiatement après l'irradiation et 30 minutes après celle-ci, est cependant indispensable

pour dépister les réactions photosensibles pathologiques précoces, au cours essentiellement des urticaires solaires.

Cette détermination de la DEM quantifie la sensibilité actinique de l'individu en fonction de son phototype ; les valeurs normales pour chacun d'eux dépendent beaucoup des conditions d'irradiation et chaque centre d'exploration doit avoir ses propres valeurs normales pour chacun des phototypes.

En termes de photodermatose, la DEM est le plus souvent normale ; elle peut être cependant diminuée en cas de photosensibilisation exogène, quand l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée ou quand cette dernière est récente. Après arrêt du photoallergène, cet état de photosensibilité est transitoire et régresse en moins de 6 semaines. La persistance plus prolongée d'une photosensibilité avec diminution de la DEM permet d'individualiser deux tableaux :

- la *réaction transitoire à la lumière* dans le cas où la photosensibilité se prolongerait au-delà de 6 semaines mais sans dépasser 1 an ;

- la *dermatite actinique chronique* où la persistance de la photosensibilité dépasse 1 an.

La dermatite actinique chronique, d'une manière plus générale, est la photodermatose où les valeurs les plus basses des DEM sont rencontrées.

Enfin, dans les urticaires solaires très photosensibles l'irradiation polychromatique pour déterminer la DEM peut suffire à déclencher une éruption urticarienne immédiatement après la fin de l'irradiation.

L'intérêt majeur de la DEM, outre les dépistages des faits pathologiques initialement évoqués, est d'avoir une valeur objective définissant la sensibilité du sujet et utilisable pour définir les doses lumineuses nécessaires à la suite de l'exploration.

- *Reproduction expérimentale des lésions avec la lumière seule ou par phototest*

Elle consiste à administrer de fortes doses lumineuses de manière répétitive, dans le but de reproduire la lucite spontanément développée par le patient. C'est le test de choix dans le diagnostic des lucites idiopathiques.

Le *choix du lieu de testing* dépend de la photodermatose suspectée, par exemple la zone habituellement concernée dans une lucite polymorphe, mais plutôt une zone ordinairement couverte dans l'urticaire solaire.

La *dose lumineuse administrée* dépend aussi de l'affection à reproduire.

En tout état de cause, le phototest est toujours itératif, en fractionnant les doses totales à administrer de manière à éviter les réactions phototoxiques aiguës. Il est réalisé en UVA et en UVB, parfois en lumière visible ou en monochromatique pour préciser le spectre d'action de la photodermatose au mieux.

Dans le protocole standard proposé en France [5], une dose totale de lumière polychromatique égale à 10 DEM est délivrée, fractionnée en trois fois sur un site cutané, tandis que sur un autre site des doses d'UVA égales à 10 ou 20 J sont délivrées 3 jours de suite. D'autres doses peuvent cependant être choisies : lors d'une suspicion de dermatite actinique chronique, la dose administrée est significativement réduite à 2 DEM par irradiation alors qu'à l'inverse, pour déclencher un lupus érythémateux, des doses très importantes de lumière sont nécessaires, 60 à 100 J/cm<sup>2</sup> à chaque irradiation [67].

La *lecture* s'effectue un quart d'heure, 72 heures plus tard, et de manière retardée 15 à 20 jours après le test. Le phototest est dit positif s'il y a reproduction clinique et histologique de la lésion spontanément présentée par le patient.

Le *phototest en lumière visible* est mis en œuvre quand le phototest standard est négatif ; le projecteur à diapositives est alors utilisé comme source d'irradiation avec des expositions lumineuses de 25, 30, 45 et 60 minutes. Ce test permet essentiellement de confirmer les urticaires solaires à spectre dans le visible ; il peut aussi être positif dans la dermatite actinique chronique avec importante intolérance lumineuse.

Enfin, le phototest est habituellement localisé avec une irradiation sur une surface de 20 à 25 cm<sup>2</sup>, mais certaines photodermatoses comme la lucite estivale bénigne (LEB) ne sont reproduites qu'avec une irradiation corporelle totale, en utilisant les cabines de photothérapie UVA et UVB pour fournir une exposition lumineuse proche de celle du soleil naturel.

- *Reproduction lésionnelle avec la lumière et en présence d'un photosensibilisant*

Le but est la reproduction expérimentale d'une réaction de photosensibilisation exogène.

- Photoépidermotest [17, 49, 98, 140].

Il consiste à appliquer la substance à tester grâce à un *patch-test* cutané et à l'irradier après le temps nécessaire à la pénétration intracutanée. Un certain consensus international s'est aujourd'hui dégagé dans la procédure des photoépidermotests [5, 17, 98, 140].

Le *siège de testing* est le plus souvent le dos, sur une peau non bronzée.

Les produits mis dans un véhicule (vaseline ou alcool) sont appliqués grâce à des Finn Chambers<sup>TM</sup> laissées en place pendant 24 heures pour les séries qui sont irradiées et 48 heures pour les séries témoins non irradiées.

L'*irradiation des patchs* est faite 24 heures après la mise en place de ceux-ci ; cependant ce *timing* peut être inadapté, illustrant toute la difficulté d'une procédure entièrement standardisée. La 6-méthylcoumarine illustre parfaitement cette difficulté : l'intervalle de temps entre l'application et l'irradiation requis pour obtenir les résultats optimaux est très court de l'ordre de 30 à 60 minutes [56].

La nécessité d'une irradiation UVA est unanimement admise, la plupart des photosensibilisants ayant un spectre d'action dans l'UVA. Le type de source UVA conditionne les résultats et Przybilla a montré une meilleure rentabilité lors d'irradiations avec des tubes fluorescents UVA de type Philips TL09 qu'avec une source UVA haute pression [115].

La *dose d'UVA* à administrer a été réduite, car des doses importantes ne servent en fait qu'à reproduire des réactions phototoxiques sans intérêt diagnostique puisqu'une réaction phototoxique ne témoigne que du pouvoir photosensibilisant du produit et est positive chez tout individu pour peu que les doses de lumière et la quantité de produit appliquée soient suffisantes. Dans la procédure française, il est proposé de réaliser l'irradiation à 5 J/cm<sup>2</sup> et, en cas de doute entre une réaction photoallergique et une réaction phototoxique, de reprendre l'exploration avec une irradiation à une dose plus faible.

Certaines molécules ont cependant leur spectre d'action dans l'UVB et la nécessité d'une série de *patchs* irradiés en UVB parallèle à celle de *patchs* irradiés en UVA est aujourd'hui reconnue [5, 115]. La dose d'UVB doit, bien sûr, être infraérythémale et elle est habituellement de 0,75 DEMB ; l'irradiation est faite avec le simulateur solaire.

Des témoins avec véhicule irradié et peau irradiée sans photosensibilisant sont systématiques.

Les *produits testés* sont choisis en fonction des données de l'interrogatoire, complétés par une batterie standard ; le tableau I fournit la batterie standard de la Société française de photodermatologie.

La *lecture des photoépidermotests* est effectuée immédiatement, 20 minutes, 24 heures, 48 heures et 72 heures après l'irradiation et, si possible, 1 semaine après ; en accord avec l'agrément international concernant l'évaluation des *patchtests*, les réactions sont quantifiées : + : érythème et papules plates ou infiltrations ; ++ : érythème et papulovésicules ; +++ : érythème, papules et bulles.

La constatation d'une réaction dans le site irradié, sans réaction au niveau du site témoin non irradié est interprétée comme positive par tout le monde [40]. En revanche, en cas de positivité à la fois du test irradié et du test non irradié, le consensus n'est pas établi. Certains auteurs retiennent la simple allergie de contact ; d'autres analysent l'intensité de la réaction et, si celle-ci est plus grande du côté irradié, parlent de phénomènes de photoaggravation.



Tableau I. – Batterie standard de la Société française de photodermatologie.

Antiseptiques
Triclosan (Irgasan DP 300) 2 % vaseline Tétrachlorosalicylanilide 0,1 % vaseline Tribromosalicylanilide 1 % vaseline Hexachlorophène 1 % vaseline Bithionol 1 % vaseline Fentichlor 1 % vaseline Formaldéhyde 1 % vaseline
Cosmétiques
Fragrance mix 8 % vaseline ( <i>cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, hydroxycitronellal, eugénol, isoeugénol, géraniol, oak moss absolute, amylcinnamaldéhyde</i> ) Musc ambrette 5 % vaseline 6-méthylcoumarine 1 % vaseline Baume du Pérou 25 % vaseline
Végétaux
<i>Oak moss absolute</i> 2 % vaseline ou lichen mixture 16 % vaseline Lactone mix 0,1 % vaseline <i>Frullania dilatata</i>
Médicaments
Prométhazine 1 % vaseline Chlorpromazine 0,1 % vaseline
Filtres solaires UVB
PABA (acide para-aminobenzoïque) 10 % vaseline Escalol 507™ (2-éthylhexyl-4-diméthyl-aminobenzoate) 10 % vaseline Parsol MCX™ (2-éthylhexyl paraméthoxycinnamate) 10 % vaseline Isoamyl P méthoxycinnamate 10 % vaseline Eusolex 6300 3™ (4-méthylbenzylidène) camphre 10 % vaseline
Filtres solaires UVA
Eusolex 8020™ (isopropylidibenzoylméthane) 10 % vaseline Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane) 10 % vaseline Eusolex 4360 (oxybenzone) 10 % vaseline Mexénone (2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone) 10 % vaseline Benzophénone 4-10 % vaseline Eusolex 232™ (2-phényl-5 benzimidazol sulfate acide) 10 % vaseline Mexoryl SX 4 % dans Anthélios L Lait
Divers
Nickel sulfate 5 % vaseline Potassium bichromate 0,5 % vaseline Cobalt (chlorure) 12 % vaseline

Les *réactions phototoxiques et photoallergiques* doivent être différenciées : les premières reproduisent un érythème bien visible, d’apparition rapide (24 heures) d’emblée maximal, parfois accompagné de nécrose, tandis que les secondes se constituent progressivement pour aboutir à un eczéma ; la biopsie peut être utile, voire indispensable dans cette différenciation.

Certains auteurs [50, 107] ont proposé d’affiner la lecture, en analysant l’évolution chronologique sur 4 jours des différents paramètres de la réaction (érythème, infiltration, papulovésicules et bulles) ; la photoallergie a une évolution crescendo alors que l’évolution dans la phototoxicité est decrescendo.

L’*efficience des photoépidermotests* est correcte pour identifier les photoallergies de contact, beaucoup plus aléatoire pour les photoallergies médicamenteuses systémiques. Dans ce dernier cas, un résultat négatif n’élimine pas l’imputabilité ; à l’inverse, un résultat positif avec un *patch* de la batterie standard ne vaut pas imputation. Une analyse de pertinence est indispensable. La responsabilité de la substance n’est reconnue que si le patient a été effectivement en contact avec celle-ci et si l’anamnèse retrouve un parallélisme entre apparition de la photosensibilité et contact avec la substance. À titre d’illustration de la faible rentabilité et de la nécessaire prudence dans l’interprétation des photoépidermotests chez un patient suspect de photoallergie, on peut rappeler l’étude du groupe allemand, autrichien et suisse de photoépidermotests : sur 870 patients suspects de photodermatoses testés,

2 041 photoépidermotests étaient positifs mais seulement 108 ont été considérés comme secondaires à une photoallergie et avaient une pertinence clinique [49].

Si les fausses positivités de type franchement photoallergique s’expliquent mal, les faux négatifs peuvent s’expliquer par une mauvaise pénétration du produit relevant de la molécule elle-même, d’un mauvais choix de l’excipient sans parler de difficulté méthodologique (dose d’UV ; horaire d’irradiation et lecture...). De fait, la fiabilité des tests avec facilitation de la pénétration transcutanée et surtout des tests systémiques devrait être beaucoup plus grande dans le diagnostic des photoallergies médicamenteuses, mais ces tests ne font pas partie de l’exploration de routine et restent réservés à la recherche.

– Photoépidermotest scarifié.

Avant l’application de la molécule testée, les sites de test, contrôle et irradié, sont scarifiés diagonalement avec une petite aiguille en exerçant une pression juste suffisante pour cliver l’épiderme sans effusion de sang. Le protocole ne diffère ensuite en rien des photoépidermotests standards en termes d’irradiation et de lecture. L’intérêt de cette méthode, pour les drogues à faible absorption transcutanée conduisant à des fausses réactions négatives des photoépidermotests standards, a été confirmé [69].

– Photo-intradermoréaction.

Le protocole proposé par Kaidbey et Kligman [63] fait référence. Il consiste à effectuer cinq intradermoréactions (IDR) de 0,1 mL d’une solution injectable diluée du produit à tester ; 15 minutes après l’injection, deux des sites sont irradiés, l’un en UVA à 10 J/cm², le deuxième en UVB aux trois quarts de la DEM, les témoins sont : un site non irradié et des IDR au sérum physiologique irradiées en UVA et UVB.

La lecture est faite immédiatement, puis à 6 heures et 24 heures selon le principe des photoépidermotests.

– *Photopricks-test*.

Récemment, la méthode des *prick-tests*, couramment utilisée pour explorer l’allergie médiée par les immunoglobulines E (IgE) avec un faible risque de réaction systématique, a été adaptée à l’exploration photobiologique sous le terme de *photopricks-test* [15].

La technique consiste à faire trois *prick-tests* (Stallerpoint®, Laboratoire Stallergène, Fresnes, France) à travers une goutte du produit dilué dans l’eau recouvrant 1 cm² de surface cutanée qui est irradiée immédiatement avec une source UVA à 5 J/cm² ; un test non irradié et un test avec le véhicule irradié servent de contrôle ; les mêmes tests peuvent être faits parallèlement avec des doses infraérythémateuses d’UVB.

Cette méthode, au même but que la photoscarification, a l’avantage de sa facilité d’exécution et de sa sécurité face à un risque général.

– Phototest systémique [5, 32, 140].

Il consiste à réaliser des tests photobiologiques après administration du photosensibilisant, essentiellement un médicament, par sa voie d’introduction orale ou parentérale habituelle ; sa positivité signe pratiquement l’imputabilité.

Il consiste en l’irradiation d’une surface limitée (5 cm × 5 cm) de la peau du dos avec soit des doses infraérythémateuses d’UVB (0,5 ou 0,75 DEMB), soit 10 J/cm² d’UVA ; la lecture est effectuée immédiatement, à 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 24 heures, 48 heures et 72 heures, et si possible 1 semaine après l’irradiation ; les réactions phototoxiques et photoallergiques doivent être différenciées sur la clinique (aspect et chronologie de la réaction), ainsi qu’éventuellement par un examen histologique.

L’administration du médicament peut être unique, à une posologie habituellement de deux à trois fois la dose thérapeutique. Du fait des incertitudes fréquentes sur la pharmacocinétique du médicament, les tests photobiologiques sont alors répétés à différents temps (0,5, 1, 2, 4, 6 et 8 heures) après la prise médicamenteuse. La prise peut aussi être prolongée sur une période de 5 à 7 jours à la posologie usuelle avant la réalisation d’une seule irradiation déclenchante, la peau étant supposée « imprégnée » du produit.

Une dernière variante, moins utilisée, consiste à explorer un patient qui est toujours sous prise médicamenteuse. Des doses croissantes d'UVB (5 à 100 mJ/cm<sup>2</sup>) et d'UVA (1 à 15 J) sont alors administrées ; une réaction érythémale à une dose inférieure à celle attendue témoigne d'une phototoxicité. Le testage est répété 2 semaines après l'arrêt de la drogue et la DEM doit être normalisée. La preuve finale est le test de réintroduction avec nouvelle exploration photobiologique ; ceci est en pratique souvent irréalisable [40].

### ■ Bilan métabolique

Il est demandé en fonction des éléments d'orientation clinique. Il permet de confirmer le trouble métabolique à l'origine d'une photosensibilisation endogène ; essentiellement une porphyrie.

## Principales photodermatoses

### PHOTOSENSIBILISATIONS EXOGÈNES

#### ■ Généralités [6, 8, 9, 25, 28, 29, 40]

Pour le déclenchement d'une réaction de photosensibilisation exogène cutanée, trois étapes sont nécessaires :

- le photosensibilisant doit atteindre les cellules viables de la peau ;
- la lumière de longueur d'onde appropriée doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer ladite molécule ;
- les photons lumineux doivent enfin être absorbés par le photosensibilisant.

De fait, la réaction de photosensibilisation peut être modulée par le photosensibilisant lui-même qui intervient par son spectre d'absorption, son mode de pénétration intracutanée et son affinité éventuelle pour certaines cellules cutanées. La pénétration d'un produit appliqué par voie topique est conditionnée par les possibilités d'absorption transcutanée et par là même en grande partie par le véhicule ; de même, la teneur intracutanée de composés administrés par voie systémique dépend de la cinétique individuelle d'absorption et de la métabolisation digestive ainsi que de la distribution intratissulaire de la drogue. Enfin, une molécule non basalement photosensibilisante peut induire des accidents de photosensibilisation après absorption digestive, du fait de la création d'un métabolite lui-même photosensibilisant.

La réponse clinique est également conditionnée par l'affinité élective du photosensibilisant pour un type cellulaire, par exemple, une réaction inflammatoire en cas de concentration élective dans les kératinocytes, les mastocytes ou les cellules endothéliales ou, au contraire, une réaction pigmentogène si l'affinité est prédominante pour les mélanocytes.

Enfin, les possibilités de réactions photochimiques sont ainsi modulées par l'exclusion de certaines longueurs d'ondes du spectre d'absorption in vitro (ou même établi sur l'animal) du chromophore, du fait de cette filtration cutanée de la lumière, expliquant que la plupart des photosensibilisations médicamenteuses ont un spectre d'action in vivo dans l'UVA.

#### ■ Agents incriminés

De très nombreuses molécules sont photosensibilisantes ; elles se retrouvent dans des substances aussi variées que des produits d'usage local (cosmétiques, antisolaires), des végétaux ou des médicaments, ce qui explique la diversité des modes de photosensibilisation. La liste s'allonge chaque jour et ne peut être exhaustive (tableau II).

#### Agents photosensibilisants de contact

##### • Antiseptiques topiques

– Les *salicylanilides* : utilisés dans la fabrication des savons, ils sont actuellement peu employés en France, sauf le trichlorocarban peu

inducteur ; les autres dérivés ont été responsables de photosensibilisations aiguës, ainsi que de photosensibilisation rémanente [130] ; le spectre d'action peut se situer tant dans les UVA que dans les UVB [25, 49, 140].

– Le *triclosan*, utilisé comme antiseptique en cosmétologie et pharmacie, est retenu comme agent photosensibilisant dans les séries françaises, américaines, allemande ou scandinave [25, 49, 140].

– L'*hexachlorophène* a été responsable de réaction de photoallergie aiguë et également plus récemment de photosensibilisation rémanente [64].

– Le *bithionol*, antiseptique, largement utilisé antérieurement dans les pays anglo-saxons, se retrouve aujourd'hui dans des produits vétérinaires et est source de photoallergie ; on lui a attribué le déclenchement de dermatite actinique chronique.

– La *chlorhexidine*, largement utilisée en France, donne de très rares cas de photosensibilisation mais un cas de photoallergie au moins a été publié avec l'hexamidine [14].

– Le *clioquinol*, antiseptique utilisé comme conservateur en cosmétologie, a été reconnu comme étant responsable d'une photosensibilisation prolongée [117].

##### • Médicaments à usage topique

– Les *phénothiazines* : ils restent les médicaments à usage topique ayant le plus fort pouvoir photosensibilisant car ils sont toujours largement utilisés en médecine vétérinaire, en agriculture comme insecticides et dans des pommades : pommade au Phénergan® antiprurigineuse et plus récemment pommade Neuriplège® utilisé comme décontracturant [34]. Leur spectre d'action se situe dans l'UVA.

L'aspect clinique peut être extrêmement trompeur ; ainsi, Domp martin [27] a décrit chez l'enfant des cas de photoallergie pouvant prendre un aspect de lupus érythémateux discoïde après application de Phénergan® ; Loesch [86] a décrit un cas d'urticaire immédiate, et un autre à type de dyshidrose photoaggravée a été très positif.

– Les *sulfamides locaux et leurs dérivés*, bien que potentiellement très photosensibilisants, ne sont pratiquement plus rapportés en raison de leur quasi-absence actuelle d'utilisation.

– Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) peuvent déclencher par voie topique des réactions de photoallergie. Ces réactions ont été décrites essentiellement avec les oxicams, en particulier le piroxicam [125] ; l'aspect dyshidrosique pris par les lésions au niveau des mains est tout à fait caractéristique de cette photoallergie.

– Plus récemment, les *dérivés de l'acide propionique* se sont avérés être responsables de réactions photoallergiques extrêmement sévères en particulier le kétoprofène (Kétum® gel) qui, en même temps, déclenche une réaction de sensibilisation de contact et de photoallergie chez le même patient avec des phénomènes intenses se pérennisant souvent pendant plusieurs semaines [4, 60]. Le spectre d'action de cette photoallergie se situe dans l'UVA.

Très exceptionnellement, d'autres anti-inflammatoires ont été décrits comme inducteurs de photoallergie : le thiocolchicoside (Coltramil®), le thiobendazole utilisé en pommade anti-inflammatoire ou décontracturante [35, 55].

– Le *Zovirax® crème* a été reconnu responsable d'une photoallergie de contact dans une observation [118].

– Les *psoralènes* sont bien connus pour déclencher des réactions phototoxiques, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique. Des cas d'allergie et de photoallergie de contact ont été plus récemment rapportés, en particulier chez les patients traités par PUVAthérapie locale [136].

– Les *dérivés de la vitamine A acide* : la trétinoïne est reconnue comme pouvant être photosensibilisante (en particulier dans un spectre UVB) depuis de nombreuses années. À l'inverse, une étude récente n'a pas montré de pouvoir photosensibilisant de l'isotrétinoïne en gel [19].

Tableau II. – Principaux photosensibilisants.

1. Photosensibilisants de contact			
	Spectre	Clinique	Références
Antiseptiques topiques - salicylanilides - hexachlophène - bithionol - chlorhexidine - triclosan - clioquinol	UVA et UVB UVA UVA UVA UVA UVA	PT, PA, PR PA, PR PA, DAC PA PA PP	[25, 49, 140]  [14] [25, 49, 140] [117]
Médicaments topiques Phénothiazines Sulfamides Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : - oxicam - acide propionique - thiocolchicoside - thiobendazole Aciclovir : - psoralène - trétinoïne	UVA UVA et UVB  UVA UVA    UVA, UVB	PA, pseudolupus, urticaire PA  PA, dysidrose DC, PA, PP PA PA  PT, PA PT	[27, 34, 86]   [125] [4, 60] [35] [35]  [136]
Fongicides - mancozeb - Daconil® - fentichlor	   UVA, UVB	 PP PP PA	 [47] [92] [58]
Pesticides - folpet		PA	[90]
Olaquinox	UVA	PA, PP	[40]
Végétaux - frullania - composées - lichens - furocoumarines	UVA, UVB	PA, DAC PA, DAC (D aéroportées) PA PT	 [31, 61, 105] [141]
Cosmétiques - Musc ambrette - Psoralène - Baume du Pérou - 6-méthyl-coumarine	UVA UVA	PA, PP, DAC PT (pigmentogène) PT, PA PA	[79]  [141]
Filtres solaires Benzophénones - oxybenzone - mexénone - sulisobenzone Cinnamates PABA (acide para-aminobenzoïque) Dérivés du camphre	UVA UVA UVA UVA UVA UVA UVA UVA	PA PA PA PA PA PA PA2 PA	[11, 114, 134] [134] [13] [13] [13] [13] [24] [24]
Goudrons	UVA, UVB	PT	

PT : phototoxicité ; PA : photoallergie ; PR : photosensibilisation rémanente ; DAC : dermatite actinique chronique ; PP : photosensibilité persistante.

• Produits utilisés en milieu agricole et d’élevage

– Les fongicides :

- le mancozeb [47] et le Daconil [92] ont déclenché des photosensibilités persistantes.
- Le fentichlor, agent antifongique, a pu donner des photoallergies dont le spectre pourrait se situer tant dans l’UVA que l’UVB et il pourrait être à l’origine de réactions croisées avec le bithionol [58].
- Les pesticides tel le folpet [90].

– L’olaquinox : antibiotique additionné à la nourriture des porcs pour prévenir les gastroentérites est maintenant bien connu comme pouvant être responsable de réactions de photoallergie chez les éleveurs de porc [40]. Les tableaux peuvent être sévères avec même évolution vers des photosensibilités persistantes plusieurs mois après l’arrêt du contact.

• Végétaux

Les plantes contenant des lactones sesquiterpéniques sont les plus photosensibilisantes ; parmi celles-ci, on retrouve les frullania et les composées.

Le frullania est responsable d’eczéma aéroporté, mais aussi de graves eczémas photoallergiques pouvant être prémonitoires d’une dermatite actinique.

Les plantes composées [39] constituent une vaste famille de tout le règne végétal ; les cas de photosensibilisation aiguë sont rares sauf pour parthenium hysterophorus poussant aux Indes [61]. Murphy a ainsi décrit l’évolution d’un eczéma par sensibilisation aux chrysanthèmes ayant évolué en un tableau d’actinoréticulose [105] ; elles sont cependant le plus souvent responsables d’une dermatite aéroportée survenant l’été et disparaissant l’automne ou l’hiver, ayant souvent fait évoquer faussement une photoallergie. Il faut pourtant noter que cette allergie de contact aéroportée est très fréquemment retrouvée chez les patients atteints de dermatite actinique chronique (cf infra).



Tableau II. – (suite). Principaux photosensibilisants.

2. Photosensibilisants systémiques			
	Spectre	Clinique	Références
Antibiotiques - cyclines - quinolones - sulfamides - ceftazidine - isoniazide - kétoconazole	UVB (?) UVA UVB  ?	PT, PA, lupus-like, porphyrie-like, éruption lichénoïde, photo-onycholyse PT, PA (?) PA PT PA (lichénoïde) ?	[127] [33, 53, 88, 124, 142]  [74]
Psychotropes - phénothiazines - benzodiazépines - alprazolam - carbamazépine - tricycliques - imipraminiques	UVA, UVB  UVA	PT, PP, DAC  PA PA, photoaggravation PA Pigmentation	  [147] [135] [85] [106]
Normolipémiants Dérivés de l'acide fibrique	UVA	PA	[80]
AINS - piroxicam - kétoprofène - diclofénac	UVA UVA, UVB (?)	PA, réaction croisée avec allergie au thiomersal PA, réaction croisée avec benzophénone, fénofibrate PA à type de granulome annulaire	[21, 126] [81] [72]
Quinidiques		PA, lichénoïde, PR	[43]
Amiodarone®	UVA	PT, pigmentation	
Psoralènes	UVA, UVB	PT, PA	[57]
Eulexine®	UVA	PT (pseudoporphyrie), PA	[101]
Inhibiteur de l'enzyme de conversion		PA, PA lichénoïde	[65, 102]
Adalate®		PA	[139]
Ribavirine	UVB	PA	[133]
Pyridoxine		PA	[103]
Mélanotonine (?)		PT (?)	[66]

PT : phototoxicité ; PA : photoallergie ; PR : photosensibilisation rémanente ; DAC : dermatite actinique chronique ; PP : photosensibilité persistante.

Enfin, des extraits de plantes composées sont présents dans de nombreux cosmétiques, des shampooings, des crèmes à base de végétaux, de phytothérapies.

Les lichens sont des plantes appartenant à la famille des *Cladoniaceae*. Outre la possibilité de contact directement avec le végétal, ces produits sont utilisés dans la fabrication des parfums et des lotions après-rasage. Quelques cas de photosensibilisation et d'eczéma de contact ont été retrouvés en Scandinavie <sup>[141]</sup>. Le principal photoallergène est l'atranorine.

Les *furocoumarines* des plantes sont bien connues comme capables de déclencher des réactions phototoxiques et sont la principale origine des photophytophotosensibilisations.

• Cosmétiques

Le *musc ambrette* a été responsable de nombreuses photoallergies pouvant déclencher jusqu'à des photosensibilisations rémanentes <sup>[79]</sup> ; c'est un nitromusc synthétique utilisé comme parfum et comme fixateur de parfum, présent dans de nombreux produits d'hygiène et de parfumerie, dans les lotions après-rasage mais aussi dans différents détergents, dans certains aliments auxquels il confère un goût de mûre.

Les *psoralènes contenus dans les parfums*, sous forme de 5-méthoxypsoralène, sont à l'origine des dermites pigmentaires en « breloques ».

Le *baume du Pérou* contient de nombreuses substances et est largement utilisé en cosmétologie, en parfumerie, mais également en confiserie (bonbons à l'orange et au chocolat) et dans la fabrication des tabacs ; plusieurs cas de phototoxicité et même de véritables photoallergies ont été rapportées mais jamais isolément et il existe d'ailleurs des réactions croisées avec les composées.

La *6-méthyl-coumarine* est un parfum synthétique utilisé en cosmétologie : quelques cas de photosensibilisation ont été décrits <sup>[140]</sup>.

• Filtres solaires

Depuis plusieurs années, les observations de photoallergie véritable aux filtres solaires se sont multipliées. Une étude française récente a analysé la prévalence de l'allergie de contact et de la photoallergie chez 370 patients atteints de photodermatose, explorés au plan photobiologie entre 1990 et 1999 <sup>[62]</sup>. Un total de 57 cas d'allergie ou de photoallergie de contact (15,4 %) a été diagnostiqué ; parmi eux, 27 réactions à l'oxybenzone et 14 au dibenzoylméthane.

L'imputation des *benzophénones* dans de nombreuses photoallergies est largement confirmée dans la littérature <sup>[11, 114, 134]</sup>. Ceci s'explique par leur très large utilisation, en dehors des produits antisolaires, dans la fabrication des cosmétiques, des matières plastiques, des textiles, des caoutchoucs, des encres, des teintures, mais aussi leur utilisation comme stabilisants dans la fabrication des gels transparents, des crèmes, des lotions chlorées, comme antioxydants dans la fabrication des parfums, des vernis, des peintures.

L'oxybenzone a été le plus grand pourvoyeur de telles réactions. Elle est actuellement retirée des produits solaires proprement dits mais, en revanche, persiste dans les crèmes de jour et continue par ce biais à induire des réactions de photosensibilisation <sup>[134]</sup>.

Les autres benzophénones telle la *mexénone* et la *sulisobenzone* peuvent être également responsables de photoallergie de contact surtout, semble-t-il, chez les patients atteints de photosensibilisation rémanente <sup>[13]</sup>.

Les *cinnamates* ont été également rapportés comme pouvant induire des photoallergies, et Bisland et Ferguson <sup>[13]</sup> ont mis en évidence des réactions croisées entre les cinnamates et les parfums, le baume du Pérou.

L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses dérivés sont réputés dans la littérature américaine comme très photosensibilisants, les études françaises ne retrouvent pas ce taux élevé mais ceci est probablement expliqué par la quasi-absence d'incorporation de ces produits dans la fabrication des filtres solaires français.

Les dérivés du camphre (méthyl-benzylidène-camphre et Eusolex 232<sup>TM</sup>) et le dibenzoylméthane, très photo-instable, ont été rapportés comme pouvant induire des réactions de photoallergie <sup>[24]</sup>. Ce dernier occupe la deuxième place en fréquence d'accident après les benzophénones.

Il faut cependant insister sur le fait que vu la très large utilisation des filtres solaires soit comme véritable produit antisolaire soit comme additifs de produits de cosmétiques variés, la fréquence des accidents reste rare.

#### • Goudrons

La phototoxicité aux goudrons est un problème particulier pour les ouvriers travaillant à la confection des revêtements de routes.

#### • Métaux

Les photosensibilisations aux métaux sont reconnues pour le chrome, le cobalt et même le nickel, elles restent exceptionnelles et entrent plutôt dans le cadre de réactions professionnelles.

### Photosensibilisations médicamenteuses systémiques

Les médicaments représentent les seuls agents inducteurs de photosensibilisation par prise d'un agent potentiellement photosensibilisant par voie systémique. Les observations de phototoxicité après prise de céleri sont douteuses et une étude <sup>[41]</sup> a clairement montré que la prise de grandes quantités de céleri n'induisait pas la présence sanguine de psoralène, alors même que celle-ci est un bon reflet de la concentration intracutanée après prise orale de psoralènes médicamenteux.

#### • Dérivés porphyriniques

F Meyer en s'injectant en 1913 un dérivé d'hématoporphyrine a décrit le premier cas de photosensibilisation médicamenteuse exogène. Les accidents avec l'hématoporphyrine et ses dérivés utilisés comme antiasthéniques sont classiques. Rappelons l'usage thérapeutique, dans le cadre de la photothérapie dynamique, dont le principe est basé sur une phototoxicité oxygénéodépendante.

#### • Antibiotiques

Deux classes sont essentiellement en cause : les cyclines et les quinolones.

##### – Cyclines.

Leur pouvoir photosensibilisant est connu depuis fort longtemps et relève essentiellement d'un mécanisme phototoxique, le spectre d'action semble se situer dans l'UVB. Les manifestations cliniques sont extrêmement variées, *rash* maculeux, éruption *lupus-like*, porphyrie-*like* ou lichénoïde, ainsi qu'une photo-onycholyse distale. Le potentiel photosensibilisant des différentes cyclines varie avec la structure de la molécule. La déméclocycline (plus commercialisée en France) et la doxycycline sont les photosensibilisants les plus puissants, tandis que la minocycline et la métacycline montrent un potentiel inférieur <sup>[40]</sup>. Une étude récente <sup>[127]</sup>, in vitro, a montré que l'activité phototoxique de la doxycycline était liée à l'un de ses photoproduits la lumidoxycycline.

##### – Quinolones.

Elles sont clairement connues comme pouvant induire des accidents de photosensibilisation extrêmement brutaux et particuliers par leur évolution clinique. Le spectre d'action se situe dans l'UVA.

Le mécanisme de photosensibilisation paraît être phototoxique, comme le montre la négativité habituelle des *photopatchtests*, mais une étude animale a montré que la loméfloxacin pouvait aussi causer des réactions photoallergiques <sup>[53]</sup>. Tokura et al ont montré aussi la possibilité, pour différentes fluoroquinolones (loméfloxacin, ciprofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine, fléroxacin, lenoxacin et sparfloxacine), de se comporter comme des photohaptènes attestant de leur photoallergénicité <sup>[142]</sup>.

Le risque est cependant différent selon les molécules considérées, une gradation du risque a pu être fournie : fluoroquinolone > loméfloxacin, péfloxacin > ciprofloxacine > énoxacin, norfloxacine, ofloxacine <sup>[124]</sup>.

Les produits en cours de commercialisation prennent parfaitement en compte ce risque-là et les modifications moléculaires semblent avoir entraîné, chez certaines d'entre elles, une stabilité photochimique réduisant voire annihilant le risque. La grépafloracin apparaît moins phototoxique que la ciprofloxacine <sup>[33]</sup> et la moxifloxacine (non encore considérée en France), photostable grâce à un groupe méthoxy en position 8 a montré une absence de pouvoir phototoxique contrairement à la loméfloxacin <sup>[88]</sup>, par la même méthode d'exploration photobiologique sur volontaires.

##### – Sulfamides.

Leur pouvoir photosensibilisant est classique depuis de très nombreuses années, avec un mécanisme essentiellement photoallergique et un spectre se situant dans l'UVB. Ce pouvoir photosensibilisant concerne tous les types de sulfamides, antibiotiques, diurétiques, ou antidiabétiques oraux.

##### – Autres antibiotiques.

Des réactions phototoxiques ont été décrites avec la ceftazidime, la griséofulvine (qui peut induire des poussées chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive), le kétoconazole.

##### – Isoniazide.

Des réactions photoallergiques de type lichénoïde ont été récemment décrites <sup>[74]</sup>.

#### • Psychotropes

Les *phénothiazines* arrivent bien sûr en tête des agents pouvant induire un tel risque. La chlorpromazine a été très fréquemment incriminée de même que la prométhazine, contenues dans de nombreux produits antitussifs, sédatifs ou même antihistaminiques.

Les *benzodiazépines* : la chlórdiazépine est connue pour induire une photosensibilisation. L'alprazolam (Xanax<sup>®</sup>) l'est plus rarement avec un mécanisme photoallergique dû aux UVA ; une longue durée de prise semble nécessaire au déclenchement de la photosensibilisation <sup>[147]</sup>.

La *carbamazépine* paraît pouvoir donner soit de vraies photoallergies, soit des allergies avec phénomène de photoaggravation <sup>[135]</sup>.

Les *antidépresseurs tricycliques* sont rapportés comme photosensibilisants dans la littérature psychiatrique, en particulier la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>) <sup>[85]</sup>.

Des pigmentations bleu-gris, photodistribuées, ont été récemment décrites avec des dérivés imipraminiques : désipramine (Pertofran<sup>®</sup>) et imipramine (Tofranil<sup>®</sup>) de mécanisme inconnu <sup>[106]</sup>.

#### • Normolipémiants

Les dérivés de l'acide fibrique sont bien reconnus comme inducteurs des photosensibilisations dont certaines sont de type photoallergique <sup>[80]</sup>.

#### • Anti-inflammatoires

Le *piroxicam* (Feldène<sup>®</sup>) est certainement celui qui a fait l'objet de plus de publications. Il est responsable également de réactions photoallergiques <sup>[126]</sup>. De nombreux auteurs ont pu récemment rapporter des réactions croisées entre photoallergie au piroxicam et allergie au thiomersal qui sensibilise le patient par voie locale. Du

fait de la parenté de structure moléculaire entre l'acide thiosalicylique (un des deux constituants, avec le composé organique mercuriel, du thiomersal) et le piroxicam, le patient va pouvoir développer d'emblée une réaction de photoallergie au piroxicam dès la première prise médicamenteuse. *Il est donc particulièrement important de contre-indiquer la prise de piroxicam à toute personne présentant une allergie de contact au thiomersal* [121]. À l'inverse, l'usage du ténoxycam (Tilcotil®), qui n'est pas photosensibilisant et dont la molécule chimique est différente, est possible sans risque chez un patient photosensibilisé au piroxicam [37].

Le kétoprofène induit aussi une photosensibilisation de type photoallergique avec des réactions croisées avec le fénofibrate et certaines benzophénones du fait d'une parenté moléculaire [81]. À noter qu'il n'y a pas de réactions croisées avec les dérivés arylpropioniques sans fonction benzophénone comme l'ibuprofène, le naproxène, le fénoprophène qui peuvent donc être utilisés chez les patients photosensibilisés à l'acide tiaprofénique [73].

À signaler enfin une observation de photosensibilisation au diclofénac (Voltarène®) à type de granulome annulaire qui pourrait correspondre à une réaction de photoallergie telle que le démontre l'examen histologique [72].

#### • Dérivés quinidiniques

Ils ont été reconnus comme responsables de photoallergie mais, cependant, le risque paraît relativement faible compte tenu de leur présence dans de nombreuses préparations antipyrétiques et de leur utilisation contre les crampes musculaires. Ils ont la particularité de donner des réactions lichénoides photodistribuées, et même des photosensibilisations rémanentes [43] ont été rapportées.

Les cas de photosensibilisation avec les dérivés quinidiniques utilisés contre les troubles du rythme cardiaque sont également rares.

#### • Amiodarone

Elle peut induire une phototoxicité chez plus d'un patient sur deux. Celle-ci se manifeste comme une réaction phototoxique qui, habituellement, s'améliore avec la réduction de la posologie et ne nécessite habituellement pas l'arrêt du traitement. Occasionnellement, cependant, chez des patients recevant pendant longtemps de hautes doses d'amiodarone, une pigmentation grisâtre sur les parties exposées à la lumière se développe. Celle-ci s'améliore à l'arrêt du traitement.

#### • Psoralènes

Le risque phototoxique est évidemment un aléa thérapeutique bien connu au cours de la PUVAthérapie. En revanche, les cas de photoallergie aux psoralènes sont très rares [57].

#### • Traitement anticancéreux

Différents antimétabolites peuvent être responsables de réactions phototoxiques dans les heures qui suivent l'administration du produit. Tel est le cas de l'actinomycine D, la bléomycine, la dacarbazine, le 5-fluorouracile, la vinblastine, le méthotrexate.

Le flutamide (Eulexine®), antiandrogène utilisé dans les néoplasies prostatiques est de plus en plus souvent rapporté comme pouvant induire une phototoxicité à type de pseudoporphyrie et des photoallergies [101].

#### • Antihypertenseurs

Outre les diurétiques sulfamidés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent induire une photosensibilisation, ainsi l'énalapril (Rénitec®) a été rendu responsable d'une éruption lichénoides [65] ; de même, la rilmenidine (Hyperium®) a été imputée dans une phototoxicité [102].

#### • Nifédipine (Adalate®)

Elle a été mise en cause dans plusieurs accidents de photosensibilisation [139].



**1** Phototoxicité aiguë après prise d'un quinolone.

#### • Antiviraux

Un cas de photoallergie à la ribavirine avec spectre d'action dans l'UVB a été rapporté chez un patient traité pour hépatite C [133].

#### • Vitamine B<sub>6</sub>

Deux cas récents avec exploration photobiologique confirmative de photoallergie lors d'une vitaminothérapie ont été rapportés à l'hydrochlorate de pyridoxine [103].

#### • Mélatonine [66]

Une étude basée sur des tests in vitro et sur le cobaye montre que la mélatonine paraît avoir un pouvoir phototoxique non négligeable. À notre connaissance aucun cas n'a été à ce jour rapporté en clinique humaine.

### ■ Aspects anatomocliniques

Seules les réactions aiguës apparaissant au cours de la photosensibilisation médicamenteuse sont aujourd'hui clairement décrites. Les réactions tardives qui pourraient naître des phénomènes mutagènes induits n'ont à ce jour fait l'objet que d'exceptionnelles études expérimentales mais d'aucune en clinique humaine.

#### Réaction phototoxique [29]

Elle survient chez tous les individus, sans prédisposition particulière, à condition que la substance photosensibilisante soit à concentration suffisante et que le rayonnement efficace soit à dose suffisante. Elle apparaît dès la première exposition, sans période réfractaire, et l'intensité de la réaction est toujours la même, à chaque reproduction des conditions de déclenchement. Elle est strictement localisée aux régions exposées et/ou aux régions où a été appliqué le photosensibilisant. Elle peut prendre des aspects cliniques variés.

#### • Érythème phototoxique (fig 1)

C'est l'aspect habituel. L'érythème est plus ou moins intense, simple ou oedémateux voire bulleux, strictement localisé sur les parties du tégument qui, tout à la fois, sont imprégnées du photosensibilisant et exposées à la lumière.

De fait, la photodermatose intéresse l'ensemble des parties découvertes si le photosensibilisant a été administré par voie systémique ou, inversement, n'est que strictement localisé aux parties exposées et/ou aux régions où a été appliqué le photosensibilisant de contact.

L'éruption ne déborde pas la zone photoexposée et elle apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition solaire.

Les symptômes fonctionnels consistent en douleurs, brûlures, cuisson mais pas de prurit. Parfois, l'inconfort déclenché par





2 Dermite « des prés ».



3 Réaction photoxique pigmentogène dite « dermite des parfums ».

l'exposition lumineuse est tel que l'érythème ne se développe pas ; en effet, la douleur et la brûlure commencent presque immédiatement et sont alors si intolérables que les sujets s'excluent de l'exposition avant qu'une dose lumineuse suffisante pour induire l'érythème n'ait été reçue. Cet aspect clinique particulier est noté dans les photosensibilisations induites par les hydrocarbures polycycliques contenus dans les goudrons et brais et est connu sous le nom de *tar smarts* ; il caractérise aussi la phototoxicité de la protoporphyririe érythropoïétique.

L'érythème ne dure que quelques jours et est suivi d'une desquamation puis souvent d'une hyperpigmentation qui persiste plusieurs mois après l'accident aigu.

Lorsque la réaction a été très intense et étendue, un certain degré de photosensibilité persiste, même en l'absence de tout nouveau contact avec un photosensibilisant, pendant plusieurs semaines.

Si la réaction phototoxique se répète, la peau devient lichénifiée avec alors un prurit quasi permanent.

#### • Formes particulières

##### – Dermite « des prés » (fig 2).

Prototype des photophytodermatoses, survenant classiquement chez des sujets, qui après un bain de rivière, sont assis ou allongés sur l'herbe, par temps ensoleillé. Après quelques heures, apparaît une éruption érythématovésiculeuse ou bulleuse, reproduisant le dessin d'une herbe ou d'une feuille. Un aspect voisin, mais localisé aux membres supérieurs se retrouve dans les photophytodermatoses professionnelles (maraîchers, jardiniers, ouvriers chargés du tri ou du conditionnement des céleris, figues, angéliques, carottes, etc).

– Dermite pigmentaire en « breloque » (fig 3) avec une pigmentation en « coulée » tenace alors que l'accident érythémateux aigu est modeste.



4 Photo-oncolyse chez une enfant traitée par cyclines.

Elle ne se rencontre pratiquement jamais avec les médicaments, sauf avec les dérivés des psoralènes utilisés sans précaution sous forme de solution (Méladinine®). La forme classique concerne la région rétroauriculaire et la face latérale du cou chez la femme après application de parfums contenant des psoralènes (d'où la qualification de dermite en « breloque »).

##### – Photo-onycholyse (fig 4).

Elle réalise un décollement plus ou moins complet du bord distal de l'ongle. Elle se rencontre essentiellement avec les tétracyclines, mais a également été décrite avec les AINS, les psoralènes au cours de la PUVA, les fluoroquinolones, la quinine. Plusieurs explications ont été proposées : focalisation de la lumière par un « effet-loupe » de l'ongle, faible contenu en mélanine du lit de l'ongle réduisant sa photoprotection naturelle, meilleure pénétration des UVA à travers l'ongle qu'à travers la peau.

##### – Aspect de pseudoporphyries.

Il s'agit d'une éruption bulleuse dont les expressions clinique et histologique miment étroitement l'aspect de la porphyrie cutanée tardive. Les patients développent ainsi des bulles et ont une fragilité cutanée accrue après exposition à de petites doses de lumière ; la photodermatose disparaît souvent très lentement après l'arrêt du médicament. Cet aspect se rencontre avec l'acide nalidixique, le furosémide, les tétracyclines, l'amiodarone, certains AINS, le flutamide, la dapsonne.

##### – Dyschromies.

– Chlorpromazine : chez les patients en prenant de manière chronique, l'exposition régulière à une source naturelle ou artificielle d'UVA produit une dyschromie gris bleuté liée.

– Amiodarone : elle provoque une coloration brune ou bleue sur les zones photoexposées, due à la formation, sous l'effet de la lumière, de composés amiodarone-lipoprotéines qui s'accumulent dans les lysosomes.

##### – Phototoxicité des nouvelles quinolones.

La réaction se caractérise par son intensité avec des réactions phlycténulaires et d'importants phénomènes douloureux cutanés, ainsi que par sa pérennité avec persistance de lésions et de douleurs cutanées plusieurs semaines après l'accident aigu ; lui succède une pigmentation persistante parfois associée à des lésions vitiligineuses.

##### – Photoréactivation.

Ce phénomène très particulier a été initialement décrit avec le méthotrexate. Il s'agit d'un érythème intense qui va survenir quelques heures après l'injection du produit, sans exposition solaire associée, sur des zones cutanées qui avaient été antérieurement exposées au soleil, avec ou sans coup de soleil. Récemment, un cas de ce phénomène mais à type d'érythème polymorphe a été décrit avec la Bufferine (antalgique non commercialisé en France) [75].

##### – Phototoxicité de l'Hémedonine®.

Ce dérivé de l'hématoporphyrine est utilisé en injection intramusculaire comme antidépresseur ou tonique général. Leroy [82] a montré des réactions de photosensibilisation très particulières au point d'injection, caractérisées à la phase aiguë par un érythème



5 Réaction photoallergique après prise d'un sulfamide diurétique.



6 Réaction photoallergique après prise de Lipantyl®.

phototoxique mais suivi d'une évolution scléreuse avec pigmentation de type morphée, à évolution très lente mais indéfinie.

#### Réaction photoallergique [25]

##### • Eczéma des parties découvertes (fig 5, 6)

La réaction photoallergique survient après un temps de latence plus ou moins long ; à l'inverse, le déclenchement est indépendant de la dose tant de produits pris ou appliqués que de rayonnement lumineux reçu.

L'éruption est le plus souvent retardée de plusieurs heures après l'exposition lumineuse.

L'aspect le plus typique est celui d'un eczéma aigu reproduisant les caractères cliniques et évolutifs habituels à ceux de tous les eczémas. Il est à noter que, contrairement à la phototoxicité, les lésions peuvent déborder parfois largement les zones exposées.

Au plan histologique, le fait histologique marquant est la présence d'un infiltrat lymphocytaire dermique à prédominance périvasculaire, d'autant plus dense que l'évolution est prolongée.

L'évolution habituelle d'une réaction photoallergique est prolongée avec persistance de lésions longtemps après l'accident aigu malgré la suppression des expositions et de la prise médicamenteuse. Lorsqu'elle dépasse 2 mois sans atteindre 1 an après l'arrêt du traitement, on parle de photosensibilisation persistante dont l'évolution est finalement favorable. Au-delà de 1 an, une évolution vers le tableau de dermatite actinique chronique (cf infra) doit être redoutée.

##### • Autres aspects

*Éruptions lichénoïdes* [65, 148] : elles se présentent sous forme de papules violines, strictement localisées sur les parties découvertes avec une image histologique de lichen plan. Cet aspect a été décrit avec la déméthylchlorotétracycline, l'hydrochlorothiazide, la quinine, la quinidine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, l'isoniazide, l'énalapril.

Des lésions urticariennes ou à type d'érythème polymorphe ont également été rapportées tant après une prise systémique que par photoallergie de contact [149].

Récemment, Bouyssou-Gauthier et al [16] ont rapporté un cas de syndrome d'hypersensibilité liée à la sulfasalazopyridine, se manifestant au plan cutané par une éruption photodistribuée permettant de penser qu'une éruption photodistribuée peut être observée dans les syndromes d'hypersensibilité induite par des médicaments photosensibilisants.

##### • Eczémas photoaggravés

L'eczéma de contact photoaggravé mérite d'être authentifié. Il s'agit de patients atteints d'une sensibilisation de contact connue qui, secondairement, se complique d'accidents de nature photoallergique, marqués par une exacerbation ou une persistance des lésions sur les parties photoexposées, alors même que les lésions initiales liées au contact sensibilisant ont disparu. Ce type d'accidents a été rapporté avec les phénothiazines, les antiseptiques dérivés des salicylanilides halogénés, les métaux en particulier le cobalt chez les éleveurs de porcs, les maçons ou les cimentiers.

La *dermatite atopique avec photosensibilité* : certains atopiques sont photosensibles avec une intolérance solaire marquée par une prédominance de lésions sur les parties découvertes, surtout le visage, une aggravation par la photothérapie, bien évidemment la prédominance des lésions au visage ne trouve pas là sa seule explication.

La plupart de ces atopiques ne sont pas assez photosensibles pour que les explorations photobiologiques soient anormales. Cependant, dès 1982, Amblard et Beani [1] avaient attiré l'attention sur des observations de dermatite atopique évoluant secondairement comme des dermatites actiniques chroniques ; ces auteurs avaient mis en évidence une potentialité des antihistaminiques dérivés des phénothiazines comme inducteur initial de la photoallergie ; cette éventualité de photosensibilité grave dans l'atopie vient d'être confirmée dans la littérature récente en particulier chez des sujets jeunes [22, 121].

#### ■ Diagnostic de photosensibilisation exogène

La photosensibilisation exogène est toujours la première hypothèse à évoquer devant une éruption photo-induite. Elle le sera d'autant plus que la dermatose a été d'installation brutale alors même que la tolérance solaire avait été jusque-là sans problème.

La découverte de l'usage d'un photosensibilisant est l'argument décisif ; sa recherche doit, de fait, être véritablement policière.

L'exploration photobiologique confirme définitivement le diagnostic. Elle doit toujours être réalisée de manière complète et standardisée, quel que soit le niveau de suspicion étiologique acquis par la clinique, devant une éruption évocatrice de photodermatose.



– Dans les *réactions phototoxiques*, elle permet essentiellement d'éliminer une lucite idiopathique. En effet, seul est parfois retrouvé un abaissement de la DEM UVB au décours de l'éruption phototoxique, si la prise médicamenteuse se poursuit, et éventuellement le phototest en UVA peut reproduire une réaction phototoxique, si la prise médicamenteuse est poursuivie à dose suffisante. Le photoépidermotest reproduit une réaction phototoxique sans valeur diagnostique.

– Dans la *photoallergie*, elle devrait permettre tout à la fois de confirmer définitivement l'hypothèse de la photoallergie et d'imputer formellement le photosensibilisant par la positivité du photoépidermotest, et/ou du phototest systémique, et d'éliminer une autre photodermatose essentiellement les lucites idiopathiques, pour lesquelles les résultats d'exploration sont assez spécifiques.

– Dans l'*eczéma photoaggravé*, le diagnostic repose sur la positivité simultanée des épidermotests et des photoépidermotests ; l'interprétation est délicate et parfois sujette à caution, car la positivité du photoépidermotest relève d'une majoration de la positivité déjà présente pour l'épidermotest.

### PHOTOSENSIBILISATIONS ENDOGÈNES

Elles concernent deux troubles métaboliques principaux caractérisés par l'accumulation dans la peau de produits photoactifs à l'origine de réactions phototoxiques souvent révélatrices de l'affection.

#### ■ **Porphyries**

Elles font d'objet d'un autre chapitre de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

#### ■ **Troubles du métabolisme du tryptophane (érythème pellagroïde)**

Ils aboutissent à une carence en acide nicotinique (vitamine PP) ; le mécanisme de la photosensibilité n'est pas connu. Ils se rencontrent chez les dénutris, les éthyliques, au cours de syndromes de malabsorption intestinale, après prise de médicaments (l'isoniazide, la 6-mercaptopurine, le 5-fluorouracile) ou, enfin, au cours des troubles congénitaux du métabolisme du tryptophane comme dans la maladie de Hartnup.

Le tableau est habituellement celui de l'érythème pellagroïde, se traduisant par des poussées de photosensibilité, aboutissant à un érythème sombre avec atrophie de la peau qui devient hyperpigmentée et couverte de squames grises. L'association à ces signes cutanés de troubles neurologiques et digestifs constitue la pellagre, exceptionnelle dans les pays développés et liée à une carence polyvitaminique.

### LUCITES IDIOPATHIQUES

#### ■ **Lucite polymorphe. Lucite estivale et hivernale bénigne**

Ces deux entités, séparées dans la littérature française, sont regroupées dans la littérature anglo-saxonne sur le terme d'« éruption polymorphe à la lumière » (traduction littérale de *polymorphous light eruption* ou PLE).

La définition de la PLE reste aujourd'hui encore par-dessus tout basée sur des faits cliniques : réactions cutanées anormales acquises et récurrentes à la lumière de survenue retardée, caractérisées par des lésions prurigineuses à type d'érythème, de papules, de vésicules ou de plaques sur la peau photoexposée, disparaissant spontanément sans laisser de cicatrices [7, 51, 110].

#### Épidémiologie

La PLE est très commune dans la population blanche à phototype clair.

Dans toutes les études il apparaît que la PLE affecte plus communément les femmes.



7 Lucite estivale bénigne à forme micropapuleuse (collection Pr Thomas, Lille).



8 Lucite estivale bénigne à forme macropapuleuse (collection Pr Thomas, Lille).

L'âge de survenue s'étend depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte ; cependant, la majorité des patients décrivent leur première attaque avant l'âge de 30 ans.

Une histoire familiale est rapportée occasionnellement dans quelques séries et c'est plutôt un marqueur pour différencier la PLE du prurigo actinique.

#### Aspects cliniques (fig 7, 8) [7, 51, 110]

La PLE apparaît de manière caractéristique au printemps ou au début de l'été, à la suite des premières expositions au soleil après l'hiver. Cependant, les activités extérieures en hiver par exemple après expositions de lumière solaire réfléchies par la neige peuvent aussi induire une poussée.

Les lésions se développent dans les heures ou les jours qui suivent l'exposition solaire.

Une séquence caractéristique dans le déroulement des événements est rapportée par la plupart des patients : apparition en premier du prurit, suivie par un érythème diffus et finalement émergence des lésions distinctes ; ces lésions sont présentes pendant quelques heures ou plusieurs jours et régressent spontanément sans laisser la moindre cicatrice.

En l'absence de nouvelles irradiations, le *rash* dure 1 à 10 jours, en général 2 à 3 jours. Au fur et à mesure des expositions solaires dans l'été, les éruptions tendent typiquement à devenir moins sévères (*decrecendo*) jusqu'à ce qu'une tolérance solaire soit acquise. Ce phénomène est connu sous le mot *hardening* dans la littérature anglo-saxonne.

Après plusieurs années de persistance de la survenue annuelle de la maladie durant lesquelles la maladie peut devenir plus sévère avec le temps (*crescendo*), celle-ci finit toujours par se résoudre spontanément.

Les lésions se développent uniquement sur les zones exposées à la lumière avec certains sites de prédilection : le « V » du décolleté, la partie dorsale des mains, la face d'extension des avant-bras, le nez, le menton, les joues, les côtés et la face postérieure du cou, les épaules, puis les membres inférieurs et le sommet des pieds.



Les lésions sont, et cela justifie le terme de PLE, polymorphes d'un patient à l'autre mais elles gardent le plus souvent la même morphologie chez le même patient au fil des années.

Différentes variantes morphologiques ont ainsi été décrites :

- le *type papuleux* est le plus fréquent ; il se présente sous forme de petites papules ou de papulovésicules sur une base érythémateuse ; plus rarement les papules sont de grande taille ;
- la *forme en « plaques »* est le deuxième aspect le plus commun et consiste en des plaques souvent pseudo-urticariennes érythémateuses et surélevées ; ce type apparaît fréquemment sur la face et ressemble au lupus érythémateux subaigu ;
- la *forme à type d'érythème polymorphe* est moins fréquente et reproduit des aspects typiques en « cocarde » ;
- le *type hémorragique* est relativement rare, les papules induites par l'exposition solaire devenant hémorragiques ;
- la *forme à type de piqûres d'insectes* est aussi une variété rare ; les lésions sont éparpillées sur le tégument et consistent en de petites papules urticariennes surmontées d'une vésicule ténue.

Les squames, l'hyperkératose, la lichénification ou des cicatrices ne sont pas des lésions primaires mais peuvent apparaître secondairement liées au grattage.

#### Aspect histologique [7, 51, 110]

Les faits principaux caractérisant la PLE sont observés dans la forme commune papuleuse. Dans les autres variantes, cet aspect basique est aussi prédominant mais certains autres faits peuvent être plus prononcés ou surajoutés.

L'épiderme montre un œdème, une spongiose focale, et occasionnellement des petites vésicules, une acanthose, des foyers de parakératose et une vacuolisation de la basale ; les cellules photodyskératosiques (*sunburn cells*) sont notablement absentes. Les modifications dermiques sont plus caractéristiques et montrent un infiltrat lymphocytaire superficiel et profond périvasculaire.

Dans la forme en « plaques », l'infiltrat tend à devenir lichénoïde, l'œdème sous-épidermique est prononcé et la spongiose étendue.

Dans la forme à type d'érythème polymorphe, l'œdème sous-épidermique est important, formant parfois des bulles avec ou sans nécrose épidermique.

La forme à type de piqûres d'insectes montre une nécrose focale dans les couches supérieures du corps muqueux de Malpighi.

En immunofluorescence directe, la bande lupique est négative et c'est un point essentiel pour le diagnostic différentiel avec lupus érythémateux, en particulier dans la forme en « plaques ».

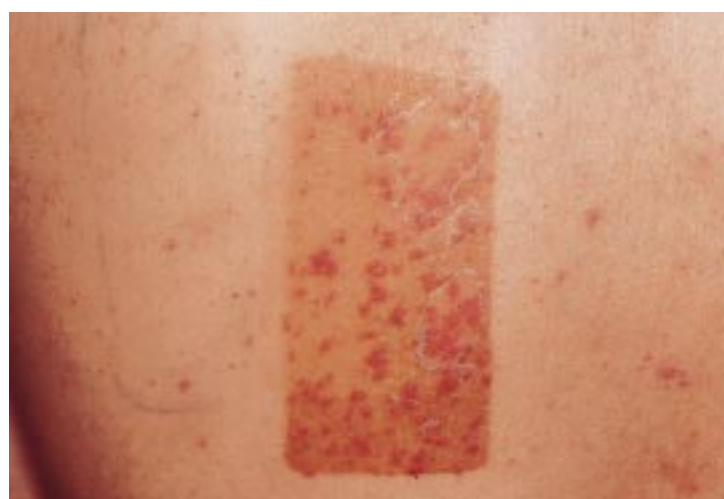
#### Pathogénie

Les mécanismes pathogéniques de la PLE ne sont pas entièrement élucidés. Une réaction d'hypersensibilité retardée est l'hypothèse la plus probable.

L'immunophénotype lymphocytaire [109] et l'expression des molécules d'adhésion au cours du déroulement chronologique de l'éruption sont ceux rencontrés dans la dermatite allergique de contact et la réaction tuberculinique [108, 132].

L'antigène à l'origine de cette réaction d'hypersensibilité n'a pas pu être isolé. Fadden et al [93] ont démontré une augmentation de l'HSP65 dans les lésions induites expérimentalement de PLE. Bien que cette présence puisse être un phénomène secondaire, les auteurs émettent l'hypothèse que l'HSP65 pourrait être l'antigène de la PLE. Récemment, Norris [109] a montré que l'IL6, l'IL8 et probablement l'IL1 sont fortement impliquées dans la constitution de l'infiltrat lymphocytaire par l'induction très forte d'une chimioattraction des lymphocytes de sang périphérique.

Ainsi, le mécanisme pourrait être schématiquement le suivant : reconnaissance immunologique de l'antigène induit par les UV, relargage de cytokines à partir de cellules activées immunologiquement, activation de molécules d'adhésion avec accumulation de lymphocytes pour neutraliser l'antigène.



9 Phototest positif au cours d'une lucite polymorphe.

#### Diagnostic de la PLE (fig 9)

Il repose sur l'analyse séméiologique et est complété par les données de l'exploration photobiologique.

Exploration photobiologique dans la PLE : la DEM est normale, les *photopatchtests* sont négatifs. À l'inverse, le phototest est positif s'il est réalisé avec un protocole correct et confirme le diagnostic.

Le choix du site de testage est important [50] ; la zone de test doit être non bronzée, indemne de lésions et doit représenter un site d'apparition habituelle de la PLE chez le patient donné.

L'exploration permet aussi de définir le spectre d'action, ainsi Hölzle [50] a trouvé qu'environ 70 % des patients atteints de PLE réagissent aux UVA, 10 % aux UVB et 15 % à la fois aux UVA et aux UVB.

Si les lésions ne peuvent être provoquées par des irradiations localisées, des expositions corps entier peuvent être réalisées en utilisant une cabine de photothérapie. Ainsi, Hölzle [50] a pu reproduire des lésions spécifiques de PLE chez plus de 95 % de ses patients, en incluant cette irradiation corporelle totale.

#### Diagnostic différentiel

Parmi les photodermatoses idiopathiques aiguës, il y a aujourd'hui un consensus pour définir comme des entités distinctes de la PLE, la dermatite actinique chronique, l'hydroa vacciniforme et l'urticaire solaire.

Le rattachement du *prurigo actinique* à la PLE a été sujet à controverse ; aujourd'hui, il paraît y avoir suffisamment d'arguments pour différencier les deux entités.

En fait, le principal diagnostic différentiel de la PLE est le *lupus érythémateux*.

Le lupus érythémateux cutané subaigu et le lupus érythémateux discoïde peuvent présenter des lésions très similaires à la PLE dans sa forme en « plaques ». Dans le lupus érythémateux, cependant, l'apparition et la résolution des lésions ne sont pas aussi étroitement corrélées à l'exposition solaire que dans la PLE ; les lésions persistent usuellement pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, même sans exposition solaire nouvelle.

Les différences histologiques sont évidentes dans les lésions bien constituées, mais dans les stades initiaux de la PLE ou du lupus érythémateux, il est extrêmement difficile de distinguer entre les deux maladies sur les arguments histopathologiques. L'immunofluorescence directe permet de confirmer le lupus érythémateux mais elle peut être négative dans ces stades précoces ; elle peut être aussi retrouvée positive chez quelques patients atteints de PLE.

Le dosage des anticorps antinucléaires anti-SSA, anti-SSB est également de première importance pour exclure le lupus érythémateux chez un patient photosensible.

Le phototest donne enfin des arguments différentiels entre les deux affections : chez les patients, avec un lupus érythémateux, une exposition à 2 DEM induit un érythème de persistance anormalement prolongée, le développement de la réaction positive du phototest est extrêmement lent, nécessitant 1 à 2 semaines ou plus ; les lésions ainsi induites persistent beaucoup plus longtemps que lors d'un phototest positif de PLE [67].

Il n'empêche qu'aujourd'hui encore il demeure difficile de trancher chez certains patients entre une PLE et un lupus érythémateux discoïde ou subaigu. Ainsi, dans une population de patients, avec une PLE typique, un sous-groupe de patients était caractérisé par une combinaison d'une sensibilité solaire sévère et des hauts titres d'anticorps antinucléaires [111] et, dans le même ordre, Murphy [104] chez des patients présentant des *rashs* photosensibles transitoires, des anomalies suggérant le diagnostic de lupus érythémateux ont été trouvées ; enfin, sur une série de 33 patients atteints de PLE, Mastalier [91] retrouve des anticorps antinucléaires positifs chez six, cependant aucun patient n'a développé, au cours du suivi, de lupus.

Il semble d'ailleurs que l'évolution d'une PLE en LE n'a jamais été rapportée ; ainsi une étude récente de suivi prolongé [45] montre qu'une certaine tendance aux maladies auto-immunes ou aux troubles thyroïdiens peut être notée chez les femmes atteintes de PLE mais que le risque de lupus érythémateux n'est pas augmenté. Cependant, les mêmes auteurs ont montré une haute fréquence de coexistence d'une PLE chez les patients atteints de lupus érythémateux, les premières apparitions de PLE précédant de plusieurs années la survenue du lupus ; cette coexistence était, outre la clinique, admise sur le phototest dont les résultats sont ceux d'une PLE et non ceux décrits dans le lupus érythémateux [44].

### Limites du concept de PLE

Bien que le terme d'éruption polymorphe à la lumière soit actuellement mieux délimité au sein des *rashs* cutanés induits par les UV, il reste toujours discuté de savoir si ce terme englobe encore des conditions de photosensibilités différentes.

Ainsi, par une analyse informatique des résultats à partir d'une étude multicentrique, il est apparu aux auteurs français que parmi les différentes formes de la *polymorphous light eruption* définie par les auteurs anglo-saxons, deux conditions distinctes pouvaient être isolées [7, 137, 138].

**Ils ont appelé lucite estivale bénigne, une photodermatose avec les critères suivants :**

- **apparition avec un très large sex-ratio chez la jeune femme d'âge compris entre 20 et 30 ans au début de l'été, 2 ou 3 jours après une exposition solaire intense typiquement celle d'un bain de soleil au bord de la mer ;**
- **absence d'atteinte du visage, considérée comme le symptôme le plus caractéristique ;**
- **éruption se présentant communément comme un rash papulovésiculeux ou papuloérythémateux extrêmement prurigineux, et les autres variantes cliniques pouvant cependant être rencontrées plus exceptionnellement ;**
- **diminution de l'intensité de l'éruption lors de la répétition des expositions ;**
- **reproduction des lésions uniquement par un phototest avec irradiation corporelle totale avec spectre couplant UVA et UVB de manière à simuler une exposition naturelle de type « bain de soleil ».**

L'éruption à la lumière papulovésiculeuse décrite par Elpern [30] auparavant comme un sous-groupe de PLE et l'éruption micropapuleuse à la lumière décrite au Japon [52, 100] semblent représenter la même entité que la LEB.

À l'inverse, les auteurs français proposent de réserver le terme de lucite polymorphe aux autres variétés de la PLE.

Ils réservent ainsi ce terme à une photodermatose qui affecte aussi bien l'homme que la femme, sans sex-ratio, commençant à n'importe quel âge y compris pendant l'enfance. L'éruption démarre au printemps, augmente pendant l'été et ne s'améliore que seulement durant les mois d'automne ; elle affecte toutes les zones exposées, principalement le nez, les joues, le menton ; la maladie est chronique récidivant chaque année pendant une dizaine d'années avec une tendance à l'aggravation, mais elle finit par disparaître ; le phototest localisé polychromatique itératif reproduit habituellement l'éruption alors que le phototest itératif simplement en UVA ne reproduit que plus rarement les lésions.

En fait, la plupart des patients ayant été décrits comme affectés d'éruption polymorphe à la lumière par les auteurs anglo-saxons semblent répondre plutôt au critère de la LEB de la conception française.

L'aspect hétérogène du groupe de la PLE est également soutenu par d'autres études.

Ainsi, dans une étude sur les effets de l'indométacine sur l'érythème UV, Farr et Diffey [31] montrent que le terme de PLE embrasse au moins deux états pathologiques : certains patients ont une inhibition normale de l'érythème UV par l'indométacine, tandis que d'autres montrent une augmentation surprenante du même érythème.

Guarrera [42] montre que le temps de latence entre l'exposition solaire et l'éruption cutanée lors de la provocation par phototest se distribue selon deux pics principaux et que le groupe qui a une latence courte a les critères retenus par les auteurs français comme ceux de la LEB. Mastalier [91], enfin, dans une série de 133 patients porteurs de PLE retrouve deux pics dans la courbe de distribution de la population, pour le temps de latence entre exposition et apparition des lésions : un pic entre 1 et 5 heures et un second pic à 24 heures.

Ceci étant, il faut cependant reconnaître que des variantes cliniques multiformes peuvent être rencontrées, tant dans la LEB que dans la lucite polymorphe au sens strict des auteurs français ; les faits histologiques sont les mêmes ; le spectre d'action est variable aussi bien dans l'une que l'autre affection, et Verheyen [145] a montré que la division en LEB et lucite polymorphe ne peut être soutenue sur la base de faits immunohistochimiques.

Ainsi, en l'absence d'un mécanisme pathogénique clairement différent permettant de séparer les deux entités, il apparaît plus pertinent aujourd'hui de considérer que la LEB est la forme bénigne et certainement la plus fréquente de la PLE. Elle pourrait requérir des doses plus élevées d'UV et, de ce fait, pourrait ainsi expliquer le respect de la face (zone habituellement soumise à l'exposition lumineuse et ayant de ce fait une photoprotection naturelle beaucoup plus grande que les zones habituellement couvertes et qui sont brutalement dévoilées au cours d'un bain de soleil), le phénomène de *hardening* (l'exposition régulière pendant l'été des zones normalement couvertes permettrait de leur faire acquérir un certain degré de photoprotection) et la bonne évolution à long terme.

La lucite polymorphe correspondrait alors aux formes sévères de la PLE et les patients les plus photosensibles pourraient prendre place, dans ce spectre des PLE, à une extrémité, opposée à celle de la LEB, proche de la dematite actinique chronique voire du lupus érythémateux.

### ■ **Lucite hivernale bénigne** [59]

Jeanmougin a voulu isoler une entité se présentant sous forme d'une éruption du visage faite de placards érythémato-cédémateux pseudo-urticariens avec œdème palpébral important apparaissant chez des enfants ou adolescents soumis à une exposition lumineuse importante et brutale par un soleil réfléchi sur la neige. Cette manifestation survient essentiellement chez des sujets par ailleurs atteints de LEB. De fait, elle ne paraît être que l'expression de la LEB dans des conditions climatologiques un peu particulières.

### ■ **Urticaire solaire**

Une bibliographie exhaustive se trouve dans l'article de Roelandts et Ryckaert [120].

L'urticaire solaire est une variété d'urticaire physique déclenchée par la lumière. Il s'agit d'une affection rare (moins de 2 % des photodermatoses).

### Épidémiologie et étiologie

Dans la majorité des cas, l'urticaire solaire est idiopathique. Elle se manifeste à tout âge, mais est rare chez l'enfant, et dans les deux sexes mais avec prédominance féminine. Elle atteint ainsi avec prédilection la femme entre 20 et 40 ans. Aucun facteur génétique ne semble intervenir. Un facteur racial existe probablement puisque l'urticaire sensible aux rayonnements visibles n'est pratiquement rencontrée qu'au Japon. De très rares observations retrouvent un facteur médicamenteux initial.

### Aspect clinique

Le diagnostic d'urticaire solaire est habituellement facile dès l'interrogatoire : éruption quasi immédiate (moins de 15 minutes) après une exposition solaire sur les zones normalement couvertes, contrastant avec la tolérance relative des parties habituellement découvertes (visage, dos des mains).

L'éruption le plus souvent disparaît rapidement, c'est-à-dire en moins de 24 heures, et il est exceptionnel qu'elle dure plusieurs jours.

L'éruption est érythémato-papulo-urticarienne, associée à des sensations de brûlures et de paresthésies ou un prurit. Elle intéresse le plus souvent le « V » du décolleté, les avant-bras ; il est à noter que l'éruption a été décrite sur la langue et les lèvres chez un patient qui s'était endormi la bouche ouverte.

L'intensité de la réaction dépend largement de la durée et de l'intensité de l'exposition. Lorsque l'exposition est importante, les lésions sont profuses et parfois associées à des signes généraux (céphalées, vertiges, voire sensations de malaises).

Certains aspects cliniques peuvent être trompeurs :

- éruption des zones couvertes insuffisamment protégées par un vêtement, de même qu'avec une baie vitrée après usage de bancs solaires ;
- simple érythème prurigineux après exposition solaire ;
- érythème ne débutant que quelques minutes après la fin d'exposition, traduisant un spectre d'inhibition ou bien même, contrairement aux formes habituelles, possibilité d'une période de latence de plusieurs heures entre la fin d'exposition et l'apparition de l'urticaire ;
- éruption urticarienne se localisant strictement à des zones toujours identiques, avec respect des autres zones photoexposées ; on a proposé de les appeler « urticaire solaire fixée » ;
- importance des manifestations générales associées pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

### Diagnostic

Le diagnostic de l'urticaire solaire est habituellement facile sur la clinique.

L'exploration photobiologique permet de le confirmer en reproduisant au phototest les lésions et en déterminant la dose urticariante minimale (DUM).

Elle détermine aussi le spectre d'action à condition qu'elle soit réalisée avec un matériel approprié permettant de tester tant le rayonnement UV que le rayonnement visible.

Ryckaert et Roelandts<sup>[123]</sup> ont mis en garde contre une exploration trop succincte avec des irradiations en spectre trop restreint conduisant à exclure le diagnostic à tort.

La lecture doit être impérativement faite immédiatement et 6 heures après l'irradiation ; la réaction positive est la reproduction d'une réaction urticarienne.

Toutes les longueurs d'onde peuvent être responsables des UVC au visible.

L'exploration photobiologique a également permis de découvrir la notion de spectre d'inhibition : l'exposition au rayonnement monochromatique (visible à longueur d'onde courte) provoque une réaction urticarienne immédiate lors de l'exploration photobiologique alors que si cette irradiation est faite concomitamment avec une irradiation par un rayonnement de plus grande longueur d'onde, l'urticaire ne se déclenche plus, c'est le spectre d'inhibition. La réaction urticarienne peut aussi être inhibée par une exposition à une longueur d'onde plus grande immédiatement après, et quelquefois avant, l'exposition aux longueurs d'onde provoquant le gonflement œdémateux ; enfin, exceptionnellement, des longueurs d'onde plus courtes que celles déclenchantes peuvent aussi être inhibitrices. De telles formes ont été essentiellement décrites au Japon, toutes dans le rayonnement visible court, exceptionnellement dans le rayonnement UVA.

De la même manière, on a décrit un spectre de multiplication : la préirradiation par ce spectre augmente de façon très importante la réaction produite par le spectre d'action administré immédiatement après.

### Diagnostic différentiel

La PLE de même topographie est habituellement facilement éliminée par les critères cliniques et l'exploration photobiologique.

Les urticaires dues à la chaleur et aux IR sont éliminées par un bon interrogatoire et l'exploration photobiologique.

Certaines réactions de photosensibilisation s'expriment par des lésions urticariennes, tel a pu être le cas avec le benoxapofène, la chlorpromazine.

Le seul diagnostic différentiel est en fait la protoporphyririe érythropoïétique. C'est affection s'accompagne de sensibilité immédiate à la lumière à type de prurit et de cuisson associés à une éruption d'aspect variable. Le diagnostic repose sur les autres manifestations cliniques de la protoporphyririe érythropoïétique (lésions vésiculobulleuses lors des expositions prolongées accompagnées de fièvre, d'altération de l'état général, lésions chroniques persistantes avec cicatrices varioliformes sur les zones photoexposées), ainsi que sur le dosage des porphyrines érythrocytaires.

Il est cependant à noter que d'authentiques urticaires solaires peuvent s'accompagner d'anomalies du métabolisme des porphyrines sans autre manifestation clinique. *Il est de fait indispensable de doser les protoporphyrines érythropoïétiques, lors d'une urticaire solaire survenant chez un sujet jeune pour ne pas laisser passer ce diagnostic.*

### Mécanismes

Le mécanisme de l'urticaire solaire a fait l'objet de multiples études débouchant sur des hypothèses souvent non confirmées.

Le mécanisme actuellement admis est le suivant : un chromophore non identifié présent dans la peau, ou éventuellement dans le sérum, est transformé en photoallergène sous l'influence du spectre déclenchant (chaque spectre d'action correspondant probablement à un chromophore différent, de poids moléculaire différent). La présence de ce photoallergène déclenche le développement d'une hypersensibilité à IgE : sa liaison à des IgE spécifiques fixées sur les sites membranaires des mastocytes entraîne la dégranulation mastocytaire qui libère les médiateurs, dont l'histamine, responsables des effets cutanés.

Le spectre d'inhibition générerait l'inactivation du photoallergène, dans le cas où ce spectre est administré après le spectre déclenchant avec une stabilisation de la dégranulation des mastocytes<sup>[146]</sup> ; il bloquerait la liaison photoallergène IgE ou inactiverait un précurseur de photoallergène lorsqu'il est administré avant. Le spectre d'augmentation modifierait un précurseur du photoallergène qui, dès lors, absorberait plus facilement le spectre d'action pour former le photoallergène.

Leenutaphong<sup>[76]</sup> propose de distinguer deux types d'urticaire solaire selon la nature du chromophore : dans le type 1, le



chromophore est spécifique, présent uniquement chez les malades et donne un photoallergène spécifique après exposition solaire, son spectre d'action qui dépend de ce précurseur se situe dans le visible, c'est le cas des urticaires solaires vues au Japon ; dans le type 2, le précurseur est un constituant cutané normal présent chez tous les individus, après irradiation il donne un photoallergène qui ne réagira que chez les sujets porteurs d'une sensibilité immédiate vis-à-vis de celui-là, le spectre est alors variable.

### ■ **Dermatite actinique chronique** [84, 119]

#### Définition de l'entité

Il s'agit d'une entité définie sur des critères cliniques complétés par des critères histologiques et d'exploration photobiologique. On entend sous ce terme une photodermatose peu fréquente, atteignant le sujet d'âge moyen ou le sujet âgé, à prédominance masculine nette, se manifestant par un érythème persistant du visage avec une photosensibilité très nette, d'évolution chronique, avec des antécédents personnels, fréquents mais non constants, d'allergies et de photoallergies de contact.

Ainsi définie, cette entité rassemble plusieurs photodermatoses antérieurement décrites séparément :

- le syndrome de *persistent light reactivity* décrit par Wilkinson en 1962 comme un eczéma se développant sur toutes les zones cutanées exposées, après exclusion du photoallergène initialement inducteur de la photosensibilité et sans qu'il y ait de lien entre sites atteints et contact avec le photoallergène ;

- l'actinoréticulose, terme utilisé par Ive pour qualifier une photodermatose chronique affectant le sujet âgé et caractérisée par des plaques infiltrées et une image histologique de lymphome, avec une réponse anormale à des doses infra-DEM d'UVB, d'UVA ou de visible et des *photopatchtests* négatifs ;

- le *photosensitive eczema* décrit par Ramsay (1973) comme une dermite photosensible apparaissant chez des hommes au long passé d'eczéma de causes variées avec, aux phototests, une sensibilité très importante uniquement aux UVB. Ramsay en faisait une forme mineure d'actinoréticulose avec un spectre d'action différent.

La nécessité d'une unification de la terminologie s'est peu à peu imposée devant des formes de passages entre actinoréticulose et eczéma photosensible.

Frain-Bell, en 1974, propose de regrouper sous le terme de *photosensitivity dermatitis/actinic reticulosis (PD/AR syndrome)* l'eczéma photosensible, l'actinoréticulose et les états intermédiaires. Hawk et Magnus, en 1979, proposent le nouveau terme de dermatite actinique chronique (DAC) pour ce regroupement. Ce regroupement va finalement s'étendre à la *persistent light reactivity* (PLR) du fait de forme de passage évolutif entre PLR et DAC.

Ainsi, aujourd'hui, le terme de DAC regroupe l'ensemble des syndromes : *persistent light reactivity*, *photosensitive eczema*, *actinic reticuloid syndrom* et *photosensitivity dermatitis* de Frain-Bell.

#### Épidémiologie

L'affection est peu fréquente ; l'atteinte masculine est largement prédominante avec, dans toutes les séries, 10 à 20 % de femmes seulement, mais la prévalence féminine paraît augmenter.

Le début avant 50 ans est exceptionnel, avec un âge moyen de début situé à 65 ans. Cependant, récemment sept enfants atopiques présentant une dermatite sévère sur les parties photoexposées ont été explorés au plan photobiologique, et les critères de dermatite actinique chronique ont pu être retenus chez eux [121]. Creamer [22] présente quatre autres cas qui ont la particularité de concerner des femmes de moins de 50 ans. De même, des observations répondant aux critères de la DAC ont été décrits chez des sujets VIH positifs [99].

Toutes les races sont atteintes (Japon, Caraïbes, Asie), mais le plus fréquemment il s'agit de Caucasiens. La pigmentation n'offre pas une protection puisque 10 % de Noirs sont présents dans la série de Menagé et al [95].



**10** Dermatite actinique chronique au stade de pseudolymphome.

Les travailleurs extérieurs, surtout les jardiniers, sont les plus atteints.

#### Clinique (fig 10)

L'affection se présente au début comme un eczéma subaigu ou lichénifié sur les zones exposées à la lumière, à limite nette par rapport au vêtement, avec respect des paupières supérieures, des zones sous-mentales, des régions rétroauriculaires, du fond des rides.

Au fil des mois ou des années, la photosensibilité s'aggrave, l'eczéma déborde alors sur les zones couvertes, pouvant au maximum conduire à une érythrodermie. Le lien avec la lumière devient peu évident, avec persistance de lésions l'hiver bien que l'aggravation estivale soit toujours manifeste. Les lésions sont alors faites de placards infiltrés, avec de grosses papules conduisant à un faciès léonin et globalement l'aspect évoque fortement le lymphome cutané. Le prurit est véritablement féroce. Au cours de l'évolution, on note aussi des zones d'hyperpigmentation et d'hypopigmentation pseudovitiligneuses (certains ont évoqué une destruction phototoxique des mélanocytes), des lésions purpuriques, des dystrophies unguéales et une perte des sourcils et des cheveux ; autant d'éléments sémiologiques qui entretiennent la confusion avec un lymphome cutané.

En l'absence de traitement, l'évolution habituellement est celle d'une photosensibilité indéfinie ; elle peut être émaillée par la survenue de pathologies lymphoïdes malignes (maladie de Hodgkin) mais jamais de mycosis fongoïde.

La coexistence avec une (photo-)allergie de contact et un eczéma endogène est frappante : la DAC peut succéder à une photoallergie de contact (c'est le cadre alors des réactions persistantes à la lumière), la photoallergie de contact peut survenir au cours de l'évolution de la DAC ; de même, les allergies de contact précèdent et/ou coexistent avec la DAC.

La série de Menagé et al [95] sur 86 patients montre ainsi 9 % d'allergie ou de photoallergie, 2 % de photoallergie seule, 64 % d'allergie seule, 16 % d'eczéma endogène (dermatite atopique ou eczéma palmoplantaire), et seulement dans 12 % des cas aucune de ces manifestations n'est retrouvée. Les photoallergies sont essentiellement le fait du musc ambrette et des filtres solaires ; les allergies de contact relèvent avec une très large prédominance des composées (lactone sesquiterpénique : 36 %) suivies par les mélanges de parfums (21 %), la colophane (20 %), les colles (14 %), les résidus d'époxy (5 %), dans quelques cas on trouve des allergies de contact aux médicaments, aux conservateurs et aux excipients. Cette vaste série corrobore les autres données de la littérature sur la fréquence des allergies et des photoallergies au cours de la DAC [38, 83].

Cependant, dans une série plus récente, le même groupe<sup>[94]</sup> atténue un peu l'incidence des sensibilisations de contact aux lactones sesquiterpéniques en réduisant à 25 % des patients atteints de DAC. Le « tableau de photosensibilité rémanente » (*persistent light reaction*) a été décrit avec la sulfanamide, les phénols halogénés : tétrachlorosalicylanide, tribromosalicylanilide, fentichlor, bithionol, le musc ambrette (after-shave), quinoxalide-n-dioxyde (aliment pour animaux), les phénothiazines, le bitume, les agents blanchissants, les filtres solaires. Des photosensibilités rémanentes localisées ont également été décrites avec les résines époxy, les phénols halogénés et le buclosamide ; des photosensibilités rémanentes systémiques l'ont été avec les diurétiques thiazidiques et les quinidines, mais des doutes persistent aujourd'hui quant à la réalité de photosensibilité rémanente induite par une prise systémique de médicaments.

### Histologie (deuxième critère pour retenir le diagnostic)

Aux stades initiaux, on note un aspect tout à fait superposable à celui rencontré dans une dermite de contact avec spongiose, acanthose, infiltrat des lymphocytes périvasculaires ; à un stade plus avancé, l'aspect devient celui d'un pseudolymphome avec des microabcès de Pautrier dans l'épiderme, un infiltrat dermique dense avec cellules atypiques (lymphocytes à gros noyaux hyperchromatiques conflués avec mitose), c'est le stade décrit par Yve comme une actinoréticulose. Des différences histologiques permettent de différencier la DAC du mycosis fongoïde, à savoir une fibrose dermique nette avec fibroblastes multinucléés, des microabcès de Pautrier peu nombreux et un infiltrat dermique fait de cellules CD8 et non pas CD4.

### Exploration photobiologique (troisième critère diagnostique)

On note une diminution de la dose nécessaire à déclencher une réponse cutanée à 24 heures. Cette réponse cutanée peut se présenter soit sous forme d'un simple érythème ou alors comme des lésions eczémateuses. Le phototest est positif dès la première irradiation, attestant de l'extrême photosensibilité. Cette photosensibilité est retrouvée dans 100 % des cas aux UVB, associée dans 90 % aux UVA et dans 10 à 30 % au visible.

On note un certain parallélisme entre la diminution de la dose érythémale (ou eczémateuse) minimale et la sévérité.

Les *photopatchtests* et les *patchtests* sont un temps essentiel de l'exploration, car les positivités retrouvées doivent conduire à des exclusions spécifiques. Il est à noter cependant que, dans l'interprétation de ces tests (photo-)allergologiques, il convient de se méfier d'une hyperréactivité cutanée (*hungry-back*) et d'évaluer précisément la pertinence des tests retenus. La positivité de l'un d'eux avec pertinence atteste du syndrome de photosensibilité rémanente (*persistent light reaction*).

### Diagnostic différentiel

On doit éliminer :

- une photodermatose de contact, celle-ci est limitée aux zones exposées et en contact avec l'allergène, le phototest et la dose érythémale sont normaux, en revanche le *photopatchtest* est positif ;
- les photoallergies systémiques. Elles n'ont pas le même aspect clinique. Le phototest est habituellement positif en UVA et la photosensibilité disparaît rapidement à l'arrêt de la drogue ;
- la dermite séborrhéique qui, pour certaines formes intenses, peut au début rappeler une DAC, et prêter ainsi à confusion ;
- la dermite atopique avec photosensibilité. On a vu (cf supra) qu'il pouvait y avoir une évolution parallèle des deux affections et l'exploration photobiologique apparaît ici comme essentielle ;
- l'eczéma aéroporté, il s'agit en fait du principal diagnostic différentiel puisque les patients sont issus de la même origine (profession extérieure) exposés à de multiples allergènes, en particulier environnementaux ;
- les lymphomes : la ressemblance clinique est nette d'autant qu'il peut exister une certaine photosensibilité dans les lymphomes. L'immunohistochimie de l'infiltrat est déterminante ;

– autres érythrodermies pour faire le diagnostic différentiel, l'attitude qui paraît la plus pragmatique est celle d'une mise dans une chambre noire permettant, en cas de DAC, une amélioration très importante des lésions, autorisant alors la réalisation de phototest alors que, dans les autres érythrodermies, il n'y a pas de blanchiment.

### Pathogénie

Elle reste obscure.

Deux hypothèses sont retenues : celle d'une hypersensibilité retardée ou celle d'une hypersensibilité cellulaire à la lumière.

L'hypothèse d'une hypersensibilité retardée peut être largement évoquée sur la similitude avec une dermite de contact de la clinique, de l'histologie, de l'histochimie et du déroulement chronologique de l'expression des molécules d'adhésion<sup>[96]</sup>.

L'hypersensibilité cellulaire aux UVA a été évoquée après les études sur des lignées de fibroblastes issus de DAC et dans lesquelles a été notée une sensibilité anormale aux UVA en termes de cassure d'ADN ; cette hypersensibilité cellulaire peut être corrigée par une coculture avec des cellules normales, ou par l'usage d'antioxydants évoquant l'intervention possible d'espèces réactives d'oxygène dont le taux de production pourrait être plus grand chez le sujet âgé ; cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces premiers résultats. Si l'hypothèse d'une hypersensibilité retardée est la plus probable, reste à découvrir la nature de l'antigène.

La persistance de l'allergène initialement responsable de photoallergie peut être évoquée dans le groupe des *persistent light reactor*. Une étude spectrométrique de biopsie de *persistent light reactor* a mis en évidence une persistance pendant plusieurs mois de salicylanilides halogénés dans la peau<sup>[119]</sup> ; de la même manière, il a pu être montré que in vitro les salicylanilides se lient à l'albumine humaine et aux protéines épidermiques de contact. Mais, dès lors, comment pourrait-on expliquer l'extension des lésions et le spectre dans l'UVB, alors que la plupart des photoallergènes absorbent dans l'UVA, ainsi que les formes avec absence de photoallergie préalable à la constitution de la DAC.

En faveur de la création d'un néoallergène, on peut citer l'étude de Kochevar et Harber<sup>[68]</sup> qui montre, in vitro, une liaison du trichlorosalicylanilide avec l'albumine, entraînant une oxydation des résidus histidine de l'albumine la rendant antigénique et, dans un deuxième temps, l'absorption phototonique de l'albumine entraînant une oxydation de celle-ci sans nouvelle nécessité de l'intervention du photosensibilisant. Ces phénomènes pourraient se produire in vivo via des photosensibilisants exogènes (cadre des réactions persistantes à la lumière), via des photosensibilisants endogènes ou enfin via l'oxydation directe par les UVA de certaines protéines. Tout récemment Berl et Lepoittevin<sup>[10]</sup> ont montré la possibilité pour les lactones sesquiterpéniques de former après irradiation à 313 nm (donc dans l'UVB) des photoadduits avec la thymine impliquant la double liaison 5-6 de la thymine et la double liaison exométhylène de la lactone. Cette interaction, voisine de celle décrite entre les psoralènes et les UVA, pourrait intervenir dans l'évolution progressive d'une allergie de contact simple vers la constitution d'une DAC.

### ■ Éruption juvénile printanière (fig 11)<sup>[116]</sup>

Elle affecte principalement les garçons âgés de 5 à 12 ans. Elle apparaît après une exposition ensoleillée par grand froid, au début du printemps. Les lésions se confinent au bord libre de l'hélix de l'oreille. Elles sont faites de papules œdémateuses puis vésiculeuses, à évolution croûteuse, qui vont disparaître sans laisser de cicatrices en une quinzaine de jours. L'affection ne récidive pas au cours de l'été mais peut récidiver les années suivantes.

Certains auteurs<sup>[12]</sup> mettent en doute l'individualisation de cette entité en pensant qu'il ne s'agit que d'un sous-groupe de la PLE. De fait, on peut noter chez certains patients la coexistence des deux affections, les faits histologiques sont voisins ; dans certains cas, on a pu noter, associée à l'éruption des oreilles, une atteinte du dos des mains (forme bipolaire) et les résultats de l'exploration photobiologique peuvent être identiques.





11 Éruption juvénile printanière des oreilles.



12 Prurigo actinique.

### ■ Prurigo actinique (AP) (fig 12)

Deux affections ayant des similitudes sémiologiques évidentes ont été décrites, d'une part, chez les Amérindiens et, d'autre part, mais beaucoup plus exceptionnellement, chez les Caucasiens britanniques.

#### Clinique

##### • Prurigo actinique des Amérindiens

Il s'agit d'une photodermatose idiopathique qui se rencontre dans les populations indiennes du Canada chez les Indiens chiliens des hauts plateaux de Colombie et dans les populations métisses du Mexique. Habituellement familiale, ce qui l'a fait appeler aussi éruption polymorphe à la lumière héréditaire (*hereditary polymorphic light eruption*) [36, 48], il est plus fréquent chez les filles (70 %) et surviendrait particulièrement dans les populations socialement défavorisées.

Le début se situe avant l'âge de 10 ans, et l'évolution est chronique, se pérennisant à l'âge adulte. L'éruption est faite de lésions eczémateuses et de prurigo, prédominant sur les parties découvertes et en été, et pouvant également concerner les parties couvertes, et persister même l'hiver. L'association avec une chéilite de la lèvre inférieure est présente dans plus de 85 % des cas. On note également fréquemment une alopécie de la queue du sourcil, une conjonctivite.

Il existe une corrélation significative avec certains groupes HLA : HLA-A24 chez les Indiens Cree, HLA-CW4 chez les Indiens Chimila, et HLA-DR4 chez les métisses mexicains.

##### • Prurigo actinique des Britanniques [70]

Antérieurement appelé *summer prurigo* de Hutchison, il est différent sur le plan clinique et épidémiologique. Il est beaucoup plus rare et ne semble ni familial, ni lié aux conditions socioéconomiques. Il est associé à une dermatite atopique dans 10 à 40 % des cas et touche électivement l'enfant (80 % des cas avant 10 ans) et tout particulièrement la fille.

Au plan clinique, l'éruption est faite de placards lichénifiés, de lésions de prurigo qui vont laisser des cicatrices punctiformes très



13 Hydroa vacciniforme.

inesthétiques. L'atteinte de la partie distale du nez et la chéilite sont caractéristiques mais il n'y a pas d'atteinte de la queue du sourcil. L'éruption prédomine aux parties découvertes en été mais peut atteindre les parties couvertes et persister l'hiver qui un temps a pu faire douter du rôle réel de la lumière. L'amélioration est habituelle à l'adolescence.

Le phototest polychromatique permet de reproduire les lésions ainsi que le phototest UVA. L'histologie au stade aigu d'AP est tout à fait comparable à celle de la lucite polymorphe. Le diagnostic différentiel se pose avec la dermatite atopique photosensible.

#### Nosologie

La distinction entre PLE, prurigo actinique et HPLE a été très controversée.

Les études récentes de typage tissulaire semblent donner une réponse définitive. L'AP des patients caucasiens britanniques [97] apparaît être étroitement associé avec un sous-type B1\*0407, très rare dans la race caucasienne, de classe II des antigènes d'histocompatibilité HLA-DR4 alors qu'aucune association HLA n'est retrouvée dans la PLE. Ceci laisse supposer un terrain génétique favorisant l'AP sur lequel le facteur solaire environnemental pourrait agir comme agent déclenchant l'affection.

Il est à noter que les rares cas décrits en France s'avèrent originaires du Nord et également porteurs du sous-type HLA ; enfin, récemment, dans une observation familiale de trois enfants de la même fratrie originaire du Maroc, le même sous-groupe HLA a été trouvé attestant de la bonne valeur de ce marqueur pour authentifier cette entité au sein des photodermatoses de l'enfant [122].

De la même manière, Hojyo-Tomoka [48] trouve que de nombreux patients mexicains atteints d'AP amérindiens sont positifs pour HLA-DR4 et probablement avec le même sous-type. Ainsi, le prurigo actinique britannique, l'HPLE amérindien, semblent être la même entité et le typage HLA donne un marqueur permettant de la différencier de la PLE.

### ■ Hydroa vacciniforme (fig 13)

Décrit par Bazin en 1962, l'hydroa vacciniforme est rare.

Il débute dans l'enfance habituellement avant 10 ans, et va disparaître à l'adolescence.

Après une exposition importante, l'été, apparaît, après quelques heures, une sensation de brûlure cutanée sur les parties découvertes et, en moins de 24 heures, se développe une éruption vésiculeuse des zones très exposées : pommettes, dos du nez, pavillon de l'oreille, dos des mains et avant-bras. Ces vésicules s'ombilient, deviennent confluentes, parfois hémorragiques et secondairement croûteuses. En quelques semaines, les croûtes se détachent en laissant une cicatrice résiduelle d'aspect varioliforme définitive.



L'affection récidive chaque été, aggravant les cicatrices au fil des années <sup>[131]</sup>.

Au plan histologique, à côté d'un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire, on note une vésicule intraépidermique associée à une nécrose kératinocytaire ainsi que des lésions de vasculite.

Le phototest UVA est positif à condition d'utiliser de fortes doses d'UVA (30 à 50 J) répétées à 48 heures d'intervalle ; il reproduit les vésicules ombiliquées à évolution cicatricielle. Les anomalies du métabolisme du tryptophane ainsi qu'un déficit en vitamine B<sub>6</sub> ont été signalés, mais il semble que la correction de ces troubles n'influe que peu la photosensibilité.

## Références

- [1] Amblard P, Beani JC, Reymond JL. La photo-allergie rémanente aux phénothiazines chez l'atopique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 225-228
- [2] Anderson TF. Light sources in photomedicine. In : Lim HW, Soter NA eds. Clinical photomedicine. New York : Marcel Dekker, 1993 : 37-58
- [3] Athar M, Mukhtar H, Elmetts CA. In situ evidence for the involvement of superoxide anions in cutaneous porphyrin photosensitization. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 151 : 1054-1059
- [4] Bastien M, Milpied-Homs B, Baudot S, Dutartre H, Litoux P. Ketoprofen-induced contact photosensitivity disorders: 5 cases. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 523-526
- [5] Beani JC. Interprétation des tests photobiologiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 123-126
- [6] Beani JC. Photodermatoses médicamenteuses : comment les diagnostiquer et les explorer ? *Rev Méd Interne* 1995 ; 16 : 3375-3415
- [7] Beani JC. Polymorphic light eruption. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 611-612
- [8] Beani JC, Amblard P. Eczémas liés à la lumière. In : Les eczémas. Paris : Doin, 1992 : 81-103
- [9] Bellaney GJ, Proby CM, Hawk JL. Likely photosensitizing agents available in the United Kingdom. An update. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 14-16
- [10] Berl V, Lepoittevin JP. Evidence for [2 + 2] photoreaction of alpha-methylene-gamma-butyrolactones with thymine: an explanation for chronic actinic dermatitis to sesquiterpene lactones? *Photochem Photobiol* 1999 ; 69 : 653-657
- [11] Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 61-64
- [12] Berth-Jones J, Norris PG, Graham-Brown RA, Burns DA, Hutchinson PE, Adams J et al. Juvenile spring eruption of the ears: a probable variant of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 375-378
- [13] Bisland D, Ferguson J. Contact allergy to sunscreen chemicals in photosensitivity dermatitis/actinic reticuloid syndrome (PD/AR) and polymorphic light eruption (PLE). *Contact Dermatitis* 1993 ; 29 : 70-73
- [14] Boulitrop-Morvan C, Colet E, Dalac S, Lambert D. Photoallergy to hexamidine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1993 ; 9 : 154-155
- [15] Bourrain JL, Paillet C, Woodward C, Beani JC, Amblard P. Diagnosis of photosensitivity to flupenthixol by photoprick testing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 159-161
- [16] Bouysou-Gauthier ML, Bedane C, Boulinguez S, Bonnet-blanc JM. Photosensitivity with sulfasalazopyridine hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1999 ; 198 : 388-390
- [17] British photodermatology group. Workshop report. Photopatch testing: methods and indications. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 371-376
- [18] Castell JV, Hernandez D, Gomez-Lechon MJ, Lahoz A, Miranda MA, Morera IM et al. Photobinding of tiaprofenic acid and suprofen to proteins and cells: a combined study using radiolabeling, antibodies and laser flash photolysis of model bichromophores. *Photochem Photobiol* 1998 ; 68 : 660-665
- [19] Cesarini JP, Larnier C. Étude de la sensibilité solaire des sujets sains sous Roaccutane® gel à 0,05 % (isotrétinoïne). *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 366
- [20] Chung JH, Youn SH, Koh WS, Eun HC, Cho KH, Park KC et al. Ultraviolet B irradiation-enhanced interleukin (IL)-6 production and mRNA expression are mediated by IL-1alpha in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 715-720
- [21] Cirne De Castro JL, Freitas JP, Menezes Brandao F, Themido R. Sensitivity to thiomersal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis* 1991 ; 24 : 187-192
- [22] Creamer D, Macgregor JM, Hawk JL. Chronic actinic dermatitis occurring in young patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1112-1113
- [23] Darr D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 671-675
- [24] Deirdre A, Buckley O', Sullivan D, Murphy GM. Contact and photocontact allergy to dibenzoylmethanes and contact allergy to methylbenzylidene camphor. *Contact Dermatitis* 1993 ; 28 : 47
- [25] Deleo VA. Photoallergy. In : Lim HW, Soter NA eds. Clinical photomedicine. New York: Marcel Dekker, 1993 : 227-240
- [26] Diffey BL, Larkö O. Clinical climatology. *Photodermatol* 1984 ; 1 : 30-37
- [27] Dompmmartin A, Le Maître M, Letessier D, Lorier E, Rogerie MJ, Cutte-Sysoief C et al. Photosensibilisation exogène de l'enfant, aspect pseudolupique. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 300-301
- [28] Dukes MN. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam : Elsevier, 1988
- [29] Elmetts CA. Cutaneous phototoxicity. In : Lim HW, Soter NA eds. Clinical photomedicine. New York : Marcel Dekker, 1993 : 207-226
- [30] Elpern DJ, Morison WL, Hood AF. Papulovesicular light eruption. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1286-1288
- [31] Farr PM, Diffey BL. Effect of indomethacin on UVB- and UVA-induced erythema in polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 230-236
- [32] Ferguson J. Fluoroquinolone photosensitization: a review of clinical and laboratory studies. *Photochem Photobiol* 1995 ; 62 : 954-958
- [33] Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 40 (suppl A) : 93-98
- [34] Ferracin C, Guy C, Ollagnier M, Perrot JL, Cambazard F. Toxidermies au Neuripleg®. Résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 (suppl 1) : S232
- [35] Foti C, Vena GA, Angelini G. Photocontact allergy due to thiocolchicoside. *Contact Dermatitis* 1992 ; 27 : 201
- [36] Fusaro RM, Johnson JA. Hereditary polymorphic light eruption of American Indians: occurrence in non-Indians with polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 612-617
- [37] Goncalo M, Figueiredo A, Tavares P, Ribeiro CA, Teixeira F, Baptista AP. Photosensitivity to piroxicam: absence of crossreaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992 ; 27 : 287-290
- [38] Gonzales E, Gonzales S. Drug photosensitivity idiopathic photodermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 871-885
- [39] Gordan LA. Compositae dermatitis. *Australas J Dermatol* 1999 ; 40 : 123-128
- [40] Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 551-573
- [41] Gral N, Beani JC, Bonnot D, Mariotte AM, Reymond JL, Amblard P. Étude des taux plasmatiques de psoralènes après ingestion de céleri. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 599-603
- [42] Guarrera M, Micalizzi C, Rebora A. Heterogeneity of polymorphous light eruption: a study of 105 patients. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1060-1061
- [43] Guzzo C, Kaidbey K. Persistent light reactivity from systemic quinine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 166-168
- [44] Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Hakkinen M, Sarna S et al. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 699-705
- [45] Hasan T, Ranki A, Jansen CT, Karvonen J. Disease associations in polymorphous light eruption. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1081-1085
- [46] Henderson DN, Donovan JM. Release of prostaglandin E<sub>2</sub> from cells by photodynamic treatment in vitro. *Cancer Res* 1989 ; 50 : 539-543
- [47] Higo A, Ohtake N, Saruwatari K, Kanzaki T. Photoallergic contact dermatitis from mancozeb, an agricultural fungicide. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 183
- [48] Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Granados J, Flores O, Cortes-Franco R, Teixeira F et al. Actinic prurigo: an update. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 380-384
- [49] Hölzle E, Neumann N, Hausen B, Przybilla B, Schauder S, Hönigsmann H et al. Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian and Swiss photopatch group. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 59-68
- [50] Hölzle E, Plewig G, Lehmann P. Photodermatoses: diagnostic procedures and their interpretation. *Photodermatol* 1987 ; 4 : 109-111
- [51] Hölzle E, Plewig G, Von Kries R, Lehmann P. Polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* 1987 ; 88 (suppl 3) : 325-385
- [52] Horio T, Danno K, Okamoto H. Micropapular light eruption (in Japanese). *Jpn J Dermatol* 1986 ; 96 : 519-522
- [53] Horio T, Miyauchi H, Asada Y, Aoki Y, Harada M. Phototoxicity and photoallergenicity of quinolones in guinea pig. *J Dermatol Sci* 1994 ; 7 : 130-135
- [54] Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 (suppl) : 35S-41S
- [55] Izy R, Aguirre A, Goicoechea A, Gardeazabal J, Diaz Perez JL. Photoaggravated allergic contact dermatitis due to topical thiobendazole. *Contact Dermatitis* 1993 ; 28 : 243-255
- [56] Jackson RT, Nesbitt LT, De Leo VA. 6-methylcoumarin photocontact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 2 : 124-127
- [57] Jeanmougin M, Manciet JR, Castelleau JP, Smadja J, Dubertret L. Photoallergy systémique au méthoxalène. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 277-280
- [58] Jeanmougin M, Manciet JR, Dubertret L. Photoallergie de contact de fentichlor présent dans un savon d'hygiène pour les mains. *Ann Dermatol* 1992 ; 79 : 983-985
- [59] Jeanmougin M, Manciet JR, Pozzo De Bongo F, Moulin JP, Civatte J. La lucite hivernale bénigne, une nouvelle entité. *Nouv Dermatol* 1991 ; 10 : 381-384
- [60] Jeanmougin M, Petit A, Manciet JR, Sigal M, Dubertret L. Eczéma photoallergique de contact au kétoproféne. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 251-255
- [61] Jeanmougin M, Taieb M, Manciet JF, Moulin JP, Civatte J. Photoaggravation d'un eczéma de contact à *Parthenium Hysterophorus*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 1238-1240
- [62] Journe F, Marguery MC, Rakotondrazafy J, El Sayed F, Bazex J. Sunscreen sensitization: a 5-year study. *Acta Derm Venerol* 1999 ; 79 : 211-213
- [63] Kaidbey KH, Klighman AM. Identification of systemic phototoxic drugs by human intradermal assay. *J Invest Dermatol* 1978 ; 70 : 272-274
- [64] Kalb RE. Persistent light reaction to hexachlorophene. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 333-334
- [65] Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S. Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology* 1993 ; 187 : 80
- [66] Kim YO, Chung HJ, Chung ST, Kim JH, Park JH, Kil KS et al. Phototoxicity of melatonin. *Arch Pharm Res* 1999 ; 22 : 143-150
- [67] Kind P, Lehmann P, Plewig G. Phototesting in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 (suppl) : 53S-57S
- [68] Kochevar IE, Harber LC. Photoreactions of 3', 3', 4', 5-tetrachlorosalicylanilide with proteins. *J Invest Dermatol* 1977 ; 68 : 151-156
- [69] Kurumaji Y, Shono M. Scarified photopatch testing in lomefloxacin photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1992 ; 26 : 5-10
- [70] Lane PR, Hogan DJ, Martel MJ, Reeder B, Irvine J. Actinic prurigo: clinical features and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 683-692
- [71] Laustriat G. Molecular mechanisms of photosensitization. *Biochimie* 1986 ; 68 : 771-778
- [72] Le Corre Y, Leonard F, Fertin C, Kalis B. Photosensibilisation au diclofénac à type de granulome annulaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 932-933
- [73] Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E et al. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 245-252
- [74] Lee AY, Jung SY. Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 77-78
- [75] Lee SG, Matsuyoshi N, Ohta K, Horiguchi Y, Imamura S. Drug eruption due to Bufferin showing erythema exudativum multiforme with a photo-recall-like phenomenon. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 280-282
- [76] Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Solar urticaria: studies on mechanisms of tolerance. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 601-606
- [77] Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 181-7
- [78] Leroy D, Dompmmartin A. A motorized chair for phototesting. *Photodermatol* 1988 ; 5 : 230-231
- [79] Leroy D, Dompmmartin A. Connubial photosensitivity to musk ambrette. *Photodermatol* 1989 ; 6 : 137-139

- [80] Leroy D, Domp Martin A, Lorier E, Leport Y, Audebert C. Photosensitivity induced by fenofibrate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 136-138
- [81] Leroy D, Domp Martin A, Szczurko C, Michel M, Louvet S. Photodermatitis from ketoprofen with cross-reactivity to fenofibrate and benzophenones. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 93-97
- [82] Leroy D, Le Maitre M, Marteret P, Michel M, Deschamps P. Accidents de photosensibilisation après injection intramusculaire d'hématoporphyrine. À propos de 23 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1981 ; 108 : 95-101
- [83] Lim HW, Cohen D, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with compositae, fragrances, and pesticides. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 108-111
- [84] Lim HW, Morison WL, Kamide R, Buchness MR, Harris R, Soter NA. Chronic actinic dermatitis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1284-1289
- [85] Ljunggren B, Bojs G. A case of photosensitivity and contact allergy to systemic tricyclic drugs, with unusual features. *Contact Dermatitis* 1991 ; 24 : 259-265
- [86] Loesch C, Benhamou JL, Boudiquet SP. Un curieux photoallergène : la chlorproéthazine. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 368-370
- [87] Maier K. The use of keratinocytes and fibroblast cultures to predict phototoxicity of chemicals. In : Rougier A, Goldberg AM, Maibach HI, Liebert MA eds. In vitro skin toxicology. New York : Marcel Dekker, 1994 : 223-234
- [88] Man I, Murphy J, Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in normal volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 43 (suppl B) : 77-82
- [89] Marghescu S. Réflexions sur la classification des poikilodermies congénitales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 : 255-259
- [90] Mark KA, Brancaccio RR, Soter NA, Cohen DE. Allergic contact and photoallergic contact dermatitis to plant and pesticide allergens. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 67-70
- [91] Mastalier U, Kerl H, Wolf P. Clinical, laboratory, phototest and phototherapy findings in polymorphic light eruptions: a retrospective study of 133 patients. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 554-559
- [92] Matsushita S, Kanekura T, Saruwatari K, Kanzaki T. Photoallergic contact dermatitis due to Dacnil®. *Contact Dermatitis* 1996 ; 35 : 115
- [93] McFadden JP, Norris PG, Cerio R, Orchard G, Hawk JL. Heat shock protein 65 immunoreactivity in experimentally induced polymorphic light eruption. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 283-285
- [94] Menagé H du P, Hawk JL, White IR. Sesquiterpene lactone mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis: a follow-up study. *Contact Dermatitis* 1998 ; 39 : 119-122
- [95] Menagé H du P, Ross JS, Norris PG, Hawk JL, White IR. Contact and photocontact sensitization in chronic actinic dermatitis: sesquiterpene lactone mix is an important allergen. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 543-547
- [96] Menagé H du P, Sattar NK, Haskard DO, Hawk JL, Breathnach SM. A study of the kinetics and pattern of E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 expression in chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 262-268
- [97] Menagé H du P, Vaughan RW, Baker CS, Page G, Proby CM, Breathnach SM et al. HLA-DR4 may determine expression of actinic prurigo in British patients. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 362-364
- [98] Menz J, Muller SA, Connolly SM. Photopatch testing: a six-year experience. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1044-1047
- [99] Meola T, Sanchez M, Lim HW, Buchness MR, Soter NA. Chronic actinic dermatitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 431-436
- [100] Miyamoto C. Polymorphous light eruption: successful reproduction of skin lesions, including papulovesicular light eruption, with ultraviolet B. *Photodermatol* 1989 ; 6 : 69-79
- [101] Moraillon I, Jeanmougin M, Manciet JR, Revuz J, Bagot M. Photoallergic reaction induced by flutamide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 264-265
- [102] Mota AV, Vasconcelos C, Correia T, Barros MA, Mesquita-Guimaraes J. Rilmenidine-induced photosensitivity reaction. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 132-133
- [103] Murata Y, Kumano K, Ueda T, Araki N, Nakamura T, Tani M. Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 314-317
- [104] Murphy GM, Hawk JL. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with apparent polymorphous light eruption. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 448-451
- [105] Murphy GM, White IR, Hawk JL. Allergic airborne contact dermatitis to compositae with photosensitivity-chronic actinic dermatitis in evolution. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 38-39
- [106] Narurkar V, Smoller BR, Hu CH, Bauer EA. Desipramine-induced blue-gray photosensitive pigmentation. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 474-476
- [107] Neumann JH, Hölzle E, Lehmann P, Benediter S, Tapernoux B, Plewig G. Pattern analysis of photopatch test reactions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 65-73
- [108] Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk JL, Haskard DO. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 763-770
- [109] Norris PG, Bacon K, Bird C, Hawk JL, Camp R. The role of interleukins 1, 6 and 8 as lymphocyte attractants in the photodermatoses polymorphic light eruption and chronic actinic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 321-326
- [110] Norris PG, Hawk JL. Polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 186-191
- [111] Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Ortel B, Hönnigsmann H. Severe sun sensitivity and the presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 68-74
- [112] Peyron JL. Exploration photobiologique à l'aide d'une cabine UVA-UVB : réalisation technique, fiabilité. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 857-859
- [113] Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. Invited review with 51 co-authors. *Photochem Photobiol* 1996 ; 63 : 355-447
- [114] Pons-Guiraud A, Jeanmougin M. Allergie et photoallergie de contact aux crèmes de photoprotection. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 727-731
- [115] Przybilla B, Hölzle E, Enders F, Gollhausen R, Ring J. Photopatch testing with different ultraviolet A sources can yield discrepant test results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 57-61
- [116] Requena L, Alegre V, Hasson A. Spring eruption of the ears. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 284
- [117] Ribara G, Barile M, Guarrera M. Photosensitivity in a patient with contact allergic dermatitis from clioquinol. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 225-226
- [118] Rodriguez-Serna M, Velasco M, Miquel J, De La Cuadra J, Aliaga A. Photoallergic contact dermatitis from Zovirax® cream. *Contact Dermatitis* 1999 ; 41 : 54-55
- [119] Roelandts R. Chronic actinic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 240-249
- [120] Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: the annoying photodermatosis. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 411-413
- [121] Russell SC, Dawe RS, Collins P, Man I, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 496-501
- [122] Rybojad M, Moraillon I, Manciet JR, Delanoe J, Prigent F, Bourrat E et al. Actinic prurigo of childhood. 3 familial cases associated with HLA-DR 0407. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 18-20
- [123] Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. A report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 71-74
- [124] Scheife RT, Crammer WR, Decker EL. Photosensitizing potential of ofloxacin. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 413-416
- [125] Serrano G, Bonillo J, Aliaga A, Cuadra J, Pujol C, Pelufo C et al. Piroxicam-induced photosensitivity and contact sensitivity to thiosalicylic acid. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 479-483
- [126] Serrano G, Bonillo J, Aliaga A, Gargallo E, Pelufo C. Piroxicam-induced photosensitivity. In vivo and in vitro studies of its photosensitizing potential. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 113-120
- [127] Shea CR, Olack GA, Morrison H, Chen N, Hasan T. Phototoxicity of lumidoxycycline. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 329-333
- [128] Shimoda K. Mechanisms of quinolone phototoxicity. *Toxicol Lett* 1998 ; 102-103 : 369-373
- [129] Sladowki DT, Balls M. The complement photoactivation assays. In : Rougier A, Goldberg AM, Maibach HI, Liebert MA eds. In vitro skin toxicology. New York : Marcel Dekker, 1994 : 235-240
- [130] Smith SZ, Epstein JH. Photocontact dermatitis to halogenated salicylanilides and related compounds. Our experience between 1967 and 1975. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1372-1374
- [131] Sonnex TS, Hawk JL. Hydroa vacciniforme: a review of ten cases. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 101-108
- [132] Stephansson E, Ros AM. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and OKM5 in UVA- and UVB-induced lesions in patients with lupus erythematosus and polymorphous light eruption. *Arch Dermatol Res* 1993 ; 285 : 328-333
- [133] Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C, Wolter M, Zeuzem S. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1686-1688
- [134] Szczurko C, Domp Martin A, Michel M, Leroy D. Photoallergie à l'oxybenzone contenue dans les crèmes de jour. À propos de huit cas. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 294-298
- [135] Szczurko C, Letessier D, Domp Martin A, Lorier E, Leroy D. Allergie et photoallergie à la carbamazépine. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 377-378
- [136] Takashima A, Yamamoto K, Kimura S, Takakuma Y, Mizuno N. Allergic contact and photocontact dermatitis due to psoralen in patients with psoriasis treated with topical PUVA. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 37-42
- [137] Thomas P. Die gutartige sommer-licht-dermatose. *Aktual Dermatol* 1996 ; 22 : 40-42
- [138] Thomas P, Beani JC, Peyron JL, Jeanmougin M, Bergoend H, Chevallier JM. Étude nosologique des lucites polymorphes : à propos de 193 cas. *Lyon Méditer Méd* 1982 ; 18 : 6837-6846
- [139] Thomas SE. Photosensitivity reactions associated with nifedipine. *Br Med J* 1986 ; 292 : 992
- [140] Thune P, Jansen C, Wennersten G, Rystedt I, Brodthagen H, McFadden N. The Scandinavian multicenter photopatch study 1980-1985; final report. *Photodermatol* 1988 ; 5 : 261-269
- [141] Thune PO, Solberg YJ. Photosensitivity and allergy to aromatic lichens acids. Compositae oleoresin and other plant substances. *Contact Dermatitis* 1980 ; 6 : 81-87
- [142] Tokura Y, Nishijima T, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M. Photohaptenic properties of fluoroquinolones. *Photochem Photobiol* 1996 ; 64 : 838-844
- [143] Torinuri W, Tagami H. Role of complement in chlorpromazine induced phototoxicity. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 142
- [144] Van Der Leun JC. UV radiation from sunlight: summary, conclusions and recommendations. *J Photochem Photobiol B* 1996 ; 35 : 237-44
- [145] Verheyen AM, Lambert MG Jr, Van Marck EA, Dockx PF. Polymorphic light eruption - an immunopathological study of provoked lesions. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 297-303
- [146] Watanabe M, Matsunaga Y, Katayama I. Solar urticaria: a consideration of the mechanism of inhibition spectra. *Dermatology* 1999 ; 198 : 252-255
- [147] Watanabe Y, Kawada A, Ohnishi Y, Tajima S, Ishibashi A. Photosensitivity due to alprazolam with positive oral photochallenge test after 17 days administration. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 832-833
- [148] Wolf R, Dorfman B, Krkowski A. Quinidine-induced lichenoid and eczematous photodermatitis. *Dermatologica* 1987 ; 174 : 285-289
- [149] Zhang XM, Nakagawa M, Kawai K, Kawai K. Erythema-multiforme-like eruption following photoallergic contact dermatitis from oxybenzone. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 43-44

# Photo-immunologie

F Aubin

## Effets immunologiques des radiations ultraviolettes et implications en dermatologie

**Résumé.** — Les effets des radiations ultraviolettes (UV) sur le système immunitaire sont connus depuis plus de 30 ans et sont responsables non seulement de l'aggravation de certaines maladies infectieuses, mais également du développement de cancers cutanés. Les UV exercent leurs effets immunosuppresseurs à différents niveaux de la réponse immunitaire. Tout d'abord, les cellules de Langerhans épidermiques présentant l'antigène subissent des altérations morphologiques, numériques et fonctionnelles, puisque sous l'effet des UV, elles migrent au niveau des ganglions périphériques où elles ne sont plus capables d'induire une stimulation des clones lymphocytaires Th1. Les kératinocytes sont également la cible des UV et sécrètent de multiples médiateurs solubles ayant des activités immunosuppressives, en particulier l'interleukine (IL) 10 et le « tumor necrosis factor- $\alpha$  ». De plus, les UV entraînent une activation du complément kératinocytaire et la production de neuropeptides (monoxyde d'azote et « calcitonine gene-related peptide » [CGRP]) qui possèdent une activité immunosuppressive. Dans la peau humaine, l'IL10 est essentiellement produite par les macrophages CD11b qui infiltrent l'épiderme suite à l'exposition UV. Ces macrophages sont responsables de l'induction d'une tolérance. Au niveau périphérique, les UV entraînent la génération d'une population lymphocytaire Th2 produisant de l'IL10. Ces lymphocytes exerceraient leur activité immunosuppressive en induisant l'apoptose des cellules de Langerhans épidermiques médiée par le système Fas/Fas ligand. Au niveau moléculaire, les UV induisent une photo-isomérisation de l'acide trans-urocanique en acide cis-urocanique capable d'exercer des propriétés immunosuppressives. Mais l'acide désoxyribonucléique cellulaire reste le principal chromophore des UV dans la peau, et la formation de dimères de pyrimidine est impliquée dans l'immunosuppression induite par les UV. Les UV interagissent également avec des cibles cytoplasmiques et membranaires capables de modifier la transduction de signaux, ou la transcription de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. Si les mécanismes impliqués dans l'immunosuppression induite par les UV sont de mieux en mieux connus, il persiste de nombreuses inconnues liées essentiellement à la variété des modèles expérimentaux et au type de longueurs d'ondes utilisé. Ainsi, les radiations UVA sont de plus en plus impliquées dans ces phénomènes immunosuppresseurs, comme l'ont démontré les expériences de restauration de la réponse immunitaire par l'application de filtres solaires.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** radiations ultraviolettes, immunologie, photo-immunologie.

### Introduction

Les effets des radiations ultraviolettes (UV) sur le système immunitaire sont connus depuis plus de 30 ans et sont impliqués non seulement dans le développement des cancers cutanés mais également dans l'aggravation de certaines maladies infectieuses<sup>[21, 57]</sup>. La plupart des travaux sur l'immunosuppression induite par les UV concernent les effets des UVB. En effet, ils sont beaucoup plus efficaces en termes d'immunosuppression par rapport aux UVA. La capacité des UV à inhiber le système immunitaire a été pour la

première fois observée par Kripke et al<sup>[42, 64]</sup> lors d'expériences de carcinogenèse induite par les UV chez la souris (fig 1). Ces auteurs ont constaté que les tumeurs cutanées induites par les UVB étaient fortement immunogéniques, puisqu'elles étaient rejetées après transplantation chez des animaux syngéniques. Cependant, ces tumeurs, bien que fortement immunogéniques, étaient tolérées et se développaient progressivement lorsque le receveur syngénique était immunodéprimé à l'aide de chimiothérapie, de radiations ionisantes, de thymectomie, ou par des doses UVB infracarcinogéniques.

### Radiations ultraviolettes et réponse immunitaire

On distingue deux modèles murins d'immunosuppression induite par les UVB : le modèle à faibles doses et le modèle à fortes doses.

**François Aubin :** Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, service de dermatologie 1 et laboratoire de biologie cellulaire, centre hospitalier universitaire Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France.





UV<sup>[85]</sup>. Ces modifications s'accompagnent de perturbations fonctionnelles importantes puisque, *in vitro*, les cellules de Langerhans exposées aux UV perdent leur capacité de stimulation des clones lymphocytaires Th1, alors qu'elles sont toujours capables de stimuler les clones Th2<sup>[76]</sup>. La déplétion épidermique en cellules de Langerhans est encore mal expliquée. Elle est probablement due à la migration d'une partie des cellules de Langerhans, mais d'autres mécanismes pourraient être impliqués, comme l'apoptose des cellules de Langerhans résiduelles<sup>[39, 54, 61]</sup>.

### MACROPHAGES

Cooper et al<sup>[14]</sup> ont montré que l'irradiation par de fortes doses d'UV entraînait la migration de macrophages CD11b<sup>+</sup> du derme vers l'épiderme. Ces macrophages jouent un rôle dans l'immunosuppression induite par les UV<sup>[50]</sup>. De plus, la molécule de surface CD11b est utilisée comme récepteur par le fragment de la fraction C3 du complément activé, i C3b. L'activation du complément apparaît requise dans l'immunosuppression induite par les UV, car l'inhibition de l'activation du C3 empêche partiellement l'infiltration épidermique par les macrophages CD11b. Ces résultats ont été confirmés par des études chez la souris présentant un déficit génétique pour le gène C3<sup>[29]</sup>.

### MASTOCYTES

L'irradiation UV entraîne également la dégranulation des mastocytes dermiques et l'intensité de l'immunosuppression induite par les UV sur différentes lignées de souris est corrélée avec la densité dermique en mastocytes<sup>[30, 31]</sup>. L'histamine libérée par les mastocytes après irradiation UV exerce un effet inhibiteur systémique uniquement sur les réactions d'HSC. L'activation des mastocytes peut être directe ou induite par la formation d'acide cis-urocanique au niveau épidermique ou par des neuropeptides dermiques<sup>[87]</sup>.

## Médiateurs de l'immunosuppression induite par les ultraviolets

Les kératinocytes, par leur prédominance au niveau épidermique, représentent la cible cellulaire principale des UV. Après irradiation UV, les kératinocytes sécrètent de multiples médiateurs solubles incluant des eicosanoïdes et des cytokines dont certaines possèdent des propriétés inflammatoires ou immunosuppressives<sup>[80]</sup>. L'injection intraveineuse de surnageant provenant de kératinocytes murins exposés aux UV avant l'application d'haptène entraîne une suppression de l'induction des réactions d'HSC, suggérant un mécanisme d'action systémique<sup>[6]</sup>.

### EICOSANOÏDES

Ils interviennent essentiellement dans la réaction inflammatoire primaire induite par les UV. Cependant, différents travaux ont montré le rôle régulateur des prostaglandines (PG) E<sub>2</sub> sur la production de cytokines immunosuppressives telles que l'IL10 et le TNF- $\alpha$ <sup>[74]</sup>.

### « TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ »

Yoshikawa et Streilein<sup>[91]</sup> ont montré qu'il existait une susceptibilité génétique pour la photo-immunosuppression liée au locus codant le TNF- $\alpha$ . Un polymorphisme du gène du TNF- $\alpha$  inhiberait la synthèse de celui-ci en réponse aux UV et empêcherait l'immunosuppression induite par les UV<sup>[84]</sup>. Plusieurs études<sup>[83]</sup> ont suggéré le rôle de médiateur du TNF- $\alpha$  dans le modèle d'immunosuppression des réactions d'HSC par les UV. Cependant, ces résultats ont été récemment remis en question par l'utilisation de souris génétiquement déficientes en récepteurs pour le TNF- $\alpha$ <sup>[2]</sup>.

### INTERLEUKINES

Les UV sont capables d'induire la production de multiples interleukines kératinocytaires (IL1, 3, 6, 8, 10 et 15). L'implication de l'IL10 a été particulièrement bien démontrée. Ainsi, les kératinocytes

irradiés par les UV produisent et libèrent de l'IL10 qui inhibe les réactions d'HSR vis-à-vis d'un alloantigène, mais pas vis-à-vis d'un haptène<sup>[62]</sup>. En fait, l'IL10 serait nécessaire mais pas suffisante pour induire une suppression de la réaction d'HSC chez des souris irradiées par les UV, et d'autres cytokines telles que le TNF- $\alpha$  ou les PGE<sub>2</sub> interviendraient<sup>[63, 74]</sup>. Au niveau épidermique, l'IL10 est essentiellement produite par les kératinocytes ou les macrophages dermiques qui ont migré dans l'épiderme après irradiation UV. La production d'IL10 par les kératinocytes irradiés par les UV s'accompagne de la génération de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> dont le phénotype est comparable à la sous-classe Th2 (production d'IL4 et d'IL10)<sup>[63]</sup>.

### NEUROPEPTIDES

Les fibres nerveuses sous-cutanées libèrent du monoxyde d'azote et du calcitonine gene-related peptide (CGRP) après irradiation UVB. Ces fibres sont intimement associées avec les cellules de Langerhans épidermiques et le CGRP va inhiber la présentation antigénique<sup>[28]</sup>. De plus, l'irradiation UVB entraîne la production kératinocytaire de melanocyte stimulating hormone (MSH) et de pro-opiomélanocortine, qui vont également exercer des effets immunosuppresseurs sur les réactions d'HSC<sup>[46]</sup>.

## Voie effectrice de l'immunosuppression induite par les ultraviolets

### LYMPHOCYTES

Les cellules présentatrices d'antigènes des ganglions d'animaux exposés aux UV ne sont plus capables de présenter l'antigène aux lymphocytes Th1 et d'induire une réaction d'HSR normale, mais vont présenter l'antigène aux lymphocytes Th2. Les mécanismes à l'origine de la distinction Th1/Th2 par les cellules présentatrices d'antigènes sont encore mal compris<sup>[67, 68]</sup>. Les différents mécanismes cellulaires et humoraux précédents sont capables d'activer une voie effectrice à orientation immunosuppressive. Les études de transfert ont mis en évidence la présence de lymphocytes T supprimeurs d'origine splénique spécifiques de l'allergène ayant servi à la sensibilisation. Le phénotype de ces cellules reste encore débattu et diffère selon le modèle expérimental utilisé<sup>[70, 75]</sup>. De plus, Moodycliffe et al<sup>[52]</sup> ont récemment montré que les cellules *natural killers* (NK) T pouvaient être également NKT impliquées dans l'immunosuppression induite par les UV par des mécanismes encore mal connus.

### APOPTOSE

Si le rôle inhibiteur de l'IL10 semble bien démontré dans la suppression des réactions locales et systémiques d'HSR et dans l'induction de la tolérance induite par les UV, son importance est variable selon la réaction immunologique testée. D'autres mécanismes supprimeurs sont donc suggérés, comme l'apoptose des cellules présentatrices d'antigènes<sup>[69]</sup> ou des lymphocytes T supprimeurs<sup>[33]</sup>.

## Cibles moléculaires de l'immunosuppression induite par les ultraviolets

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont étudié les cibles moléculaires des UV à l'origine des phénomènes immunosuppresseurs. Le spectre d'action des longueurs d'onde responsables de la photo-immunosuppression recouvre celui de l'ADN et de l'acide urocanique<sup>[35]</sup>.

### ACIDE UROCANIQUE

L'acide urocanique est un chromophore épidermique qui s'accumule dans l'épiderme puisque les kératinocytes ne possèdent pas les enzymes nécessaires à son catabolisme. Deux formes isomères de l'acide urocanique coexistent : la forme trans- et la forme cis-urocanique. L'acide trans-urocanique est l'isoforme initialement présente dans l'épiderme. Après absorption des UVB, l'acide trans-urocanique subit une photo-isomérisation en acide cis-urocanique. L'activité immunosuppressive de l'acide trans-urocanique [58] pourrait être médiée par la stimulation de la dégranulation des mastocytes dermiques [87], mais d'autres chromophores jouent un rôle non négligeable, voire prédominant [92].

### ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE

L'ADN est le principal chromophore absorbant les UVB dans la peau. Les photoproduits le plus fréquemment induits par les UV sont les dimères de pyrimidine et les photoproduits 6-4. La réparation spécifique des dimères de pyrimidine induits par les UVB restaure les réactions d'HSR inhibées par les UVB [43], tandis que les dimères de pyrimidine stimulent la libération de cytokines immunosuppressives [55] et inhibent les réactions d'HSC [15].

### CIBLES MEMBRANAIRES

Les UV sont capables d'interagir avec les phospholipides membranaires, entraînant des réactions de peroxydation lipidique avec production d'oxygène singulet et de radicaux libres au niveau cutané [71]. L'implication des espèces oxygénées réactives dans l'immunosuppression induite par les UV est suggérée par les effets protecteurs d'antioxydants, telles les vitamines E et C [12, 79]. De plus, les UV sont capables d'activer directement des récepteurs de surface, soit par phosphorylation, soit par oligomérisation [71].

### SIGNAUX DE TRANSDUCTION INTRACELLULAIRE

La protéine kinase C ou la tyrosine kinase peuvent être activées par l'exposition aux UV et jouer le rôle de second messenger intracytoplasmique [17]. Elles activent à leur tour différents facteurs transcriptionnels (NF [nuclear factor]-kappa, AP-1, STAT [signal transducer and activator of transcription]) par des mécanismes de phosphorylation, entraînant une modification du phénotype biologique des différentes cellules soumises aux UV [3, 34, 45]. De plus, une étude récente [44] a montré que les effets nucléaires et membranaires induits par les UV ne s'excluaient pas mutuellement, mais étaient complémentaires pour obtenir un effet biologique optimal.

## Protection vis-à-vis de l'immunosuppression induite par les ultraviolets

Les produits solaires ont été initialement développés afin de prévenir les effets aigus des UV, en particulier l'induction de l'érythème. La capacité des filtres solaires à protéger les animaux et les hommes contre les effets immunosuppressifs des UV fait toujours l'objet de controverses [27, 82]. En effet, l'interprétation des différentes études est difficile du fait de la diversité des modèles expérimentaux, des tests immunologiques et des filtres utilisés. Récemment, plusieurs auteurs ont comparé les capacités immunoprotectrices des filtres solaires et leur capacité à protéger de l'inflammation dans des études dose-réponse. Ils ont ainsi introduit le concept de facteur immunoprotecteur (FIP) par analogie au facteur de protection solaire (FPS). Le FIP serait égal à la dose d'UV minimale immunosuppressive (ou entraînant 50 % d'immunosuppression) avec photoprotecteur, rapportée à la dose d'UV immunosuppressive minimale (ou entraînant 50 % d'immunosuppression) sans photoprotecteur [88]. Selon les filtres solaires testés et le modèle

expérimental utilisé, les FIP peuvent être supérieurs, inférieurs ou corrélés aux FPS. De plus, Moyal et al [53] et Serre et al [72] ont montré, chez l'homme, que pour deux produits ayant le même FPS, celui qui n'absorbe que dans les UVB ne protège pas de la suppression de la réaction à des antigènes de rappel, alors que celui qui protège sur l'ensemble du spectre UVB et UVA est immunoprotecteur. Damian et al [16] ont confirmé l'importance d'une filtration UV à large spectre (UVB + UVA) pour obtenir un meilleur FIP sur des réactions d'HSC au nickel chez des sujets déjà sensibilisés. De plus, pour une dose d'UV donnée, un filtre solaire peut présenter un meilleur effet protecteur contre l'érythème que contre les perturbations immunologiques induites. En effet, l'immunosuppression induite par les UV peut survenir en l'absence d'érythème après application d'un filtre solaire. Enfin, l'addition d'antioxydant ou d'enzyme de réparation de l'ADN pourrait augmenter les capacités immunoprotectrices des photoprotecteurs. Ceci a été démontré chez la souris [43], tandis que chez l'homme, l'application d'une enzyme de réparation des dimères de pyrimidine, l'endonucléase bactérienne T4, chez des patients atteints de xeroderma pigmentosum exerce un effet préventif sur la survenue de lésions prénéoplasiques ou néoplasiques (carcinomes basocellulaires) par comparaison à l'application d'un placebo [89]. L'efficacité de cette enzyme de réparation des dimères de pyrimidine reste à tester sur les réactions d'HSC chez l'homme.

## Conséquences cliniques de la photo-immunologie

Les effets immunosuppressifs des UVB s'expriment également chez l'homme [21]. Ainsi, les doses infraérythémales d'UVB empêchent la sensibilisation vis-à-vis d'un haptène appliqué en zone irradiée [77]. Cependant, seuls certains individus développent une tolérance spécifique d'haptène. En 1990, Yoshikawa et al [90] suggéraient la notion d'immunosusceptibilité aux effets immunosuppressifs des UV. En effet, ces auteurs montraient une inégalité interindividuelle, puisque environ 40 à 50 % des volontaires sains exposés aux UVB développaient une inhibition de l'induction des réactions d'HSC. Les autres sujets testés demeuraient résistants aux effets immunosuppressifs des UVB et exprimaient une réaction d'HSC normale en zone irradiée.

### MALADIES INFECTIEUSES [56]

Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, les médecins avaient constaté que l'exposition à la « lumière » pouvait être utilisée de façon bénéfique pour la guérison de la tuberculose cutanée mais pas pour les lésions de varicelle ou de tuberculose pulmonaire. Actuellement, l'exposition solaire est reconnue comme jouant un rôle important chez l'homme dans les interactions de deux virus, l'herpes simplex virus (HSV) et les papillomavirus humains (HPV), avec leurs hôtes. L'exposition solaire brutale est un stimulus retrouvé dans environ un tiers des cas à l'origine des récurrences herpétiques [59]. Les mécanismes impliqués dans l'effet stimulant des UV ne sont pas connus, mais on peut supposer une réactivation de l'HSV dans le ganglion par l'activation dans le génome viral d'éléments régulateurs sensibles aux UV. Le virus migre alors le long de l'axone et se réplique à sa périphérie. Cet événement peut être contrôlé par la réponse immunitaire de l'hôte et il existe des résultats montrant que l'exposition aux UV peut supprimer temporairement cette phase régulatrice par un effet sur la présentation locale de l'antigène, permettant la réplication virale et l'induction d'une lésion clinique. En ce qui concerne les HPV, la plupart sont associés au développement de carcinomes spinocellulaires chez des patients immunodéprimés, en particulier chez les transplantés rénaux [22] et chez les patients porteurs d'une maladie génétique rare, l'épidermodysplasie verruciforme, qui s'accompagne également d'un déficit de l'immunité cellulaire [47]. Dans ces deux situations, les tumeurs cutanées se développent presque toujours sur les zones corporelles les plus exposées à l'irradiation solaire, telles que le



visage et le dos des mains [32]. Les interactions entre les HPV, l'hôte, et les UV dans le processus oncogénique ne sont pas bien connues en raison de leur complexité [60]. Les HPV permettraient aux cellules épithéliales de poursuivre leur cycle cellulaire malgré les altérations mutagènes induites par les UV [37], via l'inhibition de l'apoptose par les oncoprotéines virales E6. Les mécanismes moléculaires de l'inhibition de l'apoptose par les HPV impliqueraient, soit une voie directe, indépendante de la p53, soit une voie indirecte, dépendante de p53 [36]. De plus, la réponse immunitaire antivirale Th1 de l'hôte à proximité du site infecté par l'HPV peut être inhibée par les UV, y compris chez les patients déjà immunodéprimés par la prise de chimiothérapie dans le cas des transplantés d'organes ou génétiquement, dans le cas de l'épidermodysplasie verruciforme.

Il a été suggéré qu'un troisième type de virus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), pourrait être influencé par l'exposition aux radiations UV. En effet, la peau est impliquée au cours de tous les stades de la maladie liée au VIH. Le VIH est également activé par les UV dans des modèles d'animaux transgéniques ou dans des systèmes de culture in vitro [93]. De plus, les cellules de Langerhans ou les cellules dendritiques infectées par le VIH migrent vers les ganglions satellites sous l'influence de l'irradiation UV. Au niveau ganglionnaire, ces cellules pourraient entraîner l'infection des lymphocytes T. Enfin, l'irradiation UV amplifie le profil cytokinique Th2 qui est déjà présent au stade symptomatique du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) [13]. Cependant, il n'a jamais été montré de façon convaincante que l'exposition au soleil pouvait aggraver l'infection latente par le VIH, ou l'évolution du sida, ou encore augmenter le risque d'infection microbienne chez les patients porteurs du VIH [65]. Les UV peuvent également supprimer les réactions d'HSR aux agents microbiens tels que la lépromie (*Mycobacterium leprae*), le bacille de Calmette-Guérin (*Mycobacterium tuberculosis*) et *Candida albicans* [25]. Les conséquences de l'irradiation UV sur la résistance, la réinfection ou la réactivation de micro-organismes latents demeurent actuellement inconnues. Si un nombre limité d'infections humaines sont modifiées par l'exposition aux UV, plusieurs modèles animaux ont été développés permettant d'apporter des précisions sur l'influence des UV au cours des phénomènes infectieux. La plupart impliquent des souris ou des rats et les agents infectieux sont, soient viraux (HSV, virus leucémique murin, cytomégalovirus du rat et réovirus), soient bactériens (*Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Listeria monocytogenes* et *Borrelia burgdorferi*), soient des levures (*Candida albicans*), soient des protozoaires (*Leishmania major* et *Schistosoma mansoni*), soient des vers (*Trichinella spiralis*), et les radiations UV entraînent la suppression de la résistance de l'hôte au micro-organisme infectant. Il est cependant difficile actuellement d'extrapoler à l'homme les résultats immunologiques obtenus à partir de modèles animaux d'infection [24].

### MALADIES AUTO-IMMUNES

De nombreuses maladies auto-immunes sont déclenchées ou aggravées par l'exposition aux UV, en particulier le lupus, les dermatoses bulleuses auto-immunes et la dermatopolymyosite. Bien que les mécanismes étiopathogéniques de ces maladies soient souvent mal connus, il est paradoxal de constater que les UV sont capables d'exacerber ces maladies malgré leur activité immunosuppressive. Différentes hypothèses ont été suggérées. Ainsi, les UV stimuleraient directement la synthèse des antigènes de la pemphigoïde bulleuse [41]. Dans la peau de patients atteints de pemphigus foliacé, les UVB stimulent l'adhésion intraépidermique des autoanticorps spécifiques et le recrutement épidermique de polynucléaires neutrophiles favorisant ainsi l'acantholyse [38]. Dans le lupus, les manifestations cutanées de photosensibilité sont associées à la présence d'autoanticorps dirigés contre les ribonucléoprotéines SS-A/Ro et SS-B/La. Ces autoanticorps sont dirigés contre des antigènes qui sont des polypeptides de poids moléculaire de 46 à 60 kDa, aptes à se lier à des acides ribonucléiques (ARN) cytoplasmiques de petite taille riches en uridine. Ces antigènes sont exprimés à la surface des kératinocytes humains en culture irradiés par des UV [23], l'irradiation UV

entraînant le transfert de ces antigènes du noyau et/ou du cytoplasme vers la surface de la cellule. La liaison antigène-anticorps est susceptible d'être internalisée sous l'effet des UV et induirait des réactions de cytotoxicité dirigées contre les cellules épidermiques [40]. Un des mécanismes suggérés pour cette auto-immunisation vis-à-vis des protéines SS-A/Ro impliquerait l'homologie avec des protéines étrangères, de nature virale par exemple. De plus, l'irradiation UV induit l'expression, à la surface des kératinocytes, de molécules d'adhérence (ICAM-1) dont le ligand privilégié est une autre molécule d'adhérence, leucocytaire cette fois, le LFA-1 (*lymphocyte-function-associated antigen*). Son rôle dans les phénomènes de reconnaissance antigénique, dans la migration leucocytaire ou dans les phénomènes de cytotoxicité est établi. Enfin, les UV induisent la libération par les kératinocytes de cytokines comme l'IL1 ou le TNF- $\alpha$ , qui jouent un rôle pro-inflammatoire dans les lésions lupiques photodéclenchées. Les phénomènes immunosuppresseurs des UV interviendraient uniquement pour moduler l'intensité de la réaction immunologique [78]. Ainsi, chez les modèles murins de lupus, l'irradiation des animaux par les UVB diminue les symptômes d'auto-immunité et prolonge leur survie [49]. C'est pourquoi certaines équipes ont utilisé les UV (photochimiothérapie extracorporelle ou UVA1) pour traiter de façon efficace les manifestations extracutanées des patients lupiques [48, 51].

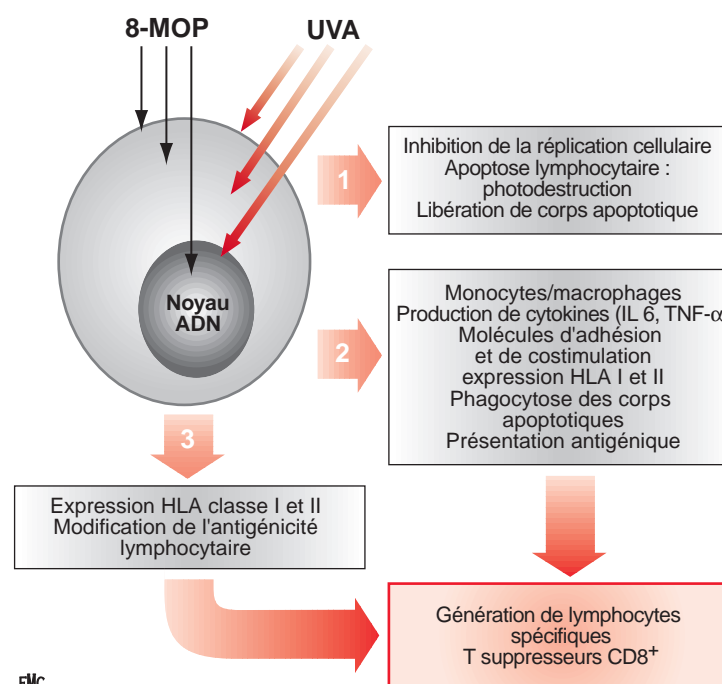
### CARCINOGENÈSE CUTANÉE

L'importance de l'immunosuppression induite par les UV sur la croissance de clones tumoraux a été bien démontrée, en particulier pour le mélanome. L'effet stimulant des UV ne s'exerce que sur des animaux immunocompétents et pour des tumeurs immunogéniques suggérant l'implication de mécanismes immunologiques dans l'échappement des cellules tumorales à la surveillance immunitaire [18]. En revanche, l'effet stimulant des UV sur le développement des mélanocytes tumoraux n'est pas lié à une altération des cellules de Langerhans épidermiques ou à une inhibition des réactions locales d'HSR à un haptène [19], mais est transmissible par des médiateurs solubles produits par les kératinocytes irradiés [4]. Si l'effet stimulant des UV n'est pas lié à un blocage de la voie afférente de la réponse immunitaire antimélanocytaire, une altération de la voie lymphocytaire efférente pourrait être impliquée. La population lymphocytaire T suppressive induite par les UV et responsable de l'inhibition des réactions d'HSR reste encore mal caractérisée et semble différente selon les modèles expérimentaux. Donawho et al [20] ont montré que l'effet stimulant des UV sur la croissance des mélanocytes tumoraux était associé à une inhibition de la voie lymphocytaire efférente et à des perturbations fonctionnelles et quantitatives des lymphocytes T infiltrant la tumeur implantée dans l'oreille de souris après irradiation UV. Toutefois, les caractéristiques phénotypiques de la population lymphocytaire T impliquée dans l'effet stimulant des UV n'ont pas encore été déterminées, alors que les lymphocytes CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> semblent participer au rejet des cellules mélanocytaires tumorales chez les animaux non irradiés [11]. Le rôle suppressif des UV sur l'élimination des clones cellulaires néoplasiques est également suggéré chez l'homme [21] par la plus grande fréquence des cancers cutanés en zone exposée chez les patients présentant une immunosuppression génétique (xeroderma pigmentosum) ou acquise (greffés d'organes). De plus, plus de 90 % des patients présentant un carcinome cutané en zone photoexposée seraient sensibles aux effets immunosuppresseurs des UVB sur la réaction d'HSC [90].

### Utilisation thérapeutique de la photo-immunosuppression

L'immunosuppression induite par les UV permet d'expliquer les effets thérapeutiques de la photothérapie classique [5] dans le traitement de nombreuses dermatoses à médiation lymphocytaires T (dermatite atopique, pelade, maladie du greffon contre l'hôte,

lymphome cutané, psoriasis...). La photochimiothérapie extracorporelle est un procédé thérapeutique original qui combine une leucaphérèse et une PUVAthérapie (association psoralène et radiation UVA) ex vivo. Il s'agit donc d'une manipulation de cellules humaines, puisque les cellules mononucléées du malade sont prélevées, traitées ex vivo par un photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène (8-MOP), et une irradiation UVA, avant d'être réinjectées (fig 5). Le but de cette thérapie cellulaire est d'induire une modulation de la réponse immunitaire cellulaire comparable à celle observée après photothérapie in vivo. Les mécanismes d'action de la photochimiothérapie extracorporelle ne sont pas encore éclaircis et font l'objet d'hypothèses. Les cibles moléculaires de la photochimiothérapie extracorporelle se situent au niveau membranaire, cytoplasmique et nucléaire. L'effet thérapeutique semble reposer sur la conjonction de plusieurs effets biologiques et deux hypothèses principales ont été proposées. Le 8-MOP, après pénétration dans les lymphocytes et activation par les UVA, inhibe la réplication et la transcription génique, puis entraîne l'arrêt de la prolifération des cellules traitées. Les cellules traitées sont alors rapidement éliminées de l'organisme par ce processus de photodestruction qui induit une apoptose lymphocytaire. Mais ce processus de photo-inactivation cellulaire ne représente probablement qu'un mode d'action mineur de la photochimiothérapie extracorporelle. En effet, la photochimiothérapie extracorporelle s'accompagne d'une augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et II (qui interviennent dans la présentation de l'antigène), et de la production de lymphocytes T suppresseurs spécifiques CD8<sup>+</sup>. De plus, les corps apoptotiques libérés par la destruction des lymphocytes traités seraient phagocytés par les macrophages du patient et différents antigènes lymphocytaires modifiés seraient ainsi présentés au système immunitaire qui déclencherait une réponse spécifique. L'immunogénicité lymphocytaire pourrait être également modifiée suite à des altérations physicochimiques induites par la photochimiothérapie extracorporelle. Ces perturbations immunologiques seraient à l'origine de l'élimination des clones lymphocytaires pathologiques par une réaction anti-idiotypique (autovaccination). En effet, la partie idiotypique du récepteur des lymphocytes T pathogènes modifiée sous l'effet des altérations physicochimiques induites par la photochimiothérapie extracorporelle deviendrait immunogène et déclencherait une réponse immunitaire par des cellules portant des récepteurs anti-idiotypiques du clone pathogène. Plusieurs modèles expérimentaux chez l'animal ont confirmé l'immunomodulation induite in vivo par la photochimiothérapie extracorporelle et ont motivé son utilisation chez l'homme pour le traitement de diverses affections caractérisées par une prolifération anarchique de certains clones lymphocytaires T bénins ou malins (lymphomes cutanés T, maladies auto-immunes, transplantation d'organe, maladie du greffon contre l'hôte). Si toutes



EMC

**5 Mécanismes d'action de la photochimiothérapie extracorporelle.** UVA : ultraviolets A ; ADN : acide désoxyribonucléique ; 8-MOP : 8-méthoxypsoralène ; IL : interleukine ; TNF : tumor necrosis factor ; HLA : human leukocyte antigen.

les données de la littérature s'accordent sur le fait que la photochimiothérapie extracorporelle est très bien tolérée et n'entraîne que peu d'effets secondaires, sa place en thérapeutique humaine n'est pas encore définie et l'efficacité thérapeutique de cette technique reste encore à démontrer par des études contrôlées [7].

## Conclusion

Les radiations UV, composante majeure de l'environnement de l'homme, sont responsables d'effets immunosuppresseurs connus depuis plus de 30 ans. Si la connaissance des mécanismes cellulaires, humoraux et moléculaires a fait d'immenses progrès ces dernières années, il persiste encore de nombreuses inconnues, en particulier chez l'homme. Ces effets immunosuppresseurs entraînent de nombreuses conséquences sur la vie humaine, puisqu'ils sont impliqués dans la carcinogenèse cutanée et l'évolution de certaines infections, et sont utilisés pour le traitement de nombreuses dermatoses à médiation lymphocytaire.

## Références

- [1] Aberer W, Schuler G, Stingl G, Hönigsmann H, Wolff K. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 202-210
- [2] Amerio P, Toto P, Feliciani C, Suzuki H, Shivji G, Wang B et al. Rethinking the role of tumour necrosis factor- $\alpha$  in ultraviolet (UV) B-induced immunosuppression: altered immune response in UV-irradiated TNFR1R2 gene-targeted mutant mice. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 952-957
- [3] Aragane Y, Kulms D, Luger TA, Schwarz T. Downregulation of interferon- $\gamma$ -activated STAT1 by ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 11490-11495
- [4] Aubin F, Donawho C, Kripke ML. Effect of psoralen plus UVA radiation on in vivo growth of melanoma cells. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 5893-5897
- [5] Aubin F, Humbert PH. Immunomodulation induced by psoralen plus ultraviolet A radiation. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 212-213
- [6] Aubin F, Kripke ML, Ullrich SE. Activation of keratinocytes with psoralen plus UVA radiation induce the release of soluble factors that suppress delayed and contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 995-1000
- [7] Aubin F, Salard D, Pouthier F, Hervé P, Humbert PH. La photochimiothérapie extracorporelle. *Méd/Sci* 1999 ; 15 : 983-989
- [8] Bacci S, Nakamura T, Streilein JW. Failed antigen presentation after UVB radiation correlates with modifications of Langerhans cells cytoskeleton. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 838-843
- [9] Beissert S, Hosoi J, Kühn R, Rajewsky K, Müller W, Granstein RD. Impaired immunosuppressive response to ultraviolet radiation in interleukin-10-deficient mice. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 553-557
- [10] Beissert S, Schwarz T. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999 ; 4 : 61-64
- [11] Chen PW, Ananthaswamy HN. Rejection of K1735 murine melanoma in syngeneic host requires expression of MHC class I antigens and either class II antigens or IL2. *J Immunol* 1993 ; 151 : 244-255
- [12] Clement-Lacroix P, Michel L, Moysan A, Morliere P, Dubertret L. UVA-induced immune suppression in human skin: protective effect of vitamin E in human epidermal cells in vitro. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 77-84
- [13] Clerici M, Shearer GM. A Th1-Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993 ; 14 : 107-111
- [14] Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA, Baadsgaard O, Terhune M, Levee G et al. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: relationship to dose, CD1a<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 8497-8501
- [15] Cruz PD, Leverkus M, Dougherty I, Gleason MJ, Eller M, Yaar M et al. Thymidine dinucleotides inhibit contact hypersensitivity and activate the gene for tumor necrosis factor  $\alpha$ . *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 253-258
- [16] Damian L, Halliday GM, Barnetson RS. Broad-spectrum sunscreens provide greater protection against ultraviolet-radiation-induced suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 146-151
- [17] Devary Y, Rosette C, Didonato JA, Karin M. NF- $\kappa$ B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* 1993 ; 261 : 1442-1445
- [18] Donawho CK, Kripke ML. Evidence that the local effect of UV radiation on the growth of murine melanomas is immunologically mediated. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 4176-4181



- [19] Donawho CK, Kripke ML. Lack of correlation between UV-induced enhancement of melanoma development and local suppression of contact hypersensitivity. *Exp Dermatol* 1992; 1 : 20-26
- [20] Donawho CK, Muller HK, Bucana CD, Kripke ML. Enhanced growth of murine melanoma in ultraviolet irradiated skin is associated with local inhibition of immune effector mechanisms. *J Immunol* 1996; 157 : 781-786
- [21] Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140 : 995-1009
- [22] Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 : 222-229
- [23] Furukawa F, Kashiwara-Sawami M, Lyons MB, Norris DA. Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1990; 94 : 77-85
- [24] Garssen J, Goettsch W, De Gruij FR, Slob W, Van Loveren H. Risk assessment of UVB effects on resistance to infectious diseases. *Photochem Photobiol* 1996; 64 : 269-274
- [25] Garssen J, Norval M, El-Ghorr A, Gibbs NK, Jones CD, Cerimele D et al. Estimation of the effect of increasing UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours. *J Photochem Photobiol B* 1998; 42 : 167-179
- [26] Garssen J, Vandenbriel RJ, De Gruij FR, Wolvers DA, Van Dijk M, Fluitman A. UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology* 1999; 97 : 506-514
- [27] Gil EM, Kim TH. UV-induced immune suppression and sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16 : 101-110
- [28] Gillardon F, Moll I, Michel S, Benrath J, Weihe E, Zimmermann M. Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide are involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Eur J Pharmacol* 1995; 293 : 395-400
- [29] Hammerberg C, Katiyar SK, Carroll M, Cooper KD. Activated complement component 3 (C3) is required for ultraviolet induction of immunosuppression and antigenic tolerance. *J Exp Med* 1998; 187 : 1133-1138
- [30] Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Mast cells in UV-B-induced immunosuppression. *J Photochem Photobiol B* 2000; 55 : 81-87
- [31] Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28 : 1-8
- [32] Hartevelt JN, Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49 : 506-509
- [33] Hill LL, Shreedar VK, Kripke ML, Owen-Schaub LB. A critical role for Fas ligand in the active suppression of systemic immune responses by ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1999; 189 : 1285-1293
- [34] Huang C, Li J, Chen N, Ma W, Bowden GT, Dong Z. Inhibition of atypical PKC blocks ultraviolet-induced AP-1 activation by specifically inhibiting ERKs activation. *Mol Carcinog* 2000; 27 : 65-75
- [35] Hurks HM, Out-Luiting C, Vermeer BJ, Class FH, Mommaas AM. In situ action spectra suggests that DNA damage is involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Photochem Photobiol* 1997; 66 : 76-81
- [36] Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000; 14 : 3065-3073
- [37] Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 2000; 19 : 592-598
- [38] Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* 2000; 201 : 132-138
- [39] Kawamura T, Azuma M, Kayagaki N, Shimada S, Yagita H, Okumura K. Fas/Fas ligand-mediated apoptosis of murine Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 2000; 22 : 96-101
- [40] Kawashima T, Zappi EG, Lieu TS, Sontheimer RD. Impact of ultraviolet radiation on the cellular expression of Ro/SSA autoantigenic polypeptides. *Dermatology* 1994; 189 (suppl) : 65-105
- [41] Kayashima K, Koji T, Nozawa M, Ono T, Nakane PK. Activation of bullous pemphigoid antigen gene in mouse ear epidermis by ultraviolet radiation. *Cell Biochem Funct* 1998; 16 : 107-116
- [42] Kripke ML. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57 : 211-215
- [43] Kripke ML, Cox PA, Alas LG, Yarosh DB. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 7516-7520
- [44] Kulms D, Poppelmann B, Yarosh D, Luger TA, Krutmann J, Schwarz T. Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to UVB radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 7974-7979
- [45] Kulms D, Schwarz T. Ultraviolet radiation inhibits interleukin-2-induced tyrosine phosphorylation and the activation of STAT5 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2000; 276 : 12849-12855
- [46] Luger TA, Schwarz T, Kalden H, Scholzen T, Schwarz A, Brzoska T. Role of epidermal cell-derived alpha-melanocyte stimulating hormone in ultraviolet light mediated local immunosuppression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 885 : 209-216
- [47] Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131 : 1312-1318
- [48] McGrath H Jr. Ultraviolet A1 (340-400 nm) irradiation and systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4 : 79-84
- [49] McGrath H Jr, Bak E, Michalski JP. Ultraviolet-A light prolongs survival and improves immune function in (New Zealand black x New Zealand white) F1 hybrid mice. *Arthritis Rheum* 1987; 30 : 557-561
- [50] Meunier L, Bata-Csorgo Z, Cooper KD. In human dermis, ultraviolet radiation induces expansion of a CD36<sup>+</sup> CD11b<sup>+</sup> CD1<sup>+</sup> macrophage subset by infiltration and proliferation. CD1<sup>+</sup> Langerhans-like dendritic antigen-presenting cells are concomitantly depleted. *J Invest Dermatol* 1995; 105 : 782-788
- [51] Millard TP, Hawk JL. Ultraviolet therapy in lupus. *Lupus* 2001; 10 : 185-187
- [52] Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, Ullrich SE. Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells. *Nat Immunol* 2000; 1 : 521-525
- [53] Moyal D, Courbière C, Le Corre Y, De Lacharrière O, Hourseau C. Immunosuppression induced by chronic solar-simulated irradiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1997; 7 : 223-225
- [54] Nakagawa S, Koomen CW, Bos JD, Teunissen MB. Differential modulation of human Langerhans cell maturation by ultraviolet B radiation. *J Immunol* 1999; 163 : 5192-5200
- [55] Nishigori C, Yarosh DB, Ullrich SE, Vink AA, Bucana CD, Roza L et al. Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 10354-10359
- [56] Norval M. Rayonnement UV et infection. In : Aubin F, Humbert P éd. Rayonnement ultraviolet et peau. Paris : John Libbey Eurotext, 2001 : 105-109
- [57] Norval M, Garssen J, Van Loveren H, El-Ghorr AA. UV-induced changes in the immune response to microbial infections in human subjects and animal models. *J Epidemiol* 1999; 9 (suppl) : S84-S92
- [58] Norval M, Gibbs NK, Gilmour J. The role of urocanic acid in UV-induced immunosuppression: recent advances (1992-1994). *Photochem Photobiol* 1995; 62 : 209-217
- [59] Perna JJ, Mannix ML, Rooney JF, Notkins AL, Straus SE. Reactivation of latent herpes simplex virus infection by ultraviolet light: a human model. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 : 473-478
- [60] Pretet JL. Rayonnement UV et papillomavirus humains. In : Aubin F, Humbert P éd. Rayonnement ultraviolet et peau. Paris : John Libbey Eurotext, 2001 : 110-115
- [61] Rattis FM, Concha M, Dalbiez-Gauthier C, Courtellemont P, Schmitt D, Peguet-Navarro J. Effects of ultraviolet B radiation on human Langerhans cells: functional alteration of CD86 upregulation and induction of apoptotic cell death. *J Invest Dermatol* 1998; 111 : 373-379
- [62] Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol* 1992; 149 : 3865-3871
- [63] Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10, and TNF- $\alpha$  in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukoc Biol* 1994; 56 : 769-775
- [64] Romerdahl CA, Okamoto H, Kripke ML. Immune surveillance against cutaneous malignancies in experimental animals. *Immunol Ser* 1989; 46 : 749-767
- [65] Saah AJ, Horn TD, Hoover DR, Chen C, Whitmore SE, Flynn C et al. Solar ultraviolet radiation exposure does not appear to exacerbate HIV infection in homosexual men. *AIDS* 1997; 11 : 1773-1778
- [66] Schmitt DA, Owen-Schaub L, Ullrich SE. Effect of IL-12 on immune suppression and suppressor cell induction by ultraviolet radiation. *J Immunol* 1995; 154 : 5114-5120
- [67] Schmitt DA, Ullrich SE. Exposure to ultraviolet radiation causes dendritic cells/macrophages to secrete immunosuppressive IL-12p40 homodimers. *J Immunol* 2000; 165 : 3162-3167
- [68] Schwarz A, Beissert S, Grosse-Heitmeyer K, Gunzer M, Bluestone JA, Grabbe S et al. Evidence for functional relevance of CTLA-4 in ultraviolet radiation-induced tolerance. *J Immunol* 2000; 165 : 1824-1831
- [69] Schwarz A, Grabbe S, Grosse-Heitmeyer K, Roters B, Riemann H, Luger TA et al. Ultraviolet light induced immune tolerance is mediated via the CD95/CD95-ligand system. *J Immunol* 1998; 160 : 4262-4270
- [70] Schwarz A, Grabbe S, Mahnke K, Riemann H, Luger TA, Wysoka M et al. Interleukin 12 breaks ultraviolet light induced immunosuppression by affecting CD8<sup>+</sup> rather than CD4<sup>+</sup> T cells. *J Invest Dermatol* 1998; 110 : 272-276
- [71] Schwarz T. UV light affects cell membrane and cytoplasmic targets. *J Photochem Photobiol B* 1998; 44 : 91-96
- [72] Serre I, Cano JP, Picot MC, Meynadier J, Meunier L. Immunosuppression induced by acute solar-simulated ultraviolet exposure in humans: prevention by a sunscreen with a sun protection factor of 15 and high UVA protection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 : 187-194
- [73] Shimizu T, Streilein JW. Local and systemic consequences of acute, low-dose ultraviolet B radiation are mediated by different immune regulatory mechanisms. *Eur J Immunol* 1994; 24 : 1765-1770
- [74] Shreedar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE. A cytokine cascade including prostaglandin E<sub>2</sub>, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol* 1998; 160 : 3783-3789
- [75] Shreedar VK, Pride MW, Sun Y, Kripke ML, Strickland FM. Origin and characteristics of ultraviolet-B radiation-induced suppressor T lymphocytes. *J Immunol* 1998; 161 : 1327-1335
- [76] Simon JC, Cruz PD, Bergstresser PR, Tigelaar RE. Low-dose UVB-irradiated Langerhans cells preferentially activate CD4<sup>+</sup> T cells of the T helper 2 subset. *J Immunol* 1990; 145 : 2087-2091
- [77] Sjoval P, Christensen OB. Local and systemic effect of ultraviolet irradiation (UVB and UVA) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1986; 66 : 290-294
- [78] Sontheimer RD. Photoimmunology of lupus erythematosus and dermatomyositis: a speculative review. *Photochem Photobiol* 1996; 63 : 583-594
- [79] Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen G. Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E. *Int J Radiat Biol Phys* 1999; 75 : 747-755
- [80] Takashima A, Bergstresser PR. Impact of UVB radiation on the epidermal cytokine network. *Photochem Photobiol* 1996; 63 : 397-400
- [81] Tang A, Udey MC. Inhibition of epidermal Langerhans cell function by low dose ultraviolet radiation: UVB radiation selectively modulates ICAM-1 expression by murine Langerhans cells. *J Immunol* 1991; 146 : 3347-3356
- [82] Ullrich SE, Kim TH, Ananthaswamy HN, Kripke ML. Sunscreen effects on UV-induced immune suppression. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4 : 65-69
- [83] Vermeer M, Streilein JW. Ultraviolet B light induced alterations in epidermal Langerhans cells are mediated by tumor necrosis factor-alpha. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990; 7 : 258-265
- [84] Vincek K, Kurimoto I, Medema JP, Prieto E, Streilein JW. Tumornecrosisfactor-upolymorphism correlates with deleterious effects of ultraviolet B light on cutaneous immunity. *Cancer Res* 1993; 53 : 728-732
- [85] Vink AA, Strickland FM, Bucana C, Cox PA, Roza L, Yarosh DB et al. Localization of DNA damage and its role in altered antigen-presenting function in ultraviolet-irradiated mice. *J Exp Med* 1996; 183 : 1491-1500
- [86] Weiss JM, Renkl AC, Denfeld RW, De Roche R, Spitzlei M, Schopf E et al. Low-dose UVB radiation perturbs the functional expression of B7. 1 and B7. 2 co-stimulatory molecules on human Langerhans cells. *Eur J Dermatol* 1995; 25 : 2858-2862
- [87] Wille JJ, Kydonieus AF, Murphy GF. Cis-urocanic acid induces mast cell degranulation and release of preformed TNF- $\alpha$ : a possible mechanism linking UVB and cis-urocanic acid to immunosuppression of contact hypersensitivity. *Skin Pharm Appl Skin Physiol* 1999; 12 : 18-27
- [88] Wolf P. Photoprotection contre l'immunosuppression induite par les rayonnements UV. In : Aubin F, Humbert P éd. Rayonnement ultraviolet et peau. Paris : John Libbey Eurotext, 2001 : 76-82
- [89] Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma pigmentosum study group. *Lancet* 2001; 357 : 926-929
- [90] Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, van den Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95 : 530-536
- [91] Yoshikawa T, Streilein JW. On the genetic basis of the effects of ultraviolet light B on cutaneous immunity. Evidence that polymorphisms at the TNF- $\alpha$  and Lps loci govern susceptibility. *Immunogenetics* 1990; 32 : 398-405
- [92] Zak-Prelim K, Norval M, Venner TJ, Bisset Y, Walker C, Rafferty TS et al. Cis-urocanic acid does not induce the expression of immunosuppressive cytokines in murine keratinocytes. *Photochem Photobiol* 2001; 73 : 238-244
- [93] Zmudka BZ, Miller SA, Jacobs ME, Beer JB. Medical UV exposures and HIV activation. *Photochem Photobiol* 1996; 64 : 246-253



# Acné

B Dreno

**Résumé.** – L'acné est une maladie du follicule pilosébacé qui se développe aux dépens des glandes sébacées et de l'épithélium du canal infundibulaire. Il existe plusieurs formes d'acné suivant l'aspect clinique, la date d'apparition et le mode d'évolution. Le diagnostic différentiel se pose avec plusieurs éruptions du visage, induisant des lésions inflammatoires, mais pas de comédons. Le traitement de l'acné repose sur des traitements locaux appartenant essentiellement à quatre classes : les antibiotiques, le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes, l'acide azélaïque et des traitements par voie générale (cyclines, hormones, isotrétinoïne, sels de zinc). Il convient aussi d'y associer, si besoin, des conseils cosmétologiques, un soutien psychologique, un traitement physique.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** acné, folliculite, glande sébacée, séborrhée, follicule pilosébacé.

## Introduction

Le terme acné désigne des lésions folliculaires qui surviennent à l'adolescence et qui sont liées à la fois à la séborrhée et à des anomalies de la kératinisation de l'épithélium du canal du follicule pilosébacé induisant la formation du comédon. Les adjectifs « juvénile », « polymorphe », « vulgaire », qui étaient souvent associés au terme acné, sont aujourd'hui abandonnés, répondant à une nécessité de ne mettre qu'un terme par maladie nosologiquement identifiée.

## Épidémiologie

L'acné se développe aux alentours de la puberté et est une affection très fréquente. Une étude<sup>[10]</sup> menée en 1996 en France sur un échantillon de 913 patients représentatifs de la population française entre 11 et 18 ans montrait ainsi une prévalence de 76 %, avec un pic entre 14 et 16 ans pour les filles et un peu plus tardif (16-17 ans) pour les garçons. Ces données rejoignent celles des autres pays d'Europe et des États-Unis. Tous les sujets acnéiques ne se traitent pas ; c'est ainsi que, dans l'étude épidémiologique française, seulement 44 % des patients acnéiques étaient traités. Domaine électif du jeune adolescent, il semble que depuis quelques années l'acné ait tendance à persister ou se développer chez l'adulte, notamment chez la femme.

## Lésions élémentaires de l'acné

Préalablement aux lésions d'acné existe souvent la séborrhée liée à une production exagérée de sébum. Celle-ci est caractérisée par un

aspect brillant de la peau prédominant sur le visage dans la zone médiofaciale, avec le front, la pointe du nez, les joues. Elle peut aussi être présente à la face antérieure du thorax et dans la gouttière vertébrodorsale. Une dilatation des follicules pilosébacés, notamment du nez et du menton, est souvent associée. Elle s'accompagne fréquemment d'une séborrhée du cuir chevelu. Le microcomédon représente la lésion première de l'acné. Dans un délai variable, surviennent les lésions rétentionnelles puis inflammatoires, évoluant par poussées et donnant un aspect polymorphe à l'acné. Les facteurs déclenchants sont encore mal connus mais le stress, les menstruations et le soleil sont ceux le plus fréquemment trouvés.

### LÉSIONS RÉTENTIONNELLES

Ce sont les premières lésions qui apparaissent dans l'acné. La lésion rétentionnelle la plus précoce est le microcomédon, petite élevation ou dépression centrée par un minuscule point noir correspondant à l'orifice du follicule pilosébacé dans lequel s'accumule la kératine.

#### ■ Comédon ou « point noir »

Il correspond à un bouchon corné de 1 à 3 mm de diamètre constitué de sébum et de kératine qui obstrue l'orifice infundibulaire. L'extrémité externe colorée en noir correspond à des graisses oxydées et à un dépôt de mélanine provenant de l'épithélium infundibulaire entourant le comédon. Il siège le plus souvent dans les zones séborrhéiques et prend généralement l'aspect de macrocomédon dans la conque de l'oreille. Il a rarement une évolution inflammatoire.

#### ■ Microkyste ou « point blanc »

C'est une papule blanchâtre de 2 à 3 mm de diamètre, due à l'accumulation de sébum et de kératine dans un infundibulum fermé. Il siège aussi dans les zones séborrhéiques du visage. Son évolution peut se faire soit vers l'ouverture extérieure à la peau, soit vers une rupture dans le derme environnant. La présence de *Propionibacterium acnes* favorise son inflammation et donc son évolution vers une pustule ou une papule.

Brigitte Dreno : Professeur des Universités, praticien hospitalier, centre hospitalier universitaire de Nantes, Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.

## LÉSIONS INFLAMMATOIRES

Elles sont divisées en lésions superficielles ou profondes.

### ■ Lésions inflammatoires superficielles

Ce sont les papules et les pustules.

#### Papule

C'est une lésion inflammatoire de diamètre inférieur à 10 mm, pouvant apparaître de novo ou être la conséquence de l'inflammation d'un microkyste, en particulier après manipulation. C'est une élevation rouge, ferme, parfois douloureuse, pouvant évoluer, soit vers la résorption spontanée, soit vers une pustule.

#### Pustule

C'est une papule avec à son sommet un contenu purulent. La survenue de plusieurs pustules d'emblée sans papule ou microkyste doit faire suspecter une folliculite à germes à Gram négatif, qui est confirmée par un prélèvement bactériologique.

### ■ Lésions inflammatoires profondes

Ce sont les nodules. Ils se manifestent par une tuméfaction inflammatoire, douloureuse et fluctuante à la palpation. La définition du nodule varie suivant les pays en fonction de la taille du diamètre : supérieur à 10 mm en France, supérieur à 4 mm aux États-Unis, égal ou supérieur à 6 mm en Grande-Bretagne et 8 mm en Scandinavie. Il en résulte une interprétation variable de la gravité de l'acné suivant les pays. Ces nodules peuvent s'ouvrir vers l'extérieur avec parfois formation de fistules ou se rompre dans le derme. Ils donnent naissance alors à des kystes inflammatoires, des abcès qui peuvent confluer en sinus, lésions inflammatoires allongées fluctuantes souvent localisées dans les sillons nasogéniens. Les nodules, contrairement aux papules et pustules, ont souvent une évolution cicatricielle atrophique, ou hypertrophique, ou chéloïdienne.

## Évaluation des lésions d'acné

L'évaluation de l'intensité des lésions d'acné peut se faire soit par une méthode globale (acné faible, modérée, intense), soit par une méthode quantitative comme l'échelle française ECLA<sup>[11]</sup>, soit par une méthode quantitative (décompte des lésions rétentionnelles et inflammatoires sur le visage et rarement sur le tronc). C'est la méthode la plus objective dans le cadre d'un essai clinique. Par ailleurs, l'avis du patient, du clinicien et le suivi photographique sont souvent proposés en complément dans les études.

## Formes cliniques

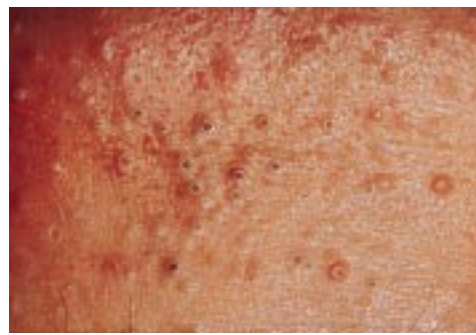
L'acné n'est vraisemblablement pas une maladie monomorphe. Il n'existe pas un seul type d'acné mais plusieurs, caractérisés par des aspects cliniques, des évolutions et surtout des prises en charge thérapeutiques différentes<sup>[28]</sup>.

### ACNÉS « PUBERTAIRES »

L'acné pubertaire est la forme la plus fréquente de l'acné puisqu'elle touche à des degrés variables environ 80 % des adolescents, débutant vers l'âge de 12 à 13 ans chez la fille, 1 ou 2 ans plus tard chez le garçon.

#### ■ Acné rétentionnelle (fig 1)

C'est la forme débutante de l'acné pubertaire. À la séborrhée s'associent des points noirs et des microkystes localisés le plus souvent sur le front, les joues et le nez. La localisation thoracique est



**1** Acné rétentionnelle : coexistence de microkystes et de comédons.



**2** Acné inflammatoire superficielle.

possible mais rare. Leur décompte est souvent difficile, nécessitant un bon éclairage. Le risque évolutif est celui d'une inflammation secondaire des microkystes essentiellement.

#### ■ Acné papulopustuleuse (fig 2)

Aux comédons ouverts et microkystes s'associent des papules et des pustules. Suivant le caractère prédominant de l'un ou l'autre type de lésion, on parle d'acné à prédominance inflammatoire ou à prédominance rétentionnelle. Le degré de gravité de ces formes papulopustuleuses est lié à l'extension des lésions au cou, à la face antérieure du thorax, au dos jusqu'à la région lombaire. Des lésions inflammatoires profondes à type de nodules peuvent apparaître.

### ACNÉS GRAVES

#### ■ « Acne conglobata » (fig 3)

C'est une acné suppurative chronique. Elle débute à la puberté comme une acné ordinaire puis s'aggrave avec une extension des lésions du visage au tronc, aux épaules, aux fesses et aux racines des membres. Parallèlement apparaissent des comédons de grande taille, parfois polyporeux et surtout des nodules multiples, volumineux, douloureux, qui peuvent évoluer vers la fistulisation. De véritables kystes profonds présentant des poussées inflammatoires peuvent se développer et fusionner. Ces derniers laissent des cicatrices indurées, déprimées ou rétractiles, souvent pontées par des brides de peau résiduelle, retentissant sur la qualité de vie des malades.

#### ■ « Acne fulminans » (fig 4)

C'est sans doute la forme la plus grave de l'acné. Elle touche surtout les adolescents de sexe masculin et est heureusement très rare. On



3 « Acne conglobata ».



4 « Acne fulminans ».

constate d'une part, une évolution ulcéronécrotique brutale des lésions préexistantes d'acné, et d'autre part, des signes généraux associant une hyperthermie, une altération de l'état général, des douleurs articulaires et musculaires. Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose. Des complexes immuns circulants et une protéinurie peuvent être présents. Des images de lyse osseuse, posant le problème du diagnostic différentiel avec une ostéomyélite notamment, peuvent aussi être associées, mais l'évolution est toujours favorable. Ce type d'affection est très rarement engendré par l'isotrétinoïne. Elle pourrait être la résultante d'une réaction auto-immune, soit à des antigènes de *Propionibacterium acnes*, soit à des antigènes du follicule pilosébacé libérés par l'isotrétinoïne [27].

#### ACNÉS NÉONATALES ET INFANTILES

L'acné néonatale est une acné transitoire [23], survenant environ chez 20 % des nouveau-nés et plus fréquemment le garçon. Elle serait due à la stimulation des glandes sébacées par les androgènes maternels, mais le rôle éventuel de *Malassezia furfur* est évoqué. Elle atteint rarement le thorax ; on peut toutefois observer une diffusion de lésions inflammatoires (papules et pustules) aux épaules et à la partie haute du dos. Elle peut être aggravée par des soins locaux mal appropriés (topiques huileux). Son évolution est spontanément

favorable dans un délai court, en moyenne 2 à 3 mois, mais qui peut être prolongé si l'hyperandrogénie transitoire du nouveau-né a induit une production de gonadotrophines hypophysaires et d'adrenocorticotrophique hormone. Il peut, même de façon exceptionnelle, en résulter la formation d'abcès gommeux récidivants au niveau des joues au-delà de l'âge de nourrisson. Il convient de penser à éliminer une prise médicamenteuse maternelle, notamment à base de lithium ou d'hydantoïne. Cette acné néonatale doit être distinguée de l'acné infantile, de début plus tardif, après 2 ans mais avant la puberté. D'autres signes cliniques sont le plus souvent associés à l'acné : une pilosité précoce, un développement précoce des organes génitaux androgénodépendants, une obésité et une avance staturale. Il convient alors de rechercher une hyperplasie congénitale des surrénales, notamment par déficit enzymatique en 21- $\beta$  hydroxylase, une tumeur ovarienne ou surrénalienne.

#### ACNÉS PRÉPUBERTAIRES

Elles se présentent essentiellement sous la forme de lésions rétentionnelles localisées sur le front, les joues, le nez, et s'accompagne souvent d'une élévation de la dihydrotestostérone (DHT). Il a été montré que les patientes développant ultérieurement des acnés graves étaient celles qui avaient un nombre élevé de comédons vers l'âge de 10 ans ou dans les 3 années précédant les menstruations, ainsi que celles qui en période prépubertaire avaient un taux à la limite supérieure de la normale de sulfate de dihydro-épiandrostérone, sans que celui-ci soit toutefois anormal. Le taux de testostérone serait aussi légèrement augmenté, mais demeurant dans les limites de la normale.

#### ACNÉS IATROGÈNES

Il peut s'agir d'une acné entretenue par un médicament ou de lésions acnéiformes induites par le médicament. Dans ce dernier cas, les lésions sont monomorphes, le plus souvent de type inflammatoire (papules, pustules), induites par la réaction inflammatoire développée autour du follicule pilosébacé. Les comédons et microkystes sont absents ou rares. Les lésions peuvent siéger aux extrémités. Elles peuvent parfois réaliser un tableau d'acné fulminante ou *acne fulminans* avec présence de signes généraux. Les diagnostics différentiels sont la folliculite à germes à Gram négatif et l'acné estivale. Il existe en général un terrain séborrhéique sous-jacent favorable. Les principaux médicaments incriminés sont énumérés ci-dessous.

#### ACNÉS EXOGÈNES

Elles sont induites par l'application sur la peau d'huiles minérales très comédogènes. La lésion élémentaire est représentée par le « bouton d'huile ». Ces acnés se voient à la suite d'intoxications ou d'expositions professionnelles à des hydrocarbures aromatiques halogénés, surtout polychlorés, comme les naphthalènes, les biphénols polyhalogénés, les dioxines.

L'acné chlorique, qui est la traduction d'une intoxication, se manifeste au début par l'apparition de comédons, notamment dans les régions malaires, rétro-auriculaires et scrotales. Puis les lésions s'étendent au dos, aux épaules, à la poitrine et aux fesses. Le nez est en général respecté. Les régions axillaires ne sont touchées qu'en cas d'ingestion ou d'inhalation. Lorsque l'intoxication est prolongée, aux comédons s'associent des microkystes, des kystes et des lésions inflammatoires. De plus, peuvent apparaître des signes généraux, digestifs, pulmonaires, neurologiques. À l'arrêt de l'exposition, les lésions régressent sur plusieurs mois (en moyenne 6 mois), mais peuvent persister parfois.

Les acnés aux cosmétiques sont dues à la présence dans les produits topiques d'huiles végétales ou de paraffine fluide (vaseline). La pratique de plus en plus fréquente des tests de comédogénicité sur oreilles de lapin avec les produits cosmétiques en diminue la fréquence.

Par ailleurs, des frottements répétés ou une occlusion peuvent générer une acné mécanique (port de casque, sac à dos...).



**Principaux médicaments incriminés dans l'acné iatrogène**

– **Androgènes chez la femme.** Mais le développement du dopage aux androgènes dans les instituts de culturisme et en compétition sportive a augmenté la fréquence de ces acnés chez l'homme.

L'acné peut prendre un aspect d'acné fulminante. Il s'agit souvent de patients ayant pris antérieurement des complexes de vitamine B ou des stéroïdes anabolisants.

– **Contraceptifs oraux contenant des progestatifs androgéniques** (pilules de l'ancienne génération mais remboursées par la Sécurité sociale).

– **Corticoïdes locaux et généraux, incluant les corticoïdes inhalés et l'adrenocorticotrophique hormone.**

– **Tuberculostatiques, avec l'isoniazide (surtout les acétyleurs lents), la rifampicine et l'éthionamide.**

– **Vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>.**

– **Antiépileptiques sébo-inducteurs : barbituriques, hydantoïne, triméthadione, dantrolène.**

– **Halogènes (bromures, iodures), parfois difficiles à identifier (produits radio-opaques, préparations vitaminées, sirops pour le rhume, l'asthme...).**

– **Sels de lithium et certains antidépresseurs, notamment l'amineptine (Survector®) peuvent induire des acnés dramatiques en cas de surdosage par toxicomanie.**

L'amineptine s'accumule dans le sébum et les lésions kystiques d'où il est relargué très lentement, entretenant ainsi les lésions d'acné. Plus rarement, l'imipramine, la maprotiline, peuvent aussi induire des acnés.

– **Médicaments immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et la ciclosporine A.**

– **Quinine et quinidine.**

Cette liste n'est pas exhaustive. Le diagnostic est évoqué sur l'aspect clinique des lésions, la mise en évidence du médicament et confirmé par la régression progressive des lésions à l'arrêt du médicament.

**ACNÉ DE LA FEMME (fig 5)**

Il s'agit d'une acné apparaissant ou persistant chez la femme de plus de 25 ans. Elle doit faire rechercher de première intention des signes d'hyperandrogénie associés dans l'éventualité d'une cause hormonale sous-jacente, notamment ovarienne ou surrénalienne : hirsutisme, alopecie de type masculin, prise de poids, aménorrhée ou oligoménorrhée, stérilité. En l'absence de signes d'hyperandrogénie ou de troubles du cycle menstruel, un bilan hormonal n'est pas indiqué. Il convient alors de s'assurer de l'absence d'utilisation de soins locaux comédogènes, de la prise d'œstrogènes avec une composante progestative androgénique, de l'absence de traitement systémique associé inducteur d'acné.

L'acné de la femme est caractérisée par des lésions prédominant à la partie inférieure du visage. Le nombre de lésions est souvent modéré, mais des nodules profonds en petit nombre, présentant par période des poussées inflammatoires, sont assez caractéristiques. À ce jour, le mécanisme de cette acné de la femme adulte est encore inconnu. Le rôle des cosmétiques est suspecté sans être démontré.



5 Acné de la femme.

Si des signes cliniques d'hirsutisme même minimes sont associés, il convient alors de faire des examens pour préciser l'étiologie de cet hirsutisme avec une échographie ovarienne et un bilan hormonal en première partie de cycle comprenant : un dosage de la testostérone libre (normale 0,3 ng/mL) et liée, de la delta-4 androstènedione (normale 1 500 à 2 500 ng/mL), de la 17-hydroxyprogesterone en cas d'anomalies des dosages précédents et de la luteinizing hormone (normale < 20 ng/mL) s'il existe des troubles du cycle [6].

Un taux de testostérone supérieur à 1,5 ng/mL doit faire rechercher une tumeur ovarienne ou surrénalienne.

Un taux de testostérone normal associé à une échographie normale permet de conclure à un hirsutisme « idiopathique ».

Un taux de testostérone compris entre 0,3 et 0,8 ng/mL avec un taux de delta-4 androstènedione élevé, des signes cliniques (prise de poids, cycles irréguliers), une image d'ovaires polykystiques à l'échographie, permet de porter le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques. À noter qu'il existe une forme mineure associant seulement aux lésions d'acné des cycles réguliers anovulatoires et des microkystes ovariens à l'échographie.

Le dosage de la 17-hydroxyprogesterone est indiqué en cas de suspicion d'un déficit enzymatique partiel en 21-hydroxylase.

**ACNÉ EXCORIÉE**

Aux lésions d'acné s'associent des lésions de grattage, des excoriations. Cette forme d'acné est entretenue par une manipulation continue des lésions. Elle peut survenir chez l'adolescent ou l'adulte, mais prédomine largement dans le sexe féminin. Elle peut être la traduction d'un terrain psychologique sous-jacent fragile dont il faut savoir tenir compte dans la prise en charge thérapeutique. Il est difficile d'interrompre le cercle vicieux dans lequel la patiente s'est placée, ce d'autant plus que très souvent aux manipulations intempestives s'associent des soins de cosmétologie exagérés. Il faut insister sur les risques cicatriciels qu'induisent ces microtraumatismes répétés.

**« ACNÉ INVERSA »  
(SYNDROME D'OCCLUSION FOLLICULAIRE)**

Cette forme d'acné est parfois familiale, nettement plus fréquente chez l'homme et associée à des degrés variables quatre types de lésions (*tétrade acnéique*) :

– des *lésions suppuratives* qui se développent à partir des glandes apocrines axillaires, génitales et périnéofessières ; les localisations anogénitales sont connues sous le nom de maladie de Verneuil ; les lésions inflammatoires forment des abcès qui se fistulisent à la surface de la peau, en profondeur créant des poches ou des sinus qui communiquent entre eux ; des brides cicatricielles se forment, pouvant provoquer des sténoses vulvaires ou anales et des lymphœdèmes génitaux ;

– une *acne conglobata* ;

– des *sinus et kystes pilonidaux* du sillon interfessier ;

– des *lésions folliculaires suppuratives* à évolution cicatricielle alopeciante du cuir chevelu. Des abcès du cuir chevelu se forment, pouvant confluer, dont l'évolution cicatricielle aboutit à une cicatrice alopecique. La *folliculite disséquante du cuir chevelu* est rattachée à ce groupe de lésions. Les lésions peuvent s'étendre à la nuque, aboutissant à des cicatrices hypertrophiques indurées présentant à leur surface quelques touffes de cheveux résiduels (folliculite fibreuse de la nuque). Ces lésions folliculaires peuvent être isolées.

Sur le plan histologique, le point de départ commun à ces différents types de lésions est une occlusion de la partie terminale du canal du follicule pilosébacé, formant une sorte de « kyste épithélial » qui enferme de la kératine et des bactéries. Dans un second temps, les lésions s'enflamment, la suppuration gagnant les glandes apocrines.

**« ACNE NEVUS »**

Elle correspond à l'apparition de lésions acnéiques dans un territoire circonscrit du tronc et appartient au groupe des nævus fonctionnels de la peau (nævus de Becker, nævus anémique...). Le mécanisme

étiologique est inconnu. Il pourrait faire intervenir un dysfonctionnement des récepteurs androgéniques des glandes sébacées de la région atteinte. L'*acne nevus* doit être distinguée de l'*acne free nevus* caractérisée par l'apparition de lésions dans toutes les régions séborrhéiques, sauf un territoire donné.

### ACNÉ ET GROSSESSE

L'évolution de l'acné est très capricieuse au cours d'une grossesse. En effet, chez certaines femmes, au cours de la grossesse, on note une récurrence de l'acné, alors que chez d'autres au contraire l'acné s'améliore considérablement pendant cette même période. L'acné pendant une grossesse représente pour le praticien un problème d'ordre thérapeutique. En effet, l'isotrétinoïne et les cyclines (deuxième et troisième trimestres) sont contre-indiquées par voie orale, tout comme les rétinoïdes locaux. Le gluconate de zinc peut alors être une alternative intéressante.

### ACNÉ ET SOLEIL

Classiquement, le soleil améliore les lésions d'acné, notamment du dos, en diminuant la production sébacée. Mais il induit aussi un épaissement de la couche cornée à l'origine souvent d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles à l'automne, encore que ce point n'ait à ce jour jamais été confirmé par une étude épidémiologique.

### ACNÉ LIÉE AU CARYOTYPE XYY

Cette forme clinique très rare d'acné est aujourd'hui discutée dans son individualité. Il s'agit d'une acné de type conglobata survenant sur un terrain fortement séborrhéique chez des adolescents de grande taille, au visage grossier, avec un caractère violent. Elle est à rapprocher de l'acné induite par une androgénothérapie massive pour bloquer une croissance excessive.

### ACNÉ ASSOCIÉE À L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)

Les lésions d'acné sont en général associées à des signes de séborrhée intense avec présence en grande quantité de *Malassezia furfur*. L'acné est souvent d'évolution sévère, s'aggravant avec la progression de la maladie. Elle oblige le plus souvent à discuter l'isotrétinoïne.

## Complications de l'acné

### COMPLICATIONS LOCALES

#### ■ Cicatrices

Les cicatrices indélébiles sont la principale complication de l'acné. Il peut s'agir de cicatrices déprimées, hypertrophiques, de brides, de kystes séquellaires, de cicatrices chéloïdiennes nécessitant une réparation chirurgicale.

#### ■ Œdème facial

C'est une complication rare de l'acné du visage. Il s'agit d'un œdème ferme, indolent, des régions orbitonasales, pouvant s'étendre au front et aux joues. Son mécanisme demeure inconnu.

#### ■ Ostéomes

Ils correspondent à une calcification des lésions cicatricielles d'acné. Ils surviennent sur le visage et se voient surtout dans les formes graves d'acné. Le traitement en est l'extirpation avec un vaccinostyle ou une pointe de bistouri.

### COMPLICATIONS SYSTÉMIQUES

Dans les acnés graves d'évolution prolongée, des cas d'amylose systémique AA ont été décrits, mais l'utilisation des antibiotiques et de l'isotrétinoïne les a fait presque disparaître.

Exceptionnellement, des septicémies à *Propionibacterium acnes* ont été décrites.

La complication systémique la plus fréquente est le rhumatisme acnéique. Il débute par une inflammation des points d'insertion épiphysaires des tendons, aboutissant à une lyse osseuse en regard de la zone d'insertion des tendons, puis secondairement se développe une calcification des ligaments et des capsules, aboutissant à une ankylose. Ce rhumatisme acnéique entre dans le cadre du syndrome SAPHO (synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite). Les articulations le plus fréquemment touchées sont celles de la colonne vertébrale, les articulations sacro-iliaques, les articulations sterno-costoclaviculaires. Le mécanisme de ce rhumatisme acnéique demeure inconnu. L'origine infectieuse, bien que *Propionibacterium acnes* ait été parfois identifié dans le liquide synovial, demeure peu probable ; un mécanisme auto-immun réactionnel à des antigènes de *Propionibacterium acnes* est aussi évoqué.

## Diagnostic différentiel de l'acné

### VISAGE [26]

#### ■ Rosacée

Dans la rosacée, les lésions sont papulopustuleuses, mais les comédons et microkystes sont absents. Les lésions sont surtout localisées sur les joues et le nez (centrofaciales). On trouve le plus souvent une érythrose faciale, voire un œdème facial sous-jacent, qui peuvent inaugurer l'affection. La rosacée survient à un âge plus tardif (la quarantaine) et s'accompagne dans près de 25 % des cas d'une atteinte oculaire.

#### ■ Dermite périorale

Les lésions uniquement inflammatoires sont localisées autour de la bouche. Elles se voient surtout chez la femme et sont le plus souvent liées à un abus de cosmétiques ou à l'utilisation répétée de corticoïdes locaux.

#### ■ Pyoderma facial

Il touche essentiellement les femmes après 20 ans. Il se manifeste par l'apparition brutale de lésions inflammatoires associant pustules, nodules et kystes, et pouvant évoluer vers la fistulisation. Elles siègent essentiellement sur le nez et les joues, mais des localisations au dos ont été signalées. Aucun terrain particulier n'a été identifié à ce jour. Elles peuvent survenir chez une jeune femme présentant une acné banale ou n'ayant jamais présenté d'acné préalablement. Le rôle favorisant d'un traitement n'a pas été démontré. L'association à un érythème cyanotique du visage est caractéristique. Paradoxalement, alors que les lésions cutanées sont très inflammatoires, l'état général est parfaitement conservé.

#### ■ Folliculite nécrosante lymphocytaire ou acné nécrotique

Elle est caractérisée par des lésions folliculaires inflammatoires, croûteuses, dont le centre se déprime pour évoluer vers une cicatrice varioliforme. Les lésions sont localisées au pourtour du cuir chevelu (front, nuque, région temporale). Les lésions très inflammatoires sont douloureuses et souvent prurigineuses. L'examen histologique met en évidence une nécrose distale des follicules pilosébacés associée à une infiltration lymphocytaire.

#### ■ Folliculite à germes à Gram négatif

C'est une pyodermite folliculaire, complication d'un traitement antibiotique trop prolongé, notamment par cyclines. Deux types de folliculites à germes à Gram négatif ont été décrites :

– *type I* : forme papulopustuleuse, dans laquelle les lésions prédominent autour des orifices nasaires et de la bouche (fig 6) ;



**6** Folliculite à germes à Gram négatif.

– type II : forme nodulaire, simulant une *acne conglobata*.

Les cultures trouvent le plus fréquemment les germes *Enterobacter*, *Klebsiella* ou *Escherichia coli* pour le type I et *Proteus* pour le type II. Le traitement repose avant tout sur l'isotrétinoïne.

### ■ Acné estivale

L'acné estivale est une éruption monomorphe constituée de multiples lésions papuleuses inflammatoires. Elle est aussi dénommée « acné de Majorque », car elle survenait souvent chez les Scandinaves passant des vacances à Majorque au soleil. Les lésions prédominent sur les faces latérales du cou, la poitrine, les épaules et la partie supérieure des bras. Sur le plan histologique, on note une destruction du follicule pilosébacé par un infiltrat neutrophilique. L'éruption régresse avec la fin de l'exposition solaire sur plusieurs semaines. Les ultraviolets (UV) A auraient une action prédominante, expliquant la possibilité de voir apparaître ce type d'éruption après PUVAthérapie.

### ■ Démodécie faciale

Elle se caractérise par une hyperkératose des ostiums folliculaires où pullulent des *Demodex*. Les lésions typiques de l'acné sont absentes. Les formes profuses doivent faire rechercher une infection par le VIH associée.

### ■ Autres

Les autres diagnostics différentiels sont la syphilis secondaire, la sarcoïdose micronodulaire, un lupus miliaire de la face, les angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Chez le sujet noir, le diagnostic peut se poser avec les pseudofolliculites de la barbe et la dermatite péri-orale granulomateuse.

## LÉSIONS DU DOS

### ■ Folliculite pityrosporique

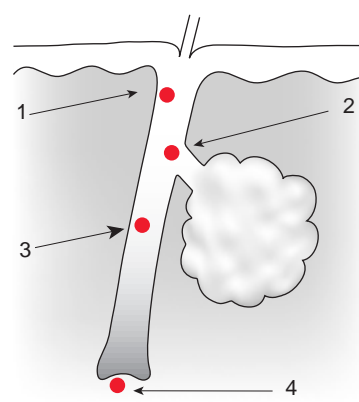
Les lésions se présentent sous la forme de papules folliculaires centrées par un orifice pilosébacé béant, parfois enflammé (pustule), se développant sur une peau séborrhéique. Il n'y a pas de comédons. Elles sont surtout localisées sur le dos, survenant chez l'adulte jeune, plus souvent le garçon, et s'aggravant à l'été. Les antibiotiques aggravent le plus souvent les lésions. Le diagnostic est confirmé par un examen mycologique qui met en évidence *Malassezia furfur* et par l'examen histologique qui montre les levures à l'intérieur du follicule pilosébacé où elles forment un abcès. Les formes intenses se voient le plus souvent chez des sujets immunodéprimés.

### ■ Autres folliculites du dos

Il s'agit des folliculites bactériennes, de la folliculite éosinophilique d'Ofuji, des folliculites mécaniques liées à des frottements répétés ou des positions allongées prolongées sur le dos.

## LÉSIONS DU CUIR CHEVELU

Les lésions d'acné du cuir chevelu sont rarement isolées. Les autres lésions permettent d'assurer le diagnostic. Celui-ci peut parfois se poser avec la folliculite épilante de Quinquaud, la folliculite en touffes. Les folliculites trichophytiques et candidosiques doivent faire rechercher un terrain immunodéprimé.



**7** Physiopathologie de l'acné : les quatre mécanismes principaux. 1. Trouble de la kératinisation de l'épithélium infra-infundibulaire ; 2. augmentation de la production de sébum par stimulation antiandrogénique de la glande sébacée ; 3. prolifération de « *Propionibacterium acnes* » au sein du follicule avec libération de substances pro-inflammatoires ; 4. terrain génétique.

## Physiopathologie

L'acné ne doit plus être considérée comme uniquement liée à une anomalie de fonctionnement de la glande sébacée. L'épithélium de l'infra-infundibulum joue aussi un rôle important et aujourd'hui se pose la question de l'ordre chronologique de ces dysfonctionnements primaires (d'abord l'épithélium infundibulaire, ou la glande sébacée, ou les deux ?) expliquant la diversité probable de l'acné. Deux autres facteurs viennent se surajouter : une bactérie anaérobie, *Propionibacterium acnes*, et le terrain génétique (fig 7).

### GLANDE SÉBACÉE

Les anomalies apparaissent à la partie inférieure de l'infundibulum folliculaire, à la jonction entre l'épithélium folliculaire et sébacé.

Les patients acnéiques ont une production de sébum plus importante que des sujets contrôles et il existe une corrélation entre la production de sébum et l'intensité des lésions d'acné.

La sécrétion de sébum des glandes sébacées est sous contrôle hormonal, essentiellement par les androgènes. Ainsi, les eunuques et les castrats, qui ont une production de sébum diminuée, ne développent pas de localisation d'acné. L'administration de testostérone après orchidectomie bilatérale induit une reprise d'activité des glandes sébacées avec apparition de séborrhée et de comédons.

Chez l'homme, la testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule et pour une faible partie par la glande surrénale. La testostérone circule dans le secteur plasmatique liée à une protéine porteuse (TeBG) et seule sa fraction libre, qui ne représente que 1 %, peut atteindre les cellules cibles, dont celles de la peau. Chez la femme, les androgènes proviennent des ovaires et de la glande surrénale et sont synthétisés à partir de précurseurs de la testostérone. Ces derniers sont la delta-4 androstènedione, d'origine ovarienne (principale source) et surrénalienne, et la déhydroépiandrostérone et son sulfate, d'origine essentiellement surrénalienne. Or, la glande sébacée possède les systèmes enzymatiques (3 $\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase, 17 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase et 5 $\alpha$  réductase) lui permettant de transformer les précurseurs de la testostérone et la testostérone en DHT qui est le stimulus électif de la synthèse du sébum. La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée qui active les gènes intervenant dans la production du sébum. Ainsi, l'augmentation de la production de sébum constatée chez l'acnéique apparaît liée :

– à une augmentation de la quantité ou de l'activité des enzymes de la glande sébacée intervenant dans le métabolisme de la testostérone et notamment la 5 $\alpha$ réductase. Il existe deux isoformes de 5 $\alpha$  réductase : les types I et II. C'est le type I qui est surtout



présent dans la glande sébacée et dont l'activité augmentée (deux à 20 fois) a été démontrée chez le sujet acnéique ;

- à une augmentation du nombre des récepteurs à la DHT qui a été démontrée dans les glandes sébacées du sujet acnéique en peau lésée et normale ;
- à une augmentation de la sensibilité des récepteurs sur lesquels se fixe la DHT.

### ■ Sébum

Le sébum produit par la glande sébacée favorise lui-même le développement de la lésion acnéique. En effet, le sébum est un mélange de squalène, de triglycérides et de cires. Les triglycérides hydrolysés dans le canal pilosébacé par les enzymes produites par *Propionibacterium acnes* sont transformés en acides gras libres qui ont une activité pro-inflammatoire. D'autre part, le sébum des sujets acnéiques a une concentration élevée de squalènes et de cire, substances connues pour être comédogènes et irritantes.

### ■ Épithélium du canal infundibulaire

Les follicules sébacés sont les seuls à partir desquels se développent la lésion acnéique par opposition aux follicules lanugineux (duvet) et aux follicules terminaux (barbes, cheveux).

Au début de la formation du microcomédon, lésion initiale de l'acné qui se transforme en comédon et en microkyste, se produit une obstruction de l'orifice du canal infundibulaire qui est liée à l'association d'une prolifération excessive des kératinocytes et à une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux dans l'infra-infundibulum. Des études immunohistochimiques ont montré que ces anomalies de l'adhésion kératinocytaire ne seraient pas liées à une anomalie des desmosomes de l'infundibulum mais à des anomalies de l'expression de certaines intégrines. Elles n'existent pas dans les follicules pilosébacés sains du sujet acnéique. Les mécanismes initiateurs de ces troubles de la cornification ne sont encore que partiellement compris.

– Récemment, il a été montré que les kératinocytes de l'épithélium infundibulaire non seulement possédaient des récepteurs aux androgènes, mais possédaient les systèmes enzymatiques permettant le métabolisme des androgènes et notamment la 5 $\alpha$  réductase de type I localisée dans l'épithélium infra-infundibulaire<sup>[30]</sup>. En revanche, les kératinocytes situés entre la couche granuleuse de l'épiderme et l'infra-infundibulum expriment la 5 $\alpha$  réductase de type II, ainsi que la paroi des comédons et les vaisseaux de la papille dermique. L'augmentation de la production intrakératinocytaire de métabolites des androgènes qui en résulterait induirait ainsi des modifications de la différenciation kératinocytaire.

– L'augmentation du rapport squalène, cires sur acide linoléique favoriserait l'apparition de ces troubles de la différenciation kératinocytaire.

– Il a été montré une augmentation de la production in situ de l'interleukine 1 $\alpha$  provenant notamment de la glande sébacée et de *Propionibacterium acnes*, qui aurait un effet comédolytique sur l'épithélium de l'infundibulum.

## BACTÉRIES

### ■ Microflore cutanée de l'acnéique

Parmi les bactéries aérobies et notamment les cocci à Gram positif, *Staphylococcus epidermidis* est le plus souvent isolé. Il est localisé dans l'ostium folliculaire. Il est présent dans la flore cutanée normale. Son rôle exact dans l'acné demeure encore discuté.

Parmi les bactéries anaérobies, le principal agent intervenant dans l'acné est *Propionibacterium acnes*, et à un moindre degré *Propionibacterium granulosum* (plus fréquent dans les formes graves d'acné) et *Propionibacterium avidum*, normalement absent sur le visage (creux axillaires). Ces corynebactéries diphtéroïdes à Gram

positif, étant anaérobies, se développent au fond du follicule pilosébacé et utilisent les triglycérides du sébum comme substrat. Elles ne sont pas spécifiques des lésions acnéiques. Toutefois, le nombre est nettement plus élevé dans les follicules du sujet acnéique. *Propionibacterium acnes* produit des porphyrines qui peuvent être révélées en lumière de Wood et permettent ainsi un comptage des comédons et microkystes plus précis.

Des levures (*Malassezia furfur*) et des parasites (*Demodex*) saprophytes de la peau sont trouvés en nombre plus élevé dans les follicules pilosébacés du sujet acnéique, mais a priori n'ont pas de rôle spécifique dans le développement des lésions d'acné.

### ■ Mécanismes d'action de *Propionibacterium acnes*

Il joue un rôle essentiel dans le développement des lésions inflammatoires de l'acné.

– *Production de lipases* hydrolysant les triglycérides du sébum et aboutissant à la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire, chimiotactiques pour les polynucléaires.

– *Activation du complément* : *Propionibacterium acnes* est capable d'activer la voie classique du complément par l'intermédiaire d'anticorps et la voie alterne. On trouve des dépôts de C3 dans la paroi des follicules pilosébacés. Cette activation du complément induit la production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires.

– *Production d'anticorps* : des anticorps dirigés contre un polysaccharide acide libéré pendant la phase de croissance de la bactérie sont trouvés chez les sujets acnéiques à un taux significativement supérieur à celui de sujets témoins. De plus, le taux est corrélé à la gravité de l'acné. Des anticorps neutralisants contre la lipase et la hyaluronate-lyase ont été signalés mais ils ne sont pas significativement plus fréquents que chez les sujets témoins. En fait, le rôle exact de ces anticorps demeure à démontrer.

– *Propionibacterium acnes* libère par ailleurs des *facteurs chimiotactiques* de poids moléculaires faibles (< 2 000 kDa) leur permettant de diffuser à travers la paroi du follicule pilosébacé et d'attirer les polynucléaires.

– Récemment<sup>[15]</sup> a été montrée la production de *protéines de choc thermiques* par *Propionibacterium acnes*, de 56,8 kDa et 66,6 kDa. La production de ces protéines, sous l'effet d'un stimulus qui pourrait être l'hypoxie locale induite par le comédon, favoriserait le développement de la réaction inflammatoire locale.

Ainsi, *Propionibacterium acnes* a un rôle primordial dans l'induction et le maintien de la phase inflammatoire de l'acné. Il peut stimuler directement la production d'interleukine 1 $\alpha$  kératinocytaire, à la fois pro-inflammatoire et comédogène.

Le rôle de l'immunité cellulaire<sup>[18]</sup> dans le développement des lésions d'acné demeure inconnu. Seul fait noté, au tout début de la formation du microcomédon, sont présents des lymphocytes T CD4+ activés, qui précèdent l'arrivée des polynucléaires.

## TERRAIN GÉNÉTIQUE

Des études de biologie moléculaire ont tout récemment montré que le récepteur intracytoplasmique des androgènes de la glande sébacée, sur lequel se fixe la DHT, comportait plusieurs sites fonctionnels aboutissant à l'activation et la transcription de ces gènes. Le gène de ce récepteur est porté par le chromosome X en position q1-q12. L'expression de ce gène serait variable selon le développement et l'âge du sujet, et pourrait intervenir dans la transmission génétique de l'acné.

## Traitement

Le choix du traitement tient compte du type d'acné et de l'extension des lésions.

L'existence de certains facteurs pronostiques péjoratifs induisant un risque d'échec thérapeutique doit être systématiquement recherché : terrain familial, séborrhée intense, extension des lésions avec notamment atteinte du dos, acné d'évolution ancienne avec souvent multiples traitements. Ils doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

### MOYENS THÉRAPEUTIQUES LOCAUX

Quatre classes médicamenteuses <sup>[16]</sup> ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement local de l'acné. Le choix se fait en fonction du type prédominant de lésions acnéiques et il est parfois intéressant d'associer ces divers traitements entre eux pour avoir une action synergique en limitant les effets secondaires.

#### ■ Antibiotiques locaux

En France, deux antibiotiques sont disponibles : l'érythromycine, en gel à 4 % et en solution à 2 et 4 %, et la clindamycine en solution à 4 %. Leur mode d'action est à la fois antibactérien et anti-inflammatoire. On les réserve donc aux acnés inflammatoires papulopustuleux. Ils n'ont pas d'activité kératolytique. Ils sont bien tolérés, induisant parfois une légère irritation liée à l'excipient alcoolique. Le risque majeur des antibiotiques locaux est l'induction d'une résistance bactérienne <sup>[14]</sup>. À ce jour, le pourcentage de patients porteurs de souches de *Propionibacterium acnes* résistant à l'érythromycine (résistance croisée avec la clindamycine) est évalué à 60 %. Pour éviter l'augmentation de fréquence de ces résistances, dont le risque réel n'est pas encore évalué, l'antibiotique local doit être utilisé en association avec, soit le peroxyde de benzoyle, soit un rétinoïde local ; dans tous les cas, sa durée moyenne de traitement ne doit pas excéder 2 mois et l'association avec une antibiothérapie systémique type cyclines doit être proscrite. Lors de traitements prolongés, peuvent apparaître des folliculites à germes à Gram négatif nécessitant l'interruption immédiate du traitement.

#### ■ Peroxyde de benzoyle

Il existe en gel et en crème à 2,5, 5 et 10 %. Il a surtout une activité antibactérienne vis-à-vis de *Propionibacterium acnes*, mais présente aussi une légère activité kératolytique. Il n'induit pas de résistance vis-à-vis de *Propionibacterium acnes*. Il convient donc aux acnés mixtes à prédominance inflammatoire. Il présente trois effets indésirables à connaître. Il peut être irritant, en particulier en début de traitement sur le visage. Une prescription initiale à concentration faible puis lentement croissante peut pallier cet effet. Une phototoxicité peut apparaître au soleil. Enfin, des eczéma de contact ont été décrits, interdisant définitivement l'utilisation du peroxyde de benzoyle. Par ailleurs, cette molécule a l'inconvénient de décolorer les vêtements.

#### ■ Rétinoïdes topiques

Trois molécules sont disponibles sur le marché : l'acide rétinoïque (tout-trans ou trétinoïne), disponible en gel et en crème à 0,025 et 0,5 % ; l'acide 13 cis-rétinoïque ou isotrétinoïne en gel à 0,05 %, qui n'a pas l'effet sébosuppresseur de la forme orale ; l'adapalène, disponible en gel ou crème à 0,1 % <sup>[19]</sup>. Les rétinoïdes ont une activité kératolytique prédominante. Ils stimulent la formation des cellules cornées libres, diminuent la cohérence du bouchon corné, aboutissant à la fonte et à l'expulsion du bouchon corné. Ils agissent donc surtout sur les comédons et les microkystes et sont utilisés dans les acnés rétentionnelles. À noter que l'adapalène associe à son activité kératolytique des propriétés anti-inflammatoires, élargissant son spectre d'action vers les papules et les pustules.

L'effet secondaire le plus souvent rencontré est une irritation. Il existe en été une sensibilité particulière au soleil liée à la diminution de la couche cornée, nécessitant l'utilisation d'une crème solaire. Pour atténuer l'effet asséchant, d'une part on peut débuter le traitement en utilisant les concentrations les plus faibles et augmenter progressivement, d'autre part il convient d'ajouter une

crème hydratante et de conseiller au patient de n'appliquer son produit que sur une peau bien sèche. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant le risque tératogène des rétinoïdes locaux et les données accumulées suggèrent que le risque est extrêmement faible :

- le taux d'absorption est d'environ 2 % de la dose appliquée ;
  - l'utilisation topique n'augmente que de façon infime le taux plasmatique des rétinoïdes endogènes (1 à 2 ng/mL) ;
  - le suivi de quelques centaines de femmes ayant utilisé un rétinoïde local pendant leur grossesse montre que le risque n'est pas supérieur à celui de la population générale (environ 5 %) ;
- Toutefois, les rétinoïdes locaux sont à proscrire chez la femme enceinte.*

#### ■ Autres

- L'acide azélaïque, connu pour son activité dépigmentante, est à la fois kératolytique et anti-inflammatoire avec une activité faible à modérée. Il est disponible sous forme de crème à 20 %.
- Les inhibiteurs de la 5α réductase en topique sont en cours d'étude. Il conviendrait qu'ils soient spécifiques de la 5α réductase de type I.
- Des traitements par lumière UV dans le spectre visible (bleu : 420-460 nm) sont en cours d'évaluation. Ils seraient efficaces essentiellement sur les lésions inflammatoires <sup>[9]</sup>.

### MOYENS THÉRAPEUTIQUES SYSTÉMIQUES

#### ■ Antibiotiques

Les antibiotiques <sup>[24]</sup> utilisés en France dans l'acné et qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication sont (doses recommandées par le Dictionnaire Vidal®) :

- les cyclines de première génération :
  - tétracyclines (500 mg à 1 g/j) ;
- les cyclines de deuxième génération :
  - lymécycline (300 mg/j pendant 10 à 15 jours, puis 150 mg/j) ;
  - doxycycline (100 mg/j pendant 15 jours, puis 50 mg/j) ;
  - minocycline (100 mg/j pendant 15 jours, puis 50 mg/j) <sup>[4]</sup>.

Toutes les études contrôlées (à l'exception de la tétracycline qui n'a pas d'étude contrôlée) faites avec ces molécules ont été validées sur une période de 3 mois. Il n'y a pas d'étude au-delà. De ce fait, on ne connaît pas le taux de rechute après rémission complète avec ces molécules. Par ailleurs, les études comparatives entre cyclines de première et deuxième générations démontrent un gain de ces dernières sur la rapidité de la réponse thérapeutique, mais il n'existe pas de différence d'efficacité démontrée à 3 mois. Enfin, les doses d'attaque et d'entretien notées dans le Dictionnaire Vidal® ne sont pas validées par des études, à l'exception d'une étude non publiée sur la minocycline montrant une efficacité comparable sur 3 mois de la minocycline à la dose de 100 mg/j avec la posologie proposée dans le Dictionnaire Vidal®. En cas d'échec ou de contre-indication des cyclines, l'érythromycine (0,5 à 1 g/j) et l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>[8]</sup> peuvent être utilisées.

Les cyclines agissent sur les lésions d'acné à la fois par une action anti-infectieuse en diminuant le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes* et par une action anti-inflammatoire. En effet, les cyclines inhibent le chimiotactisme des polynucléaires et la production de monoxyde d'azote ; elles possèdent une activité antilipasique et induisent la production de prostaglandine E<sub>2</sub>. De plus, la doxycycline et la minocycline inhibent la formation du granulome inflammatoire, inhibent la production de *tumour necrosis factor* (TNF)α et d'interleukine 6, et la minocycline induit la production de *melanocytic stimulating hormone* α et l'expression de la superoxyde dismutase kératinocytaire.

Les effets secondaires des cyclines sont variés, mais en général modérés. Les plus fréquents sont les troubles digestifs, les

candidoses vaginales et la photosensibilité. Celle-ci existe surtout avec les cyclines de première génération et la doxycycline (phototoxicité) ; elle est dose-dépendante. Elle demeure exceptionnelle pour la minocycline, quelle que soit la dose. L'hypertension intracrânienne bénigne est un effet secondaire rare mais bien connu des tétracyclines, en particulier de la minocycline. Elles sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans, ainsi que chez la femme enceinte aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, car elles exposent le fœtus au risque de coloration des dents de lait. D'autres effets secondaires plus spécifiques et beaucoup plus rares ont été décrits. Ils concernent essentiellement la minocycline : des pigmentations cutanées et muqueuses, des troubles vestibulaires dont l'incidence est très controversée mais semble être autour de 3 à 4 %, sans relation avec la dose. Des manifestations systémiques ont été décrites depuis 1970 : des manifestations auto-immunes à type de lupus induit ou d'hépatite auto-immune, des réactions d'hypersensibilité (quelques rares cas également avec la doxycycline) regroupant les pneumopathies à éosinophiles, les néphropathies et les hépatites d'hypersensibilité, des pseudomaladies sériques. Seul le syndrome lupique apparaît lié à la dose cumulative. Sur le plan cutané, ont été décrits trois cas de syndromes de Sweet et un cas de réaction anaphylactique. Au total, les effets secondaires graves liés à la minocycline, bien que très rares, doivent inciter à la prudence et la plupart des auteurs s'accordent pour dire que la minocycline doit rester un traitement de seconde intention.

Par ailleurs, les cyclines posent aujourd'hui le problème de la survenue de résistance bactérienne <sup>[13]</sup> dont le retentissement clinique fait l'objet d'études. Ainsi, le pourcentage de patients acnéiques porteurs de colonies de *Propionibacterium acnes* atteint 38 % avec les cyclines de première génération, 33 % avec la doxycycline et 12 % avec la minocycline qui reste la cycline induisant le moins de résistances à ce jour <sup>[21]</sup>. Pour éviter le développement de ces résistances, il convient de privilégier les traitements de durée limitée (4 à 6 mois au maximum), d'obtenir une bonne observance du patient et d'éviter la multiplication de cures itératives séquentielles avec différents antibiotiques, ainsi que l'utilisation concomitante d'une antibiothérapie locale. L'utilisation conjointe de peroxyde de benzoyle ou d'un rétinol local, en revanche, serait bénéfique sur la diminution d'apparition des souches résistantes.

### ■ Isotrétinoïne

C'est le seul traitement réellement curatif dans l'acné <sup>[24]</sup>, tous les autres étant suspensifs. En effet, il induit une atrophie de la glande sébacée, une réduction de la sécrétion de sébum, une diminution de l'hyperkératinisation du canal infundibulaire, tout en réduisant l'inflammation locale. En revanche, en raison de ses effets secondaires nombreux et potentiellement graves, sa prescription est bien codifiée en France par les Références médicalement opposables <sup>[3]</sup>.

Ses seules indications sont les acnés graves (nodulaires ou conglobata) et les acnés ayant résisté à un traitement bien conduit de 3 mois associant un antibiotique oral et un traitement local. La dose initiale est en général de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j. Cette dose est augmentée progressivement jusqu'à 1 mg/kg/j et poursuivie jusqu'à l'obtention d'une dose totale de 120 à 150 mg/kg (certains débutent d'emblée le traitement à 1 mg/kg/j). Le traitement dure donc en moyenne de 6 à 8 mois. Les récurrences sont plus fréquentes avec des doses quotidiennes faibles ou si la dose cumulée optimale n'a pas été atteinte. Elles s'observent dans 20 à 30 % des cas après un traitement bien conduit. La réalisation d'une deuxième cure est alors licite. Les effets secondaires de l'isotrétinoïne sont dose-dépendants. Le plus grave est la tératogenèse. Le médicament ne doit donc pas être prescrit chez la femme enceinte ou allaitante. Par ailleurs, la femme en âge de procréer doit obligatoirement signer un consentement après information concernant les risques de malformations fœtales. Une contraception (contraception orale ou stérilet) doit être instituée 1 mois avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des tests de grossesse sont réalisés systématiquement avant de

#### Avant la prescription d'isotrétinoïne :

- il convient d'informer tous les patients du risque tératogène ;
- pour toutes les femmes en âge de procréer, il est impératif de mettre en place ou de poursuivre un moyen efficace de contraception, de prescrire un test de grossesse sérique qualitatif ( $\beta$  human chorionic gonadotrophin) et de remettre le document concernant l'accord de soin et de contraception.

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire qu'après :

- 1 mois de contraception efficace et bien suivie ;
- contrôle de la négativité du test sanguin qualitatif de grossesse datant de moins de 3 jours ;
- vérification de la bonne compréhension par la patiente des risques du traitement ;
- recueil de son accord de soin et de contraception signé et mention sur l'ordonnance de la vérification de tous ces éléments (article R5143-5-5 du code de la Santé publique).

Tous les mois, la poursuite de la contraception est vérifiée, les tests sanguins qualitatifs de grossesse datant de moins de 3 jours sont contrôlés et leur réalisation mentionnée sur l'ordonnance.

Lors de l'arrêt du traitement, la contraception est poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement, compte tenu de l'élimination lente du médicament, et un test de grossesse effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement.

débuter le traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires cutanéomuqueux sont les plus fréquents. La chéilite est constante, ainsi que la sécheresse et l'irritation cutanées. On peut aussi observer une sécheresse conjonctivale (attention aux lentilles), nasale ou vaginale. Le patient doit être informé au préalable de ces éventuels effets indésirables et il est impératif de les prévenir par la prescription d'émollients pour le visage et les lèvres et éventuellement de larmes artificielles.

D'autres effets secondaires sont observés plus rarement : des douleurs musculoarticulaires, une baisse de l'audition, un syndrome d'hypertension intracrânienne (contre-indication d'association avec les cyclines). En début de traitement peut survenir une poussée inflammatoire qui serait plus fréquente lorsque les lésions rétentionnelles sont abondantes. Des cas d'acné fulminans à l'isotrétinoïne ont été rapportés, justifiant d'une corticothérapie générale.

Par ailleurs, on peut constater une élévation du cholestérol, des triglycérides ou des transaminases. Un bilan biologique comprenant le dosage du cholestérol, des triglycérides et des transaminases glutamique-oxaloacétique et glutamique-pyruvique est donc réalisé avant l'initiation du traitement, puis contrôlé après 1 mois de traitement à dose maximale.

### ■ Gluconate de zinc

Il a une activité anti-inflammatoire démontrée in vitro en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, la production de TNF $\alpha$  et en favorisant l'élimination des radicaux libres par induction de la superoxyde dismutase. Il inhibe également l'activité de la 5 $\alpha$  réductase de type I. Il agit donc essentiellement sur les lésions inflammatoires superficielles de l'acné mais a peu d'action sur les lésions rétentionnelles. Il est prescrit à la dose de 30 mg de zinc élément par jour pris à jeun avant le repas pour éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire. Les effets secondaires se limitent à des gastralgies. Ce traitement peut en particulier être utilisé sans risque lors d'une grossesse et il n'induit pas de photosensibilisation <sup>[12]</sup>.

### ■ Hormonothérapie

Rappelons que toutes les associations œstroprogestatives peuvent entraîner la survenue d'une acné du fait de l'activité androgénique



de certains progestatifs. L'hormonothérapie n'est pas un traitement majeur de l'acné en monothérapie ; cependant, elle représente une alternative thérapeutique chez la jeune femme présentant une acné faible à modérée ne justifiant pas d'un traitement systémique et ayant un souhait de contraception. Elle agit par blocage des récepteurs périphériques de la DHT de la glande sébacée. Ainsi, Diane® 35 associant un antiandrogène (l'acétate de cyprotérone 2 mg) et de l'éthinylœstradiol (35 µg) a une AMM dans cette indication. L'efficacité<sup>[5]</sup> se manifeste en général assez lentement (2 à 3 mois) et est variable d'une femme à l'autre. Si la dose de 2 mg/j d'acétate de cyprotérone n'est pas suffisante, on peut compléter Diane® 35 avec 25 à 50 mg d'Androcur® par jour pendant les 10 premiers jours du cycle. Rappelons que Diane® 35 n'a pas l'indication de contraception et ne doit donc pas être associée avec l'isotrétinoïne.

Les « nouvelles pilules » faiblement dosées en œstrogènes et contenant des progestatifs de troisième génération peu androgéniques (gestodène, desogestrel) font actuellement l'objet d'études cliniques en vue de l'obtention d'une éventuelle AMM prochaine.

### ■ Autre traitement systémique proposé dans l'acné mais n'ayant pas d'AMM

Les *spironolactones*<sup>[29]</sup> ont un effet antiandrogène qui s'exerce sur les récepteurs. Elles peuvent être indiquées en cas d'acné grave résistant aux cyclines et à l'isotrétinoïne ou en cas de contre-indication de l'isotrétinoïne. Les doses sont de l'ordre de 100 à 200 mg/j.

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE<sup>[1]</sup>

La prescription thérapeutique comprend quatre étapes.

### ■ Premier temps

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'évaluer le type d'acné, son extension, la présence de facteurs de risque éventuels<sup>[17]</sup>. Il convient de connaître les traitements antérieurement reçus, leur efficacité et leur tolérance.

### ■ Deuxième temps

C'est celui de la prescription thérapeutique elle-même. Les stratégies habituelles sont les suivantes.

*Dans les acnés légères à modérées, un traitement local seul est justifié :*

- lorsque les lésions rétentionnelles prédominent, un rétinolide local est indiqué ;
- lorsque les lésions inflammatoires prédominent, il est préférable d'utiliser un antibiotique local associé au peroxyde de benzoyle ou à un rétinolide type adapalène ; dans les acnés minimes de type mixte, l'acide azélaïque (Skinoren®) peut être indiqué.

*Dans les acnés plus graves avec un nombre élevé de lésions sur le visage ou avec une extension au tronc, ou résistantes aux traitements locaux, un traitement par voie générale par cyclines est indiqué. Il est le plus souvent associé à un traitement local par le peroxyde de benzoyle ou les rétinolides, les antibiotiques locaux devant être évités. Dans les formes où la composante inflammatoire est majeure, ou en cas de grossesse, ou de période estivale, le gluconate de zinc peut être proposé, également associé à un traitement local qui peut être un antibiotique local, sachant que le zinc inhiberait la formation de souches bactériennes résistantes.*

*Dans les acnés nodulokystiques ou en cas d'échec d'un traitement par cycline bien conduit, ou dans des formes d'acné induisant très rapidement un aspect cicatriciel, l'isotrétinoïne orale est indiquée.*

*Chez la femme ayant une acné modérée et demandeuse d'une contraception orale, on propose Diane® 35 en association avec un traitement local.*

*Dans les formes débutantes d'acné pubertaire lorsqu'il n'existe que quelques lésions rétentionnelles ou à la fin du traitement d'une acné,*

les acides de fruits  $\alpha$ -hydroxylés ou  $\beta$ -hydroxylés et le nicotinamide (qui a aussi une action sur les lésions inflammatoires) sont indiqués à côté des rétinolides topiques.

### ■ Troisième temps

Il convient de déterminer les habitudes du patient en matière d'hygiène ou de cosmétiques afin d'éviter l'utilisation de soins d'hygiène agressifs ou comédogènes qui limiteraient l'efficacité des traitements antiacnéiques et de lui donner des conseils simples et aisés à réaliser au quotidien. Il faut insister sur l'importance de la toilette matin et soir avec un produit non irritant (pain surgras, gel nettoyant...) et l'intérêt d'utiliser en association aux traitements antiacnéiques une crème émolliente adaptée qui compense les effets asséchants des divers traitements, notamment de l'isotrétinoïne. Par ailleurs, il est important de sensibiliser le patient aux effets délétères des masques et autres soins répétés à visée esthétique. L'utilisation abondante de maquillage doit également être proscrite. Il convient aussi de rappeler que l'exposition solaire aggrave l'acné et que, en revanche, l'alimentation ne joue aucun rôle dans l'acné. Cette mise au point permet une meilleure compréhension mais souvent aussi une meilleure acceptation de la dermatose. L'observance du traitement en est également améliorée. Les nettoyages de peau dermatologiques sont un complément éventuel aux kératolytiques dans l'acné rétentionnelle. Ils consistent à extraire les comédons et microkystes après incision de la peau. Les kystes inflammatoires et les sinus peuvent être incisés, puis on badigeonne la poche intérieure d'acide trichloracétique pour éviter qu'ils ne se reforment. Ils peuvent aussi bénéficier d'injection de corticoïdes intralésionnels.

### ■ Quatrième temps

Il est aussi essentiel d'apprécier le retentissement psychique de l'acné, ainsi que ses répercussions en termes de qualité de vie<sup>[7]</sup>, car cela peut modifier notre prise en charge thérapeutique<sup>[20]</sup> ou l'accompagner d'un soutien psychologique.

### ■ Situations particulières

La *folliculite à bacilles à Gram négatif* est avant tout une indication d'isotrétinoïne, de même que la folliculite pityrosporique pour laquelle se discute aussi le kétoconazole pendant 2 à 3 mois.

L'*acné fulminans* nécessite au départ un corticoïde avant la mise en route de l'isotrétinoïne à faible dose.

L'*acné inversa* répond mal à l'isotrétinoïne. En revanche, elle est bien contrôlée par le gluconate de zinc à forte dose (6 gélules à 15 mg/j), ce traitement n'ayant cependant pas l'AMM dans cette indication. Par ailleurs, l'effet est le plus souvent suspensif. Dans les formes localisées, l'exérèse chirurgicale avec greffe ou cicatrisation dirigée reste la meilleure indication.

### ■ Échecs

Malgré des traitements bien conduits, certaines acnés rechutent indéfiniment. Les causes de ces échecs sont diverses :

- une séborrhée persistante, souvent héréditaire ;
- une hyperandrogénie chez la femme ;
- une accumulation d'« erreurs » de la part du patient : mauvaise observance, abus de cosmétiques, d'expositions aux UV, irritation mécanique, stress, mauvaise hygiène de vie (tabac, alcoolisme).

Enfin, les *cicatrices importantes*<sup>[22]</sup> peuvent nécessiter des mesures invasives : *peeling chimique*<sup>[2]</sup>, meulage chirurgical pour les cicatrices déprimées, excision-plastie pour les cicatrices hypertrophiques et les brides, excision-fils d'iridium pour les chéloïdes lorsqu'elles sont limitées. Le laser a aussi sa place dans le traitement des cicatrices d'acné.

## Références

- [1] Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé. Traitement de l'acné par voie générale : argumentaire et recommandations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 224-234
- [2] Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 12 : 119-122
- [3] Auffret-Lecas E, Jonville-Bera AP, Szafir D, Cissoko H, Boukhroun Y, Goehrs JM. Roaccutane® chez la femme en âge de procréer : étude de l'impact du renforcement des recommandations de prescription. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 127 : 803-813
- [4] Bernier C, Dréno B. La minocycline. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 627-637
- [5] Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998 ; 196 : 148-152
- [6] Cibula D, Hill M, Vohranikova O, Kuzel D. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 399-404
- [7] Cribier B. Acné et qualité de vie. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (suppl 2) : 13-14
- [8] Cunliffe WJ, Aldana O, Goulden V. Oral trimethoprim: a relatively safe and successful third line treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 747-777
- [9] Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 853-856
- [10] Daniel F, Dréno B, Poli F, Auffret N, Beylot C, Bodokh I et al. Épidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 273-278
- [11] Dréno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Poli F et al. La grille ECLA : un système de cotation de l'acné par la pratique quotidienne du dermatologue. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 136-141
- [12] Dréno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001 203 : 135-140
- [13] Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 59-66
- [14] Eady EA, Jones CE, Vyarkman S, Cove JF, Cunliffe WJ. Increasing prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients. Results of a five years study. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 (suppl 50) : 27-28
- [15] Farrar M, Ingham C, Holland KT. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris : molecular cloning, over expression and of a *P. acnes* GRO-EL and Dno K homologue. *Microbiol Lett* 2000 ; 191 : 183-186
- [16] Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 119-125
- [17] Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 297-300
- [18] Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ. Cellular immunity to *P. acnes* in the normal population and patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1978 ; 99 : 43-47
- [19] Kakita L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 (2Pt 3) : S51-S54
- [20] Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin: treatment with isotretinoin. *Cutis* 1999 ; 64 : 87-90
- [21] Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 25-28
- [22] Layton AM. Acne scarring-reviewing the need for early treatment of acne. *J Dermatol Treat* 2000 ; 11 : 3-6
- [23] Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 95-97
- [24] Meynadier J, Alizerai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 135-139
- [25] Orfanos CE, Zouboulis CH. Oral retinoids in the treatment of seborrhea and acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 140-147
- [26] Plewig G, Jansen T. Acneiform dermatoses. *Dermatology* 1998 ; 196 : 102-107
- [27] Seukeran D, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 307-309
- [28] Shalita AR. Clinical aspects of acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 94
- [29] Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 498-502
- [30] Thiboutot D, Bayne E, Thorne J, Gilliland K, Flanagan J, Shao Q et al. Immunolocalisation of 5 alpha-reductase isoenzymes in acne lesions and normal skin. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1125-1129

# Alopécie androgénétique

FJ Blanc

**Résumé.** – L'alopécie androgénétique (AAG) est un processus physiologique caractérisé par la diminution progressive de la longueur et de la densité des cheveux sur des zones stéréotypées du cuir chevelu frontopariétal et vertical. L'AAG des sujets de sexe masculin résulte entièrement du degré de réceptivité, génétiquement déterminé, du cuir chevelu aux androgènes. Chez la femme, cette prédisposition génétique est un facteur indispensable au développement d'une AAG, mais l'évolution de l'alopécie est influencée par les variations fonctionnelles, pathologiques ou iatrogènes des androgènes circulants. L'efficacité des traitements médicaux est modeste et ne se maintient qu'au prix d'un traitement ininterrompu. Les principaux sont le minoxidil et le finastéride, inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase. L'acétate de cyprotérone est proposé en cas de troubles hormonaux chez la femme. Les traitements chirurgicaux sont fondés sur l'apport de cheveux temporaires ou occipitaux sur les zones frontopariétales ; ils permettent un résultat esthétique appréciable quand l'AAG n'est pas trop étendue ou évolutive. Les techniques de camouflage par postiches sont un recours raisonnable et sans danger.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Les termes alopécie androgénétique ou androgénogénétique sont actuellement utilisés pour désigner la calvitie commune. Il s'agit d'une modification physiologique de la chevelure, fréquente dans les deux sexes, plus ou moins précoce et importante selon le patrimoine génétique, qui se développe après la puberté sous l'influence des hormones masculines. Le substrat exact de la prédisposition génétique reste à définir mais pourrait résider dans la qualité ou la quantité des récepteurs aux hormones masculines dans le cuir chevelu. Le seul vrai problème médical posé par l'AAG est l'augmentation de l'incidence des néoplasies cutanées du front et du sommet du crâne qui résulte du défaut de protection contre les radiations ultraviolettes. Les tentatives de correction du préjudice esthétique ne sont justifiées que s'il existe une demande affirmée de la part du patient, et doivent rester guidées par la recherche d'un risque iatrogène minimal.

## Pathogénie

### CONCEPTIONS ANCIENNES OU HISTORIQUES

L'apparition tardive de la calvitie, l'absence de transmission génétique univoque et la progression non linéaire du phénomène expliquent probablement les réticences à admettre son caractère physiologique. De nombreuses explications ont été avancées par nos savants prédécesseurs<sup>[55]</sup> : émissions séminales excessives (Aristote), disproportion entre crâne et galea aboutissant à un étirement des

vaisseaux, émanation par le cuir chevelu de toxines sanguines chez les personnes ayant une respiration trop superficielle, congestion du cerveau chez les travailleurs intellectuels sédentaires, défaut ou excès d'hygiène du cuir chevelu, port de couvre-chefs étouffants, excès de sébum et de pellicules engluant la racine des poils et pullulation anormale de *Pityrosporon ovale* (« alopécie séborrhéique » de Sabouraud<sup>[98]</sup>). L'imagination des patient(e)s est quant à elle sans limites : alimentation, stress, activité sexuelle, travail, pollution, radiations, soins capillaires, port du casque, etc. On estime actuellement que ces éléments interviennent tout au plus comme des cofacteurs lors des poussées évolutives. Les facteurs infectieux et inflammatoires pourraient par exemple moduler la production de cytokines freinant le cycle cellulaire ou modulant l'expression de la 5- $\alpha$ -réductase de type 1.

### UN PHÉNOMÈNE PHYSIOLOGIQUE

En réalité, la miniaturisation progressive des follicules pileux sur des zones stéréotypées et symétriques du cuir chevelu et à partir de la puberté est un phénomène physiologique, comme l'atteste son caractère universel dans l'espèce humaine et chez certains primates (grands singes, macaque à queue tronquée)<sup>[68]</sup>. Son importance et sa rapidité varient selon le patrimoine génétique, les extrêmes aboutissant à une calvitie précoce. La proportion de sujets des deux sexes chez qui le phénomène de miniaturisation pileaire postpubertaire aboutit à un dégarnissement visible du cuir chevelu augmente avec l'âge. Elle est sujette à des variations ethniques, familiales et individuelles (tableau I). Elle représenterait environ un individu sur deux chez les Caucasiens, alors que la calvitie est quatre fois moins fréquente et survient en moyenne 10 ans plus tard chez les Noirs ou les Mongoloïdes<sup>[106]</sup>.

### MINIATURISATION PILAIRE

À partir de la puberté, les poils terminaux sont remplacés progressivement par des cheveux intermédiaires plus fins, plus courts et souvent moins pigmentés, puis par de simples duvets, ce

**François J Blanc** : Ancien chef de clinique-assistant, attaché-consultant des hôpitaux de Paris, consultation de pathologie pileaire, service du Professeur P Saiag, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92 100 Boulogne Billancourt, France.



Tableau I. – Estimation de la fréquence selon l'âge et le sexe des différents stades d'alopécie androgénétique\*.

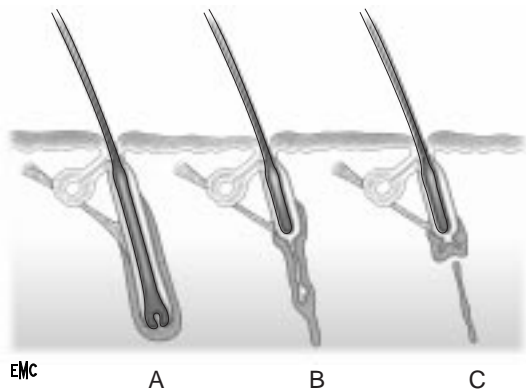
Hommes de 20 à 40 ans	96 % de stades H-II ou plus 60 % de stades H-III ou plus
Hommes de plus de 50 ans	100 % de stades H-III ou plus 60 % de stades H-IV ou plus (tonsure)
Femmes de 20 à 40 ans	25-30 % de stades L-I à II ou H-II
Préménopause	87 % L-I à III 13 % H-II à IV
Postménopause	63 % L-I à III 37 % H-II à V

\* Chez les Caucasiens (chez les Noirs américains mâles : fréquences divisées par 4, âges décalés de 10 ans ; chiffres comparables à ceux des Noirs chez les Asiatiques).

Tableau II. – Cycle pileire.

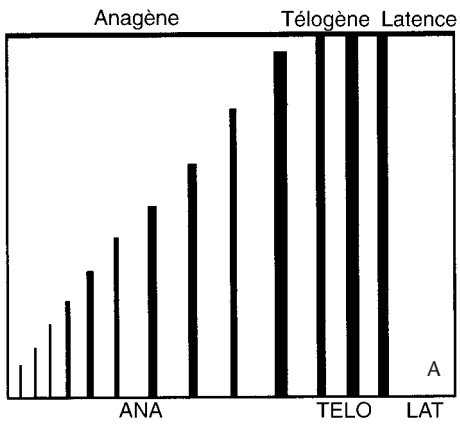
Phase	Définition	Durée	Trichogramme normal
Anagène	allongement de la tige pileire	3 à 7 ans	70-90 %
Catagène	arrêt de la croissance ascension de la papille	2 semaines	0-5 %
Télogène	disparition de la papille ébauche de néofollicule	1 à 3 mois	10-20 %

\* : le rapport anagènes/télogènes est normalement supérieur à 5.

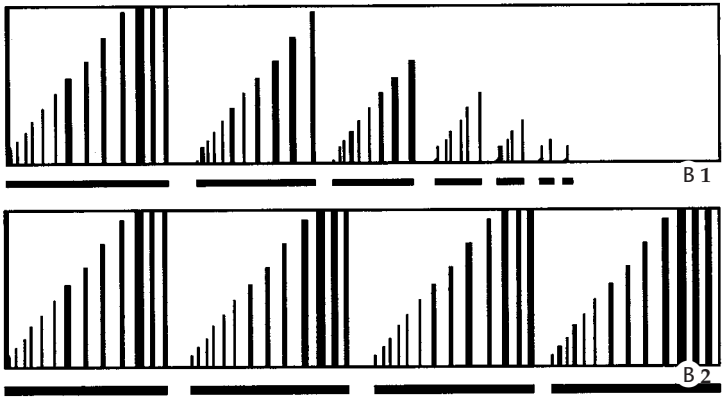


1 Variations cycliques de la microanatomie du cheveu.  
A. Anagène.  
B. Catagène.  
C. Télogène.

qui réalise l'évolution inverse de celle de la pilosité faciale chez l'homme. Cette évolution résulte d'un raccourcissement progressif du cycle pileire, déclenché puis entretenu par les androgènes. En effet, chaque follicule pileux du cuir chevelu est capable de produire au cours de l'existence 20 à 25 cheveux successifs. Le cycle de chaque cheveu comporte une phase de croissance continue (phase anagène) de 3 à 7 ans, qui s'interrompt en 1 ou 2 semaines (phase catagène). Le bulbe devenu inactif remonte ensuite vers la surface de la peau, tandis que le cheveu mort reste adhérent à l'infundibulum folliculaire pendant environ 3 mois (phase télogène) (fig 1). Un nouveau bourgeon anagène naît en profondeur dès la fin de la phase télogène, ou après une phase de latence pendant laquelle le follicule reste hors-cycle (tableau II). Au cours de l'AAG, dans les zones de calvitie programmée, chaque cycle est plus court que le précédent. Le diamètre et la longueur du cheveu en fin de cycle diminuent proportionnellement à la durée de la phase anagène (fig 2). Le follicule arrive plus rapidement à épuisement des cycles programmés : il est résorbé et disparaît avec plusieurs décennies d'avance.



A. Représentation schématisée du cycle pileire. ANA : phase anagène (3-7 ans) avec allongement, épaissement, pigmentation, duvet → cheveu intermédiaire → cheveu terminaux ; TELO : phase télogène (1-5 mois), pas d'activité du bulbe ; LAT : phase de latence entre chute du télogène et nouvel anogène (variable).



B. Variation des cycles après la puberté. B1 : en zone occipitale ; B2 : en zone de future calvitie (raccourcissement progressif de la phase anagène et entrée en phase télogène avant la différenciation terminale (miniaturisation pileire).  
2 Variations du cycle pileire au cours de l'alopécie androgénétique.

ATTEINTE SYMÉTRIQUE DE ZONES PRÉDÉTERMINÉES

Ce raccourcissement des cycles ne se produit que sur des zones prédéterminées, temporofrontales et occipitales, du cuir chevelu. Le dessin du dégarnissement connaît certaines variantes interindividuelles et dépend du sexe. Cependant, il reproduit constamment un petit nombre de « patrons » (patterns), tels qu'ils ont été décrits par Hamilton et Norwood chez l'homme et par Ludwig chez la femme (cf infra). De la même manière que pour la zone de développement de la barbe, il est probable que le dessin de la calvitie est déterminé dès la naissance par des différences régionales de réceptivité cutanée aux androgènes circulants.

HORMONODÉPENDANCE

■ Réceptivité aux androgènes

L'imprégnation du cuir chevelu par les androgènes est une condition indispensable au développement d'une AAG. Elle intervient à la puberté pour amorcer le phénomène de façon irréversible. Ultérieurement, elle reste nécessaire à la poursuite de son évolution. On n'observe jamais d'AAG dans les syndromes génétiques de résistance périphérique aux androgènes, que cette résistance concerne l'ensemble des hormones masculines (défauts des récepteurs cytosoliques ou nucléaires à la testostérone et à la dihydrotestostérone dans le testicule féminisant ou les syndromes de Lubs, Dreyfus, Reifstein, Rosewater), ou bien la seule dihydrotestostérone (déficit en 5-α-réductase) [45]. À l'inverse, l'hypogonadisme ou la castration, à l'adolescence ou avant, chez le sujet de sexe masculin, empêchent l'apparition d'une calvitie de même que le développement de la barbe, de la séborrhée et de l'acné. Chez ces sujets, le traitement substitutif fait reculer

l'implantation antérieure des cheveux, pousser la barbe et apparaître la séborrhée. Si l'on arrête le traitement substitutif, la calvitie cesse d'évoluer mais ne régresse pas ; la barbe se maintient au moins partiellement [40].

L'imprégnation hormonale à la puberté est donc responsable d'une différenciation sexuelle pilosébacée irréversible, ou très partiellement réversible. En ce qui concerne la calvitie, la puberté physiologique ou induite déclencherait une sorte de compte à rebours, qui peut s'interrompre temporairement (de façon spontanée ou sous l'effet des traitements) mais non s'inverser.

### ■ Conversion périphérique de la testostérone

L'hormone responsable est essentiellement la dihydrotestostérone (DHT), produite par réduction de la testostérone (T) circulante au niveau du tissu cible. Les sources physiologiques de T circulante diffèrent selon le sexe [29]. Chez l'homme, l'essentiel de la testostérone est produit par le testicule. Chez la femme, la conversion périphérique des androgènes faibles d'origine surrénalienne (déhydroépiandrostérone, ou DHEA, et sulfate de déhydroépiandrostérone) et ovarienne ( $\Delta$ -4-androstène-dione) prédomine sur les sécrétions directes ovarienne (30 %) et surrénalienne (10-15 %). Dans le sang, la testostérone est liée en partie à sa protéine de transport, la SHBG (*sex-hormone binding globulin*), mais seule la testostérone libre peut entrer dans les cellules cibles.

Au niveau de certains organes cibles, comme le follicule pileux, la testostérone ne devient active qu'après réduction en DHT, sous l'effet d'une 5- $\alpha$ -réductase. C'est pourquoi, les sujets atteints d'un déficit génétique en 5- $\alpha$ -réductase et traités par la testostérone ne développent pas de calvitie. En revanche, ils peuvent avoir une sécrétion sébacée, ce qui suggère que la glande sébacée est plus sensible aux effets directs de la testostérone que le bulbe pileux [45, 52]. La transformation locale des androgènes et leur effet sur l'allongement du follicule pileux peuvent être directement mis en évidence sur les cultures de cellules de la papille folliculaire [87].

La répartition et la fonction des isotypes 1 et 2 de la 5- $\alpha$ -réductase dans le follicule pileux sont encore mal cernées [13, 52]. Le type 1 est le plus abondant et semble le seul fonctionnel, localisé dans les noyaux des fibroblastes de la papille et des kératinocytes de la couche proliférative de l'épithélium (gaine épithéliale externe). Au contraire, le type 2 est faiblement représenté, absent des noyaux et présent uniquement dans le cytoplasme de couches cellulaires peu actives (gaine épithéliale interne et cortex) [27]. Une répartition quantitativement ou qualitativement différente des isotypes 1 et 2 dans les follicules pileux en zone de calvitie pourrait être impliquée dans la pathogénie de l'AAG.

### ■ Influence du taux d'androgènes circulants

Des taux physiologiques de testostérone circulante sont suffisants pour déclencher ou entretenir l'AAG dans les deux sexes. Dans un sexe comme dans l'autre, les variations physiologiques du taux des androgènes sont suffisantes pour déclencher à la puberté l'horloge biologique de l'AAG chez les sujets prédisposés, ou pour en accélérer le mouvement à la maturité ou après la ménopause [33].

Chez l'homme, un apport supplémentaire d'androgènes, endogène ou exogène, ne modifie pas l'évolution de l'AAG, car le follicule pilosébacé reçoit déjà une stimulation hormonale maximale pour des taux normaux de testostérone circulante. L'AAG n'est donc jamais un signe d'hyperandrogénie dans le sexe masculin.

Chez la femme, au contraire, la stimulation androgénétique basale est très inférieure à la capacité de réponse de la peau. De faibles variations de la stimulation androgénique peuvent révéler ou aggraver une AAG. À la ménopause, la production ovarienne d'hormones masculines varie peu, et l'hyperandrogénie apparente résulterait de la perte de l'effet antagoniste des œstrogènes sur les androgènes d'origine surrénalienne. Dans tous les cas, la prédisposition génétique cutanée reste le facteur limitant. En son absence, on peut très bien observer des hyperandrogénies

pathologiques (avec troubles des règles, hirsutisme, acné ou signes génitaux de masculinisation) en l'absence de toute chute de cheveux.

## GÉNÉTIQUE

Une augmentation génétiquement déterminée de la réactivité cutanée aux androgènes est le facteur déterminant. Le mode de transmission génétique de l'AAG est encore mal connu. La transmission de la calvitie précoce pourrait être le fait d'un gène unique autosomique dominant à pénétrance variable ; celle de l'AAG tardive paraît plus compatible avec une hérédité oligogénique ou polygénique. Cette prédisposition génétique à la calvitie se traduit, à l'échelon biochimique, par une activité fonctionnelle accrue des récepteurs aux androgènes dans les follicules pilosébacés des zones de future calvitie. À la période postpubertaire, avant toute alopécie clinique, l'activité des enzymes métabolisant les androgènes est doublée dans les zones temporofrontales des sujets qui développeront une AAG précoce, aussi bien par rapport aux zones occipitales des mêmes « futurs chauves » que par rapport aux régions temporofrontales des sujets non prédisposés à l'AAG [17, 52, 114].

En culture cellulaire, les fibroblastes papillaires prélevés en zone de calvitie débutante métabolisent une plus grande quantité d'androgènes et ont une viabilité moindre que les fibroblastes des papilles occipitales [86, 88]. Cette réceptivité accrue aux androgènes n'est pas modifiée quand le follicule pileux est transplanté dans une autre région du corps, comme le montrent les transplantations expérimentales [70] ou les résultats de la chirurgie esthétique de la calvitie. La différence pourrait résulter d'une augmentation du nombre ou de l'expression des gènes de la 5- $\alpha$ -réductase, et peut-être d'une répartition différente de ses deux isotypes (5 $\alpha$ R1 et 5 $\alpha$ R2). Des variations génétiques portant sur le nombre de récepteurs nucléaires aux androgènes ou sur l'activité de leur domaine régulateur [103], sur l'activité de la 17- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (qui catalyse la transformation de DHEA en androstène-dione) ou des cytochrome-P450-aromatases [104] pourraient également intervenir. On constate enfin dans l'AAG une augmentation de la proportion des catabolites sulfoconjugués de la DHT (augmentation du rapport 3- $\alpha$ -androstane-diolsulfate sur 3- $\alpha$ -androstane-diolsulfate) [59]. L'expression de certains gènes contrôlant ces activités enzymatiques étant inductible ou régulée par la stimulation androgénétique, il est difficile de dire lesquelles de ces variations sont des facteurs primitifs dans le déterminisme de l'AAG.

## ASSOCIATIONS PHÉNOTYPIQUES

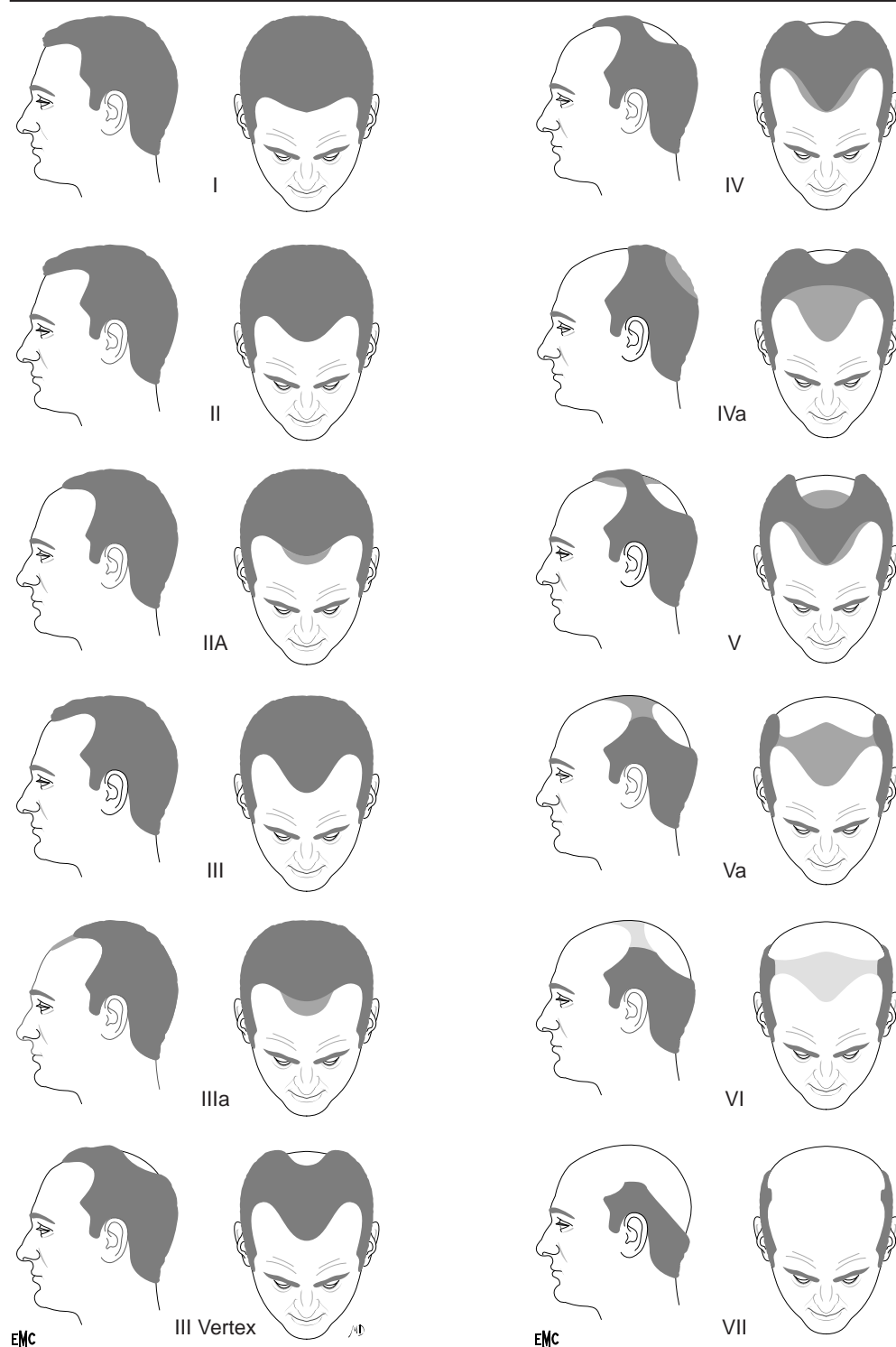
L'association entre calvitie et manifestations somatiques ou sexuelles d'une virilité accrue semble relever du mythe. À l'intérieur d'un même groupe ethnique, la présence d'une calvitie n'est corrélée ni à la pilosité corporelle, ni à l'excrétion de sébum, la sécrétion sudorale maximale, l'épaisseur de la peau, la masse musculaire, grasseuse ou osseuse [10]. L'existence d'une corrélation positive avec le risque de maladie coronarienne avant 55 ans dans le sexe masculin n'est ni formellement prouvée, ni expliquée [16, 38, 60]. Enfin, une association pourrait exister avec l'adénome prostatique : l'étude de Maibach et al, rapportée à la réunion de février 1998 de l'American Academy of Dermatology, signale une alopécie en moyenne plus marquée chez les hommes atteints d'hypertrophie prostatique que chez les contrôles appariés.

## Diagnostic

### DIAGNOSTIC POSITIF

#### ■ Manifestations fonctionnelles

L'AAG peut progresser sans occasionner de signes fonctionnels. Cependant, ceux-ci sont fréquents et pas forcément psychogènes. Le



**3** Stades évolutifs de l'alopecie androgenetique (d'après Hamilton et Norwood). Le stade I correspond au dessin arrondi prépubertaire de la lisière antérieure du cuir chevelu. Le stade II est le recul physiologique des golfes observé chez presque tous les sujets de plus de 20 ans. Au stade III, les golfes atteignent la ligne préauriculaire. La tonsure occipitale peut apparaître dès ce stade (III vertex) ou plus souvent au stade IV, quand les golfes atteignent la ligne auriculaire médiane. Au stade V, la jonction est presque faite entre le recul frontal et la tonsure. Aux stades VI et VII, il ne persiste qu'un bandeau sus-auriculaire et occipital (couronne hippocratique). Dans les variantes IIIa, IVa et Va, le recul antérieur ne se fait pas en « M » mais en ligne, et ne respecte pas de toupet médiofrontal.

prurit fait rechercher une dermite séborrhéique associée. Près d'un tiers des patients décrivent des sensations de traction ou de piqûres, appelées trichodynie. La trichodynie ne coïncide pas forcément avec les périodes de chute de cheveux et n'a semble-t-il aucune valeur diagnostique ou pronostique [89]. L'asthénie ou des manifestations directes d'une souffrance psychique associée à l'AAG sont fréquentes. Les tests de personnalité montrent chez les sujets consultant pour une AAG (particulièrement les femmes et les jeunes hommes célibataires) une plus mauvaise image de soi et un fonctionnement psychique moins adaptable [11, 12].

### ■ Signes physiques

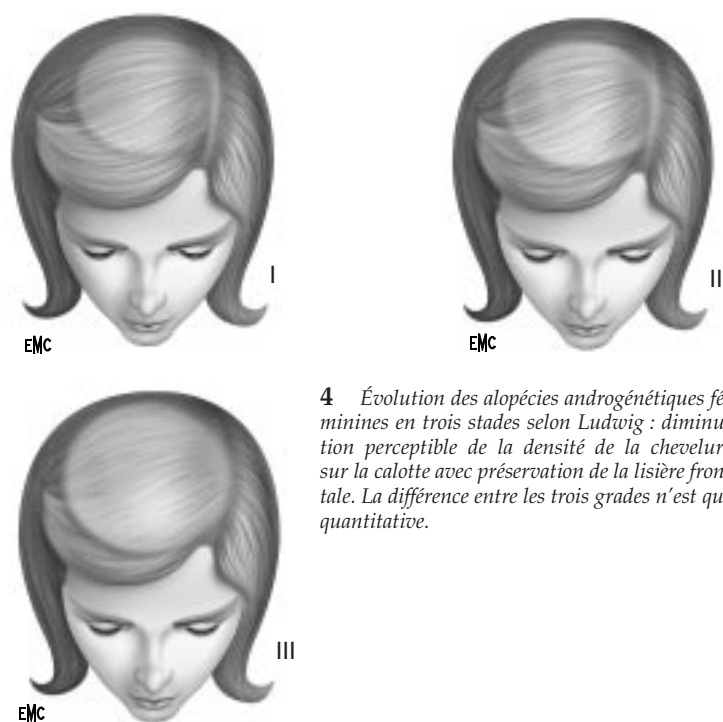
À la phase d'état, en présence d'une alopecie diffuse non cicatricielle, le diagnostic d'AAG est facile quand se conjuguent la

présence de cheveux intermédiaires et de duvets, attestant la miniaturisation pileaire, et le dégarnissement progressif et symétrique suivant les patrons classiques. Aux stades précoces, dégarnissement en patron et miniaturisation pileaire ne sont pas évidents. Le patient consulte pour une chute excessive, alors que la chevelure semble normale à l'examen. Les examens paracliniques sont peu probants. Il faut éviter de conclure hâtivement à une chute imaginaire ou à un effluvium télogène, mais au contraire demander à revoir le patient quelques mois plus tard.

### Miniaturisation pileaire

Elle se traduit cliniquement par une diminution de la longueur et du calibre moyens des tiges pileaires dans les régions concernées, par comparaison avec les zones pariétales et occipitales. Les cheveux





**4** Évolution des alopécies androgénétiques féminines en trois stades selon Ludwig : diminution perceptible de la densité de la chevelure sur la calotte avec préservation de la lisière frontale. La différence entre les trois grades n'est que quantitative.

intermédiaires et les duvets restent longtemps mêlés à une proportion variable de cheveux terminaux, cet aspect hétérogène étant également évocateur d'AAG.

#### Patrons de Hamilton et Ludwig

La miniaturisation pileaire affecte des zones prédéterminées et symétriques des régions temporo-frontale et occipitale.

Chez les sujets de sexe masculin, on observe d'abord un recul temporopariétal formant des golfes, puis un dégarnissement frontal (respectant ou non un toupet central) et une tonsure occipitoverticale. Les zones concernées gardent d'abord quelques cheveux intermédiaires et duvets, qui peuvent ensuite disparaître complètement. Hamilton, puis Norwood, ont défini les stades évolutifs habituellement suivis par la calvitie chez l'homme (fig 3) [41, 71]. Dans la pratique, les limites entre les différents stades sont difficiles à déterminer et l'on rencontre parfois des patrons originaux, ne rentrant pas dans cette classification. Les variantes du patron sont souvent familiales.

Chez la femme, l'évolution antéropostérieure est moins marquée que chez l'homme. L'alopecie est plus diffuse et dessine une calotte qui respecte un bandeau antérieur frontal étroit, ainsi que les régions temporales et occipitales. Les cheveux intermédiaires et les duvets restent mêlés à de nombreux cheveux terminaux ; les zones complètement glabres sont exceptionnelles en dehors de graves désordres hormonaux. Ludwig a décrit trois grades, de sévérité croissante, entre lesquels il n'existe pas de limites objectives (fig 4) [63]. Ni les stades de Ludwig, ni ceux de Hamilton ne sont strictement spécifiques d'un sexe. Une alopecie de type Ludwig n'est pas exceptionnelle chez l'homme, avec une présentation assez souvent familiale [117]. Un recul en « M » de la lisière frontopariétale peut très bien s'observer chez la femme avant la ménopause et en l'absence d'hyperandrogénie [120]. Après la ménopause, l'inversion de patron (du type Ludwig au type Hamilton) est assez banale, ce qui suggère que les différences de patron entre les deux sexes dépendent plus de l'intensité de la stimulation androgénique que de la qualité ou de la quantité de sites récepteurs que la peau offre aux androgènes.

#### Hyperséborrhée

Autrefois considérée comme un signe cardinal de l'AAG, l'hyperséborrhée est absente chez bien des sujets qui en sont atteints

et ne se manifeste parfois qu'après quelques années de chute, ou en période préménopausique chez la femme. La mesure de l'excrétion sébacée en zone pileuse est délicate et peu de mesures objectives ont été réalisées. Certains auteurs trouvent dans l'AAG une augmentation significative du taux d'excrétion du sébum [82] et une augmentation de la capacité de liaison des androgènes par les glandes sébacées dans les zones de calvitie par rapport aux zones chevelues [102]. D'autres travaux ne trouvent pas d'augmentation réelle du débit sébacé horaire dans la calvitie par rapport aux témoins. Dans cette optique, l'hyperséborrhée apparente serait relative, la régression de la composante folliculaire des follicules étant plus rapide que celle de leur composante sébacée. Même si la production de sébum n'est pas augmentée dans l'absolu, le film sébacé est plus épais et plus visible, car réparti sur une surface capillaire plus réduite [64].

#### Frisure acquise

Une accentuation de la frisure des tiges pileaires, surtout marquée au-dessus et en arrière des oreilles, peut annoncer ou accompagner l'apparition de la calvitie [4]. Les cheveux crépus deviennent plus crépus ; les cheveux raides se transforment en « whiskers hair » (cheveux ressemblants aux poils de rouflaquettes) [72]. Les modifications anatomiques du follicule pileux et la diminution progressive du calibre des anagènes expliqueraient ces changements.

#### Modifications cutanées

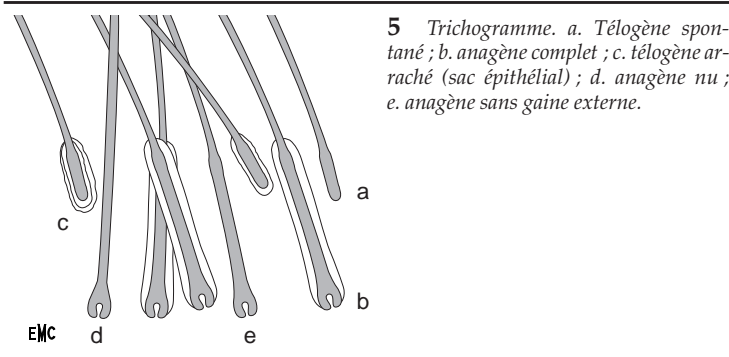
L'AAG ne s'accompagne pas de remaniements inflammatoires, atrophiques ou cicatriciels du cuir chevelu. Cependant, dans les zones complètement découvertes, les orifices pileaires disparaissent et la peau est souvent mince et un peu brillante. Les calvitie anciennes peuvent s'accompagner de manifestations d'héliodermie, de rosacée frontale [32], de kératoses préépithéliomateuses, de carcinomes cutanés et de tumeurs pigmentaires.

#### ■ Histopathologie

Les examens paracliniques sont rarement indispensables au diagnostic, à moins de pathologies associées. L'examen histopathologique de biopsies du cuir chevelu, surtout en combinant des sections transversales et horizontales [109], est l'examen qui apporte le plus d'informations sur la réalité et le stade évolutif d'une AAG. L'anomalie la plus précoce est l'augmentation de la proportion de duvets et la diminution du diamètre moyen des cheveux, proportionnelle au raccourcissement de la phase anagène [54]. Chez les Caucasiens adultes indemnes de calvitie androgénétique, le diamètre des cheveux se distribue régulièrement autour d'un pic à 0,08 mm. En zone de calvitie débutante, la distribution des diamètres est plus disparate, avec deux pics à 0,04 et 0,06 mm. Cet amincissement est plus prononcé chez les femmes. Au stade de calvitie patente, on constate une prédominance évidente des cheveux miniatures et des duvets sur les cheveux terminaux. La résorption définitive de certains follicules est marquée par une réaction inflammatoire péripilaire aboutissant à une fibrose irréversible. Le phénomène est annoncé par des foyers de dégénérescence basophile périvasculaire limités au tiers profond du follicule. Des fusées fibreuses se forment ensuite tout le long de la gaine conjonctive. Dans un tiers des biopsies, on remarque des cellules géantes multinucléées autour de restes pileaires. L'infiltrat inflammatoire mononucléé montre un renforcement périsébacé et le nombre de glandes sébacées diminue de façon parallèle au nombre de follicules. Les muscles arrecteurs régressent moins vite que les follicules. La vascularisation diminue légèrement, parallèlement à la densité capillaire. Les terminaisons nerveuses se rétractent en boules ressemblant à des corpuscules sensitifs encapsulés. L'élastose actinique est précoce.

#### ■ Examens des tiges pileaires

Le trichogramme (fig 5) est l'examen de 50 à 100 cheveux arrachés entre les mors d'une pince dans différentes zones du cuir chevelu. Cet examen confirme l'absence de dystrophie pileaire et permet de



calculer le rapport télogènes/anagènes (tableau II), augmenté pendant les poussées évolutives d’AAG [37]. Cependant, la proportion de télogènes peut rester normale dans des AAG lentement progressives. La mesure du calibre des anagènes est plus délicate sur les prélèvements de tiges pilaires que sur les coupes histologiques. Elle donne une idée approximative de la durée moyenne des cycles pilaires [96, 97].

Le phototrichogramme [5, 100, 123] consiste à raser une zone test, et à la photographier 2 jours plus tard pour évaluer la densité des cheveux anagènes (les autres n’ont pas repoussé) et chiffrer la proportion de cheveux terminaux (normalement pigmentés) par rapport aux cheveux miniaturisés ressemblant à des duvets. L’appréciation de la proportion d’anagènes est plus précise que par le trichogramme.

Enfin, la pesée des tronçons de tiges pilaires obtenus par rasage d’une zone test à intervalles régulier est un paramètre sensible, intégrant les variations de longueur, de calibre et de densité. Elle est techniquement assez lourde à réaliser [84].

■ Surveillance évolutive

Aucun examen de routine ne permet actuellement, chez l’enfant ou l’adolescent, de prédire ou d’exclure la survenue future d’une calvitie. La progression de l’alopécie est irrégulière, discontinue et difficilement prévisible, le début précoce et les antécédents familiaux constituant les moins mauvais indicateurs pronostiques. Chez l’homme, l’âge de début comme le motif et la vitesse de progression dépendent essentiellement de facteurs génétiques. Chez la femme, des poussées accompagnent souvent le post-partum, les changements de traitements hormonaux ou la périménopause. Cependant, les « âges sensibles » sont grossièrement les mêmes dans les deux sexes, ce qui suggère que, même chez la femme, les perturbations hormonales ne jouent qu’un rôle secondaire. Rappelons ici la possibilité d’une inversion de patron après la ménopause. L’impression subjective du patient ou du médecin n’est pas un élément de surveillance fiable de l’évolutivité d’une AAG. En outre, une aggravation apparente rapide peut résulter d’une faible diminution de la longueur et du calibre des cheveux. En effet, il semble exister une sorte de seuil cosmétique : c’est surtout quand la longueur des cheveux intermédiaires devient inférieure à 4 cm que leur calibre et leur pigmentation diminuent suffisamment pour que leur effet couvrant devienne médiocre [93]. L’évaluation de résultats modestes ou la comparaison expérimentale de différents traitements requiert des paramètres quantifiables. On associe habituellement, dans les protocoles d’essais thérapeutiques, une évaluation globale qui peut s’appuyer sur des photographies d’ensemble standardisées, et une ou plusieurs mesures objectives du nombre de cheveux terminaux par unité de surface ou du calibre moyen des cheveux : phototrichogrammes avec lecture optique informatisée, pesées des cheveux, voire biopsie en début et en fin de traitement. Le recours à ces techniques a montré l’existence de variations saisonnières, d’améliorations spontanées partielles des AAG non traitées, ce qui souligne l’importance de valider les traitements par des études contre placebo sur de grands échantillons de patients et sur des périodes d’au moins 1 an.

Tableau III. – Recherche d’un hyperandrogénisme biologique devant une alopécie androgénétique.

- Inutile chez l’homme
- Inutile chez une femme bien réglée n’ayant ni acné ni hirsutisme
- Inutile si petits signes d’hyperandrogénisme en périménopause
- Entre le troisième et le sixième jour du cycle, à distance de toute prise hormonale
- En débrouillage :
  - testostérone
  - delta-4-androstènedione
  - sulfate de DHA
- Suspicion d’origine surrénalienne :
  - test au Synactène® immédiat (17-OH-P et 21 désoxycortisol)
- Suspicion d’origine ovarienne :
  - échographie (transvaginale)
  - prolactine
  - FHS-LH

Tableau IV. – Blocs enzymatiques surrénaliens.

Déficit en 21-hydroxylase (90 % des HCS virilisantes)	- perte de sel chez le nourrisson dans 30 % des cas - blocage de 17-OH-progesterone → 11-désoxycortisol et progesterone → 11-désoxycorticostérone - augmentation de 17-OH-progesterone et de la testostérone, cortisol bas - accentuation des anomalies après stimulation au Synactène®
Déficit en 11-hydroxylase (5 à 10 % des HCS virilisantes)	- perte de sel rare, 50 % d’HTA - blocage de 11-désoxycorticostérone → corticostérone et 11-désoxycortisol (composé S) → cortisol - augmentation de désoxycorticostérone et composé S
Déficit 3-β-ol-déshydrogénase	- rarement observé (décès précoce) - accumulation dans le sang de pregnénolone et de DHA, peu virilisante

HCS : hyperplasies congénitales des surrénales ; HTA : hypertension artérielle.

RECHERCHE D’UN HYPERANDROGÉNISME

Elle est rarement justifiée. L’AAG n’est jamais un signe d’hyperandrogénisme dans le sexe masculin après la puberté. Chez la femme, une AAG isolée n’est qu’exceptionnellement en rapport avec un excès d’androgènes circulants. Les séries qui concluent à des anomalies mineures fréquentes des androgènes circulants sont biaisées par l’absence de groupe contrôle ou le choix de contrôles non hirsutes sans troubles des règles [31, 75, 94]. Les seules perturbations dont l’augmentation de fréquence semble directement corrélée à l’AAG résultent du métabolisme cutané augmenté des androgènes [23]. Une enquête endocrinologique n’est donc justifiée que s’il existe d’autres signes d’hyperandrogénisme : troubles des règles, hirsutisme, acné. Cette enquête est d’abord clinique, une origine iatrogène ou des perturbations fonctionnelles expliquant la majorité des cas (tableau III). Les tumeurs virilisantes de l’ovaire ou de la surrénale sont exceptionnelles. Les taux circulants d’androgènes sont alors très élevés ; la virilisation est patente et rapidement progressive. Un dosage de testostérone plasmatique normal suffit en pratique pour éliminer cette hypothèse. Les hyperandrogénismes non tumoraux peuvent être d’origine ovarienne, surrénalienne (les hyperandrogénismes surrénaliens étant souvent responsables d’une dysfonction secondaire des ovaires) ou iatrogène. Les anomalies ovariennes sont les plus fréquentes. Il s’agit le plus souvent de dysoovulations plus ou moins physiologiques (psychogènes, maladies générales, suites de couche, périménopause) ou iatrogènes (postchirurgicales, stérilet, arrêt de la pilule, stimulations ovariennes, analogues du LH-RH [luteinizing hormone-releasing hormone]), rarement de véritables syndromes des ovaires polykystiques ou de dysplasies ovariennes. Les hyperprolactinémies fonctionnelles ou tumorales sont responsables d’une dysovulation secondaire. Parmi les blocs enzymatiques surrénaliens, la seule anomalie non exceptionnelle pouvant se révéler chez l’adulte est le

bloc partiel en 21-hydroxylase (*tableau IV*). Les facteurs iatrogènes d'hyperandrogénie sont les androgènes anabolisants, les progestatifs dérivés de la nortestostérone contenus dans certaines pilules contraceptives (acétate de noréthistérone, lynestrénol, norgestriénone), les corticoïdes et l'ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*), et les médicaments hyperprolactinémisants (par le biais du dysfonctionnement ovarien secondaire).

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### ■ *Alopécies non cicatricielles*

#### Effluvium télogène

Une chute d'abondance inhabituelle chez un patient atteint d'AAG fait rechercher une pathologie intercurrente. La plupart des causes de souffrance somatique diffuse sont responsables du passage prématuré d'une proportion variable de follicules pileux de la phase anagène à la phase télogène. Après une latence de 1 à 3 mois (temps de rétention des télogènes), la chute dure quelques mois, puis se résout spontanément, à moins que sa cause ne récidive ou ne persiste. Les causes les plus courantes d'effluvium télogène aigu sont les médicaments, une perte de poids rapide, une carence en fer (saignement et alimentation végétarienne), les troubles des règles et le post-partum, les interventions chirurgicales, les maladies aiguës infectieuses ou non. Leur reconnaissance est surtout clinique. Un bilan paraclinique se discute si l'évolution se prolonge, mais il est rarement contributif en l'absence de signes d'orientation. On dépiste parfois des carences ferriques latentes. Les carences en vitamine B<sub>12</sub> seraient favorisées par les œstrogènes ou l'acétate de cyprotérone<sup>[85]</sup>. Il est exceptionnel qu'une alopécie isolée conduise au diagnostic de syphilis, lupus ou endocrinopathie (hypothyroïdie, hyperprolactinémie, hyperandrogénisme, maladie de Cushing). Les hyperprolactinémies peuvent être fonctionnelles ou tumorales, et plus souvent iatrogènes (neuroleptiques et psychotropes, α-méthyl dopa, cimétidine, métoclopramide, progestatifs). Le terme d'effluvium télogène chronique idiopathique a été proposé pour désigner les cas où l'effluvium télogène se prolonge en l'absence de toute étiologie identifiable<sup>[125]</sup>. Ces patientes (les hommes sont rarement concernés) ont régulièrement des périodes de chute massive qui affectent aussi bien les tempes que le vertex, sans miniaturisation pileuse et sans diminution notable à long terme de la masse de la chevelure. L'effluvium télogène chronique résulterait de la perte de l'asynchronie physiologique entre les cycles des follicules du cuir chevelu.

#### Alopécie sénile et carence œstrogénique

La chevelure n'est pas plus éternelle que le reste de l'organisme. Une diminution progressive et diffuse à tout le cuir chevelu de la longueur et du calibre des cheveux se produit au fil des années, plus ou moins tôt selon les sujets. L'absence de respect des patrons de la calvitie et le petit nombre de duvets et de cheveux intermédiaires distinguent ce processus de l'AAG. Les deux peuvent cependant s'associer. Chez la femme, il est possible que ce processus soit favorisé par une diminution de l'imprégnation œstrogénique. Un effet trophique direct des œstrogènes sur le cuir chevelu existe très probablement, bien que les données expérimentales restent fragmentaires. On a démontré la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les follicules pileux<sup>[47, 104]</sup>, mais la localisation exacte des deux types de récepteur (ERα et ERβ) et leur rôle fonctionnel restent à préciser. La diminution des œstrogènes après la ménopause pourrait également intervenir de façon indirecte par la perte de leur effet antagoniste sur les androgènes surrénaliens. En pratique, l'hypothèse d'une carence œstrogénique à l'origine des alopécies diffuses « séniles » de la femme ne peut guère être exploitée en thérapeutique : l'alopécie ne répond qu'à des doses pharmacologiques d'œstrogènes souvent mal tolérées et assorties à moyen terme d'un risque cardiovasculaire et mammaire inacceptable.

### Pelade chronique

Certaines formes de pelade ont une distribution diffuse ou symétrique et une évolution très lente, les cheveux peladiques étant rarement visibles et l'histologie peu démonstrative en dehors des poussées. Les duvets de repousse peuvent faire croire à une miniaturisation pileuse. Les patrons de l'AAG peuvent être grossièrement imités. Quand les patients n'ont pas d'antécédents de pelade classique, le diagnostic n'est parfois redressé que sur le suivi évolutif.

### Alopécie imaginaire

Les plaintes pour chute de cheveux excessive sont souvent majorées, parfois délirantes. Il faut alors être attentif à la possibilité d'une pathologie psychiatrique, sans négliger pour autant la recherche d'une origine organique. Le patient doit être au minimum écouté et examiné, et si possible revu quelques mois plus tard. Nous avons évoqué la difficulté de reconnaître une AAG débutante en dehors des poussées. L'asthénie et les symptômes psychologiques s'intègrent parfois à une affection générale : difficile par exemple de reconnaître une hypothyroïdie ou une hyperprolactinémie au début chez l'adolescent ou le jeune adulte.

### ■ *Alopécies cicatricielles*

Elles sont caractérisées cliniquement par une atrophie du cuir chevelu et une disparition des pores correspondant aux follicules détruits. Les biopsies montrent la destruction par un infiltrat inflammatoire de la région infundibulaire, région où l'on situe l'équivalent du « *bulge* » fœtal et où se trouvent les cellules souches susceptibles de régénérer un follicule endommagé. Le diagnostic avec l'AAG peut cependant se poser cliniquement (l'atrophie est loin d'être toujours évidente) et histologiquement (présence d'une réaction inflammatoire et d'une fibrose au niveau des follicules en voie de résorption dans l'AAG) dans les alopécies cicatricielles lentement évolutives.

#### Alopécie de traction

Les coiffures en chignon très tiré en arrière, les tresses nouées serrées après le défrisage des cheveux crépus, les cheveux postiches et ornements divers attachés aux cheveux naturels peuvent par traction continue aboutir à la destruction de certains follicules. Contrairement à l'AAG féminine, l'alopécie de traction atteint volontiers les tempes et la lisière antérieure frontale. Sur les zones de progression, on trouve des cheveux cassés courts et non des duvets. En réalité, il est souvent difficile d'affirmer qu'une autre cause d'alopécie n'a pas préalablement fragilisé les cheveux. Chez les femmes noires crépues, certaines alopécies « de traction », qui apparaissent tardivement et sans modification récente du style de coiffure, sont probablement des AAG qui ne suivent pas le patron classique chez les Caucasiennes.

#### Lichen plan folliculaire et alopécie frontale fibrosante

Le lichen plan du cuir chevelu est souvent peu démonstratif. Les zones cicatricielles sont de petites macules ovalaires blanches et peu atrophiques. L'inflammation en bordure est souvent limitée à un aspect de kératose pileuse sur fond d'érythème rosé. Le diagnostic peut se poser avec une AAG associée à un eczéma séborrhéique ou irritatif. L'« alopécie fibrosante de Pinkus » ou « alopécie fibrosante frontale postménopausique » est une forme clinique très particulière de lichen plan folliculaire, décrite uniquement chez des femmes ménopausées<sup>[56]</sup>. Le recul en ligne de la lisière frontale laisse une plage alopécique antérieure dont le caractère cicatriciel n'est pas patent. La biopsie cutanée permet de rattacher au lichen plan les différentes présentations de la maladie.

#### Folliculites dégénératives

Le « syndrome de dégénérescence folliculaire » a d'abord été décrit chez des femmes noires recourant aux peignes chauffants pour se défriser (*hot comb alopecia*). On a montré ensuite qu'il se voyait aussi



chez des hommes ou chez des femmes n'utilisant pas ces peignes. Des folliculites subaiguës récidivantes aboutissent à un dégarnissement progressif qui prédomine dans la région du vertex. L'image histologique spécifique est une desquamation prématurée dans la gaine épithéliale interne <sup>[107, 108]</sup>.

## Traitement

### PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE

Les sujets atteints d'AAG ne sont pas malades et nous n'avons pas de traitement miracle à leur proposer. La plupart en sont déjà plus ou moins conscients dès la première consultation, mais viennent vérifier que leur cas personnel ne relève pas d'une explication inhabituelle ou d'un traitement encore peu connu, et exprimer leur souffrance en présence d'un témoin compatissant (les possibilités de l'entourage dans ce domaine sont rapidement saturées). Cette démarche est naturelle. Sa répétition auprès de multiples spécialistes (dans le contexte actuel d'absence de réponse médicale solide) est en général le fait de personnalités fragiles et peu adaptables <sup>[11, 12]</sup>, dont la souffrance psychique est réelle et dont certaines peuvent justifier un soutien psychiatrique. Beaucoup expriment leur souffrance psychique de façon très fruste et répétitive. Le dermatologue doit alors se contenter d'une écoute patiente et neutre, se montrer rassurant sur le risque de calvitie ou l'absence de cause interne, éviter l'affrontement sur la réalité de la chute de cheveux, se limiter à un minimum d'examens complémentaires et essayer de faire échapper son patient aux traitements dangereux pour sa santé ou son compte en banque.

### PRÉVENTION DES COMPLICATIONS ORGANIQUES

La photoprotection par le port le plus systématique possible d'un couvre-chef doit être conseillée dès le stade de début pour éviter les kératoses préépithéliomateuses et les cancers cutanés, dont le dépistage doit être régulier à partir de 50 ans. Quand les dysplasies épithéliales se multiplient, on envisage un traitement préventif de toute la peau héliodermique : applications régulières de trétinoïne ou de 5-fluoro-uracile, parfois rétinoïdes par voie orale. La dermabrasion est intéressante dans les kératoses récidivantes diffuses <sup>[127]</sup>. La photothérapie dynamique à l'acide Δ-aminolévulinique semble assortie d'un taux élevé de récidives <sup>[30]</sup>. L'intérêt d'un dépistage systématique de l'insuffisance coronarienne ou de l'hypertrophie de la prostate n'est pas établi.

### CHEVEUX ARTIFICIELS

Les postiches ou « compléments capillaires » peuvent être collés sur la peau, et alors facilement amovibles, ou tressés aux cheveux restants, ce qui permet de dormir, se baigner ou faire du sport avec son toupet. C'est une solution logique, même si elle symbolise pour le patient le renoncement à ses vrais cheveux. Les compléments capillaires bien faits par un artisan spécialisé sont assez onéreux, si l'on prend en compte l'usure, qui oblige à les renouveler après quelques années, et la nécessité de revoir le fournisseur à intervalles réguliers pour retendre les attaches des postiches tressés et réparer la prothèse. Les conséquences de la traction ou de l'écrasement sur les cheveux restants n'ont pas fait l'objet d'évaluations systématiques.

L'implantation directe de cheveux synthétiques dans le cuir chevelu est certainement plus nocive et déconseillée par la plupart des spécialistes. Il peut s'agir de cheveux individuels en polyester présentant une extrémité proximale en hameçon et injectés dans la peau à l'aide d'une sorte de pistolet (méthode de Nido). Une autre technique consiste à planter des bouquets de cheveux synthétiques sur des boules ou des anneaux de métal fichés sous la peau. Le résultat immédiat est impressionnant mais peu durable. Les réactions d'intolérance sont fréquentes : prurit, douleur, infection, œdème facial, granulome à corps étranger. Elles peuvent laisser des séquelles cicatricielles <sup>[42, 43, 105]</sup>.

## CHIRURGIE

La correction chirurgicale de la calvitie consiste à apporter en zone alopécique des follicules occipitaux ou temporaux programmés pour durer. Ses résultats sont rapides et fiables. Ce traitement chirurgical, coûteux et souvent itératif, n'est cependant logique que si l'alopécie est relativement stable.

### ■ Greffes de cheveux

Les autogreffes libres consistent à prélever dans la région occipitale un petit nombre de cheveux avec leur bulbe et l'épiderme adjacent pour les réimplanter dans un orifice créé dans le cuir chevelu glabre. On pratique sous anesthésie locale des prélèvements multiples au bistouri circulaire (*punch*) <sup>[112, 113]</sup>, ou bien on prélève une ou plusieurs bandelettes horizontales fournissant d'un coup plusieurs centaines de greffons <sup>[62]</sup>. Aux minigreffes, de trois à cinq cheveux, on associe des microgreffes, de un à deux cheveux, permettant une meilleure finition des lisières <sup>[74]</sup>. La correction complète d'une calvitie nécessite 600 à 2 000 greffons. On plante classiquement 50 à 100 greffons par séance, au rythme d'une séance tous les 4 à 6 mois. Une technique parfaite de découpe et d'implantation des greffons est essentielle au succès de l'opération. La correction en une seule séance est réalisable, avec un matériel automatisé ou un grand nombre d'opérateurs. Cependant, on augmente le nombre des greffons perdus ou mal implantés, de même que le risque de complications postopératoires : céphalées, saignement, infection. Les cheveux greffés tombent, puis repoussent au bout de 3 mois, et suivent ensuite la même évolution que les cheveux occipitaux. L'arrêt du tabagisme et les applications de minoxidil semblent favoriser la prise et la repousse <sup>[51]</sup>.

### ■ Lambeaux de transposition

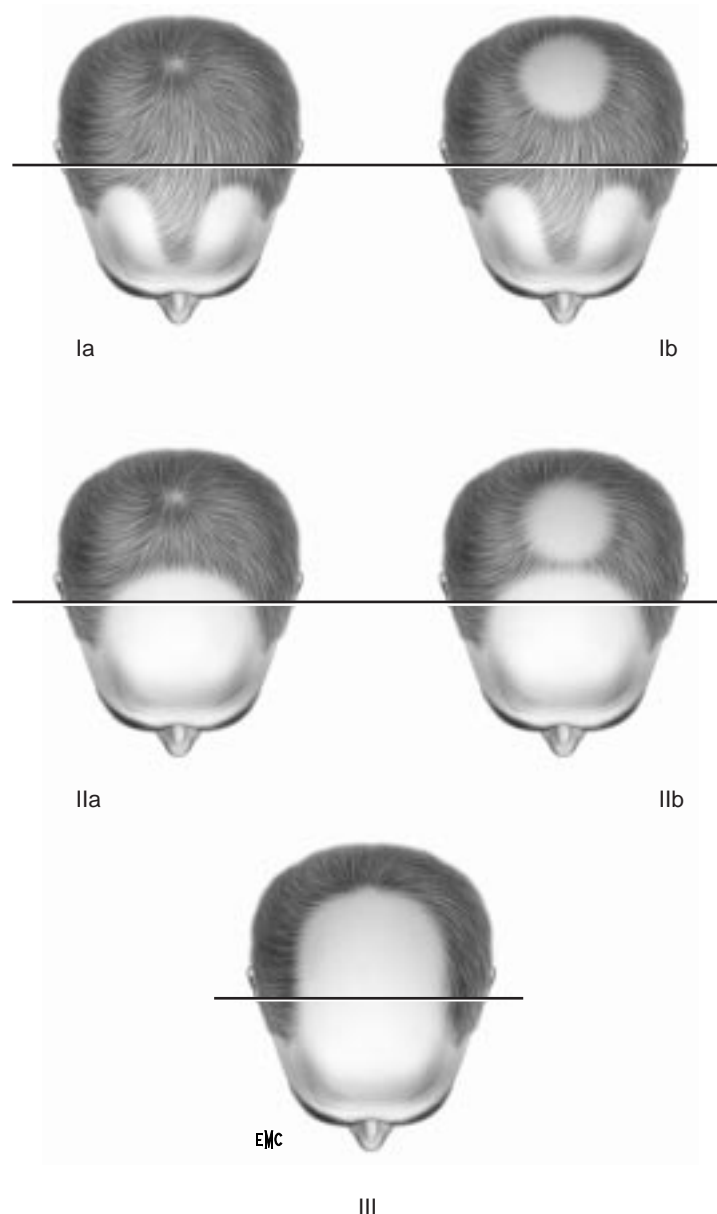
Ils sont surtout utilisés pour couvrir la région frontale. Une bande de cuir chevelu de 2 à 4 cm de large peut être mobilisée depuis la couronne vers les zones glabres frontales. Un second lambeau controlatéral réalisé quelques mois plus tard est souvent nécessaire. Les lambeaux à pédicule inférieur, centré sur l'artère temporale superficielle, peuvent être très longs et donc très couvrants (lambeau de Juri <sup>[49]</sup> et variantes). Cependant, ils donnent une lisière antérieure rectiligne (sans golfes) et une orientation peu naturelle des cheveux. On utilise surtout actuellement des lambeaux verticaux à pédicule supérieur, à contre-courant de l'artère, permettant d'orienter les cheveux vers l'avant. Une première intervention d'autonomisation est nécessaire (réalisable sous anesthésie locale). La vascularisation étant plus précaire, le lambeau ne doit pas descendre trop bas derrière l'oreille. Le risque de nécrose existe surtout chez les fumeurs <sup>[20]</sup>.

### ■ Réduction tonsurale <sup>[73]</sup>

Elle permet de réduire la surface alopécique occipitale par simple résection-suture, sous anesthésie générale ou tronculaire. Les complications sont des hématomes, des céphalées, rarement des nécroses. L'élargissement secondaire de la suture (*stretch-back*) est fréquent dès que l'exérèse dépasse 30 mm de large. Ce risque peut être limité par la pratique d'exérèses itératives, par des incisions en Y, curvilignes, en « croissant ». Si la zone à recouvrir est trop étendue, on peut obtenir une distension préalable du cuir chevelu par la pose d'un ballonnet d'expansion sous-cutané gonflé progressivement et porté pendant 6 à 8 semaines. Une possibilité plus récente et moins affichante, mais parfois plus douloureuse, consiste à soulager la tension de la galea par des fils tunnélisés sous l'aponévrose, ou à l'aide d'une lame en Silastic-Dacron® armée de crochets <sup>[7]</sup>. Il est parfois nécessaire de recourir à des lambeaux.

### ■ Indications chirurgicales

Chez la femme, l'absence de zone complètement glabre limite l'intérêt des microgreffes, la réaction cicatricielle risquant de léser les follicules restants. Un bon résultat esthétique ne peut être espéré que si la différence de densité entre la zone donneuse et la zone receveuse dépasse 30 %.



6 Classification simplifiée de l'alopécie androgénétique d'après P Bouhanna (Revue de Chirurgie Esthétique 1976).

Chez l'homme, les greffes sont employées seules ou en complément des réductions et lambeaux (et alors toujours après eux). Pour le recul frontotemporal, on peut poser l'indication d'après une classification simplifiée en trois stades (fig 6). L'indication est posée cas par cas selon le dessin de la calvitie, la mobilité du cuir chevelu et l'expérience personnelle du spécialiste. On ne peut donc donner qu'une idée très schématique des possibilités et de l'ampleur du travail à réaliser en fonction des stades définis. Au stade I (golfs n'atteignant pas la ligne auriculaire médiane), les options principales sont les mini- et microgreffes seules (200 à 400), ou la mobilisation de deux petits lambeaux complétée par quelques greffes. Le stade II (dégarnissement frontopariétal) peut encore être corrigé par mini- et microgreffes seules, mais il faut prévoir 400 à 800 greffons. On combine souvent un lambeau frontal (du côté de la raie) ou deux, et des minigreffes sur les zones résiduelles de calvitie. Pour corriger un stade III (calvitie étendue), il faut 1 000 à 3 000 mini- et microgreffes. On utilise donc plus souvent un ou deux lambeaux frontaux, suivis d'une réduction de tonsure, après quoi la couverture de la calvitie résiduelle peut encore nécessiter 800 à 1 000 mini- et microgreffes. Pour la correction isolée de la tonsure, on a le choix entre les microgreffes seules (quand elle est peu étendue) et une réduction tonsurale suivie de microgreffes (dans les formes plus avancées).

## TRAITEMENTS MÉDICAUX

Parmi les traitements médicaux actuellement proposés, seuls le minoxidil topique et le finastéride par voie orale ont fait l'objet d'études statistiquement probantes recourant à des méthodes objectives d'appréciation des résultats [28].

### ■ Minoxidil

#### Mode d'action

Le minoxidil est un puissant vasodilatateur utilisé dans le traitement des hypertensions artérielles graves. Une hypertrichose est constatée chez 30 % des patients traités pour hypertension artérielle. Bien que d'autres médicaments vasodilatateurs (comme par exemple le diazoxide) puissent également montrer un effet trichogène [84, 118], il est probable que vasodilatation et stimulation de la pousse du cheveu résultent de l'activation de récepteurs apparentés mais distincts, et que le minoxidil agit par un effet stimulant direct sur la multiplication des kératinocytes et des fibroblastes. Dans le cuir chevelu du macaque, le minoxidil topique augmente le taux de synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules épithéliales et conjonctives folliculaires. Cet effet persiste dans un follicule pileux isolé maintenu en survie [44]. Sur les cultures de fibroblastes de la papille dermique ou de kératinocytes de la gaine épithéliale externe, on observe un effet biphasique, stimulant à faible concentration, mais inhibiteur à concentration forte [6, 57]. Ce résultat paradoxal s'expliquerait par la présence d'aminosides dans les milieux de culture. En effet, le mode d'action principal du minoxidil sur les cellules est l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP). Cet effet, difficile à mettre en évidence sur les milieux de culture usuels [39], devient manifeste et sans ambiguïté quand on utilise un milieu sans streptomycine [101]. Le minoxidil semble potentialiser l'action de mitogènes physiologiques des fibroblastes comme la somatomédine IGF-1 ou le PDGF (*platelet derived growth factor*). Le minoxidil pourrait également avoir un effet cytoprotecteur en favorisant l'activité de la prostaglandine endoperoxyde synthétase-1 dermique et la production de prostaglandine  $E_2$  [67]. Enfin, le minoxidil n'agit au niveau du poil que sous sa forme sulfatée, mais la régulation éventuelle de son action par les sulfatases reste à préciser. Le minoxidil n'interfère pas avec le métabolisme hormonal et n'a pas d'effet sur la séborrhée. Les antiandrogènes ne semblent pas potentialiser son action.

#### Résultats cliniques

De nombreuses études contrôlées, chez la femme [24, 46, 126] et chez l'homme [15, 21, 50], permettent d'affirmer avec certitude une efficacité qui reste cependant modeste par son amplitude et purement suspensive. L'application biquotidienne d'une solution de minoxidil à 2 % permet d'obtenir une diminution de la chute à partir du troisième mois, puis un début de repousse entre le quatrième et le sixième mois, avec un effet de plateau légèrement ascendant à partir du 12<sup>e</sup> mois : le nombre de cheveux terminaux continue lentement à augmenter pendant 1 à 3 ans, puis se stabilise [78].

Chez les sujets du sexe masculin, une repousse suffisamment nette pour amener une amélioration cosmétique patente n'est obtenue que dans 5 % des cas, mais la stabilisation de la calvitie est presque constante (repousse minime dans 65 à 70 % des cas, repousse modérée dans 25 à 30 % des cas). Les meilleures réponses sont obtenues dans les AAG évoluant depuis moins de 10 ans, découvrant moins de 10 cm de diamètre, chez les sujets de moins de 40 ans.

Chez la femme, la stabilisation est également obtenue de façon assez régulière et on peut démontrer une augmentation significative du nombre de cheveux terminaux par unité de surface ou du poids des cheveux dans une zone test du vertex. Deux tiers des patientes se considèrent améliorées au bout de 32 semaines (contre 40 % avec un placebo).

À l'arrêt du traitement, il se produit un effluvium et les cheveux gagnés sont reperdus en 3 mois [77]. Les solutions de minoxidil à

moins de 2 % sont moins efficaces ou inefficaces [76]. Les concentrations plus élevées (3 à 5 %) ont peut-être un intérêt chez certains patients. Cependant en moyenne, si la réponse initiale est plus rapide, la courbe d'efficacité rejoint celle du minoxidil à 2 % dès le troisième mois de traitement. Deux applications par jour sont plus efficaces qu'une seule [22, 77]. L'utilisation en prescription magistrale doit tenir compte des variations d'absorption en fonction du véhicule. Dans le mélange ternaire alcool + propylène glycol + eau utilisé habituellement, l'absorption augmente avec la proportion d'alcool, jusqu'à un maximum quand la solution contient 90 % d'éthanol (le solvant des spécialités pharmaceutiques contient 60 % d'éthanol, 20 % de propylène glycol et 20 % d'eau) [116]. L'emploi d'un gel ne diminue pas l'efficacité [81]. La proportion d'eau n'influence guère l'absorption. L'ajout de tréinoïne à la solution augmenterait la pénétration du minoxidil.

### Effets secondaires

La sécurité globale du traitement topique par le minoxidil est excellente [110]. Les effets secondaires locorégionaux sont rares et bénins. On observe des pigmentations jaunes des duvets ou des cheveux blancs, moins de 1 % de dermites de contact allergiques [26, 119], 3 à 5 % de dermites irritatives (qui peuvent céder au traitement d'une dermatite séborrhéique associée). L'hypertrichose temporale n'est pas exceptionnelle, particulièrement chez les femmes, tandis que les hypertrichoses du reste du visage ou des mains applicatrices sont rares [79]. L'absorption systémique est faible, mais non nulle, et peut être à l'origine de palpitations, vertiges ou hypotensions transitoires après les applications. Chez les utilisateurs réguliers, une augmentation discrète de la fréquence cardiaque, du volume télédiastolique et du débit cardiaque a été mise en évidence par une seule étude, que d'autres travaux contredisent [58, 110]. Quelques cas d'hypertrichose diffuse ont été rapportés [2, 34]. L'utilisation pendant la grossesse (contre-indiquée de principe) peut être à l'origine d'hypertrichoses du nouveau-né [122]. La possibilité d'élévation des transaminases sous traitement n'a été rapportée que dans une publication [92].

### ■ Finastéride et inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase

#### Mode d'action

La transformation de la testostérone en DHT se produit entièrement dans le foie et les tissus cibles, sous l'effet des 5- $\alpha$ -réductases de type 1 (un cinquième de la DHT produite chez l'homme) et de type 2 (quatre cinquièmes restants). Il n'existe actuellement pas d'inhibiteur spécifique de l'isotype 1 (prédominant dans la papille et le bulbe pilaire) ayant une bonne efficacité locale sur le cuir chevelu et utilisable en thérapeutique [8, 13]. Le finastéride, inhibiteur spécifique de l'isotype 2, est peu actif sur le follicule pileux isolé [66]. Dans de courtes séries, le finastéride en applications topiques ne montre sur la calvitie qu'une efficacité modeste, dépendante d'une diminution de la DHT sanguine [65]. Son action sur l'AAG résulterait donc plus d'une diminution globale de la production périphérique de DHT que d'un effet freinateur local au niveau du poil. Quand il est administré par voie orale, le finastéride provoque une diminution de 60 à 85 % du taux de DHT circulante [111] et une diminution de la DHT dans le cuir chevelu des patients traités [19]. Le finastéride per os fait partiellement régresser la calvitie du macaque à queue tronquée [90]. Des cas de repousse partielle de la calvitie ont d'abord été observés chez l'homme lors de l'utilisation du finastéride dans l'hypertrophie prostatique bénigne [91].

### Résultats

Chez les sujets de sexe masculin et à la dose de 1 mg/j par voie orale, le finastéride (Propecia®) stoppe la progression de l'alopécie chez quatre patients sur cinq. La repousse est plus inconstante. Décelable sur les photos cliniques dans 48 % des cas au bout de 1 an et 66 % des cas au bout de deux, elle ne s'accompagne d'une véritable amélioration cosmétique que chez environ 7 % des sujets [53, 99]. Des troubles de la libido sont observés dans 1,8 % des cas, une

dysfonction érectile dans 1,3 % et une diminution du volume de l'éjaculat dans 0,8 % des cas (contre respectivement 1,3 %, 0,7 %, et 0,4 % sous placebo). Le finastéride n'étant pas contraceptif, son utilisation chez la femme en âge de procréer n'est pas conseillée. Il a cependant été utilisé avec une bonne tolérance et des résultats encourageants dans quelques cas d'hirsutisme [14]. Les études en cours sur l'AAG chez les femmes après la ménopause semblent donner de moins bons résultats que chez l'homme [53]. Le finastéride et le minoxidil agissent apparemment par des voies différentes, mais la synergie de l'association n'est pas établie [124]. Des inhibiteurs agissant sur les deux isotypes de la 5- $\alpha$ -réductase et actifs par voie orale sont en cours d'étude clinique.

### ■ Antiandrogènes agissant sur le récepteur nucléaire

#### Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (C-A) est un dérivé de la progestérone ayant un effet antigonadotrope à faible dose (2 mg/j) et un effet supplémentaire antiandrogène périphérique à dose forte (25-50 mg/j). Cet effet antiandrogène n'est pas restreint à la peau, ce qui empêche son emploi dans la calvitie masculine. La pilule Diane 35®, formulée pour le traitement de l'acné, contient 2 mg de C-A et 35  $\mu$ g d'éthinylestradiol. Elle n'a pas d'effet antiandrogène propre, mais peut améliorer l'évolution de l'AAG chez les femmes qui avaient préalablement des cycles naturels irréguliers, ou prenaient une pilule contenant un progestatif à activité androgénétique marquée [83]. Les inconvénients sont comparables à ceux des « minipilules » contenant des doses équivalentes d'éthinylestradiol. Le C-A existe aussi en comprimés à 50 mg (Androcur®) destinés au traitement des hyperandrogénismes. Il est habituellement utilisé en association avec un œstrogène (pilule contraceptive ou 17- $\beta$ -estradiol) à des posologies de 25 à 50 mg/j, 10 à 21 jours par cycle. L'emploi du C-A dans les AAG féminines sans anomalie des stéroïdes sexuels circulants résulte d'une extrapolation qui n'est pas admise par tous. L'indication et le suivi doivent être faits conjointement avec le gynécologue. Le C-A améliore significativement les scores globaux d'hyperandrogénisme prenant en compte hirsutisme, séborrhée-acné et alopécie [69]. Si l'on envisage à part les effets sur l'AAG, les résultats sont moins démonstratifs [80] : pas de repousse mais stabilisation de la calvitie. Chez les femmes ménopausées, le C-A peut être utilisé en association au traitement substitutif par les œstrogènes naturels. Le traitement prolongé par l'acétate de cyprotérone peut s'accompagner d'une augmentation des besoins en fer [93] et en vitamine B<sub>12</sub> [85], en particulier chez les femmes dont le régime est pauvre en viandes. Il n'est pas établi que l'association du C-A au minoxidil topique soit additive ou synergique [121].

#### Spirolactone, cimétidine, flutamide

Aucune étude contrôlée n'a été menée dans l'AAG féminine pour ces trois antiandrogènes. La spironolactone est un antialdostérone. Des posologies de 75 à 200 mg par jour semblent capables d'apporter une certaine amélioration [3, 9]. L'association à un progestatif est conseillée pour éviter les troubles des règles. La cimétidine à forte dose (800-1500 mg par jour) a un effet antiandrogénétique par compétition avec la DHT. De courtes séries signalent une amélioration en 3 mois et une rechute à l'arrêt [1, 35]. Les nombreux effets secondaires de ce médicament s'opposent à son utilisation courante dans l'AAG. Le flutamide (Eulexine®) est un antiandrogène non stéroïdien agissant par compétition au niveau du récepteur aux androgènes. À la dose de 500 mg/j, il améliore l'acné, l'hirsutisme et peut ralentir la progression de l'AAG [18]. Des cas d'hépatite grave lui ont été imputés [128].

#### Antiandrogènes topiques

Les produits actuellement commercialisés, bien qu'actifs in vitro ou sur l'organe du flanc du hamster, n'ont chez l'homme qu'une efficacité modeste sur la séborrhée et nulle sur l'évolution de l'AAG (sels de zinc, 11- $\alpha$ -OH-progestérone [115], sabal, œstrogènes, etc). Ces



données pourraient être prochainement complètement modifiées par la mise au point de nouveaux excipients, notamment à base de liposomes, améliorant la diffusion des principes actifs dans les poils<sup>[61]</sup>. Ainsi l'acétate de cyprotérone topique, inactif dans les travaux initiaux, montrerait-il une efficacité dans l'acné quand on utilise un vecteur liposomal<sup>[36]</sup>.

### ■ Pilules contraceptives, THS

Ces traitements n'ont pas fait l'objet d'évaluations systématiques dans l'AAG. Les pilules œstrogéniques contraceptives n'ont guère d'effet direct sur l'AAG. L'effet trophique et antiandrogène des œstrogènes sur la chevelure n'apparaît que pour des doses d'éthinylestradiol (50 à 100 µg/j) qu'on n'utilise plus au long cours en raison de leur mauvaise tolérance et de leurs effets secondaires à long terme. Dans les syndromes dysovulatoires, les pilules agissent indirectement en supprimant la production ovarienne endogène d'androgènes. On utilise alors de préférence des spécialités contenant un progestatif faiblement androgénique (C-A dans la pilule Diane®, formulée pour le traitement de l'acné, ou norgestimate, désogestrel, gestodène)<sup>[48]</sup>. On peut aussi espérer améliorer l'évolution d'une AAG en remplaçant les pilules plus anciennes par ces associations contenant un progestatif peu androgénique. Chez la femme ménopausée, le traitement œstrogénique substitutif a probablement un effet protecteur sur l'alopecie sénile associée et un effet antagoniste sur l'imprégnation androgénique d'origine surrénalienne. S'il existe d'autres manifestations cutanées d'hyperandrogénisme, il paraît logique d'associer aux œstrogènes naturels du C-A, soit à petites doses pour son absence d'effet androgénétique, soit à dose plus forte pour obtenir un effet antiandrogénétique.

### ■ Suppléments nutritionnels (nutriments et vitamines)

Acides aminés soufrés, acide panthoténique (ou vitamine B<sub>5</sub>), biotine (ou vitamine H), vitamine B<sub>6</sub> (ou pyridoxine), multivitamines ou

extraits de plantes sont d'utilisation traditionnelle. En dehors des situations de carence, il est possible que ces différents compléments nutritionnels aient un effet pharmacologique à court terme par excès de substrat. Leur impact à long terme sur l'évolution de l'AAG n'est pas démontré.

### ■ Lotions capillaires

De nombreuses préparations délivrées sans prescription ont de tout temps été proposées au public et rencontrent un taux de satisfaction non négligeable. Outre l'effet placebo et les fluctuations saisonnières de la chute des cheveux, l'efficacité apparente à court terme repose sur les effets cosmétiques (effet gonflant et coiffant sur les tiges capillaires) et sur l'anticipation de la chute des télogènes sous l'effet des frictions (qui provoquent successivement une accentuation puis une accalmie apparente de la chute). Le Maxilène®, vasculotrope et vasculoprotecteur, a été présenté comme d'efficacité similaire au minoxidil. Une étude comparative randomisée ouverte montre à 3 mois un gain en cheveux totaux de 1,6 %, gain qui ne se maintient pas malgré la poursuite du traitement<sup>[25]</sup>. L'aminexil (Antichute Dercos®) a une structure proche du minoxidil et réduit la fibrose cicatricielle qui accompagne la résorption des follicules miniaturisés. Une étude randomisée contre placebo sur 12 mois a montré une atténuation des effluviums saisonniers au printemps et à l'automne, la différence globale avec le placebo restant peu significative.

## Conclusion

L'AAG est un phénomène physiologique qui n'a qu'exceptionnellement valeur de symptôme. Le traitement curatif efficace reste à découvrir. La solution pourrait venir d'une meilleure compréhension des mécanismes d'activation et de régulation des récepteurs aux hormones masculines, ainsi que de leur interaction avec le contrôle du cycle cellulaire.

## Références

- [1] Aram H. Treatment of female androgenetic alopecia with cimetidine. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 128-130
- [2] Borla G, Vondrweidt P, Amblard P. Hypertrichose provoquée par le minoxidil topique. *Nouv Dermatol* 1998 ; 17 : 50-52
- [3] Bou-Abboud CF, Nemeç F, Toffel F. Reversal of androgenetic alopecia in a male. Aspirolactone effect? *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 342-343
- [4] Boudou P, Reygagne P. Increased scalp skin and serum 5 alpha-reductase reduced androgens in a man relevant to the acquired progressive kinky hair disorder and developing androgenetic alopecia. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1129-1133
- [5] Bouhanna P. Le tractiophototrichogramme, méthode d'appréciation objective d'une chute de cheveux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 759-764
- [6] Boyera N, Galey I, Bernard BA. Biphasic effect of minoxidil on the proliferation and differentiation of normal human keratinocytes. *Skin Pharmacol* 1997 ; 10 : 206-220
- [7] Brandy DA. The use of retention sutures and tensed Silastic-Dacron strips for the prevention of stretch-back after alopecia-reducing procedures. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 666-671
- [8] Buhl AE, Mills CJ, Shull KL, Zaya MJ, Gadwood RC, Shackleton CH et al. Effects of topical type 1 5-alpha-reductase inhibitor LY-191704 on hair growth and sebum in balding stump-tail macaques. Brussels: First Tricontinental Meeting of Hair Research Societies, 8-10 octobre 1995
- [9] Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 124-125
- [10] Burton JL, Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D. Male-pattern alopecia and masculinity. *Br J Dermatol* 1979 ; 100 : 567-571
- [11] Cash TF. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 926-931
- [12] Cash TF, Price VH, Savin RC. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: comparisons with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 568-575
- [13] Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5α-reductase system and its inhibitors. *Dermatology* 1996 ; 193 : 177-184
- [14] Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A and al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5-alpha reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995 ; 64 : 299-306
- [15] Connors TJ, Cooke DE, DeLauney WE, Downie M, Knudsen RG, Shumack S et al. Australian trial of topical minoxidil and placebo in early male pattern baldness. *Australas J Dermatol* 1990 ; 31 : 17-25
- [16] Cooke NT. Male pattern alopecia and coronary artery disease in men. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 455-458
- [17] Crovato F, Moretti G, Bertamino R. 17-Hydroxy-steroid-dehydrogenases in hair follicles of normal and bald scalp: a histochemical study. *J Invest Dermatol* 1973 ; 60 : 126-133
- [18] Cusan L, Dupont A, Belanger A, Tremblay RR, Manhez G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 462-469
- [19] Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL et al. The effect of finasteride, a 5-alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 703-706
- [20] Dardour JC, Pugash E, Aziza R. The one-stage preauricular flap for male pattern baldness: long-term results and risk factors. *Plast Reconstr Surg* 1988 ; 81 : 907-912
- [21] De Villez RL. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 197-202
- [22] De Villez RL. Androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 669-672
- [23] De Villez RL, Dunn J. Female androgenic alopecia. The 3 alpha, 17 beta-androstenediol glucuronide. Sex hormone binding globulin ratio as a possible marker for female pattern baldness. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1011-1015
- [24] De Villez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2 % minoxidil solution. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 303-307
- [25] Dubertret L. Maxilène et alopecie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 275
- [26] Ebner H, Muller E. Allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1995 ; 32 : 316-317
- [27] Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R, Happle R, Aumüller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5α-reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 371-376
- [28] Esteve A, Aubin F. Alopecie androgénétique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 7-11
- [29] Faure M, Drapier-Faure E. La prise en charge des hyperandrogénies. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 533-540
- [30] Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial non-melanoma skin cancers treated with topical δ-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 821-826
- [31] Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 831-836
- [32] Gajewska M. Rosacea of common male baldness. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 63-66
- [33] Georgala S, Gourgoutou K, Kassouli S, Stratigos JD. Hormonal status in postmenopausal androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 858-859
- [34] Gonzales M, Landa N, Gardeazabal J, Calderon MJ et al. Generalized hypertrichosis after treatment with topical minoxidil. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 157-158
- [35] Greenwald AE. Treatment of female androgenic alopecia with cimetidine. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 480
- [36] Gruber DM. Topical cypoterone acetate treatment in women with acne. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 459-463
- [37] Guarrera M, Rebora A. Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenic female alopecia. *Dermatology* 1996 ; 192 : 28-31
- [38] Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D, Burton JL. Myocardial infarction, androgen and the skin. *Br J Dermatol* 1978 ; 98 : 63-68
- [39] Hamaoka H, Minakuchi K, Miyoshi H, Arase S, Chen CH, Nakaya Y. Effect of K<sup>+</sup> channel openers in cultured human dermal papilla cells. *J Med Invest* 1997 ; 44 : 73-77
- [40] Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942 ; 71 : 451-480

- [41] Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951 ; 53 : 708-728
- [42] Hanke CW, Bergfeld WF. Fiber implantation for pattern baldness. *JAMA* 1979 ; 241 : 146-148
- [43] Hanke CW, Bergfeld WF. Fiber implantation for pattern baldness. Review of complications in forty-one patients. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 278-283
- [44] Imai R, Jindo T, Miura Y, Mochida K, Takamori K, Ogawa H. Organ culture of human hair follicles in serum-free medium. *Arch Dermatol Res* 1993 ; 284 : 466-471
- [45] Imperato-Mcginley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5-alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974 ; 186 : 1213-1215
- [46] Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 758-762
- [47] Jemec G, Wojnarowska F. The distribution of P29 protein in normal human skin. *Br J Dermatol* 1987 ; 117 : 217-224
- [48] Jones EE. Androgenic effects of oral contraceptives: implications for patient compliance. *Am J Med* 1995 ; 98 (suppl) : 116S-119S
- [49] Juri J. Use of parieto-occipital flaps in the surgical treatment of baldness. *Plast Reconstr Surg* 1975 ; 55 : 456-460
- [50] Karam P. Topical minoxidil therapy for androgenic alopecia in the Middle East. The Middle-Eastern topical minoxidil study group. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 763-766
- [51] Kassimir JJ. Use of topical minoxidil as a possible adjunct to hair transplant surgery: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 685-695
- [52] Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenic alopecia. *Dermatol Clin* 1996 ; 14 : 697-711
- [53] Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, De Villez R, Bergfeld W et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 578-589
- [54] Kligman AM. The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness. *Clin Dermatol* 1988 ; 6 : 108-118
- [55] Kligman AM, Freeman B. History of baldness. From magic to medicine. *Clin Dermatol* 1988 ; 6 : 83-88
- [56] Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 59-66
- [57] Kurata S, Uno H, Allen-Hoffman BL. Effects of hypertrichotic agents on follicular and non follicular cells in vitro. *Skin Pharmacol* 1996 ; 9 : 3-8
- [58] Leenen FH, Smith DL, Unger WP. Topical minoxidil: cardiac effect in bald man. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 481-485
- [59] Legro RS, Carmina E, Stanczyk FZ, Gentschein E, Lobo RA. Alterations in androgen conjugates levels in women and men with alopecia. *Fertil Steril* 1994 ; 62 : 744-750
- [60] Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993 ; 269 : 998-1003
- [61] Li L, Hoffman RM. Topical liposome delivery of molecules to hair follicles in mice. *J Dermatol Sci* 1997 ; 14 : 101-108
- [62] Lucas MW. The use of minigrafts in hair transplantation surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988 ; 14 : 1389-1392
- [63] Ludwig E. Classification of the types of androgenic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 247-254
- [64] Maibach HI, Feldmann R, Payne B, Hutshell T. Scalp and forehead sebum production in male patterned alopecia. In : Baccaredda-Boy AMoretti GFrey JR eds. Biopathology of patterned alopecia. Bâle : Karger, 1968 : 171-176
- [65] Mazzarella F. Topical finasteride in the treatment of androgenic alopecia. Preliminary evaluations after a 16-month therapy course. *J Dermatol Treat* 1997 ; 8 : 189-192
- [66] Mellin TN, Busch RD, Rasmussen GH. Azasteroids as inhibitors of testosterone 5-alpha-reductase in mamalian skin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993 ; 44 : 121-131
- [67] Michelet JF, Commo S, Biloni N, Mahe YF, Bernard BA. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 205-209
- [68] Montagna W, Uno H. The phylogeny of baldness. In : Baccaredda-Boy A, Moretti G, Frey JR eds. Biopathology of patterned alopecia. Bâle : Karger, 1968 : 9
- [69] Mortimer CH, Rushton H, James KC. Effective medical treatment for common baldness in women. *Clin Exp Dermatol* 1984 ; 9 : 342-350
- [70] Nordstrom RE. Synchronous balding of scalp and hair-bearing grafts of scalp transplanted to the skin of the arm in male pattern baldness. *Acta Derm Venereol* 1979 ; 59 : 266-268
- [71] Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975 ; 68 : 1359-1365
- [72] Norwood OT. Whisker hair: an update. *Cutis* 1981 ; 27 : 651-652
- [73] Norwood OT. Scalp reduction in the treatment of androgenic alopecia. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 531-544
- [74] Norwood OT. Micrografts and minigrafts for refining grafted hair lines. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 545-552
- [75] O'Driscoll JB, Mamtara H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 1994 ; 41 : 231-236
- [76] Olsen EA, DeLong ER, Weiner MS. Dose-response study of topical minoxidil in male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 30-37
- [77] Olsen EA, Weiner MS. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 97-101
- [78] Olsen EA, Weiner MS, Amara IA, DeLong ER. Five year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with minoxidil. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 643-646
- [79] Peluso AM, Misciali C, Vincenzi C, Tosti A. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5 % topical minoxidil. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 118-120
- [80] Perreboom-Wynia JD, Van Der Welligen AH, Van Joost T, Stolz E. The effects of cyproterone acetate on hair roots and hair shaft diameter in androgenic alopecia females. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 395-398
- [81] Piepkorn MW, Weidner M. Comparable efficacy of 2 % minoxidil gel and solution formulations in the treatment of male pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1059-1062
- [82] Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Approche physiopathologique de la séborrhée du cuir chevelu. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 451-453
- [83] Prelevic GM, Puzigaca Z, Balint-Peric LA. Effects of an oral contraceptive containing cyproterone acetate (Diane® 35) on the symptoms, hormone profile, and ovarian volume of hirsute women with polycystic ovaries syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993 ; 687 : 255-262
- [84] Price VH. Androgenetic alopecia and hair growth promotion state of the art: present and future. *Clin Dermatol* 1988 ; 6 : 218-227
- [85] Ramsay ID, Rushton DH. Reduced serum vitamin B<sub>12</sub> levels during oral cyproterone-acetate and ethinyl-oestradiol therapy in women with diffuse androgen-dependent alopecia. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 277-281
- [86] Randall VA. A comparison of the culture and growth of dermal papilla cells from hair follicles from non-balding and balding (androgenetic alopecia) scalp. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 437-444
- [87] Randall VA, Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG. Androgens and the hair follicle : Cultured human dermal papilla cells as a model system. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 642 : 355-375
- [88] Randall VA, Thornton MJ, Messenger AG. Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles contain more androgen receptors than those from non balding areas of scalp. *J Endocrinol* 1992 ; 133 : 141-147
- [89] Rebora A. Trichodynia. *Dermatology* 1996 ; 192 : 292-293
- [90] Rhodes L, Harper J, Uno H, Gaito G, Audette-Arruda J, Kurata S et al. The effects of finasteride (Proscar®) on hair growth, hair cycle stage, and serum testosterone and dihydrotestosterone in adult male and female stump-tailed macaques (Macaca arcoides). *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 991-996
- [91] Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 120-125
- [92] Roblin X, Blais J, Boisson C, Kalmouni M, Andre F. Élévation des aminotransférases après traitement topique par le minoxidil. *Gastroentérologie Clin Biol* 1994 ; 18 : 1146-1147
- [93] Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ferritin treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol* 1992 ; 36 : 421-427
- [94] Rushton DH, Ramsay ID, James KC, Norris MJ, Gilkes JJ. Biochemical and trichological characterization of diffuse alopecia in women. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 187-197
- [95] Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, Gilkes JJ. Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 188-192
- [96] Rushton H, James KC, Mortimer CH. The unit area trichogram in the assessment of androgen-dependent alopecia. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 429-437
- [97] Rushton H, Unger P, Cotterill PC, Kingsley P, James KC. Quantitative assessment of 2 % topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; 14 : 40-46
- [98] Sabouraud R. Les maladies séborrhéiques. Séborrhée, acné, calvitie. Paris : Masson, 1902
- [99] Saïag P, Reygane P, Blanc F, Dubertret L, Esnault P, pour le finasteride male pattern hair loss study group. Communication n° 55 aux journées dermatologiques de Paris 3-6 déc 1997. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 (suppl 1) : S3-6
- [100] Saitoh M, Uzaka M, Sakamoto M. Human hair cycle. *J Invest Dermatol* 1970 ; 54 : 65-81
- [101] Sanders D. In the absence of streptomycin, minoxidil potentiates the mitogenic effects of fetal calf serum, insulin-like-growth factor 1, and platelet-derived growth factor on NIH 3T3 fibroblasts in a K<sup>+</sup> channel-dependent fashion. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 229-234
- [102] Sawaya ME, Honig LS, Hsia SL. Increased androgen binding capacity in sebaceous glands in scalp of male-pattern. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 91-95
- [103] Sawaya ME, Penneys NS. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenic alopecia, hirsutism and acne. *J Cutan Med Surg* 1998 ; 3 : 9-15
- [104] Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5-alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 296-300
- [105] Schwartz RS, Downham TF. Dangers of synthetic fiber implantation for male pattern baldness. *Cutis* 1980 ; 25 : 491-492
- [106] Setty LR. Hair patterns of the scalp of white and negro males. *Am J Phys Anthropol* 1970 ; 33 : 49-56
- [107] Sperling LC, Sau P. The follicular degeneration syndrome in black patients. Hot comb alopecia revisited and revised. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 68-74
- [108] Sperling LC, Skelton HG, Smith KJ, Sau P, Friedman K. Follicular degeneration syndrome in men. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 763-769
- [109] Sperling LC, Winton GB. The transverse anatomy of androgenic alopecia. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 ; 16 : 1127-1133
- [110] Spindler JR. The safety of topical minoxidil solution in the treatment of pattern baldness: the results of a 27-center trial. *Clin Dermatol* 1988 ; 6 : 200-212
- [111] Stoner E. The clinical development of a 5-alpha-reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990 ; 37 : 375-378
- [112] Stough DB. Punch scalp autografts for bald spots. *Plast Reconstr Surg* 1968 ; 42 : 450-453
- [113] Stough DB, Berger RA, Orentreich N. Surgical improvement of cicatricial alopecia of diverse etiology. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 331-334
- [114] Takashima I. Studies of common baldness in the stump-tailed macaque. V. Regional difference of testosterone metabolites in the hair follicles. *J Dermatol* 1974 : 14-21
- [115] Tamm J, Seckelmann M, Volkwein U, Ludwig E. The effect of the antiandrogen II alpha-hydroxyprogesterone on sebum production and cholesterol concentration of sebum. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 63-70
- [116] Tata S, Weiner ND, Flynn GL. Relative influence of ethanol and propylene glycol cosolvents on deposition of minoxidil into the skin. *J Pharm Sci* 1994 ; 83 : 1508-1510
- [117] Trueb RM. Female pattern baldness in men. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 782-783
- [118] Uno H, Kemnitz JW, Cappas A, Adachi K, Sakuma A, Kamoda H. The effects of topical diazoxide on hair follicular growth and physiology of the stump-tailed macaque. *J Dermatol Sci* 1990 ; 1 : 183-194
- [119] Van Der Willigen AH, Dutree-Meulenberg RO, Stolz E, Geursen-Reitsma AM, Vanjoost T. Topical minoxidil sensitization in androgenic alopecia. *Contact Dermatitis* 1987 ; 17 : 44-45
- [120] Venning VA, Dawber RP. Patterned androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1073-1077
- [121] Vermorken AJ. Reversal of androgenic alopecia by minoxidil: lack of effect of simultaneously administered intermediate doses of cyproterone acetate. *Acta Derm Venereol* 1983 ; 63 : 268-269
- [122] Veyrac G, Chiffolleau A, Bailly C, Baudot S, Beaudouin S, Larousse C. Hypertrichose chez un nourrisson d'une mère traitée par minoxidil topique pendant les 6 derniers mois de grossesse. *Thérapie* 1995 ; 50 : 474-476
- [123] Walkden V, Stephens C, Wilkinson J, Courtois M, Grollier JF. A study of the effects of topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia using phototrichograms. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 (suppl 34) : 32-33
- [124] Walsh DS, Dunn CL, James WD, Reed W. Improvement in androgenetic alopecia (stage V) using topical minoxidil in a retinoid vehicle and oral finasteride. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1373-1375
- [125] Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 899-906
- [126] Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2 %. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 800-804
- [127] Winton GB, Salasche SJ. Dermabrasion of the scalp as a treatment for actinic damage. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 661-668
- [128] Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 860-864

# Alopécie de l'enfant

U. Blume-Peytavi, N. Garcia Bartels

*La chute de cheveux chez un enfant peut être en relation avec un grand nombre de diagnostics différentiels et pose au dermatologue ou au pédiatre consulté un véritable défi diagnostique et thérapeutique. Une classification précise de la pathologie du cheveu, en particulier s'il existe un syndrome génétique sous-jacent, une déficience métabolique ou des troubles endocriniens, est souvent un important prérequis pour la poursuite du développement physique et mental normal du jeune patient. Quand on parle d'alopécie infantile, il faut bien distinguer la pathologie congénitale d'une pathologie acquise. Le profil des manifestations cliniques, l'âge du patient à la première manifestation de la maladie et l'existence de symptômes associés sont des éléments importants à prendre en compte pour la classification de la maladie. Dans cet article, une classification des calvities infantiles est proposée, basée sur l'apparence clinique, l'âge à l'apparition de la maladie et les symptômes associés, afin d'orienter l'évaluation de l'alopécie et de la perte de cheveux chez l'enfant.*

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Alopécie ; Dystrophies pilaires congénitales ; Pelade ; Teigne ; Tricotillomanie

## Plan

■ Introduction	1
■ Anomalies de la tige du cheveu (dysplasie pilaire) simulant une alopécie	2
Trichorrhexie noueuse congénitale	2
Monilethrix	4
Pseudomonilethrix	5
Pili torti	5
Maladie de Menkes	6
Syndrome de Netherton	7
Trichothiodystrophie	7
Dysplasie ectodermique	8
Anomalies acquises de la tige du cheveu avec fractures : <i>weathering</i>	9
■ Alopécie localisée	9
Définition et clinique	9
Alopécie localisée non cicatricielle	9
Alopécie localisée cicatricielle	12
■ Alopécie diffuse	12
Alopécie diffuse non cicatricielle	12
Alopécie diffuse cicatricielle	15

## ■ Introduction

L'alopécie du nouveau-né et de l'enfant est fréquemment considérée comme un symptôme alarmant par les parents et les pédiatres. L'identification de l'étiologie exige un bilan soigneux pour déterminer si des causes physiologiques ou pathologiques sont responsables. Il est essentiel d'avoir des connaissances fondamentales sur le développement du follicule pileux, la biologie et la physiologie des cheveux, pour analyser et classer les différentes pathologies.

Les follicules pileux débutent leur développement vers la 14<sup>e</sup> semaine de grossesse et présentent une croissance rapide, avec des tiges de cheveux visibles dès la 18<sup>e</sup> semaine [1]. Le lanugo (poil fin, non pigmenté, sans médullaire, long de plusieurs centimètres) couvrant le cuir chevelu selon une direction céphalocaudale, peut couvrir tout le fœtus à la fin du second trimestre. La *chute physiologique* du lanugo survient au cours du septième ou huitième mois de la vie intra-utérine et il est rapidement remplacé par du duvet sur le corps et des cheveux terminaux ou du duvet sur le cuir chevelu [2, 3]. Cette vague de transition peut être retardée au niveau de la zone occipitale jusqu'à deux à quatre mois après la naissance, ce qui explique l'alopécie circonscrite à l'occiput des nouveau-nés de cet âge. Il a été rapporté que la densité folliculaire totale du cuir chevelu est de 1 135 cheveux/cm<sup>2</sup> à la naissance ; comme la surface corporelle augmente, la densité réelle des follicules diminue avec l'âge. Les cheveux terminaux du cuir chevelu présentent une activité de croissance synchrone jusqu'à la fin de la première année de la vie, avec une *chute physiologique accrue* à la fin de cette période, due au cycle individuel et à l'activité de croissance asynchrone de chaque follicule pileux.

La chute pathologique des cheveux est rare au cours de la première année de la vie, mais elle peut être un symptôme majeur de maladies congénitales. Pour la classification des chutes de cheveux pathologiques chez l'enfant, trois groupes majeurs doivent être différenciés :

- anomalies de la tige du cheveu avec cassure des cheveux simulant une alopécie ;
- alopécie localisée ;
- alopécie diffuse.

En outre, l'âge de début, les antécédents et les symptômes associés sont des facteurs importants à préciser. Tout d'abord, l'âge de début peut aider à mieux cerner la maladie. Les causes les plus fréquentes d'alopécie chez l'enfant âgé de un à trois ans sont les anomalies de la tige du cheveu avec fragilité accrue, la pelade (alopecia areata) et les teignes du cuir chevelu (tinea



Tableau 1.

Principaux diagnostics différentiels de l'alopécie dans l'enfance, classés en fonction de l'âge de début [4].

1 à 3 ans d'âge	4 à 11 ans d'âge	12 à 18 ans d'âge
Anomalie génétique de la tige du cheveu	Alopecie inflammatoire auto-immune	Alopecie inflammatoire auto-immune
Hypotrichie, atrichie et aplasie congénitale	Anomalie génétique de la tige du cheveu	Alopecie non cicatricielle localisée acquise
Infection du cuir chevelu (rare)	Infection du cuir chevelu	Alopecie androgénique par dérèglement hormonal
Alopecie inflammatoire auto-immune (rare)	Alopecie non cicatricielle diffuse acquise	Alopecie androgénique
	Hypotrichie congénitale (rare)	Alopecie non cicatricielle diffuse acquise
		Alopecie cicatricielle (rare)

capitis). Parmi les enfants plus âgés (quatre à 11 ans), les causes les plus fréquentes sont les suivantes : pelade, cheveux anagènes caducs, alopecie artificielle (trichotillomanie, alopecie de traction) et alopecie d'origine infectieuse (teigne, folliculite). Chez l'adolescent (12 à 18 ans), la pelade et l'alopécie androgénique à début précoce constituent les motifs de consultation les plus fréquents (Tableau 1) [4]. Nous présenterons les diagnostics différentiels les plus importants, selon l'âge et les caractéristiques cliniques. Cet article n'aborde pas l'alopécie de l'adolescent, par exemple l'alopécie androgénique, qui est cependant mentionnée dans le Tableau 1 dans un souci d'exhaustivité.

Le diagnostic des pathologies des cheveux chez l'enfant comporte une seconde étape, basée sur les antécédents personnels et familiaux du patient, un examen physique complet, ainsi que des examens complémentaires généraux et spécifiques. L'anamnèse du patient fournit des informations sur son âge au début des manifestations, le développement ultérieur de la maladie et les symptômes associés. En outre, les antécédents familiaux peuvent identifier la survenue de la maladie chez les membres de la famille du patient. Les caractéristiques importantes des génotrichoses sont les symptômes et anomalies associés. Ainsi, le dermatologue ou le pédiatre doit s'attacher à évaluer le développement physique et mental et prendre également en compte les problèmes psychologiques notables de l'enfant.

D'une part, l'évaluation clinique doit déterminer si la chute des cheveux (effluvium) est localisée ou diffuse et si elle est ou non cicatricielle (Tableau 2). D'autre part, il est essentiel d'établir s'il existe une dysplasie pileaire avec cheveux fragiles et cassants simulant une alopecie (Tableau 3) ou si la diminution de la densité en cheveux (hypotrichose, atrichie et alopecie) est réelle. Un examen clinique exhaustif de la tête et du corps entier est donc nécessaire afin d'évaluer le profil de croissance des cheveux, les variations de croissance des ongles, les troubles de la vision ou de l'audition ou les dysfonctionnements de la sudation. En outre, le cuir chevelu doit être examiné à la recherche des éléments suivants : signes d'inflammation, pellicules et desquamation, cicatrice, œdème ou autre symptôme cutané. De plus, la qualité, la couleur, la solidité et la tendance à la cassure des cheveux, doivent être évaluées de manière critique.

## ■ Anomalies de la tige du cheveu (dysplasie pileaire) simulant une alopecie

Les anomalies de la tige du cheveu chez l'enfant peuvent entraîner des fractures dues à la fragilité accrue de la tige du

Tableau 2.

Classification de l'alopécie en fonction du profil clinique. Présentation des troubles les plus fréquents [4].

Anomalies de la tige du cheveu simulant une alopecie	
Génétique	Acquise
Trichorrhexie noueuse	Weathering
Monilethrix	Cheveux bulleux
Pseudomonilethrix	Trichorrhexie noueuse
Pili torti	
Syndrome de Netherton	
Syndrome de Menkes	
Trichothiodystrophie	
Dysplasie ectodermique	
Alopecie localisée	Alopecie diffuse
Avec alopecie non cicatricielle	
Pelade	Effluvium télogène
Teigne, folliculite/pyodermi	Pelade diffuse, totale ou universelle
Trichotillomanie	Cheveux anagènes caducs
Alopecie de traction	Hypotrichose et atrichie congénitale
Alopecie triangulaire congénitale	
Cheveux anagènes caducs	
Avec alopecie cicatricielle	
Aplasia cutanée congénitale	Kératose folliculaire spinulosa decalvans
Infection fongique, bactérienne ou virale profonde	Pseudopelade de Brocq
Alopecie cicatricielle induite physiquement, chimiquement ou mécaniquement	

cheveu ou se présenter comme des irrégularités le long de la tige du cheveu sans augmentation des cassures [5]. La fragilité accrue peut simuler une alopecie et est observée au cours, par exemple, de la trichorrhexie noueuse, du monilethrix congénital ou acquis, du pseudomonilethrix et des pili torti. Ces anomalies de la tige du cheveu sont soit associées à d'autres caractéristiques cliniques, soit isolées. Les anomalies des cheveux observées dans la maladie de Netherton, la maladie de Menkes ou la trichothiodystrophie, se présentent comme des syndromes spécifiques d'expression variable. Cependant, les anomalies de la tige du cheveu peuvent également être acquises comme la trichorrhexie noueuse acquise, les cheveux usés (weathering) ou les cheveux bulleux (bubble hair). Typiquement, le trichogramme met en évidence une augmentation du nombre de cheveux cassés. La microscopie optique des cheveux inclus longitudinalement sur un porte-cheveux est un outil diagnostique utile pour identifier l'anomalie sous-jacente de la tige du cheveu (Tableau 3).

## Trichorrhexie noueuse congénitale

Synonymes et online mendelian inheritance in man (OMIM) : syndrome de trichorrhexie noueuse, syndrome de Pollitt OMIM 275550, acidurie arginosuccinique OMIM 207900, déficit en biotinidase OMIM 253260.

### Définition et clinique

La trichorrhexie noueuse (trichorrhexis nodosa) n'est pas spécifique d'une maladie, mais constitue un important indice diagnostique d'une possible maladie métabolique sous-jacente. L'adjectif « nodosa » est principalement utilisé pour des raisons historiques. Il désigne la nodosité qui est parfois observée à l'œil nu au niveau de cette anomalie. La trichorrhexie noueuse est l'anomalie la plus fréquente de la tige du cheveu qui apparaît lors d'un traumatisme banal de la tige du cheveu et une fragilité intrinsèque. La trichorrhexie noueuse congénitale isolée est rare. Elle est observée dans certaines maladies métaboliques, telles que les carences en biotine et en zinc ou l'acidurie arginosuccinique (un trouble autosomique récessif du cycle de l'urée). Les troubles du cycle de l'urée sont caractérisés par la triade hyperammoniémie, encéphalopathie et alcalose respiratoire.

**Tableau 3.**

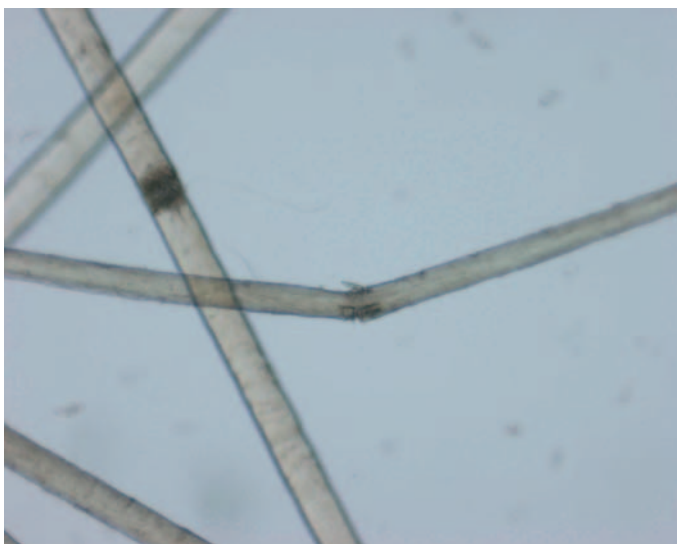
Diagnostic différentiel des anomalies de la tige du cheveu avec et sans fragilité accrue chez l'enfant. Microscopie optique et résultats caractéristiques des cheveux inclus sur un porte-cheveux.

<b>Anomalies de la tige du cheveu avec fragilité accrue</b>	
<i>Anomalie des cheveux</i>	<i>Résultats caractéristiques</i>
Trichorrhexie noueuse	MO : fracture avec dislocation des cellules corticales et de leurs fragments, ressemblant à deux broches dont les poils sont écrasés les uns contre les autres
Monilethrix	MO : nodosités elliptiques uniformes et rétrécissements intermittents, appelés internodosités, le long de la tige du cheveu
Pili torti et pili torti avec carence en cuivre dans la maladie de Menkes	MO : enroulements étroitement groupés de cheveux aplatis ; les enroulements ont une largeur de 0,4-0,9 mm chacun et forment des groupes de 3 à 10 à intervalles irréguliers le long de la tige
Cheveux bambous du syndrome de Netherton	MO : nodosités typiques ressemblant à des nœuds de bambou sur les cheveux inclus longitudinalement avec invagination de la tige pileuse sur elle-même, une « portion en coupelle » (partie proximale) et une « partie en ballon » (partie distale)
Trichothiodystrophie	MLP : profil en queue de tigre MO : contour irrégulier, légèrement ondulant, fractures de type trichorrhexie noueuse avec moindre libération de cellules corticales et fractures transversales nettes, trichoschisis
Dysplasie ectodermique	MO : résultats non spécifiques, des pili torti sont possibles HI : nombre réduit et hypoplasie des follicules pileux et des autres organes annexes (glandes sudoripares, glandes sébacées, etc.)
<i>Weathering</i> (cheveux usés)	MO : zones bulleuses au niveau de la tige du cheveu (cheveux bulleux), fractures typiques de trichorrhexie noueuse (cf. supra), fissure ou fracture nette, transversale, à travers la tige du cheveu (trichoschisis), gaine fendue en partie avec une cuticule intacte, fracture classique en bois vert (trichoclasie) ; la fissuration longitudinale de la tige du cheveu à son extrémité distale aboutit à l'aspect habituel d'extrémités fendues (frisures ou trichoptilose)
<b>Anomalies de la tige du cheveu sans fragilité accrue</b>	
<i>Anomalie des cheveux</i>	<i>Résultats caractéristiques</i>
Pili annulati (synonymes : cheveux annulaires, pili anulati)	MO : bandes claires et sombres alternant le long de la tige du cheveu L'aspect brillant des bandes est dû aux cavités remplies d'air au sein du cortex qui diffractent la lumière. Les couleurs des bandes sont inversées quand elles sont observées en lumière réfléchie (cliniquement, les bandes ne sont visibles que sur les cheveux blonds ou légèrement pigmentés)
Pseudopili annulati	MO : en lumière transmise non polarisée, de légères variations du diamètre de la fibre dues à la torsion du cheveu ovale le long de son axe sont visibles (la structure interne est entièrement normale) MLP : avec des polariseurs croisés et une plaque de retard, des segments colorés alternés (c'est-à-dire un segment bleu suivi d'un segment jaune) sont observés (cliniquement, le phénomène de bandes n'est visible que dans certaines positions pour les cheveux blonds)
Cheveux laineux	MO : coupes verticales ovoïdes ou elliptiques, torsion axiale à 180° de la tige du cheveu. Le bulbe pileux anagène est souvent dépourvu de gaine, mais le rapport anagène-télogène est normal. Un <i>weathering</i> , une trichorrhexie noueuse ou une absence de cuticules peuvent être observés
Pili trianguli et canaliculi (syn. : cheveux incoiffables, cheveux en verre filé, <i>Struwwelpeter</i> )	MO : peut être normale MLP : alignement changeant des tiges des cheveux
Pili bifurcati	ME : sillons longitudinaux et coupes transversales triangulaires ou réniformes MO : la tige du cheveu se scinde en deux branches parallèles, chacune recouverte d'une cuticule circonférentielle complète, puis les branches fusionnent à nouveau pour former une tige unique de cheveu. Une fissuration et une fusion sont observées à intervalles irréguliers le long du cheveu
Pili multigemini	Biopsie du cuir chevelu : 2 à 8 matrices et papilles dermiques avec toutes les tiges de cheveux émergeant d'un seul canal pilosébacé. Chaque cheveu est formé d'une branche unique de papille dermique qui est entourée de toutes les couches présentes dans le follicule normal, à l'exception des cellules de la gaine externe
Poils corporels tordus et enroulés avec de grands nœuds multiples	MO : adhérence centrale et nouage de nombreux cheveux, formant un gros nœud
Ondulation progressive acquise des cheveux	Cliniquement, des cheveux fins, courts et bouclés sur un cuir chevelu normal par ailleurs apparaissent dans des zones circonscrites, habituellement les régions frontale et temporale avec un aspect ébouriffé et rugueux. Parfois, tous les cheveux du cuir chevelu peuvent être atteints. Les cheveux malades peuvent être plus fins ou plus grossiers que dans les régions indemnes du cuir chevelu et avoir une couleur plus sombre que la normale

HI : histologie ; MO : microscopie ; MLP : microscopie en lumière polarisante ; ME : microscopie électronique ; TRG : trichogramme ; syn. : synonymes.

Une trichorrhexie noueuse a été décrite en cas d'hypothyroïdie [6-8]. La trichorrhexie noueuse peut également être observée dans le cadre de syndromes génétiques tels que le syndrome de Netherton, le syndrome de Tay, le syndrome de

Basex-Dupré-Christol et la maladie de Menkes. Le syndrome de trichorrhexie noueuse, également appelé syndrome de Pollitt, est une forme de trichothiodystrophie non photosensible [9].



**Figure 1.** Trichorrhexie noueuse. Tiges pileires longitudinalement en-chassées l'une dans l'autre ressemblant, en microscopie optique à deux brosses entremêlées.

## Microscopie

Dans la trichorrhexie noueuse congénitale, les cheveux ont souvent une épaisseur et une longueur normales, mais deviennent fragiles au cours de la première année. La fragilité anormale est manifeste car le cheveu devient cassant, avec des cheveux cassés de longueurs variables, voire même une alopecie partielle. Les fibres corticales exposées se séparent et s'usent, entraînant une tuméfaction nodulaire de la tige du cheveu.

En microscopie optique, les cellules corticales individuelles et leurs fragments sont disloqués. L'anomalie ressemble à deux brosses dont les poils sont écrasés les uns contre les autres (Fig. 1).

## Traitement

Dans la trichorrhexie noueuse, des interventions cosmétiques simples sont recommandées pour réduire les traumatismes infligés aux cheveux fragilisés. Dans le déficit en arginosuccinase, un régime pauvre en protéines, supplémenté en arginine, peut corriger la fragilité de la tige du cheveu. Le traitement précoce du déficit partiel en arginosuccinate lyase peut permettre un développement cognitif et psychomoteur normal. L'administration de 5 mg de biotine par jour dans la carence en biotine et une supplémentation par 40 mg de zinc par jour dans la carence en zinc peuvent faire disparaître les symptômes cliniques [6, 7]. En cas d'hypothyroïdie, un traitement substitutif est nécessaire [8].

## Monilethrix

*Synonymes et OMIM* : cheveux perlés, OMIM 158000 et 252200.

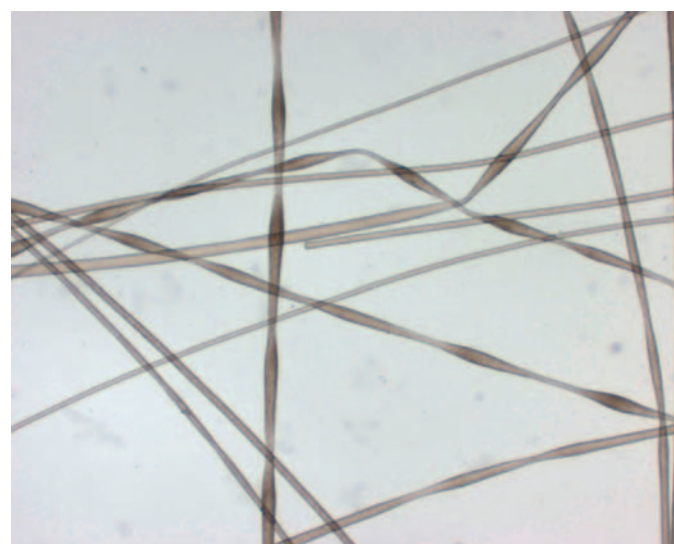
## Définition et clinique

Le monilethrix est une anomalie héréditaire rare de la tige du cheveu, où les cheveux atteints présentent une morphologie en collier de perles. Le nom provient du mot latin *monile* (collier) et du mot grec *thrix* (cheveu). L'expression du monilethrix est variable ; dans les cas bénins, les cheveux dystrophiques peuvent être limités à l'occiput, mais les sujets plus sévèrement atteints présentent une alopecie quasi totale. Le monilethrix est une anomalie autosomique dominante due à des mutations des trois kératines du cortex capillaire de type II situés sur le chromosome 12 (12q13) [10-12].

Le duvet est habituellement présent à la naissance, mais il est bientôt remplacé par des cheveux moniliformes secs, cassants et ternes. Les cheveux perlés émergent de papules folliculaires kératosiques, cassent spontanément presque à ras du cuir



**Figure 2.** Monilethrix chez une fillette de 2 ans dont les cheveux sont cassés au niveau du cuir chevelu.



**Figure 3.** Monilethrix : nodosités uniformes et rétrécissements périodiques internodaux le long de la tige pileire en microscopie optique.

chevelu ou ont une longueur maximale de 0,5 cm à 2,5 cm, aboutissant à divers degrés d'alopecie. Dans sa forme la plus bénigne, la maladie n'atteint que le cuir chevelu et la nuque, mais dans sa forme sévère, la totalité du cuir chevelu, les sourcils et les cils, les poils du visage, pubiens et axillaires, ainsi que les poils des bras et des jambes sont également atteints. Une kératose folliculaire est associée dans les zones atteintes, principalement sur le cuir chevelu en zone occipale. Dans de rares cas, des anomalies unguéales (koïlonychie), une cataracte ou un retard mental ont été observés chez les enfants souffrant de monilethrix [10] (Fig. 2).

## Microscopie

L'examen microscopique en lumière polarisée met en évidence des renflements fusiformes, en forme de fuseau ou elliptiques, régulièrement espacés le long de la tige du cheveu. Une trichorrhexie avec des extrémités cassées est également possible en raison de la fragilité du cheveu (Fig. 3).

## Traitement

La prévention des traumatismes capillaires est un principe majeur du traitement et des conseils donnés au patient. L'acitrétine orale peut améliorer l'état clinique, mais les symptômes





**Figure 4.** Nodosités et constrictions internodales irrégulièrement espacées le long de la tige pileuse en microscopie optique à lumière polarisée, typiques du pseudomonilethrix.

récidivent à l'arrêt du traitement [13]. Parfois, la repousse de cheveux apparemment normaux est possible au moment de la puberté ou pendant la grossesse [12]. Une amélioration sous minoxidil local est possible.

## Pseudomonilethrix

*Synonymes et OMIM* : pseudomonilethrix, OMIM 177750.

### Définition et clinique

- Le pseudomonilethrix a été classé en trois types différents :
- I, pseudomonilethrix familial de Bentley-Phillips (transmission autosomique dominante) ;
  - II, pseudomonilethrix acquis dans les troubles dysplasiques avec fragilité capillaire (profil héréditaire dépendant du trouble dysplasique) ;
  - III, pseudomonilethrix iatrogène [14, 15].

Le pseudomonilethrix est un trouble dysplasique rare de la tige du cheveu, transmis sur le mode autosomique dominant avec une haute pénétration, mais une expressivité variable.

Ce trouble du développement de la tige du cheveu est caractérisé par la formation de nodules irréguliers le long de la tige du cheveu, avec une fragilité et une cassure des cheveux entraînant une alopécie partielle. En raison de la cassure spontanée des cheveux, divers degrés d'alopécie n'impliquant que le cuir chevelu sont observés. Une induction artificielle doit cependant être exclue. À ce jour, la pathogénie spécifique du trouble est inconnue.

Le pseudomonilethrix peut apparaître au cours des premiers mois de la vie. Dans certains cas, il ne se manifeste qu'à l'enfance. Les cheveux sont secs, cassants, de longueur irrégulière et difficiles à coiffer. Aucune papule folliculaire n'est présente. Chez les enfants présentant une acrodermite entéropathique et une réduction de la densité capillaire, un pseudomonilethrix est parfois observé [15].

### Microscopie

En microscopie optique, des nodosités de 0,75 mm à 1 mm de longueur interrompent le cheveu à intervalles irréguliers. Entre les nodosités, l'épaisseur de la tige du cheveu est normale (Fig. 4).

### Traitement

Éviter les traumatismes est la méthode la plus efficace de traitement de cette anomalie capillaire.

## Pili torti

*Synonymes et OMIM* : pili torti OMIM 261900, pili torti et surdité neurosensorielle, syndrome de Björnstad OMIM 262000, poils tordus, poils en tire-bouchon.

### Définition et clinique

Le pili torti peut être congénital, sporadique ou acquis. Le pili torti congénital peut être isolé ou associé à d'autres anomalies et syndromes.

Le *pili torti classique* est plus fréquent chez les femmes, principalement celles à cheveux blonds et fins. Les cheveux peuvent être anormaux dès la naissance ou le devenir au cours des premières années de la vie. Dans le *pili torti de début précoce*, le profil de transmission héréditaire est variable et des formes, tant autosomique dominante que récessive, ont été rapportées.

Le *type Beare à début tardif* a tendance à se manifester sous forme d'une alopécie en plaques après la puberté. Il se présente comme une maladie autosomique dominante [16]. D'autres anomalies associées au pili torti ont été rapportées, comme dans le syndrome de Basex, la dysplasie ectodermique hypohidrotique de Rapp-Hodgkin, le syndrome de Menkes et l'acné conglobata familiale [16, 17]. Le pili torti a été sporadiquement observé lors des autres anomalies suivantes de la tige du cheveu : monilethrix, pseudomonilethrix, syndrome des cheveux laineux, sillons longitudinaux, trichorrhexie noueuse et trichorrhexie invaginée.

Dans le pili torti classique (décrit par Ronchese), les cheveux sont fragiles, cassent facilement et l'alopécie débute au niveau des zones temporale et occipitale, touchant parfois les sourcils et les cils.

Le type Beare à début tardif se présente comme des cheveux parsemés, secs, friables, qui cassent à différentes longueurs et peuvent faire saillie sur le cuir chevelu. Les cheveux ont tendance à être courts, particulièrement dans les zones exposées aux traumatismes.

Le pili torti classique peut également faire partie d'un syndrome de dysplasie ectodermique, associé à une kératose pileuse, des dents largement espacées, une dystrophie unguéale, des opacités cornéennes, un palais à fente labiale et parfois une ichtyose. D'autres troubles ont été rapportés concernant le pili torti : malformations faciales, syndactylie des doigts, retard mental et aussi type palagonie de dysostose acrofaciale avec oligodontie, intelligence normale, syndactylie, hypotrophie des quatrième métacarpiens, petite taille, fente labiale et anomalies vertébrales. Dans certains cas de type à début tardif [18, 19], un retard mental est présent. Chez plusieurs patients, une surdité neurosensorielle (de type cochléaire) associée au pili torti a été rapportée (syndrome de Björnstad). Ce syndrome souligne l'importance d'un bilan auditif précoce chez les enfants présentant cette anomalie structurale des cheveux. En outre, pili torti et surdité neurosensorielle sont retrouvés dans l'hypogonadisme du syndrome de Crandall. Les cheveux dits en tire-bouchon, une variante du pili torti, peuvent être associés à des dents largement écartées et une syndactylie des doigts et des orteils [20]. Le pili torti acquis est principalement localisé ou en plaques et est dû à des traumatismes réitérés. Un pili torti est observé dans des alopécies cicatricielles de diverses origines, peut-être en raison de la distorsion du follicule pileux due à la fibrose.

Des cheveux tordus isolés sont également présents sur le cuir chevelu normal. Dans le pili torti, ces cheveux sont remarquablement nombreux et denses. Le monilethrix est souvent confondu avec le pili torti, car les torsions irrégulières le long de la tige du cheveu donnent un aspect moniliforme. De plus, le pili torti pourrait indiquer un état de porteur du gène de la maladie de Menkes. Moore et Howell [21] ont observé un pili torti chez tous les hommes atteints et chez 43 % des 28 porteurs ou femmes à risque.

Le *pili annulati* doit être distingué du pili torti en microscopie optique. Des bandes claires et sombres sont observées le long de la tige du cheveu sans torsion. Cette anomalie capillaire n'augmente pas la fragilité, mais confère un aspect distinct aux cheveux avec des bandes claires et sombres intermittentes. Le



**Figure 5.** Aspect caractéristique, ébouriffé, des « cheveux incoiffables » chez une fillette de 6 ans.



**Figure 6.** En microscopie optique le pili torti se présente avec une tige pileaire aplatie tournant à 180° le long de son axe longitudinal.

pili annulati peut également être observé dans le syndrome des cheveux laineux. Les enfants atteints présentent une chevelure bouclée qui est difficile à coiffer. Chez les enfants à cheveux en verre filé ou incoiffables, des *pili trianguli* et *canaliculi* sont présents et peuvent être confondus avec le pili torti. Les anomalies caractéristiques sont des cheveux triangulaires ou réniformes sur les coupes verticales et des sillons longitudinaux, responsables de l'aspect frisé et ébouriffé de la chevelure incoiffable (Fig. 5, Tableau 3) [5].

## Microscopie

En microscopie optique, les pili torti présentent une tige du cheveu aplatie, tordue à 180° sur son propre axe longitudinal. Les torsions sont disposées irrégulièrement le long de la tige du cheveu. De nombreux cheveux tordus en double spirale forment des cheveux dits en tire-bouchon (Fig. 6).

## Traitement

Concernant l'anomalie de la tige du cheveu, l'état s'améliore souvent au cours des ans, particulièrement après la puberté. Il n'existe aucun traitement causal du pili torti. Il faut conseiller aux patients d'éviter de traumatiser leurs cheveux fragiles.



**Figure 7.** Cheveux blancs, argentés chez un garçon de 1 an avec signes neurologiques, atteint d'une maladie de Menkes.

## Maladie de Menkes

*Synonymes et OMIM* : syndrome de Menkes, maladie des cheveux métalliques, pathologie de transport du cuivre, OMIM 309400.

### Définition et clinique

Le pili torti avec carence en cuivre a été décrit pour la première fois par Menkes et al. [17] en 1962. Il s'agit d'un trouble récessif lié au chromosome X, hautement létal, du métabolisme du cuivre, dominé par des symptômes neurodégénératifs et des troubles du tissu conjonctif, avec une fragilité accrue des cheveux due à un pili torti [22]. De récents résultats confirment la localisation du locus Menkes (*MNK*) sur le Xq13, avec une localisation fine suggérée à la sous-bande Xq13.3 [23, 24].

Les nourrissons atteints peuvent se développer normalement jusqu'au début des symptômes, habituellement entre l'âge de cinq semaines et cinq mois. Les patients présentent des cheveux blancs et métalliques épars et cassants caractéristiques et des symptômes neurologiques (Fig. 7), tels que convulsions, retard de développement et hypotonie musculaire [25]. Chez les asiatiques, les cheveux peuvent également être de couleur brune ou blonde. Des modifications osseuses, ressemblant au rachitisme, des tortuosités des vaisseaux cérébraux et systémiques et des diverticules de vessie sont également observés.

### Microscopie et diagnostic

La microscopie optique met en évidence les aspects caractéristiques du pili torti. Le diagnostic est confirmé par une baisse prononcée du taux de cuivre sanguin et de céruléoplasmine. Des taux de cuivre fortement diminués sont également retrouvés dans le cerveau et le foie des garçons atteints.

L'angioscanner permet de préciser d'éventuels anévrysmes décrits dans la maladie de Menkes.

L'identification de la maladie de Menkes peut présenter des problèmes au cours de la période néonatale précoce. Les taux sériques du cuivre et de la céruléoplasmine peuvent être compris dans l'intervalle normal pour les nourrissons au cours de la première semaine de la vie ; ils sont supérieurs à la normale dans le sang ombilical des nourrissons atteints et chutent progressivement après quatre semaines de vie. Le bébé peut être chauve ou des cheveux normaux et anormaux peuvent être visibles dans différentes zones du crâne. Les signes radiographiques ne sont parfois pas évidents avant l'âge de six semaines. La maladie de Menkes doit être incluse dans le diagnostic différentiel des fractures costales et métaphysaires inexpliquées, des hématomes sous-duraux et des atteintes neurologiques chez le nourrisson, où le diagnostic de lésions non accidentelles telles que celles observées dans le syndrome du bébé secoué est envisagé [26, 27]. Les autres causes d'épilepsie

doivent être exclues. Les modifications osseuses ressemblant au rachitisme et les anomalies vasculaires évoquent un large spectre de maladies sous-jacentes.

## Traitement

Le pronostic est mauvais et la plupart des patients décèdent dans les trois premières années de la vie. Diverses interventions thérapeutiques avec administration de complexes cuivre-histidine ont été tentées, avec des résultats plutôt décourageants. Cependant, lorsque les complexes cuivre-histidine sont administrés avant l'apparition des anomalies neurologiques et développementales, le pronostic peut, dans une certaine mesure, être amélioré [28]. Le traitement par cuivre-histidine expose au risque potentiel de surcharge en cuivre et de cirrhose hépatique induite.

## Syndrome de Netherton

*Synonymes et OMIM* : maladie de Netherton, syndrome de Netherton, cheveu bambou, OMIM 256500.

### Définition et clinique

Le terme de « cheveux bambous » fait référence à une anomalie distinctive de la tige du cheveu observée dans ce syndrome rare, qui associe des modifications cutanées ichtyosiformes, surtout compatibles avec une ichtyose linéaire circonflexe et souvent un état atopique. L'anomalie des cheveux apparaît dans la petite enfance au cours des trois premières années de la vie et touche tous les cheveux à un certain degré [29]. Les données disponibles suggèrent que l'anomalie est localisée sur le chromosome 5 (5q32) [30] et est transmise sur le mode autosomique récessif. Récemment, *SPINK5*, qui code pour un inhibiteur de sérine protéase, la protéine LEKTI, a été identifié comme étant le gène défectueux dans le syndrome de Netherton [31].

Le trichorrhexis invaginata provoque un amincissement des cheveux en plaques, mais parfois une alopécie complète. Les cheveux restants ont un aspect sec et terne. Les cils et les sourcils sont clairsemés ou absents.

Une érythrodermie ichtyosiforme peut être présente à la naissance ou peut apparaître au cours des premières semaines du post-partum [29]. Une membrane de collodion est rarement présente à la naissance. L'érythrodermie initiale évolue habituellement vers une ichtyose linéaire circonflexe au cours du temps. Les patients présentent également des caractéristiques évocatrices de dermite atopique avec érythème et lichénification au niveau des plis de flexion et xérose généralisée diffuse. La majorité des enfants atteints d'ichtyose linéaire circonflexe présentent généralement un développement normal. Cependant, les patients atteints de syndrome érythrodermique de Netherton ont parfois un retard staturopondéral et souffrent d'hypernatrémie, hypothermie, infections récidivantes et septicémie, entraînant une mortalité post-natale élevée. De plus, un déficit mental, des déficits neurologiques (soit troubles convulsifs, soit diplégie spastique), un retard de croissance et du développement corporel, une petite taille, des infections récidivantes (peau, œil, voies respiratoires supérieures et inférieures), une hypo- ou une hypergammaglobulinémie, ont été rapportés chez les sujets atteints [32].

### Microscopie

La microscopie optique met en évidence une invagination anormale (trichorrhexis invaginata), en forme de tulipe, le long de la tige du cheveu, responsable de l'extrême fragilité du cheveu (Fig. 8). Dans certains cas, les caractéristiques pathologiques sont plus évidentes au niveau du duvet que du cheveu terminal.

### Traitement

Les patients souffrant de syndrome de Netherton sont vraisemblablement plus sensibles à l'absorption systémique des médicaments. Une érythrodermie exfoliatrice et une déshydratation hypernatrémique avec élévation de l'azotémie ont été



**Figure 8.** Dans le syndrome de Netherton une invagination « en tulipe » avec un segment « en coupe et balle » est vue le long de la tige pileuse en microscopie optique.

rapportées après traitement local par une pommade contenant 5 % d'urée, 5 % de NaCl et 5 % de lactate quatre à cinq fois par jour. Les observations cliniques mettent en évidence une élévation significative des taux sériques de tacrolimus chez les enfants atteints du syndrome de Netherton. L'utilisation du tacrolimus en pommade chez des patients atteints du syndrome de Netherton doit être réservée au traitement à court terme des poussées évolutives sur une surface corporelle limitée et ne doit être envisagée que si les bénéfices sont clairement supérieurs aux risques [33]. Un point crucial du traitement cutané local est l'application de crèmes hydrophobes sans additifs ou contenant une faible dose d'urée, pour ne traiter quotidiennement que des parties spécifiques de la surface corporelle. L'administration systémique de rétinoïdes fait l'objet de controverses dans la littérature, mais pourrait s'avérer bénéfique à un âge plus avancé et particulièrement dans les formes les plus bénignes. Le traitement rétinol oral ne guérira pas le trouble basal, mais la kératinisation semble se normaliser et les cheveux peuvent cliniquement s'améliorer. En outre, la croissance des cheveux peut s'améliorer avec l'âge [32].

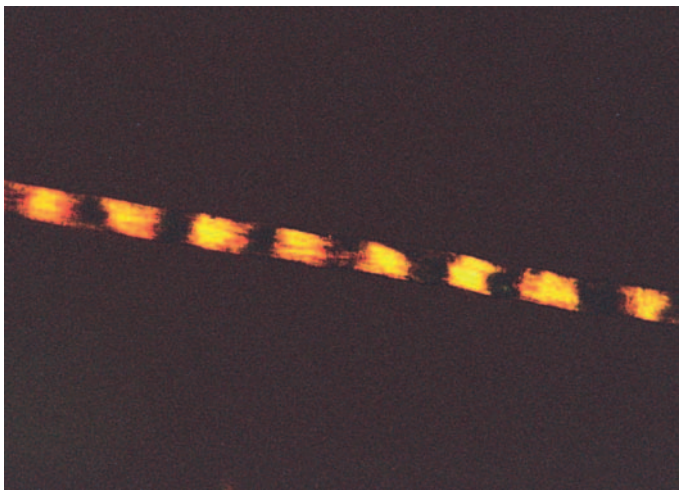
## Trichothiodystrophie

*Synonymes et OMIM* : érythrodermie ichthyosiforme avec anomalie des cheveux, retard mental et de croissance, trichothiodystrophie avec ichthyose congénitale, syndrome de Tay, trichothiodystrophie photosensible (TTDP), *amish brittle hair brain syndrome* (BIDS, TTDN1), syndrome *photosensitivity ichthyosis brittle hair intellectual impairment decrease fertility short stature* (PIBIDS), *ichthyosis brittle hair intellectual impairment decrease fertility short stature* (IBIDS), OMIM 601675.

### Définition et clinique

La trichothiodystrophie (TTD) fait référence à un groupe hétérogène de maladies autosomiques récessives dont les caractéristiques distinctives communes sont des cheveux courts, cassants et à teneur en soufre anormalement basse [34] : la gamme des syndromes TTD comprend de nombreux troubles neuroectodermiques apparentés. Des anomalies de la réparation par excision de l'ADN endommagé par les ultraviolets (UV) sont identifiées chez environ la moitié des patients [35]. Les cheveux des patients atteints présentent des anomalies telles que trichoschisis, trichorrhexie noueuse, ou cheveux *ribbon/twist*, inversement corrélées à la teneur en soufre des cheveux. Les spectres Ramon des cheveux des patients souffrant de TTD et de donneurs normaux mettent en évidence une proportion supérieure de conformère disulfure, le moins énergétiquement





**Figure 9.** Dans la trichothiodystrophie en lumière polarisée on observe l'aspect caractéristique en « queue de tigre » avec des bandes claires et sombres alternées.

favorable dans les cheveux TTD. Ces modifications rendent les cheveux TTD excessivement sensibles à la cassure et à l'usure [36].

Une alopecie persistante du cuir chevelu est souvent observée ; les sourcils, cils et poils corporels peuvent également être atteints. Les symptômes cliniques associés sont un retard physique et mental de sévérité variable, des dysplasies des ongles et des dents, des cataractes, une ichthyose, un vieillissement prématuré et, chez la moitié des patients, une photosensibilité. Les syndromes de TTD comprennent le syndrome BIDS (cheveux cassants, déficience intellectuelle, baisse de fertilité, petite taille), IBIDS (ichthyose et BIDS), et PIBIDS (photosensibilité et IBIDS [36]).

**Microscopie et diagnostic**

Les cheveux présentent une teneur en soufre (cystine) nettement réduite et une caractéristique à l'examen en microscopie optique en lumière polarisante, le profil dit « en queue de tigre », comportant une alternance de bandes claires et sombres (Fig. 9). Ce profil caractéristique peut être absent à la naissance et pendant la période néonatale [37]. En outre, des fractures de type trichorrhexie noueuse ou un trichoschisis sont parfois observés. Des lésions cuticulaires sévères en microscopie électronique à balayage sont indispensables au diagnostic de TTD.

**Traitement**

Contrairement aux patients souffrant de xeroderma pigmentosum, aucune augmentation des cancers de la peau n'a été décrite chez les patients atteints de TTD. La prévention précoce des lésions cutanées dues au soleil est cependant nécessaire chez les patients photosensibles. Une supplémentation alimentaire en cytosine a été proposée, mais son intérêt n'a pas été démontré [38].

**Dysplasie ectodermique**

**Définition et clinique**

Les dysplasies ectodermiques (DE) forment un groupe important et complexe de plus de 170 maladies cliniques différentes. Des anomalies de la tige du cheveu sont observées dans certains cas, par exemple, un pili torti a été rapporté dans le syndrome de Crandall ou de Björnstad [39, 40]. L'alopecie peut être due à une anomalie de la tige du cheveu avec fragilité accrue ou à une hypotrichose. Les anomalies de la tige du cheveu telles que pili torti, par exemple, ne sont pas spécifiques d'un sous-groupe de dysplasies ectodermiques.

Plusieurs classifications des DE ont déjà été proposées : Pinheiro et Freire-Maia (1994) [41] ont analysé les DE d'un point

**Tableau 4.**  
Manifestations cliniques des dysplasies ectodermiques.

<b>Anomalies des follicules pileux</b>
Cheveux rares, bouclés et clairs
Alopecie due à une hypotrichose ou une fragilité accrue des cheveux
Sourcils ou cils absents/clairsemés ou malformés
<b>Modifications dentaires</b>
Hypodontie ou anodontie
Malformations dentaires avec aspects en forme de cône ou d'épingle
Risque élevé de caries en raison d'anomalies de l'émail ou d'un dysfonctionnement des glandes salivaires avec xérostomie
<b>Modifications unguéales</b>
Leuconychie
Ongles dystrophiques et malformés
Dysfonctionnement des glandes salivaires
Absence, réduction ou augmentation de la sudation
Hyperthermie dans les environnements chauds
<b>Altérations de la peau</b>
Peau sèche et squameuse à la naissance
Peau sèche et souvent hypopigmentée
Dermite ressemblant à une atopie cutanée
<b>Anomalies oculaires</b>
Dysplasies cornéennes
Cataracte
Orifice lacrymal déplacé ou sténosé
Fonction lacrymale anormale ou dysfonction lacrymale

Groupe A : anomalies d'au moins deux des structures ectodermiques suivantes : poils, dents, ongles et glandes sudoripares. Groupe B : anomalies d'une seule des structures ectodermiques (poils, dents, ongles et glandes sudoripares) plus une autre anomalie ectodermique, par exemple oreilles, lèvres, dermatoglyphes des paumes et des plantes [44].

de vue clinique ; Priolo et al. [42] ont intégré à la fois les données génétiques moléculaires et les données cliniques correspondantes. À la lumière de la récente découverte des gènes responsables des DE, une classification selon leur fonction a été proposée par Lamartine [43]. Parmi les 170 DE décrites à ce jour, moins de 30 ont été expliquées au niveau moléculaire avec identification du gène causal [44].

L'alopecie est souvent une caractéristique des sous-types dans les DE. Les cheveux sont généralement clairs et clairsemés, parfois cassants et incoiffables. Les poils corporels sont souvent rares, voire absents. Les sourcils et les cils peuvent être clairsemés, malformés ou absents. En général, la peau est sèche et fine.

D'un point de vue clinique, deux principaux groupes, dénommés A et B, sont utiles pour rechercher les caractéristiques morphologiques chez l'enfant (Tableau 4) [44]. Toutes les entités nosologiques comportant des anomalies d'au moins deux structures ectodermiques classiques, telles que cheveux, dents, ongles et glandes sudoripares, appartiennent au groupe A. Le groupe B ne présente qu'une anomalie de l'une des quatre structures mentionnées ci-dessus, plus une autre anomalie ectodermique, telle qu'une anomalie des oreilles, des lèvres ou des dermatoglyphes des paumes des mains et des plantes des pieds. Une maladie ne comportant que des signes ectodermiques est appelée dysplasie ectodermique pure. La combinaison à d'autres anomalies est dénommée syndrome de dysplasie ectodermique [41, 44].

La classification moléculaire des gènes causaux connus des DE et des maladies apparentées permet d'établir une corrélation génotype-phénotype de ces troubles. Une autre classification des DE définit des groupes homogènes et comparables d'un point de vue clinique quant à la classification moléculaire des gènes causaux [42].

Un examen clinique exhaustif est nécessaire pour identifier la dysplasie ectodermique sous-jacente. Dues à une altération du développement des annexes épidermiques, les DE sont caractérisées par un trouble primaire d'au moins un des tissus suivants : ongles (dystrophiques, hypertrophiques, kératinisation anormale), cheveux (hypotrichose, alopecie partielle ou totale),

dents (anormales ou absentes) et glandes sudoripares (hypoplasiques ou aplasiques). Dans certains cas, des pili torti sont présents. Elles suivent toutes les modes mendéliens de transmission (autosomique dominant ou récessif, liés au chromosome X dominant ou récessif), mais des cas sporadiques sont également décrits. Le pronostic et le traitement dépendent des anomalies sous-jacentes, qui sont aussi hétérogènes que le groupe des DE lui-même.

## Anomalies acquises de la tige du cheveu avec fractures : *weathering*

### Définition et clinique

Le terme de *weathering* est réservé principalement à tous les types de manipulation cosmétique responsable d'anomalies de la tige du cheveu. Les cheveux sont constitués de fibres et fibrilles kératinisées hautement organisées et orientées et ils peuvent être modifiés par des procédures cosmétiques visant à obtenir divers styles capillaires. Les lésions des cellules cuticulaires entraînent ultérieurement une perte de leurs capacités de protection du cortex et leur cassure.

La cause la plus fréquente de cassure acquise des cheveux est la trichorrhexie noueuse due aux traumatismes physiques ou chimiques. Dans le type proximal, certains auteurs considèrent que les lésions structurelles excessives observées au niveau de la tige des cheveux africains sont compatibles avec un traumatisme physique (dû aux soins capillaires) plutôt qu'avec une faiblesse intrinsèque liée à une anomalie structurelle quelconque. Contrairement au type distal, un traumatisme sous-jacent n'est pas toujours clairement identifié à l'interrogatoire dans le type circonscrit. En général, les fractures de la tige du cheveu se présentent sous forme de trichoschisis, trichoclasie ou trichoptilose.

Les cheveux bulleux sont caractérisés par une fragilité, une sécheresse et une friabilité ; ils se cassent facilement. La trichorrhexie noueuse acquise est observée dans la partie proximale ou distale de la tige du cheveu ou peut être localisée, comme dans les plaques de trichotillomanie, de lichen simple chronique ou de dermatoses prurigineuses [45]. La *trichorrhexie noueuse proximale* est principalement observée chez des patients qui sont constamment d'origine afro-américaine avec des antécédents familiaux de cheveux courts, mais le contexte génétique fait toujours l'objet de discussions. La *trichorrhexie noueuse distale* est principalement observée chez des sujets de race caucasienne et asiatique des deux sexes. Les deux formes sont acquises et dues à des traumatismes réitérés contribuant aux lésions cuticulaires [5, 46]. La *trichorrhexie noueuse circonscrite* touche parfois les cheveux, la moustache ou la barbe, sous forme de petites plaques [45].

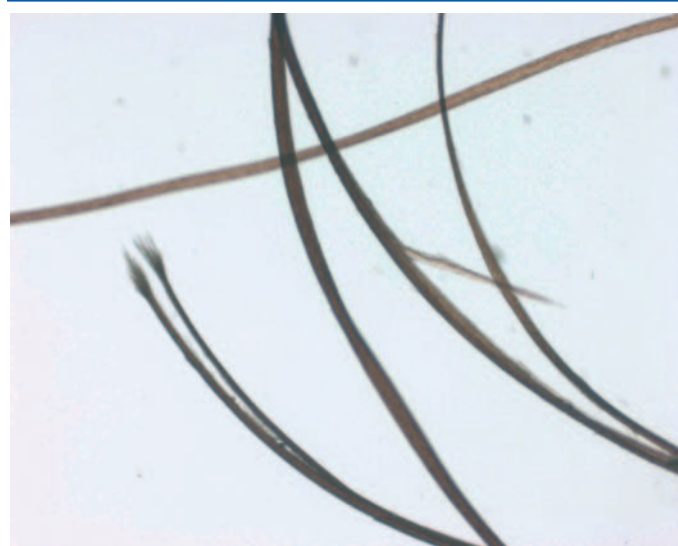
### Microscopie et diagnostic

Dans la trichorrhexie noueuse, l'examen des cheveux montre des segments cassés de cheveux et des fractures typiques de la trichorrhexie noueuse le long du cheveu. Le trichoschisis est une fissure ou fracture propre, transversale, à travers la tige du cheveu, avec une absence localisée de cellules cuticulaires. Une fracture classique en bois vert est appelée trichoclasie, avec une tige fendue partiellement par une cuticule intacte. La fissuration longitudinale de la tige du cheveu à son extrémité distale aboutit à un aspect usuel d'extrémités fendues appelées frisures ou trichoptilose (Fig. 10).

Dans les cheveux bulleux, le chauffage bref, focal des cheveux humides, est suffisant pour entraîner la formation de bulles à l'intérieur des fibres capillaires. Ces bulles sont responsables de cheveux fragiles, secs et cassants, qui se rompent facilement. Les cheveux bulleux sont caractérisés par des zones bulleuses au niveau de la tige du cheveu visibles en microscopie optique et correspondant à des cavités en microscopie électronique.

### Traitement

Dans le *weathering*, il faut conseiller aux enfants et à leurs parents de cesser toute manipulation chimique ou physique des



**Figure 10.** Dans la trichoptilose une fente longitudinale est vue à l'extrémité distale de la tige pileaire.

cheveux. L'utilisation d'un peigne à dents larges et extrémités arrondies ou d'une brosse souple est recommandée. Les conditionneurs capillaires sont utiles et l'application d'une crème de rinçage après shampooing sur les extrémités des cheveux empêche les cheveux de s'emmêler. Les extrémités atteintes doivent être coupées et les sèche-cheveux à air chaud doivent être totalement évités.

## ■ Alopécie localisée

### Définition et clinique

L'alopécie localisée chez l'enfant est le plus souvent non cicatricielle. Cependant, le cuir chevelu doit être attentivement inspecté pour distinguer entre alopécie cicatricielle et non cicatricielle. L'inspection au dermoscope des zones atteintes du cuir chevelu est une méthode non invasive et facile, qui permet de définir plus facilement le type d'alopécie en détectant les premiers signes cicatriciels [47].

### Alopécie localisée non cicatricielle

#### Pelade

*Synonymes et OMIM* : pelade, alopécie universelle, OMIM 104000.

La pelade est une maladie chronique inflammatoire caractérisée par une chute de cheveux par plaques, non cicatricielle, avec infiltration par des cellules T des follicules pileux [48].

La pelade est une cause fréquente d'alopécie non-cicatricielle chez l'enfant, surtout âgé de plus de trois ans. Chez le nouveau-né et l'enfant très jeune, elle est cependant jugée rare [49]. Elle survient chez environ 0,1 % de la population générale [26], mais chez environ 9 % des patients atteints de trisomie 21 [50].

Les facteurs génétiques jouent un rôle dans l'étiologie de la pelade. En général, il existe une hétérogénéité génétique de la pelade et de ses différents profils cliniques [51]. Des preuves récentes suggèrent la présence d'un locus majeur sur le chromosome 17 de la souris et d'un locus mineur sur le chromosome 9 lié à la pelade chez la souris, C3H/HeJ [52], et la voie Fas semble jouer un rôle dans la pathogénie [53, 54].

Différents degrés d'atteinte sont observés chez les patients peladiques : plaques arrondies ou ovales (pelade en plaque), alopécie complète du cuir chevelu (pelade totale), ou du cuir chevelu et des poils corporels (pelade universelle), alopécie en bande de l'occiput (type ophiasique) et rarement alopécie





**Figure 11.** Alopecie non cicatricielle des sourcils chez un garçon de 12 ans ; le diagnostic de pelade est porté.

diffuse (type diffus). Dans certains cas, seules de petites zones, comme les cils ou les sourcils, peuvent être atteintes (Fig. 11). Un état atopique (environ 40 %) et des pathologies thyroïdiennes (environ 29 %) sont fréquemment observés. La pelade a également été associée à d'autres maladies auto-immunes, par exemple vitiligo, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer, sclérodermie, maladie intestinale inflammatoire, myasthénie et lichen plan [55].

#### Microscopie et diagnostic

Un test de traction peut être pratiqué pour évaluer l'activité de la maladie. Dans certains cas sélectionnés et difficiles, un trichogramme peut aider à exclure d'autres causes d'alopecie non cicatricielle localisée. Dans les cas aigus, des taux élevés de cheveux télogènes et dystrophiques sont identifiés à la marge des lésions. Dans les cas difficiles, on peut pratiquer une évaluation histologique qui montre un infiltrat de cellules T typique, en « essaim d'abeilles », autour de la région du bulbe.

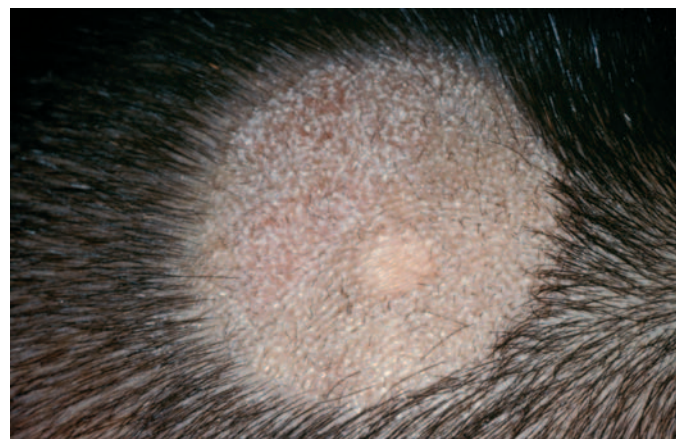
#### Traitement

Selon le profil clinique, un mauvais pronostic peut être prédit en cas de survenue de la pelade avant la puberté, d'antécédents familiaux de pelade, de formes plus prolongées (au-delà de deux ans) et étendues de la maladie (pelade totale, universelle ou ophiasique), d'atteinte des ongles et de troubles auto-immuns associés. En fonction du pronostic estimé et de l'âge du patient, un projet thérapeutique personnalisé doit être mis au point.

#### Teigne (Tinea capitis)

**Synonymes :** trichophytosis superficialis capillitii, trichophytia profunda capillitii, kérion de Celse, favus, dermatomycose.

La teigne est une infection fongique dermatophytique du cuir chevelu, particulièrement contagieuse parmi les enfants [56]. L'agent pathogène prédominant varie selon la localisation géographique. *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans* et *T. audunii* rendent compte de la majorité des infections dans certaines régions d'Europe et d'Amérique du Nord. La teigne due à *M. canis* est une mycose fréquente du cuir chevelu chez l'enfant [57]. Les sources fréquentes d'infection à *M. canis* sont les chats, s'ils ont été en contact avec des chats infectés dans les pays du Sud de l'Europe et des cobayes. Les agents pathogènes colonisent la fourrure des animaux, souvent sans provoquer de symptômes cliniques apparents. Une transmission par contact indirect, c'est-à-dire avec des objets (sièges de voiture, animaux en peluche, etc.) et par contact direct, a également été rapportée. L'atteinte des cheveux peut être une infection ectothrix ou endothrix. Dans les infections ectothrix, le champignon, principalement des arthroconidies (spores), se fixe à la surface de la tige du cheveu. Dans les infections endothrix, l'agent pathogène envahit la tige du cheveu sans détruire la cuticule. Les agents pathogènes typiquement impliqués dans l'infection ectothrix sont *M. canis* et *M. audouinii*,



**Figure 12.** Plaque alopecique non cicatricielle couverte de fines squames blanches chez un garçon de 3 ans. Le diagnostic de teigne est confirmé par la culture montrant la présence de *Microsporum canis*.

ainsi que *T. mentagrophytes* var. *granulosum*. L'infection endothrix peut être due à des agents pathogènes tels que *T. tonsurans* ou *T. violaceum* [58].

Les tableaux cliniques, variables, sont les suivants :

- une forme « séborrhéique », qui comporte une desquamation, souvent sans alopecie notable ;
- une forme pustuleuse, croûteuse, soit localisée, soit plus diffuse ;
- une variété « point noir », caractérisée par des petits points noirs au sein des zones d'alopecie ;
- un kérion, qui est une masse inflammatoire ;
- une forme en plaque squameuse annulaire (Fig. 12).

Le favus est un type spécifique de teigne caractérisé par des scutules, concrétions jaune soufre d'hyphes et de débris cutanés à l'orifice des follicules pileux.

#### Microscopie et diagnostic

Le diagnostic clinique de la teigne est confirmé par la coloration des échantillons et la culture fongique [57]. L'examen en lumière de Wood (lampe à ultraviolets [UV], rayons UV de 365 nm) peut être utile pour le diagnostic, particulièrement dans les infections épidémiques. La fluorescence jaune-vert confirme le diagnostic d'infection à *Microsporum* (par exemple *M. canis*). Il faut souligner que l'examen en lumière de Wood n'a pas une sensibilité particulièrement élevée pour le diagnostic d'infection à *M. canis* du cuir chevelu et n'est donc pas une méthode appropriée pour exclure une infection.

#### Traitement

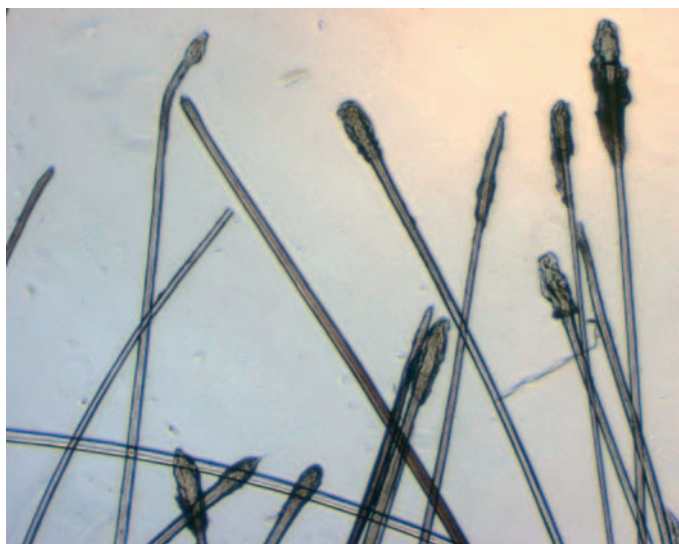
Bien que les agents antifongiques soient la composante la plus importante du traitement, le traitement topique adjuvant a des effets bénéfiques. Les shampooings sporicides peuvent aider à éliminer les squames adhérentes et accélérer l'éradication des spores viables du cuir chevelu, dans l'espoir de réduire la dissémination de cette infection. L'alopecie est principalement non cicatricielle et les cheveux repoussent après un traitement suffisant. Dans de rares cas d'infection fongique profonde, une alopecie cicatricielle peut persister. Ainsi, un diagnostic précoce et un traitement efficace sont importants dans la teigne [59].

#### Trichotillomanie

##### Définition et clinique

La trichotillomanie (TTM) est un trouble compulsif dans lequel les patients arrachent chroniquement leurs cheveux et/ou les autres poils, en se plaignant d'absence de croissance capillaire ou de chute des cheveux. Le terme de TTM provient du grec *trich* (cheveu), *tillo* (tirer) et *manie* (excitation excessive), décrit par Hallopeau [60]. L'arrachement très précoce des cheveux chez l'enfant âgé de moins de six ans peut être plus bénin et autolimité que le syndrome, plus fréquent, d'arrachement des cheveux débutant à la fin de l'enfance. Les femmes et





**Figure 13.** Une fillette de 5 ans présente une alopécie non cicatricielle. Le diagnostic de trichotillomanie est porté avec l'aide du trichogramme ; un soutien psychologique est débuté.

les adolescentes consultent beaucoup plus souvent, mais les enquêtes suggèrent que la trichotillomanie chronique est aussi un problème masculin.

La TTM est observée chez les patients qui éprouvent une pulsion irrésistible d'arrachement ou de torsion et de cassure de leurs cheveux. Les patients présentent souvent des profils comportementaux complexes dans le cadre d'un trouble obsessionnel compulsif ou d'un trouble du contrôle des impulsions. Les cheveux télogènes sont facilement arrachés ; les cheveux anagènes peuvent être arrachés ou tordus et cassés à diverses longueurs.

Les zones quasi alopéciques uniques ou multiples sont surtout localisées aux régions pariétales et du vertex (Fig. 13). Les sourcils, les cils, les poils pubiens, la barbe et les poils corporels sont rarement atteints. Ces zones présentent parfois un profil bizarre ou géométrique. Une inspection clinique attentive peut révéler des pétéchies sur le cuir chevelu à proximité de l'infundibulum du follicule ou des taches sombres dans l'infundibulum. Il reste toujours un certain nombre de cheveux dans cette zone. En outre, une onychophagie (ongles rongés) peut être associée.

#### Microscopie et diagnostic

L'examen trichographique met en évidence presque 100 % de cheveux anagènes et une absence de cheveux télogènes. De plus, des cheveux cassés avec des extrémités émoussées ou érodées sont observés. L'échantillon biopsique peut révéler environ 60 % de vestiges de cheveux. De plus, la prédominance des cheveux catagènes est évocatrice du diagnostic, car l'arrachement des cheveux induit un déplacement de la phase anagène vers la phase catagène. Les follicules pileux traumatisés peuvent présenter une trichomalacie et des hémorragies périfolliculaires.

#### Traitement

Une psychothérapie spécialisée adaptée à l'âge, telle que l'entraînement au changement des habitudes, est recommandée ; cependant, le traitement est intensif et hautement spécialisé [60].

### Alopécie de traction

**Synonymes :** alopécie traumatique, alopécie de la « queue de cheval ».

L'alopécie de traction est une chute de cheveux d'origine traumatique secondaire à l'application de forces de traction sur les cheveux. Elle est très fréquente chez les enfants noirs, en



**Figure 14.** L'utilisation de défrisants et d'un brossage intensif et d'une queue de cheval entraîne une alopécie traumatique en bande chez une fillette de 4 ans.

raison des méthodes traditionnelles de coiffure [61, 62]. Un effluvium néonatal transitoire et une alopécie occipitale sont particulièrement fréquents chez les nouveau-nés au cours des premières semaines de la vie. Jusqu'à présent, la friction est considérée comme l'étiologie de l'alopécie occipitale. Récemment, la chute physiologique des cheveux au cours des premières semaines de la vie a été identifiée comme la cause de ce phénomène [63]. L'oreiller, qui est souvent incriminé, contribue à cette chute de cheveux. La traction chronique sur les cheveux peut entraîner une alopécie transitoire. Si elle se poursuit pendant un certain temps, une alopécie définitive peut apparaître à la suite de l'atrophie des follicules pileux. Chez les jeunes filles, il est possible d'observer une alopécie de la « queue de cheval », bien que la traction puisse conduire à une perte de cheveux à n'importe quel endroit du cuir chevelu selon les techniques de coiffure employées. Le profil clinique de l'alopécie marginale ou hypotrichose dans les zones de traction ou de friction chronique comporte fréquemment un érythème périfolliculaire bénin. Dans certains cas, le traitement chimique des cheveux en association à la friction entraîne une cassure aiguë des cheveux, par exemple après utilisation de produits capillaires défrisants et peignage d'une queue de cheval (Fig. 14).

#### Microscopie et diagnostic

Le diagnostic d'alopécie de traction est généralement posé cliniquement. Afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, le trichogramme ou le trichoscan est utile et doit avoir des valeurs relativement normales dans l'alopécie de traction. Dans l'alopécie de traction chronique, les biopsies du cuir chevelu peuvent mettre en évidence une réduction du nombre des follicules pileux, parfois avec des zones fibreuses. L'alopécie marginale, souvent en bande, de la région frontotemporale du cuir chevelu, peut être confondue avec une pelade. Dans ce dernier cas, le test de traction est positif. Après lésion traumatique du cuir chevelu avec plaie profonde, une alopécie cicatricielle est possible. Des lésions cicatricielles traumatiques peuvent être dues à des accidents, brûlures, radiations ou lésions chimiques [64, 65].

#### Traitement

Dans les deux formes d'alopécie, traction chronique ou marginale, le traumatisme induit, résultant souvent de pratiques culturelles, sociales et cosmétiques, n'est pas intentionnel. Initialement, la chute de cheveux est réversible si le traumatisme cesse ; cependant, la traction chronique peut entraîner une alopécie définitive. Pour les lésions cicatricielles étendues, une intervention chirurgicale peut être nécessaire [66].

## Alopecie triangulaire congenitale

*Synonymes* : alopecie triangulaire congenitale, naevus de Brauer.

### Définition et clinique

L'alopecie triangulaire congenitale se manifeste à l'âge de deux à cinq ans, rarement plus tard, par des plaques bilatérales d'alopecie au niveau de la région frontotemporale. L'alopecie triangulaire n'est presque jamais visible à la naissance.

Probablement parce que la lésion est bénigne et non évolutive, une analyse de 6 200 patients a mis en évidence sept cas d'alopecie triangulaire, soit une fréquence de 0,11 % [67]. La lésion est habituellement unilatérale mais une atteinte bilatérale est également possible. La zone alopecique contient un nombre normal de cheveux, bien que ceux-ci soient pratiquement tous du duvet ou des follicules indéterminés. Les diagnostics différentiels principaux sont l'alopecie androgénique et la pelade.

L'alopecie triangulaire congenitale survient habituellement de manière sporadique, mais peut exceptionnellement toucher plusieurs membres d'une famille [68]. Une association à la phacomatose pigmentovasculaire a été rapportée, ce qui prouve qu'une perte d'hétérozygotie peut être en cause. Les sujets hétérozygotes pourraient avoir un phénotype normal. L'alopecie triangulaire congenitale est peut-être un trait paradominant [68].

### Traitement

La nécessité d'un traitement peut être discutée avec les parents et les patients. Un traitement chirurgical réduisant l'alopecie est possible, mais rarement nécessaire.

## Alopecie localisée cicatricielle

Une alopecie localisée cicatricielle du cuir chevelu chez l'enfant est le plus souvent due à une aplasie cutanée congenitale. En outre, un traumatisme physique ou chimique sévère, ou une infection bactérienne, fongique ou virale profonde du cuir chevelu peuvent également entraîner une alopecie localisée cicatricielle définitive.

## Aplasie cutanée congenitale

*Synonymes et OMIM* : aplasie cutanée congenitale (ACC), malformation congenitale du crâne et du cuir chevelu, malformation congenitale du cuir chevelu, épithéliogénèse imparfaite, OMIM 107600.

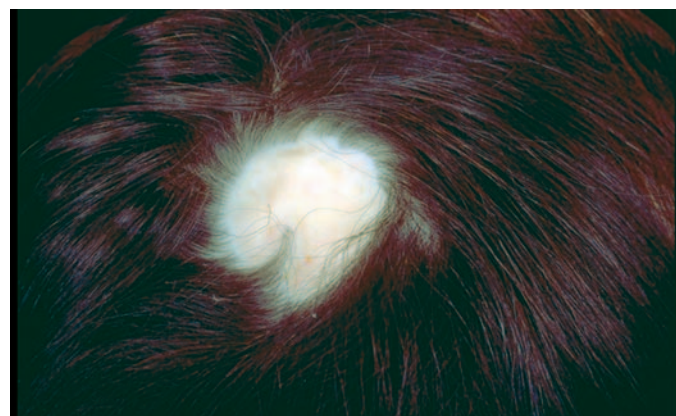
### Définition et clinique

L'aplasie cutanée congenitale est une maladie congenitale où la peau, les os et la dure-mère peuvent être absents. Dans la majorité des cas, le cuir chevelu seul est atteint avec des lésions limitées au derme et à l'épiderme. Elle est une maladie rare, dont l'incidence est estimée à deux à trois cas pour 10 000 nouveau-nés [69]. Quarante-vingt six pour cent des lésions solitaires concernent le cuir chevelu, bien que d'autres parties du corps puissent être affectées. Les anomalies du cuir chevelu atteignent également le crâne sous-jacent.

La physiopathologie exacte de l'aplasie cutanée congenitale est inconnue ; cependant, plusieurs facteurs ont été incriminés, parmi lesquels un traumatisme intra-utérin, un défaut de vascularisation, des facteurs tératogènes tels qu'agents infectieux et méthimazole, un produit antithyroïdien. L'hypothèse de forces mécaniques lésionnelles de tension et d'étirement s'exerçant sur la peau embryonnaire et le mésenchyme sous-jacent a été également avancée [69].

L'aplasie cutanée congenitale est caractérisée par une absence congenitale de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Elle peut être observée isolément ou en association avec d'autres anomalies. L'aplasie cutanée du vertex a une dimension comprise typiquement entre 0,5 cm et 3 cm (Fig. 15). La maladie peut se révéler de manière isolée ou associée à des pathologies telles qu'anomalies d'un membre ou malformations embryonnaires.

En raison de l'association fréquente de l'aplasie cutanée congenitale à d'autres anomalies congenitales, une étude attentive et une anamnèse obstétricale et familiale de tous les



**Figure 15.** Alopecie cicatricielle localisée chez un garçon de 5 ans atteint d'une aplasie cutanée congenitale. Aucune anomalie osseuse du crâne n'est associée.

sujets atteints sont nécessaires pour identifier des agents tératogènes spécifiques potentiels, des infections intra-utérines, des anomalies chromosomiques ou des antécédents de la maladie dans la famille. L'imagerie échographique et en résonance magnétique est un outil diagnostique majeur pour déterminer l'extension de la lésion.

### Traitement

Pour les défauts de petite taille, une cicatrisation secondaire de la plaie entraîne une alopecie cicatricielle définitive. Une approche prudente consistant en des pansements antiseptiques quotidiens peut permettre une épithélialisation du cuir chevelu pour améliorer les conditions d'une chirurgie secondaire. Les rares défauts plus étendus sont exposés à des complications de type hémorragique et infectieux. Pour les défauts de grande taille, une intervention chirurgicale est nécessaire [69].

## ■ Alopecie diffuse

### Alopecie diffuse non cicatricielle

Dans la majorité des cas d'alopecie diffuse chez l'enfant, un effluvium télogène est diagnostiqué. La pelade de type diffus est rare, mais cette entité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel. Un syndrome des cheveux anagènes caducs est souvent identifié lorsque les parents se plaignent de croissance capillaire lente. Compte tenu des nombreuses pathologies capillaires et syndromes associés à une hypotrichose congenitale ou atrichie, cet article ne peut pas aborder et discuter de toutes les formes connues [70, 71].

### Effluvium télogène

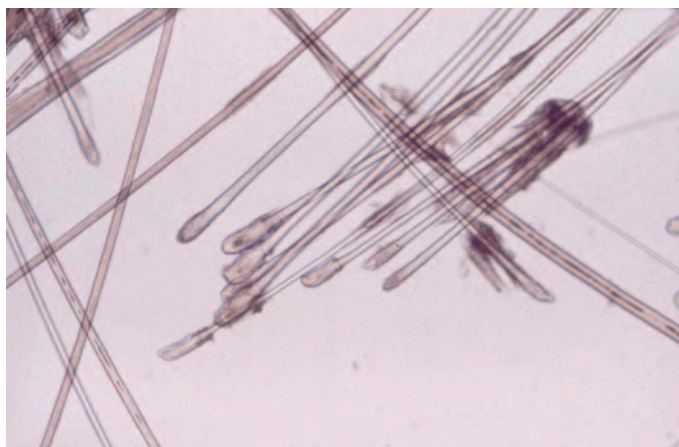
*Synonymes* : alopecie télogène, chute de cheveux télogènes.

### Définition et clinique

Une chute de cheveux généralisée se présentant comme un effluvium télogène est due à une interruption parallèle de la phase anagène dans des follicules pileux. Les causes sous-jacentes sont nombreuses et un bilan diagnostique approfondi est obligatoire pour identifier la maladie.

L'effluvium télogène est une cause fréquente d'alopecie diffuse chez l'enfant. Un effluvium dystrophique est rarement diagnostiqué. La cause sous-jacente est variable mais, comme une carence en fer et un dysfonctionnement thyroïdien ne sont pas rares chez l'enfant, ces troubles doivent être envisagés dans l'effluvium télogène. De plus, une perte de cheveux diffuse chez l'enfant peut survenir après une infection bactérienne ou virale sévère. L'effluvium télogène est provoqué par le passage synchrone brutal des cheveux en croissance (anagènes) dans la phase télogène. Une interruption aiguë de la phase anagène par un événement hautement toxique peut entraîner l'apparition de





**Figure 16.** Une fille de 13 ans présente une chute de cheveux diffuse et une dysfonction thyroïdienne. Une augmentation du nombre de cheveux télogènes (35 %) est mise en évidence au trichogramme : alopecie télogène diffuse.

cheveux anagènes dystrophiques au lieu de cheveux télogènes. Ce processus peut être déclenché par une large variété de troubles métaboliques systémiques et de produits pharmacologiques. Les médicaments sont cependant une cause plutôt rare d'effluvium télogène chez l'enfant, contrairement à l'adulte. Au cours des chimiothérapies, une chute de cheveux est également observée, comme chez l'adulte.

### Diagnostic

Les enfants présentent habituellement des antécédents de chute de cheveux diffuse généralisée et brutale, avec amincissement sur tout le cuir chevelu. Dans l'effluvium télogène, la cause sous-jacente peut précéder le début de l'alopecie d'environ trois mois ou moins. Cliniquement, le volume des cheveux peut être normal ou réduit. Un test de traction des cheveux est positif sur tout le cuir chevelu ; habituellement six à 20 cheveux sont arrachés sans douleur, à condition que les cheveux de l'enfant n'aient pas été lavés depuis 48 heures.

Le diagnostic doit comprendre l'analyse des causes les plus fréquentes : une carence en fer, une dysthyroïdie et des infections systémiques fébriles ; moins souvent, des causes sous-jacentes telles que troubles nutritionnels (anorexie nerveuse, boulimie), malabsorption, insuffisance rénale ou hépatique, chirurgie doivent être exclus. Les produits pharmacologiques responsables d'un effluvium télogène sont les anticonvulsivants, anticoagulants et antidépresseurs. Les hormones, les rétinoïdes, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les hypocholestérolémiants sont une cause rare. Les produits pharmacologiques en cause chez l'enfant sont principalement des agents chimiothérapeutiques. En cas de cheveux principalement dystrophiques, une cause sous-jacente sévère comme un trouble ou une insuffisance métabolique aiguë doit être envisagée.

### Microscopie

Un outil diagnostique utile, mais douloureux pour les enfants, est la technique du trichogramme. Après l'arrachage de 50 cheveux au niveau des régions frontale et occipitale, les cheveux sont montés sur un porte-cheveux et analysés au microscope. Plus de 15 % des cheveux télogènes des deux régions sont évocateurs d'une alopecie télogène diffuse (Fig. 16). Une augmentation du nombre de cheveux dystrophiques (supérieure à 3 %) pourrait être due à une cause sous-jacente sévère.

### Traitement

Après avoir corrigé et traité la cause sous-jacente, les cheveux repoussent habituellement au cours des trois mois suivants sans aucun traitement complémentaire. Conseiller la patience aux malades est important pour exclure tout traitement complémentaire superflu.



**Figure 17.** Pelade universelle chez une fille de 12 ans avec un peu de repousse sur le cuir chevelu.

## Pelade diffuse, totale ou universelle

*Synonymes et OMIM* : pseudopelade, alopecie universelle, OMIM 104000.

### Définition et clinique

La pelade est une maladie inflammatoire chronique responsable d'une alopecie non cicatricielle, sans signes épidermiques d'inflammation.

Dans la pelade, Galbraith et Pandey [72] ont observé que la distribution des phénotypes Th1/Th2 différait chez les patients présentant la forme en plaques de la maladie et chez ceux à maladie totale/universelle. Aucune différence significative n'a été observée quant à la distribution des phénotypes pour le second système. Les résultats ont suggéré une hétérogénéité génétique entre les deux formes de pelade. Le gène *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  est un locus à *linkage* étroit au sein du complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6, où ce gène est localisé, et peut jouer un rôle dans la pathogénie de la forme en plaques de la maladie. Les récents rapports faisant état de l'apparition et de la progression d'une pelade totale et universelle chez des patients recevant des agents inhibiteurs du TNF- $\alpha$  peuvent contredire la notion que le TNF- $\alpha$  joue une place centrale dans la pathogénie de la pelade, comme on le pensait précédemment, et son rôle en tant que cible thérapeutique fondamentale doit être réenvisagé [73].

Les caractéristiques cliniques de la pelade comprennent ses formes sévères, la pelade totale et universelle (Fig. 17). Dans certains cas, une forme diffuse peut être révélatrice. Habituellement, les lésions en plaques restant avec une alopecie non cicatricielle représentent la caractéristique diagnostique de ces formes.

### Microscopie et diagnostic

Dans la pelade diffuse, les lésions en plaques sont généralement absentes du cuir chevelu et l'analyse trichographique montre une augmentation des cheveux télogènes et dystrophiques. Ainsi, le diagnostic est posé devant des caractéristiques supplémentaires telles que le début soudain de la chute de cheveux, l'atteinte des ongles, une chute des poils en plaques dans d'autres régions du corps ou des antécédents familiaux de pelade. Les autres causes d'effluvium télogène, telles que troubles métaboliques, anémie, dérèglement hormonal (par exemple, pathologie thyroïdienne), doivent être exclues.

### Traitement

Une pathologie associée doit être exclue et le traitement dépend de l'âge de l'enfant, de la durée et du pronostic individuel de la maladie.



## Cheveux anagènes caducs

*Synonymes et OMIM* : syndrome des cheveux anagènes caducs (SAC), OMIM 600628.

### Définition et clinique

Le syndrome des cheveux anagènes caducs est une maladie sporadique ou familiale des cheveux qui touche principalement les enfants, mais peut parfois être observée chez l'adulte. Plus de 100 patients atteints de SAC ont été décrits dans la littérature par Price et Gummer en 1989 [74]. Le problème le plus important concernant le diagnostic du SAC est que la faible adhérence entre la tige du cheveu et le follicule pileux, caractérisant la maladie, est également observée dans une faible proportion des follicules des sujets cliniquement non atteints. Ce facteur peut entraîner un diagnostic par excès du SAC, particulièrement lorsque ce diagnostic est fondé sur des caractéristiques plus microscopiques que cliniques. Le syndrome des cheveux anagènes caducs est typiquement diagnostiqué dans l'enfance, habituellement après l'âge de deux ans avec un âge moyen rapporté de six ans. Des cas ont parfois été décrits chez l'adulte, principalement chez les parents d'enfants atteints.

La maladie a été rapportée plus souvent chez des filles que chez des garçons (rapport 6/1), mais ce déséquilibre entre les sexes peut être dû à une sous-déclaration des cas chez les garçons ; le signe clinique le plus important, l'absence de croissance des cheveux, peut en effet passer inaperçu chez les garçons qui ont habituellement les cheveux courts. On pense que le SAC s'explique par une kératinisation prématurée de la racine interne de la tige du cheveu, qui induit un trouble de l'adhérence entre la cuticule de la racine interne et la cuticule de la tige du cheveu [74].

Dans le SAC, les cheveux anagènes sont facilement arrachés du cuir chevelu. L'âge de début est fréquemment précoce. La majorité des patients sont des filles blondes âgées de deux à cinq ans, mais les sujets des deux sexes et ceux à cheveux bruns peuvent également être atteints. Les cheveux sont relativement rares et ne s'allongent pas. Habituellement, les cheveux ne sont pas fragiles et ne présentent pas de zones de cassure. Il existe trois phénotypes différents de SAC :

- les patients à SAC de type A ont des cheveux rares qui ne s'allongent pas et se présentent souvent avec des plaques de cheveux ternes et ébouriffés ;
- les patients à SAC de type B ont des cheveux ébouriffés, en plaques ou diffus ;
- les patients à SAC de type C présentent une chute accrue des cheveux [75].

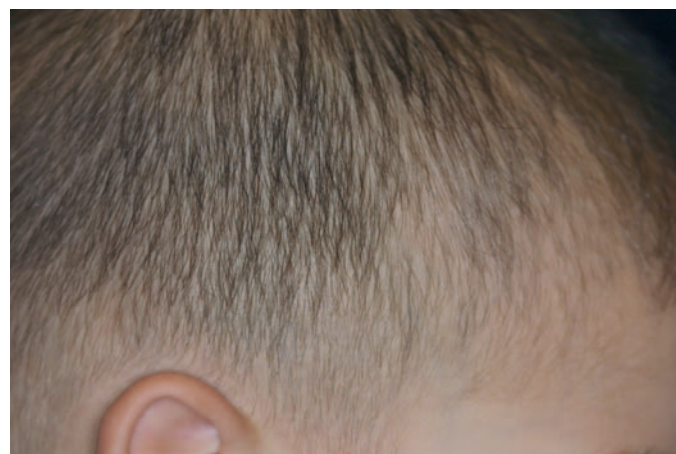
Le syndrome des cheveux anagènes caducs est dans la majorité des cas isolé, mais il survient également avec les troubles héréditaires ou développementaux suivants : colobome, syndrome de Noonan, dysplasie ectodermique hypohidrotique, syndrome *ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting* (EEC), syndrome tricho-rhino-phalangien, ostéo-onychodysplasie héréditaire et syndrome FG (observations personnelles des auteurs). Des cas d'association de SAC et de pelade ont également été rapportés [74].

### Microscopie et diagnostic

Le diagnostic de SAC repose sur le nombre et le pourcentage de cheveux arrachés lors du test de traction et le nombre de cheveux anagènes-dysplasiques (cheveux anagènes dénués de tige) au trichogramme. En cas de SAC, le test de traction arrache facilement et sans douleur plus de trois à dix cheveux. Le trichogramme révèle 70 % à 100 % de cheveux anagènes-dysplasiques (synonyme : anagènes caducs) par rapport aux 10 % de cheveux anagènes-dysplasiques retrouvés au trichogramme chez l'adulte normal [76].

### Traitement et conseils

Il faut conseiller aux parents des enfants d'utiliser des produits capillaires doux pour réduire la traction et le traumatisme des cheveux, qui sont facilement arrachables. La longueur et la densité des cheveux augmentent progressivement avec l'âge, mais les cheveux anagènes peuvent conserver une implantation fragile, même à l'âge adulte [77].



**Figure 18.** Chute de cheveux progressive chez un garçon de 5 ans. Aucune autre anomalie n'est trouvée. Le développement physique et mental est normal ; le diagnostic d'hypotrichose simple localisée est porté.

## Hypotrichose simple

*Synonymes et OMIM* : hypotrichose simple héréditaire, HTS, hypotrichose pure, OMIM 605389.

### Définition et clinique

L'hypotrichose simple est une gènotrichose qui peut être classée en deux types : un trouble capillaire limité au cuir chevelu ou une atteinte des cheveux et des poils corporels, qui n'est associée à aucune autre anomalie ectodermique ou systémique [78, 79]. L'hypotrichose est une caractéristique relativement commune de plusieurs syndromes héréditaires complexes. Cependant, la variante isolée de l'hypotrichose simple est particulièrement rare. Une analyse de liaison du génome entier a abouti à un lod score à deux points positif de 3,31 au niveau  $\theta = 0$  à 18p11.32-p11.32.

L'hypotrichose simple peut être répartie en deux formes principales : généralisée (ou universelle ou totale), dans laquelle les troubles atteignent toute la pilosité corporelle et localisée (hypotrichose héréditaire du cuir chevelu) où la chute de cheveux est limitée au cuir chevelu, le reste du système pileux étant normal. Les enfants ont habituellement une pilosité normale à la naissance et pendant les premières années de la vie. Ils présentent une alopecie progressive qui débute vers le milieu de la première décennie et aboutit à une calvitie quasi complète à la troisième décennie. Un faible nombre de cheveux épars, fins et courts peuvent demeurer chez certains enfants. Aucune anomalie associée n'a été rapportée. La variation phénotypique doit être envisagée (Fig. 18).

### Microscopie et diagnostic

La microscopie optique et la lumière polarisée mettent en évidence des bulbes pileux fins et dystrophiques, mais aucune anomalie structurale. L'examen microscopique d'un échantillon de biopsie du cuir chevelu révèle un nombre réduit de follicules pileux. Aucun infiltrat inflammatoire ne doit être présent.

Contrairement à l'absence totale et définitive de cheveux dans l'atrachie congénitale, des cheveux sont présents dans l'hypotrichose simple héréditaire, mais ils présentent un amincissement diffus. Une autre forme d'hypotrichose isolée, le type de Marie-Unna, se distingue de l'hypotrichose simple par la présence d'une dystrophie à cheveux frisés. Des anomalies ectodermiques ou d'autres troubles associés doivent être exclus dans l'hypotrichose simple. Une alopecie androgénique précoce est éliminée par le trichogramme ou le phototrichogramme vidéoassisté, qui montre une diminution du rapport anagène/télogène entre la région frontale et la région occipitale.

### Traitement

Aucun traitement efficace n'est disponible pour cette maladie héréditaire.

## Hypotrichose congénitale de Marie-Unna

**Synonymes et OMIM :** hypotrichose de Marie-Unna, hypotrichose héréditaire de Marie-Unna, trichodysplasie héréditaire, OMIM 146550.

### Définition et clinique

L'hypotrichose de Marie-Unna est une alopécie congénitale autosomique dominante qui est caractérisée par une chute progressive des cheveux débutant dans la petite enfance. La première description en 1924 d'une famille présentant une pilosité rare ou absente à la naissance, une repousse très grossière des poils pendant la première enfance et une chute de cheveux, principalement au niveau du vertex, après la puberté, est attribuée à Marie-Unna [80, 81]. Plusieurs modes de transmission héréditaire ont été décrits à ce jour [78].

Des données mettent en évidence une liaison de la maladie au chromosome 8 (8p21), proche du locus de la calvitie. Récemment, la cartographie d'une famille atteinte a identifié une région de 17,5 centimorgans (cM) entre les marqueurs D1S248 et D1S2345 [81].

Les enfants atteints naissent avec une paucité ou une absence de sourcils, cils ou poils corporels. Des cheveux typiquement rugueux, entortillés et frisés apparaissent pendant la première enfance et font place à une alopécie après la puberté. La chute de cheveux se présente comme une caractéristique isolée chez ces patients. Cependant, une kératose folliculaire et des lésions miliaires du visage sont souvent présentes. Outre l'hypotrichose simple, les autres hypotrichoses associées à des anomalies doivent être distinguées. L'hypotrichose progressive, localisée au cuir chevelu, et les cheveux frisés similaires à ceux observés dans l'hypotrichose héréditaire de Marie-Unna diffèrent par l'absence de signes anormaux à la naissance, l'intégrité relative des poils corporels, une onycholyse distale et une coségrégation intermittente avec la fente labiale et palatine autosomique dominante.

### Microscopie et diagnostic

La microscopie optique ou électronique met en évidence une torsion et des sillons longitudinaux de la tige du cheveu ou des pili torti [80].

### Traitement

L'hypotrichose de Marie-Unna est souvent aggravée à la puberté, conduisant à une alopécie cicatricielle de sévérité variable [80]. Aucun traitement efficace n'est disponible à ce jour.

## Atrichie avec lésions papulaires

**Synonymes et OMIM :** atrichie papuleuse, atrichie généralisée avec rachitisme réfractaire à la 1,25-dihydroxyvitamine D, OMIM 209500.

### Définition et clinique

L'atrachie congénitale avec lésions papuleuses est une forme autosomique récessive rare d'alopécie totale et des mutations du gène de l'absence de pilosité ont été impliquées dans cette maladie. L'atrachie avec lésions papulaires a été décrite pour la première fois en 1954 par Damste et Prakken [82]. Cette maladie a récemment suscité un intérêt croissant, en raison de la description de plusieurs familles atteintes d'atrachie généralisée associée à une mutation de l'homologue humain du gène *hairless* murin, bien connu [83].

L'hétérogénéité phénotypique des atrichies héréditaires dues à des mutations du gène *hairless* peut expliquer la faible prévalence de cette maladie, étant donné que des mutations pathogènes du gène *hairless* ont été identifiées dans différentes ethnies dans le monde entier. Il est donc vraisemblable que l'atrachie congénitale avec lésions papulaires est beaucoup plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant et qu'elle est souvent confondue avec sa phénocopie, la forme auto-immune présumée de l'alopécie universelle [84]. Le gène *hairless* a récemment été cloné et séquencé sur le chromosome humain 8p12 et il présente une ségrégation autosomique récessive avec la maladie [85]. Une nouvelle mutation d'insertion de 11 paires de bases

(pb), G202 (InsCTTCCCCCAGG), de l'exon 2 du gène *hairless*, a été identifiée dans une famille pakistanaise consanguine atteinte par l'atrachie congénitale [86].

Des cheveux apparemment normaux sont présents à la naissance chez la majorité des patients, mais ces cheveux néonataux tombent habituellement au cours des premiers mois de la vie et ne sont jamais remplacés. Dans certains cas, la chute des cheveux survient au cours des deux à trois premières années de la vie. À l'âge d'environ deux ans, les patients atteints commencent à développer des papules folliculaires multiples et les follicules pileux restants présentent des variations de structure et de morphologie [83]. Une autre maladie rare à envisager dans l'atrachie est le rachitisme réfractaire à la 1,25-dihydroxyvitamine D. Ces patients présentent une perte typique d'une partie ou de la totalité des poils du cuir chevelu, du corps et du visage (avec ou sans chute des cils) au cours des 15 premiers mois de la vie [87]. Entre l'âge de deux et 26 ans, les patients développent de nombreux kystes épidermiques, papulaires, semblables à une miliaire, sur la tête, la partie supérieure du thorax et les membres, ce qui les distingue des patients atteints d'alopécie totale/universelle. Au cours des premiers mois de la vie, il peut être difficile d'identifier le rachitisme réfractaire à la vitamine D parce que les signes cliniques de rachitisme ne sont pas encore manifestes [88, 89].

### Microscopie et diagnostic

L'examen histologique de la peau du cuir chevelu atteinte montre l'absence de structures de follicules pileux matures et la présence de kystes kératinoïdes dans le derme. Les enfants résistants à la 1,25-dihydroxyvitamine D présentent des signes cliniques et radiologiques de rachitisme, tels qu'incurvation des membres, fractures des membres et ostéopénie diffuse, accompagnés d'anomalies biologiques, en particulier une hypocalcémie prononcée avec hyperparathyroïdie et des taux élevés de 1,25-dihydroxyvitamine D et de phosphatases alcalines [88].

### Traitement

En raison de la pathogénie génétique de la maladie, il n'existe aucun traitement efficace connu pour induire la repousse des cheveux.

## Alopécie diffuse cicatricielle

L'alopécie cicatricielle est très rare chez l'enfant, mais doit être exclue cliniquement dans les cas d'alopécie localisée par l'examen dermatoscopique du cuir chevelu. En cas de suspicion d'alopécie cicatricielle, une biopsie cutanée est utile pour préciser la cause.

## Kératose folliculaire spinulosa decalvans

**Synonymes et OMIM :** kératose pileaire atrophique, keratosis follicularis spinulosa decalvans cum ophiasis, OMIM 308800.

### Définition et clinique

La kératose folliculaire spinulosa decalvans est une maladie rare, liée au chromosome X, qui touche la peau et les yeux [90]. Dans le cas de la kératose folliculaire, des degrés variables d'inflammation et de cicatrice atrophique secondaire sont les caractéristiques de la kératose folliculaire spinulosa decalvans [90]. Une transmission dominante liée à l'X a été rapportée dans plusieurs familles, avec une atteinte plus sévère des hommes. Des études génétiques conduites sur de grandes familles hollandaises et britanniques ont démontré une liaison avec le Xp22.13-p22.2 [91]. Les analyses d'autres familles ne confirment pas la transmission liée au chromosome X, suggérant ainsi une hétérogénéité génétique. Un processus folliculaire inflammatoire entraîne la destruction du follicule et la formation d'une cicatrice.

La kératose folliculaire spinulosa decalvans est caractérisée par une hyperkératose folliculaire cutanée et une dystrophie cornéenne. Typiquement, la kératose pileaire débute au visage dans la petite enfance et peut évoluer en s'étendant au tronc et aux membres. Les personnes atteintes présentent un épaississement de la peau du cou, des oreilles et des membres, particulièrement des paumes et des voûtes plantaires. L'alopécie





**Figure 19.** Une kératose folliculaire décalvante est observée chez une fille de 16 ans avec des plaques diffuses d'alopecie cicatricielle. La kératose folliculaire est visible en bordure des plaques alopeciques.

cicatricielle du cuir chevelu apparaît ultérieurement dans l'enfance ou au début de l'adolescence. Elle peut être diffuse ou en plaques (Fig. 19). Une chute des sourcils et des cils est possible. Les caractéristiques plus rares sont une kératodermie palmoplantaire, une atopie, une photophobie et des anomalies oculaires, en particulier une dystrophie cornéenne.

#### Microscopie et diagnostic

Les caractéristiques histologiques de la maladie sont une dilatation du follicule pileux avec des bouchons de kératine, un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire et périvasculaire et des cicatrices. Les colorations doivent être négatives pour les bactéries et les champignons. Un bilan ophtalmologique est nécessaire pour rechercher un épaississement des paupières avec blépharite et ectropion, et une dégénérescence cornéenne [92, 93].

#### Traitement

Les options thérapeutiques efficaces pour cette maladie sont inconnues, mais des cas anecdotiques d'efficacité de l'étrétinate et de l'isotrétinoïne orale ont été rapportés. L'isotrétinoïne à la dose orale de 0,25 mg/kg par jour peut améliorer l'inflammation.

#### Pseudopelade de Brocq

*Synonyme* : néant.

#### Définition et clinique

Le terme de pseudopelade décrit un profil d'alopecie qui diffère de la « pelade » classique observée dans la pelade non cicatricielle. La pseudopelade est caractérisée par des zones diffuses d'alopecie cicatricielle d'origine inconnue [94]. La majorité des auteurs la définissent comme le stade terminal ou une variante clinique de diverses formes d'alopecie cicatricielle. Une entité distincte ou une forme « primaire » de pseudopelade pourrait exister, mais cela n'a pas encore été démontré de manière certaine. Ce profil d'alopecie est rarement rencontré et est très rare chez l'enfant ; des cas familiaux ont été rapportés [94].

Typiquement, des zones asymptomatiques discrètes d'alopecie sont retrouvées sur le cuir chevelu. En général, la maladie progresse lentement. Fréquemment, des plaques d'alopecie cicatricielle, telles que des « empreintes de pas sur la neige », sont identifiées. Les plaques d'alopecie sont de forme irrégulière, largement distribuées et groupées sur le cuir chevelu. La lésion individuelle est de couleur blanc porcelaine et légèrement atrophique.

#### Microscopie et diagnostic

Les caractéristiques histopathologiques de la pseudopelade restent encore à définir clairement. La biopsie met en évidence

une réduction du nombre des follicules pileux et des glandes sébacées et, dans certains cas, un infiltrat lymphocytaire.

Concernant le caractère cicatriciel de la pseudopelade, il est important de garder ce diagnostic à l'esprit face à un enfant atteint d'alopecie diffuse ou en plaques. Les autres formes d'alopecie diffuse cicatricielle, telles que le lichen folliculaire ou le lupus érythémateux cutané, comportent cliniquement un érythème périfolliculaire et une desquamation. L'induction traumatique ou l'aplasie cutanée congénitale sont nettement démarquées et ne ressemblent pas à la description classique des « empreintes sur la neige » de la pseudopelade.

#### Traitement et conseils

Il n'existe aucun traitement efficace de la pseudopelade. Si elle présente une progression corrélée à un infiltrat histopathologique bénin, un traitement topique par une solution corticoïde peut être tenté.



#### ■ Références

- [1] Holbrook KA, Odland GF. Regional development of the human epidermis in the first trimester embryo and the second trimester fetus (ages related to the timing of amniocentesis and fetal biopsy). *J Invest Dermatol* 1980;**74**:161-8.
- [2] Barth JH. The hair in infancy and childhood. In: Rook A, Dawber R, editors. *Disease of the hair and scalp*. London: Blackwell Science; 2005. p. 51-6.
- [3] Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;**17**:57-66.
- [4] Mandt N, Vogt A, Blume-Peytavi U. Differential diagnosis of hair loss in children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;**2**:399-411.
- [5] Blume-Peytavi U, Mandt N. Hair shaft abnormalities. In: Hordinsky M, Sawaya M, Scher S, editors. *Atlas of the hair and nails*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 105-19.
- [6] Wolf B. Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity or genotype. *Eur J Pediatr* 2002;**161**:167-8.
- [7] Slonim AE, Sadick N, Pugliese M, Meyers-Seifer CH. Clinical response of alopecia, trichorrhexis nodosa, and dry, scaly skin to zinc supplementation. *J Pediatr* 1992;**121**:890-5.
- [8] Lurie R, Hodak E, Ginzburg A, David M. Trichorrhexis nodosa: a manifestation of hypothyroidism. *Cutis* 2000;**57**:358-9.
- [9] King MD, Gummer CL, Stephenson JBP. Trichothiodystrophy-neurotrichocutaneous syndrome of Pollitt: a report of two unrelated cases. *J Med Genet* 1984;**21**:286-9.
- [10] Erbagci Z, Erbagci I, Erbagci H, Erkilic S, Tuncel AA. Severe monilethrix associated with intractable scalp pruritus, posterior subcapsular cataract, brachiocephaly, and distinct facial features: a new variant of monilethrix syndrome? *Pediatr Dermatol* 2004;**21**:486-90.
- [11] Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT, Dawber RP, Spurr NK, et al. Linkage of monilethrix to the trichocyte and epithelial keratin gene cluster on 12q11-q13. *J Invest Dermatol* 1996;**106**:795-7.
- [12] Korge BP, Hamm H, Jury CS. Identification of novel mutations in basic hair keratins hHb1 and hHb6 in monilethrix: implications for protein structure and clinical phenotype. *J Invest Dermatol* 1999;**113**:607-12.
- [13] Karıncaoglu Y, Coskun BK, Seyhan ME. Monilethrix: improvement with acitretin. *Am J Clin Dermatol* 2005;**6**:407-10.
- [14] Bentley-Phillips B. Monilethrix and Pseudomonilethrix. In: Orfanos CE, Happle R, editors. *Hair and hair diseases*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 423-42.
- [15] Ferrando J, Fontarnau R, Haussman G. Is pseudomonilethrix an artifact? *Int J Dermatol* 1990;**29**:380-1.
- [16] Beare JM. Congenital pilar defect showing features of pili torti. *Br J Dermatol* 1952;**64**:366-72.
- [17] Menkes JH. Kinky hair disease: twenty five years later. *Brain Dev* 1988;**10**:77-9.
- [18] Appel B, Messina SJ. Pili torti hereditaria. *N Engl J Med* 1942;**226**:912-5.
- [19] Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RP. *Handbook of diseases of the hair and scalp*. Oxford: Blackwell Science; 1999 (161p).
- [20] Coulter DL, Beals TF, Allen RJ. Neurotrichosis: hair-shaft abnormalities. associated with neurological diseases. *Dev Med Child Neurol* 1982;**24**:634-44.
- [21] Moore CM, Howell R. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet* 1985;**28**:532-40.



- [22] Gu YH, Kodama H, Shiga K, Nakata S, Yanagawa Y, Ozawa H. A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2005;**28**:473-8.
- [23] Tümer Z, Tommerup N, Tønnesen T, Kreuder J, Craig IW, Horn N. Mapping of the Menkes locus to Xq13.3 distal to the X-inactivation center by an intrachromosomal insertion of the segment Xq13.3-q21.2. *Hum Genet* 1992;**88**:668-72.
- [24] Godwin SC, Shawker T, Chang B, Kaler SG. Brachial artery aneurysms in Menkes disease. *J Pediatr* 2006;**149**:412-5.
- [25] Blume-Peytavi U, Föhles J, Schulz R, Wortmann G, Gollnick H, Orfanos CE. Hypotrichosis, hair structure defects, hypercystine hair and glucosuria: a new genetic syndrome? *Br J Dermatol* 1996;**134**: 319-24.
- [26] Tonnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet* 1991;**86**:408-10.
- [27] Nassogne MC, Sharrard M, Hertz-Pannier L, Armengaud D, Touati G, Delonlay-Debeney P, et al. Massive subdural haematomas in Menkes disease mimicking shaken baby syndrome. *Childs Nerv Syst* 2002;**18**: 729-31.
- [28] Tümer Z, Horn N, Tonnesen T. Early copper-histidine treatment for Menkes disease. *Nat Genet* 1996;**12**:11-3.
- [29] Smith DL, Smith JG, Wong SW, deShazo RD. Netherton's syndrome. a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J Allergy Clin Immunol* 1995;**95**(1Pt1):116-23.
- [30] Chavanas S, Garner C, Bodemer C, Ali M, Teillac DH, Wilkinson J, et al. A localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 2000;**66**:914-21.
- [31] Beljan G, Traupe H, Metze D. Comel-Netherton syndrome with bacterial superinfection. *Hautarzt* 2003;**54**:1198-202.
- [32] Müller FB, Hausser I, Berg D, Casper C, Maiwald R, Jung A, et al. Genetic analysis of a severe case of Netherton syndrome and application for prenatal testing. *Br J Dermatol* 2002;**146**:495-9.
- [33] Shah KN, Yan AC. Low but detectable serum levels of tacrolimus seen with the use of very dilute, extemporaneously compounded formulations of tacrolimus ointment in the treatment of patients with netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2006;**142**:1362-3.
- [34] Liang C, Morris A, Schlückler S, Imoto K, Price VH, Menefee E, et al. Structural and molecular hair abnormalities in trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:2210-6.
- [35] Price VH, Odom RB, Ward WH, Jones FT. Trichothiodystrophy. Sulfur-deficient brittle hair as a marker for a neuroectodermal symptom complex. *Arch Dermatol* 1980;**116**:1375-84.
- [36] Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**: 891-920.
- [37] Quintero RA, Morales WJ, Gilbert-Barness E, Claus J, Bornick PW, Allen MH, et al. In utero diagnosis of trichothiodystrophy by endoscopically-guided fetal eyebrow biopsy. *Fetal Diagn Ther* 2000;**15**:152-5.
- [38] Botta E, Offman J, Nardo T, Ricotti R, Zambruno G, Sansone D, et al. Mutations in the C7orf11 (TTDN1) gene in six nonphotosensitive trichothiodystrophy patients: no obvious genotype-phenotype relationships. *Hum Mutat* 2007;**28**:92-6.
- [39] Crandall BF, Samec L, Sparkes RS, Wright SW. A familial syndrome of deafness, alopecia, and hypogonadism. *J Pediatr* 1973;**82**:461-5.
- [40] Van Buggenhout G, Trommelen J, Hamel B. Bjornstad syndrome in a patient with mental retardation. *Genet Couns* 1998;**9**:201-4.
- [41] Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994;**53**:153-62.
- [42] Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep. *Clin Genet* 2000;**58**:415-30.
- [43] Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol* 2003;**28**:351-5.
- [44] Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet* 2004;**131C**:45-51.
- [45] Whiting DA. Localized trichorrhexis nodosa. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:854.
- [46] Khumalo NP, Dawber RP, Ferguson DJ. Apparent fragility of African hair is unrelated to the cystine-rich protein distribution: a cytochemical electron microscopic study. *Exp Dermatol* 2005;**14**:311-4.
- [47] Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;**55**:799-806.
- [48] Hordinsky MK. Alopecia areata. In: Olsen EA, editor. *Disorders of hair growth*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing; 2003. p. 239.
- [49] Crowder JA, Frieden IJ, Price VH. Alopecia areata in infants and newborns. *Pediatr Dermatol* 2002;**19**:155-8.
- [50] Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1992;**128**:702 (Letter).
- [51] Van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Sträter R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol* 1992;**72**:373-5.
- [52] Sundberg JP, Bogness D, Silva KA. Major locus on mouse chromosome 17 and minor locus on chromosome 9 are linked with alopecia areata in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:771-5.
- [53] Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V, Kissling S, Wenzel E, Sundberg JP, et al. Fas-deficient C3H.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfrsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;**8**: 104-8.
- [54] Galbraith GM, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 1995;**96**:433-6.
- [55] Brown AC, Olkowsky ZL, McLaren JR, Kutner MH. Alopecia areata and vitiligo associated with Down's syndrome. *Arch Dermatol* 1977;**113**:1296 (Letter).
- [56] Roberts JL, De Villez RL. Infectious, physical, and inflammatory causes of hair and scalp abnormalities. In: Olsen EA, editor. *Disorders of hair growth*. 2<sup>nd</sup> edn. New York Chicago San Francisco: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2003. p. 87.
- [57] Pomeranz AJ, Sabnis SS. Tinea capitis: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2002;**4**:779-83.
- [58] Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Cornely O, Daeschlein G, Effendy I, et al. Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;**4**:1085-91.
- [59] Devliotou-Panagiotidou D, Koussidou-Eremondi TH. Efficacy and tolerability of 8 weeks' treatment with terbinafine in children with tinea capitis caused by *Microsporum canis*: a comparison of three doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;**18**:155-9.
- [60] Walsh KH, McDougall CJ. Trichotillomania. Presentation, etiology, diagnosis and therapy. *Am J Clin Dermatol* 2001;**2**:327-33.
- [61] Hantash BM, Schwartz RA. Traction alopecia in children. *Cutis* 2003;**71**:18-20.
- [62] Laude TA. Approach to dermatologic disorders in black children. *Semin Dermatol* 1995;**14**:15-20.
- [63] Cutrone M, Grimalt R. Transient neonatal hair loss: a common transient neonatal dermatosis. *Eur J Pediatr* 2005;**164**:630-2.
- [64] Whiting DA. Traumatic alopecia. *Int J Dermatol* 1999;**38**(suppl1): 34-44.
- [65] Goerz G, Kind R. Narbige Alopezien. In: Orfanos CE, editor. *Haar und Haarkrankheiten*. Stuttgart: Fischer Verlag; 1991. p. 605-37.
- [66] Welch TB, Boyne PJ. The management of traumatic scalp injuries: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;**49**:1007-14.
- [67] Garcia-Hernandez MJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Congenital triangular alopecia (Brauer nevus). *Pediatr Dermatol* 1995;**12**:301-3.
- [68] Happle R. Congenital triangular alopecia may be categorized as a paradigmatic trait. *Eur J Dermatol* 2003;**13**:346-7.
- [69] Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Giant Aplasia Cutis Congenita without Associated Anomalies. *Pediatr Dermatol* 2004;**21**: 150-3.
- [70] Ahmad W, Panteleyev A, Christiano AM. Molecular basis of congenital atrichia in humans and mice. *Cutis* 1999;**64**:269-76.
- [71] Wiederholt T, Poblete-Gutierrez P, Frank J. Genetically induced hair diseases. *Hautarzt* 2003;**54**:723-31.
- [72] Galbraith GM, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 1995;**96**:433-6.
- [73] Garcia Bartels N, Lee HH, Worm M, Burmester GR, Sterry W, Blume-Peytavi U. Development of alopecia areata universalis in a patient receiving adalimumab. *Arch Dermatol* 2006;**142**:1654-5.
- [74] Price VH, Gummer CL. Loose anagen syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:249-56.
- [75] Tosti A, Piraccini BM. Loose anagen hair syndrome and loose anagen hair. *Arch Dermatol* 2002;**138**:521-2.
- [76] Hamm H, Traupe H. Loose anagen hair of childhood: the phenomenon of easily pluckable hair. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:242-8.
- [77] Olsen EA. Hair disorders. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 1463-90.
- [78] Toribio J, Quinones PA. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Br J Dermatol* 1974;**91**: 687-96.
- [79] Baumer A, Belli S, Trueb RM, Schinzel A. An autosomal dominant form of hereditary hypotrichosis simplex maps to 18p11.32-p11.23 in an Italian family. *Eur J Hum Genet* 2000;**8**:443-8.

- [80] Argenziano G, Sammarco E, Rossi A, Delfino M, Calvieri S. Marie Unna hereditary hypotrichosis. *Eur J Dermatol* 1999;**9**:278-80.
- [81] Lefevre P, Rochat A, Bodemer C, Vabres P, Barrandon Y, de Prost Y, et al. A. Linkage of Marie-Unna hypotrichosis locus to chromosome 8p21 and exclusion of 10 genes including the hairless gene by mutation analysis. *Eur J Hum Genet* 2000;**8**:273-9.
- [82] Damste TJ, Prakken JR. Atrichia with papular lesions: a variant of congenital ectodermal dysplasia. *Dermatologica* 1954;**108**:114-21.
- [83] Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, Tsou HC, ul Haque S, Lam H, et al. Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. *Science* 1998;**279**:720-4.
- [84] Wali A, Ansar M, Khan MN, Ahmad W. Atrichia with papular lesions resulting from a novel insertion mutation in the human hairless gene. *Clin Exp Dermatol* 2006;**31**:695-8.
- [85] Nöthen MM, Cichon S, Vogt IR, Hemmer S, Kruse R, Knapp M, et al. A gene for universal congenital alopecia maps to chromosome 8p21-22. *Am J Hum Genet* 1998;**62**:386-90.
- [86] Sundberg JP, Price VH, King LE. The "hairless" gene in mouse and man. *Arch Dermatol* 1999;**135**:718-20.
- [87] Hochberg Z, Benderli A, Levy J, Vardi P, Weisman Y, Chen T, et al. 1.25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets, and alopecia. *Am J Med* 1984;**77**:805-11.
- [88] Marx SJ, Bliziotis MM, Nanes M. Analysis of the relation between alopecia and resistance to 1.25-dihydroxyvitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;**25**:373-81.
- [89] Miller J, Djabali K, Chen T, Liu Y, Ioffreda M, Lyle S, et al. Atrichia caused by mutations in the vitamin D receptor gene is a phenocopy of generalized atrichia caused by mutations in the hairless gene. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:612-7.
- [90] Alfadley A, Al Hawsawi K, Hainau B, Al Aboud K. Two brothers with keratosis follicularis spinulosa decalvans. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**(suppl5):S275-S278.
- [91] Oosterwijk JC, Nelen M, Van Zandvoort PM, Van Osch LD, Oranje AP, Wittebol-Post D, et al. Linkage analysis of keratosis follicularis spinulosa decalvans, and regional assignment to human chromosome Xp21.2-p22.2. *Am J Hum Genet* 1992;**50**:801-7.
- [92] Baden HP, Byers HR. Clinical findings, cutaneous pathology, and response to therapy in 21 patients with keratosis pilaris atrophicans. *Arch Dermatol* 1994;**130**:469-75.
- [93] Rand R, Baden HP. Keratosis follicularis spinulosa decalvans. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol* 1983;**119**:22-6.
- [94] Brocq L, Lenglet E, Ayrignac J. Recherches sur l'alopecie atrophique, variete pseudopelade. *Ann Dermatol Syphilol* 1905;**6**:1-32 (97-127, 209-37).

U. Blume-Peytavi (ulrike.blume-peytavi@charite.de).

N. Garcia Bartels.

Centre de recherche clinique sur la physiologie des cheveux et de la peau, Département de dermatologie et d'allergologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Allemagne.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Blume-Peytavi U., Garcia Bartels N. Alopecie de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-810-D-10, 2009.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Aphtes, aphtoses, maladie de Behçet

D. Parent, L. Vaillant

Les aphtes sont des ulcérations muqueuses, douloureuses, généralement observées dans la bouche, plus rarement dans la région génitale. Elles apparaissent soit isolées et ponctuelles, soit multiples et récidivantes définissant, dans ce dernier cas, l'aphtose dont trois types ont été décrits : l'aphtose mineure, l'aphtose miliaire et l'aphtose majeure. Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique, complété, en cas de nécessité, par l'exclusion des diagnostics différentiels. Ceux-ci sont nombreux, groupant les affections de toute origine (infectieuse, médicamenteuse, néoplasique, auto-immunitaire, traumatique...) s'exprimant par une bulle (ou des vésicules) ou une ulcération (ou des érosions). L'aphte montre une prédisposition familiale ; divers facteurs environnementaux, infectieux, médicamenteux... peuvent individuellement déclencher les poussées. L'aphtose est associée à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, rectocolite ulcérohémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamines, zinc...), des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies) et des syndromes rares. Le traitement des aphtes est symptomatique. Les traitements locaux (anesthésiques, corticoïdes locaux et sucralfate) sont utilisés en première intention. En cas d'aphtose, un traitement systémique (colchicine) est associé aux traitements locaux. Le thalidomide de grande efficacité est réservé aux aphtoses sévères, en raison de ses effets secondaires. La maladie de Behçet est une affection inflammatoire, chronique et récidivante, d'origine encore non élucidée, dont l'expression principale est une aphtose bipolaire récidivante. Sa répartition géographique (prévalence élevée sur le pourtour de la mer Méditerranée et en Extrême- et Moyen-Orient) évoque des facteurs génétiques. Son diagnostic est basé sur des critères cliniques définis dans des tables de consensus. Son pronostic est conditionné par la nature des organes atteints. Il n'y a pas de traitement curatif, ni de traitement de fond de la maladie de Behçet. Le traitement est symptomatique. La sévérité de certaines atteintes justifie d'utiliser la corticothérapie à la phase aiguë et un traitement préventif des poussées par un immunosuppresseur.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Aphte ; Aphtose ; Maladie de Behçet ; Ulcération orale

## Plan

■ Introduction	2	■ Affections systémiques associées à une aphtose récidivante	6
■ Épidémiologie	2	Affections gastro-intestinales	6
■ Aspects cliniques	2	Déficiences nutritionnelles	7
Aphte	2	(fer, folates, vitamines B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , zinc)	7
Aphtoses	3	Désordres immunitaires	7
■ Diagnostic	3	Syndromes rares	7
Critères diagnostiques	4	■ Diagnostics différentiels	7
Sérologie	4	■ Traitement	9
Anatomopathologie	4	Traitements de l'aphte	10
■ Étiopathogénie	4	Traitements des aphtoses	11
Exposition à l'antigène	5	■ Maladie de Behçet	12
Cytokines	5	Introduction	12
■ Facteurs de risque	5	Épidémiologie	13
Facteurs familiaux/génétiques	5	Manifestations cliniques	13
Facteurs physiologiques ou pathologiques	5	Diagnostic	16
Facteurs environnementaux	6	Traitement	17
■ Médicaments	6		



## ■ Introduction

Les aphtes, décrits par Hippocrate en 400 avant J.-C., sont situés habituellement sur les muqueuses orale (lèvres, langue, plancher buccal, palais mou, lèvre...) et pharyngienne ; ils peuvent s'observer également dans la région génitale. La lésion primitive n'est ni une vésicule ni une bulle mais une ulcération d'emblée, due à une nécrose tissulaire. Une ulcération s'enfonce dans le tissu plus profondément qu'une érosion, dépassant la membrane basale. Elle peut laisser une cicatrice après guérison. Les aphtes siègent sur les épithéliums non kératinisés ; la variante majeure, aux lésions plus étendues et plus profondes, peut déborder sur de l'épithélium kératinisé (lèvres). Le caractère récidivant de multiples aphtes (poussées de 3 à 10 j à une fréquence minimale de deux épisodes par an) définit une aphtose [1]. Trois variantes d'aphtose ont été décrites : l'aphtose mineure, l'aphtose majeure, l'aphtose miliaire [2]. Dans la majorité des cas, les patients souffrant d'aphtes ou d'aphtose n'ont pas d'autres pathologies associées. Ces lésions peuvent néanmoins apparaître dans un contexte de perturbations hématologiques, immunitaires, allergiques... ou faire partie de syndromes comme la maladie de Behçet dans laquelle s'observe classiquement une aphtose bipolaire [3, 4].

## ■ Épidémiologie

La prévalence des aphtes est de 10 à 65 % suivant la population [5]. L'aphtose peut atteindre jusqu'à 20 % de la population générale et débute typiquement chez les individus âgés de 10 à 20 ans [2]. Les patients avec une anamnèse positive pour une aphtose familiale présentent des lésions plus tôt dans la vie et ont des manifestations plus sévères que ceux qui n'ont pas d'histoire familiale [5]. La fréquence et la sévérité des récurrences tendent à diminuer avec l'âge. L'incidence apparaît légèrement plus élevée chez les femmes et dans les classes favorisées socioéconomiquement [6]. Les aphtes sont, chez l'enfant, les lésions orales les plus fréquentes. Les filles sont atteintes plus fréquemment que les garçons [7]. Les aphtoses mineures ont leur pic d'incidence dans la tranche d'âge 10-20 ans et concernent 80 % des patients. La forme majeure apparaît généralement après la puberté et atteint 10-15 % des patients. Les aphtoses miliaires débutent plus tardivement que les deux autres formes et affectent 5-10 % des patients [4]. L'examen des bouches infantiles a permis d'évaluer à 1 % la prévalence des aphtes ; 40 % des patients porteurs d'aphtes âgés de moins de 15 ans rapportent, lors de l'anamnèse, une aphtose débutant avant 5 ans et dont la fréquence des récurrences augmente au cours du temps [5].

### “ À retenir

Prévalence des aphtes : 10 à 65 % suivant la population étudiée.

Prévalence de l'aphtose : jusqu'à 20 % de la population générale.

Prévalence des aphtes chez l'enfant : 1 %.

40 % enfants < 15 ans, porteurs d'aphtes, décrivent une aphtose avant 5 ans.

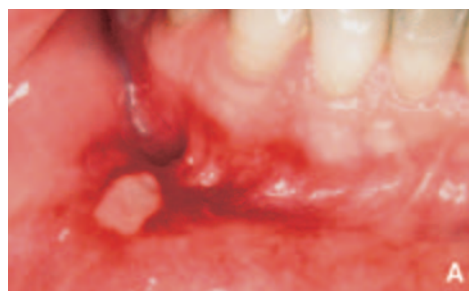
## ■ Aspects cliniques

### Aphte

Les aphtes sont des ulcérations douloureuses, de taille variable, rondes ou ovalaires à bords nets (Fig. 1-4). Leur fond

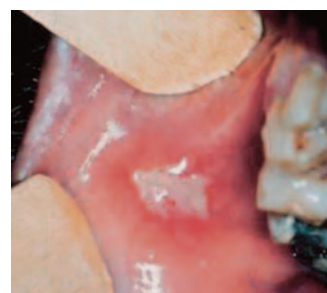


**Figure 1.** Aphte de la langue (collection professeur L. Vaillant).



**Figure 2.**

**A, B.** Aphte de la lèvre inférieure (A : collection professeur L. Vaillant ; B : collection professeur D. Parent).



**Figure 3.** Aphte de la joue (collection professeur L. Vaillant).

est nécrotique, recouvert d'un enduit fibrineux blanc jaunâtre, leur base est ferme à la palpation sans être indurée et leur périphérie est soulignée d'un liseré ou d'un halo rouge secondaire à l'hyperhémie sous-jacente. Les adénopathies satellites sont absentes. Un stade prodromique, long de 2 à 48 heures, avec sensation de brûlure ou de picotement précède généralement l'apparition d'une tache rouge puis d'une ulcération. La localisation la plus fréquente est la muqueuse orale libre : versant muqueux des lèvres, face interne des joues, face inférieure de la langue, plancher buccal.



**Figure 4.** Aphthe de la lèvre supérieure (collection professeur D. Parent).

**Tableau 1.**

Différentes formes cliniques d'aphthoses.

	Aphthose		
	Mineure	Majeure	Miliaire
Pic d'incidence	10-20 ans	après puberté	plus tardif
Proportion relative	80 %	10 – 15 %	5 – 10 %
Diamètre des aphtes	< 1 cm	1 à 5 cm	1 à 2 mm
Nombre de lésions	1 à 5	1 à 3 jusque 10	5 à 20 jusque 100
Durée des lésions	7 à 15 jours	2 semaines à 3 mois	7 à 14 jours
Cicatrices	non	possible	non



**Figure 5.** Aphthose miliaire de la lèvre et de la gencive inférieures (collection professeur D. Parent).

## Aphthoses (Tableau 1)

### Aphthose mineure

L'aphthose mineure est composée d'aphtes récurrents de moins de 1 cm de diamètre au nombre de un à cinq, rarement davantage. La guérison survient en 7 à 15 jours sans cicatrices. L'épisode inaugural apparaît souvent vers 20 ans et peut être induit par un traumatisme mineur ou les menstruations. Il est suivi de récurrences espacées entre elles par des semaines, des mois, voire des années. Les aphtes peuvent également apparaître continuellement sans intervalle libre entre eux.

### Aphthose miliaire

L'aphthose miliaire, décrite par Cooke en 1960 [8], diffère de la précédente par la petite taille (1 à 2 mm de diamètre) de ses lésions, leur nombre à chaque poussée (cinq à 20 pouvant aller jusqu'à 100) et l'intensité de la douleur associée (Fig. 5). Localisés de préférence sur le plancher buccal et les faces latérales de la langue, ces aphtes ne présentent pas de liseré érythémateux et peuvent être confondus avec une primo-infection herpétique. Ce dernier point explique probablement l'appellation anglaise : « herpétiforme ». La guérison demande 7 à 14 jours, elle ne laisse pas de cicatrices sauf, parfois, lorsque les éléments primitifs ont été coalescents et ont formé une ulcération. Les récurrences ont une fréquence variable en fonction du patient.



**Figure 6.** Aphthe géant de la joue (collection professeur L. Vaillant).



**Figure 7.** Aphtes géants chez un patient sidéen (collection professeur D. Parent).

### Aphthose majeure

L'aphthose majeure (« periaadenitis mucosa necrotica recurrens » de Sutton, 1911 [9]) est composée d'aphtes géants, uniques ou multiples (jusqu'à dix éléments ; en général un à trois), de 1 à 5 cm de diamètre, localisés sur toute la surface de la cavité orale et pouvant s'étendre à l'oropharynx avec une prédilection pour le palais mou (Fig. 6-8). Les ulcérations, douloureuses et étendues, empêchent le patient de parler, mastiquer, avaler normalement, diminuant sa qualité de vie. Elles peuvent persister des mois (en moyenne 2 semaines à 3 mois), développant une induration de leurs bords et laissant des cicatrices fibreuses, rétractiles et mutilantes lors de leur guérison. Leur périodicité est aléatoire : de longues périodes de rémission et d'activité intense peuvent alterner à un rythme imprévisible.

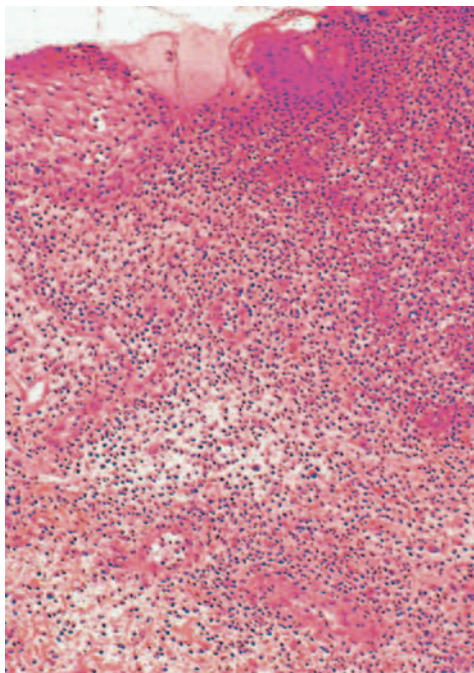
## ■ Diagnostic

Le diagnostic d'aphthe est posé, dans la majorité des cas, sur l'anamnèse et l'aspect clinique. Une vascularite leucocytoclasique est à l'origine de l'ulcération (Fig. 9) mais l'examen anatomopathologique est souvent non contributif donnant une image d'ulcération non spécifique. La biopsie a surtout pour utilité d'exclure d'autres diagnostics. Aucun examen biologique ne permet de confirmer un aphthe ou une aphthose. Des critères diagnostiques ont été proposés (Tableau 2).





**Figure 8.** Aphte géant de la langue chez un patient sidéen (collection professeur D. Parent).



**Figure 9.** Histopathologie d'un aphte (collection professeur L. Vaillant).

Critères diagnostiques (Tableau 2)

Natah et al. [3] proposent, comme pour la maladie de Behçet, une série de quatre critères majeurs et dix critères mineurs permettant de reconnaître la forme mineure primaire (idiopathique) ou secondaire (associée à une maladie systémique) de l'aphtose. Pour retenir le diagnostic, les quatre critères majeurs doivent être présents, associés à au moins un critère mineur.

Sérologie

Les dosages sériques des immunoglobulines IgA, IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>), IgD, IgE n'ont pas donné de résultats permettant d'être généralisés à l'ensemble des patients souffrant d'aphtose et par conséquent exploitables dans la mise au point [10]. Comme dans la maladie de Behçet, certains patients présentent des complexes immuns circulants [11].

Anatomopathologie

Histopathologie

Un exsudat fibrinopurulent couvre le fond de l'ulcération. En périphérie de celle-ci s'observe un infiltrat cellulaire, composé de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes [12, 13]. L'infiltrat inflammatoire dense, dans le chorion sous-épithélial, est composé de lymphocytes, de monocytes et de macrophages. Les vaisseaux sont dilatés, l'infiltrat périvasculaire est composé de cellules mononucléées [14]. L'atteinte de plus gros vaisseaux

**Tableau 2.** Critères proposés par Natah et al. 2004 [3] pour le diagnostic d'aphtose récidivante mineure. Le diagnostic est retenu lorsque les quatre critères majeurs sont présents ainsi qu'au moins un des critères mineurs.

Critères majeurs	
1. Aspect clinique	Ulcères solitaires ou multiples, ronds ou ovales, jamais précédés de vésicules, superficiels, avec des bords réguliers, un enduit blanc grisâtre couvrant leur fond et un halo érythémateux en périphérie. Ils sont de taille variable mais toujours de moins de 1 cm de diamètre
2. Récidives	Au moins trois récurrences dans les 3 années qui ont précédé ; les poussées se situant dans des zones différentes
3. Douleur	La douleur est constante et exacerbée par le mouvement de la région où siège l'ulcération
4. Évolution	La guérison est spontanée sans séquelle, qu'il y ait eu ou non un traitement
Critères mineurs	
1. Histoire familiale	Positive pour une aphtose familiale
2. Âge du début	Premier épisode d'aphtose avant 40 ans
3. Localisation des ulcères	Muqueuse orale non kératinisée
4. Durée des lésions	Chaque lésion dure entre quelques jours et 2 semaines
5. Rythme des récurrences	Irrégulier
6. Anatomopathologie	Image d'inflammation non spécifique
7. Facteur favorisante	Les récurrences sont déclenchées par des facteurs hormonaux, la prise de certains aliments ou médicaments, une infection, du stress ou un traumatisme local
8. Déficience nutritionnelle	Les examens de laboratoire montrent une déficience dans les données hématologiques, en particulier : la ferritine, les folates, le fer, la vitamine B, le zinc...
9. Absence de tabagisme	Le patient ne fume pas ou a commencé à présenter des aphtes après avoir arrêté de fumer
10. Traitement d'essai avec des corticostéroïdes	Résultat thérapeutique favorable avec l'utilisation de corticostéroïdes locaux ou systémiques

situés plus profondément est à l'origine d'une nécrose plus importante formant les aphtes géants.

Immunofluorescence

Des dépôts d'IgA, IgG, IgM, C3 ont été observés dans la lumière des capillaires du chorion et le long de leur paroi, confirmant la présence d'une vascularite [15].

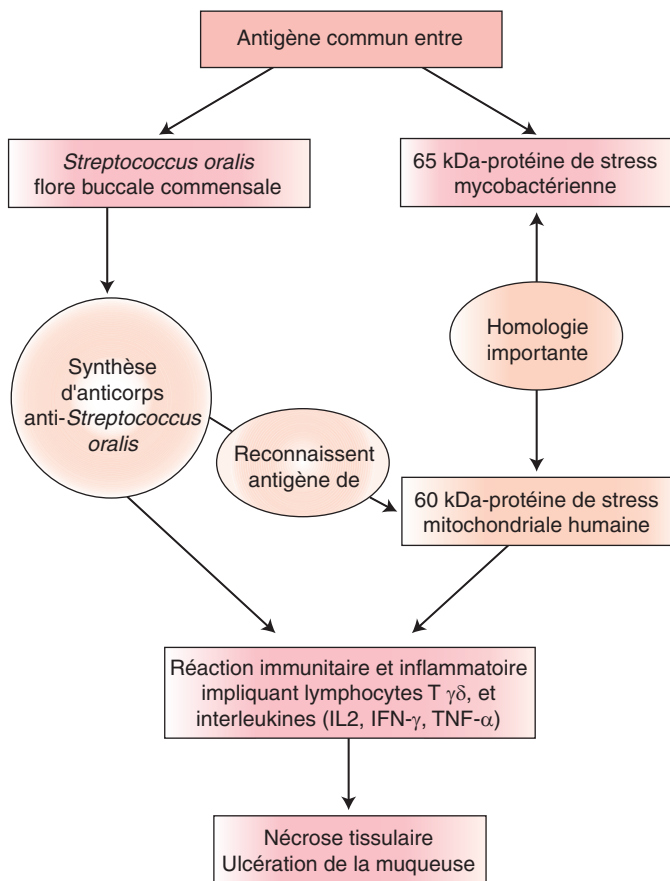
Immunohistopathologie

La nécrose tissulaire aboutissant à l'aphte semble être secondaire à une réaction immune ayant pour médiateurs les lymphocytes T. Ceux-ci sont majoritaires dans l'infiltrat du chorion, les lymphocytes B ne représentant que 5 à 12 % de l'ensemble [12].

■ Étiopathogénie (Fig. 10)

Le mécanisme pathogénique de l'aphtose est inconnu mais les données actuelles ont permis d'élaborer une hypothèse qui pourrait être également valable pour la maladie de Behçet. Un stimulus [3] antigénique déclencherait une réaction cytotoxique à l'encontre des cellules épithéliales muqueuses avec, comme phénomènes secondaires, la mort des kératinocytes et une réaction inflammatoire dans laquelle sont impliquées des





**Figure 10.** Hypothèse sur le mécanisme pathogénique de l'aphtose (qui pourrait être également valable pour la maladie de Behçet).

## “ À retenir

Le diagnostic d'un aphte ou d'une aphtose est clinique, basé sur l'anamnèse ainsi que sur la morphologie et l'évolution des lésions. Aucun examen de laboratoire, dosage sanguin ou biopsie tissulaire, n'est spécifique de cette affection. Leur réalisation est donc inutile, sauf si elle contribue à exclure une autre pathologie ou à déterminer une maladie associée.

cellules comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes T  $\gamma\delta$  ainsi que des cytokines comme l'interleukine (IL) 2, l'interféron (IFN)- $\gamma$ , le tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ .

## Exposition à l'antigène

Comme stimulus antigénique ont été évoqués les formes L de streptocoques, et différents virus (herpes simplex virus [HSV], herpes zoster virus [HZV], cytomégalovirus [CMV], adénovirus). L'hypothèse issue des résultats actuels implique *Streptococcus oralis* ou *sanguis* (membre de la flore commensale buccale) [3]. Un antigène commun a été découvert entre cette bactérie et la 65 kDa-protéine de stress des mycobactéries. Cette dernière présente une homologie importante avec la 60 kDa-protéine de stress humaine mitochondriale [16]. La synthèse d'anticorps anti-*Streptococcus oralis*, capables d'avoir une réaction croisée avec la protéine de stress mitochondriale humaine et induisant, de ce fait, une altération de la muqueuse orale, pourrait expliquer les lésions ulcérées nécrotiques par l'intermédiaire d'une réaction immune ayant pour médiateurs [17] les lymphocytes T  $\gamma\delta$ . Le rôle de ces derniers, dans l'organisme humain, est de reconnaître certains antigènes des micro-organismes et des cellules

stressées [18]. Comme éléments concordant avec cette hypothèse, retenons entre autres :

- l'augmentation du taux sérique des anticorps anti-65 kDa-protéine de stress mycobactérienne chez les patients souffrant d'aphtose [16] ;
- l'augmentation du nombre de lymphocytes T  $\gamma\delta$  dans le sang des patients présentant une aphtose ou une maladie de Behçet et dans l'infiltrat de leurs lésions [19] ;
- l'existence d'une réponse proliférative spécifique des lymphocytes T  $\gamma\delta$  des patients souffrant de maladie de Behçet avec lésions mucocutanées, contre quatre peptides dérivés de la 65 kDa-protéine de stress microbienne [20].

## Cytokines

Chez les patients souffrant d'aphtose, l'étude des cytokines, IL2, IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ , montre des différences significatives par rapport aux contrôles : les taux plasmatiques d'IL2 et l'expression des récepteurs d'IL2 par les lymphocytes périphériques activés sont augmentés ; la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T  $\gamma\delta$  stimulés est démontrée [21] ; la sécrétion de TNF- $\alpha$  par les monocytes sanguins périphériques et la présence de TNF- $\alpha$  dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire et les vaisseaux de la muqueuse lésée sont également démontrées [19].

## Facteurs de risque

Aucune hypothèse étiologique ne permet actuellement d'intégrer, dans un mécanisme unique, les différents facteurs, suspects d'être capables de déclencher une poussée d'aphtes. Les causes les plus fréquemment investiguées sont :

- de type familial et génétique ;
- de type physiologique ou pathologique : une altération immunitaire, une déficience nutritionnelle, une hypersensibilité alimentaire, une infection ;
- de type environnemental : le stress, un traumatisme, du tabagisme.

En outre, les données, souvent contradictoires, de la littérature, suggèrent que les facteurs de risque responsables des récurrences peuvent différer en fonction de la population étudiée [4, 22].

## Facteurs familiaux/génétiques

Environ 40 % des patients rapportent une histoire familiale d'aphtose chez des parents au premier degré [22, 23]. La possibilité de développer une aphtose est influencée par le fait qu'un des parents a présenté cette pathologie ; le risque est encore augmenté si les deux parents sont atteints [5, 6]. Une prédisposition génétique est évoquée car certains antigènes d'histocompatibilité comme *human leukocyte antigen* (HLA)-B12, B51 et Cw7 ont pu être associés à des groupes de patients avec aphtose. Ces antigènes HLA varient en fonction de l'ethnie considérée [3].

## Facteurs physiologiques ou pathologiques

### Facteurs hormonaux

La disparition des aphtes chez certaines patientes enceintes ou sous contraception orale [24] et la survenue de poussées au moment de la phase lutéale du cycle menstruel chez quelques autres [25] suggèrent une influence des hormones sexuelles féminines par l'intermédiaire de mécanismes inconnus.

### Hypersensibilité aux aliments

En dépit de l'apparition ou de l'aggravation de poussées d'aphtes, rapportées par les patients, après l'ingestion de certains aliments (fruits secs, chocolat, tomates, certains fromages...), aucune corrélation positive, à part dans la maladie cœliaque pour le gluten, n'a été démontrée [4, 26]. Certains patients, néanmoins, répondent bien à une stricte élimination de certains aliments pour lesquels ils ont des tests cutanés d'allergie positifs [27].

Infections

Des souches de streptocoques (*oralis/sanguis*) de la flore buccale commensale ont été impliquées dans l'étiologie de l'aphtose récidivante soit comme pathogènes directs, soit comme intermédiaires dans un processus de stimulation d'auto-anticorps anticellules épithéliales de la muqueuse orale [28]. Certains virus du groupe des herpes virus (HSV, varicella zoster virus [VZV], CMV, Epstein-Barr virus [EBV], herpes hominis virus-6 [HHV-6]) ont été évoqués dans l'étiologie des aphtes, soit qu'ils aient été isolés de lésions, soit que les patients présentent une sérologie positive. Ce sont des virus latents persistant dans l'organisme après une primo-infection. Leur détection pourrait être due à une réactivation associée aux phénomènes immunitaires accompagnant les poussées d'aphtes ou à une sécrétion asymptomatique du virus [31].

Facteurs environnementaux

Traumatisme mécanique

Le traumatisme mécanique est décrit comme facteur favorisant la récurrence d'aphte. Le mécanisme impliqué dans ce phénomène reste inexpliqué. Une morsure, une prothèse inadaptée, une dent cassée ou tranchante, une injection locale de liquide anesthésiant, un brossage dentaire inapproprié sont autant de traumatismes mécaniques qui peuvent provoquer directement une blessure ou indirectement l'apparition d'un aphte. Lorsque l'événement est aigu, il induit une ulcération douloureuse qui guérit en quelques jours à 2 ou 3 semaines. Lorsqu'il est permanent, il occasionne des lésions récidivantes nécessitant la correction de la cause traumatique [29].

Événements stressants

Les événements stressants ont été considérés, sans qu'une relation de cause à effet n'ait pu être démontrée, comme pouvant générer une récurrence d'aphtose. L'exemple classique est l'augmentation de la fréquence des aphtes dans la population étudiante pendant la période des examens [30]. Les aphtes pourraient apparaître comme une réponse rapide de l'individu à un stress aigu lui permettant de vivre cet événement le mieux possible et de récupérer promptement son équilibre psychique normal [31].

Tabagisme

L'incidence des aphtoses est plus élevée chez les non-fumeurs que chez les fumeurs. La kératinisation de la muqueuse orale, secondaire au tabagisme, pourrait protéger du développement de l'ulcération [32]. L'arrêt du tabagisme peut induire des poussées [33] que l'utilisation de tablettes de nicotine semble contrôler. La nicotine pourrait avoir un effet anti-inflammatoire direct sur la formation des aphtes [34]. Une étude récente a, néanmoins, montré que 25 % des patients d'un groupe souffrant d'aphtose orale fumait, alors que seulement 9 % des individus fumait dans le groupe contrôle [35].

Médicaments

Les ulcérations orales sont décrites comme effets secondaires de nombreux médicaments (Fig. 11, 12). Une étude récente de la littérature a dénombré 28 médicaments pouvant induire de vrais aphtes ; seulement huit d'entre eux ont été démontrés comme pouvant être à l'origine d'une aphtose orale récidivante objectivée [36]. Ces poussées disparaissent généralement à l'arrêt du traitement.

Dans une étude cas-témoins, il a été montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les  $\beta$ -bloqueurs sont un facteur de risque des aphtes (odds ratio de 7 et 6 respectivement) [37].

Affections systémiques associées à une aphtose récidivante

Le bilan biologique conseillé devant une aphtose buccale récidivante idiopathique est présenté dans le Tableau 3.



Figure 11. Ulcérations buccales médicamenteuses (Hydrea®) (collection professeur L. Vaillant).



Figure 12. Ulcération linguale aux biphosphonates (alendronate) (collection professeur L. Vaillant).

Tableau 3. Bilan biologique conseillé devant une aphtose buccale récidivante idiopathique.

Examen hématologique complet avec formule
Dosage fer, ferritine, folates, vitamine B <sub>12</sub>
Dosage du zinc
Vitesse de sédimentation, tests hépatiques
Sérologie VIH avec dosage des taux de lymphocytes T si sérologie positive
Si plaintes digestives associées : dosage IgA antiréticuline/antiendomysium/antigliadine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; Ig : immunoglobulines.

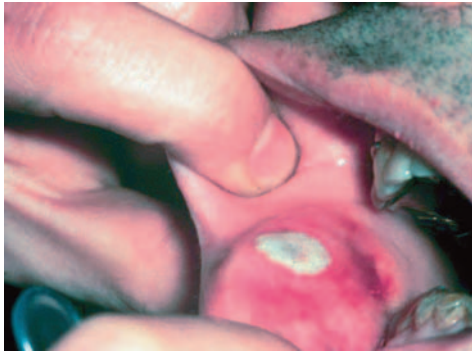
“ À retenir

Médicaments démontrés comme pouvant induire une aphtose orale récidivante : captopril, sels d'or, nicorandil, acide niflumique, phénindione, phénobarbital, piroxicam, hypochlorure de sodium.

Affections gastro-intestinales

Trois affections gastro-intestinales, la maladie cœliaque [38], la rectocolite ulcérohémmorragique et la maladie de Crohn, sont associées à l'aphtose. Les deux dernières sont néanmoins plus souvent associées à d'autres types d'ulcérations orales qu'à une véritable aphtose [39, 40].

La prévalence de l'aphtose chez les patients qui ont une maladie cœliaque oscille entre 10 et 18 % [26]. Elle n'est pas significativement différente de celle trouvée dans la population



**Figure 13.** Ulcération buccale au cours d'une agranulocytose (collection professeur L. Vaillant).

générale [38]. Les patients souffrant de ces deux affections sont plus fréquemment HLA-DRW10 et DQW1 positifs [39] que les groupes contrôles. Cinq pour cent des patients souffrant d'aphtose ont une entéropathie sensible au gluten, avec ou sans symptomatologie gastro-intestinale [40]. Ils présentent souvent une déficience en folates et parfois une élévation de leurs taux sériques en IgA antiréticuline et/ou anti gliadine [26, 41]. Les poussées d'aphtes, chez les patients avec une maladie cœliaque, disparaissent lors de l'observance d'une diète sans gluten. Cette dernière donne des résultats contradictoires, suivant les études, sur les aphtes des patients exempts d'entéropathie sensible au gluten [4].

La recherche systématique d'une maladie cœliaque chez les patients présentant des aphtes récidivants ne se justifie pas et l'aphtose ne peut être considérée comme un signe précurseur d'une maladie cœliaque.

### Déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, zinc)

Des déficiences nutritionnelles, d'importance variable, ont été observées chez environ 20 % des patients avec aphtose récidivante [7]. D'autres études menées pour évaluer plus précisément la corrélation entre l'aphtose et les déficits en fer, en folates, en vitamines B ou en zinc ont donné des résultats contradictoires ne permettant pas de conclusions pratiques. Néanmoins, l'apport de ces éléments lorsqu'ils sont déficitaires peut améliorer certains patients souffrant d'aphtose [28, 42, 43].

### Désordres immunitaires

#### Infection par le virus de l'immunodéficience acquise

La prévalence des ulcérations orales récidivantes chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est de 1 à 4 % ; dans la majorité des cas, elles se présentent sous une forme miliaire ou majeure [44]. Cette dernière est statistiquement plus fréquente chez les malades les plus immunodéprimés et dont le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> est le plus faible [45]. Les ulcérations peuvent apparaître ou s'étendre à l'œsophage et au tube gastro-intestinal [46]. Le virus de l'immunodéficience acquise n'a pu être isolé de ces lésions dont l'origine reste inconnue. Elles sont souvent très douloureuses, pouvant durer des mois, handicapant la parole, la déglutition, l'alimentation... et compromettant la qualité de vie du patient. La meilleure efficacité des traitements de l'infection à VIH a réduit la fréquence des ulcérations orales comme des autres affections secondaires à l'immunodépression (infections opportunistes, lymphomes, syndrome de Kaposi...).

#### Neutropénie fonctionnelle

Des aphtes sont parfois associés à des neutropénies [28, 47] (Fig. 13, 14).



**Figure 14.** Ulcérations de la langue chez un leucémique (collection professeur D. Parent).

**Tableau 4.**

Syndromes rares associés aux aphtoses récidivantes.

Nom de la maladie	Signes cliniques
MAGIC syndrome, Orme 1990 [48]	Ulcérations bipolaires Polychondrite chronique atrophique
FAPA syndrome (sporadique), Marshall 1987 [49]	Fièvre périodique Aphtes Pharyngite Adénopathies cervicales
Maladie de Sweet, Notani 2000 [50]	Pyrexie aiguë Neutrocytose sanguine (deux tiers des cas) Placards inflammatoires cutanés
Maladie de Reiter, Kataria 2004 [51]	Pyrexie et état général altéré Rhumatisme inflammatoire aigu Conjonctivite Balanite circinée Lésions cutanées, palmoplantaires, unguéales

MAGIC : *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*.

### Syndromes rares (Tableau 4)

Les aphtoses sont associées à des syndromes rares (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage* [MAGIC] syndrome : ulcérations bipolaires avec polychondrite chronique atrophique [48] et FAPA syndrome qui apparaît chez l'enfant sous forme de poussées distantes de 4 à 6 semaines guérissant spontanément en 4 à 5 jours [49], et aussi dans le syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) [50] et dans la maladie de Reiter [51] qui apparaît après une infection de type urétrite (*Chlamydia*) ou entérite (*Campylobacter*).

## ■ Diagnostics différentiels

#### (Tableaux 5, 6)

L'ulcération orale d'emblée sans bulle préalable peut évoquer un traumatisme, une infection, une tumeur, une réaction médicamenteuse ; il en est également de cause inconnue (Tableau 5) (Fig. 15–17).

La présence d'une bulle ou d'une vésicule avant l'apparition de l'ulcération exclut le diagnostic d'aphte. Les causes peuvent être virales, dysimmunitaires ou auto-immunes (Tableau 6) (Fig. 18–24).

Les éléments cliniques importants du diagnostic différentiel de l'aphte et de l'aphtose sont :

- la présence ou non d'une bulle ou d'une vésicule avant l'apparition de l'ulcération, cette situation exclut le diagnostic d'aphte ;
- le caractère unique ou multiple des lésions ;



**Tableau 5.**  
Diagnostics différentiels de l’ulcération orale d’emblée sans bulle préalable [52].

Lésion solitaire			
Causes			Moyens diagnostiques
Traumatiques			Anamnèse Examen bouche (chicot, prothèse...)
Infectieuses	Bactériennes	Syphilis	Chancre Anamnèse - sérologie
		Tuberculose	Recherche immunodépression Intradermoréaction – biopsie/culture
	Mycosiques	Mycoses profondes ou opportunistes (patient immunodéprimé) - Histoplasmosé - Cryptococcose - Paracoccidioïdomycose - Blastomycose - Mucormycose - Aspergillose	Biopsie + colorations spéciales Mise en culture : milieu Sabouraud
	Tumorales	Carcinome épidermoïde	Biopsie
Lymphome		+ recherche immunodépression	
Maladie de Kaposi		+ recherche immunodépression	
Inconnues	Sialométaplasie nécrosante	Biopsie	
	Stomatite ulcéralive nécrosante	Recherche immunodépression (VIH)	
	Noma (cancrum oris)	Enfants débilisés	
Lésion(s) solitaire/multiples			
Causes			Moyens diagnostiques
Médicamenteuses	Captopril		Anamnèse
	Sels d’or		
	Nicorandil		
	Acide niflumique		
	Phénindione		
	Phénobarbital		
	Piroxicam		
	Hypochloride de sodium...		

VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

**Tableau 6.**  
Diagnostics différentiels des ulcérations orales postbulles ou vésicules[28, 52].

Cause	Maladie	Diagnostic
Virale	Herpes simplex virus	Anamnèse – examen clinique Immunodétection et culture
	- herpès muqueux oral récidivant	
	- gingivostomatite de primo-infection	
	Herpes zoster virus	
	- varicelle-zona	
	Cytomégalo­virus	
	Epstein-Barr virus	
	Coxsackie	
	- syndrome « mains-pieds-bouche »	
	- stomatite vésiculeuse	
Toxique	- herpangine	
	Érythème polymorphe	Anamnèse
	Syndrome de Lyell - syndrome de Stevens-Johnson	Biopsie
	Lichen plan érosif	
Auto-immunitaire	Lupus érythémateux systémique	Recherche autoanticorps sériques
	Pemphigoïdes (cicatricielles)	Biopsie
	Pemphigus vulgaire	

- le caractère récidivant ou non de la poussée ;
  - l’ancienneté de l’ulcération ;
  - le statut immunitaire du patient ;
- la présence d’érosions ou d’ulcérations sur les régions orales kératinisées et/ou sur la région génitale ;
  - la présence de lésions cutanées ailleurs sur le corps [52].



**Figure 15.** Ulcération traumatique par morsure de la joue en voie de cicatrisation (collection professeur D. Parent).



**Figure 16.** Ulcération traumatique de la langue (collection professeur L. Vaillant).



**Figure 17.** Ulcération du bord de la langue après application d'azote liquide (collection professeur L. Vaillant).

## Traitement

Le but des traitements est de diminuer la douleur, de réduire l'inflammation et d'accélérer la cicatrisation. Il s'agit dans tous les cas de traitement symptomatique et suspensif. Dans la mesure où l'on ne connaît pas la pathogénie précise de l'aphte, il n'y a aucun traitement curatif de l'aphtose, ni validé, ni en cours d'étude.



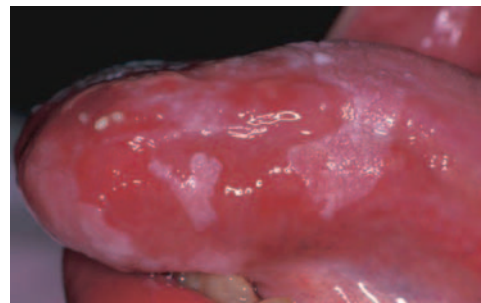
**Figure 18.** Herpès buccal récidivant (collection professeur L. Vaillant).



**Figure 19.** Herpès gingival récidivant (collection professeur D. Parent).



**Figure 20.** Herpès oral récidivant chez un patient immunodéprimé (collection professeur D. Parent).



**Figure 21.** Ulcérations linguales à cytomégalovirus (collection professeur D. Parent).

De nombreux traitements ont été proposés, peu d'entre eux ont été validés dans des études contrôlées.

Dans tous les cas, il faut limiter les causes déclenchantes en particulier alimentaires (éviter l'ingestion de noix, noisette, gruyère...).

Il est nécessaire de distinguer le traitement de l'aphte proprement dit, où l'objectif est d'abord de diminuer la douleur, puis de diminuer la durée de l'aphte, et le traitement d'une aphtose qui doit être avant tout préventif lorsque les poussées sont fréquentes ou invalidantes (retentissement sur la qualité de vie).



**Figure 22.** Ulcération jugale après disparition du toit de la bulle dans une pemphigoïde (collection professeur D. Parent).



**Figure 23.** Sialométaplasie nécrosante (collection docteur J. Lulin, professeur L. Vaillant).



**Figure 24.** Carcinome épidermoïde ulcéré (collection docteur B. Hüttenberger, professeur L. Vaillant).

## Traitements de l'aphte

### Traitements de première intention

Les traitements utilisés en première intention sont ceux qui sont validés par des études randomisées ou par un consensus d'experts.

- Les antalgiques locaux soulagent rapidement la douleur. On utilise habituellement la lidocaïne en gel appliquée directement avec le doigt sur l'aphte (Xylocaïne visqueuse 2 %® en gel oral, Dynexan 2 %®). On peut également utiliser la paréthoxycaine (Maxicaïne®) 4 à 6 pastilles par jour.
- Le sucralfate a une action locale démontrée dans l'ulcère gastrique. Utilisé dans les aphtes, il se combine avec l'exsudat protéique, formant un écran protecteur au niveau de l'ulcère. Il a démontré son efficacité en bains de bouche 4 fois par jour dans plusieurs études randomisées [53, 54] en diminuant les douleurs (100 % versus 50 % pour le placebo) et en raccourcissant la durée de cicatrisation.
- Les corticoïdes topiques sont les traitements les plus utilisés (consensus d'expert), mais peu d'études randomisées ont démontré leur efficacité sur les douleurs ou la cicatrisation. Il a néanmoins été démontré une réduction importante des douleurs contre placebo [55-57]. Les corticoïdes agissent en réduisant l'inflammation. Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont commencés tôt. Les corticoïdes peuvent être utilisés en bain de bouche, en spray, en pommade ou crème et dans des véhicules adhésifs. Des études contrôlées ont démontré que les corticoïdes de niveau I étaient plus efficaces surtout dans une pâte adhésive [58-61]. En pratique, il faut utiliser des dermocorticoïdes de classe I (Dermoval® , Diprolène®) dans une pâte adhésive (Orabase®) en quantité égale et les appliquer 2 à 4 fois par jour jusqu'à cicatrisation de l'aphte. En cas de lésions postérieures, les sprays de corticoïdes sont utiles ; le spray de fluticasone (Pulmicort® deux fois par jour) a montré une efficacité supérieure au bain de bouche à la bétaméthasone [62].

### Traitements de deuxième intention

#### Antiseptiques

Les bains de bouche antiseptiques sont couramment utilisés. Leur mode d'action serait de diminuer la colonisation bactérienne. La chlorhexidine et le triclosan ont montré leur efficacité en diminuant les douleurs et en raccourcissant la durée des aphtes [56, 63-65]. La chlorhexidine appliquée directement sur l'aphte sous cyanoacrylate a montré qu'elle était aussi efficace que les corticoïdes topiques [56].

En pratique, on utilise les bains de bouche de chlorhexidine (Éludril®) ou la Listérine® deux fois par jour.

#### Cyclines

Les cyclines sont utilisées en bain de bouche ou par tamponnement. Elles sont considérées comme utiles dans le traitement des aphtes [66].

On peut utiliser un comprimé de 100 mg de doxycycline dissout dans 10 ml d'eau, et faire un bain de bouche 4 fois par jour.

#### Traitements physiques

De nombreux traitements physiques sont utilisés de façon empirique sur les aphtes. Ils ont pour but de cautériser l'aphte, c'est-à-dire de transformer une ulcération inflammatoire en une ulcération cicatricielle, qui est habituellement moins douloureuse. Certains traitements ont été évalués dans des études randomisées.

La cryothérapie ne doit pas être utilisée car on a montré son inefficacité (versus témoin) sur la douleur et la cicatrisation [67].

L'application de nitrate d'argent [68] a montré contre placebo une amélioration des douleurs sans amélioration du délai de cicatrisation.

On utilise également les ultrasons [69], le laser CO<sub>2</sub> [70] et l'acide trichloracétique sans qu'aucune étude n'ait été faite.

La simple application de bioadhésif protecteur (carboxyméthylcellulose ou cyanoacrylate) pourrait aider à diminuer les douleurs [71]. Cela pourrait être une des explications de l'efficacité supplémentaire des dermocorticoïdes dans une pâte adhésive ou de l'efficacité de la chlorhexidine sous un pansement de cyanoacrylate.

Des études ont montré que des anti-inflammatoires non commercialisés en France (Amlexanox) ou des antalgiques



(5-aminosalicylate) étaient efficaces pour diminuer les douleurs et raccourcir le délai de cicatrisation [66].

### Traitements des aphtes graves

Lorsque la poussée d'aphtes est étendue, sévère (ou avec aphtes géants) et très douloureuse, des traitements systémiques sont proposés.

Un traitement de 1 semaine par prednisone (1 mg/kg/j) est souvent utilisé en pratique, bien qu'aucune étude ne démontre sa réelle efficacité par rapport à d'autres traitements ; en particulier, il n'a jamais été démontré que les corticoïdes par voie systémique soient supérieurs en efficacité aux corticoïdes locaux [66].

Le thalidomide a démontré son efficacité dans le traitement des formes sévères d'aphtes du patient VIH<sup>+</sup> à la posologie de 200 mg/j pendant 4 semaines (guérison complète à 1 mois dans 55 % des cas versus 7 % pour le placebo) [72].

En pratique, on utilise le thalidomide à la posologie de 100 à 200 mg/j pendant 1 à 2 mois pour les poussées sévères d'aphtes du patient VIH<sup>+</sup>, et par extension pour les poussées sévères des patients immunocompétents.

### Traitements non spécifiques

Les antalgiques par voie générale (paracétamol...) peuvent être employés. On leur préfère souvent les antalgiques locaux (lidocaïne). En dehors de la lidocaïne qui est sûrement plus efficace que les antalgiques par voie générale, on emploie des traitements comme le Pansoral<sup>®</sup>, le Pyralvex<sup>®</sup> (dont l'application est douloureuse) ou l'acide acétylsalicylique en bain de bouche (3 à 4 g dilués dans un verre d'eau). Ces derniers n'ont pas démontré une efficacité supérieure aux antalgiques généraux (association paracétamol-dextropropoxyphène ou paracétamol-codéine).

L'hygiène buccale doit être maintenue, mais on peut être amené à conseiller des brosses à dents de type chirurgical (Inava 14/100<sup>®</sup>).

### Stratégies thérapeutiques

Le traitement des aphtes est avant tout local. Il dépend de la sévérité de la poussée.

Dans les poussées mineures, un traitement par antalgique local est parfois suffisant, en privilégiant la lidocaïne gel.

Dans les poussées d'aphtes habituelles, il faut associer aux antalgiques locaux les corticoïdes locaux en utilisant au minimum des corticoïdes de classe I et au mieux des corticoïdes de classe I associés à une pâte adhésive (par exemple Diprolène<sup>®</sup> et Orabase<sup>®</sup> en quantité égale).

Dans les poussées plus étendues avec atteinte postérieure, il faut associer aux corticoïdes locaux (parfois sous forme de spray pour les aphtes postérieurs), des bains de bouche au sucralfate 3 à 4 fois par jour.

Ce n'est que dans les formes les plus sévères avec aphtes géants très invalidants empêchant l'alimentation qu'est discuté un traitement systémique par thalidomide associé aux corticoïdes locaux et au sucralfate.

### Traitements des aphtoses

Les aphtoses posent le problème de la prévention des poussées récidivantes. Le traitement curatif des aphtoses est identique à celui du traitement d'une poussée d'aphtes.

### Traitement étiologique

En cas d'aphtose secondaire, le traitement de la maladie sous-jacente, s'il est possible, permet la disparition des aphtes et prévient les récurrences. Les aphtes de cause médicamenteuse disparaissent en 2 à 4 semaines à l'arrêt du médicament et ne récidivent qu'en cas de reprise du médicament. Les aphtes par déficit vitaminique disparaissent dans les 15 jours suivant la normalisation complète du déficit.

En revanche, en cas d'aphtose buccale récidivante idiopathique ou de maladie de Behçet, il n'existe pas de traitement curatif. Aussi, si les poussées sont rapprochées ou fréquentes, un traitement préventif des poussées est nécessaire.

### Traitement préventif

La décision de débuter un traitement préventif de l'aphtose est fonction de son retentissement sur la qualité de vie du patient. Celle-ci est très variable d'un patient à l'autre. Une poussée mensuelle d'aphtes impose un traitement préventif, mais des poussées plus espacées, invalidantes ou gênant la vie quotidienne du patient peuvent nécessiter un traitement préventif après évaluation du rapport bénéfice/risque.

#### Thalidomide

Le thalidomide a une efficacité spectaculaire. Plusieurs études randomisées ont démontré son efficacité.

Dans l'étude de Revuz et al. [73] à la posologie de 100 mg/j pendant 2 mois, l'efficacité a été spectaculaire (amélioration importante dans 100 % des cas, et rémission complète dans 48 % versus 8 %).

La limitation de l'utilisation du thalidomide est liée à la fréquence et à l'importance de ses effets secondaires observés dans 97 % des cas [73]. Le plus souvent, il s'agit d'effets secondaires mineurs résolutifs à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses et ne posant pas de problème en pratique courante (sommolence, constipation, céphalées, xérostomie, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'appétit, vertiges, troubles visuels, troubles de l'humeur, exanthème maculopapuleux, œdème des extrémités, troubles de la libido). Des cas de thromboses veineuses profondes ont également été rapportés. Les effets secondaires majeurs sont la tératogénicité et la neurotoxicité. En raison de sa tératogénicité, le thalidomide ne peut être prescrit à la femme en âge de procréer que sous une contraception efficace, contrôlée et après consentement éclairé. Il est également conseillé une contraception efficace chez l'homme prenant du thalidomide. Le principal effet secondaire limitant l'emploi du médicament est la neuropathie périphérique de type axonal à prédominance sensitive. Ceci justifie des examens neurologiques cliniques mensuels et électromyographiques tous les 3 mois. Des anomalies à l'examen neurologique clinique ou à l'électromyogramme avant l'institution du traitement contre-indiquent l'utilisation du thalidomide en traitement prolongé. La neuropathie périphérique est dose-dépendante mais avec un seuil variable selon les malades ; le facteur de risque le plus important est la posologie quotidienne (20 fois plus de risque de faire une neuropathie à une dose supérieure ou égale à 100 mg/j par rapport à 50 mg/j, alors que le risque est minime, voire absent, à 25 mg/j) [74].

En pratique, du fait de la neurotoxicité, il est préférable d'utiliser en première intention la posologie de 50 mg/j (rémission obtenue dans 59 % des cas) [75]. Une fois la rémission obtenue, la posologie est réduite progressivement ; on peut arriver à des rémissions complètes prolongées avec des doses de 50 mg deux fois par semaine. Toutefois une étude a montré que chez le patient VIH<sup>+</sup>, des posologies de 100 mg 3 fois par semaine étaient inefficaces pour prévenir les récurrences d'aphtose [72].

#### Sucralfate

Outre son efficacité dans le traitement des poussées d'aphtes, le sucralfate a montré son efficacité contre placebo dans la prévention des aphtes [53, 54]. Le sucralfate permet une diminution de la fréquence des aphtes (87,5 % versus 37,5 % pour le placebo  $p < 0,003$ ) [53]. En pratique, le sucralfate s'emploie comme traitement préventif des poussées d'aphtes, associé à un traitement systémique le plus souvent. On utilise des bains de bouche 4 fois par jour (un sachet dilué dans 1/2 verre d'eau). Sa tolérance est très bonne ; il n'y a aucun effet indésirable en dehors de rares constipations. Il n'existe pas de contre-indication. Le problème est celui de la contrainte de l'emploi 4 fois par jour.

#### Colchicine

La colchicine est depuis longtemps employée en traitement préventif des aphtes en raison de son efficacité dans les vascularites et de son rôle antichimiotactisme des polynucléaires.

**Tableau 7.**  
Traitement préventif des aphtoses récurrentes (études de la littérature de plus de 20 malades).

Traitement	Amélioration importante	Effets secondaires	Étude contrôlée O = oui N = non	Auteurs	Nombre de patients
Thalidomide	100 %	98 %	O	Revuz 1990	73
Colchicine	63 %	18 %	N	Fontes 2002	54
Étanercept	$p < 0,05$		O	Melikoglu 2005	40
Azathioprine	75 %	23 %	-	Yazici 1990	34
Ciclosporine	70 %	94 %	O	Masuda 1989	34
Sucralfate	85 %	0 %	O	Alpsoy 1999	26
Pentoxifylline	54 %	8 %	N	Chandrasekhar 1999	24
Interféron	65 %	100 %	O	Alpsoy 2002	23

res. Des études ouvertes ont montré l'intérêt de la colchicine pour la réduction de la fréquence et des douleurs dans les aphtoses [76, 77].

Une étude ouverte de 54 cas a montré une amélioration importante (diminution de la fréquence des récurrences et caractère indolore des aphtes) dans 63 % des cas (dont 22 % de rémission complète) à 3 mois [77]. Cet effet s'épuiserait avec le temps, puisque l'amélioration ne se maintenait que dans 40 % des cas (recul moyen de 5 ans) [77].

Les effets secondaires sont fréquents mais sont rarement la cause de l'arrêt du traitement. Il s'agit essentiellement d'une intolérance digestive (diarrhée, nausées, douleurs abdominales) qui se voit surtout pour les doses supérieures à 2 mg/j. Des neuropathies périphériques et myopathies ont été rapportées exceptionnellement ; la leucopénie, l'anémie et la thrombopénie sont rares. Il a également été rapporté des neutropénies et une myopathie lors de traitements au long cours. Les contre-indications sont les insuffisances hépatiques et rénales sévères, et la grossesse est déconseillée.

En pratique la colchicine est employée à la posologie de 1 à 2 mg/j, parfois associée à un ralentisseur du transit.

**Autres traitements**

De nombreux autres traitements ont été utilisés : pentoxifylline [78], dapsone [79], immunosuppresseurs (azathioprine, adalimumab, étanercept), IFN. Seul l'IFN a montré son efficacité dans une étude randomisée contre placebo dans la maladie de Behçet, mais à des doses fortes de 6 millions 3 fois par semaine pendant 3 mois [80].

La disulone, en cas d'échec des autres traitements, peut être essayée à la posologie de 100 mg/j. Les effets secondaires sont une hémolyse (constante, mais avec un retentissement variable sur le taux d'hémoglobine) et parfois une méthémoglobinémie. Au début du traitement, un syndrome d'hypersensibilité (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS] syndrome) a été rapporté imposant l'arrêt définitif du médicament. Le dépistage de ces complications se fait par la réalisation d'une numération-formule sanguine et le dosage des transaminases 8 jours, 1 mois et 2 mois après le début du traitement. La poursuite d'un traitement au long cours nécessite de dépister une anémie hémolytique et une méthémoglobinémie qui peuvent survenir pendant toute la durée du traitement.

**Stratégie thérapeutique**

Les indications thérapeutiques dépendent du rapport bénéfice-risque (Tableau 7). La stratégie est fonction de l'importance de l'aphtose. L'indication d'un traitement préventif se fait sur le retentissement global de l'aphtose. Il doit être proposé dès que la gêne est importante. Il faut également insister sur l'intérêt des bains de bouche, et des détartrages préventifs pour éviter les rechutes. Bien que l'arrêt du tabac puisse favoriser les poussées d'aphtes, et que les patchs à la nicotine aient pu entraîner un bénéfice sur ces aphtoses, il est bien sûr déconseillé de recourir à ce type de traitement [66].

En première intention, on utilise la colchicine car c'est un traitement efficace, bien toléré à court et à long terme et peu contraignant.

**Tableau 8.**  
Différents médicaments utilisés dans le traitement préventif des aphtoses.

Molécules	Action	Nom commercial Posologie	Contre-indications
Colchicine	Inhibition du chimiotactisme des polynucléaires	Colchicine Houdé® 1 mg = 1 cp/j Colchimax® 1 mg = 1 cp/j	Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère Grossesse
Dapsone	Action sur les polynucléaires	Disulone® 100 mg/j	Déficit en G-6-PD Insuffisance hépatique sévère
Corticoïdes	Anti-inflammatoire	Cortancyl® 0,5 à 1 mg/kg/j	Celles de la corticothérapie
Thalidomide	Anti-inflammatoire (anti-TNF)	Thalidomide® 50 à 100 mg/j	Grossesse Neuropathie

TNF : *tumor necrosis factor* ; G-6-PD : glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Il peut être associé ou remplacé par les bains de bouche au sucralfate qui sont toujours bien tolérés, efficaces, mais contraignants dans la vie quotidienne.

Dans les aphtoses buccales sévères récidivantes et résistant à ces deux traitements, il est licite de proposer le thalidomide à la posologie de 50 mg/j en première intention pouvant être augmentée à 100 ou 200 mg en traitement d'attaque (Tableau 8).

**■ Maladie de Behçet [81]**

**Introduction**

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire dont l'origine n'est pas élucidée. Elle évolue par poussées aiguës sans signe clinique pathognomonique ni test de laboratoire diagnostique spécifique qui permettraient de l'individualiser. En 1937, Hulusi Behçet, médecin turc, spécialiste en dermatologie vénérologie, la décrit comme une triade clinique comprenant des ulcérations orales, des ulcérations génitales et des altérations ophtalmiques. Il attribua à un virus inconnu la responsabilité de cette entité [82].

L'HSV a été rapidement désigné comme le virus responsable. Cette cause infectieuse n'a jamais pu être prouvée même si des résultats récents, obtenus de techniques de biologie moléculaire et de développement de modèles animaux, semblent la défendre [83].

La description clinique de la maladie s'est enrichie ensuite de l'atteinte d'autres organes : manifestations cutanées et muqueuses, articulaires, vasculaires, neurologiques, psychiques, pulmonaires, cardiologiques, musculaires, rénales... essentiellement secondaires à des phénomènes inflammatoires et à des altérations vasculaires qui la classent actuellement dans le groupe des vascularites systémiques.

Plusieurs fonctions, dans les mécanismes qui dépendent des cellules endothéliales, sont perturbées :

- la vasodilatation ;
- l'activité antithrombotique ;
- la synthèse d'endothéline (peptide vasoconstricteur).

L'infiltrat cellulaire en périphérie des vaisseaux est capable de sécréter des cytokines de type TNF- $\alpha$ , IL1, IL6 aptes à léser les cellules endothéliales [84].

L'hypothèse pathogénique actuellement la mieux démontrée est celle d'une stimulation antigénique avec participation, notamment, de la 65 kDa-protéine de stress humaine, des antigènes bactériens de la flore buccale normale et des lymphocytes cytotoxiques T  $\gamma\delta$ . Une réaction croisée avec des antigènes de la muqueuse normale aboutit finalement à la destruction de celle-ci [85]. Si l'aphtose orale et la maladie de Behçet semblent relever du même mécanisme pathogénique, il reste notamment à trouver les raisons pour lesquelles la première est limitée à la cavité orale et la seconde s'est étendue à la majorité des organes humains.

Un impact familial a été montré dans la maladie de Behçet qui, associé à une répartition géographique particulière, suggère une susceptibilité génétique. HLA B51 a été observé de façon significative chez les patients atteints de maladie de Behçet dans plusieurs pays (Japon, Turquie, France). Sa responsabilité n'a pu être confirmée par les études tendant à l'associer aux mécanismes étudiés actuellement dans l'étiopathogénie de cette affection et qui impliquent notamment des antigènes streptococciques, la réponse proliférative des lymphocytes T  $\gamma\delta$ , les peptides dérivés de la protéine de stress 65 kDa humaine... [84, 86].

L'allèle MICA6 (famille polymorphe de gènes A apparentés aux complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I) est significativement associé à la maladie de Behçet au Japon et en France. Le gène MICA présente des caractéristiques fonctionnelles pouvant suggérer une implication dans l'étiopathogénie de cette affection : il est considéré comme le gène de la réponse cellulaire au stress et sa molécule est capable de présenter des peptides bactériens aux lymphocytes T  $\gamma\delta$  [16, 84, 86, 87].

## Épidémiologie

Bien que plus fréquente en Extrême-Orient, au Moyen-Orient et dans les régions bordant la Méditerranée, zone géographique correspondant grossièrement à l'ancienne Route de la soie, la maladie de Behçet est présente dans toutes les parties du monde. Sa prévalence la plus élevée est en Turquie (80 à 350/100 000 habitants), suivie par le Japon, la Corée, la Chine, l'Iran et l'Arabie Saoudite (13 à 20/100 000 habitants). La prévalence en Europe de l'Ouest est basse (5/100 000 habitants au Royaume-Uni), elle est très basse aux États-Unis (0,6/100 000). La population d'origine turque en Allemagne a une prévalence moins élevée qu'en Turquie (21/100 000 habitants) mais beaucoup plus élevée que celle de la population allemande indigène (0,5/100 000 habitants) ; ces données sont intéressantes pour leur implication dans les aspects génétiques et environnementaux de l'affection [88-91].

La répartition suivant le sexe varie en fonction de la population étudiée : plus de femmes que d'hommes au Japon et en Corée, plus d'hommes que de femmes au Moyen-Orient [88, 89]. Il en va de même pour la fréquence relative des organes atteints et l'incidence des cas familiaux : moins de 5 % sauf au Moyen-Orient où s'observent des taux de 10 à 15 % [89].

La maladie apparaît rarement chez l'enfant mais débute généralement entre 20 et 40 ans. Son incidence diminue brutalement après 50 ans [92].

## Manifestations cliniques [81, 90, 91] (Tableau 9)

### Ulcérations orales

Les ulcérations orales, présentes chez environ 99 % des patients, sont la manifestation la plus fréquente de la maladie et le signe inaugural dans 80 % des cas. Elles ressemblent typiquement à des aphtes et peuvent s'observer sous les trois formes décrites pour ceux-ci : mineure, majeure, miliaire (ou

**Tableau 9.**

Pourcentage des patients présentant les différentes manifestations cliniques rencontrées dans la maladie de Behçet à partir de séries de patients étudiées dans différents pays [81, 89].

Manifestations cliniques	Intervalle pour différents pays (%) n = 701	France (%) n = 133	Manifestation initiale (% de patients)
Ulcérations orales	98-100	98	86,5
Ulcérations génitales	63-100	65	7,4
Lésions cutanées	41-99	71	4,8
Réactions hypersensibilité cutanée	11-79	44	
Oculaires	30-100	58	0,5
Articulaires	31-79	77	0,5
Vasculaires	2-37	37	
Thrombophlébites	2-44	4	0,5
Neurologiques, SNC	2-48	32	
Gastro-intestinales	4-28	14	
Cardiaques	0,6-6	2	
Atteinte pulmonaire	0,3-36	5	
Atteinte rénale	1-11	3	

SNC : système nerveux central.



**Figure 25.** Maladie de Behçet : aphtose orale en voie de cicatrisation (collection professeur D. Parent).

herpétiforme) (Fig. 25). Leur nombre (1 à 100...) et leur localisation (bouche, larynx, pharynx, amygdale...) sont variables de même que la fréquence à laquelle elles récidivent. Leur évolution est similaire aux aphtes de l'aphtose banale et peut se résumer en quatre phases :

- une impression de brûlure, piqure, hyperesthésie, équivalente à un stade prodromique, pouvant précéder de 24 heures l'apparition de la lésion ;
- la survenue d'une plage érythémateuse, prenant du corps à la palpation dans sa partie centrale puis persistant sous forme d'un halo inflammatoire ;
- une ulcération centrale douloureuse apparaît présentant un fond recouvert d'un exsudat fibrineux blanc jaunâtre ou grisâtre ;
- la durée de la guérison est variable laissant des cicatrices respectivement dans 8 %, 64 % et 32 % des cas suivant le type : mineur, majeur, miliaire.

La durée de chaque phase varie en fonction du type d'aphte : environ 1 jour pour le stade prodromique, 1 à 3 jours pour le stade érythémateux, 4 à 16 jours pour la formation et l'extension des ulcérations, 4 à 35 jours pour la cicatrisation. Les récurrences peuvent être déclenchées ou aggravées par la fatigue, le stress, l'insomnie, la menstruation, les infections du système respiratoire supérieur...

### Ulcérations génitales

Les ulcérations génitales sont hautement suggestives de la maladie, lorsque les aphtes oraux sont déjà connus. Elles sont rarement une manifestation inaugurale. Isolée, cette atteinte





**Figure 26.** Maladie de Behçet : aphthose génitale du pénis (collection professeur D. Parent).



**Figure 27.** Maladie de Behçet : aphthose génitale de la vulve (collection professeur D. Parent).

évoque d'autres diagnostics (maladies sexuellement transmissibles [herpès génital, stade primaire de la syphilis ou chancre mou], ulcère de Lipschütz, maladies bulleuses auto-immunes, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe bulleux, infections virales...) qui doivent être exclus. Elles atteignent indifféremment les zones cutanées ou muqueuses : bourses (82 %), pénis (66 %), creux inguinal (14 %) chez l'homme ; vulve (82 %), muqueuse vaginale (46 %), creux inguinal (10 %), col (8 %) chez la femme. D'autres localisations plus rares existent : urètre, marge anale, anus... Elles peuvent être très douloureuses, notamment aux endroits de friction ou passer inaperçues lorsqu'elles sont situées sur la muqueuse cervicovaginale. Ce sont des ulcérations à bords nets, variables en nombre (une à 15) et en taille (quelques millimètres à plusieurs centimètres), recouvertes d'une croûte en atmosphère sèche (peau) ou d'un enduit fibrineux blanc grisâtre en atmosphère humide (muqueuse) (Fig. 26, 27). Leur diamètre peut atteindre 5 cm, leur guérison demande 1 semaine à 1 mois. Des cicatrices, pigmentées ou non, peuvent ensuite persister aidant rétrospectivement au diagnostic. Une symptomatologie systémique de type grippal (frissons, pyrexie, adénopathies) peut être associée. Les ulcérations génitales tendent à être plus fréquentes et plus graves pendant les phases prémenstruelle et menstruelle du cycle. Elles sont souvent moins importantes pendant la grossesse mais peuvent persister pendant toute la durée de celle-ci et s'aggraver après l'accouchement [93].

Des localisations beaucoup plus rares, gastro-intestinales (aphtes de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin) ou urogéni-



**Figure 28.** Hypersensibilité au point de piqure (*pathergy test*) (collection professeur L. Vaillant).



**Figure 29.** Maladie de Behçet : éruption pustuleuse acnéiforme (collection professeur D. Parent).

tales (aphtes de la vessie, fissures de la marge anale et périrectales) peuvent entraîner des perforations ou des fistules (recto-vésicales, rectovaginales...) [91].

### Lésions cutanées

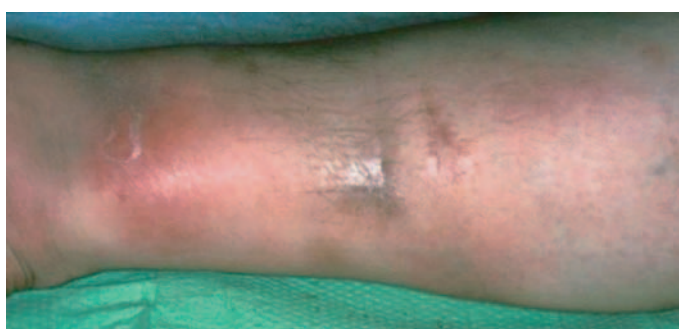
Les lésions cutanées existent dans 48 % à 88 % des cas suivant les groupes étudiés. Les plus spécifiques (reprises dans les critères majeurs de la table diagnostique établie par le « Research Committee of Japan » en 1978 et révisée en 1987 [94]) sont la pseudofolliculite et les lésions ou nodules acnéiformes, l'hypersensibilité cutanée, les thrombophlébites superficielles, l'érythème noueux (Fig. 28-32).

La pseudofolliculite est constituée de pustules, sans follicule pileux central, entourées d'un halo inflammatoire, situées souvent aux membres inférieurs. Elle est considérée comme l'expression pathologique cutanée la plus caractéristique de la maladie. Plus fréquente chez les hommes, elle n'est pas retenue dans les critères diagnostiques de la table établie en 1990 par l'« International Study Group for Behçet's disease » si le patient n'est pas sorti de l'adolescence ou s'il prend des corticostéroïdes [95].

L'hypersensibilité cutanée est une réactivité cutanée exacerbée, en réponse à un traumatisme mécanique de l'épithélium :



**Figure 30.** Maladie de Behçet : éruption pustuleuse des jambes (collection professeur D. Parent).



**Figure 31.** Maladie de Behçet : nouures des membres inférieurs (collection professeur D. Parent).



**Figure 32.** Maladie de Behçet : nouures du bras (collection professeur D. Parent).

piqûre, intradermoréaction, éraflure... Les réactions spontanées d'hypersensibilité cutanée existent dans 11 à 79 % des cas (France : 44 %) et varient en fonction de la région où la population de malades est étudiée. Cette réaction d'hypersensibilité est à l'origine du « test de pathergie ».

Les thrombophlébites superficielles, souvent migrantes, plus fréquentes chez les hommes, se présentent sous forme de nodules palpables érythémateux le long des trajets veineux.

L'érythème noueux, plus fréquent chez les femmes, est composé de nodules douloureux pouvant s'ulcérer. Localisés généralement mais pas exclusivement aux membres inférieurs, ils cicatrisent en quelques semaines, laissant souvent une pigmentation résiduelle.

D'autres manifestations : urticaire, purpura, ulcères cutanés pouvant évoquer une vasculite nécrosante ont été décrites ainsi que des lésions évoquant un syndrome de Sweet ou un pyoderma gangrenosum [81].

## Manifestations oculaires

Les manifestations ophtalmologiques sont fréquentes (47 à 64 %) et peuvent être inaugurales (4 %) ou apparaître brutalement, plus tard, au cours de l'évolution de la maladie. Elles sont un facteur pronostique important de l'affection car elles mènent à la cécité, en 5 ans, dans plus de 50 % des cas sans traitement. Elles évoluent par poussées avec bilatéralisation des lésions dans environ un tiers des cas. Les atteintes concernent les chambres antérieure (uvéite antérieure à hypopion, synéchies cristallines, hypertonie oculaire) et postérieure (nécrose de la choroïde, cataracte, glaucome, atteinte du vitré, déchirure de la rétine) provoquant une symptomatologie peu spécifique : douleur oculaire, sensation de corps étranger, vision altérée. L'uvéite, l'iritis, la chorioretinite sont les lésions les plus fréquentes ; la kératite, l'épisclérite et la conjonctivite sont plus rares. L'atteinte des vaisseaux (augmentation de la perméabilité capillaire, thromboses, phlébites) artériels et veineux est secondaire à une vasculite [91, 96].

## Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires concernent environ 50 % des patients ; elles peuvent précéder les autres atteintes de la maladie. Elles sont, en général, pauciarticulaires, asymétriques et non déformantes, atteignant en ordre de fréquence décroissante : le genou, le poignet, le coude, la cheville... Arthralgies, chaleur, engourdissement matinal sont les plaintes usuelles qui accompagnent synovites et arthrites inflammatoires [81].

## Manifestations vasculaires [81, 91, 97]

Les manifestations vasculaires (veineuses et artérielles) concernent 7 à 30 % des patients avec une prédominance chez les hommes.

Les thromboses veineuses superficielles sont retrouvées à l'anamnèse ou suggérées par la présence de petits nodules le long des trajets veineux. Les veines profondes les plus touchées sont les veines caves, iléofémorales, sous-clavières, cérébrales, sus-hépatiques. La thrombose peut s'accompagner d'une tendance à la formation d'embolies. La thrombophilie semble être secondaire à l'inflammation plutôt qu'à un désordre de la coagulation.

Les artères présentent des anévrysmes ou des thromboses (aorte abdominale, artères rénale, pulmonaire, thoracique, sous-clavière, fémorale, poplitée...). La rupture d'une artère avec hémorragie brutale est une complication majeure. L'atteinte artérielle pourrait être secondaire à une vasculite neutrophilique lésant les vasa vasorum et détruisant la paroi artérielle.

## Manifestations neuropsychiatriques [81, 97]

Les manifestations neuropsychiatriques concernent 3 à 49 % des patients selon les séries. Elles sont très variées, apparaissent souvent entre 30 et 45 ans et aggravent dramatiquement le pronostic du fait des séquelles qu'elles entraînent. Elles sont soit primaires lésant le parenchyme cérébral, soit secondaires à une atteinte grave des vaisseaux.

Les céphalées annoncent souvent l'altération neurologique. La méningoencéphalite, la paralysie des nerfs crâniens, l'atteinte motrice centrale, les troubles sensitifs, le syndrome pyramidal, le syndrome cérébelleux, l'hypertension intracrânienne bénigne sont des complications de la maladie de Behçet associées ou non à des troubles psychiques : dépression, perte de la mémoire, démence...



Manifestations cardiaques, pulmonaires, rénales, gastro-intestinales, urogénitales

Ces manifestations sont rares ; elles peuvent concerner tous les tissus cardiaques (myocardites, endocardites, péricardites, atteinte des valvules ou des coronaires), les parenchymes pulmonaire (infiltrats) ou rénal (glomérulonéphrites et dépôts amyloïdes).

Les symptômes de l'atteinte gastro-intestinale sont peu spécifiques (douleur abdominale, anorexie, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée). La région iléocœcale est préférentiellement atteinte ; l'estomac rarement. Le diagnostic différentiel avec d'autres maladies du système gastro-intestinal, comme la maladie de Crohn, peut être difficile.

L'épididymite, l'orchite, la thrombose de la veine pénienne, le gonflement du scrotum avec apparition d'une masse ont été décrits [93].

Aspects pédiatriques

Les manifestations cliniques et le cours de la maladie sont comparables chez l'adulte et chez l'enfant. Les cas familiaux, chez ces derniers, sont fréquents (15 %). La mortalité (3 %) est due à l'atteinte des gros vaisseaux.

Les critères cliniques les plus fréquemment rencontrés chez l'enfant sont :

- les lésions orales (100 % des cas) ou les ulcérations génitales (82,5 % des malades) sont inaugurales dans 90 % des cas quand les deux manifestations sont considérées additionnellement ;
- les lésions cutanées : 72,5 % des patients ;
- le test d'hypersensibilité à la piqûre, « test de pathergie » : 60-70 % des cas ;
- les lésions ophtalmologiques : 27,5 % des cas [92].

Ces dernières, uvéite, conjonctivite, iritis, iridocyclite avec hypopion, sont moins fréquentes que chez l'adulte mais de plus mauvais pronostic [98]. Elles peuvent être responsables de cécité et doivent, dans les régions avec une incidence élevée de la maladie, faire surveiller, pendant des années, les enfants montrant un premier critère de l'affection, le deuxième critère apparaissant, en moyenne, 9 ans plus tard [92]. Les cas et séries d'enfants rapportés dans la littérature [98-100] montrent comme particularités : une atteinte articulaire fréquente (jusqu'à 25 % des cas), des manifestations neurologiques parfois inaugurales (thrombose veineuse cérébrale, atteinte inflammatoire neuro-méningée), une symptomatologie générale (malaise, céphalées, pyrexie) associée à une atteinte vasculaire, neurologique, articulaire, squelettique ou intestinale.

La fréquence relative des différentes manifestations varie, comme chez l'adulte, en fonction de la région étudiée : les lésions cutanées sont plus fréquentes en Turquie, les atteintes neurologiques en France ou en Arabie saoudite.

Une maladie de Behçet néonatale, transitoire, a été décrite chez un enfant né de mère souffrant de cette affection. Elle pourrait être due au passage transplacentaire des complexes immuns circulants trouvés dans le sérum de la mère [101].

Diagnostic

Dans la maladie de Behçet, l'absence de spécificité des différents caractères qui permettent au clinicien de poser un diagnostic (manifestations cliniques, association simultanée d'altérations pathologiques, examen histologique, critères biologiques ou immunologiques...) a conduit à établir des tables de critères diagnostiques. La succession aléatoire des différentes manifestations cliniques au cours de la maladie et le long intervalle qui peut exister entre le premier signe clinique et un second critère majeur compliquent encore la tâche du clinicien.

Toute aphtose orale grave et récidivante doit faire rechercher une maladie de Behçet, de même que toute aphtose bipolaire. Des plaintes et signes cliniques inexpliqués concernant le système oculaire, le système neurologique, le système vasculaire artériel ou veineux doit faire inclure la maladie de Behçet dans les diagnostics différentiels, surtout s'il y a une notion d'aphthes oraux ou génitaux. Il en va de même chez les patients présentant des thromboses veineuses superficielles, des pustules, un

**Tableau 10.**  
Table diagnostique établie par International Study Group for Behçet's disease [95]. Le diagnostic est retenu quand le patient présente des ulcérations orales récidivantes associées à au moins deux des autres critères après exclusion des autres pathologies.

Ulcérations orales récidivantes	Aphthose mineure, majeure ou herpétiforme observée par un médecin ou rapportée par le malade de façon crédible avec une fréquence d'au moins trois épisodes en une période de 12 mois
Ulcérations génitales récurrentes	Aphthé ou cicatrice observée par le médecin ou le patient
Lésions ophtalmiques	Uvéite antérieure, uvéite postérieure ou cellules dans le vitré à l'examen par la lampe à fente Vascularite rétinienne observée par un ophtalmologue
Lésions cutanées	Érythème noueux observé par le médecin ou le patient Pseudofolliculite ou lésions papulopustuleuses ou nodules acnéiformes observés par le médecin chez un patient sorti de l'adolescence et qui ne prend pas de corticostéroïdes
Test d'hypersensibilité	Test d'hypersensibilité au point de piqûre positif observé par un médecin 48 heures après sa réalisation. Papule érythémateuse de diamètre supérieur à 2 mm, présente à l'endroit de la piqûre, 48 heures après sa réalisation avec une aiguille 20-22 ayant pénétré obliquement dans la peau non vascularisée à une profondeur de 5 mm

retard de cicatrisation. L'importance d'une manifestation clinique comme facteur diagnostique va dépendre de l'incidence de cette dernière dans la région.

En présence d'aphthes unipolaires ou bipolaires, dans un contexte de recherche de maladie de Behçet, des affections bulleuses (érythème polymorphe, pemphigus, pemphigoïde bulleuse) ou d'autres maladies systémiques comme le syndrome de Reiter, la maladie de Crohn, l'infection par le VIH constituent des diagnostics différentiels à considérer aussi chez l'enfant.

Critères diagnostiques

Le diagnostic est posé sur la base de critères qui ont été définis par différents auteurs : Mason et Barnes en 1969 [102] ont été les premiers, introduisant la notion de critères majeurs et mineurs. L'« International Study Group for Behçet's disease », en 1990, a proposé une autre série de critères : le patient doit présenter une aphtose orale récurrente associée à deux autres critères après exclusion des autres diagnostics [95] (Tableau 10). La table diagnostique proposée par le Comité de recherche du Japon [94] (Tableau 11) est la plus largement utilisée actuellement.

Test d'hypersensibilité à la piqûre

Le test d'hypersensibilité au point de piqûre (test de pathergie) est réalisé théoriquement avec une aiguille, de calibre 20-22, ayant pénétré obliquement dans la peau à une profondeur de 5 mm. Il est positif si une papule érythémateuse de diamètre supérieur à 2 mm apparaît à l'endroit de la piqûre, 48 heures après sa réalisation. Cette papule présente ensuite une petite pustule à son sommet. Le produit injecté pour le test est du sérum physiologique. Le pourcentage de tests positifs diffère suivant la région considérée (84 à 98 % des cas dans les régions bordant la Méditerranée et le Moyen-Orient ; 40 à 70 % des cas en Extrême-Orient) [89]. L'examen histologique du test d'hypersensibilité à la piqûre montre une vascularite.

Examens de laboratoire

Il n'existe aucun test spécifique permettant de confirmer la maladie de Behçet : la détermination des HLA n'a pas de valeur



**Tableau 11.**

Critères de diagnostic établis par le « Research Committee of Japan » en 1978 et revus en 1987 [94].

Le diagnostic est :	
• complet en présence des quatre critères majeurs	
• incomplet avec :	
- trois critères majeurs ou	
- deux majeurs et deux mineurs ou	
- symptomatologie ophthalmique typique et un critère majeur ou deux critères mineurs	
• suspect avec :	
- deux critères majeurs ou	
- un critère majeur et deux critères mineurs	
<b>Critères majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ulcération orale récidivante</li> <li>• lésions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> <li>- érythème noueux</li> <li>- thrombophlébite superficielle</li> <li>- folliculite, lésions pseudoacnéiques</li> <li>- hypersensibilité cutanée</li> </ul> </li> <li>• lésions ophtalmiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- iridocyclite</li> <li>- chorioretinite, rétinopathie uvéite présente ou passée</li> </ul> </li> <li>• ulcérations génitales</li> </ul>
<b>Critères mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arthrite sans déformation ni ankylose</li> <li>• lésions gastro-intestinales caractérisées par des ulcérations iléocœcales</li> <li>• épидидymite</li> <li>• lésions vasculaires</li> <li>• symptomatologie du système nerveux central</li> </ul>

diagnostique ; la biologie est non contributive (syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et neutrophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation et de la *C reactive protein* [CRP], taux de  $\beta$ 2-microglobuline augmentés, présence possible de complexes immuns et de cryoglobulines...).

### Diagnosics différentiels

Le diagnostic différentiel de la maladie de Behçet dépend des organes atteints et couvre un vaste champ de pathologies. La première démarche est de confirmer l'aphtose orale et génitale en excluant les autres causes d'ulcérations. En fonction des plaintes et manifestations cliniques, la maladie de Crohn, la maladie de Reiter, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe, la maladie de Sweet, les causes d'érythème noueux, de nombreuses pathologies neurologiques, les causes de thromboses artérielles et veineuses seront notamment à exclure.

### Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif, ni de traitement de fond de la maladie de Behçet. Le traitement est celui des symptômes. La sévérité de certaines atteintes nécessite une corticothérapie per os à doses fortes à la phase aiguë. Elle justifie d'utiliser un traitement préventif des poussées par un traitement systémique, souvent un immunosuppresseur.

### Lésions cutanéomuqueuses

Les aphtes buccaux et génitaux sont traités de la même façon que dans une aphtose idiopathique. En première intention, la colchicine est proposée en traitement préventif des aphtoses [90].

Le thalidomide est le traitement le plus efficace des aphtes génitaux ainsi que des pseudofolliculites [90].

Les corticoïdes systémiques sont utilisés pour les lésions d'érythème noueux résistant au traitement par colchicine, et ne pouvant être traitées par thalidomide [90].

### Lésions oculaires

Le but du traitement est de réduire la sévérité et la fréquence des atteintes oculaires qui entraînent, dans 25 % à 50 % des cas, une cécité.

La colchicine est le traitement préventif de première intention pour les uvéites antérieures et postérieures. Il peut être associé à des corticoïdes pour les uvéites postérieures aiguës.

La ciclosporine entraîne une amélioration des lésions oculaires dans 70 à 90 % des cas, et est employée chez les patients résistants aux traitements par colchicine, corticoïdes et immunosuppresseurs (azathioprine ou cyclophosphamide).

Il n'y a pas d'étude comparant ces traitements, mais on estime l'efficacité des corticoïdes à 50 %, celle de la colchicine à 66 %, celle des immunosuppresseurs à 70 % et celle de la ciclosporine à 80 % [90].

Récemment a été proposé l'IFN qui est efficace sur l'atteinte oculaire mais à doses élevées (6 millions 3 fois par semaine) [80].

### Atteintes articulaires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont très efficaces dans le traitement des douleurs et des arthrites. La colchicine est souvent utile.

En cas d'inefficacité, de petites doses de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs sont associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### Atteinte gastro-intestinale

En cas d'atteinte inflammatoire du tube digestif, la sulfasalazine et les corticoïdes sont les médicaments de première intention.

La chirurgie n'est indiquée qu'en cas de perforation digestive ou d'hémorragie persistante.

### Atteinte du système nerveux central

Pour les atteintes aiguës, des corticoïdes à fortes doses, éventuellement en bolus, doivent être utilisés. Ils sont souvent associés ou remplacés par le cyclophosphamide en bolus.

### Atteinte artérielle

L'atteinte artérielle à l'origine de thrombose et de faux anévrisme doit être traitée par l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs (Endoxan®).

Les anticoagulants sont réservés aux thromboses veineuses profondes récidivantes et des antiagrégants plaquettaires sont souvent associés aux autres traitements dans les atteintes artérielles [90].



## Références

- [1] Vaillant L, Jan V, Huttenberger B. Aphthes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0270, 1998 : 4p.
- [2] Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; **33**:407-16.
- [3] Natch SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey R, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33**:221-34.
- [4] Field EA, Allan RB. Oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18**:949-62.
- [5] Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; **49**:409-12.
- [6] Ship II. Socio-economic status and recurrent aphthous ulcers. *J Am Dent Assoc* 1966; **73**:120-3.
- [7] Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children: a review. *Int J Pediatr Dent* 1992; **2**:1-0.
- [8] Cooke BE. The diagnosis of bullous lesions affecting the oral mucosa. Part I. *Br Dent J* 1960; **109**:83-96.
- [9] Sutton RL. Periapical mucosa necrotica recurrens. *J Cutan Dis* 1911; **29**:65-71.
- [10] Vicente M, Soria A, Mosquera A, Perez J, Lamas A, Castellano T, et al. Immunoglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; **25**:538-40.
- [11] Burton-Kee JE, Mowbray JF, Lehner T. Different cross-reacting circulating immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *J Lab Clin Med* 1981; **97**:559-67.

- [12] Häyrynen-Immonen R, Nordström D, Malmström M, Hietanen J, Kontinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J Dent Res* 1991;**99**:510-8.
- [13] Mills MP, Mackler BF, Nelms DC, Peavy DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Res* 1980;**59**:562-6.
- [14] Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol* 1969;**97**:481-93.
- [15] Vanhale HM, Rogers RS, Doyle JA, Schroeter AL. Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1981;**117**:779-81.
- [16] Lehner T, Lavery E, Smith R. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immunol* 1991;**59**:1434-41.
- [17] Hasan A, Childerstone A, Pervin K, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, et al. Recognition of a unique peptide epitope of the mycobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immunol* 1995;**99**:392-7.
- [18] Boismenu R, Havran WL. Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial  $\gamma\delta$  T cells. *Science* 1994;**266**:1253-5.
- [19] Natah SS, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, Malmström M, Kontinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000;**29**:19-25.
- [20] Hasan A, Fortune F, Wilson A. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996;**347**:789-94.
- [21] Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;**118**:451-7.
- [22] Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Allergies and immunologic diseases. In: *Oral and maxillofacial pathology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 285-313.
- [23] Circus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth, a story of the natural history, aetiology and treatment. *Q J Med* 1957;**26**:235-49.
- [24] Ferguson MM, Mc Kay Hart D, Lindsay R, Stephen KW. Progesterone therapy for menstrual related aphthae. *Int J Oral Surg* 1978;**7**:463-70.
- [25] Ferguson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Med* 1984;**39**:212-7.
- [26] Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980;**21**:223-6.
- [27] Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;**20**:473-5.
- [28] Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;**9**:306-21.
- [29] Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *BMJ* 1981;**283**:1569-70.
- [30] Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;**18**:119-22.
- [31] Chiappelli F, Cajulis OS. Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. *Quintessence Int* 2004;**35**:223-7.
- [32] Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible, and the spurious. *Br Med Bull* 1996;**52**:58-73.
- [33] Dorsey C. More observations on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. *Calif Med* 1964;**101**:377-8.
- [34] Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991;**154**:471-2.
- [35] Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;**39**:358-60.
- [36] Boulinguez S, Cornée-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Aphthes induits par les médicaments : analyse de la littérature. *Ann Dermatol Venerol* 2000;**127**:155-8.
- [37] Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;**143**:1261-5.
- [38] Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;**94**:474-8.
- [39] Meini A, Pillan MN, Plebani A, Ugazio AG, Majorana A, Sapelli PL. High prevalence of DRw10 and DQw1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;**88**:972.
- [40] Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;**23**:29-34.
- [41] Merchant NE, Ferguson MM, Ali A, Hole DJ, Gillis CR. The detection of IgA-reticulin antibodies and their incidence in patients with recurrent aphthae. *J Oral Pathol Med* 1986;**41**:31-4.
- [42] Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B<sub>12</sub>, folate and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;**54**:517-20.
- [43] Porter SR, Flint S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying haematologic deficiencies. *Ann Dent* 1992;**51**:14-6.
- [44] Muzyca BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;**77**:116-20.
- [45] MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T Lymphocytes subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**71**:678-83.
- [46] Bach MC, Howell DA, Valenti AJ, Smith TJ, Winslow DL. Aphthous ulceration of the gastrointestinal tract in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990;**112**:465-7.
- [47] Scully C, MacFadyen E, Campbell A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982;**20**:96-101.
- [48] Orme RL, Nordlund JJ, Barich L. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol* 1990;**126**:940-4.
- [49] Marshall GS, Edwards KM, Butler J. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;**110**:43-6.
- [50] Notani K, Kobayashi S, Kondoh K, Shindoh M, Ferguson MM, Fukuda H. A case of Sweet's syndrome with palatal ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;**89**:477-9.
- [51] Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. *Am Fam Physician* 2004;**69**:2853-60.
- [52] Bruce AJ, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003;**21**:1-5.
- [53] Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease. *Arch Dermatol* 1999;**135**:529-32.
- [54] Ricer RE. Sucralfate vs placebo for the treatment of aphthous ulcers: a double-blinded prospective clinical trial. *Fam Pract Res J* 1989;**9**:33-41.
- [55] Pimlott SJ, Walker DM. A controlled clinical trial of the efficacy of topically applied fluocinonide in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1983;**154**:174-7.
- [56] Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;**75**:397-402.
- [57] Yeoman CM, Greenspan JS, Harding SM. Recurrent oral ulceration. A double-blind comparison of treatment with betamethasone valerate aerosol and placebo. *Br Dent J* 1978;**144**:114-6.
- [58] Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in the three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med* 2001;**30**:611-7.
- [59] Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Brocchetti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999;**5**:44-9.
- [60] Gonzales-Moles MA, Morlaes P, Rodrigues-Archilla A. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in the three preparations. *J Oral Pathol Med* 2002;**31**:284-5.
- [61] Teixeira F, Mosqueda-Taylor A, Montano S, Dominguez-Soto L. Treatment of recurrent oral ulcers with mometasone furoate lotion. *Postgrad Med J* 1999;**75**:574.
- [62] Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR. Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:271-9.
- [63] Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;**162**:106-10.
- [64] Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**72**:425-9.
- [65] Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996;**23**:778-81.
- [66] Scully C. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006;**355**:165-72.

- [67] Arikan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;**101**:e1-e5.
- [68] Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;**153**:521-5.
- [69] Birce SL. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;**83**:14-20.
- [70] Convisar RA, Massoumi-Sourey M. Recurrent aphthous ulcers: etiology and laser ablation. *Gen Dent* 1992;**40**:512-5.
- [71] Ludlow JB, Kutcher MJ, Samuelson A. Intraoral digital imaging documenting recurrent aphthous ulcer healing in 2-octyl cyanoacrylate versus sham-treated lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;**89**:425-31.
- [72] Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997;**336**:1487-93.
- [73] Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, et al. Crossover study of thalidomide vs. Placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990;**126**:923-7.
- [74] Bastuji-Garin S, Ochonicky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatological patients. *J Invest Dermatol* 2002;**119**:1020-6.
- [75] De Wazières B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupont JL. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose L : étude pilote chez 17 patients. *Rev Med Interne* 1999;**20**:567-70.
- [76] Jurge S, Buffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;**12**:1-21.
- [77] Fontes V, Machet L, Hüttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Venerol* 2002;**129**:1365-9.
- [78] Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, Paterson AW. Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;**87**:564-7.
- [79] Handfield-Jones S, Allen BR, Littlewood SM. Dapsone use with oral-genital ulcers. *Br J Dermatol* 1985;**113**:501.
- [80] Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;**138**:467-71.
- [81] Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001.
- [82] Saylan T. Life story of Dr. Hülusi Behçet. In: Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S, editors. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 81-6.
- [83] Sohn S. Etiopathology of Behçet's disease: herpes virus simplex infection and animal model. In: Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S, editors. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 109-13.
- [84] Lehner T. Advances in the immunopathogenesis of Behçet's disease. In: Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S, editors. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 3-7.
- [85] Sakane T, Takeno M. Behçet's disease etiopathology: immunological aspects. In: Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S, editors. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 101-8.
- [86] Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behçet's disease. In: Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S, editors. *Behçet's disease. A guide to its clinical understanding*. Berlin: Springer Verlag; 2001. p. 87-100.
- [87] Steinle A, Groh V, Spies T. Diversification, expression and gamma delta T cell recognition of evolutionarily distant members of the MIC family of major histocompatibility complex class I-related molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;**95**:12510-5.
- [88] Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, editors. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.
- [89] Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;**150**:488-98.
- [90] Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1284-91.
- [91] Wechsler B, du Boutin LT. Maladie de Behçet. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-206-B-10, Angéiologie, 19-120, 1999 : 6p.
- [92] Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;**11**:95-101.
- [93] Plotkin GR. Triple symptom complex (classic triad), genital ulcers. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, editors. *Behçet's disease: a contemporary synopsis*. New York: Futura Publishing Co; 1988. p. 157-60.
- [94] Mizushima Y, Inaba G, Mimura Y, Ono S. *Diagnostic criteria for Behçet's disease in 1987, and guideline for treating Behçet's disease*. Saishin Igaku; 1988.
- [95] International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;**335**:1078-80.
- [96] Michelson JB, Chisari FV. Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1982;**26**:190-203.
- [97] Hirohita S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003;**5**:139-46.
- [98] Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1999;**132**:721-5.
- [99] Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;**35**:159-61.
- [100] Budin C, Ranchin B, Glastre C, Fouilhoux A, Canterino I, David L. Atteinte neurologique révélatrice d'une maladie de Behçet : deux observations pédiatriques. *Arch Pediatr* 2002;**9**:1160-2.
- [101] Fam AG, Siminovitsh KA, Carette S. Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother suffering with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981;**40**:509-12.
- [102] Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;**28**:95-103.

D. Parent (dominique.parent@erasme.ulb.ac.be).

Clinique de pathologie des muqueuses, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

L. Vaillant.

Université François Rabelais Tours, CHRU Tours, service de dermatologie, Hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 09, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Parent D., Vaillant L. Aphtes, aphtoses, maladie de Behçet. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-838-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)





# Dermatite séborrhéique

G. Quéreux

*La dermatite séborrhéique est une dermatose chronique et récidivante touchant de 1 à 3 % de la population. Sa prévalence est augmentée au cours de certaines pathologies, telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, la maladie de Parkinson ou les syndromes dépressifs. Cette dermatose se caractérise par des lésions érythématosquameuses survenant dans les régions où l'activité sébacée est maximale. Deux phénomènes jouent un rôle clé dans la physiopathologie de la dermatite séborrhéique : la séborrhée et les levures du genre *Malassezia*. Dans la majorité des cas, le traitement repose sur l'application des produits topiques contenant du kétoconazole, de la ciclopyroxolamine ou du gluconate de lithium, qui ont prouvé leur efficacité dans des essais contrôlés.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Dermatose faciale ; Dermatite séborrhéique ; *Malassezia* ; Pityrospore ; Séborrhée

## Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
Prévalence	1
Associations	2
■ Physiopathologie	2
Séborrhée	2
Rôle de <i>Malassezia</i>	2
■ Clinique	2
Dermatite séborrhéique de l'adulte	2
Dermatite séborrhéique du nouveau-né et du nourrisson	3
Formes cliniques	4
■ Diagnostic différentiel	5
Chez le nourrisson	5
Chez l'adulte	5
■ Traitement	5
Traitement des dermites séborrhéiques mineures à modérées de la face et du tronc	5
<i>Pytiasis capitis</i>	7
Dermatite séborrhéique profuse	7
Dermatite séborrhéique du nourrisson	7
■ Conclusion	7

## ■ Introduction

La dermatite séborrhéique est une pathologie extrêmement fréquente, touchant près de 3 % de la population, et dont la sévérité est très variable d'un sujet à l'autre. Cette dermatose chronique se caractérise par des lésions érythématosquameuses siégeant dans les zones où l'activité sébacée est maximale. Sa physiopathologie est encore à l'heure actuelle source de beaucoup d'interrogations.

## ■ Épidémiologie

### Prévalence

La dermatite séborrhéique est indéniablement une pathologie courante ; sa prévalence est généralement évaluée à approximativement 3 %, mais peu d'études ont évalué cette prévalence de manière précise. Un sondage réalisé à partir de l'examen d'un échantillon représentatif de la population générale de 20 000 personnes âgées de 1 à 74 ans avait mesuré la prévalence instantanée de cette dermatose à 2 %. <sup>[1]</sup> Une étude australienne retrouvait une prévalence nettement plus élevée (9,7 %) parmi une population de 1 457 adultes de plus de 20 ans. <sup>[2]</sup> Les sujets étudiés avaient accepté de participer à cette étude parmi une cohorte randomisée représentative de la population de 2 500 personnes. Le diagnostic avait été posé après un examen cutané par un dermatologue. Ces importantes variations sont essentiellement liées à des difficultés dans la définition de cette dermatose, en effet, il n'existe pas de critères diagnostiques précis cliniques dans ces études. Par ailleurs, la prévalence évolue beaucoup au cours de la vie. Elle est évaluée autour de 10 % dans l'enfance. <sup>[1, 3]</sup> L'étude de Foley <sup>[3]</sup> objective clairement l'évolution de cette prévalence dans le temps avec une prévalence instantanée globale de 10,2 % dans la population de 1 116 enfants de moins de 5 ans, une prévalence de 44,6 % avant 1 an et de 71,7 % avant 3 mois. Dans cette étude, le diagnostic est fait sur l'existence d'un érythème associé à des squames grasses sur la face, le tronc ou les plis. Cette prévalence très élevée avant 3 mois plaiderait plutôt en faveur du caractère physiologique de ces lésions cutanées à cet âge. Ensuite cette dermatose se manifeste à nouveau en fin d'adolescence et chez l'adulte jeune. On constate une nouvelle augmentation de fréquence chez les sujets âgés, ainsi une étude récente objective une prévalence instantanée de 23,1 % parmi une population de 186 sujets de plus de 65 ans. <sup>[4]</sup> Le diagnostic était posé après examen clinique cutané réalisé par 2 médecins indépendants, il n'existait pas de critères cliniques stricts. Ce taux est en accord avec les chiffres communément retrouvés dans la littérature (8 à 67 %). <sup>[5, 6]</sup>

## Associations

Il est par ailleurs constaté une augmentation de la prévalence de la dermatite séborrhéique au cours de certaines maladies.

### “ Points forts

Pathologies associées à la dermatite séborrhéique :

- infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- maladie de Parkinson ;
- syndrome extrapyramidal médicamenteux ;
- dépression ;
- cancer des voies aérodigestives supérieures.

## Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Lors de l'infection par le VIH, on retrouve une dermatite séborrhéique dans environ 50 % des cas. [7, 8] La prévalence et la sévérité de la dermatose sont liées à la profondeur de l'immunodépression. [9] Par ailleurs, dans des populations où la dermatite séborrhéique est rare, comme au Mali, l'apparition de cette dermatose chez un patient a une valeur prédictive positive de l'infection par le VIH, [10] ce qui n'est pas le cas dans les populations occidentales où la prévalence de la dermatite séborrhéique est élevée.

## Troubles de l'humeur

Il est constaté que les patients suivis en psychiatrie ont une fréquence plus élevée de dermatite séborrhéique. [11, 12] Cela est particulièrement net dans la population dépressive. [12] Une des explications pourrait être l'absence d'exposition solaire : en effet, les sujets dépressifs sont peu enclins à pratiquer des activités à l'extérieur, et il a été montré que la dermatite séborrhéique serait plus fréquente chez les sujets peu exposés au soleil. [13] Par ailleurs, il est intéressant de constater que la dermatose s'améliore fréquemment quand le sujet est traité par lithium.

## Syndromes extrapyramidaux

Il est reconnu depuis longtemps que les patients atteints d'une maladie de Parkinson développent souvent une hyperséborrhée, ainsi qu'une dermatite séborrhéique sévère et profuse. [14] L'importance de la séborrhée n'est en revanche pas corrélée à la sévérité de la maladie de Parkinson. [14] Le traitement du Parkinson améliore l'état cutané. Les sujets ayant un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques ont également fréquemment une dermatite séborrhéique sévère. [11]

## Cancer des voies aérodigestives supérieures

Une étude réalisée en 1991 a objectivé une prévalence élevée (44 %) de la dermatite séborrhéique chez des malades ayant un cancer des voies aérodigestives supérieures. [15] Dans cette étude, la dermatite séborrhéique précédait de plusieurs mois ou années la découverte du cancer et le traitement de celui-ci n'en avait pas modifié l'évolution. Grâce à l'étude en parallèle d'un groupe témoin de sujets éthylobagiques, les auteurs ont pu écarter le rôle de l'intoxication éthylobagique pour expliquer cette prévalence élevée.

## Mode de vie et nutrition

Le rôle de la nutrition dans la dermatite séborrhéique est souvent discuté, [16, 17] mais aucune étude n'a objectivé un lien entre la nutrition, en particulier la consommation d'alcool, et la dermatite séborrhéique.

## ■ Physiopathologie

La physiopathologie de la dermatite séborrhéique reste encore à l'heure actuelle mal connue et sujette à polémique. [18] Les deux facteurs principaux qui s'intriquent sont la séborrhée et la présence de *Malassezia* mais les arguments concernant l'implication de ces deux facteurs font plutôt état d'associations que d'un lien de causalité.

## Séborrhée

L'implication de la séborrhée dans la physiopathologie de la dermatite séborrhéique repose d'une part sur des arguments chronologiques ; en effet, cette dermatose survient aux âges où l'activité sébacée est maximale : chez le nouveau-né et l'adulte jeune. Un autre argument est d'ordre topographique : en effet, cette dermatose se localise dans les régions où l'activité sébacée est la plus élevée : la zone médiofaciale, le cuir chevelu et la région présternale. Cependant, même si certaines études observent des taux accrus de séborrhée chez les malades, [19] d'autres à l'inverse ne constatent pas de différence de séborrhée. [20] Il est par ailleurs troublant de constater que les sujets acnéiques avec une forte séborrhée ne présentent que rarement une dermatite séborrhéique.

D'autre part, une étude originale a objectivé que les régions préférentiellement atteintes par la dermatite séborrhéique avaient une température supérieure aux autres régions de la face. [21] Cela peut être lié au fait que la température cutanée varie en fonction de la composition lipidique sur la surface cutanée.

## Rôle de *Malassezia*

Depuis fort longtemps, les levures *Malassezia* sont suspectées de jouer un rôle dans la survenue de la dermatite séborrhéique. [22] Il existe sept levures du genre *Malassezia*, qui sont *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. sloffiea*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis* et *M. restricta*. Dans les lésions faciales de dermatite séborrhéique, *M. globosa* et *M. furfur* ont été isolées [23] et dans les cuirs chevelus pityriasiques, *M. globosa* et *M. restricta*. [24]

Le rôle de *Malassezia* dans la survenue d'une dermatite séborrhéique est à l'heure actuelle encore très discuté. L'un des arguments en faveur de cette hypothèse est que les zones atteintes par la dermatite séborrhéique sont les régions où la levure est la plus abondante. En revanche, cette levure est saprophyte et présente chez tous les sujets, [25] alors que seuls 3 % des patients présentent une dermatite séborrhéique. Le lien entre l'intensité de la dermatite séborrhéique et la densité de levures est très discuté : en effet, plusieurs études n'ont pas objectivé une concentration plus importante de *Malassezia* chez les sujets atteints de dermatite séborrhéique par rapport à une population témoin. [19] À l'inverse, certains ont montré une proportion plus grande de *Malassezia* au sein de la flore chez les patients atteints de dermatite séborrhéique par rapport à des témoins, [26] ou une corrélation entre l'intensité de la dermatite séborrhéique et la densité des levures. [27]

Un autre argument plaçant en faveur du rôle de *Malassezia* est d'ordre thérapeutique. En effet, les traitements antifongiques sont efficaces dans la dermatite séborrhéique et les travaux de Shuster [28] tendent à montrer que l'amélioration des signes est contemporaine de la diminution du portage de *Malassezia* sous l'effet des antifongiques. Mais ces traitements sont également efficaces par leur activité anti-inflammatoire.

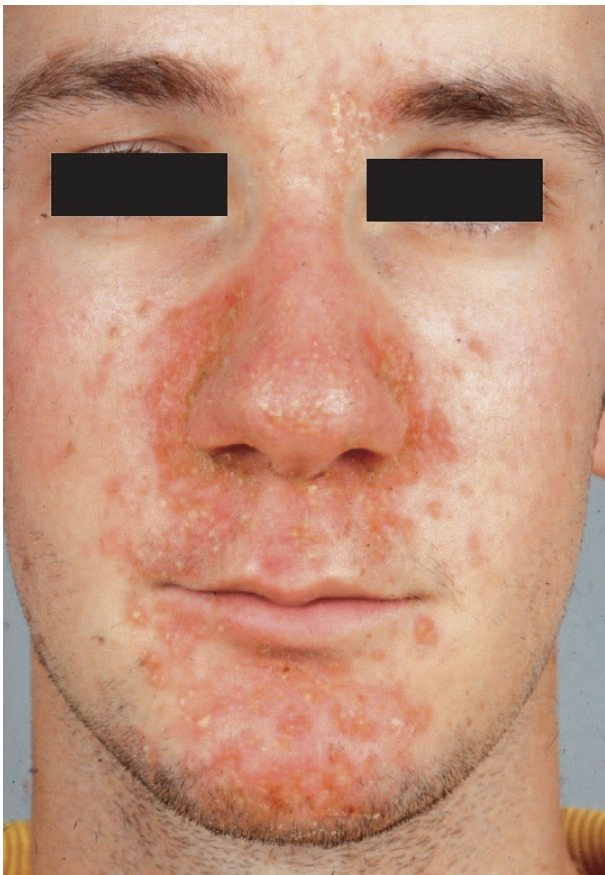
Le rôle de *Malassezia* est probablement plutôt immunogène, pro-inflammatoire plus qu'infectieux. [29-31]

## ■ Clinique

### Dermatite séborrhéique de l'adulte

#### Atteinte de la face

La dermatite séborrhéique se manifeste par des plaques érythémateuses mal limitées recouvertes de squames blanches



**Figure 1.** Dermatite séborrhéique de la face.



**Figure 2.** Dermatite séborrhéique mineure de la face se limitant à un simple érythème associé à quelques squames du pli nasogénien.

ou jaunâtres, plus ou moins grasses, non adhérentes. Ces plaques ont classiquement une évolution centrifuge, avec un érythème plus marqué en périphérie et un contour polycyclique ou annulaire. La topographie des lésions est très évocatrice : en effet, celles-ci prédominent dans la partie médiane du visage, en particulier dans le sillon nasogénien, le pli sous-labial, les sillons intersourciliers, les plis des pavillons auriculaires et à la lisière du cuir chevelu (Fig. 1). L'atteinte peut être minime, se résumant à un simple érythème associé à quelques fines squames dans les plis nasogénien (Fig. 2).

Dans la majorité des cas, les lésions sont asymptomatiques ; plus rarement, le patient ressent un prurit, ou une sensation de brûlure ou de picotements.

Ces lésions surviennent en général après l'adolescence, majoritairement chez l'homme. Elles s'installent progressivement puis évoluent par poussées entrecoupées de rémission jusqu'à l'âge de 40 ans. Ces poussées peuvent survenir spontanément ou être déclenchées par un stress, des contrariétés, un



**Figure 3.** Dermatite séborrhéique du tronc.

effort ou un topique irritant. À l'inverse, les expositions solaires ont plutôt un effet bénéfique.<sup>[32]</sup>

### Atteinte du cuir chevelu

La dermatite séborrhéique peut également atteindre le cuir chevelu. On parle alors de pityriasis capitis ou état pelliculaire. C'est en fait l'expression clinique la plus fréquente de la pityriasis simplex, le patient présente des squames fines, ou pellicules, avec un cuir chevelu non érythémateux. Dans la forme inflammatoire, le pityriasis gras, les squames sont plus épaisses et collent au cuir chevelu ; parallèlement, un érythème apparaît à la bordure frontale et mastoïdienne du cuir chevelu, constituant la classique « couronne séborrhéique ». À l'extrême, les squames sont très épaisses et les lésions prennent l'aspect d'une pseudo-teigne amiantacée.

### Atteinte du tronc

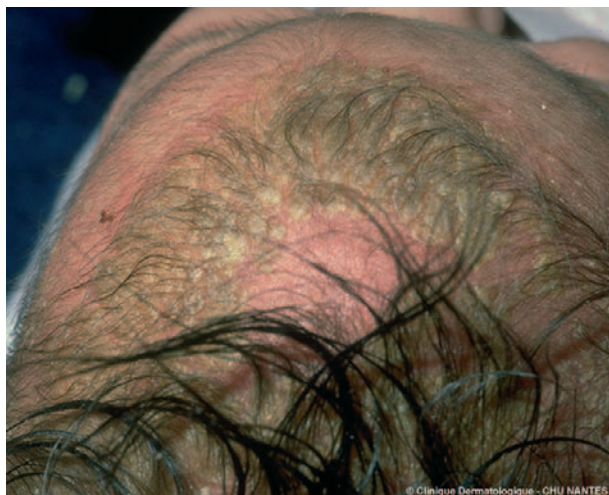
Localisée au tronc, la dermatite séborrhéique débute par des macules péripilaires qui s'élargissent ensuite en des plaques érythémato-squameuses (Fig. 3). Celles-ci sont bien limitées, annulaires ou circonscrites, de 1 à 10 cm de diamètre. Le siège de prédilection de ces lésions est la région préthoracique, mais elles peuvent également se localiser dans la gouttière médiodorsale interscapulaire. Une dépigmentation partielle peut être observée au centre de ces lésions.

### Dermatite séborrhéique du nouveau-né et du nourrisson

La présentation clinique est radicalement différente de celle de l'adulte.

Les lésions surviennent en général entre 2 semaines et 3 mois, et se manifestent par des plaques érythémateuses recouvertes de squames épaisses, grasses et jaunâtres, au vertex et en regard de la fontanelle antérieure (« croûtes de lait ») (Fig. 4). Les lésions peuvent également s'étendre à l'ensemble du cuir chevelu et à la face. Il peut s'y associer un érythème rouge vif du siège (atteinte bipolaire) (Fig. 5), une atteinte des plis axillaires (Fig. 6) et parfois quelques éléments figurés à distance. En revanche, l'état général est conservé et les lésions n'engendrent pas de gêne fonctionnelle ni de prurit. Les lésions disparaissent spontanément en quelques semaines à quelques





**Figure 4.** Dermatite séborrhéique du cuir chevelu chez un nourrisson.



**Figure 5.** Dermatite séborrhéique du nourrisson, atteinte du siège.



**Figure 6.** Dermatite séborrhéique du nourrisson, atteinte axillaire.

mois. Beaucoup plus rarement, le nourrisson peut être érythrodermique (érythrodermie de Leiner-Moussous).

Pour certains, la dermatite séborrhéique du nouveau-né ou du nourrisson serait un mode d'entrée dans le psoriasis mais non dans la dermatite atopique. [33, 34]

## Formes cliniques

### Dermatite séborrhéique et virus de l'immunodéficience humaine

La dermatose présente quelques spécificités cliniques qui la différencient de la dermatite séborrhéique de l'immunocompétent. Tout d'abord, le début est souvent plus brutal ; par ailleurs,



**Figure 7.** Dermatite séborrhéique profuse au cours d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.



**Figure 8.** Dermatite séborrhéique au cours d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine mimant « un masque lupique ».

les lésions sont classiquement plus étendues, dépassant les plis (Fig. 7), avec parfois une distribution faciale en aile de papillon pouvant être prise pour un masque lupique (Fig. 8). [35, 36] Les lésions sont par ailleurs volontiers plus infiltrées que chez l'immunocompétent et touchent fréquemment les extrémités. [37] La réponse aux traitements est souvent plus difficile à obtenir.

En plus de ces particularités cliniques, il a été noté des différences histologiques et moléculaires des lésions de dermatite séborrhéique entre les deux populations. En effet, contrairement à ce qui est communément retrouvé dans la dermatite séborrhéique de l'immunocompétent, il est objectivé dans les lésions de dermatite séborrhéique des sujets VIH positifs une parakératose étendue, une nécrose kératinocytaire, une leucoexocytose et un infiltrat superficiel périvasculaire riche en plasmocytes. [36] L'expression des *heat shock proteins* (HSP 65 et

HSP 72) est également caractéristique dans les lésions de dermatite séborrhéique du sujet VIH par rapport au sujet immunocompétent. [38]

## Dermatite séborrhéique et syndromes extrapyramidaux

Au cours de la maladie de Parkinson et des syndromes extrapyramidaux médicamenteux, les patients présentent fréquemment une séborrhée marquée associée à une dermatite séborrhéique grave et étendue. La dermatose s'améliore avec le traitement antiparkinsonien. [39] Il a été observé des formes faciales unilatérales dans la syringomyélie et après traumatismes trigéménés.

## ■ Diagnostic différentiel

### Chez le nourrisson

La dermatite séborrhéique peut être distinguée de la dermatite atopique par son début plus précoce, par l'atteinte souvent limitée au cuir chevelu et à la face, et par le caractère moins inflammatoire des lésions. D'autre part, il est frappant de constater dans la dermatite séborrhéique du nourrisson l'absence habituelle de prurit, d'irritabilité ou de troubles du sommeil, contrairement à ce qui est observé dans la dermatite atopique. Parfois les formes toutes débutantes de dermatite atopique ne se manifestent que par des squames du cuir chevelu et sont alors prises à tort pour une dermatite séborrhéique débutante.

Le psoriasis peut être difficile à différencier d'une dermatite séborrhéique chez le nourrisson ; les lésions du siège, érythémato-squameuses bien limitées, peuvent tout à fait s'intriquer dans les deux tableaux. La forme clinique de psoriasis des langes, caractérisée par des lésions érythémato-squameuses du siège bien limitées et persistantes, est plutôt un mode d'entrée dans le psoriasis.

### Chez l'adulte

Le principal diagnostic différentiel est le *psoriasis* des zones séborrhéiques (sébopsoriasis). Cliniquement, les lésions de psoriasis du visage et de dermatite séborrhéique sont parfois indissociables (Fig. 9). L'existence de lésions de psoriasis à distance sur les coudes, les genoux ou les ongles peut permettre de poser le diagnostic de psoriasis. Mais ces deux entités sont proches et pour certains ne seraient que les deux manifestations d'un même spectre. Au cuir chevelu, le problème est encore



Figure 9. Sébopsoriasis.

plus difficile. Le caractère bien limité des lésions, ainsi que l'épaisseur et l'infiltration des plaques, sont plutôt des arguments en faveur du psoriasis.

Le diagnostic différentiel avec une *rosacée* s'avère parfois délicat. La présence de pustules, la notion de *flush*, l'absence d'atteinte du cuir chevelu, sont des éléments qui aident au diagnostic.

Le *pemphigus* érythémateux (ou séborrhéique) dans sa forme débutante se présente parfois sous forme de plaques érythémato-squamo-croûteuses qui peuvent être prises pour une simple dermatite séborrhéique. L'évolution secondaire, avec apparition de bulles superficielles et fragiles, l'existence d'un signe de Nikolski et parfois l'atteinte muqueuse permettent d'orienter le diagnostic vers le pemphigus, qui est confirmé par l'immunofluorescence directe.

Dans les formes de *dermatite atopique* limitées à la tête et au cou, l'aspect clinique peut être difficile à différencier d'une dermatite séborrhéique. Cependant, la distribution typique limitée aux zones séborrhéiques n'est pas retrouvée et les lésions sont plus prurigineuses.

## ■ Traitement

Le traitement de la dermatite séborrhéique est un problème fréquent dans l'exercice de la dermatologie. Différents topiques ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (Fig. 10). Dans la majorité des cas, ces traitements sont efficaces. Le problème principal auquel nous sommes tous confrontés est celui des récides. Celles-ci engendrent une gêne importante pour le patient et souvent un certain découragement quant au traitement. Il est donc essentiel de conseiller un traitement d'entretien pour réduire le risque de récides.

Les différentes thérapeutiques utilisées dans la dermatite séborrhéique visent à diminuer la séborrhée, à calmer l'inflammation et à réduire la colonisation de la peau par des *Malassezia*.

### Traitement des dermatites séborrhéiques mineures à modérées de la face et du tronc

Dans ces formes mineures à modérées, un traitement local est suffisant. Dans un premier temps, il convient de conseiller au patient une toilette quotidienne de la face avec un produit de toilette adapté, tel qu'un pain surgras, un syndet, une solution micellaire ou un savon au pyrithione de zinc. On associe à ces soins d'hygiène un traitement topique ; trois principales molécules sont actuellement à notre disposition : le kétoconazole, la ciclopiroxolamine et le lithium.

#### Kétoconazole

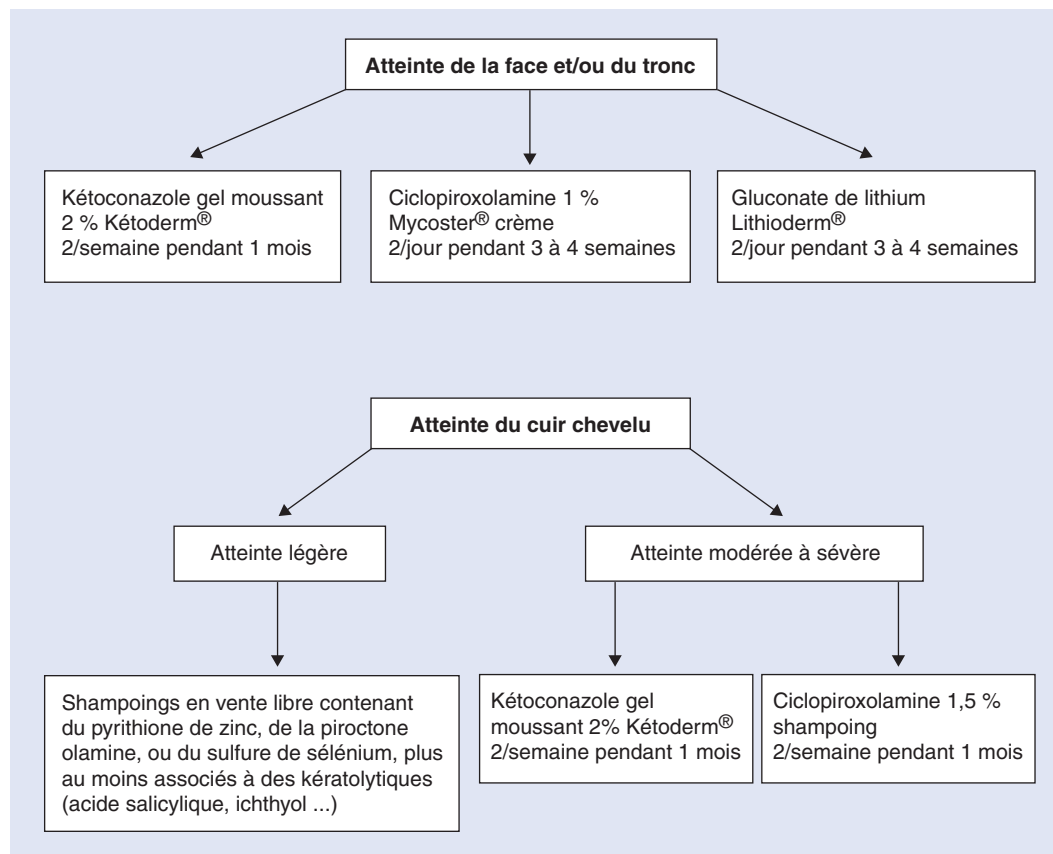
En crème ou en gel moussant, il est l'antifongique le plus couramment utilisé dans la dermatite séborrhéique. De nombreuses études ont validé son efficacité. [40-42] Le kétoconazole est actif dans cette pathologie à la fois par son action antifongique, mais également du fait de ses propriétés anti-inflammatoires. En effet, il inhibe la synthèse des leucotriènes par inhibition de la 5-lipo-oxygénase. [43]

La posologie recommandée dans la dermatite séborrhéique de la face est le kétoconazole (Ketoderm® gel moussant 2 %) à raison de deux applications par semaine pendant 4 semaines en traitement d'attaque (le Ketoderm® en crème n'a pas l'AMM). Le traitement d'entretien repose ensuite sur l'utilisation de ce gel moussant deux à quatre fois par mois.

#### Ciclopiroxolamine

La ciclopiroxolamine en crème peut être une alternative. Son efficacité a été démontrée dans des études ouvertes contre placebo. [44, 45] Par ailleurs, ces études ont mis en évidence une bonne tolérance du traitement, supérieure à celle de l'excipient. [45] Ensuite, une étude randomisée en double aveugle concernant 303 patients souffrant d'une dermatite séborrhéique de la face a comparé l'efficacité d'une crème contenant 1 % de ciclopiroxolamine au kétoconazole gel moussant à 2 %. [46] Ces





**Figure 10.** Arbre décisionnel. Possibilités thérapeutiques dans la dermatite séborrhéique.

deux traitements se sont révélés d'une efficacité équivalente ; en revanche, le traitement par kétoconazole occasionne statistiquement ( $p = 0,002$ ) plus d'effets secondaires (37 % des patients) que celui par ciclopiroxolamine (20 % des sujets). Ces effets secondaires sont essentiellement une exacerbation de la dermatose, un érythème et une sécheresse cutanée.

La posologie recommandée est la ciclopiroxolamine crème 1 % (Mycoster®) à raison de deux applications par jour pendant 3 à 4 semaines, puis deux ou trois fois par semaine en entretien.

## Lithium

L'efficacité du lithium dans la dermatite séborrhéique a été constatée pour la première fois en 1983 par Christdoulou et al. [47] qui avaient observé une régression significative de la dermatite séborrhéique chez les patients traités par lithium pour des motifs psychiatriques. Deux études en double aveugle contre placebo ont confirmé l'efficacité du succinate de lithium 8 % dans la dermatite séborrhéique. [48, 49] Une autre étude en double aveugle contre placebo a montré l'efficacité du gluconate de lithium 8 %. [50] Par la suite, le gluconate de lithium 8 % a été comparé au traitement de référence de la dermatite séborrhéique en France ayant l'AMM, le kétoconazole gel moussant 2 %, dans une étude multicentrique randomisée en groupes parallèles. [51] Cette étude démontrait la non-infériorité du lithium par rapport au kétoconazole, avec un  $\Delta$  supérieur à 15 % permettant de conclure sur le plan statistique à une supériorité du lithium ( $p < 0,001$ ). Des effets secondaires (majoritairement cutanés) étaient constatés chez 26 % des patients avec le lithium contre 25 % avec le kétoconazole.

Le mécanisme précis d'action des sels de lithium n'est pas clairement établi. Le lithium à forte concentration inhiberait la prolifération de *Malassezia furfur* en inhibant la production d'acides gras nécessaires à sa croissance. [52, 53] De plus, le lithium possède une activité anti-inflammatoire par inhibition de la production d'acide arachidonique, qui est la première étape de production des leucotriènes et prostaglandines. [54]

Le gluconate de lithium (Lithioderm®) est prescrit à raison de deux applications par jour pendant 1 mois.

## Dermocorticoïdes

Même si les dermocorticoïdes sont fréquemment utilisés seuls ou en association dans la dermatite séborrhéique, peu d'études randomisées ont objectivé leur efficacité et seule l'hydrocortisone crème a l'AMM aujourd'hui en France dans cette indication.

En 1987, une étude ouverte concernant 30 enfants atteints de dermatite séborrhéique retrouvait une efficacité comparable du pivalate de fluméthasone 0,02 % et d'une solution d'éosine aqueuse 2 %. [55] En 1986, Faergemann et al. [56] réalisaient une étude randomisée en double aveugle comparant un traitement par miconazole 2 %, hydrocortisone 1 %, et l'association miconazole et hydrocortisone. L'association se révélait plus efficace, avec l'obtention d'une disparition complète des lésions après 4 semaines de traitement dans 90 % des cas (19/21) contre 68 % (15/22) avec le miconazole et 70 % (17/24) avec l'hydrocortisone. Stratigos et al. [57] et Katsambas et al. [58] ne trouvaient pas de différence significative en comparant l'efficacité du kétoconazole crème 2 % à celle de l'hydrocortisone 1 % à partir de respectivement 72 et 50 patients. En 1992, dans une étude en simple aveugle, Ortonne et al. [59] comparaient le kétoconazole gel moussant 2 % à une lotion de dipropionate de bétaméthasone 0,05 %. Après 4 mois de traitement, le kétoconazole s'avérait significativement supérieur ( $p < 0,05$ ) au dermocorticoïde ; de plus, sa tolérance était également significativement meilleure. La comparaison dans une étude en double aveugle du kétoconazole crème 2 % au 17-butyrate clobétasol [60] montrait une efficacité similaire des deux thérapeutiques ; en revanche, les taux de récurrences étaient de 30 % avec le kétoconazole ( $n = 17$ ) contre 50 % avec le dermocorticoïde ( $n = 19$ ), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. La dernière étude en double aveugle réalisée comparait l'association kétoconazole 2 % + Désonide® gel 0,05 % à l'excipient. [61] L'association thérapeutique était significativement plus efficace que l'excipient ( $p < 0,01$ ).

## Autres topiques

Deux études en double aveugle contre placebo ont objectivé l'efficacité du bifonazole dans la dermatite séborrhéique, [63, 64]



## “ Attention

- En pratique, les dermocorticoïdes ne sont pas conseillés comme traitement de la dermatite séborrhéique du fait du taux élevé de récives et du risque de rebond à l'arrêt, mais ils peuvent se révéler utiles dans les dermatites séborrhéiques très inflammatoires ou en début de traitement par antifongiques pour limiter l'irritation engendrée parfois par ce traitement.
- Il est impératif de bien expliquer au patient que ce traitement doit être de courte durée. En effet, le risque principal de l'utilisation des dermocorticoïdes dans la dermatite séborrhéique est l'auto-utilisation répétée et prolongée, avec apparition secondairement d'atrophie, de télangiectasies et de dépigmentation. [62]

mais ce traitement n'a pas l'AMM. De même, le peroxyde de benzoyle a été essayé dans la dermatite séborrhéique dans deux études cliniques. [65, 66] La première était une étude ouverte, [65] la seconde une étude en double aveugle contre placebo. [66] Les résultats obtenus avec le peroxyde de benzoyle étaient significativement supérieurs à ceux obtenus avec le placebo ( $p < 0,05$ ). De nombreux autres traitements, tels que la terbinafine, [67] le fluconazole, [68] le métronidazole, [69, 70] le propylène glycol, [71] le calcipotriol, [72, 73] le tacrolimus [74, 75] ou le pimécrolimus [76, 77] ont été essayés dans la dermatite séborrhéique, souvent au cours d'études ouvertes ou concernant peu de sujets. Compte tenu de l'évolution chronique de cette dermatose avec des phases de rémission spontanées, il convient d'être très réservé sur les résultats de telles études.

## “ À retenir

Les traitements adjuvants cosmétiques peuvent apporter une certaine aide dans la pratique quotidienne. Ces traitements essentiellement à base d'hydroxyacides peuvent être prescrits en complément d'un traitement topique mais surtout en relais de manière à limiter les rechutes.

## Pytirisias capitis

Dans les formes mineures, bien souvent le médecin n'est pas consulté et le patient utilise des shampoings antipelliculaires en vente libre. Ceux-ci contiennent des molécules à visée antifongique ou anti-inflammatoire, telles que la pyrithione de zinc, la piroctone olamine ou le sulfure de sélénium, plus ou moins associées à des kératolytiques (acide salicylique, ichthyol...).

Dans les formes plus sévères, l'efficacité du kétoconazole 2 % en gel moussant a été objectivée par de nombreuses études. [78-83] Il s'utilise en applications bihebdomadaires pendant 4 semaines, puis de deux à quatre fois par mois tout comme dans la dermatite séborrhéique de la face.

L'alternative est l'utilisation de la ciclopiroxolamine en shampoing. L'efficacité a été clairement démontrée dans des études randomisées en double aveugle contre excipient. [84-87] La tolérance du traitement est bonne, avec une fréquence des effets secondaires cutanés similaire à celle constatée dans le groupe excipient. [87] D'autre part, l'étude de Shuster et al. [86] confirme l'efficacité du traitement d'entretien pour la réduction des récives. En effet, les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien hebdomadaire par ciclopiroxolamine shampoing en relais du traitement d'attaque n'ont présenté une récive que

dans 14 % des cas, contre 22 % quand le traitement d'entretien était appliqué deux fois par mois, alors que les patients ayant été traités par l'excipient ont récidivé dans 35 % des cas. La ciclopiroxolamine a été opposée au kétoconazole dans un essai randomisé en groupes parallèles incluant 154 sujets ayant un état pelliculaire. [88] Un shampoing contenant 1,5 % de ciclopiroxolamine et 3 % d'acide salicylique était comparé à un shampoing contenant 2 % de kétoconazole. Il a été observé une amélioration significative de la dermatose sous traitement, mais sans différence significative entre les deux shampoings.

La posologie recommandée est un shampoing à base de ciclopiroxolamine 1,5 % deux fois par semaine pendant un mois, puis un traitement d'entretien de deux à quatre fois par mois.

## Dermatite séborrhéique profuse

Dans les dermatites séborrhéiques sévères du visage ou profuses (lésions du tronc), survenant en général chez les patients immunodéprimés, ou dans les dermatites séborrhéiques résistant au traitement local, on peut être amené à prescrire du kétoconazole oral (Nizoral®) à la dose de 200 mg/j pendant 1 à 2 mois, mais il convient de rappeler que cette thérapeutique est potentiellement hépatotoxique, en effet le kétoconazole peut engendrer des hépatites cytolitiques ou cholestatiques parfois graves. La prescription est donc faite après dosage des transaminases et interrogatoire du patient sur ses antécédents hépatiques, et le bilan hépatique doit être contrôlé régulièrement pendant le traitement. Il convient également d'être vigilant sur les nombreuses interactions médicamenteuses possibles avec le kétoconazole. Une seule étude en double aveugle contre placebo a évalué l'efficacité du kétoconazole par voie orale (200 mg/j) dans la dermatite séborrhéique ( $n = 19$ ). [89] L'amélioration était significativement supérieure avec le kétoconazole par rapport au placebo ( $p < 0,01$ ). Aucun effet secondaire grave ne fut noté lors de cet essai.

De même, une seule étude contre placebo a été réalisée avec la terbinafine à la dose de 250 mg/j ( $n = 60$ ). [90] L'efficacité de la terbinafine était également significativement supérieure à celle du placebo ( $p < 0,0001$ ), sans effet secondaire grave dans cette étude. Compte tenu de la possible hépatotoxicité de la terbinafine, il est recommandé chez les patients ayant une altération hépatique connue d'effectuer un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement.

## Dermatite séborrhéique du nourrisson

Dans la majorité des cas, cette dermatose bénigne et transitoire ne nécessite pas de traitement spécifique. L'essentiel est d'éviter l'irritation engendrée par les applications répétées d'antiseptiques ou de détergents, et de conseiller l'utilisation de pain surgras pour la toilette, avec un rinçage soigneux, puis l'utilisation d'émollients qui aident au décapage. Dans les formes très inflammatoires, le jeune patient peut bénéficier d'une courte corticothérapie locale de classe 3 ou 4.

## ■ Conclusion

Même si la dermatite séborrhéique est une pathologie bénigne, du fait de son caractère chronique et récidivant elle peut engendrer une gêne majeure chez le patient. Il est donc indispensable de pouvoir proposer au patient une thérapeutique adaptée pour traiter la poussée et limiter les récives ultérieures. On constate d'ailleurs depuis quelques années un regain d'intérêt pour cette dermatose, avec de nombreux essais contrôlés aboutissant à de nouvelles options thérapeutiques.



## ■ Références

- [1] Johnson ML, Roberts J. *Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. US Department of Health, Education and Welfare, Vital Health and statistics, 1978.* Washington DC: US Department of health, Education and Welfare; 1978. p. 1-72 (Series II, n°212 DHEW (RHS)79-1660).

- [2] Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common non malignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol* 1999;**38**:901-8.
- [3] Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Merlin K, Marks R. The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol* 2003;**139**:318-22.
- [4] Mastrolonardo M, Diaferio A, Vendemiale G, Lopalco P. Seborrheic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta Derm Venereol* 2004;**84**:285-7.
- [5] Kligman AM. Perspectives and problems in cutaneous gerontology. *J Invest Dermatol* 1979;**73**:39-46.
- [6] Beauregard S, Gilchrist BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987;**123**:1638-43.
- [7] Jensen BL, Weismann K, Sindrup JH, Sondergaard J, Schmidt K. Incidence and prognostic significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: a 5-year observational study. *Acta Derm Venereol* 2000;**80**:140-3.
- [8] Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989;**125**:357-61.
- [9] Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, et al. Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: a 42-month prospective study. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:746-54.
- [10] Mahe A, Simon F, Coulily S, Tounkara A, Bobin P. Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *J Am Acad Dermatol* 1996;**34**:1084-6.
- [11] Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch Dermatol* 1983;**119**:473-5.
- [12] Maietta G, Fornaro P, Rongioletti F, Rebora A. Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990;**70**:432-4.
- [13] Maietta G, Rongioletti F, Rebora A. Seborrheic dermatitis and daylight. *Acta Derm Venereol* 1991;**71**:538-9.
- [14] Burton JL, Cartlidge M, Cartlidge NE, Shuster S. Sebum excretion in parkinsonism. *Br J Dermatol* 1973;**88**:263-6.
- [15] Guillaume JC, Karneff MC, Revuz J. Seborrheic dermatitis and cancer of the upper respiratory and digestive tracts. *Ann Dermatol Venereol* 1991;**118**:607-9.
- [16] Brenner S, Horwitz C. Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. II. Nutrient mediators: essential fatty acids; vitamins A, E and D; vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, niacin and biotin; vitamin C selenium; zinc; iron. *World Rev Nutr Diet* 1988;**55**:165-82.
- [17] Brenner S, Horwitz C. Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. I. Prevalence, etiology, symptomatology, histological and biochemical features. *World Rev Nutr Diet* 1988;**55**:153-64.
- [18] Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;**18**:13-26.
- [19] Bergbrant IM, Faergemann J. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Derm Venereol* 1989;**69**:332-5.
- [20] Burton JL, Pye RJ. Seborrhea is not a feature of seborrheic dermatitis. *BMJ* 1983;**286**:1169-70.
- [21] Hale EK, Bystry JC. Relation between skin temperature and location of facial lesions in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;**136**:559-60.
- [22] Reymond JL, Amblard P. Seborrheic dermatitis. A century of controversy. *Presse Med* 1990;**19**:1030-1.
- [23] Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000;**38**:337-41.
- [24] Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, Boekhout T, Dawson Jr. TL. Fast, non invasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3350-7.
- [25] Faergemann J, Aly R, Maibach HI. Quantitative variations in distribution of *Pityrosporum orbiculare* on clinically normal skin. *Acta Derm Venereol* 1983;**63**:346-8.
- [26] Pechere M, Krischer J, Remondat C, Bertrand C, Trelu L, Saurat JH. *Malassezia* spp. carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 1999;**26**:558-61.
- [27] Heng MC, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:82-6.
- [28] Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984;**111**:235-42.
- [29] Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, Scheynius A, Faergemann J, Soderstrom T. An immunological study in patients with seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1991;**16**:331-8.
- [30] Faergemann J. *Pityrosporum* yeasts--what's new? *Mycoses* 1997;**40**(suppl1):29-32.
- [31] Bergbrant IM, Andersson B, Faergemann J. Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol* 1999;**24**:402-6.
- [32] Hancox JG, Sheridan SC, Feldman SR, Fleischer Jr. AB. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998. *Int J Dermatol* 2004;**43**:6-11.
- [33] Moises-Alfaro CB, Caceres-Rios HW, Rueda M, Velazquez-Acosta A, Ruiz-Maldonado R. Are infantile seborrheic and atopic dermatitis clinical variants of the same disease? *Int J Dermatol* 2002;**41**:349-51.
- [34] Lorette G. Seborrheic dermatitis in the child. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:123-5.
- [35] Marino CT, McDonald E, Romano JF. Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1991;**48**:217-8.
- [36] Eisenstat BA, Wormser GP. Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS. *N Engl J Med* 1984;**311**:189.
- [37] Soepron FF, Schinella RA, Cockerell CJ, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1986;**14**:242-8.
- [38] Puig L, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C, Ribera M, de Moragas JM. Epidermal expression of 65 and 72 kd heat shock proteins in psoriasis and AIDS-associated psoriasiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:985-9.
- [39] Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Effect of L-dopa on the seborrhea of parkinsonism. *Br J Dermatol* 1973;**88**:475-9.
- [40] Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol* 1984;**111**:603-7.
- [41] Skinner Jr. RB, Noah PW, Taylor RM, Zanolli MD, West S, Guin JD, et al. Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**:852-6.
- [42] Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrheic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987;**116**:217-21.
- [43] Beetens JR, Loots W, Somers Y, Coene MC, De Clerck F. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 1986;**35**:883-91.
- [44] Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O, Study Investigator Group. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;**144**:1033-7.
- [45] Unholzer A, Varigos G, Nicholls D, Schinzel S, Nietsch KH, Ulbricht H, et al. Ciclopiroxolamine cream for treating seborrheic dermatitis: a double-blind parallel group comparison. *Infection* 2002;**30**:373-6.
- [46] Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. *Dermatology* 2003;**206**:233-40.
- [47] Christodoulou GN, Georgala S, Varelzides A, Catsarou A. Lithium in seborrheic dermatitis. *Psychiatr J Univ Ott* 1983;**8**:27-9.
- [48] Efalith Multicenter Trial Group. A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:452-7.
- [49] Cuelenaere C, De Bersaques J, Kint A. Use of topical lithium succinate in the treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatology* 1992;**184**:194-7.
- [50] Dreno B, Moysé D. Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol* 2002;**12**:549-52.
- [51] Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moysé D, Study Investigator Group. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 2003;**148**:1230-6.
- [52] Leeming JP, Burton JL. Lithium succinate and seborrheic dermatitis: an antifungal mode of action? *Br J Dermatol* 1990;**122**:718-9.
- [53] Nenoff P, Hausteil UF, Munzberger C. In vitro activity of lithium succinate against *Malassezia furfur*. *Dermatology* 1995;**190**:48-50.
- [54] Horrobin DF. Effect of lithium on essential fatty acid and prostaglandin metabolism. In: Bach RO, Gallichio VS, editors. *Lithium and cell physiology*. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 137-49.

- [55] Shohat M, Mimouni M, Varsano I. Efficacy of topical application of glucocorticosteroids compared with eosin in infants with seborrheic dermatitis. *Cutis* 1987;**40**:67-8.
- [56] Faergemann J. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1986;**114**:695-700.
- [57] Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Bohler K, Fritsch P, Schmolz A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19**:850-3.
- [58] Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, Aygerinou G, Michailidis D, Stratigos JA. Double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. *Br J Dermatol* 1989;**121**:353-7.
- [59] Ortonne JP, Lacour JP, Vitetta A, Le Fichoux Y. Comparative study of ketoconazole 2% foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05% lotion in the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Dermatology* 1992;**184**:275-80.
- [60] Pari T, Pulimood S, Jacob M, George S, Jeyaseelan L, Thomas K. Randomised double-blind controlled trial of 2% ketoconazole cream versus 0.05% clobetasol 17-butyrate cream in seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;**10**:89-90.
- [61] Pierard-Franchimont C, Pierard GE. A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole + desonide gel combination in the treatment of facial seborrheic dermatitis. *Dermatology* 2002;**204**:344-7.
- [62] Pierard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Pierard GE. From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology* 2000;**200**:93-8.
- [63] Segal R, David M, Ingber A, Lurie R, Sandbank M. Treatment with bifonazole shampoo for seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1992;**72**:454-5.
- [64] Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Kuchmeister B, et al. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrheic dermatitis. *Mycoses* 1993;**36**:325-31.
- [65] Bonnetblanc JM, Bernard P. Benzoyl peroxide in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol* 1986;**122**:752.
- [66] Bonnetblanc JM, De Prost Y, Bazex J, Maignan-Gayard P. Treatment of seborrheic dermatitis with benzoyl peroxide. *Ann Dermatol Venereol* 1990;**117**:123-5.
- [67] Faergemann J, Jones JC, Hettler O, Loria Y. *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrheic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol* 1996;**134**(suppl46):12-5.
- [68] Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, Theocharis S, Stratigos J. Facial seborrheic dermatitis treated with fluconazole 2% shampoo. *Int J Dermatol* 1994;**33**:136-7.
- [69] Parsad D, Pandhi R, Negri KS. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis- a double blind study. *Dermatology* 2001;**202**:35-7.
- [70] Koca R, Altinyazar HC, Esturk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. *Int J Dermatol* 2003;**42**:632-5.
- [71] Faergemann J. Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study. *Cutis* 1988;**42**:69-71.
- [72] Kowazick L, Schlehaider UK. An open pilot study of calcipotriol in seborrheic eczema. *J Dermatol Treat* 1998;**9**:49-51.
- [73] Berth-Jones J, Adnitt PI. Topical calcipotriol is not effective in facial seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2001;**12**:179.
- [74] Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:145-7.
- [75] Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003;**148**:1242-4.
- [76] Crutchfield 3<sup>rd</sup> CE. Pimecrolimus: a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis* 2002;**70**:207-8.
- [77] Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, Koumantaki E. Pimecrolimus cream 1% can be an effective treatment for seborrheic dermatitis of the face and trunk. *Drugs Exp Clin Res* 2004;**30**:191-5.
- [78] Berger R, Mills OH, Johnson RW, Jones EL, Mrusck S. Double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *Adv Ther* 1990;**7**:247-56.
- [79] Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Arrese JE, De Doncker P. Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology* 2001;**202**:171-6.
- [80] Carr MM, Pryce DM, Ive FA. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrheic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987;**116**:213-6.
- [81] Faergemann J. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. A double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1990;**70**:171-2.
- [82] Peter RU, Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1995;**132**:441-5.
- [83] Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993;**29**:1008-12.
- [84] Altmeyer P, Hoffmann K, Loprox Shampoo Dosing Concentration Study Group. Efficacy of different concentrations of ciclopirox shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* 2004;**43**(suppl1):9-12.
- [85] Abeck D, Loprox Shampoo Dosing Study Group. Rationale of frequency of use of ciclopirox 1% shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis: results of a double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy of once, twice, and three times weekly usage. *Int J Dermatol* 2004;**43**(suppl1):13-6.
- [86] Shuster S, Meynadier J, Kerl H, Nolting S. Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol* 2005;**141**:47-52.
- [87] Lebwohl M, Plott T. Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: results of a double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* 2004;**43**(suppl1):17-20.
- [88] Squire RA, Goode K. A randomized, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2002;**13**:51-60.
- [89] Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol* 1984;**111**:603-7.
- [90] Scaparro E, Quadri G, Virno G, Orifici C, Milani M. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrheic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001;**144**:854-7.

G. Quéreux (gaelle.querieux@chu-nantes.fr).

Clinique dermatologique, Hôtel Dieu, 1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Quéreux G. Dermatite séborrhéique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-826-A-10, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)





# Dermatologie néonatale

S Barbarot  
JF Stalder

**Résumé.** – Les dermatoses néonatales sont fréquentes et variées. L’immaturité fonctionnelle de la peau du nouveau-né prématuré expose aux complications thermiques, infectieuses et hydroélectrolytiques. À l’inverse, les caractéristiques de la peau du nouveau-né à terme sont identiques à celles de l’enfant. Les dermatoses transitoires du nouveau-né sont fréquentes et bénignes (érythème toxique, hyperplasie sébacée...) mais toute éruption pustuleuse ou bulleuse néonatale doit systématiquement faire évoquer les étiologies infectieuses (bactériennes, virales et mycosiques) en raison de leur potentielle gravité à court terme. Rarement, une génodermatose se révèle en période néonatale par des lésions bulleuses (épidermolyse bulleuse héréditaire). Les érythrodermies néonatales et les troubles de la kératinisation congénitaux posent à court terme un problème étiologique et thérapeutique. Les lésions de topographie médiane (cuir chevelu, région lombaire) doivent faire évoquer la possibilité d’un dysraphisme. L’apparition de nodules cutanés chez le nouveau-né doit conduire à éliminer les causes malignes (métastases de neuroblastome, leucémie congénitale). Les nodules de pronostic bénin, plus fréquents, ne nécessitent souvent qu’une surveillance clinique.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** nouveau-né, dermatoses transitoires, vésicules, bulles, pustules, érythrodermie, nodules.

## Notion de physiologie de la peau du nouveau-né

Le degré de maturité de la peau du nouveau-né est directement lié à son âge gestationnel. Ainsi, l’aspect histologique et les caractéristiques physiologiques de la peau d’un nouveau-né à terme sont quasiment identiques à ceux d’un enfant ou même d’un adulte. À l’inverse, les qualités fonctionnelles de la peau d’un nouveau-né prématuré, notamment la fonction barrière de l’épiderme sont peu développées et l’exposent à des complications hydroélectrolytiques, hypothermiques, infectieuses et toxiques potentiellement graves [32].

### FONCTION BARRIÈRE DE L’ÉPIDERME

Un épiderme mature possède une fonction barrière contre la perte transépidermique en eau, le passage percutané de produits potentiellement toxiques et les traumatismes mécaniques externes. La naissance et l’exposition de la peau fœtale à l’air ambiant sont des stimuli de maturation essentiels pour la fonction barrière de l’épiderme d’un nouveau-né prématuré [31, 41].

#### ■ Perte transépidermique en eau

L’augmentation de la perte transépidermique en eau (PTEE) observée chez le nouveau-né prématuré a deux conséquences pathologiques majeures : d’une part l’hypothermie et d’autre part la déshydratation intracellulaire hypernatrémique [82, 87]. La PTEE peut

être mesurée directement en utilisant un évaporimètre cutané [59]. Plusieurs facteurs influencent le degré de la PTEE.

#### Âge gestationnel

La PTEE d’un nouveau-né à terme est faible (6 à 8 g/m<sup>2</sup>/h), proche de celle d’un adulte non exposé à des conditions de sudation excessives. En revanche, la PTEE augmente de façon exponentielle chez le nouveau-né prématuré pour atteindre 100 g/m<sup>2</sup>/h entre 24 et 26 semaines, correspondant à une perte en eau quotidienne de 100 mL/kg de masse corporelle. Chez le nouveau-né prématuré né après 25 semaines, la PTEE se normalise en 15 jours.

#### Topographie

Chez un même nouveau-né, la PTEE est plus faible au niveau de la région cervicofaciale et palmoplantaire qu’au niveau de l’abdomen.

#### Degré d’hygrométrie

La PTEE est un processus passif qui dépend de manière linéaire du degré d’humidité de l’atmosphère ambiante ; l’utilisation d’incubateurs contenant une atmosphère saturée en eau permet donc logiquement de réduire la PTEE chez le prématuré.

L’application de topiques gras sur la peau du nouveau-né prématuré diminue la PTEE d’environ 30 % et réduit significativement le risque d’infections à point de départ cutané [105]. Récemment, on a montré que la photothérapie augmentait de 25 % la PTEE chez le nouveau-né prématuré [58].

#### ■ Absorption percutanée

Le risque d’intoxication du nouveau-né par absorption percutanée d’un produit topique est rapporté dans la littérature depuis plus de 100 ans. Les intoxications systémiques à l’hexachlorophène dues à

Sébastien Barbarot : Chef de clinique-assistant.  
Jean-François Stalder : Professeur des Universités.  
Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France.

L'utilisation de talc contaminé observées en France dans les années 1980 et les nombreux cas d'intoxication éthylique dus à l'utilisation de pansements alcoolisés <sup>[4]</sup>, de préparations à base d'acide borique, de vaseline salicylée ou d'urée illustrent la particulière vulnérabilité des nouveau-nés prématurés aux accidents d'absorption percutanée de toxiques.

L'absorption percutanée peut être évaluée in vivo par la mesure du pouvoir de vasoconstriction locale de la phényléphrine appliquée sur la peau <sup>[70]</sup>. Ces données in vivo et les résultats de travaux réalisés in vitro <sup>[6]</sup> montrent que l'absorption percutanée est multipliée par 100 à 1 000 chez le nouveau-né prématuré de 25 semaines. L'absorption percutanée décroît régulièrement avec l'âge gestationnel pour être quasiment celle de l'adulte à terme <sup>[87]</sup>. Cependant, les risques d'intoxication par absorption percutanée de drogues persistent chez le nouveau-né à terme en raison du rapport surface/volume trois fois plus important que celui de l'adulte et de l'occlusion des couches qui augmente la pénétration des topiques dans la peau <sup>[5]</sup>.

■ **Traumatismes externes**

L'épiderme mature du nouveau-né à terme constitue une barrière efficace contre les traumatismes mineurs de la vie néonatale (frottements, utilisations d'adhésifs sur la peau). La peau du nouveau-né prématuré ne remplit pas cette fonction. L'utilisation répétée d'adhésifs et d'électrodes de monitoring sur une peau immature semble augmenter la PTEE et le risque d'infection bactérienne <sup>[42, 57]</sup>.

**DERME**

Contrairement à l'épiderme, le derme est anatomiquement bien développé même chez le nouveau-né prématuré. Cependant, ses capacités fonctionnelles, en particulier la fonction sudorale, sont encore immatures.

■ **Fonction sudorale**

Les glandes sudorales du nouveau-né à terme sont morphologiquement normales dès 28 semaines de gestation et sont fonctionnelles dès la naissance, mais elles nécessitent un stimulus thermique externe ou interne (élévation de la température corporelle) plus important que chez l'adulte. La sudation apparaît d'abord dans la région cervicofaciale puis au tronc et aux membres. Les glandes sudorales des nouveau-nés prématurés (avant 36 semaines) sont immatures. Cela est probablement lié à une immaturité de leur innervation car elles sont capables de répondre à une stimulation chimique (acétylcholine) dès 32 semaines <sup>[8, 43]</sup>. Après la naissance, la maturation de la fonction sudorale va s'accélérer pour permettre une sudation en 2 semaines, même chez des nouveau-nés de 28 semaines. La mise en évidence de cette sudation nécessite néanmoins des stimuli thermiques importants. Les implications pathogéniques de cette immaturité sudorale sont faibles chez les nouveau-nés prématurés. Il est en effet peu utile de lutter contre l'hyperthermie pendant cette période.

La réponse sudorale au stress (faim, douleur) se traduit chez le nouveau-né par une hypersudation palmoplantaire. Ce phénomène peut être mesuré par évaporimétrie ou par mesure de l'impédancemétrie cutanée afin d'évaluer le caractère douloureux de certaines procédures invasives <sup>[43]</sup>. La réponse sudorale au stress est absente avant 36-37 semaines et n'est pas influencée par la naissance.

■ **Fonction sébacée**

La fonction sébacée a été peu étudiée chez le nouveau-né prématuré. En revanche, elle est équivalente à celle de l'adulte chez le nouveau-né à terme et diminue pendant les premières semaines de vie. L'intensité de la sécrétion sébacée chez un nouveau-né semble dépendre en partie du taux de séborrhée de la mère avant la naissance <sup>[44]</sup>. L'hyperplasie sébacée céphalique observée dans les premières semaines de vie se traduit par l'aspect de grains de milium.

Tableau I. – *Dermatoses transitoires bénignes du nouveau-né.*

Dermatose	Fréquence
Hyperplasie des glandes sébacées (miliium)	30 à 50 %
Desquamation	15 à 65 % (fréquent chez le NN post-mature)
Anomalies vasculaires	
- érythème transitoire	NC
- cutis marmorata	7 %
- bébé arlequin	10 %
- angiomes plan céphaliques	20 à 80 %
Pustuloses transitoires du NN	
- érythème toxique	60 à 80 %
- mélanose pustuleuse transitoire	5 % chez le NN noir
Miliaires	
- miliaires cristallines	5 à 15 % (en fonction des conditions d'hypersudation)
- miliaires rouges	4 à 5 %
Hyperpigmentations	
- taches mongoloïdes	75 à 95 % chez le NN noir 5 % chez le NN caucasien
- hyperpigmentation des OGE	20 % chez le NN noir ou asiatique 5 % chez le NN caucasien
Bulles de succion	10 %
Anomalies muqueuses	
- perles d'Epstein	50 à 80 %
- leucodème	40 % chez le NN noir 10 % chez le NN caucasien
- calcs de succion de la lèvre supérieure	NC
Lanugo	
Dermite périanale	7 à 19 %

NN : nouveau-né, NC : non connu, OGE : organes génitaux externes.

■ **Vascularisation cutanée**

Les vaisseaux du derme réagissent par une vasodilatation au chaud et par une vasoconstriction au froid chez le nouveau-né à terme et, à un moindre degré, chez le nouveau-né prématuré <sup>[9]</sup>. La vasoconstriction induite par la phényléphrine est intense, surtout chez le prématuré.

■ **Propriétés mécaniques et cicatrisation**

Le contenu en collagène et en fibres élastiques du derme du nouveau-né à terme, et a fortiori du nouveau-né prématuré, est plus faible que chez l'adulte. La peau du nouveau-né se déforme pour une contrainte plus faible que celle d'un adulte. En revanche, la viscosité cutanée est plus grande chez le nouveau-né du fait de la richesse en protéoglycans <sup>[60]</sup>. Ces propriétés expliquent l'impression d'excès de peau observée chez le nouveau-né qui peut être utilisée pour les exérèses chirurgicales. La cicatrisation des plaies néonatales est rapide et de bonne qualité chez le nouveau-né, comme chez le nourrisson et le jeune enfant.

**Dermatoses transitoires bénignes du nouveau-né**

De nombreuses dermatoses néonatales guérissent spontanément au cours du premier mois de vie (*tableau I*). Leur physiopathologie est le plus souvent mal comprise mais leur polymorphisme clinique doit être connu car ces manifestations transitoires physiologiques ne doivent pas inquiéter médecins et parents et ne doivent conduire à des traitements inutiles. Toutefois, il est prudent d'évoquer systématiquement certains diagnostics différentiels potentiellement graves, en particulier les infections bactériennes ou mycosiques devant une éruption pustuleuse néonatale.

**ÉRYTHÈME TOXIQUE DU NOUVEAU-NÉ**

L'érythème toxique (ET) est l'éruption néonatale la plus fréquente, touchant probablement 80 à 90 % des nouveau-nés <sup>[78, 79, 85]</sup>.

## ■ Clinique

L'éruption survient dans les 4 premiers jours de vie. Il s'agit le plus souvent de papules érythémateuses urticariennes d'une taille de 1 à 3 cm, nombreuses, diffuses, épargnant les paumes et les plantes, et disparaissant spontanément en 4 jours. Les lésions sont parfois pustuleuses (30 % des cas) [98]. Rarement, l'éruption apparaît tardivement, après 10 jours de vie [17] et peut être récurrente jusqu'à 6 semaines de vie. L'ET semble plus fréquent chez le nouveau-né mature et à partir de la deuxième grossesse.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic. En cas d'atypie clinique, et en particulier quand les lésions sont majoritairement pustuleuses, il faut rechercher des arguments en faveur d'une infection bactérienne, virale ou mycosique en réalisant des prélèvements adaptés (frottis du contenu d'une pustule, examen direct bactériologique et mycologique, mise en culture sur milieux adaptés).

## ■ Histologie

L'histologie retrouve toujours un œdème plus ou moins important du derme associé à un infiltrat à polynucléaires éosinophiles sans topographie particulière. Les pustules contiennent des polynucléaires éosinophiles et sont sous-cornées ou intra-épidermiques. L'histologie n'est pas utile en pratique courante. En cas de doute diagnostique, un frottis du contenu d'une vésicule retrouve une forte densité de polynucléaires éosinophiles.

## ■ Étiologie

L'ET est classiquement considéré comme un phénomène « d'adaptation » au milieu extérieur, mais ses mécanismes physiopathologiques sont inconnus, en particulier le lien entre l'hyperéosinophilie circulante du nouveau-né et la présence de polynucléaires éosinophiles dans la peau des nouveau-nés atteints d'ET. Bassukas [7] suggère que l'ET correspond à une réaction du greffon contre l'hôte mineure vis-à-vis de lymphocytes maternels passés dans le sang fœtal pendant l'accouchement. Cependant, l'histologie des lésions d'ET ne retrouve pas les caractéristiques de la réaction du greffon contre l'hôte et l'éruption ne touche pas les paumes et les plantes de pied.

### PUSTULOSE MÉLANIQUE TRANSITOIRE

La pustulose mélanique transitoire a été définie en 1976 par Ramamurthy [80]. Cette entité est considérée le plus souvent comme une forme clinique de l'ET, plus fréquente chez les nouveau-nés à peau noire. Le cadre des « pustuloses transitoires stériles du nouveau-né » a été proposé par certains auteurs [34] pour réunir les deux présentations cliniques.

Cliniquement, il s'agit d'une éruption pustuleuse localisée surtout au tronc et aux fesses évoluant en quelques jours vers une pigmentation maculeuse persistant quelques semaines, recouverte d'une squame facilement détachable. Le début est très précoce, souvent dès la naissance. L'histologie associe infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, pustules sous-cornées semblables aux lésions de l'ET et hyperkératose.

### DESQUAMATION NÉONATALE

Une desquamation diffuse est fréquemment observée chez le nouveau-né postmature. Elle est facilement différenciée des ichtyoses congénitales et en particulier du tableau de bébé collodion. Une desquamation importante peut constituer un mode de présentation initial d'une dysplasie ectodermique anhydrotique liée à l'X (Christ Siemens Touraine).

### MILIAIRES

Les miliaires peuvent être observées dans les premières semaines de vie. Les lésions semblent être dues à une obstruction des canaux



**1** Hyperplasie sébacée (miliun).

sudoraux d'origine inconnue. Le niveau d'obstruction dans l'épiderme semble expliquer les aspects cliniques différents : obstruction superficielle (miliaire cristalline), obstruction profonde (miliaire rouge) [2].

## ■ Miliaire cristallines (sudamina)

Il s'agit de vésicules de petite taille localisées surtout sur le front. Les lésions sont très superficielles, comme des gouttes de rosée sur peau saine, et disparaissent en 2 jours. On retrouve très souvent un contexte d'hypersudation (climat tropical, nouveau-né en incubateur).

## ■ Miliaire rouge

La miliaire rouge apparaît plus tardivement, après le 10<sup>e</sup> jour de vie, et touche le tronc et le cou. Il s'agit de papulovésicules érythémateuses non folliculaires. Les lésions peuvent se surinfecter : un traitement antiseptique biquotidien de type chlorexidine aqueuse à 0,1 % est conseillé.

### HYPERPLASIE SÉBACÉE (MILIUM)

L'hyperplasie sébacée néonatale est très fréquente (30 à 50 % des nouveau-nés). Elle se manifeste par des papules blanches ou jaunes de petite taille (1 à 2 mm) des joues, du nez et de la lèvre supérieure (fig 1). Il s'agit de kystes épidermiques plus ou moins profonds développés aux dépens des follicules pilosébacés, probablement stimulés par les modifications hormonales périnatales. Les lésions disparaissent en quelques semaines. Aucun traitement n'est nécessaire. Ce tableau est parfois dénommé « acné néonatale », il est toutefois préférable de réserver ce terme aux cas très rares de véritable acné du nourrisson associant microkystes, comédons ouverts, papules et nodules inflammatoires.

La persistance de lésions d'hyperplasie sébacée profuses doit faire évoquer certaines dysplasies ectodermiques (hypotrichose de Marie Unna, syndrome de Bazex-Dupré-Christol lié à l'X) [81].

Les perles d'Epstein sont des kystes épidermiques situés sur la muqueuse palatine à la naissance. Elles ont la même histoire naturelle que les lésions cutanées.

### ANGIOMES ET ANOMALIES VASCULAIRES

## ■ Angiomes plans céphaliques

Les angiomes plans céphaliques (angiomes *flammeus*) sont fréquemment observés en période néonatale (20 à 80 % des nouveau-nés) [46]. Ils sont localisés au front (région glabellaire) (fig 2) avec parfois atteinte d'une paupière supérieure, des ailes du nez et du filtrum. Ces angiomes disparaissent classiquement au cours des premières années de vie mais certaines lésions persistent ou réapparaissent à l'âge adulte, surtout chez les femmes [67]. Ces angiomes plans céphaliques « transitoires » sont à différencier des malformations capillaires, plus rares, qui persistent toute la vie. L'angiome de Unna est localisé dans la région occipitale médiane. Il persiste à l'âge adulte.

## ■ Bébé arlequin

Ce phénomène est probablement dû à une immaturité de la commande centrale du tonus vasculaire périphérique. Sa fréquence





2 Angiome plan frontal transitoire.

est mal connue, sans doute proche de 10 %. Cliniquement, il s’agit d’un érythème hémicorporel décline, à limite nette, apparaissant lors de la position en décubitus latéral, alors que l’hémicorps supérieur est pâle. Ce phénomène est transitoire (3 à 20 minutes) et peut se répéter plus de dix fois au cours des 24 premières heures de vie [98].

■ **Cutis marmorata**

Il s’agit d’un aspect de livedo violacé aggravé par le froid, très fréquent chez le nouveau-né. Cet aspect disparaît spontanément en quelques jours. Il doit être différencié du *cutis marmorata telangiectatica congenita* dont le tableau clinique comprend un livedo plus marqué et persistant, associé parfois à des lésions atrophiques et à un syndrome polymalformatif [29].

**HYPERPIGMENTATIONS**

■ **Taches mongoloïdes**

Il s’agit de macules de grande taille de coloration bleutée situées dans la région sacrée. Histologiquement, on retrouve une augmentation du nombre de mélanocytes dans le derme profond. L’évolution est favorable avant 4 ans. La fréquence des taches mongoloïdes varie beaucoup en fonction de l’origine ethnique : 75 à 95 % chez les sujets noirs [74] 3 % chez les Finlandais [46]. On observe rarement des taches mongoloïdes de localisation atypique sur les membres inférieurs ou le tronc.

■ **Hyperpigmentation des organes génitaux externes**

Elle est fréquente chez les nouveau-nés asiatiques et noirs [100], localisée au scrotum et sur les grandes lèvres.

**Dermatoses infectieuses du nouveau-né**

Le nouveau-né, et particulièrement le prématuré, est exposé au risque d’infection bactérienne, virale ou mycosique. L’examen dermatologique est essentiel dans ce contexte car les signes cliniques des infections maternofoetales manquent totalement de spécificité. Les lésions cutanées pustuleuses et bulleuses sont observées dans de nombreuses situations chez le nouveau-né (tableaux II, III).

Tableau II. – Pustuloses du nouveau-né.

Stériles	Infectieuses		
	Bactériennes	Fongiques et parasitaire	Virales
Pustuloses transitoires néonatales  - érythème toxique - mélanoses pustuleuses transitoires Acropustulose infantile Pustulose à éosinophile du cuir chevelu Miliaire pustuleuse Incontinentia pigmenti Histiocytose congénitale auto-involutive	Impétigo	Candidose cutanée congénitale	Herpès, varicelle, CMV
	Septicémie à <i>Listeria monocytogenes</i> , streptocoque B, <i>Haemophilus influenzae</i>	Pustulose céphalique néonatale à <i>Malassezia</i>  Gale néonatale	

CMV : Cytomégalovirus.

Tableau III. – Conduite à tenir devant les lésions bulleuses du nouveau-né.

1. Évaluer l’extension des lésions cutanées
2. Rechercher une atteinte muqueuse
3. Éliminer une cause infectieuse
  - Prélèvements (bactériologiques et virologiques)
  - Rechercher des signes associés (sepsis, signes méningés, foyer infectieux staphylococcique extracutané)
  - Traitement probabiliste éventuel
4. Rechercher un signe de Nikolski (EBH, SSSS)
5. Rechercher des antécédents familiaux (EBH, EICB, IP)
6. Rechercher une cause externe (topiques caustiques, brûlure, traumatisme mécanique, bulle de succion)
7. Biopsie cutanée (histologie et immunofluorescence directe)
8. Surveillance
  - Extension
  - Signes associés

EBH : épidermolyse bulleuse héréditaire ; EICB : érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse ; SSSS : staphylococcal scaled skin syndrome ; IP : incontinentia pigmenti.

Cependant, la présence de ces signes doit systématiquement faire évoquer et éliminer les étiologies infectieuses en raison de leur fréquence et de leur potentielle gravité à court terme.

**DERMATOSES D’ORIGINE BACTÉRIENNE**

■ **Impétigo néonatal**

**Définition**

L’impétigo néonatal est une dermoépidermite aiguë bactérienne non immunisante et très contagieuse due à *Staphylococcus aureus*. La co-infection par le streptocoque A  $\beta$ -hémolytique semble moins fréquente que chez le nourrisson et l’enfant. Les infections staphylococciques sont souvent nosocomiales.

**Clinique**

Le diagnostic doit être évoqué devant une éruption pustuleuse ou bulleuse néonatale. Les pustules siègent sur une base érythémateuse et peuvent se regrouper [82]. Elles évoluent vers des croûtes mélicériques avant la guérison sous traitement, sans séquelles. Les bulles peuvent s’associer aux pustules ou être isolées. Elles sont fragiles (clivage intraépidermique), facilement rompues par le moindre traumatisme et évoluent rapidement vers une érosion postbulleuse recouverte d’une croûte. Les localisations préférentielles de l’impétigo néonatal sont les plis, la région du siège,



3 Épidermolyse staphylococcique aiguë ou SSSS (staphylococcal scaled skin syndrom).

la région péri-buccale et péri-ombilicale. L'état général est conservé. On doit systématiquement rechercher un foyer infectieux locorégional (omphalite, conjonctivite) ou général (oto-rhino-laryngologique, pulmonaire, osseux).

#### Diagnostic positif

L'examen direct et la mise en culture du contenu d'une pustule ou d'une bulle permettent de confirmer le diagnostic par la mise en évidence de *Staphylococcus aureus*.

#### Diagnostic différentiel

Les autres causes de pustules (tableau II) ou de bulles doivent être recherchées en cas de doute diagnostique, en particulier les causes virales (herpès simplex) et fongiques (*Candida albicans*).

#### Physiopathologie

Certains groupes phagiques de *Staphylococcus aureus* (essentiellement groupe II, isotypes 55 et 71) produisent des toxines exfoliantes appelées ET-A et ET-B<sup>[62]</sup> capables d'induire un clivage intraépidermique aboutissant à la formation d'une bulle. La diffusion de ces toxines à distance du foyer infectieux initial, par voie hématogène, explique l'extension rapide des bulles au cours de l'impétigo néonatal, réalisant au maximum le tableau d'épidermolyse aiguë staphylococcique.

#### Traitement

Une antibiothérapie locale (mupirocine ou acide fucidique, deux fois par jour pendant 8 jours) n'est indiquée qu'en cas de lésions localisées et sous surveillance stricte des critères de guérison<sup>[24, 47]</sup>. Dans tout les autres cas et chez le prématuré, une antibiothérapie générale probabiliste active sur les cocci à Gram positif ( $\beta$ -lactamines de type oxacilline, macrolides ou vancomycine en fonction de l'antibiogramme) est conseillée pour une durée de 7 jours.

#### ■ Épidermolyse staphylococcique aiguë

Il existe un spectre continu de manifestations cliniques entre l'impétigo bulleux néonatal et celui de l'épidermolyse staphylococcique aiguë (ESA) ou SSSS (staphylococcal scaled skin syndrom des Anglo-Saxons).

#### Définition

L'ESA est une affection potentiellement grave touchant l'enfant de moins de 5 ans, due à certaines souches de *Staphylococcus aureus* productrices des toxines exfoliantes.

#### Clinique

Le début est brutal associant une altération de l'état général, une fièvre et un érythème scarlatiniforme débutant aux plis et aux régions péri-orificielles. En 24 à 48 heures apparaissent les bulles fragiles aux zones de frottements avec signe de Nikolski en peau saine (fig 3). Un érythème, des croûtes et des fissures péri-buccales sont souvent observées. Il n'y a pas de trouble hémodynamique à la différence du tableau de choc toxique staphylococcique (due à TSST-1, toxine à propriétés superantigéniques). Le foyer infectieux initial est cutané ou extracutané. Quelques observations d'ESA néonatales dues à des infections staphylococciques materno-fœtales ont été rapportées<sup>[56]</sup>.

Une forme clinique mineure d'ESA, sans décollement cutané mais avec présence de signes muqueux, est décrite sous l'appellation de scarlatine staphylococcique.

#### Diagnostic

Le diagnostic est souvent clinique. En cas de doute, l'étude du niveau de clivage de l'épiderme sur coupes congelées retrouve un décollement intraépidermique. Il est logique de ne pas retrouver de staphylocoque dans les bulles récentes à distance du foyer infectieux initial compte tenu du mécanisme physiopathogénique de cette affection.

#### Physiopathologie

Les nouveau-nés sont particulièrement exposés aux complications toxiques des infections staphylococciques du fait de l'immaturité de leur fonction rénale (faible clairance des toxines circulantes)<sup>[61, 76]</sup> et de l'absence d'anticorps antitoxines circulants.

#### Traitement

Une antibiothérapie par voie intraveineuse secondairement adaptée à l'antibiogramme doit être débutée rapidement (cf impetigo). Un contexte épidémique en milieu hospitalier doit faire rechercher un portage chronique asymptomatique des sujets contacts (personnel soignant).

#### Septicémie à *Listeria monocytogenes*

L'incidence des infections néonatales à *Listeria* est actuellement de 1 %. *Listeria monocytogenes* est un bacille à Gram positif aérobie présent dans les viandes ou certains fromages à pâte crue contaminés. Les signes cliniques de l'infection maternelle sont peu spécifiques : syndrome pseudogrippal, éruption cutanée fugace. Les

cas sont le plus souvent sporadiques mais de petites épidémies sont possibles. Sur le plan dermatologique, le diagnostic d'infection néonatale à *Listeria monocytogenes* est évoqué devant l'apparition de maculopapules parfois purpuriques puis de pustules de petite taille sur base érythémateuse, diffuses, dans le contexte d'une infection maternofoetale plus ou moins grave. Les lésions peuvent apparaître plusieurs jours après la naissance en cas de contamination maternofoetale tardive, compte tenu du délai d'incubation (environ 3 semaines) [75]. Un prélèvement bactériologique sur le contenu d'une pustule met en évidence le germe à l'examen direct. L'antibiothérapie (amoxicilline et aminoside) par voie intraveineuse doit être débutée en urgence.

### ■ Syphilis congénitale

La syphilis congénitale est due à une contamination transplacentaire par *Treponema pallidum* à partir du 4<sup>e</sup> mois de grossesse. La contamination périnatale à partir d'un chancre génital maternel est rare. Les lésions cutanées, comme chez l'adulte, sont polymorphes. Des vésicules ou des bulles palmoplantaires sont évocatrices, associés à un coryza purulent, des lésions papuleuses du tronc, des fissures péribuccales. Les signes extracutanés sont une hépatosplénomégalie, un décollement épiphysaire des os longs et des signes neurologiques. Le diagnostic est confirmé par la sérologie, en particulier le *fluorescent treponema antibody absorption immunoglobulin M* (FTA-ABS IgM). En cas de doute sur l'interprétation de la sérologie, il est préférable de traiter le nouveau-né par pénicilline [69]. L'augmentation récente de l'incidence de la syphilis en Europe doit conduire à une vigilance accrue en termes de dépistage et de traitement précoce des femmes enceintes atteintes [92].

## DERMATOSES D'ORIGINE VIRALE

### ■ Herpès néonatal

#### Définition

L'herpès néonatal est rare (environ 20 cas par an en France) mais grave du fait des complications neurologiques et viscérales possibles. La contamination, due à herpès simplex virus 2 (HSV 2) dans deux tiers des cas, est le plus souvent liée à un contact direct avec les muqueuses maternelles lors de l'accouchement. Le risque est plus élevé en cas de primo-infection maternelle, symptomatique ou non, dans le mois qui précède l'accouchement. La contamination foetale peut plus rarement être due à une transmission transplacentaire du virus au cours d'une primo-infection maternelle avec virémie, ou à une transmission postnatale, parfois nosocomiale. Dans deux tiers des cas d'herpès néonatal, aucune notion d'infection herpétique génitale maternelle n'est retrouvée : cela est probablement lié à la fréquence des récurrences virales asymptomatiques.

#### Clinique

Les signes cutanés apparaissent à partir du 5<sup>e</sup> jour de vie, il s'agit de vésicules ou de pustules regroupées en bouquet. Les signes extracutanés doivent être recherchés activement car ils conditionnent le pronostic : signes neurologiques (méningo-encéphalite), ophtalmologiques (kératoconjonctivite) et hépatiques. Les formes cutanéomuqueuses pures ont un pronostic favorable [39].

#### Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la recherche d'antigènes d'HSV par immunofluorescence sur les prélèvements cutanés (réponse en quelques heures) et par culture virale. Les sérologies n'ont pas d'intérêt. Des prélèvements viraux ophtalmologiques et pharyngés sont réalisés systématiquement à 48 et 72 heures.

#### Traitement

Le traitement antiviral doit être précoce, débuté au moindre doute, sans attendre les résultats des prélèvements. L'aciclovir est administré par voie intraveineuse à la dose de 60 mg/kg/j pendant

14 jours pour une forme cutanéomuqueuse localisée, en association aux mesures d'isolement et d'asepsie (l'utilisation de la polyvidone iodée n'est pas recommandée chez le nouveau-né). Si l'évolution et les résultats du bilan virologique infirment le diagnostic, le traitement est interrompu. Les nouveau-nés doivent être surveillés étroitement dans les mois qui suivent l'infection, à la recherche de signe de rechute [88].

### ■ Varicelle néonatale

Elle est due à une primo-infection foetale à varicelle-zona virus (VZV) acquise le plus souvent au cours d'une varicelle maternelle après 20 semaines d'aménorrhée. Le délai d'incubation est de 15 jours. Le tableau clinique peut être grave en cas de contamination périnatale (de 5 jours avant l'accouchement jusqu'à 48 heures de vie) associant bronchopneumopathie, méningo-encéphalite, hépatite. La varicelle postnatale est moins sévère, elle survient entre le 10<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour de vie.

Les lésions cutanées sont des papules érythémateuses diffuses évoluant vers des vésiculopustules à centre ombiliqué. Il existe des éléments d'âge différent. Le diagnostic est confirmé par la recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence sur prélèvement cutané. Le traitement doit être administré précocement, par voie intraveineuse : aciclovir, 20 mg/kg toutes les 8 heures. Il est recommandé de traiter le nouveau-né systématiquement en cas de varicelle maternelle apparue 5 jours avant l'accouchement jusqu'à 48 heures après l'accouchement [22].

## DERMATOSES MYCOSIQUES

Les infections mycosiques néonatales sont moins fréquentes que les infections bactériennes mais leur incidence augmente du fait du développement des techniques invasives en périnatalogie. Les infections cutanées isolées sont souvent dues à *Candida albicans* et sont de pronostic favorable, contrairement aux formes systémiques.

### ■ Candidoses

*Candida albicans* est responsable de 90 % des infections mycosiques néonatales. Il s'agit d'une levure commensale du tube digestif qui colonise 23 % des nouveau-nés en unités de réanimation néonatale [89]. La contamination est le plus souvent maternofoetale prénatale (par voie ascendante à partir d'un foyer vaginal ou rarement par voie hématogène transplacentaire), perinatale ou postnatale. Elle est parfois nosocomiale, particulièrement chez les prématurés. On décrit trois formes cliniques différentes d'infection à *Candida albicans* chez le nouveau-né.

#### Candidose néonatale localisée

Il s'agit de la forme la plus fréquente et la moins grave. La contamination est prénatale ou postnatale. Les lésions apparaissent à partir de 7 à 15 jours de vie sous forme d'un muguet buccal et d'une dermite périanale érythémateuse pour s'étendre secondairement aux plis inguinaux et axillaires et parfois à la région périombilicale. Des pustules de petite taille sont souvent observées en périphérie des lésions. Le diagnostic est confirmé par l'examen direct du contenu d'une pustule et la mise en culture sur milieu de Sabouraud. Le traitement est local : imidazolés topiques ou cyclopyroxolamine pendant 2 semaines, souvent associée à un traitement digestif de type nystatine (40 000 UI/kg trois fois par jour pendant 21 jours).

#### Candidose congénitale

Le mode de transmission est ici prénatal. L'éruption cutanée est inconstante, elle débute dès la naissance par des macules érythémateuses évoluant vers des vésiculopustules (fig 4) touchant le tronc, les paumes et les plantes et parfois les ongles avec périonyxis associé. La région du siège et les muqueuses sont souvent épargnées [25]. Chez les grands prématurés, on peut observer un tableau d'érythrodermie érosive. Le pronostic dépend des atteintes





4 Candidose cutanée congénitale.

viscérales associées : neurologique (20 à 60 % des cas), rénale (50 % des cas), rétinienne (25 à 50 % des cas), pulmonaire (25 % des cas). Les facteurs de risque de candidose disséminée sont la prématurité, la présence d'un corps étranger intra-utérin, une antibiothérapie à large spectre, une corticothérapie maternelle ou fœtale, l'utilisation de sondes endotrachéales ou de cathéter centraux. Certains signes biologiques sont évocateurs : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles supérieurs à 30 000/mm<sup>3</sup> avec myélémie, thrombopénie, protéine C réactive normale. Le traitement est urgent et repose sur l'amphotéricine B par voie intraveineuse, associée au 5-fluorocytosine relayée par le fluconazole seul.

#### Candidose nosocomiale

Cette forme clinique touche le grand prématuré. Les symptômes sont aspécifiques et débutent 15 jours après la naissance. Il s'agit souvent d'une candidose disséminée sévère compte tenu du terrain. Les lésions cutanées sont semblables à celles observées au cours des candidoses congénitales disséminées mais elles peuvent manquer au tableau clinique. Le pronostic est défavorable (50 % de mortalité) et dépend du délai de prise en charge.

#### ■ Pustulose céphalique néonatale (pustulose à « *Malassezia* »)

Il s'agit d'une dermatose bénigne individualisée en 1991<sup>[1]</sup>. L'éruption apparaît après 7 jours de vie. Elle est monomorphe, constituée de pustules non folliculaires sur base érythémateuse siégeant sur la face, parfois sur le cuir chevelu et la partie haute du thorax (fig 5). Cette affection, probablement assez fréquente, était antérieurement confondue avec les autres pustuloses néonatales transitoires (érythème toxi-allergique, pustuloses éosinophiliques du cuir chevelu, miliaires) ou décrite comme une forme clinique d'acné néonatale. Cependant, il n'existe ni comédon ni microkyste. L'identification de levures de type *Malassezia furfur* ou *Malassezia sympodialis* dans les pustules<sup>[11]</sup> et l'efficacité habituelle du traitement antifongique local (imidazolé ou ciclopiroxolamine) suggèrent que cette dermatose est d'origine mycosique. Toutefois, ces levures sont saprophytes de la peau du nouveau-né et leur rôle pathogène n'est pas totalement prouvé<sup>[10]</sup>, excepté dans de rares observations de septicémies à *Malassezia furfur* chez des prématurés et des nouveau-nés traités par alimentation parentérale<sup>[53]</sup>. Le diagnostic de cette dermatose bénigne du nouveau-né permet d'éviter des prélèvements et des traitements inutiles.

### Génodermatoses avec lésions cutanées bulleuses néonatales

#### INCONTINENTIA PIGMENTI

L'incontinentia pigmenti (IP) est une affection génétique de transmission autosomique dominante liée à l'X due à des mutations du gène NEMO<sup>[93]</sup>. L'IP touche presque exclusivement les filles. Le



5 Pustulose céphalique néonatale à *Malassezia furfur*.

phénotype est variable selon les individus associant des manifestations cutanées fréquentes et précoces à des anomalies neurologiques, ophtalmologiques, stomatologiques et squelettiques. Les lésions cutanées apparaissent le plus souvent au cours des 15 premiers jours de vie. Il s'agit de macules puis de papules érythémateuses évoluant rapidement vers des vésiculobulles persistantes recouvertes de croûtes. La topographie des lésions est linéaire car elle suit les lignes de Blaschko. Ces lésions régressent lentement sur une période de 6 mois et précèdent l'apparition de lésions verruqueuses linéaires inconstantes puis d'une hyperpigmentation qui persiste jusqu'à l'âge adulte. Une hyperéosinophilie circulante est souvent retrouvée. L'histologie cutanée montre une vésicule sous cornée contenant des polynucléaires éosinophiles et un phénomène d'incontinence pigmentaire plus tardif. Le diagnostic peut être confirmé par étude de l'inactivation de l'X dans les cas sporadiques paucisymptomatiques. Le pronostic est lié aux atteintes neurologiques (convulsions, retard mental) qui surviennent dans 10 à 25 % des cas et aux atteintes ophtalmologiques (strabisme, microphthalmie) dans 40 % des cas<sup>[51]</sup>. L'IP ne doit pas être confondue avec les hyper- ou les hypopigmentations Blaschko-linéaires congénitales qui sont dues à un mécanisme de mosaïcisme pigmentaire.

#### ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont un groupe d'affections rares dues à un défaut de cohésion dermoépidermique ou intraépidermique d'origine génétique. Cette fragilité cutanée se traduit souvent dès la naissance par des bulles et des érosions postbulleuses cutanées et parfois muqueuses. Le phénotype et le pronostic des EBH est très variable, allant d'une simple gêne fonctionnelle à la mort en période néonatale. Le phénotype dépend notamment du niveau de clivage de la jonction dermo-épidermique<sup>[50]</sup>.

#### ■ Classification

Il existe de nombreuses classifications des EBH en fonction des formes cliniques, du pronostic, des modes de transmission et, plus récemment, des mutations génétiques en cause<sup>[28, 35, 48]</sup>. En pratique, le critère essentiel initial est le niveau de clivage de la jonction dermoépidermique. Celui-ci permet de définir trois types d'EBH :

- les épidermolyses bulleuses simples ou épidermolytiques (EBS) définies par un niveau de clivage intraépidermique et impliquant les kératines ;
- les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) définies par un niveau de clivage dermoépidermique au sein de la membrane basale impliquant surtout la laminine 5 ;
- les épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques (EBD) définies par un niveau de clivage situé sous la membrane basale impliquant le collagène 7 (tableau IV).

#### ■ Diagnostic des épidermolyses bulleuses héréditaires

Le diagnostic précis du type d'EBH est souvent porté pendant la période néonatale. La biopsie cutanée doit être réalisée sur une peau

Tableau IV. – Épidermolyses bulleuses héréditaires.

Type d'EBH	Forme clinique	Mode de transmission	Gènes
EB simples (EBS)	EBS localisée Weber-Cokayne	AD	Kératine 5, Kératine 14
	EBS généralisée Koebner	AD	Kératine 5, Kératine 14
	EB herpétiforme Dowling-Meara	AD	Kératine 5, Kératine 14
EB jonctionnelles (EBJ)	<b>EB rares</b>		
	EB superficielles	AD	Kératine 5 Plectine
	EB avec pigmentation mouchetée	AD	
	EB avec myopathie	AR	
	EBJ de type Herlitz (létale)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2
EB dystrophique (EBD)	<b>EBJ de type non Herlitz (non létales)</b>	AR	
	EBJ généralisée		LAMB3, BPAG2
	atrophique bénigne		?
	EBJ localisée inversée		Intégrine α6 β4
	EBJ avec atrophie pylorique		
	EBD Cockayne-Touraine	AD	COL 7A1
	EBD Pasini-Pierini	AD	COL 7A1
	EBD prétybiale	AD	COL 7A1
	EBD transitoire du NN	AD	COL 7A1
	EBD Hallopeau-Siemens	AR	COL 7A1
	EBD localisée inversée	AR	COL 7A1
	EBD prurigineuse	AR	COL 7A1

EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; NN : nouveau-né.

frottée et non sur une bulle ancienne. La microscopie électronique et l’étude en immunofluorescence directe utilisant des anticorps dirigés contre certains antigènes de la jonction dermoépidermique permettent de déterminer le niveau de clivage dans la peau. L’histologie standard présente peu d’intérêt.

■ Clinique

Épidermolyses bulleuses simples

Les épidermolyses bulleuses simples (EBS) sont dues à des mutations des gènes codant pour les kératines 5 et 14. Elles sont de transmission autosomique dominante.

L’EBS généralisée de Koebner se caractérise par des bulles diffuses présentes dès la naissance, provoquées par le moindre traumatisme (obstétrical ou postnatal). La cicatrisation est normale. La muqueuse buccale peut être atteinte mais il n’y a pas d’atteinte unguéale ni dentaire. Le phénotype s’améliore avec l’âge et le pronostic reste excellent.

L’EBS de Dowling-Meara est une forme plus grave qui se manifeste dès la naissance par des bulles de disposition arciforme, spontanées et déclenchées par les traumatismes. Les muqueuses et les ongles peuvent être atteints. Le phénotype s’améliore avec l’âge et le pronostic reste favorable.

L’EBS localisée de Weber-Cokayne est la forme la moins grave. Les lésions bulleuses apparaissent à l’âge de la marche.

Épidermolyses bulleuses jonctionnelles

Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) sont de transmission autosomique récessive. Les mutations en cause impliquent essentiellement trois gènes (LAMA3, LAMB3, LAMC2) codant pour une protéine située dans la partie profonde de la lamina lucida : la laminine 5.

L’EBJ de type Herlitz est une forme très sévère, souvent létale au cours des premières semaines de vie. Les lésions bulleuses touchent les régions péri-orificielles, le tronc, les membres et le cuir chevelu. La cicatrisation des érosions est lente, mais ne laisse pas de grains de milium. Les muqueuses sont souvent atteintes. Les atteintes extracutanées sont fréquentes : ORL, ophtalmologiques, respiratoires, digestives, elles traduisent la fragilité des membranes basales épithéliales. Les complications infectieuses et nutritionnelles sont fréquentes. Le pronostic est défavorable (environ 10 % des patients survivent).



6 Épidermolyse bulleuse héréditaire (de type jonctionnelle non Herlitz).

Une forme clinique particulière d’EBJ associe un phénotype cutané et muqueux grave à une atrésie pylorique. Les mutations génétiques responsables de cette forme clinique touchent les gènes codant pour l’intégrine α6 β4 (récepteur cellulaire de la laminine 5).

Les EBJ de type non Herlitz sont des formes d’EBJ non létales dont les phénotypes sont variables : EBJ généralisée atrophique bénigne, EBJ atrophiques localisés, EBJ atrophiques inversés. Les lésions cutanées cicatrisent lentement sans grains de milium et sans dystrophie majeure (fig 6). Les dents et les ongles sont souvent atteints.

Épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques (EBD) sont classées selon les formes de transmissions autosomiques dominante et récessive. Elles sont caractérisées par des cicatrices dystrophiques et des grains de milium mais leur phénotype est variable, plus grave dans les formes récessives. Ces affections sont dues à des mutations du gène COL7A1 codant pour le collagène 7, principal constituant des fibrilles d’ancrage qui permettent la cohésion entre le derme et la membrane basale.

- *Épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques dominantes*

La forme de Cockayne-Touraine est la plus fréquente. Les lésions bulleuses sont généralisées à la naissance mais prédominent aux zones de traumatismes, sans atteinte muqueuse. Les dystrophies cicatricielles sont modérées. Il n'y a pas d'atteinte dentaire mais les ongles sont souvent dystrophiques. Le phénotype s'améliore avec l'âge et le pronostic est globalement favorable.

L'épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né s'exprime cliniquement par des bulles localisées aux zones de traumatisme, disparaissant totalement et spontanément avec l'âge. Il existe des anomalies des fibrilles d'ancrage en microscopie électronique.

- *Épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques récessives*

Ce groupe est dominé par l'EBD de Hallopeau-Siemens : les lésions bulleuses apparaissent dès la naissance surtout aux extrémités. La cicatrisation des érosions aboutit à des lésions atrophiques, à des syndactylies et à des attitudes vicieuses en flexion des membres dues aux cicatrices rétractiles. L'atteinte muqueuse, souvent majeure, gêne l'alimentation. Les dents et les ongles sont atteints. Le pronostic est défavorable avec une espérance de vie de 20 à 30 ans. Le décès est dû aux complications infectieuses et nutritionnelles, aux carcinomes spinocellulaires sur cicatrices et rarement à une amylose secondaire. Il existe d'autres formes d'EBD récessives de phénotype moins grave.

### Syndrome de Bart

Il s'agit d'un phénotype associant une absence congénitale localisée de peau de taille et de localisation variables, des anomalies unguéales et un tableau d'EBH [27]. Certains considèrent que ce syndrome témoigne simplement de traumatisme cutané in utero car il a été décrit au cours de différents types d'EBH (EBS, EBJ, EBD).

### ■ Prise en charge

#### Traitement

Le traitement est symptomatique et adapté à la gravité de la maladie. Les soins locaux sont essentiels en période néonatale [12, 33] (voir encadré). Le traitement antalgique doit être régulièrement réévalué et adapté.

Dans les formes graves, l'évaluation et le suivi stricts de l'état nutritionnel et de la croissance staturopondérale sont essentiels. La prise en charge psychologique de la famille doit être précoce.

La thérapie génique est une perspective d'avenir et fait l'objet de nombreuses recherches, mais aucun essai thérapeutique n'a encore été réalisé chez l'homme [64].

#### Conseil génétique

Un conseil génétique doit être envisagé dès que le diagnostic précis est posé. Dans les cas où les mutations génétiques sont identifiées, le diagnostic anténatal est possible dans les formes sévères dès la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse par étude de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal (prélèvement des villosités choriales). Dans les autres cas, on peut réaliser une biopsie de peau fœtale dès la 15<sup>e</sup> semaine de grossesse.

### ÉRYTHRODERMIE ICTHYOSIFORME CONGÉNITALE BULLEUSE

L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse (EICB) est une affection rare de transmission autosomique dominante touchant un nouveau-né sur 200 000. Les mutations génétiques responsables touchent les gènes des kératines 1 et 10 [18].

Le tableau clinique est classiquement celui du « bébé ébouillanté ». L'érythrodermie est associée à une fragilité cutanée se manifestant par de larges zones de décollement cutané localisés en particulier au siège. Il existe également des anomalies marquées de la fonction

### Soins locaux du nouveau-né atteint d'épidermolyse bulleuse héréditaire

- Bains quotidiens à l'eau et au savon doux suivis d'un rinçage soigneux.
- Utilisation d'un antiseptique non toxique dilué dans le bain en cas de lésions étendues.
- Percer les bulles et recouvrir les érosions d'un tulle gras ou d'une interface.
- Ne pas utiliser d'adhésif sur la peau et éviter tout traumatisme (lors des changes par exemple).
- Pas d'antibiothérapie locale ou générale systématique.
- Biberons tièdes et fractionnés en cas d'atteinte muqueuse.

barrière de l'épiderme [91]. L'évolution est marquée par une amélioration spontanée des manifestations bulleuses et par l'apparition d'une hyperkératose localisée aux plis après 2 ans. La prise en charge thérapeutique en période néonatale est celle d'une érythrodermie (cf « Érythrodermies néonatales »). Les soins locaux sont les mêmes que ceux apportés aux nouveau-nés atteints d'EBH (voir encadré ci-dessus).

### ACRODERMATITE ENTÉROPATHIQUE

Il s'agit d'une affection de transmission autosomique récessive responsable d'une anomalie du métabolisme du zinc de mécanisme mal connu. Les lésions vésiculobulleuses et érythémateuses apparaissent dans les régions péri-orificielles et aux extrémités puis évoluent vers des placards croûteux et parfois psoriasiformes. Les surinfections à *Candida albicans* sont fréquentes. On observe également une alopecie et une dystrophie unguéale. Les signes extracutanés comprennent une irritabilité, une photophobie, une diarrhée chronique et un retard staturopondéral. Le dosage du zinc plasmatique est souvent inférieur à 50 µg/mL (normales : 70-110 µg/mL). La réponse au traitement par supplémentation en zinc est spectaculaire et constitue un test diagnostique.

Des tableaux proches ont été rapportés au cours de carences d'apport en zinc (carence en zinc dans le lait maternel [97], alimentation parentérale exclusive chez le prématuré, syndromes de malabsorption) ou en biotine. Enfin, certaines aminoacidopathies peuvent s'exprimer cliniquement par des lésions semblables à l'acrodermatite entéropathique (AE) [13, 90].

### PORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE CONGÉNITALE

La maladie de Günther est une porphyrie rare mais grave de transmission autosomique récessive due à une carence en uroporphyrinogène-III-synthétase. Elle peut s'exprimer dès la période néonatale par des bulles situées dans les régions photo-exposées (parfois déclenchées par une photothérapie) associées à une coloration rouge des urines et une anémie hémolytique [45]. Le diagnostic est confirmé par le dosage d'uroporphyrine dans les urines.

## Dermatoses néonatales rares du prématuré

### DERMATOSE ÉROSIVE ET VÉSICULEUSE CONGÉNITALE AVEC CICATRICES RÉTICULÉES

Il s'agit d'une dermatose très rare de cause inconnue touchant les prématurés. Les lésions peuvent débuter dès la naissance [78] par des vésicules et des bulles diffuses parfois hémorragiques et des érosions recouvertes de croûtes. Le visage, les paumes et les plantes semblent épargnées. L'enquête infectieuse est négative. La guérison est spontanée en 2 mois et laisse des cicatrices réticulées et atrophiques caractéristiques. Aucune nouvelle lésion n'apparaît après la période





7 Aplasie cutanée congénitale du vertex.

néonatale. Plusieurs anomalies neurologiques et ophtalmologiques associées ont été rapportées mais elle peuvent être dues à la prématurité. L’histologie cutanée au stade initial a mis en évidence un infiltrat neutrophilique aseptique dermique dans un cas et un aspect de spongieuse à éosinophile dans l’autre cas [21]. Il est possible que ce tableau clinique soit dû à une infection bactérienne ou virale in utero mais aucune observation n’a été documentée en ce sens. Il n’y a pas d’argument pour une origine héréditaire.

DERMOPATHIE RESTRICTIVE

Cette affection est une génodermatose très rare et létale de cause inconnue [94]. Le mode de transmission semble être autosomique récessif. Cliniquement, le nouveau-né est recouvert d’une peau très fine et adhérente aux plans profonds. Le faciès est figé avec micrognathie, hypertélorisme et bouche ouverte. Les vaisseaux cutanés sont apparents. Les membres inférieurs sont fixés en flexion. L’histologie retrouve toujours un derme très mince contenant des annexes très peu différenciées. Des malformations squelettiques associées sont fréquentes. Cette affection est létale en quelques heures à quelques jours par insuffisance respiratoire restrictive.

Aplasies cutanées congénitales

Le terme d’aplasie cutanée congénitale (ACC) décrit une absence congénitale et localisée de peau dont l’origine peut être variable (tableau V). Les ACC du cuir chevelu sont les plus fréquentes.

APLASIES CONGÉNITALES SIMPLES

80 % des lésions d’ACC sont localisées au niveau du cuir chevelu, essentiellement sur la ligne médiane, près du vertex. La transmission est autosomique dominante dans certaines familles mais la majorité des cas sont sporadiques. Il s’agit de lésions alopeciques souvent uniques, recouvertes d’une fine membrane translucide (fig 7) ou siège d’une érosion qui cicatrisera dans les premières semaines de vie sous forme d’une lésion atrophique ou plus rarement hypertrophique. L’alopécie résiduelle pourra être traitée chirurgicalement par plastie à distance.

APLASIES CONGÉNITALES COMPLIQUÉES

Dans de rares cas, l’ACC du cuir chevelu est complète et s’associe à un défaut osseux et parfois méningé. Il faut le suspecter en cas d’ACC étendue, ulcérée et hémorragique. Le bilan doit être complété en urgence par une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. La prise en charge est neurochirurgicale.

Tableau V. – Bilan étiologique devant une aplasie cutanée congénitale (ACC).

Éléments à rechercher	Diagnostic étiologique
Antécédents familiaux d’ACC ?	ACC du cuir chevelu familiale
- Notion de traumatismes obstétricaux (forceps, électrodes de monitoring) ? - Amniocentèse ?	ACC traumatique
Prise d’antithyroïdiens de synthèse pendant la grossesse (méthimazole) ?	ACC médicamenteuse
Infection intra-utérine à HSV ou VZV ?	ACC d’origine virale
Arguments en faveur d’une épidermolyse bulleuse héréditaire (examen clinique, biopsie cutanée) ?	ACC et EBH (syndrome de Bart ?)
Topographie linéaire ?	Syndrome de Goltz (hypoplasie dermique en aires) Syndrome Midas (avec anomalies ophtalmologiques)
Cutis marmorata et anomalies des membres inférieurs ?	Syndrome d’Adams-Olivier
ACC faciales multiples ?	Syndrome de Setleis Dysplasie faciale focale
Mort in utero d’un jumeau (fœtus papyracé) ?	ACC associé à un fœtus papyracé
Syndrome polymalformatif associé ?	Trisomie 13 ou 18 Syndrome de Johanson-Blizzard Syndrome de Dellemann-Oorthuys

Une ACC peut également être l’un des éléments de plusieurs syndromes polymalformatifs dans le cadre notamment d’anomalies caryotypiques (trisomies 13 et 18). On peut observer un ACC chez le nouveau-né survivant d’une grossesse gémellaire avec décès tardif d’un fœtus (fœtus papyracé). L’un des diagnostics différentiels de l’ACC est le syndrome de loges (syndrome de Volkmann) en cas d’atteinte de l’avant-bras.

Érythrodermies et troubles de la kératinisation

ÉRYTHRODERMIE NÉONATALES

La prise en charge d’une érythrodermie néonatale pose d’une part un problème étiologique car de nombreuses affections cutanées, métaboliques, immunologiques, nutritionnelles peuvent se manifester par un tableau d’érythrodermie (tableau VI) et d’autre part un problème de traitement qui a pour but immédiat de prévenir les complications infectieuses et hydro-électrolytiques. Il est à noter que plusieurs dermatoses débutent par un érythème localisé avant de se généraliser (érythrodermie) secondairement.

■ Dermite atopique et dermite séborrhéique

La DA se manifeste rarement par un tableau d’érythrodermie néonatale. En faveur de ce diagnostic, on retiendra surtout la topographie des lésions au début (convexités, face d’extension des membres, respect du siège) mais aussi la notion d’un intervalle libre par rapport à la naissance, les antécédents familiaux d’atopie, un état général souvent conservé et une réponse rapide au traitement symptomatique (dermocorticoïdes). Le prurit est évalué difficilement chez le nouveau-né.

Le diagnostic différentiel principal est la dermite séborrhéique (forme érythrodermique de Leiner-Moussous) : les lésions débutent au contraire au niveau du siège et du visage (dermite bipolaire). Les squames sont grasses, jaunâtres et plus abondantes que dans la DA, elles touchent en particulier la région médiofaciale. Le prurit est absent. Les plis rétro auriculaires et le cuir chevelu sont touchés dans les deux affections. Le traitement de la dermite séborrhéique

Tableau VI. – Conduite à tenir devant une érythrodermie néonatale.

1. Éliminer une DA ou d’une dermite séborrhéique
Topographie de l’éruption au début Intervalle libre par rapport à la naissance Antécédents familiaux ⇒ traitement d’épreuve
2. Argument pour une étiologie infectieuse ?
Candidose cutanée congénitale Pustules ⇒ prélèvement pour examen direct et culture Nécrolyse épidermique toxique (SSSS) (épidermolyse staphylococcique) Foyer infectieux staphylococcique Signes de sepsis Décollement cutané ⇒ prélèvements bactériologiques et antibiothérapie
3. Arguments pour une ichtyose congénitale ?
EICS : squames ± aspect de bébé collodion initial ⇒ biopsie cutanée et étude de l’expression de l’activité transglutaminase EICB : fragilité cutanée et bulles ⇒ biopsie cutanée
4. Arguments pour un syndrome de Netherton ?
Retard de croissance, prurit, hypernatrémie ⇒ prélèvement de cheveux cassés pour rechercher un aspect de Trichorrhexis invaginata ⇒ biopsie cutanée et prélèvement sanguin pour étude génétique
5. Arguments pour un déficit immunitaire ?
Retard de croissance, infections, adénopathies ⇒ bilan immunitaire (numération-formule sanguine, sous-populations lymphocytaires, sous-classes d’Ig)
6. Arguments pour une étiologie nutritionnelle ou métabolique ?
• Retard de croissance • Topographie péri-orificielle de l’éruption au début ⇒ bilan nutritionnel

DA : Dermate atopique ; SSSS : *staphylococcal scaled skin syndrome* ; Ig : immunoglobulines ; EICS : érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche ; EICB : érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse

comprend de soins locaux d’hygiène (changes fréquents, toilette avec syndets rincés) et des antimycosiques topiques (imidazolés, ciclopiroxolamine) en prenant garde à la toxicité des traitements locaux appliqués sur de grandes surfaces cutanées, sur peau inflammatoire et sous occlusif.

■ **Ichtyoses**

Certaines formes d’ichtyoses héréditaires de transmission autosomique récessives se présentent à la naissance dans un tableau d’érythrodermie avec squames fines : il s’agit des érythrodermies ichtyosiformes congénitales sèches (EICS). Parfois, ce tableau est précédé d’un état de bébé collodion. L’érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse (EICB), de transmission autosomique dominante, associe une érythrodermie à une fragilité cutanée avec bulles. D’autres ichtyoses congénitales rares avec signes extracutanés peuvent se révéler par une érythrodermie : KID syndrome (surdité, ichtyose, kératite), syndrome de Sjögren-Larsson (retard mental, paraplégie spastique), syndrome de Dorfman-Chanarin, trichothiodystrophies.

■ **Syndrome de Netherton**

Il s’agit d’une génodermatose de transmission autosomique récessive due à des mutations du gène SPINK 5. Le phénotype est de gravité variable et associe une érythrodermie néonatale avec lésions eczématiformes et squames fines (fig 8), un prurit intense, un retard staturopondéral fréquent, des symptômes d’allergie alimentaire sévères, des troubles hydroélectrolytiques (hypernatr mies graves), des complications infectieuses. Le diagnostic est posé sur la présence d’une dystrophie pilaire (trichorr xis invaginata) parfois mise en évidence en période néonatale.



8  rythrodermie néonatale : syndrome de Netherton.

■ **Déficits immunitaires congénitaux**

Syndrome d’Omenn

Il s’agit d’un tableau associant une érythrodermie néonatale résistante aux traitements locaux, un retard staturopondéral, des adénopathies diffuses siège d’une prolifération de cellules de type histiocytaire, une hyperéosinophilie, une anémie, une hypogammaglobulinémie. L’évolution était fatale avant la greffe de moelle osseuse. Cette affection est due à des mutations des gènes Rag1 et Rag2 [102].

Autres déficits immunitaires congénitaux

Un tableau d’érythrodermie peut également s’observer au cours des affections suivantes : hypogammaglobulinémies, déficits immunitaires combinés sévères, réaction du greffon contre l’hôte, syndrome de Di George.

■ **Troubles nutritionnels**

De nombreux désordres nutritionnels (carences d’apport, malabsorption ou maladies métaboliques) peuvent s’exprimer par une dermatose érythématosquameuse   début périorificiel secondairement généralisée. Les carences en zinc, quel que soit leur mécanisme, sont l’exemple le plus typique (cf supra Acrodermatite entéropathique) mais il faut citer également les carences protéiques (Kwashiorkor), les carences en acide gras essentiels (au cours de la mucoviscidose par exemple), les carences en acides aminés au cours des aminoacidopathies [73].

■ **Maladie de Leiner**

Ce phénotype associe une érythrodermie néonatale non congénitale, un retard staturopondéral et une diarrhée sévère. Il ne s’agit probablement pas d’une entité autonome. Les nouveau-nés atteints sont souvent porteurs de déficits immunitaires divers [38].

BÉBÉ COLLODION

Il s’agit d’une forme clinique initiale commune à plusieurs types d’ichtyoses congénitale récessives caractérisée par la présence d’une membrane épaisse d’aspect collodionn  recouvrant toute la surface corporelle.

■ **Clinique**

L’aspect du nouveau-né est typique : la peau est recouverte dès la naissance d’une membrane épaisse, jaunâtre et luisante (fig 9). Il



9 Bébé collodion.

existe parfois un ectropion et un éclabion. Les orteils et les doigts ont un aspect en saucisse et sont parfois le siège de strictions localisées avec risque de nécrose. Paradoxalement, les mouvements sont peu limités. La membrane se fissure à partir de la fin de la première semaine de vie et elle desquame pendant 3 semaines. Le pronostic vital est aujourd'hui rarement en jeu grâce aux progrès de la réanimation néonatale. La majorité des bébés collodions développent par la suite un phénotype d'ichtyose récessive (EICS ou ichtyose lamellaire), quelques-uns évoluent vers une ichtyose vulgaire ou vers un phénotype normal [36].

### ■ Diagnostic différentiel

Le fœtus arlequin est une ichtyose congénitale sévère caractérisée par un aspect monstrueux associant des plaques hyperkératosiques épaisses séparées par de profondes fissures, un ectropion et un éclabion sévères. Le pronostic est souvent mauvais à court terme.

### ■ Traitement

La prise en charge doit être réalisée en milieu de réanimation néonatale. Le traitement comprend :

- une prévention des déperditions hydriques et thermiques (la fonction barrière de l'épiderme est altérée) en maintenant le nouveau-né en milieu humide (incubateur) ;
- une réanimation hydroélectrolytique adaptée au bilan des entrées et des sorties ;
- des soins locaux (émollients de type vaseline stérile deux fois par jour) réalisés de façon aseptique. Prévention des brides de striction des extrémités ;
- une prise en charge précoce des infections locales cutanées et systémiques.

## Dermatoses auto-immunes maternelles

### LUPUS ÉRYTHÉMATEUX NÉONATAL

#### ■ Définition

Cette affection est due au passage transplacentaire d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou plus rarement anti-SSB (La) ou anti-U1RNP [64, 104]. La

présence de ces anticorps chez la mère est parfois responsable d'une maladie connue (lupus subaigu, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren) mais est souvent asymptomatique : le diagnostic peut alors être difficile chez le nouveau-né. Les anticorps anti-SS-A (Ro) ont un tropisme pour les cellules cardiaques fœtales : ceci fait toute la gravité de cette maladie [37].

#### ■ Clinique

Les symptômes cutanés peuvent être présents dès la naissance ou apparaître après plusieurs semaines. Ils touchent environ 40 % des nouveau-nés atteints de LEN et associent des lésions érythématosquameuses annulaires localisées aux régions péri-orbitaires et au cuir chevelu (aspect de pseudoteigne), des télangiectasies et une photosensibilisation. L'histologie et l'immunofluorescence directe retrouvent les caractéristiques du lupus subaigu. La présence d'anticorps anti-Ro circulants est retrouvée chez tous les nouveau-nés atteints.

Les symptômes extracutanés sont dominés par l'atteinte cardiaque. Environ 50 % des nouveau-nés atteints de LEN ont un bloc de branche complet congénital parfois gravissime. Les autres symptômes sont plus rares (hépatite cholestatique, thrombopénie, splénomégalie).

#### ■ Prise en charge

Nouveau-né : les lésions cutanées guérissent spontanément après 6 mois à 1 an. Une photoprotection stricte est conseillée. La prise en charge des troubles de conduction cardiaque est réalisée en milieu de cardiologie pédiatrique.

La mère d'un nouveau-né atteint est à risque de développer une maladie auto-immune au cours de sa vie (si elle n'est pas déjà atteinte), surtout si l'enfant atteint avait des manifestations cutanées isolées et de donner naissance à un nouveau-né atteint de LEN au cours d'une grossesse ultérieure (15 % des cas) [71]. Un traitement par corticothérapie générale pendant la grossesse permet de diminuer ce risque.

### PEMPHIGOÏDE GESTATIONNELLE

Il s'agit d'une maladie bulleuse auto-immune rare de la femme enceinte. Le passage transplacentaire d'auto-anticorps maternels dirigés contre l'antigène BP 180 de la jonction dermoépidermique est parfois responsable d'une dermatose bulleuse néonatale transitoire. Les lésions bulleuses peuvent prendre une disposition herpétiforme chez le nouveau-né et s'associer à des maculopapules érythémateuses. La maladie guérit spontanément en 1 mois chez le nouveau-né. Le risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin est légèrement augmenté chez les nouveau-nés de mère atteintes [18].

Le diagnostic est évoqué par l'anamnèse maternelle mais peut être confirmé par l'histologie (clivage sous-épidermique) et l'immunofluorescence directe (dépôt de C3 et d'IgG le long de la membrane basale).

### PEMPHIGUS NÉONATAL

Une mère atteinte de pemphigus peut transmettre des anticorps par voie transplacentaire au fœtus qui présentera une dermatose bulleuse néonatale caractérisée par des bulles fragiles parfois de grande taille guérissant spontanément en quelques jours [20].

## Manifestations cutanées des dysembryoplasies

Les manifestations cutanées des dysembryoplasies sont un vaste groupe de pathologie habituellement bénignes dues à des anomalies de l'embryogenèse.

### LÉSIONS DE LA RÉGION CERVICOFACIALE

#### ■ Kystes et sinus préauriculaires

Ces lésions sont dues à une anomalies de fermeture des deux premiers arcs branchiaux. Il s'agit cliniquement d'un nodule ou



d'une dépression ponctiforme situés en avant et en haut des tragus. Il existe parfois un trajet fistuleux borgne responsable d'épisodes de surinfections à répétition qui impose une exérèse chirurgicale soigneuse. Des cas familiaux avec transmission autosomique dominante sont fréquents. Le traitement des lésions asymptomatiques est discuté [16].

### ■ **Fibrochondromes ou tragus accessoires**

Ce sont des lésions nodulaires pédiculées de consistance ferme, cartilagineuse, situées en avant des tragus ou en regard du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Ils sont souvent pileux. Ces anomalies fréquentes s'intègrent exceptionnellement dans des syndromes polymalformatifs (syndrome oculoauriculovertebral de Goldenhar). Le traitement est chirurgical [83].

### ■ **Kystes dermoïdes**

Ils sont dus à une inclusion épidermique le long des lignes de fusion embryonnaires. Il s'agit de lésions congénitales fréquentes situées souvent dans la région périorbitaire (kyste de la queue du sourcil) ou au niveau de la ligne médiane (fontanelle antérieure). Cliniquement, le kyste dermoïde est un nodule hypodermique (parfois sous aponévrotique) de consistance ferme. L'exérèse chirurgicale est souvent réalisée dans l'enfance.

### ■ **Kyste thyroéglasse**

Cette lésion résulte d'une anomalie de fermeture du tractus thyroéglasse. C'est la cause la plus fréquente de masse cervicale médiane entre 6 mois et 15 ans. Le kyste siège souvent en regard de l'os hyoïde et est mobile lors de la protrusion de la langue. Le traitement est chirurgical [3].

### ■ **Kyste bronchogénique**

Il s'agit d'un nodule congénital parfois fistulisé à la peau localisé le plus souvent en avant du sternum ou dans les régions scapulaires et deltoïdiennes. Ces lésions sont dues à des anomalies de développement de l'arbre trachéobronchique. Le traitement doit être chirurgical afin de prévenir les surinfections.

## **SIGNES CUTANÉS DES DYSRAPHIES SPINALES FERMÉES**

Les dysraphies spinales sont des anomalies de fermeture de la partie caudale du tube neural. Elles se manifestent dans la moitié des cas par des lésions cutanées variées souvent congénitales situées sur la ligne médiane dorsale [99]. Cette topographie doit systématiquement faire évoquer ce diagnostic.

Les différents signes cliniques des dysraphies spinales fermées sont énumérés dans l'encadré ci-dessous.

**Signes cutanés des dysraphies spinales fermées (plusieurs lésions sont associées entre elles dans un tiers des cas). Classement par ordre de fréquence décroissant :**

**Fossette et/ou sinus.**

**Lipomes.**

**Hypertrichose (queue de faune)**

**Taches pigmentées (naevi mélanocytaires, hypopigmentations).**

**Angiomes plans.**

**Hémangiomes.**

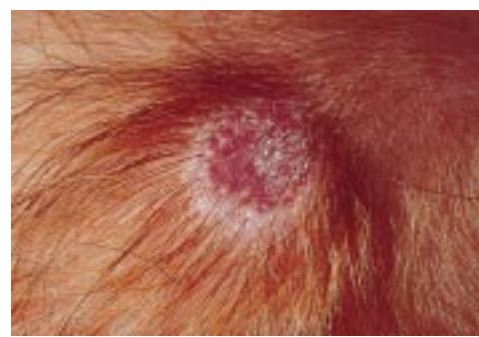
**Kystes dermoïdes.**

**Hamartomes complexes.**

**Neurofibromes.**

## **SIGNES CUTANÉS DES TUMEURS DE LA LIGNE MÉDIANE CÉPHALIQUE**

Plusieurs lésions congénitales peuvent être localisées au niveau de la ligne médiane céphalique : kystes dermoïdes, méningo- et encéphalocèle, tissu cérébral ectopique, gliome nasal. Il est



**10 Méningocèle** (noter la collerette de cheveux plus longs en périphérie de la lésion).

nécessaire de réaliser un bilan clinique et radiologique neurologique (IRM cérébrale) pour rechercher une communication avec le système nerveux central avant d'envisager tout acte chirurgical.

Les *méningocèles* et *encéphalocèles* sont dus à des anomalies de fermeture du tube neural encéphalique. Ils se manifestent par des nodules souvent congénitaux de consistance molle recouverts d'une peau atrophique. Les antécédents familiaux sont fréquents. Quatre caractéristiques doivent faire évoquer ces diagnostics :

- la topographie encéphalique médiane (plus souvent postérieure) ;
- la présence de cheveux anormaux (plus longs et de couleur différente) en couronne autour de la lésion (fig 10) ;
- l'augmentation de leur volume lors des pleurs et de la toux ;
- la notion de méningite à répétition.

Dans le cas du *gliome nasal*, il s'agit de tissu cérébral hétérotopique séquestré dans la région nasale lors du développement embryonnaire. Le nodule, de couleur bleutée ou rosée est souvent latéralisé par rapport à la ligne médiane du nez et n'est pas pulsatile. Dans 30 % des cas il est localisé en intranasal et n'est pas visible à la naissance. Plusieurs diagnostics doivent être évoqués devant une masse nasale médiane congénitale (voir encadré).

### **Masses médianes nasales congénitales : étiologies.**

- **Encéphalocèle.**
- **Hémangiome.**
- **Gliome nasal.**
- **Kyste dermoïde.**

On peut observer du *tissu cérébral hétérotopique* dans des localisations diverses, en particulier au niveau du cuir chevelu. La présentation clinique est alors proche de celle de méningocèles. L'IRM ne retrouve pas de communication avec le contenu du crâne.

## **Nodules du nouveau-né**

Un nodule cutané est une lésion palpable arrondie d'un diamètre supérieur à 1 cm. Il peut être superficiel ou profond (hypodermique). Les étiologies des nodules du nouveau-né sont multiples. Il nous semble logique de les classer en fonction de leur pronostic car cela correspond à une démarche clinique pratique [14] (tableau VII).

Ainsi, les nodules à pronostic malin (neuroblastomes, sarcomes, localisations cutanées des leucémies) devront être systématiquement évoqués dans cette tranche d'âge. Les nodules à pronostic bénin ne nécessitent souvent qu'une simple surveillance clinique. Enfin, un certain nombre de nodules sont de pronostic indéterminé (histiocytoses langerhansiennes, fibromatoses).

## **NODULES DE PRONOSTIC BÉNIN**

### ■ **Hémangiomes**

#### **Hémangiomes classiques**

Les hémangiomes ou angiomes immatures sont fréquents (10 % des nouveau-nés à l'âge de 1 mois) et apparaissent après la naissance, au cours des premières semaines de vie. Le sexe féminin

Tableau VII. – Conduite à tenir devant un nodule du nouveau-né.

1. Éliminer un nodule tumoral malin
En faveur : <ul style="list-style-type: none"><li>- augmentation rapide du volume et du nombre des lésions ;</li><li>- couleur bleutée, halo de vasoconstriction périphérique (neuroblastome) ;</li><li>- consistance ferme, mal limité, profond (fibromatoses) ;</li><li>- mauvaise prise pondérale, adénopathies, hépatosplénomégalie.</li></ul> ⇒ Biopsie cutanée au moindre doute (histologie et fragment congelé)
2. Rechercher des signes cliniques orientant le diagnostic
Topographie médiane : dysembryoplasies : <ul style="list-style-type: none"><li>- cuir chevelu et face : méningocèle, encéphalocèle, kyste dermoïde, gliome nasal ;</li><li>- cou ; kystes thyroïdiens ;</li><li>- tronc : kystes bronchogéniques (souvent latéralisés) ;</li><li>- ombilic : dysraphie omphalomésentérique ;</li><li>- lombosacré : lipomes (signes cutanés des dysraphies spinales fermées).</li></ul> ⇒ IRM et/ou échographie, avis chirurgical spécialisé
Tumeur angiomateuse : hémangiome néonatal : <ul style="list-style-type: none"><li>- couleur rouge bleuté ;</li><li>- présence de veines de drainage ;</li><li>- dépressible à la palpation.</li></ul> ⇒ Échographie + doppler
⇒ Bilan de coagulation en cas de suspicion de syndrome de Kasabach-Merritt (angiome inflammatoire, augmentation rapide de volume)
⇒ Biopsie si doute diagnostique (éliminer une tumeur maligne)
Tumeur noire : nodule sur naevus congénital
⇒ discussion médicochirurgicale
Signe de Darier ± bulles : mastocytome
⇒ biopsie cutanée
Nodule hypodermique : cytotéatonécrose néonatale
⇒ diagnostic clinique
⇒ surveillance hypercalcémie
Couleur jaune orangé : xanthogranulome juvénile
⇒ discuter bilan d’extension (ophtalmologique) et numération-formule sanguine (leucémie myéomonocytaire chronique juvénile)
Nodule des doigts : fibromatose digitale infantile
⇒ biopsie cutanée
Nodules rouge bleuté multiples évolutifs + infection fœtale (toxoplasmose, rubéole, CMV) ou maladie hémolytique du nouveau-né : Blueberry muffin baby
⇒ biopsie cutanée

IRM : imagerie par résonance magnétique ; CMV : cytomegalovirus.



11 Hémangiome ulcéré de la muqueuse buccale.

et la grande prématurité sont des facteurs de risque. Les localisations viscérales sont rarissimes (hémangiomatose miliaire). La lésion débute souvent par une macule télangiectasique ou anémique qui évoluera en trois phases caractéristiques : une phase de croissance durant 6 à 12 mois pendant laquelle l’hémangiome prend l’aspect caractéristique de tumeur vasculaire en relief (« angiome fraise » ou tubéreux, angiome sous-cutané ou angiome mixte), puis une phase de stabilisation et enfin une phase de régression spontanée qui débute par le blanchiment central le l’hémangiome. Les lésions ont disparu à l’âge de 6 ans dans 80 % des cas. L’abstention thérapeutique est la règle, cependant quelques situations à risque nécessitent une discussion thérapeutique multidisciplinaire : il s’agit surtout des lésions péri-orificielles (périorbitaires, périvulvaires ou périanales) pouvant poser un problème fonctionnel ou algique en cas de lésion ulcérée (fig 11). Le traitement fait alors appel à la chirurgie et/ou à la corticothérapie générale ou locale en injection intralésionnelle [26].



12 Hémangiome congénital.

Hémangiome congénital

L’hémangiome congénital est rare. Cliniquement, il s’agit d’une lésion tumorale bleutée souvent volumineuse de consistance grumeleuse et d’aspect inquiétant (fig 12). La confirmation diagnostique passe souvent par la biopsie afin d’éliminer une tumeur maligne. Ses caractéristiques histologiques sont proches de l’hémangiome classique mais il existe des différences sur le plan immuno-histochimique (absence d’expression de GLUT-1) [72]. L’hémangiome congénital croît rapidement en volume mais se stabilise plus tôt qu’un hémangiome classique et régresse avant 1 an. L’abstention thérapeutique est la règle en période néonatale.

Phénomène de Kasabach-Merritt

Le phénomène de Kasabach-Merritt correspond à un processus de coagulation intravasculaire au sein d’un angiome congénital particulier (hémangioendothéliome kaposiforme ou angiome en touffe). Il faut y penser devant un angiome inflammatoire augmentant rapidement de volume et douloureux. Le diagnostic est biologique (thrombopénie, fibrinogène bas, produits de dégradation de la fibrine élevés). Le pronostic vital est parfois en jeu en cas de thrombopénies sévères [30].

■ Naevi congénitaux

Les naevi mélanocytaires congénitaux géants atteignent parfois 20 cm de diamètre à la naissance et touchent souvent la région cervicodorsale. Ces lésions ont souvent un aspect verruqueux ou nodulaire en surface et/ou une hyperpilosité traduisant l’implication de contingents non mélanocytaires dans un hamartome complexe mélanocyto-épidermique [40]. Le risque de voir apparaître au cours de la vie un mélanome sur ces lésions est de 2 à 10 %, ce risque semble maximum pendant les premières années de vie. De plus, les conséquences esthétiques de ces naevi géants sont majeures : le traitement de choix est donc chirurgical, il doit être précoce et nécessite souvent des interventions répétées.

Les naevi mélanocytaires de taille moyenne (inférieure à 10 cm) et petite (inférieure à 2 cm) semblent avoir un pronostic meilleur, leur exérèse chirurgicale précoce est très discutée [52].

■ Mastocytomes

Les mastocytomes sont des lésions nodulaires souvent congénitales, uniques, jaune pâle dont la palpation provoque parfois une urticaire (signe de Darier) ou une bulle. Les mastocytoses disséminées sont rares chez le nouveau-né. L’histologie retrouve un infiltrat cellulaire dense et monomorphe dans le derme prédominant aux zones péripilaires et périciliaires. La coloration par le bleu de toluidine permet de mettre en évidence les granulations intracytoplasmiques. L’évolution est spontanément favorable à long terme. Un bilan d’extension n’est habituellement pas justifié [55].



13 Hamartome sébacé de Jadassohn.



14 Xanthogranulomes juvéniles multiples.

■ **Hamartomes**

Les hamartomes conjonctifs sont des lésions dysembryoplasiques dermiques habituellement isolées touchant plus ou moins sélectivement une des composantes du derme (collagène, tissu élastique, tissu musculaire lisse) ou de l'hypoderme.

L'*hamartome élastique* est une plaque allongée jaunâtre avec lésions papuleuses périlaires, de topographie thoracique. Il peut s'associer rarement avec une ostéopocilie dans le cadre du syndrome de Buschke-Ollendorff.

Les *hamartomes fibreux* sont des lésions nodulaires de consistance ferme à surface mamelonnée.

Les *hamartomes musculaires* lisses sont des lésions à surface irrégulière, « gaufrée », en plaque. On observe souvent une hyperpilosité en surface. La palpation peut déclencher une discrète augmentation du volume de la lésion (pseudo-signe de Darier).

Les *hamartomes sébacés* (hamartomes sébacés de Jadassohn) sont des tumeurs fréquentes du cuir chevelu, souvent congénitales (70 % des cas) (fig 13). Cliniquement, il s'agit d'une plaque alopecique ovale ou allongée, rose ou jaune pâle. La lésion devient verruqueuse à partir de l'adolescence. Dans 20 % des cas, la lésion touche la face. Des tumeurs bénignes variées et exceptionnellement des carcinomes basocellulaires<sup>[23]</sup> peuvent se développer à partir de ces lésions à l'âge adulte : ceci justifie pour certains leur exérèse chirurgicale précoce complète. Dans de rares cas ces lésions sont associées à un syndrome polymalformatif (anomalies cérébrales, ophtalmologiques et/ou osseuses) dans le cadre du syndrome de Schimmelpenning.

■ **Cytostéatonécrose néonatale**

La cytotéatonécrose néonatale (CSN) est caractérisée cliniquement par des nodules hypodermiques fermes d'allure inflammatoire situés dans les régions dorsales hautes et cervicales et histologiquement par une hypodermite lobulaire (panniculite) avec présence de cristaux intra-adipocytaires. Les facteurs favorisants sont principalement les situations d'hypoxie prolongée néonatale et les traumatismes locaux lors de l'accouchement. Bien que ce tableau soit différent de la panniculite au froid de l'enfant et de l'adulte, l'hypothermie néonatale joue probablement un rôle physiopathologique important car le tissu graisseux du nouveau-né, riche en acides gras saturés, a une température de liquéfaction plus élevée que chez l'adulte, ce qui expliquerait sa cristallisation au cours des CSN. Les nodules peuvent se fistuliser à la surface de la

Tableau VIII. – Dermatoses iatrogènes du nouveau-né.

Étiologies	Type de lésions cutanées
Amniocentèses	Cicatrices
Électrodes de monitoring cardiaque	Ulcérations
Électrodes de monitoring de la PO <sub>2</sub>	Brûlures localisées
Injections de sels de calcium	Calcifications cutanées
Perfusions intraveineuses	Nécroses cutanées localisées (cuir chevelu)
Antiseptiques topiques alcoolisés	Placards hémorragiques Risque de passage systémique chez le prématuré
Anesthésique de contact (Emla®)	Méthémoglobinémie chez le prématuré
Photothérapie	Syndrome du bébé couleur bronze Éruption purpurique (chez les nouveau-nés ayant une anémie hémolytique)
Utilisation d'adhésifs	Altération de la fonction barrière chez le prématuré

HSV : Herpès simplex virus ; VZV : varicelle-zona virus ; EBH : épidermolyse bulleuse héréditaire.

peau ou se calcifier. Il est important d'évoquer ce diagnostic car il impose une surveillance clinique et biologique durant quelques mois. En effet, des complications à type d'hypercalcémies parfois sévères ont été rapportées jusqu'à 2 mois après la naissance. Dans ces cas le traitement doit être rapidement institué (corticoïdes, diurétiques, biphosphonates)<sup>[15]</sup>. La présence d'une CSN impose l'arrêt du traitement prophylactique par vitamine D jusqu'à résorption complète des lésions pour limiter le risque d'hypercalcémie.

■ **Histiocytoses non langerhansiennes**

Le *xanthogranulome juvénile* est rarement congénital. Il s'agit d'une lésion papuleuse ou nodulaire de couleur jaune orangé localisée dans la région cervicofaciale ou sur le tronc. Dans la moitié des cas les lésions sont multiples (fig 14). Les localisations extracutanées sont exceptionnelles : l'atteinte oculaire est la plus fréquente d'entre elles. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire en l'absence de symptomatologie associée excepté dans les formes profuses et géantes du nouveau-né. Il faut signaler deux associations rares : les leucémies myélonocytaires chroniques juvéniles (il est justifié de demander une numération formule sanguine dans les formes diffuses) et la neurofibromatose de type 1. Les lésions régressent spontanément en quelques mois ou années : l'abstention thérapeutique est donc la règle.

■ **Nodules calcifiés du nouveau-né**

Les calcifications cutanées du nouveau-né sont d'origine multiple<sup>[103]</sup> :

- tumeur bénigne calcifiée (pilomatricome, kyste sébacé) ;
- iatrogènes<sup>[66]</sup> : injection intradermique de solutions contenant du calcium ou de la vitamine E, perfusions répétées au niveau des talons (tableau VIII) ;



- post-traumatiques (hématomes calcifiés) ;
- idiopathiques (nodule calcifié de Winer)

Les *ostéomes cutanés* sont rares et peuvent révéler un syndrome d'Albright.

## NODULES DE PRONOSTIC INTERMÉDIAIRE

### ■ *Histiocytoses langerhansiennes*

#### Histiocytose congénitale de Hashimoto-Pritzker

Le tableau clinique est celui de multiples papulonodules rouge sombre prédominant sur la partie supérieure du corps, apparaissant dans les premiers jours de vie et évoluant en quelques semaines vers la nécrose et la disparition spontanée. Aucun traitement n'est nécessaire. Les cellules de l'infiltrat expriment les marqueurs des cellules langerhansiennes (protéine S100, CD1) et la microscopie électronique retrouve des granules de Birbeck : ces caractéristiques ne permettent donc pas d'éliminer une prolifération histiocytaire langerhansienne maligne de type maladie de Letterer-Siwe : le diagnostic de certitude ne peut donc être porté qu'après la disparition complète des lésions et la surveillance clinique doit être prolongée chez ces enfants <sup>[54]</sup>.

#### Maladie de Letterer-Siwe ou histiocytose disséminée

C'est une affection maligne caractérisée cliniquement par des intertrigos chroniques et un aspect de dermite séborrhéique atypique du cuir chevelu. La lésion élémentaire est une petite papule kératosique brun clair, parfois purpurique : le diagnostic repose sur l'immunomarquage de l'infiltrat cellulaire cutané et impose un bilan d'extension à la recherche de localisations viscérale qui conditionneront le pronostic. Rare chez le nouveau-né, elle touche plus souvent le nourrisson.

### ■ *Fibromatoses*

Il s'agit d'un groupe d'affections rares de diagnostic histologique difficile et de pronostic variable <sup>[32]</sup>. La prolifération cellulaire est sous-cutanée et intéresse souvent les muscles. Les lésions sont cliniquement des nodules profonds de consistance ferme, mal limités, uniques ou multiples, parfois ulcérés en surface. Le traitement est l'exérèse chirurgicale large. Les métastases viscérales sont exceptionnelles.

Les formes de pronostic globalement favorable sont les myofibromatoses cutanées et osseuses (formes solitaires et multiples), la fibromatose infantile digitale (malgré de fréquentes récurrences postchirurgicales) et la fibromatose infantile desmoïde.

Les formes de pronostic défavorable sont les myofibromatoses disséminées avec atteinte viscérale.

## NODULES DE PRONOSTIC MALIN

Les localisations cutanées de processus tumoraux malins doivent être suspectés devant toute lésion nodulaire néonatale, a fortiori si les lésions sont multiples, leur évolution en volume et en nombre rapide et s'il existe des signes systémiques (mauvaise prise pondérale, adénopathies, hépatosplénomégalie). Toute suspicion de nodule tumoral malin doit conduire rapidement à la réalisation d'une biopsie cutanée.

### ■ *Neuroblastome métastatique*

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'enfant. Un tiers des nouveau-nés atteints présentent des métastases cutanées, souvent révélatrices et congénitales : ce sont des nodules violacés et fermes, nombreux, dont la palpation fait apparaître un îlot de vasoconstriction périphérique et provoque parfois des signes systémiques (flushs, poussée hypertensive).

### ■ *Autres tumeurs malignes*

Elles sont représentées par :

- les sarcomes (rhabdomyosarcomes, dermatofibrosarcomes, angiosarcomes) ;
- les localisations cutanées des leucémies myélocytaires (LAM4 et LAM5). Les localisations cutanées sont présentes dans 25 à 30 % des leucémies congénitales <sup>[84]</sup>. Cliniquement, il s'agit de nodules violacés multiples. Le tableau clinique peut être celui d'un *Blueberry muffin baby* (cf encadré) Très rarement, elles peuvent précéder de plusieurs mois la leucémie <sup>[68]</sup>.

**Le syndrome « Blueberry muffin baby » est un tableau cutané néonatal caractérisé par de nombreuses papules roses à rouge sombre disséminées sur toute la surface corporelle. Ce syndrome reconnaît plusieurs étiologies :**

- *infections congénitales (toxoplasmose, rubéole, CMV) ;*
- *maladies hémolytiques du nouveau-né (incompatibilité Rh ou ABO) ;*
- *maladies tumorales (neuroblastomes, leucémies congénitales, histiocytoses langerhansiennes).*

L'hygiène et les soins du nouveau-né sont présentés dans le tableau IX <sup>[96]</sup>.

**Tableau IX. – Hygiènes et soins locaux du nouveau-né.**

Essuyage du vernix caseosa avec un linge propre (facultatif)

Bains :

- quotidiens à 37 °C, dès la naissance, durée : 5 min ;
- nettoyage doux à la main avec un syndet solide ou liquide de pH neutre ;
- séchage soigneux des plis.

Soins du siège :

- changes fréquents (prévention de la dermatite du siège) ;
- nettoyage doux avec syndet liquide ou lait ;
- rinçage et séchage soigneux ;
- pas d'utilisation de topique systématique.

En cas de dermatite du siège :

- toilette (cf ci-dessus) ;
- changes plus fréquents ;
- pâte à l'eau (oxyde de zinc) ;
- pas d'antiseptiques colorés, pas de poudre ;
- si candidose du siège : antifongique (imidazolé ou ciclopyroxolamine).

Cuir chevelu : utiliser un syndet liquide pendant le bain ou un shampoing spécifique

Ongles : couper les ongles longs dès les premiers jours de vie

Oreilles : ne pas utiliser de coton tiges

Ombilic : soins de cordon quotidiens avec antiseptique non toxique, efficace et non coloré (chlorhexidine aqueuse 0,1 %) <sup>[50]</sup>

**Références**

- [1] Aractingi S, Cadranel S, Reygagne P, Wallach D. Pustulose néonatale induite par *Malassezia furfur*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 856-858
- [2] Arpey CJ, Nagashima-Whalen LS, Chren MM, Zaim MT. Congenital miliaria crystallina: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1992 ; 9 : 283-287
- [3] Athow AC, Fagg NL, Drake DP. Management of thyroglossal cysts in children. *Br J Surg* 1989 ; 76 : 811-814
- [4] Autret E, Sanyas P, Chantepie A, Gold F, Laugier J. Intoxication par l'éthanol administré par voie externe chez le nourrisson. *Arch Fr Pédiatr* 1982 ; 39 : 823-824
- [5] Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Yavo JC. Application des données de pharmacologie néonatale à la prescription. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 922-926
- [6] Barrett DA, Rutter N, Davis SS, Barrett DA, Rutter N, Davis SS. An in vitro study of diamorphine permeation through premature human neonatal skin. *Pharm Res* 1993 ; 10 : 583-587
- [7] Bassukas ID. Is erythema toxicum neonatorum a mild self-limited acute cutaneous graft-versus-host-reaction from maternal-to-fetal lymphocyte transfer? *Med Hypotheses* 1992 ; 38 : 334-338
- [8] Behrendt H, Green M. Drug-induced localized sweating in full-size and low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1969 ; 117 : 299-306
- [9] Beinder E, Trojan A, Bucher HU, Huch A, Huch R. Control of skin blood flow in pre- and full-term infants. *Biol Neonate* 1994 ; 65 : 7-15
- [10] Bergman JN, Eichenfield LF. Neonatal acne and cephalic pustulosis: is malassezia the whole story? *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 255-257
- [11] Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, Elleau C, Feyler A, Labreze C et al. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 215-218
- [12] Bodemer C. Épidermolyse bulleuse héréditaire. In : Dubertret L éd. Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2001 : 230-234
- [13] Bodemer C, De Prost Y, Bachollet B, Poggi F, Teillac-Hamel D, Fraïtag S et al. Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia: a description based on 38 cases. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 93-98
- [14] Bodemer C, Fraïtag S. Nodules cutanés du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 965-974
- [15] Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 384-387
- [16] Chami RG, Apesos J. Treatment of asymptomatic preauricular sinuses: challenging conventional wisdom. *Ann Plast Surg* 1989 ; 23 : 406-411
- [17] Chang MW, Jiang SB, Orlow SJ. Atypical erythema toxicum neonatorum of delayed onset in a term infant. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 137-141
- [18] Chen SH, Chopra K, Evans TY, Raimer SS, Levy ML, Tying SK. Herpes gestationis in a mother and child. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (5 Pt 2) : 84
- [19] Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letai A, Paller AS, Fuchs E. The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes. *Cell* 1992 ; 70 : 811-819
- [20] Chowdhury MM, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 500-503
- [21] Cohen B. Congenital erosive and vesicular dermatosis. In : Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford : Blackwell, 2000 : 120-124
- [22] Conférence de consensus. Prise en charge des infections à VZV : Société de pathologie Infectieuse de Langue Française. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 469-476
- [23] Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 (2 Pt 1) : 263-268
- [24] Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: implications of a high prevalence of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 287-290
- [25] Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 438-444
- [26] Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 173-181
- [27] Duran-Mckinster C, Rivera-Franco A, Tamayo L, De La Luz Orozco-Covarrubias M, Ruiz-Maldonado R. Bart syndrome: the congenital localized absence of skin may follow the lines of Blaschko. Report of six cases. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 179-182
- [28] Eady RA. Epidermolysis bullosa: scientific advances and therapeutic challenges. *J Dermatol* 2001 ; 28 : 638-640
- [29] Enjolras O. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 161-166
- [30] Enjolras O, Mulliken JB, Wassef M, Frieden IJ, Rieu PN, Burrows PE et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 (2 Pt 1) : 225-235
- [31] Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 1986 ; 49 : 74-80
- [32] Eizinger FM, Weiss SW. Soft tissues tumors. St Louis : CV Mosby, 1988
- [33] Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1225-1230
- [34] Ferrandiz C, Coroleu W, Ribera M, Lorenzo JC. Natal Sterile transient neonatal pustulosis is a precocious form of erythema toxicum neonatorum. *A. Dermatology* 1992 ; 185 : 18-22
- [35] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 1051-1066
- [36] Frenk EA. Spontaneously healing collodion baby: a light and electron microscopical study. *Acta Derm Venereol* 1981 ; 61 : 168-171
- [37] Garcia S, Nascimento JH, Bonfa E, Levy R, Oliveira SF, Tavares AV et al. Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 718-724
- [38] Glover MT, Atherton DJ, Levinsky RJ. Syndrome of erythroderma, failure to thrive, and diarrhea in infancy: a manifestation of immunodeficiency. *Pediatrics* 1988 ; 81 : 66-72
- [39] Grasle-Guen C. Infectiologie. In : Laugier J, Rozé JC éd. Soins aux nouveau-nés. Paris : Masson, 2002 : 333-367
- [40] Grob JJ. Naevus et mélanomes cutanés. In : Saurat JH éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 1999 : 593-608
- [41] Hanley K, Jiang Y, Elias PM, Feingold KR, Williams ML. Acceleration of barrier ontogenesis in vitro through air exposure. *Pediatr Res* 1997 ; 41 : 293-299
- [42] Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 419-425
- [43] Harpin VA, Rutter N. Sweating in preterm babies. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 614-619
- [44] Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 110-111
- [45] Huang JL, Zaider E, Roth P, Garcia O, Pollack S, Poh-Fitzpatrick MB. Congenital erythropoietic porphyria: clinical, biochemical, and enzymatic profile of a severely affected infant. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 (5 Pt 2) : 924-927
- [46] Karvonen SL, Vaajalahti P, Marenk M, Janas M, Kuokkanen K. Birthmarks in 4346 Finnish newborns. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 72 : 55-57
- [47] Koning S, Van Suijlekom-Smit LW, Nouwen JL, Verduin CM, Bernsen RM, Oranje AP et al. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2002 ; 324 : 203-206
- [48] Lacour JP. Les épidermolyses bulleuses héréditaires. In : Saurat JH éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 1999 : 179-184
- [49] Lacour JP, Boutté P. Dermatoses du prématuré. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 933-938
- [50] Lacour JP, Castanet J, Boutté P, Ortonne JP. Antisepsie du cordon ombilical du nouveau-né : enquête et recommandations. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 631-634
- [51] Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993 ; 30 : 53-59
- [52] Lawrence CM. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 7-11
- [53] Long JG, Keyserling HL. Catheter-related infection in infants due to an unusual lipophilic yeast *Malassezia furfur*. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 896-900
- [54] Longaker MA, Frieden IJ, Leboot PE, Sherertz EF. Congenital «self-healing» Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 (5 Pt 2) : 910-916

- [55] Loubeyres S, Leaute-Labreze C, Roul S, Labbe L, Bioulac-Sage P, Taieb A. Classification et prise en charge des mastocytoses de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 20-25
- [56] Loughhead JL. Congenital staphylococcal scaled skin syndrome: report of a case. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 413-414
- [57] Lund CH, Nonato LB, Kuller JM, Franck LS, Cullander C, Durand DJ. Disruption of barrier function in neonatal skin associated with adhesive removal. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 367-372
- [58] Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol* 2001 ; 18 : 393-396
- [59] Machet L, Baican A, Pelucio-Lopes C, Patat F, Vaillant L. L'absorption percutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 490-496
- [60] Machet L, Vaillant L, Lorette G. La peau du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 918-920
- [61] Makhoul IR, Kassiss I, Hashman N, Sujoy P. Staphylococcal scalded-skin syndrome in a very low birth weight premature infant. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E16
- [62] Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 383-398
- [63] Marchini G, Ullfgren AK, Lore K, Stabi B, Berggren V, Lonne-Rahm S. Erythema toxicum neonatorum: an immunohistochemical analysis. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 177-187
- [64] McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 518-523
- [65] Meneguzzi G, Ortonne JP. Gene therapy for hereditary bullous epidermolysis. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 329-332
- [66] Metzker A, Brenner S, Merlob P. Iatrogenic cutaneous injuries in the neonate. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 697-703
- [67] Mitsuhashi Y. Does the salmon patch reappear? *Lancet* 1998 ; 351 : 1034
- [68] Monpoux F, Lacour JP, Hatchuel Y, Hofman P, Raynaud S, Sudaka I et al. Congenital leukemia cutis preceding monoclastic leukemia by 3 months. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 472-476
- [69] Morel P. Syphilis. In : Saurat JH éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 1999
- [70] Nachman RL, Esterly NB. Increased skin permeability in preterm infants. *J Pediatr* 1971 ; 79 : 628-632
- [71] Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 674-680
- [72] North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC Jr. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1607-1620
- [73] Northrup H, Sigman ES, Hebert AA. Exfoliative erythroderma resulting from inadequate intake of branched-chain amino acids in infants with maple syrup urine disease. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 384-385
- [74] Onayemi O, Adejuyigbe EA, Torimiro SE, Oyelami O, Jegede OA. Prevalence of mongolian spots in nigerian children in Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Med* 2001 ; 10 : 121-123
- [75] Oranje AP, Van Gysel D, Van Praagh MC. Acquired neonatal infections. In : Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford : Blackwell, 2000 : 73-77
- [76] Plano LR, Adkins B, Woischnik M, Ewing R, Collins CM. Toxin levels in serum correlate with the development of staphylococcal scalded skin syndrome in a murine model. *Infect Immun* 2001 ; 69 : 5193-5197
- [77] Plantin P, Delaire P, Gavanou J, Boog G, Guillet G. Lésions cutanées bénignes observées chez 874 nouveau-nés. À propos de 148 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 181-184
- [78] Plantin P, Delaire P, Guillois B, Guillet G. Congenital erosive dermatosis with reticulated supple scarring: first neonatal report. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 544-546
- [79] Prigent F, Vige P, Martinet C. Lésions cutanées au cours de la première semaine de vie chez 300 nouveau-nés consécutifs. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 697-699
- [80] Ramamurthy RS, Reveri M, Esterly NB, Fretzin DF, Pildes RS. Transient neonatal pustular melanosis. *J Pediatr* 1976 ; 88 : 831-835
- [81] Rapelanoro R, Taieb A, Lacombe D. Congenital hypotrichosis and milia: report of a large family suggesting X-linked dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1994 ; 52 : 487-490
- [82] Resnick DS. Staphylococcal and streptococcal skin infections: pyoderms and toxin-mediated syndromes. In : Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford : Blackwell, 2000 : 369-372
- [83] Resnick KI, Soltani K, Bernstein JE, Fathizadeh A. Accessory tragi and associated syndromes involving the first branchial arch. *J Dermatol Surg Oncol* 1981 ; 7 : 39-41
- [84] Resnick KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of an additional case. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1301-1306
- [85] Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin CA. Prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 77-81
- [86] Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol* 2000 ; 5 : 281-287
- [87] Rutter N. Physiology of the new born skin. In : Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford : Blackwell, 2000 : 43-47
- [88] Saïag P, Lorette G. Prise en charge de l'herpes cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 867-869
- [89] Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT et al. Risk factors for *Candida species* colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 1119-1124
- [90] Samady JA, Schwartz RA, Shih LY, Piela Z, Lambert WC, Janniger CK. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in an infant with non ketotic hyperglycinemia. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 604-608
- [91] Schmuth M, Yosipovitch G, Williams ML, Weber F, Hintner H, Ortiz-Urda S et al. Pathogenesis of the permeability barrier abnormality in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 837-847
- [92] Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, Wendel GD Jr. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 569-573
- [93] Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000 ; 405 : 466-472
- [94] Smitt JH, Van Asperen CJ, Niessen CM, Beemer FA, Van Essen AJ, Hulsmans RF. Restrictive dermopathy. Report of 12 cases. dutch task force on genodermatology. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 577-579
- [95] Soll RF, Edwards WH. Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001150
- [96] Stalder JF. Hygiène du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 933-937
- [97] Stevens J, Lubitz L. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. *J Paediatr Child Health* 1998 ; 34 : 97-100
- [98] Taieb A, Sandler B. Common transient neonatal dermatoses. In : Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford : Blackwell, 2000 : 53-63
- [99] Tavafoghi V, Ghandchi A, Hambrick GW Jr, Udverhelyi GB. Cutaneous signs of spinal dysraphism. Report of a patient with a tail-like lipoma and review of 200 cases in the literature. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 573-577
- [100] Tsai FJ, Tsai CH. Birthmarks and congenital skin lesions in Chinese newborns. *J Formos Med Assoc* 1993 ; 92 : 838-841
- [101] The executive and scientific advisory boards of the national foundation for ectodermal dysplasias. Scaling skin in the neonate: a clue to the early diagnosis of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). *J Pediatr* 1989 ; 114 (4 Pt 1) : 600-602
- [102] Villa A, Santagata S, Bozzi F, Imberti L, Notarangelo LD. Omenn syndrome: a disorder of Rag1 and Rag2 genes. *J Clin Immunol* 1999 ; 19 : 87-97
- [103] Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 (5 Pt 1) : 693-706
- [104] Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (5 Pt 1) : 675-681
- [105] Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 2000 ; 106 (1 Pt 1) : 105-108



# Dermatoproctologie

A. Senéjoux

*Le prurit anal est une cause fréquente de consultation en proctologie. Il est le plus souvent chronique, récidivant et idiopathique. Il faut malgré tout savoir rechercher une cause à ce prurit parmi les multiples étiologies dermatologiques ou proctologiques connues. Le traitement du prurit anal repose sur des règles d'hygiène, l'utilisation d'antiseptiques locaux, de topiques protecteurs, voire de dermocorticoïdes.*

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Prurit anal idiopathique ; Dermatoses périanales

## Plan

■ Introduction	1
■ Prurit anal secondaire	1
Dermatoses infectieuses	1
Maladies inflammatoires et dermatologiques	2
Tumeurs	3
■ Prurit anal idiopathique	4
■ Conclusion	4

## ■ Introduction

Si le malade consultant pour une symptomatologie anale allègue fréquemment une pathologie hémorroïdaire, celle-ci est loin d'être toujours authentique. Parmi les autres affections de la région, les dermatoses périanales sont fréquentes et de multiples affections dermatologiques peuvent se localiser à l'anus. Elles se caractérisent par des remaniements fréquents liés au frottement et à la macération et sont souvent surinfectées.

Parmi les symptômes amenant le malade à consulter, le prurit anal est l'un des plus fréquemment associés à une pathologie dermatologique anale, mais parfois ce sont des rectorragies, des douleurs, une tuméfaction ou un écoulement anormal qui motivent la consultation. Devant ce type de symptômes il est important de ne pas limiter son examen à la marge anale mais d'effectuer un examen proctologique complet incluant un toucher anorectal et une anoscopie.

Le prurit anal est un motif fréquent de consultation en proctologie : dans une enquête épidémiologique récente chez 10 000 personnes il a en effet été montré que 41 % des Français ont eu une symptomatologie anale au cours des 12 derniers mois, et parmi eux 53 % ont présenté un prurit [1]. Il est estimé que 1 à 5 % de la population américaine est atteinte de prurit anal chronique [2]. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio variant de 2 à 4 [3, 4].

Face à un prurit anal il convient de rechercher une cause même si le prurit est idiopathique dans 75 % des cas [5]. Les étiologies sont multiples, détaillées dans le [Tableau 1](#). Quelle que soit l'origine du prurit, il existe un cercle vicieux (prurit/grattage/lésions de grattage/prurit) entraînant sa pérennisation.

**Tableau 1.**

Étiologies principales du prurit anal.

### Causes mécaniques

Défaut ou excès d'hygiène, transpiration excessive, obésité, irritation liée aux selles ou aux urines (diarrhée, incontinence fécale ou urinaire), leucorrhées, prise de paraffine ou d'orlistat [6] entraînant un suintement, consommation excessive de café abaissant le tonus sphinctérien anal de base

### Causes proctologiques (11 à 50 % selon les travaux)

Suppurations, marisques, prolapsus hémorroïdaire ou rectal, glande anale sous-pectinée, papille anale hypertrophique...

Maladie dermatologique spécifique

Lichen, psoriasis, intertrigo, eczéma de contact...

### Causes infectieuses

Parasitaires (scabiose, pédiculose, oxyurose), bactériennes (érythrasma, infection à streptocoque, impétigo, syphilis), fongiques (candidose, dermatophyties) ou virales (herpès, papillomes)

### Causes générales

Insuffisance rénale, diabète, maladie hématologique, grossesse, ictère, hypothyroïdie, carence martiale, déficit en vitamine A ou D [7] prise de certains médicaments (quinidiniques, colchicine...) ...

### Causes psychologiques ou psychiatriques

## ■ Prurit anal secondaire

### Dermatoses infectieuses

#### Dermatoses bactériennes

Le plus souvent il s'agit de surinfections de lésions de grattage avec impétiginisation. Elles se manifestent par des lésions érythémateuses et érosives plus ou moins suintantes devant être traitées par des antiseptiques locaux.

Une forme clinique particulière, rencontrée essentiellement chez l'enfant âgé de 1 à 8 ans [8], mais exceptionnellement aussi chez l'adulte [9], est la dermite périanale streptococcique liée à une infection à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A se manifestant par un placard érythémateux douloureux fréquemment associé à de la fièvre dont le traitement repose sur une antibiothérapie orale par  $\beta$ -lactamines pendant 10 à 15 jours.

Plus rare au niveau anal [10, 11], l'érythrasma, dû à une infection à *Corynebacterium minutissimum*, se présente sous la



**Figure 1.** Dermatose virale. Lésions en « crêtes de coq ».

forme d'une plage érythémateuse ou brun chamoisé bien limitée donnant en lumière de Wood une fluorescence rouge. Le traitement, généralement des macrolides, n'évite pas toujours les récides.

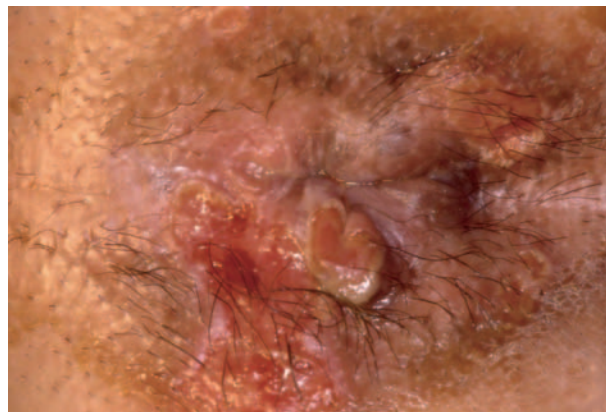
La syphilis, primaire ou secondaire, les infections à *Chlamydiae* peuvent s'observer au niveau anal et connaissent même une recrudescence de leur incidence en Europe [12, 13]; la donovanose et le chancre mou sont beaucoup plus rares. Enfin, la tuberculose anale peut se manifester par des ulcérations ou une fistule, elle se rencontre rarement sauf chez les immigrés ou les immunodéprimés, le diagnostic différentiel est la maladie de Crohn anopérinéale.

### Dermatoses virales

Les dermatoses virales anales sont essentiellement sexuellement transmissibles. Les condylomes, liés à l'infection à HPV (*human papilloma virus*) sont fréquemment rencontrés, l'incidence de l'infection à HPV est en effet élevée, estimée à 1 % de la population américaine sexuellement active [14]. Certains génotypes de HPV sont oncogènes (HPV 16, 18, 11...) et impliqués dans la genèse du carcinome épidermoïde de l'anus par le biais supposé de la filiation condylome/dysplasie/cancer [15]. Le diagnostic des lésions est clinique, les lésions vulgairement nommées « crêtes de coq » se présentent comme des formations exubérantes plus ou moins nombreuses et volumineuses à surface villeuse (Fig. 1). Il importe de toujours rechercher des lésions au niveau du canal anal par la réalisation d'une anoscopie, la méconnaissance de telles lésions étant source de récive. La recherche de localisations associées génitales et la réalisation d'un frottis cervicovaginal chez la femme doivent être systématiques. Le traitement peut utiliser des méthodes chimiques (application d'imiquimod [16], de podophylotoxine, de 5 fluoro-uracile...) ou physiques (électrocoagulation au bistouri électrique, vaporisation laser, cryothérapie, exérèse chirurgicale). L'électrocoagulation est la plus utilisée au niveau du canal anal, les méthodes chimiques ne pouvant être employées à ce niveau. Les récides sont fréquentes (50 %) et imposent une surveillance régulière afin de les dépister précocement.

L'herpès est également fréquent au niveau anal (Fig. 2). La primo-infection est en règle bruyante avec des douleurs intenses et un syndrome rectal souvent associé à une dysurie, voire une rétention aiguë d'urine. L'examen clinique objective des érosions périanales multiples à contour polycyclique, la présence de vésicules à ce niveau étant exceptionnelle compte tenu du frottement. Une rectite ulcérée peut s'observer en rectoscopie lors de la primo-infection. Les récurrences sont possibles au niveau de la marge et du canal anal, en général de sévérité moindre. Il existe des formes extensives chez l'immunodéprimé. Le traitement repose sur l'aciclovir ou l'une de ses prodrogues.

L'infection à pox virus, auto- et hétérocontagieuse, responsable du molluscum contagiosum, se manifeste par des papules



**Figure 2.** Herpès.

rosées ombiliquées volontiers récidivantes malgré le traitement qui peut utiliser des applications d'azote liquide, une électrocoagulation ou un curetage des lésions.

Parmi les autres affections virales rencontrées dans la région citons le zona et les ulcérations à cytomégalovirus au cours du sida.

### Dermatoses parasitaires

L'oxyurose est surtout commune chez l'enfant ; la gale, la phthiriose ainsi que certaines parasitoses tropicales (amibiase, bilharziose, filariose...) peuvent se rencontrer au niveau anopérinéale.

### Dermatoses fungiques

Les candidoses sont communes, favorisées par l'obésité, le diabète, l'antibiothérapie, la corticothérapie, la grossesse et l'immunodépression. Elles peuvent aussi compliquer une dermatose préexistante. Elles se manifestent par un intertrigo interfessier érythémateux rouge vernissé suintant à bords bien limités, festonnés, marqués par une collerette blanchâtre avec des pustules en périphérie. Une extension génitale associée est fréquente.

Les dermatophyties (*Epidermophyton* et *Trychophyton*) sont beaucoup plus rares. Elles se présentent sous la forme d'un placard arrondi souvent unilatéral à bordure polycyclique, à extension centrifuge, la périphérie de la lésion étant plus inflammatoire que le centre qui prend parfois une teinte bistre.

Le traitement de ces affections repose sur l'application locale d'imidazolés.

### Maladies inflammatoires et dermatologiques

L'eczéma atopique peut se localiser au niveau anal.

Les dermites de contact se manifestent par un eczéma péréal lié à une sensibilisation à divers produits (produits de toilette, pommades et crèmes, cosmétiques [17], papiers hygiéniques [18] ...).

Le psoriasis est rarement circonscrit à la seule région anale. Il se présente sous la forme d'un placard rouge sombre, vernissé, squameux en périphérie, parfois accompagné d'éléments satellites en médaillons. Il s'agit d'un psoriasis des plis ou psoriasis inversé. Le diagnostic en est facilité par la recherche systématique de lésions sur le reste du tégument et notamment au niveau des sites classiques de l'affection (coudes, genoux, cuir chevelu...).

La dermite séborrhéique se caractérise par des plaques de coloration rougeâtre ou rouge orangé recouvertes de squames grasses en périphérie. La localisation périanales est bien moins fréquente que l'atteinte du visage ou du cuir chevelu.

La maladie de Verneuil (Fig. 3) ou hidrosadénite suppurative est une dermatose inflammatoire et suppurante se développant dans les régions cutanées comportant des glandes apocrines (régions anopérinéale, inguinale, axillaire, mamelonnaire et rétro-auriculaire). La prévalence de l'affection est mal connue,



**Figure 3.** Maladie de Verneuil.

estimée par certains à 1 cas pour 300 habitants, le sexe féminin paraît favoriser la maladie [19]. L'étiopathogénie n'en est pas élucidée et ferait intervenir une anomalie de l'épithélium folliculaire avec une possible transmission autosomique dominante associée à un facteur hormonal (encore qu'il n'existe pas d'hyperandrogénisme biologiquement décelable) [20]; le rôle favorisant du tabac est certain mais mal élucidé [21]. L'infection est secondaire et il n'existe aucun germe spécifique à cette maladie. Sur le plan clinique, la lésion initiale est un nodule dermoépidermique peu sensible plus ou moins inflammatoire, mobile sur les plans profonds ; s'il peut régresser, le plus souvent il va suppurer et laisser une cicatrice souvent chéloïdienne. La maladie évolue par poussées et rapidement vont coexister des lésions d'âge différent convergentes entre elles pour réaliser de véritables clapiers purulents avec des cicatrices caractéristiques, scléreuses, dites en « pattes de crabe ». Ces lésions, qui peuvent être localisées uniquement à la région périnéale (20 %), sont souvent associées à l'atteinte d'autres territoires comportant des glandes apocrines : pubis, scrotum, grandes lèvres, plis inguinaux (80 %) mais aussi région axillaire (25 %), rétro-auriculaire (6 %), mamelonnaire (4 %) [22]. Ces lésions peuvent être très étendues et influencer gravement la qualité de vie. Fait capital, il n'existe aucune communication avec le canal anal, ce qui distingue la maladie d'une fistule anale. L'examen histologique n'apporte aucun argument diagnostique car il est totalement aspécifique et en particulier les glandes apocrines sont détruites.

Le lichen scléroatrophique anal s'observe chez la femme, le plus souvent après la ménopause [23], mais aussi dans l'enfance. Les lésions anales apparaissent après les lésions vulvaires pour former une plage blanc nacré parfois érosive en forme de 8. L'affection évolue vers le « kraurosis vulvae » caractérisé par une scléroatrophie de la vulve, des petites lèvres et de l'orifice vaginal. L'affection a un potentiel dégénératif néoplasique et nécessite donc une surveillance clinique et biopsique au moindre doute.

Le lichen plan se localise rarement exclusivement à l'anus. Les localisations préférentielles sont la face antérieure des poignets et des avant-bras et la muqueuse buccale. La lésion élémentaire est une papule de petite taille, violine, légèrement saillante, à bords nets et polygonaux, à surface plate, brillante à jour frisant, parfois finement striée (stries de Wickham), éventuellement ulcérée (au niveau anal génital ou buccal). L'histologie habituellement caractéristique est moins facile à interpréter lorsque la lésion est ulcérée. L'origine de l'affection est inconnue, une association avec l'hépatite C est observée dans 20 % des cas environ [24].

La maladie de Behçet, dans sa forme bipolaire associe une aphtose buccale à des ulcérations génitales et/ou anales et à des manifestations systémiques oculaires, nerveuses, articulaires et vasculaires.

L'acrodermite entéropathique (maladie autosomique récessive rare, liée à un déficit de l'absorption intestinale du zinc secondaire à une anomalie de sa molécule transporteuse) et la



**Figure 4.** Maladie de Bowen.

déplétion en zinc induite par une résection intestinale étendue, une malabsorption ou une nutrition parentérale mal équilibrée induisent des lésions eczématiformes périforificielles et acrales associées à une gingivite, une stomatite et une glossite.

Les maladies bulleuses auto-immunes, le pemphigus bénin familial (maladie de Hailey-Hailey), les granulomatoses non infectieuses (histiocytose X, maladie de Wegener, malakoplakie), l'acanthosis nigricans peuvent exceptionnellement se localiser au niveau anal.

## Tumeurs

### Tumeurs bénignes

De multiples tumeurs bénignes peuvent s'observer au niveau anal et il n'est pas possible de dénombrer ici toutes les lésions, de la plus banale à la plus rare, décrites dans cette localisation. Lorsque la lésion est atypique, c'est souvent la biopsie-exérèse de la tumeur qui permet d'en faire le diagnostic.

### Tumeurs malignes et lésions précancéreuses

La maladie de Bowen (Fig. 4) est une dysplasie intraépithéliale de haut grade (AIN3). L'infection par les papillomavirus oncogènes en est le facteur étiologique principal, ce virus est en effet détecté dans 84 à 100 % des cas dans l'épithélium anal en cas d'AIN3 [25]. La maladie atteint classiquement l'adulte âgé de plus de 50 ans avec une prédilection féminine mais la population homosexuelle masculine est également fréquemment atteinte car l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un facteur de risque de dysplasie anale et augmente le risque d'évolution vers la dysplasie de haut grade et le carcinome épidermoïde [26]. La lésion se manifeste par une plaque hyperkératosique rouge, parfois ulcérée le plus souvent marginale, mais parfois également canalaire. Un grand polymorphisme dans l'aspect des lésions est observé. Le diagnostic est histologique. L'évolution est lente, en plusieurs années vers le carcinome épidermoïde invasif. Le traitement repose sur l'excision large des lésions. Les récurrences sont fréquentes imposant une surveillance régulière.

La maladie de Paget (Fig. 5) est un carcinome intraépithélial se caractérisant par l'envahissement de l'épiderme et des parois pilaires par de grandes cellules PAS positives à cytoplasme clair et abondant et à grands noyaux irréguliers (cellules dites de Paget). La maladie anale peut être isolée mais un cancer profond associé (rectum, utérus, sein...) est parfois mis en évidence avec une fréquence très variable selon les séries. La lésion prend l'aspect d'un placard eczématiforme bien limité ou d'un placard érythémateux vermeil, lisse suintant, aux bords irréguliers. Il existe des formes ulcérées et/ou végétantes. Le traitement est l'excision chirurgicale des lésions. La récurrence est fréquente et l'évolution est aussi celle de l'éventuelle tumeur sous-jacente qui doit être recherchée.

Le carcinome épidermoïde de l'anus, classiquement observé chez la femme âgée a une incidence qui augmente depuis les dernières décennies, en particulier aux dépens d'une population plus jeune, homosexuelle masculine infectée par les virus des





**Figure 5.** Maladie de Paget.



**Figure 6.** Prurit anal idiopathique.

papillomes et le VIH. Il existe en effet une implication des papillomavirus oncogènes dans la genèse du cancer épidermoïde de l'an us par le biais de la filiation condylomes/dysplasie/cancer [27]. Les manifestations cliniques du cancer de l'an us sont variées et non spécifiques : saignement, suintement, douleurs, excroissance, troubles du transit, incontinence, prurit... Elles peuvent être longtemps négligées conduisant à un diagnostic tardif. L'examen proctologique, indispensable devant toute symptomatologie anale, permet de suspecter le diagnostic devant trois types de présentations cliniques :

- une lésion bourgeonnante située au niveau de la marge et/ou du canal anal ;
- une lésion ulcérée réalisant une fissure toujours suspecte si elle est non commissurale, indurée à la palpation ou accompagnée d'une adénopathie satellite ;
- une forme infiltrante suspectée devant une induration de la marge ou du canal anal.

Le traitement a pour objectif de contrôler la maladie en respectant la fonction sphinctérienne. Il utilise la radiothérapie, la chimiothérapie (5 FU, cisplatine, mitomycine C) et en dernier recours la chirurgie [28].

Le mélanome malin de la marge anale ou du canal anal est rare, il représente 1 % des tumeurs de la région. Son pronostic est extrêmement péjoratif quel que soit le traitement employé [29].

## ■ Prurit anal idiopathique (Fig. 6)

La physiopathologie du prurit anal idiopathique est discutée. Le rôle des suintements fécaux est évoqué. Dans une série de 75 malades, 50 % avaient soit des selles non formées soit des troubles de l'évacuation rectale entraînant un « soiling ». [11] Les explorations fonctionnelles réalisées chez les malades concernés montrent que ceux-ci ont un seuil d'incontinence plus bas au test de perfusion saline [30], et une relaxation du sphincter anal interne après consommation de café [11]. Cette relaxation est en

**Tableau 2.**

Règles d'hygiène en cas de prurit anal essentiel.

Toilette anale biquotidienne et après chaque défécation à l'aide d'un syndet en écartant bien les plis périanaux.

Proscrire le gant de toilette : utiliser la main ou du coton hydrophile.

Bien sécher, sans frotter, en tamponnant, éventuellement au sèche-cheveux (air tiède).

Proscrire les sous-vêtements synthétiques ou hermétiques, le papier toilette coloré, parfumé ou rêche.

Éviter l'utilisation de laxatifs huileux.

Limiter la consommation de café.

outre plus précoce [31], d'amplitude supérieure [30] et davantage prolongée [32] après distension rectale au ballonnet. Enfin, la manométrie anorectale ambulatoire montre qu'il existe dans cette population de malades des relaxations transitoires du sphincter anal interne plus longues et plus amples que les relaxations physiologiques observées chez les témoins [32].

Le prurit anal idiopathique est souvent qualifié de « psychogène ». En effet, la région anale est une zone importante si l'on se réfère à la théorie freudienne du développement de la personnalité (« phase anale ») et le « caractère anal » (associant méticulosité, personnalité scrupuleuse, obsession de la propreté, tendance aux doutes et rationalisme intellectuel) est bien connu en psychanalyse. La région anale est une zone érogène. Certains ont donc vu dans le prurit anal idiopathique la traduction d'une homosexualité (la satisfaction produite par le grattage étant source de satisfaction quasi orgasmique) [33]. Le rôle de ces facteurs psychologiques est cependant remis en cause : en effet, si des facteurs psychologiques peuvent être présents à l'échelon individuel, il paraît abusif de systématiquement attribuer à une cause psychogène un prurit anal idiopathique. Les malades souffrant de prurit anal idiopathique n'ont pas plus fréquemment que les témoins un profil psychologique pathologique [34].

Des travaux plus récents suggèrent que le prurit anal chronique idiopathique pourrait être lié à un certain type de fibres C, sensibles à l'histamine [35] ou qu'il serait en rapport avec une hypersensibilité des récepteurs à la capsaïcine exprimés par les fibres nerveuses sensitives cutanées sensibles à la chaleur, aux protons et à l'alcool [36]. Il a d'ailleurs été montré par un essai croisé randomisé en double insu que l'application topique de capsaïcine à 0,006 % était efficace chez 70 % des malades souffrant de prurit anal chronique idiopathique [37].

Le traitement du prurit anal idiopathique repose sur des règles d'hygiène (Tableau 2), ayant pour but de rendre la région périanale propre et sèche, associées à la phase aiguë à l'application biquotidienne d'un antiseptique (fluorescéine aqueuse à 2%, éosine aqueuse à 2 %, thiomersal...), puis d'un dermocorticoïde de classe II. À la phase chronique, le traitement est plus difficile avec de nombreux échecs ou récurrences que l'on peut tenter de prévenir par l'application de crème « protectrice » (pâte à l'eau, gel de calamine...). L'application locale de crème à base de capsaïcine précédemment citée n'est possible qu'en faisant réaliser une préparation magistrale à base de teinture de capsicum diluée. L'injection sous-cutanée, après anesthésie locale ou sédation intraveineuse de bleu de méthylène à 0,5 % a été proposée [38]. Après une phase initiale douloureuse, cette injection entraîne une hypoesthésie cutanée qui dure de 2 à 4 semaines et qui serait liée à une destruction temporaire des terminaisons nerveuses cutanées.

## ■ Conclusion

Les lésions observées au niveau du tégument périanal sont d'une grande diversité. La principale manifestation clinique en est le prurit anal chronique qui est le plus souvent idiopathique. Il convient néanmoins, dans ce cas, d'éliminer une authentique cause proctologique de prurit nécessitant un traitement adapté [6, 7].



## Références

- [1] Groupe de recherche en proctologie. Prévalence et retentissement des troubles de la défécation et de la continence dans la population française. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;**28**:A122 [résumé].
- [2] Mazier WP. Hemorrhoids, fissures, and pruritus ani. *Surg Clin North Am* 1994;**74**:1277-92.
- [3] Daniel GL, Longo WE, Vernava 3<sup>rd</sup> AM. Pruritus ani. Causes and concerns. *Dis Colon Rectum* 1994;**37**:670-4.
- [4] Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, Scott HJ. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br J Surg* 1999;**86**:1337-40.
- [5] Bowyer A, McColl I. A study of 200 patients with pruritus ani. *Proc R Soc Med* 1970;**63**(suppl):96-8.
- [6] Fox M, Thumshirn M, Menne D, Stutz B, Fried M, Schwizer W. The pathophysiology of faecal spotting in obese subjects during treatment with orlistat. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**19**:311-21.
- [7] Friend WG. The cause and treatment of idiopathic pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1977;**20**:40-2.
- [8] Mostafa WZ, Arnaout HH, el-Lawindi MI, el-Abidin YM. An epidemiologic study of perianal dermatitis among children in Egypt. *Pediatr Dermatol* 1997;**14**:351-4.
- [9] Neri A, Wielunsky E, Henig E, Friedman S, Ovadia J. Group B streptococcus amnionitis with intact membranes associated with quintuplet delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;**17**:29-32.
- [10] Bowyer A, McColl I. Erythrasma and pruritus ani. *Acta Derm Venereol* 1971;**51**:444-7.
- [11] Smith LE, Henrichs D, McCullah RD. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1982;**25**:358-63.
- [12] Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F. Resurgence in infectious syphilis in Ireland: an epidemiological study. *Sex Transm Dis* 2004;**31**:317-21.
- [13] Lemarchand N, Talla P, Dubois-Arnous N, Du Puy-Montbrun T, Ganansia R, Benfredj P, et al. Incidence de la lymphogranulomatose vénérienne dans un service spécialisé en proctologie. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;**29**:A15 [résumé].
- [14] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;**102**(5A):3-8.
- [15] Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;**337**:1350-8.
- [16] Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human PapillomaVirus. *Arch Dermatol* 1998;**134**:25-30.
- [17] Lazarov A. Perianal contact dermatitis caused by nail lacquer allergy. *Am J Contact Dermat* 1999;**10**:43-4.
- [18] Blecher P, Korting HC. Tolerance to different toilet paper preparations: toxicological and allergological aspects. *Dermatology* 1995;**191**:299-304.
- [19] Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**(2Pt1):191-4.
- [20] Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990;**122**:763-9.
- [21] König A, Lehmann C, Rempel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;**198**:261-4.
- [22] Puy-Montbrun T, Ganansia R, Denis J. *Maladie de Verneuil péri-anale*. Proctologie pratique. Paris: Masson; 1999.
- [23] Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med* 1996;**89**:694-8.
- [24] Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol* 2004;**151**:1172-81.
- [25] Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;**92**:277-90.
- [26] Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;**17**:314-9.
- [27] Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001;**120**:857-66.
- [28] Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;**5**:149-57.
- [29] Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 2004;**91**:1183-7.
- [30] Allan A, Ambrose NS, Silverman S, Keighley MR. Physiological study of pruritus ani. *Br J Surg* 1987;**74**:576-9.
- [31] Eysers AA, Thomson JP. Pruritus ani: is anal sphincter dysfunction important in aetiology? *BMJ* 1979;**2**:1549-51.
- [32] Farouk R, Duthie GS, Pryde A, Bartolo DC. Abnormal transient internal sphincter relaxation in idiopathic pruritus ani: physiological evidence from ambulatory monitoring. *Br J Surg* 1994;**81**:603-6.
- [33] Alexander RP. Contribution to the psychological understanding of pruritus ani; report of a case. *Psychosom Med* 1959;**21**:182-92.
- [34] Laurent A, Boucharlat J, Bosson JL, Derry A, Imbert R. Psychological assessment of patients with idiopathic pruritus ani. *Psychother Psychosom* 1997;**66**:163-6.
- [35] Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;**17**:8003-8.
- [36] Anand P. Capsaicin and menthol in the treatment of itch and pain: recently cloned receptors provide the key. *Gut* 2003;**52**:1233-5.
- [37] Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, Shmueli A, Strauss-Liviatan N, Mindrul V, et al. Topical capsaicin--a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2003;**52**:1323-6.
- [38] Farouk R, Lee PW. Intradermal methylene blue injection for the treatment of intractable idiopathic pruritus ani. *Br J Surg* 1997;**84**:670.

A. Senéjoux (agnes.senejoux@bellan.fr).

Hôpital Léopold-Bellan, 19-21, rue Vercingétorix, 75014 Paris.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Senéjoux A. Dermatoproctologie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-845-A-10, 2006.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Dermatoses génitales masculines

B. Chaîne, M. Janier

*La pathologie cutanéomuqueuse des organes génitaux chez l'homme est variée. On distingue les balanites et les balanoposthites d'origine externe, infectieuse, irritative, allergique et traumatique, les localisations génitales des dermatoses communes et des affections générales, les dermatoses spécifiques des organes génitaux externes et enfin les lésions cancéreuses et précancéreuses. Les cancers des organes génitaux externes de l'homme, bien que rares, représentent un difficile problème diagnostique et un challenge thérapeutique. Le problème majeur est le diagnostic précoce. Les aspects normaux seront également évoqués puisqu'ils peuvent faire l'objet de consultations et sont parfois source d'anxiété pour les patients. Par ailleurs, la dynamique balanopréputiale et les différences d'importance médicale entre les hommes circoncis ou non seront envisagées. Les infections sexuellement transmissibles, les condylomes, l'herpès, les ulcérations génitales et les urétrites sont exclus de ce cadre nosologique.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Organes génitaux externes ; Homme ; Balanite ; Balanoposthite ; Lichen scléreux ; Lésions précancéreuses ; Carcinome spinocellulaire ; Mélanome ; Circoncision

## Plan

■ Rappel anatomique	1
■ Aspects morphologiques normaux	1
Papules perlées du gland	1
Grains de Fordyce	2
■ Dynamique balanopréputiale et circoncision	2
■ Conduite à tenir devant une dermatose génitale chez l'homme	2
■ Causes des dermatoses génitales chez l'homme	2
Balanites et balanoposthites	2
Localisations génitales masculines des dermatoses communes ou des affections générales	5
Dermatoses spécifiques des organes génitaux externes de l'homme	8
Lésions cancéreuses et précancéreuses	10
■ Conclusion	13

## ■ Rappel anatomique

Partie visible des organes génitaux, les organes génitaux externes (OGE) de l'homme comprennent le pénis et le scrotum. Ils constituent l'essentiel de l'espace superficiel du périnée masculin. La peau du pénis, de couleur foncée, est remarquablement fine et présente deux parties, une peau rétractile, le prépuce, et une peau adhérente, le fourreau. Sa face urétrale présente une ride longitudinale médiane, le raphé du pénis, qui se prolonge en arrière avec le raphé du scrotum. Il constitue le vestige de la fusion des tubercules génitaux. Le gland est recouvert d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé. Il se continue avec celui de la face interne du prépuce. Le scrotum constitue l'enveloppe cutanée des testicules et des épидидymes. Appendu au périnée urogénital, il est divisé en deux loges testiculaires par le septum scrotal. Il soutient les testicules et

participe à la régulation de leur environnement thermique. Sa coloration est plus foncée que la couleur générale de la peau. Il est flasque et d'aspect ridé avec un sillon médian sagittal : le raphé scrotal.

Le smegma est composé de la macération du pli balanopréputial, de la desquamation des cellules épithéliales et de la colonisation par la flore balanopréputiale.

## ■ Aspects morphologiques normaux

Bien qu'inconstants, certains aspects particuliers sont importants à connaître car ils peuvent être considérés à tort comme des lésions par les patients et font l'objet de consultations et de demandes de traitement de la part de sujets anxieux. Les plus courants sont les papules perlées du gland et les grains de Fordyce. Signalons toutefois l'existence exceptionnelle d'un aspect particulier du gland, le gland scrotal, qui peut être associé à la langue scrotale.

### Papules perlées du gland

Elles étaient anciennement connues sous divers noms, en particulier « hirsutisme balanique ». C'est Johnson et Baxter qui, en 1964, proposèrent le terme de « papules perlées du gland ». <sup>[1]</sup> La prévalence exacte n'est pas connue mais se situe aux alentours de 30 %. <sup>[2]</sup> Elles sont présentes de façon commune et normale à partir de la puberté. Leur incidence décroît ensuite avec l'âge. Elles ne semblent pas avoir de fonction particulière. Elles varient en forme (acuminée, arrondie ou annulaire), taille (0,5 à 4 mm) et couleur (rose, blanche, jaunâtre ou translucide), bien que les lésions soient toutes identiques chez un même individu. Elles sont souvent disposées en une ou plusieurs lignes sur la couronne du gland, sont plus proéminentes sur la face dorsale et s'affaissent vers le frein. Il



existe des formes profuses et des formes ectopiques. Du point de vue anatomopathologique, il s'agit d'angiofibromes acraux. Il n'y a pas d'acide désoxyribonucléique (ADN) de papillomavirus (HPV) par la technique de *polymerase chain reaction* (PCR).<sup>[3]</sup> Le diagnostic différentiel se pose uniquement avec les condylomes qui sont beaucoup moins uniformes en forme et taille et moins régulièrement disposés. Les papules perlées du gland sont bénignes et ne nécessitent aucun traitement en dehors de rassurer le patient. Cependant, face à la demande de certains patients, des traitements destructeurs ont été essayés. La cryothérapie est actuellement supplantée par le laser CO<sub>2</sub><sup>[4]</sup> car celui-ci donne de bons résultats esthétiques surtout en mode continu.<sup>[5]</sup>

## Grains de Fordyce

Ce sont des glandes sébacées isolées, non annexées à des follicules pileux, se présentant sous la forme de petites élevures jaunes de 1 à 2 mm sur le prépuce, et sur la partie glabre du fourreau du pénis. Ces hétérotypes sébacées sont extrêmement fréquentes et nettement plus visibles lorsque l'on étire la peau pénienne ; cette manœuvre peut d'ailleurs faire sourdre un matériel crémeux. Il n'y a pas de traitement.

## ■ Dynamique balanopréputiale et circoncision

La séparation des feuillets épithéliaux du gland et du prépuce n'est pas terminée à la naissance. Cette adhérence physiologique entre le gland et le prépuce diminue progressivement avec l'âge avec désunion complète des feuillets balanopréputiaux, facilitée par la manipulation spontanée de son sexe par l'enfant et par ses érections. À la naissance, seulement 5 % des garçons ont un prépuce complètement rétractable avec décalottage possible du gland. À l'âge de 3 ans, 90 % des garçons libèrent spontanément les adhérences. Les manœuvres physiques de décalottage ne paraissent indiquées qu'entre 3 et 6 ans si les adhérences physiologiques ne se sont pas spontanément levées. La circoncision thérapeutique est exceptionnellement justifiée dans l'enfance en cas de prépuce long avec anneau serré, facilement irrité par la macération urinaire et pouvant gêner l'apprentissage de l'autonomie mictionnelle ou en cas d'échec du traitement médical d'un lichen scléreux. Une bonne hygiène est l'alternative à la circoncision précoce. Cependant, la rareté, voire l'absence, de diverses balanites et du carcinome du pénis chez les hommes circoncis tôt dans l'enfance,<sup>[6]</sup> le plus souvent dans un cadre rituel,<sup>[7]</sup> encourage certaines populations à proposer à tous les nouveau-nés une circoncision prophylactique. Plus récemment, on a insisté sur la réduction de la flore balanopréputiale chez l'enfant grâce à la circoncision néonatale, qui protégerait ainsi des infections urinaires récidivantes avec leurs conséquences rénales. C'est ainsi que 80 % des Américains sont circoncis à la naissance alors qu'ils sont seulement 30 % en Grande-Bretagne.

La circoncision curative chez l'adulte est indiquée pour les phimosis chroniques, qu'ils soient primaires ou secondaires (succédant à des épisodes de balanoposthite ou à un lichen scléreux) et pour la balanite de Zoon. Sa place dans le traitement des balanoposthites chroniques non spécifiques reste à définir en l'absence de phimosis : quand peut-elle guérir les lésions, et peut-elle éviter une éventuelle évolution vers un carcinome ? Aucune publication ne répond à cette question. La circoncision tardive chez l'adulte ne prévient ni le cancer, ni le lichen scléreux. C'est même après une circoncision que peut survenir la balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée. Par ailleurs, la circoncision, comme mesure préventive des infections sexuellement transmissibles, n'a jamais démontré son intérêt.<sup>[8]</sup>

## ■ Conduite à tenir devant une dermatose génitale chez l'homme

L'interrogatoire recherche les traitements généraux particulièrement antibiotiques et les traitements locaux, les antécédents

dermatologiques et généraux, un diabète, la fréquence de l'hygiène intime, les habitudes sexuelles, le statut sérologique pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les signes locaux et génito-urinaires.

L'examen clinique précise :

- le siège et le type de la lésion élémentaire : macule, papule, érythème diffus, pustule, érosion primaire ou secondaire, voire ulcération ;
- les signes associés locaux : desquamation, suintement, croûtes, prurit, sclérose, écoulement urétral, œdème, odeur, problème de décalottage, adénopathies régionales ;
- les signes généraux : éruption généralisée, état de la muqueuse buccale, douleurs articulaires, adénopathies, altération de l'état général ;
- et enfin les complications : phimosis, sténose du méat, difficultés érectiles, transformation maligne, nécrose, passage à la chronicité, récides.

Les examens complémentaires sont bien sûr orientés par l'interrogatoire et la clinique. La biopsie de toute lésion fixe, chronique, suspecte doit être systématique afin d'éliminer une lésion précancéreuse ou cancéreuse.

Le retentissement psychologique des dermatoses des organes génitaux externes est très fréquent en raison de sentiments complexes dont l'atteinte à la virilité. Il doit être pris en compte par une écoute attentive au-delà du simple interrogatoire médical. Il ne faut pas oublier que le diagnostic des lésions cancéreuses des organes génitaux externes de l'homme est encore beaucoup trop tardif en raison des sentiments de honte et de pudeur vécus par les patients, mais aussi en raison de l'absence d'examen systématique de cette zone anatomique par les médecins.

### “ Points forts

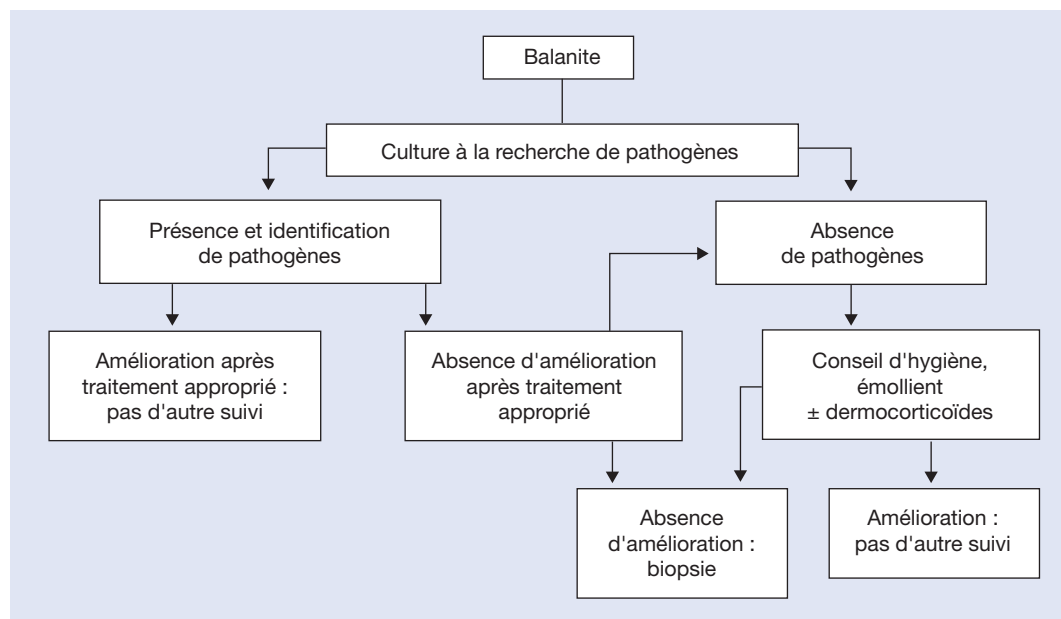
- L'examen des OGE de l'homme doit être systématique dans le cadre d'une consultation de dépistage des tumeurs cutanées.
- La biopsie de toute lésion fixe, chronique ou suspecte doit être systématique.

## ■ Causes des dermatoses génitales chez l'homme

Nous aborderons successivement les balanites et balanoposthites, les localisations génitales des dermatoses communes et des affections générales, les dermatoses spécifiques des organes génitaux externes et les lésions cancéreuses et précancéreuses.

### Balanites et balanoposthites

La balanite est une inflammation du gland. Bien souvent, le prépuce est également atteint et, dans ce cas, on parle de balanoposthite. Le terme balanite est utilisé ici pour décrire les formes aiguës ou chroniques d'inflammation du gland et du prépuce d'origine infectieuse, irritative ou allergique et traumatique. Le couple gland/prépuce réalise un pli, sujet à la macération et aux intertrigos. Le gland, semi-muqueuse faiblement kératinisée chez l'homme non circoncis, est fragile. La proximité du périnée l'expose à une colonisation multibactérienne et il est ouvert « sur le monde extérieur », en particulier sur l'écologie vaginale et anale et sur les micro-organismes vénériens. L'absence de séchage après la toilette est source d'humidité, favorisant la prolifération des micro-organismes. De plus, les saprophytes deviennent pathogènes en cas de baisse de l'immunité locale ou générale. Rare chez les circoncis, la balanite est une affection très commune qui touche 11 % des hommes consultant pour un problème génito-urinaire.<sup>[9]</sup> Elle atteint particulièrement des hommes non circoncis, ayant un prépuce



**Figure 1.** Arbre décisionnel. Prise en charge de la balanite non spécifique.

long, faisant des toilettes parcimonieuses. Dans les climats humides, les balanites sont particulièrement fréquentes même chez les sujets circoncis. Des circonstances très diverses peuvent donner des tableaux cliniques proches et ont des étiologies variées. Parfois, l'inflammation est telle que l'érythème et l'œdème s'étendent au point de causer un phimosis. La prise en charge d'une balanite passe par deux étapes :

- chercher et traiter une étiologie spécifique ;
- lutter contre les facteurs favorisants communs à tout intertrigo, avec des moyens allant de l'hygiène à la circoncision.

### Balanite non spécifique

Quand aucune étiologie n'est retrouvée, on parle de balanite non spécifique. Cependant, on a tendance à découper ce cadre, qui comprend notamment des atteintes infectieuses variées dont certaines requièrent une antibiothérapie adaptée et des causes allergiques et irritatives. Si la microbiologie est négative, en l'absence de nouveau point d'appel clinique vers une pathologie spécifique, il faut pratiquer une biopsie du gland (Fig. 1).<sup>[9]</sup> Celle-ci est particulièrement importante devant une balanite fixe qui résiste aux traitements locaux. La crainte majeure est le carcinome in situ. La biopsie permet également de faire un diagnostic parfois difficile de psoriasis, de lichen plan, de lichen scléreux débutant ou de balanite de Zoon. Enfin, il arrive assez souvent d'être confronté à des balanoposthites chroniques ou récidivantes dépourvues de toute spécificité clinique, microbiologique et histologique. Ces balanites sont plus fréquentes chez les atopiques en cas de toilettes intempestives.<sup>[10]</sup> Une seule toilette quotidienne au savon avec décalottage en prenant soin de bien sécher est suffisante. Les savons liquides, les antiseptiques et, de façon générale, tous les topiques doivent être supprimés. En dernier recours, la circoncision est parfois pratiquée, bien que son bénéfice ne soit pas rigoureusement démontré.

### Balanites et balanoposthites infectieuses

Les balanites aiguës sont souvent de nature infectieuse. Mis à part les pustules superficielles significativement associées à une candidose, aucune corrélation entre l'aspect clinique et le résultat des examens de laboratoire n'a été constatée.<sup>[11]</sup> Dans la majorité des cas, le diagnostic étiologique des balanites infectieuses est difficile car la flore bactérienne du gland et du sillon balanopréputial est extrêmement riche, en particulier chez le sujet non circoncis. Il est donc bien difficile, par un prélèvement bactériologique et mycologique, de déterminer ce qui revient au portage commensal et ce qui peut être à l'origine des phénomènes inflammatoires. Dans une étude datant de 1992, aucun micro-organisme spécifique n'est retrouvé dans la plupart

**Tableau 1.**

Examens devant une balanite a priori infectieuse.

Examens microbiologiques
1. Test au KOH : anaérobies
2. Examen direct : sillon balanopréputial
– fond noir : spirochètes, <i>T. pallidum</i>
– état frais : levures, <i>T. vaginalis</i>
– frottis et coloration de Gram : bacilles et cocci à Gram <sup>+</sup> et <sup>-</sup>
3. Cultures :
– Sabouraud : <i>C. albicans</i>
– gélose au sang : streptocoque B
– gélose au chocolat : <i>G. vaginalis</i> , Gram <sup>-</sup>
– milieux anaérobies : bacteroides
– HSV2/HSV1
Autres examens
Recherche de diabète
Sérologies : VIH, TPHA/VDRL
Tests épicutanés
Biopsie cutanée

KOH : à l'hydroxyde de potassium ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; TPHA : *treponema pallidum* hemagglutination ; VDRL : venereal disease research laboratory ; HSV1 : herpes simplex virus 1.

des cas, 26 % de *Candida* et 13 % de streptocoques β-hémolytiques du groupe B.<sup>[12]</sup> Une autre étude de 1995 a également précisé la fréquence des agents infectieux : 33 % de *Candida albicans*, 28 % de bactéries potentiellement pathogènes (streptocoques des groupes B et G, staphylocoque doré et *Pseudomonas aeruginosa*), 8 % de bactéries probablement non pathogènes (*Haemophilus parainfluenzae*, *Gardnerella vaginalis* et *Streptococcus milleri*), 31 % sans aucune étiologie infectieuse.<sup>[11]</sup> L'examen anatomopathologique ne montre pas d'image spécifique. Dans les formes avec érosions superficielles, on retrouve une inflammation avec spongieuse et un infiltrat dermique inflammatoire plus ou moins intense.

Toute balanoposthite infectieuse peut survenir en même temps que d'autres infections sexuellement transmissibles. Il ne faut pas prétendre à un diagnostic clinique et le plus souvent un bilan complet s'impose (Tableau 1).

### Balanite candidosique

C'est la première étiologie en fréquence dans de grandes séries de balanoposthites.<sup>[11, 12]</sup>

Ce n'est pas une maladie sexuellement transmissible bien qu'elle survienne souvent après un rapport sexuel, en particulier si la partenaire a une candidose vaginale. On peut trouver du *Candida albicans* dans le sillon balanopréputial en l'absence

d'infection patente. Les colonies sont souvent les mêmes chez les partenaires sexuels, mais il n'est pas toujours possible de déterminer si la source est exogène ou endogène. En effet, la pathogénicité du *Candida* dépend de facteurs liés à l'hôte parmi lesquels le diabète est le plus important, mais aussi l'obésité ou la prise d'antibiotiques. L'aspect typique donne des placards érythémateux rouge vif macérés, prurigineux parfois érosifs, couverts d'un enduit blanchâtre. À la périphérie des lésions, une collerette épithéliale semée de pustulettes est un bon signe d'orientation. Parfois dans les formes graves, il peut y avoir un œdème important, voire des vésicules ou des ulcérations. L'examen mycologique confirme le diagnostic. C'est la présence de filaments mycéliens à l'examen direct qui est le plus spécifique. On ne retient comme positif à la culture qu'un nombre de colonies de *Candida albicans* supérieur à 5. Il est très utile d'effectuer une bandelette urinaire à la recherche de glycosurie, voire un taux de glycémie. Dans certains cas de balanites récidivantes, il peut s'agir de réaction allergique à une candidose chez la partenaire. Dans ces cas, brûlures et érythème du gland et du prépuce apparaissent très rapidement après le rapport. Les cultures sont alors négatives ou non contributives mais des filaments sont retrouvés chez la partenaire. Les balanites candidosiques récidivantes peuvent causer des fissures préputiales, une fibrose et une sclérose. Le traitement repose sur l'utilisation de laits ou de crèmes imidazolées ou de crème à la cyclopiroxolamine à appliquer deux fois par jour après une toilette et un séchage soigneux. Dans les cas sévères, un traitement oral par fluconazole peut être nécessaire. [9] Le traitement est efficace dans 90 % des cas. Dix pour cent des cas cependant sont réfractaires probablement en raison des réservoirs intestinaux et urétraux ainsi que des réinfections. Le traitement de la partenaire si nécessaire doit être synchrone. Aucun suivi n'est nécessaire sauf en cas de signes particulièrement sévères et en cas de suspicion de problème sous-jacent (diabète). La rareté de la balanite candidosique chez l'homme circoncis est un des arguments pour la circoncision néonatale aux États-Unis d'Amérique. [13]

## “ Points forts

- La balanite candidosique n'est pas une infection sexuellement transmissible.
- La balanite candidosique est quasiment inexistante chez l'homme circoncis.
- La balanite candidosique doit faire rechercher systématiquement un diabète par une bandelette urinaire, voire par une glycémie à jeun.

### Balanite streptococcique

Le streptocoque est la deuxième cause de balanite infectieuse après *Candida albicans*, [11, 12] plus fréquemment chez les non-circoncis et les homosexuels. Il s'agit d'une balanite érythémateuse sèche, peu spécifique, rarement érosive. La transmission sexuelle est probable. Un prélèvement bactériologique confirme la présence de streptocoques (groupe B ou D). On ne retient comme positif qu'un prélèvement montrant de nombreuses colonies bactériennes en culture pure. Chez l'enfant, il existe une forme de balanite à streptocoque β-hémolytique du groupe A. Une antibiothérapie adaptée est souhaitable.

### Balanite à anaérobies

Les anaérobies, éventuellement associés aux spirochètes non tréponémiques [14] ou à *Gardnerella vaginalis*, [15] sont responsables de balanoposthite à symptomatologie bruyante [16] (ulcérations superficielles, érosions à contours arrondis, bien limitées par une collerette, douleurs, enduit purulent à odeur nauséabonde, adénopathies) survenant chez des sujets non circoncis. Le diagnostic est confirmé par la positivité du test à la potasse

à 10 % (odeur nauséabonde) et par l'examen direct d'un frottis qui montre au fond noir une flore variée contenant des spirochètes. La culture anaérobie retrouve des espèces variées. Le traitement repose sur le métronidazole per os (500 mg j<sup>-1</sup> pendant 5 jours) afin d'éviter une gangrène de Fournier.

### Balanoposthite à *Trichomonas vaginalis*

Elle comporte des lésions surtout érosives sur le gland et le prépuce avec enduit purulent nauséabond. [17] L'association à une urétrite est inconstante. Elle semble favorisée par les prépuces longs et peut se compliquer de phimosis. Parfois, il peut y avoir des lésions plus sévères chancriformes ou abcédées. [18] Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite à l'examen direct. Le traitement par métronidazole (2 g en prise unique) ou tinidazole en prise unique assure la guérison. Le traitement des partenaires est recommandé.

### Méatite à *Chlamydia trachomatis*

Bien que la manifestation la plus commune chez l'homme soit l'urétrite, *Chlamydia trachomatis* peut être responsable d'une balanite non spécifique localisée à la zone périnéale sous la forme d'un érythème un peu œdémateux. Par ailleurs, les lésions péniennes caractéristiques du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter peuvent également être l'indicateur d'une infection à *Chlamydia*. En fait, face à toute balanite non spécifique il faut penser au *Chlamydia*.

### Méatite et abcès à gonocoques

Les urétrites gonococciques peuvent s'accompagner de balanites de même étiologie dont la fréquence est probablement très faible. Par ailleurs sont également décrits des abcès à gonocoques de part et d'autre du frein du prépuce, anciennement décrits comme des abcès des « glandes de Tyson » [19] qui sont des glandes imaginaires.

### Autres balanites infectieuses

Certaines balanoposthites récidivantes considérées comme non spécifiques se révèlent être des herpès récurrents à symptomatologie atypique. Au cours de la syphilis, une balanite due à *Treponema pallidum* peut être observée en période primaire, avant ou après le chancre (balanite syphilitique de Follman) [20] ou en période secondaire (syphilides papuleuses ou papuloérosives). Une balanoposthite amibienne sévère avec rupture du prépuce a été décrite. [21] L'examen direct a retrouvé *Entamoeba histolytica*. La contamination est secondaire à un rapport avec pénétration anale. La tuberculose du gland, sous diverses formes, est bien connue ; elle était une complication fréquente de la circoncision. Bien que rares, les dermatophyties du gland sont documentées. Elles sont bien sûr associées à une atteinte inguinale et pubienne. Elles semblent plus fréquentes en milieu tropical. Le pityriasis versicolor, si on prend la peine de le chercher avec une lampe de Wood, est plus fréquent qu'on ne le croit sur le pénis. Les molluscum contagiosum sont facilement reconnaissables à leur ombilication centrale. Il ne faut pas oublier les localisations génitales de la bilharziose sous forme de lésions pseudotumorales, papillomateuse ou végétantes. Elles révèlent le plus souvent la parasitose qui évoluait avec une symptomatologie minime ou sans aucune autre manifestation clinique. Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée qui montre des granulomes centrés par des œufs.

### Gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante

Exceptionnellement, les balanites infectieuses, traumatiques ou irritatives peuvent se compliquer particulièrement sur un terrain immunodéprimé (alcoolisme, hémopathie, réanimation, diabète) d'une surinfection responsable d'une nécrose du pénis et du scrotum. Cependant, le plus souvent, le début est postérieur comme après drainage d'abcès anal ou cure d'hémorroïdes. Débutant de façon brutale par un œdème douloureux des OGE et notamment du scrotum, rapidement suivi d'une forte fièvre et d'une altération de l'état général, la gangrène de Fournier évolue rapidement vers la nécrose de toutes les structures de voisinage, une septicémie polybactérienne, voire une coagulation intravasculaire disséminée. La bactériologie de ces infections fréquemment mixtes varie de cas en cas. *Bacteroides*



*fragilis*, bactérie anaérobie non sporulée, est le plus souvent isolé, mais des aérobies, Gram<sup>+</sup> (streptocoques du groupe A, staphylocoques dorés) ou Gram<sup>-</sup> (*Enterobacter* ou *Proteus*), sont également retrouvés. La mortalité est supérieure à 25 %. Le traitement associe des mesures de réanimation, une antibiothérapie à large spectre couvrant les aérobies et les anaérobies, ainsi qu'un débridement chirurgical large. Des formes moins graves, survenant parfois chez l'enfant, ne sont pas toujours d'origine infectieuse et seraient des aphtes géants avec une histologie de vascularite. Cependant, l'enfant peut également être atteint et, dans ce cas, il faut penser aux sévices sexuels. La prévention des cellulites balaniques graves, notamment chez les patients d'hématologie ou de réanimation, passe par des soins d'hygiène rigoureux, la limitation et la surveillance des dispositifs de recueil des urines. [22]

## “ Points forts

- La gangrène de Fournier est exceptionnelle chez l'immunocompétent bien qu'elle puisse compliquer toute balanite.
- La prévention de la gangrène de Fournier chez l'immunodéprimé passe par des soins d'hygiène rigoureux et par la limitation des dispositifs de recueil des urines.

## Balanites et balanoposthites allergiques et irritatives

Les balanites de contact allergiques et irritatives sont peu fréquemment rencontrées mais sont probablement sous-estimées car la symptomatologie est différente sur ce siège. [23] Le rôle de l'irritation est fréquent dans les balanites chroniques, favorisée par un terrain atopique et le lavage au savon. [10] Dans deux séries récentes de dermatoses pénienues, la dermatite de contact irritative et la dermatite de contact allergique représentaient respectivement 2,65 et 1 % des cas. [6, 24]

Les eczémas de contact de la muqueuse génitale masculine sont dus soit à des topiques utilisés pour l'hygiène ou une maladie locale (latex des préservatifs, [25] antifongiques, déodorants, linge), soit au transport passif d'un allergène par les mains lors de la miction, soit à une sensibilisation à un produit utilisé par les partenaires (caoutchouc du diaphragme, spermicides, lubrifiants, [26] rouge à lèvres). La dermatite de contact d'irritation s'observe chez l'enfant en raison de l'ammoniac libéré par action de bactéries sur l'urée urinaire lors du portage de couches. Les ammoniums quaternaires et le foscarnet peuvent donner des ulcères. Au plan clinique, l'urticaire de contact est rare et est surtout dû au latex, avec œdème et prurit apparaissant rapidement après chaque rapport. Des réactions anaphylactiques sont possibles. La balanite allergique n'est pas toujours prurigineuse. Le gland est érythémateux, érosif et douloureux. L'œdème est souvent très marqué. La balanite irritative est d'abord une dermatose sèche, avec une peau ou une muqueuse parcheminée. Un érythème, des érosions sont possibles. Dans les irritations chroniques, on peut voir une lichénification ou une hyperkératose. L'examen anatomopathologique n'est pas très utile et montre soit une dermatose spongiiforme en rapport avec un eczéma, soit une inflammation non spécifique. Les tests épicutanés sont utiles lorsqu'un topique est suspecté pour déterminer l'agent causal exact. La sensibilisation au latex doit être confirmée en raison de ses implications pratiques et des risques opératoires. Parmi les allergènes les plus fréquents, on trouve : [27] le tétraméthylthiuram, le mercaptobenzothiazole et le dithiocarbamate, le latex, le propylène glycol, les parabens, la benzocaïne, les parfums, la chlorhexidine, le mercure, la quinine, le nonoxynol, le kathon. Le traitement repose sur l'identification de l'agent responsable

dont la suppression entraîne la guérison rapide en association à un simple émollient pour la balanite d'irritation et à un dermocorticoïde de classe II à III pour la balanite allergique.

## “ Points forts

- La balanite de contact irritative et la balanite de contact allergique sont probablement sous-estimées.
- Les tests épicutanés sont utiles lorsqu'un topique est suspecté pour déterminer l'agent causal.

## Balanites et balanoposthites traumatiques

On doit suspecter une origine traumatique devant toute lésion inhabituelle ou inattendue comme des lésions nécrotiques ou récurrentes sans cause évidente. Ainsi peuvent se voir des ecchymoses du raphé, divers matériaux pénienus auto-insérés (morceaux de verre, huile, silicone, plastique) responsables de granulomes à corps étranger et des nécroses induites par la cocaïne. La strangulation du pénis par un simple brin de cheveux peut aller jusqu'à la gangrène. Les traumatismes par fermeture éclair sont classiques, peuvent lacérer le prépuce et provoquer hémorragie et œdème. Les érosions postcoïtales du frein ne sont pas rares non plus. La fracture du pénis est possible au cours d'un rapport violent. Il s'agit d'une rupture traumatique du corps caverneux qui peut être associée dans un tiers des cas à un traumatisme de l'urètre. Dans tous les cas, un avis urologique est recommandé. Il faut toujours avoir à l'esprit, derrière la possibilité de traumatismes non avoués, la pathomimie.

## Localisations génitales masculines des dermatoses communes ou des affections générales

La plupart des dermatoses peuvent comporter des lésions sur les OGE masculins. Le diagnostic est difficile si les lésions sont isolées. Le Tableau 2 résume les principaux diagnostics possibles. Nous n'aborderons que les dermatoses qui possèdent une spécificité d'expression génitale.

## Lichen scléreux génital masculin

Le lichen scléreux (LS) est une maladie inflammatoire chronique, d'évolution sclérosante atteignant les muqueuses génitales et anales ainsi que la peau. Il a été décrit pour la première fois chez l'homme par Stühmer en 1928 sous le nom de « balanitis xerotica obliterans ». [28] Actuellement, ce terme est utilisé pour désigner un processus cicatriciel chronique de dermatoses. [29] L'atteinte génitale masculine est assez fréquente puisque 15 % des dermatoses pénienues de deux séries sont des LS. [6, 30] De plus, l'analyse anatomopathologique systématique de prépuces montre un diagnostic de LS dans 14 à 19 % des cas [31, 32] et 32 % des cas adultes. [33] La plupart des cas sont des hommes d'âge moyen non circoncis. Il existe cependant des cas après circoncision et des cas pédiatriques. L'origine de cette dermatose est inconnue, cependant des causes diverses ont été avancées : génétiques, auto-immunes (association au vitiligo et à la pelade, aux morphées), hormonales, infectieuses et traumatiques (phénomène de Koebner). Le début se fait souvent par une ou plusieurs macules ou papules érythémateuses, évoluant progressivement vers des plaques blanches, porcelainées, parfois bleutées et une infiltration scléreuse. Le gland et le prépuce sont le plus souvent atteints mais le sillon balanopréputial, le frein, le méat et l'urètre antérieur sont des localisations possibles. La fragilité épidermique peut entraîner des fissures, des érosions, des pétéchies, des bulles séreuses ou hémorragiques. L'évolution se fait vers un anneau scléreux sur le prépuce ou le gland provoquant un phimosis, voire des synéchies balanopréputiales.

**Tableau 2.**  
Localisations génitales masculines des dermatoses communes et des affections générales.

<b>Dermatoses inflammatoires</b>
Psoriasis
Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter
Dermite séborrhéique
Lichen plan
Lichen nitidus
Lichen scléreux
Granulome palissadique
Nécrobiose lipéidique
Aphtes, maladie de Behçet
Maladie de Crohn
Maladie de Verneuil
<b>Dermatoses bulleuses</b>
Pemphigoïde bulleuse
Pemphigus vulgaire
Dermatose à IgA linéaire
Épidermolyse bulleuse acquise
Pemphigus bénin familial
Pemphigoïde cicatricielle
Érythème polymorphe
Érythème pigmenté fixe
<b>Divers</b>
Déficits nutritionnels
Syndrome du glucagonome
Vitiligo
Acanthosis nigricans
Pathomimie
Pédiculose
Gale
Maladie de Fox et Fordyce
Cédème aigu hémorragique du nourrisson
Surcharge en titane
Macro-orchidisme (syndrome du X fragile)
Porokératose de Mibelli
<b>Tumeurs bénignes</b>
Nævus naevocellulaire
Angiome, lymphangiome, lymphangiectasie
Varicocèle, spermatocele
Xanthome verruciforme
Kératose séborrhéique
Léiomyome
Lipome
Hamartome comédionien
Syringome

IgA : immunoglobulines A.

Une diminution de l'orifice méatique avec sténose progressive est possible. Les signes fonctionnels sont absents au début ou limités à une sensation de brûlure ou de prurit. Au stade des complications sclérosantes, on observe : dysurie, urétrite, phimosis, érection douloureuse, trouble de la fonction sexuelle et retentissement psychologique. Il faut toujours examiner les régions anales et buccales ainsi que l'ensemble du tégument à la recherche d'une autre localisation. Chez l'enfant avant 6 ans, le lichen scléreux se révèle le plus souvent par un phimosis et a une évolution spontanément favorable dans environ 50 % des cas. La surveillance chez l'enfant est nécessaire en raison du retentissement sur la dynamique mictionnelle s'il y a une sténose méatique. L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic. L'épithélium initialement épaissi devient atrophique. En cas d'irritation ou de prurit, il peut être hyperplasique. Les kératinocytes basaux se vacuolisent. Le derme est oedémateux et montre une altération du collagène et une perte des fibres élastiques. Le diagnostic différentiel peut se poser avec le lichen plan ou une lichénification, le lichen érosif, la pemphigoïde cicatricielle, la sclérodermie. Chez l'adulte, l'évolution est chronique avec alternance de périodes de poussées et de périodes de régressions sans disparition complète toutefois. La surveillance à long terme est préconisée dans la mesure où

l'association à un carcinome spinocellulaire (CSC) a déjà été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature à travers des cas isolés, [34] ou au cours d'analyse de séries de LS avec un risque de survenue de CSC sur des lésions de LS estimé à 5 à 6 % des cas. [35] Même si le LS ne doit pas être considéré comme une lésion précancéreuse, le phimosis secondaire qu'il entraîne est un facteur de risque du CSC du pénis. Cela incite à traiter efficacement les malades et à leur proposer un suivi. Au moindre doute : LS ne guérissant pas, lésion érosive ou saignante suspecte, il faut biopsier systématiquement. Le traitement est fonction de la localisation. [36] Dans l'atteinte du prépuce, la circoncision, lorsqu'elle est acceptée, donne de bons résultats immédiats et à long terme. L'échec de la plastie dorsale du prépuce incite à penser que c'est l'exérèse complète des lésions qui permet la guérison du LS. [37] Il existe cependant des récurrences de LS après circoncision. [37, 38] Il est possible que les lésions de LS dépassent le prépuce au moment de l'intervention, ce qui ne permet pas l'exérèse complète des lésions, favorisant ensuite la récurrence. Chez l'enfant, la corticothérapie locale peut améliorer un phimosis peu serré, [39] mais la corticothérapie intralésionnelle peut être nécessaire. [40] Dans l'atteinte du gland, le traitement recommandé est la corticothérapie locale de classe I, à une ou deux applications par jour jusqu'à rémission puis traitement d'entretien. [9, 41] L'ablation de la muqueuse du gland est difficile à réaliser et à accepter par le patient. En cas d'atteinte du méat, une méatoplastie peut-être proposée. [40] L'atteinte préputiale a plus de chance de guérir que l'atteinte du sillon balanopréputial. Cependant, des cas de guérison du gland après posthécotomie sont rapportés. [42] En effet, il semblerait que le prépuce entretienne les lésions du gland en favorisant une balanite non spécifique. En témoigne la rareté du LS chez les hommes circoncis dans l'enfance. Les androgènes locaux ne sont plus recommandés.

Le laser CO<sub>2</sub> a amené une disparition des symptômes et un bon résultat fonctionnel chez 76 % d'une série de 67 malades traités avec un recul de 30 mois. [43] Ces résultats prometteurs demandent à être confirmés. Cette dermatose chronique avec parfois des conséquences non négligeables sur la sexualité peut nécessiter un soutien psychologique, voire la prescription d'antidépresseurs tricycliques pour leur action antalgique centrale ou en cas de dépression réactionnelle. [40] Une bonne relation médecin-malade est indispensable à une bonne adhésion thérapeutique et au suivi prolongé en raison de la transformation possible en CSC. Les conseils d'hygiène sont toujours de mise : utilisation de dermonettoyants surgras, éviction des irritants, utilisation de lubrifiants lors des rapports sexuels. [40] Le suivi doit être régulier. La fréquence est variable selon l'activité de la maladie mais elle est au minimum annuelle. [9] Le patient doit être éduqué et invité à consulter en cas de changement de l'aspect de ses lésions en raison du risque (faible) de transformation maligne.

“ *Points forts*

- Le LS est rare chez l'homme circoncis.
- Les complications sclérosantes avec leurs conséquences sur la miction et la vie sexuelle incitent à traiter efficacement les patients dès les premiers signes.
- Le traitement du LS dépend de la localisation : la circoncision est recommandée en cas d'atteinte préputiale alors que la corticothérapie locale est recommandée en cas d'atteinte du gland.
- Le suivi du LS doit être prolongé en raison de la transformation possible en CSC.

**Lichen plan**

Au niveau des OGE masculins, le lichen plan peut prendre un aspect annulaire qui est caractéristique. Les lésions sont formées

soit par des groupes de papules agencées en anneau, soit par une seule grande papule avec une bordure active et un centre atrophique. Elles siègent le plus souvent sur le fourreau mais aussi sur le gland, le prépuce et le scrotum. Les lésions peuvent n'être présentes que sur les OGE, mais il est possible d'avoir une atteinte buccale associée.

Le lichen plan érosif balanopréputial est caractérisé par des érosions douloureuses entourées par des papules leucokératosiques. L'évolution peut être synéchiale. Le syndrome pénogingival est une forme particulière associant un lichen érosif balanopréputial à évolution synéchiale et un lichen de la gencive vestibulaire d'évolution chronique.

### Lichen nitidus

Il s'agit d'une forme rare d'éruption lichénoïde qui se distingue du lichen plan par l'aspect clinique, l'histologie et le phénotype des cellules de l'infiltrat. Le lichen nitidus siège électivement sur le fourreau, mais d'autres localisations sont possibles, ainsi que des formes généralisées. La lésion élémentaire est une minipapule blanche, brillante ou parfois couleur peau normale, peu ou pas prurigineuse. Chaque papule reste isolée de l'élément voisin au sein de groupements d'une dizaine de papules. L'histologie retrouve une image pseudotuberculoïde avec un infiltrat dense, bien limité, micronodulaire sous un épiderme atrophique.

### Granulomes palissadiques

Les granulomes cutanés palissadiques sont des réactions inflammatoires granulomateuses nodulaires se disposant de façon palissadique autour de foyers d'altération du tissu conjonctif dermo-hypodermique (« granulomes nécrobiotiques »).

Le granulome palissadique du pénis semble être une forme clinique très particulière du granulome annulaire profond chez le sujet jeune. Il se caractérise cliniquement par des petits nodules uniques ou multiples localisés sur le fourreau sans localisation extragénitale le plus souvent. L'examen histologique est en général caractéristique avec l'existence d'un infiltrat palissadique profond lymphohistiocytaire entourant un foyer nécrobiotique bleu alcian positif. L'existence de fibres musculaires lisses altérées au centre du foyer nécrobiotique a été signalée. Le granulome palissadique du pénis pourrait être secondaire à une évolution nécrobiotique de fibres musculaires lisses d'origine dartoïque.

La nécrobiose lipoïdique atteint au contraire le gland et se présente sous forme de lésions ulcérées et de cicatrices atrophiques du sujet âgé diabétique avec de larges foyers de nécrobiose lipoïdique à l'examen anatomopathologique.

### Gale

L'éruption de la gale a une topographie évocatrice, particulièrement chez l'homme où existe souvent un signe fondamental à rechercher systématiquement : le nodule scabieux. Il s'agit de lésions papuleuses, parfois excoriées, très prurigineuses siégeant dans la région génitale (fourreau, scrotum). Beaucoup plus rarement on trouve un chancre scabieux posant des problèmes diagnostiques avec les autres ulcérations génitales.

### Psoriasis

La balanite psoriasique est fréquente et rarement isolée ; elle réalise une ou des taches érythémateuses, bien limitées, peu squameuses chez l'homme non circoncis (Fig. 2). Le diagnostic est plus facile chez l'homme circoncis où la plaque est plus squameuse. Le diagnostic est aisé en cas d'autres localisations. Parfois, en l'absence d'autres lésions évocatrices, une biopsie peut être utile pour faire le diagnostic avec une érythroplasie.

### Érythème pigmenté fixe

Ce type de toxidermie se localise souvent sur le gland, spécialement sous une forme bulleuse. Lorsque le malade est vu tardivement, le diagnostic est difficile car les lésions postbulleuses se surinfectent et évoquent une balanite infectieuse. C'est le caractère récidivant dans la même localisation et l'évolution pigmentaire qui font faire le diagnostic.



Figure 2. Psoriasis du gland.

Les médicaments pourvoyeurs sont : amidopyrine, phénacétine, sulfamides, phénolphtaléine, halogènes, cyclines.

### Aphtes

Les aphtes se présentent sous la forme de petites ulcérations douloureuses arrondies, à fond jaunâtre, « beurre frais », à bords bien limités soulignés par un liseré érythémateux. Ils peuvent parfois être nécrotiques, très profonds, mutilants, ressemblant à un chancre ou laissant une cicatrice après guérison. Ils siègent le plus souvent dans le sillon balanopréputial ou sur le gland mais peuvent se voir sur le fourreau, le scrotum ou le périnée.

L'association d'aphtes génitaux et buccaux réalise l'aphtose bipolaire isolée ou associée à la maladie de Behçet.

### Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter

Dans 20 à 40 % des cas, le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter s'accompagne de lésions cutanéomuqueuses. La balanite érythémato-squameuse et circonécée peut être révélatrice, surtout dans les formes vénériennes à *Chlamydia trachomatis*. Elle est souvent l'indice de formes graves et peut être aiguë à localisation souvent périméatique et accompagner le syndrome uréthro-conjonctivo-synovial initial ou d'évolution chronique et apparaître alors plus tardivement. La clinique et l'histologie des lésions sont très proches de celles du psoriasis. On observe aussi des érosions buccales et des lésions palmo-plantaire pustuleuses.

### Dermatoses bulleuses

Les dermatoses bulleuses se localisent rarement à la muqueuse du gland, mis à part l'érythème polymorphe dans sa forme à type d'ectodermose pluriorificielle. Cependant, la possibilité de maladies auto-immunes bulleuses doit être systématiquement considérée comme diagnostic différentiel des ulcérations génitales, en raison de la sévérité de celles-ci et de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur. Les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaire, pemphigoïde bulleuse, épidermolyse bulleuse acquise et dermatose à immunoglobulines A [IgA] linéaires), caractérisées par des lésions cutanées, sont parfois limitées aux muqueuses génitales chez l'homme, ce qui rend le diagnostic difficile. Le diagnostic correct est établi par des tests d'immunofluorescence.

La pemphigoïde cicatricielle atteint les régions génitales dans 20 à 35 % des cas, mais est exceptionnellement responsable de phimosis ou de sténose urétrale secondaire à l'atrophie et aux synéchies.

Le pemphigus bénin familial peut prendre la forme d'une dermatose érosive réfractaire au traitement.

### Maladie de Fox-Fordyce

Bien que rare, l'atteinte chez l'homme (10 % des cas) mérite d'être connue. Elle se manifeste sur le fourreau par des papules folliculaires très prurigineuses, translucides ou couleur peau normale. La peau en regard est souvent pigmentée et lichénifiée en raison du prurit. Les dermocorticoïdes de classe II sont utiles pour soulager le prurit. Une exceptionnelle forme étendue chez l'homme a bénéficié avec succès d'un traitement rétinoloïde per os. [44]



## Dermatoses spécifiques des organes génitaux externes de l'homme

### Balanite de Zoon

La balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes, décrite par Zoon en 1952, est caractérisée par l'importance de l'infiltrat plasmocytaire à l'examen anatomopathologique. [45] Elle s'intègre dans un spectre plus large de mucite orificielle à plasmocytes pouvant également toucher la vulve, les lèvres, les joues, le palais dur, les conjonctives, l'épiglotte, le larynx. [46] Il s'agit d'une dermatose rare dont l'incidence a été évaluée à 1,4 % des dermatoses péniennes. [30] Elle touche l'homme exclusivement non circoncis entre 40 et 80 ans. [6] L'étiologie est inconnue, mais il s'agirait d'une forme de balanite chronique d'irritation chez des malades non circoncis sur un mode inflammatoire particulier. [47] Les facteurs favorisants retrouvés sont : la chaleur, la friction, les traumatismes, l'hygiène insuffisante avec rétention de smegma. En revanche, la responsabilité des HPV a été écartée. [48] Il faut souligner que l'existence même de la balanite de Zoon est controversée puisque la présence d'un infiltrat plasmocytaire n'est caractéristique que d'un processus infectieux chronique au niveau d'une muqueuse.

Dans la plupart des cas, la balanite atteint le gland avec une image en miroir sur le feuillet interne du prépuce, localisée, bien délimitée, stable, fixe (Fig. 3). L'image est fortement évocatrice lorsque la surface est lisse, brillante, humide, vernissée « comme un vernis en train de sécher », couleur brun chocolat ou rouge orangé avec une moucheture de points rouges « couleur poivre de Cayenne ». La surface peut parfois être érosive, bourgeonnante [49] ou végétante de façon inquiétante, et même purulente. Le prurit modéré est inconstant. L'atteinte balanopréputiale est retrouvée dans plus de 50 % des cas. [50, 51] L'atteinte du sillon balanopréputial est rare. Des formes multiples ou atypiques sont décrites. L'évolution est chronique parfois sur plusieurs dizaines d'années et peu gênante. La biopsie fortement recommandée confirme le diagnostic. L'épiderme est mince sans couche cornée ni granuleuse. Les kératinocytes suprabasaux ont une forme en losange caractéristique. Il peut y avoir de rares cellules dyskératosiques mais pas d'atypie. Il y a une spongiose modérée. Le derme moyen contient un infiltrat dense en bande ou lichénoïde avec au moins 50 % de plasmocytes. La prolifération vasculaire orientée verticalement ou en oblique est aussi caractéristique. Il existe quelques dépôts d'hémosidérine à la coloration de Perl et quelques érythrocytes extravasés. Les plasmocytes de l'infiltrat fixent les sérums anti-IgA, anti-IgG ou anti-IgE ce qui suggère une sécrétion d'immunoglobulines A, G et E par ces cellules. [52, 53]

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les carcinomes in situ : érythroplasie de Queyrat et maladie de Bowen et avec les balanites chroniques non spécifiques où la réaction plasmocytaire n'est pas toujours présente. On peut évoquer également : un érythème pigmenté fixe, le psoriasis, le lichen plan, la syphilis secondaire, une candidose, la maladie de



Figure 3. Balanite de Zoon.

Fiessinger-Leroy-Reiter. Pour certains auteurs, la balanite de Zoon serait une localisation pénienne de *Lichen aureus*. [54] D'autres ont isolé une balanite lichénoïde télangiectasique et purpurique qui semble être une balanite de Zoon avec un infiltrat plasmocytaire modéré. [55]

Le traitement radical est la circoncision qui entraîne une guérison en quelques semaines. La circoncision est d'ailleurs le meilleur moyen de prévention. [50] Les traitements locaux peu efficaces et ne prévenant pas les récurrences ne sont pas recommandés. [9, 56] On peut tout de même noter des résultats intéressants avec le butyrate de clobétasol. [57] Le laser CO<sub>2</sub> a été essayé sur quelques cas. Les recommandations d'hygiène sont toujours de mise afin de prévenir les récurrences.

### “ Points forts

- La balanite de Zoon atteint exclusivement les hommes non circoncis.
- Le traitement préventif et curatif de la balanite de Zoon est la circoncision.

### Angiokératomes du scrotum

Ce sont des dilatations vasculaires dont la surface est hyperkératosique. La palpation fine perçoit l'hyperkératose à la surface de la télangiectasie ; la vitropression vide la lésion partiellement. Les angiokératomes peuvent être punctiformes ou, à l'inverse, d'allure tumorale. L'histologie montre que la dilatation vasculaire occupe une papille dermique et colle à l'épiderme qui est soulevé, souvent acanthosique avec une couche cornée épaissie mais orthokératosique. Les angiokératomes isolés sont beaucoup plus fréquents que ceux de la maladie de Fabry. Ils apparaissent parfois très rapidement vers 40 ans. Ils sont parfois associés à un varicocèle ou une phlébectasie postinflammatoire, ce qui suggère le rôle d'une hyperpression veineuse. On peut rassurer le patient après s'être assuré qu'il ne s'agit pas de la localisation scrotale d'une maladie de Fabry. Ces lésions peuvent être traitées par électrocoagulation ou laser.

Les angiokératomes de la maladie de Fabry sont présents dans 80 % des cas et apparaissent habituellement entre 6 et 18 ans. Leur absence est source de difficulté diagnostique. La lésion élémentaire est punctiforme de 1 à 4 mm, rouge foncé, s'effaçant partiellement à la vitropression. Les angiokératomes en nombre variable sont situés sur les lombes, le scrotum. L'atteinte muqueuse est exceptionnelle. D'autres signes sont associés : hypohidrose, télangiectasies, nodules sous-cutanés, acrosyndrome déclenché par la chaleur et l'effort. Tout acrosyndrome de l'enfant doit faire rechercher une maladie de Fabry. Le diagnostic est confirmé par la diminution du taux de l'alpha-galactosidase intraleucocytaire, dans le sérum ou dans les fibroblastes en culture et par la microscopie électronique qui montre des inclusions lipidiques caractéristiques dans les cellules endothéliales. Depuis peu, le traitement a beaucoup progressé grâce à la mise au point d'une alpha-galactosidase A humaine recombinante substitutive visant à corriger le déficit enzymatique.

### Lentiginose ou mélanose du pénis

Des macules hyperpigmentées acquises du gland ou du fourreau du pénis ne sont pas rares, et sont considérées comme des lentiginos. Elles sont souvent brunes, irrégulières en forme, taille et couleur. Il s'agit probablement d'une hyperpigmentation mélanocytaire essentielle des muqueuses comme la maladie de Laugier-Hunziker ou pigmentation mélanocytaire essentielle de la bouche et des joues, la mélanose buccale et la mélanose vulvovaginale. [58] Histologiquement, on observe une hyperpigmentation de la couche basale sans hyperplasie mélanocytaire ni prolifération naévo-cellulaire. Dans certains cas, le diagnostic

différentiel avec un mélanome acrolentigineux est difficile et la frontière entre les deux entités n'est pas toujours nette. [59] Le potentiel biologique de ces lésions et leur traitement n'est pas défini. [60] Un cas de mélanose pénienne extensive et affichante a été traité par laser. Le rare syndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith associe des macules pigmentées du pénis à une macrocéphalie, des polypes intestinaux hamartomateux et une myopathie lipidique de surcharge. [61]

### Œdème pénien vénérien

L'œdème pénien vénérien apparaît quelques heures après un rapport sexuel. Il peut être associé à une autre infection sexuellement transmissible. Il touche 1,7 % des hommes consultant en centre antivénérien. [62] Il s'agit d'un œdème autolimité, indolore et transitoire du prépuce et de la partie distale du fourreau chez des hommes ayant une activité sexuelle. La séparation avec la lymphangite sclérosante non vénérienne est partiellement sémantique d'autant plus que les deux peuvent coexister. Les deux apparaissent après un rapport sexuel et disparaissent après une période d'abstinence. Le diagnostic différentiel se fait avec l'angio-œdème et le lymphœdème pénoscrotal ou pénien.

### Lymphangite sclérosante du pénis

Vingt-quatre à 48 heures après une activité sexuelle intense apparaissent un œdème dur et indolore du prépuce qui entoure le sillon balanopréputial circonférentiellement et un cordon ferme et peu douloureux qui débute dans le sillon et remonte vers la base du pénis. L'origine peut être traumatique ou post-infectieuse (herpès, gonococcie.....). Le diagnostic différentiel se fait avec la thrombose du pénis qui se manifeste par un priapisme douloureux et résulte d'un traumatisme majeur ou d'une maladie systémique (goutte, leucémies.....). La régression est spontanée en plusieurs semaines.

### Lymphœdème pénoscrotal

Il s'agit d'un œdème diffus, progressivement induré, du pénis et du scrotum. En cas d'association à des ectasies lymphatiques, il peut y avoir une lymphorrhée. Le lymphœdème pénoscrotal est rare en Europe et le plus souvent secondaire à des épisodes d'érysipèle, alors qu'il est fréquent et peut être isolé et monstrueux dans les pays d'endémie de filariose lymphatique. Le lymphœdème primitif est dû à une malformation congénitale hypoplasique des collecteurs lymphatiques pelviens. Il peut être de révélation tardive, par exemple après un « œdème vénérien du pénis » révélateur d'une insuffisance de drainage lymphatique du pénis. Le lymphœdème secondaire est dû à des infections répétées ou chroniques des ganglions et des voies de drainage lymphatique des organes génitaux externes (l'érysipèle surtout, mais aussi la maladie de Nicolas-Favre, la maladie de Verneuil et la filariose lymphatique), à des interventions chirurgicales pelviennes, à la radiothérapie des cancers vésicaux-prostatiques, à l'envahissement ganglionnaire tumoral de cancers régionaux. Le traitement du lymphœdème pénoscrotal primitif est chirurgical et consiste en l'excision de tous les tissus mous situés entre le derme et les corps caverneux suivie d'une greffe.

### Maladie de Lapeyronie

Il s'agit d'une affection bénigne caractérisée par l'infiltration scléreuse du tissu conjonctif séparant les corps caverneux de l'albuginée du pénis. Elle touche préférentiellement l'homme de la cinquantaine. L'association à d'autres fibromatoses comme la maladie de Dupuytren plaide pour une origine génétique. [63] Au plan clinique, on palpe l'induration sous l'aspect d'un nodule plus ou moins limité, logé dans l'albuginée. Le plus souvent, le nodule est unique, mais peut s'accompagner de petits nodules satellites et même l'ensemble de l'albuginée peut être atteint. Le patient décrit lors de l'érection une déformation sous forme de coudure le plus souvent dorsale, mais qui peut être latérale ou ventrale, voire une déformation en sablier en cas

de disposition circonférentielle des nodules de fibrose. Les signes fonctionnels associés sont des paresthésies, des érections douloureuses et parfois la pénétration devient impossible en raison de la déformation et de la douleur. L'évolution est imprévisible mais se fait de l'inflammation vers la fibrose. Au stade inflammatoire, une régression spontanée est possible. Les examens complémentaires associent l'échographie pénienne, la résonance magnétique nucléaire et l'étude du statut érectile. [64] Les traitements médicaux sont utilisés à la phase inflammatoire de la maladie. L'action antalgique de la vitamine E est spectaculaire mais l'effet sur la réduction des nodules et sur la déformation est variable. En cas de déformation importante et de trouble de l'érection, la chirurgie s'impose. Les techniques sont diverses, de la chirurgie conservatrice à la prothèse pénienne.

### Os pénien

La présence anormale de tissu osseux dans le tractus urogénital est exceptionnelle. Elle peut être congénitale mais est le plus souvent acquise. Progressivement apparaît chez un homme adulte une déviation du pénis durant l'érection, en raison de l'ossification des corps caverneux. La palpation met en évidence des plaques dures. La radiologie conventionnelle permet de confirmer le diagnostic. L'examen anatomopathologique retrouve l'unité de base de la structure de l'os compact. Un auteur suggère ainsi de substituer le terme « os pénien » par « ostéome pénien » sur l'aspect histologique plutôt que sur les données phylogénétiques. [65] En effet, il n'y a pas de relation avec l'os pénien normalement présent chez d'autres mammifères. [66] Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale lorsque l'ossification est symptomatique.

### Kystes scrotaux

Ce sont des kystes épidermoïdes multiples, jusqu'à 20, voire davantage, qui peuvent cribler la peau du scrotum de masses rondes, lisses et rénitentes de 2 à 20 mm de diamètre. Parfois, ces kystes s'intègrent dans le cadre d'une sébocystomatose. Le traitement en est chirurgical.

### Calcinose idiopathique du scrotum

Affection de l'enfant ou des sujets d'âge moyen, c'est la constitution de dépôts amorphes phosphocalciques dans le derme et l'hypoderme des bourses avec réaction granulomateuse à corps étrangers. Il pourrait s'agir de la calcification de kystes épidermiques. La calcémie et la phosphorémie sont normales. Au plan clinique, il s'agit de nodules saillants, fermes, gris rosé, enchâssés dans le scrotum qui ressemblent beaucoup à des kystes épidermoïdes et d'où peut s'échapper un matériel crayeux. Cette entité n'est pas reconnue par tous puisque certains auteurs sont convaincus que toutes surviennent sur d'anciens kystes épidermoïdes. Il semble néanmoins exister de vrais cas sans aucun résidu kystique visible. La calcinose pénienne est beaucoup plus rare. La chirurgie est indiquée pour les masses calcaires en voie d'élimination ou qui entraînent des compressions ou une gêne fonctionnelle.

### Prurit chronique du scrotum

Motif fréquent de consultation, le prurit scrotal constitue un redoutable problème diagnostique et thérapeutique. Une démarche systématique s'impose : recherche des facteurs d'irritation, examen clinique soigneux, examens complémentaires locaux à la recherche d'une dermatose régionale (lumière de Wood, prélèvements mycologiques, biopsie cutanée) et généraux à la recherche d'une cause systémique (glycémie, numération-formule sanguine, fonction rénale, transaminase, virus de l'immunodéficience humaine [VIH], etc.). En cas de négativité de tous ces examens, une névrodermite peut être envisagée. Le suivi doit être régulier sur une longue période. Une courte corticothérapie topique peut être envisagée, mais, le plus souvent, il faut se limiter à des pulvérisations d'eau thermique et une crème émolliente.

**Tableau 3.**

Tumeurs malignes des organes génitaux externes de l'homme.

Tumeurs primaires
<i>Tumeurs des tissus mous</i>
Léiomyosarcome
Fibrosarcome
Angiosarcome
Hémangioendothéliome
Hémangiopéricytome
Sarcome de Kaposi
Sarcome épithélioïde
Sarcome à cellules claires
<i>Tumeurs urétrales</i>
Carcinome spinocellulaire
Carcinome transitionnel
Adénocarcinome
Mélanome
Sarcome
<i>Tumeurs épithéliales</i>
– Carcinomes in situ
Maladie de Bowen
Érythroplasie de Queyrat
Papulose bowénoïde
Maladie de Paget extramammaire
– Carcinomes invasifs
Carcinome spinocellulaire
Carcinome verruqueux
Carcinome basocellulaire
<i>Mélanome</i>
<i>Autres tumeurs</i>
Leucémies
Lymphomes
Schwannomes
<i>Tumeurs secondaires</i>
<i>Métastases</i>

### Canaux et kystes dysembryoplasiques du raphé médian du pénis

Les anomalies embryologiques les plus sévères sont rarement vues par le dermatologue. En revanche, il peut voir des anomalies mineures affectant le raphé médian. Il s'agit de kystes dysembryoplasiques de structure histologique épidermoïde ou cylindrique d'origine urétrale sans connexion primaire avec la peau ou l'urètre. Ils se présentent sous la forme de lésions allongées le long du raphé si l'atteinte est étendue ou d'un ou plusieurs kystes de quelques millimètres de diamètre. Les lésions sont souvent latentes et parfaitement tolérées et ne se révèlent que vers la trentaine, parfois à l'occasion d'une surinfection qui peut être gonococcique. [67, 68] Ils sont probablement sous-estimés. Le traitement chirurgical consiste à la mise à plat en période d'infection, puis excision suivie de suture.

### Lésions cancéreuses et précancéreuses

Les tumeurs des OGE de l'homme, bien que peu fréquentes, représentent un difficile problème diagnostique et un challenge thérapeutique. Le carcinome du pénis est le plus fréquent incluant le CSC et sa forme bien différenciée le carcinome verruqueux. Le diagnostic est souvent tardif car les patients consultent volontiers tardivement et parce que les médecins n'examinent pas systématiquement cette région anatomique. La classification des tumeurs des OGE est donnée dans le [Tableau 3](#). Nous étudierons les tumeurs épithéliales qu'il s'agisse de carcinomes in situ ou de carcinomes invasifs, ainsi que le mélanome.

## Carcinomes in situ

### Maladie de Bowen

La maladie de Bowen constitue un carcinome intraépithélial. La forme génitale touche surtout l'adulte de plus de 50 ans. Elle est rare sur le fourreau [69] où elle apparaît comme une plaque solitaire, rouge avec des zones croûteuses. Il peut y avoir des lésions leucoplasiques, verruqueuses, nodulaires, pigmentées ou ulcérées. En fait, le diagnostic clinique de maladie de Bowen peut être délicat. Ainsi la vérification histologique du diagnostic s'impose-t-elle en s'assurant de l'absence de micro-invasion. En effet, elle peut progresser dans 20 % des cas en carcinome invasif. La peau inguinale ou pubienne peut être atteinte. Une étude a retrouvé des HPV16 dans quatre biopsies sur cinq. [70] Au plan histologique les images sont habituellement caractéristiques. La maladie de Bowen se caractérise par une hyperkératose et une parakératose. Les kératinocytes sont désordonnés, dysplasiques et parfois dyskératosiques. On note d'emblée une perte de l'architecture épithéliale normale. Les cellules plus tassées, plus nombreuses et plus foncées perdent leur orientation normale et sont disposées de façon anarchique. Cette anarchie cellulaire et les atypies restent cantonnées à l'épiderme et la basale épidermique est respectée. Il faut s'assurer par des coupes sérieuses qu'il n'y a pas de rupture de la basale. Il y a souvent un infiltrat lymphocytaire dans le derme. Le diagnostic différentiel se pose avec le psoriasis, le lichen plan, le lichen scléreux, la maladie de Paget, la leucoplasie, la balanite de Zoon, le CSC invasif d'emblée. Si le traitement est précoce, le pronostic est favorable. Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale, en respectant une marge de 5 mm. La chirurgie de Mohs est utilisée par certaines équipes. Le laser semble donner de bons résultats mais le contrôle histologique n'est pas possible. La radiothérapie est réservée aux patients en mauvais état général ou refusant la chirurgie et acceptant un taux de guérison inférieur. Le 5-fluorouracile est un traitement possible, mais son effet violemment irritant en limite souvent l'emploi. L'imiquimod n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication mais pourrait être un traitement d'avenir. Le suivi est bien sûr indispensable.

### Érythroplasie de Queyrat ou carcinome intraépithélial du gland

Il s'agit d'un carcinome in situ, [71] se présentant comme une balanite chronique à extension continue. L'aspect clinique est peu spécifique : tache rouge vif, lisse, luisante, bien limitée, unique ou multiple, résistante aux traitements locaux, du gland ([Fig. 4](#)), de la couronne du gland ou de la face interne du prépuce. Au stade invasif, la lésion devient verruqueuse, indurée ou ulcérée. [72] Dans la plupart des cas, il s'agit d'hommes non circoncis, caucasiens, âgés. L'examen anatomopathologique retrouve une image de maladie de Bowen. La transformation en CSC invasif est plus fréquente que pour la maladie de Bowen (10 à 30 % des cas) et, dans ce cas, les ganglions régionaux sont atteints dans 20 % des cas. Le diagnostic différentiel se fait avec

**Figure 4.** Érythroplasie de Queyrat.



les condylomes plans et la papulose bowénoïde qui peuvent se présenter sous l'aspect d'une érythroplasie. La biopsie de toute lésion suspecte doit être facile. Cependant, la distinction entre maladie de Bowen et papulose bowénoïde est parfois impossible d'autant plus qu'on peut trouver des HPV oncogènes dans les deux cas. L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix. En cas d'atteinte limitée au prépuce, la circoncision est recommandée. Certains auteurs ont utilisé le 5-fluorouracile avec succès mais l'irritation muqueuse rend son application difficile. L'électrocoagulation, la cryothérapie, l'iridium, le laser sont possibles. Le suivi annuel est obligatoire en raison du risque de récurrence.

### Papulose bowénoïde

Il s'agit d'une infection génitale à HPV [73] avec une image histologique particulière. [74] L'incidence actuelle n'est pas connue puisque la plupart des lésions papillomateuses des OGE ne sont pas examinées. [75] La papulose bowénoïde est souvent vue chez des hommes jeunes à partenaires multiples. Il s'agit le plus souvent de HPV16. Les partenaires sexuelles peuvent avoir une infection à HPV, voire une néoplasie intraépithéliale cervicale. Au plan clinique, le fourreau est beaucoup plus souvent atteint que le gland, le prépuce, le frein ou la couronne, sous forme de petites papules multiples, rosées, légèrement squameuses. Certaines lésions sont verruqueuses et d'autres peuvent former des plaques. Au plan histologique, l'épiderme est hyperplasique, voire psoriasiforme avec une couche granuleuse proéminente. Certains kératinocytes peuvent avoir de grands noyaux hyperchromatiques et pléiomorphes. Il peut y avoir des figures mitotiques atypiques, de la nécrose cellulaire, de la dyskératose et des kératinocytes multinucléés. La dissociation entre l'architecture d'aspect bénin des lésions et les signes histologiques de malignité est très caractéristique. L'évolution clinique est le plus souvent bénigne avec régression spontanée possible. Cependant, des récurrences locales après excision conservatrice sont possibles. Chez certains patients âgés ou immunodéprimés, les lésions persistent des années avec une tendance à se transformer en maladie de Bowen ou en CSC. Les traitements comprennent l'excision locale chirurgicale, le laser CO<sub>2</sub>, l'électrocoagulation, la cryothérapie, l'acide trichloracétique, l'imiquimod. Dans la mesure où la régression spontanée est possible et où le risque de transformation est faible, il est licite de se contenter de surveiller.

### Maladie de Paget extramammaire

La maladie de Paget extramammaire est un adénocarcinome qui naît dans l'épiderme à partir d'une cellule totipotente, capable d'envahir le derme et de donner des métastases à distance. Il s'agirait d'une prolifération d'origine apocrine. On trouve un cancer viscéral associé dans un quart à un tiers des cas. [76, 77] La maladie de Paget est caractérisée par la présence de grandes cellules claires dans l'épiderme. La cellule de Paget est de grande taille, avec un grand noyau vésiculeux et un cytoplasme PAS positif. Ces cellules malignes migrent isolément ou en petits amas dans l'épiderme.

La lésion se présente comme une plaque érythémateuse unique en général, plus ou moins suintante, mais bien limitée des organes génitaux externes et résistant à tous les traitements locaux. Seule la biopsie cutanée peut donner un diagnostic de certitude. L'histologie montre un épiderme acanthosique, parfois ulcéré, contenant de nombreuses cellules de Paget en migration intraépidermique. Une extension en profondeur dans le derme et dans les annexes est fréquente. La recherche d'un cancer profond est impérative, en particulier urinaire ou de la prostate. Ce n'est qu'après un bilan carcinologique poussé qu'on peut conclure à une maladie de Paget extramammaire isolée, ce qui représente néanmoins la majorité des cas.

L'excision des lésions est indiquée quand elle est possible, mais la chirurgie est difficile car les lésions sont souvent histologiquement multifocales. La radiothérapie est alors indiquée. Une surveillance régulière de la peau et des organes de voisinage est indispensable.

### Balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée

Elle a été décrite en 1961 par Lortat-Jacob et Civatte comme un pseudocancer en raison d'un aspect anatomopathologique inquiétant et d'une évolution prolongée. [78] Actuellement, elle est considérée comme une dermatose précancéreuse dont l'évolution vers un carcinome invasif verruqueux est fréquente. [79] Il s'agit d'une dermatose rare touchant préférentiellement des hommes de plus de 60 ans non circoncis ou circoncis tardivement. [80] Les HPV ne semblent pas responsables. [81] Sa présentation clinique et anatomopathologique est stéréotypée. L'aspect clinique très particulier retrouve des lésions squameuses hyperkératosiques épaisses, sèches, blanchâtres, micacées, larges et bien délimitées prédominant au gland et au sillon balanopréputial. L'accumulation de squames peut donner un aspect tumoral. La perte d'élasticité du gland et du prépuce entraîne une gêne fonctionnelle, parfois une balanoposthite, voire secondairement un phimosis par l'évolution vers des synéchies balanopréputiales. L'examen anatomopathologique retrouve une acanthose avec une papillomatose importante, une hyperkératose orthokératosique d'aspect pseudocarcinomateux. Il n'y a pas de mitose. La membrane basale est intacte. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire assez dense. Une hyperplasie épidermique avec épaississement des crêtes épidermiques suggère l'association à un carcinome ou l'évolution vers un carcinome. Le diagnostic différentiel essentiel est le CSC. On peut également évoquer le condylome géant, le kéroacanthome, la corne pénienne.

L'évolution prolongée peut durer des années sans changement d'aspect clinique. Cependant, l'association ou l'évolution vers un carcinome verruqueux, [82, 83] voire vers un fibrosarcome, est décrite. [84] Cela rend le diagnostic difficile en raison du mélange des anomalies histologiques. Il est donc conseillé d'effectuer systématiquement des biopsies de toute balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée et de proposer un traitement radical conservateur.

Actuellement, pour les formes localisées, le traitement chirurgical le plus complet possible est recommandé afin d'éviter les récurrences et/ou la transformation en carcinome invasif. [85] Les autres traitements sont la radiothérapie dont le risque de favoriser l'apparition de carcinomes verruqueux doit rendre l'indication prudente, [86] la cryochirurgie et le 5-fluorouracile.

Le suivi prolongé est indispensable afin de dépister récurrence et /ou transformation.

### “ Points forts

- Toute lésion chronique ne répondant pas à un traitement médical doit être biopsiée à la recherche d'un carcinome in situ.
- Le traitement chirurgical doit être le plus complet possible afin d'éviter les récurrences ou la transformation en carcinome invasif.

### Carcinomes invasifs

#### Carcinome spinocellulaire du pénis

Le CSC du pénis représente jusqu'à 20 % des tumeurs de l'homme en Chine ou en Inde et seulement 2 % aux États-Unis. [87] En revanche, il représente 95 % des tumeurs pénien-malignes. [88] Il a un haut degré de malignité et doit être nettement séparé du carcinome verruqueux de localisation génitale. L'âge moyen au moment de la découverte est de 50 ans. [89] Il faut insister sur l'extrême rareté des carcinomes du pénis chez les hommes circoncis dans la première enfance. [7] Un prépuce long et serré, voire un phimosis, le

manque d'hygiène et la persistance d'une balanite chronique sont les facteurs prédisposant essentiels. Le rôle oncogène des HPV en particulier HPV16 semble important dans les formes du sujet jeune. Il y aurait ainsi deux types distincts de CSC du pénis : [90] un type d'étiologie virale chez les adultes jeunes avec transmission sexuelle possible et présence éventuelle d'un carcinome du col chez la partenaire [91] et un type d'étiologie indéterminée touchant des sujets âgés. Le rôle du tabac est controversé. L'immunodépression secondaire à la transplantation d'organe et le traitement du psoriasis par les ultraviolets A (UVA) ou les ultraviolets B (UVB) selon des schémas prolongés à faible dose sont également des facteurs de risque. Bien que le CSC puisse survenir sur des lésions préexistantes, en particulier des carcinomes in situ, la plupart surviennent de novo. Le plus souvent, il s'agit d'une plaque indurée et/ou ulcérée ou d'une prolifération végétante, plus rarement sous une forme infiltrée ou superficielle. Parfois, au moment du diagnostic, l'état est déjà très avancé avec destruction locale contrastant avec l'absence de douleur. Le plus souvent, le gland est atteint puis, par ordre décroissant, le prépuce, le gland et le prépuce, la couronne du gland, et enfin le fourreau. Parfois, un processus chronique inflammatoire peut coexister tel qu'un LS, une leucoplasie ou une érythroplasie de Queyrat. La tumeur peut s'étendre localement aux corps caverneux, à l'urètre terminal et à distance par voie lymphatique. Les métastases ganglionnaires sont fréquentes. En revanche, les métastases à distance résultant de la dissémination vasculaire sont rares. Au plan histologique, les caractéristiques sont variables en fonction du degré de différenciation. Dans les formes de bas grade, les lésions sont bien différenciées avec un épiderme papillomateux et hyperkératosique, des projections de cellules atypiques arrangées concentriquement autour d'accumulation de kératine. Les cellules épithéliales ont des desmosomes intacts et quelques atypies : grands noyaux pléiomorphes, nucléoles proéminents, figures mitotiques, dyskératose, hyperéosinophilie. Il peut y avoir dans le derme un infiltrat lymphocytaire ou inflammatoire mixte. Le CSC peu différencié montre peu ou pas de kératinisation, une accentuation du pléiomorphisme nucléaire et de l'hyperchromasie, une invasion plus profonde et parfois des zones de nécrose ou de surinfection. Les facteurs de pronostic défavorable sont la taille de la tumeur, la présence de métastases inguinales, le caractère faiblement différencié ou indifférencié de la tumeur, un traitement initial inadéquat. La mortalité reste élevée avec un taux de survie à 5 ans tous stades confondus de l'ordre de 70 à 80 %. Le traitement du CSC de petite taille du pénis doit être si possible conservateur. La curiethérapie après circoncision est justifiée si une exérèse simple ne peut pas être réalisée. Dans tous les autres cas, l'amputation partielle ou totale est le meilleur traitement. La chirurgie de Mohs a été appliquée au CSC pénien dans le dessein de limiter l'exérèse au strict nécessaire. Si pour les tumeurs n'ayant pas de facteur de pronostic défavorable en l'absence d'adénopathie palpable la surveillance simple est préconisée, un problème non résolu est celui de l'irradiation prophylactique ou de l'exploration ganglionnaire systématique des premiers relais ganglionnaires dans les tumeurs volumineuses ou de pronostic défavorable. En cas d'abstention, une surveillance étroite est nécessaire (tous les trois mois) car une adénopathie régionale peut se constituer très rapidement. En présence d'une adénopathie cliniquement pathologique, une adénectomie avec examen histologique extemporané s'impose. En cas de positivité, ce geste est suivi dans le même temps d'un évidement ganglionnaire complet et dans un deuxième temps d'une irradiation complémentaire. En cas de métastases à distance, une chimiothérapie s'impose.

### Carcinome verruqueux du pénis

Il s'agit d'une variété anatomoclinique particulière de CSC de bas grade de malignité, mais avec un comportement local agressif. [92, 93] On rapproche de cette entité la tumeur de Buschke-Löwenstein. Cette tumeur évolue schématiquement en trois stades. Il y a d'abord le stade I avec tumeur exophytique et papillomateuse d'aspect inquiétant mais dont l'histologie montre une prolifération épithéliale malpighienne d'aspect bénin avec acanthose, papillomatose et hyperkératose, sans

anomalie nucléaire ni mitose. Ce stade est très difficile à différencier d'une hyperplasie pseudocarcinomateuse, si ce n'est l'aspect clinique et évolutif. Le stade II montre une prolifération épithéliale histologiquement bénigne avec une basale toujours très bien conservée, mais l'infiltration en profondeur est très marquée et la récurrence après exérèse limitée constante. La tumeur refoule plus qu'elle n'envahit les tissus avoisinants, mais cela peut être source de destruction tissulaire. Le stade III retrouve des zones de carcinomes in situ ou invasif avec anomalies cytonucléaires et désorganisation architecturale, rupture de la basale et invasion dermique par les cordons épithéliaux. L'envahissement locorégional peut être très important, la tumeur devenant inextirpable. Les récurrences locales sont fréquentes. Les métastases ganglionnaires existent mais restent faibles ; quant aux métastases viscérales, elles sont exceptionnelles. Le carcinome verruqueux semble lié à des phénomènes inflammatoires chroniques, à des cancérigènes chimiques ou à des infections par les HPV. Ainsi pour la tumeur de Buschke-Löwenstein, les techniques d'hybridation moléculaire ont mis en évidence la présence d'ADN de HPV6 et 11 dans la tumeur ou les métastases. Le rôle cocancérigène des irradiations par les rayons X favorisant la dégénérescence a été signalé. [94] Le traitement électif du carcinome verruqueux est chirurgical. Une exérèse complète lorsqu'elle est possible est suffisante, mais parfois, l'amputation est inévitable. La chimiothérapie peut permettre une régression tumorale simplifiant le geste chirurgical.

### Carcinome spinocellulaire du scrotum

Le plus anciennement connu des cancers professionnels est le « cancer des ramoneurs ». Il s'agit d'un cancer du scrotum, qui atteignait les ramoneurs anglais qui glissaient en descendant le long d'une corde sale, dans les cheminées où l'on brûlait de la houille. Les différentes professions manipulant des goudrons ou autres hydrocarbures polycycliques aromatiques sont exposées. Il s'agit d'un cancer pratiquement inexistant dans les régions non industrialisées et dont l'incidence a fortement diminué en raison de la mise en place de mesures préventives d'hygiène corporelle et de protection dans l'industrie. La fréquence actuelle est difficile à apprécier. La profession la plus exposée serait celle d'ouvrier de la métallurgie. Les kératoses survenant après exposition aux goudrons et aux hydrocarbures dérivés de la houille ou du pétrole constituent un risque professionnel, reconnu comme maladie professionnelle, en cas de transformation en carcinome cutané (tableau n° 16 des maladies professionnelles). Dans les modèles animaux, les goudrons induisent par ordre de fréquence : des papillomes, des kératoacanthomes et des carcinomes cutanés. Chez l'homme, il existe une progression des lésions du stade de kératose à celui de maladie de Bowen puis de carcinome invasif. Le délai entre l'exposition au produit et la survenue d'une kératose est en moyenne de 15 ans. Le goudron de houille qui a longtemps été utilisé dans le traitement de dermatoses inflammatoires bénignes, et en particulier du psoriasis, parfois des années seul ou en association aux ultraviolets est actuellement interdit. L'intérêt historique de cette localisation vient d'être relancé par une étude qui insiste sur la fréquence des CSC des OGE chez les hommes traités par PUVAthérapie, les malades traités par de hautes doses ayant un risque de carcinome invasif multiplié par 286. [95] Il est donc indispensable de faire protéger les OGE des hommes faisant des séances de PUVAthérapie. Les kératoses du scrotum induites par les goudrons forment des papules plates grisâtres ovalaires. Le CSC du scrotum se constitue progressivement sous la forme d'un épaississement verruqueux qui s'étend et s'ulcère. Il siège en général à la partie antéro-inférieure du scrotum puis s'étend vers le pénis, le périnée et peut même envahir les testicules. La richesse du réseau lymphatique avec communication entre les deux côtés explique la survenue rapide en quelques mois de métastases ganglionnaires. Le pronostic est défavorable avec une survie à 5 ans de l'ordre de 40 à 50 %, inférieure en cas de métastases ganglionnaires d'emblée.

## “ Points forts

- Les patients présentant des facteurs de risque de carcinomes invasifs doivent être suivis régulièrement : antécédent de carcinome in situ, balanite chronique, lichen scléreux, HPV, transplantation d'organe, PUVA thérapie, radiothérapie, ouvrier de la métallurgie.
- Dans la mesure du possible le traitement chirurgical doit être conservateur.

## Mélanome du pénis

Le mélanome du pénis est une tumeur rare de pronostic défavorable. Il correspond à 0,1 % de l'ensemble des mélanomes.<sup>[96]</sup> Le plus souvent, il s'agit d'une lésion pigmentée avec ou sans relief, parfois nodulaire, souvent ulcérée et saignotante. La lésion peut, bien sûr, être achromique. Le diamètre moyen au moment du diagnostic est de 1 cm. La localisation la plus fréquente est le gland puis le prépuce, le méat urétral, le fourreau et le sillon balanopréputial. Les types histologiques dominants sont les formes lentigineuses muqueuses et nodulaires. Il existe des cas de mélanomes superficiels extensifs et des mélanomes achromiques. Le diagnostic de mélanome du pénis est fréquemment tardif en raison de la pudeur des patients et de l'absence d'examen systématique de cette localisation anatomique par les médecins. Par ailleurs, le retard diagnostique est dû aux erreurs diagnostiques (lésion étiquetée bénigne ou infectieuse) expliquant le pourcentage élevé de mélanomes épais et l'atteinte ganglionnaire régionale d'emblée. Le bilan d'extension préthérapeutique n'est pas consensuel, mais il paraît raisonnable de suivre les recommandations de l'ensemble des mélanomes : échographie abdominopelvienne associée à une radiographie du thorax ou scanner corps entier.<sup>[97]</sup> En cas de localisation endourétrale ou périméatique, une urétroscopie est pratiquée. Les seuls facteurs de risque connus de mélanomes du pénis sont les mélanoses et les naevi préexistants. Toute lésion atypique du pénis doit être biopsiée. Le diagnostic différentiel avec une simple mélanose pénienne est difficile. De plus, les mélanoses péniennes posent un problème particulier. Ces lésions d'évolution bénigne ont une ressemblance clinique et histologique avec les mélanomes in situ et elles peuvent se transformer en d'authentiques mélanomes. Sur six cas rétrospectifs d'une étude récente, deux patients avaient une mélanose pénienne.<sup>[60]</sup> Il ne faut pas hésiter, lors des consultations pour contrôle des naevi, à examiner les OGE des patients. Selon les équipes, la conduite à tenir face à ces lésions est variable : surveillance étroite clinique et photographique, biopsies itératives, exérèse complète non mutilante si c'est possible. Le traitement au stade local est chirurgical. L'approche chirurgicale agressive avec amputation pénienne associée à un curage régional bilatéral n'est plus systématique. Sauf sur les lésions du gland et urétrales où l'amputation au moins partielle est conseillée, une chirurgie d'exérèse conservatrice avec des marges supérieures à 1 cm puis suture directe ou greffe de peau est suffisante. Pour les mélanomes épais (> 1,5 mm) est associé un curage inguinal superficiel bilatéral. La technique du ganglion sentinelle est à l'étude et semble associée à une plus faible morbidité. Le pronostic du mélanome pénien est globalement défavorable.

## ■ Conclusion

La pathologie cutanéomuqueuse des OGE chez l'homme est variée. La plupart des étiologies sont de pronostic favorable. Toutefois, les cancers dont le CSC et le mélanome sont encore trop souvent diagnostiqués à un stade tardif. La prévention passe par le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses. Cela n'est possible que si les OGE sont examinés par les médecins. La biopsie de toute lésion suspecte doit, bien sûr, être systématique.

## “ Points forts

- Bien que rare, le mélanome du pénis étant de pronostic défavorable, l'examen systématique des OGE est indispensable en particulier en cas de consultation de contrôle des naevi.
- La mélanose pénienne pose un problème de diagnostic différentiel avec le mélanome à la fois au plan clinique et histologique. De plus, elle peut se transformer en authentique mélanome.

## ■ Références

- [1] Johnson BL, Baxter DL. Pearly penile papules. *Arch Dermatol* 1964; **90**:166-7.
- [2] Agrawal SK, Bhattacharya SN, Singh N. Pearly penile papules: a review. *Int J Dermatol* 2004; **43**:199-201.
- [3] Ferenczy A, Richard RM, Wright TC. Pearly penile papules: absence of human papilloma virus DNA by the polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 1991; **78**:118-22.
- [4] Lane JE, Peterson CM, Ratz JL. Treatment of pearly penile papules with CO2 laser. *Dermatol Surg* 2002; **28**:617-8.
- [5] McKinlay JR, Graham BS, Ross EV. The clinical superiority of continuous exposure versus short-pulsed carbon dioxide laser exposures for the treatment of pearly penile papules. *Dermatol Surg* 1999; **25**:124-6.
- [6] Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Fearfield L, Newson R, et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol* 2000; **136**:350-4.
- [7] Schoen EJ. The relationship between circumcision and cancer of the penis. *CA Cancer J Clin* 1991; **41**:306-9.
- [8] Van Howe RS. Circumcision and HIV infection: review of the literature and metanalysis. *Int J STD AIDS* 1999; **10**:8-16.
- [9] Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of balanitis. *Sex Trans Infect* 1999; **75**(suppl1):S85-S88.
- [10] Birley HD, Walker MM, Luzzi GA, Bell R, Taylor-Robinson D, Byrne M, et al. Clinical features and management of recurrent balanitis; association with atopy and genital washing. *Genitourin Med* 1993; **69**:400-3.
- [11] Abdennader S, Casin I, Janier M, Zavaro A, Vendeuil MO, Traoré F, et al. Balanites et agents infectieux. Étude prospective de 100 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1995; **122**:580-4.
- [12] Abdullah AN, Drake SM, Wade AA, Walzman M. Balanitis (balanoposthitis) in patients attending a department of genitourinary medicine. *Int J STD AIDS* 1992; **3**:128-9.
- [13] Fakjian N, Hunter S, Cole GW, Miller J. An argument for circumcision. *Arch Dermatol* 1990; **126**:1046-7.
- [14] Pritchard M, Duncan M, Van Dyck E, Ballard RC. Ulcerative balanoposthitis associated with non syphilitic spirochaetal infection. *Genitourin Med* 1986; **62**:44-6.
- [15] Kinghorn GR, Jones BM, Chowdhury FH, Geary I. Balanoposthitis associated with *Gardnerella vaginalis* infection in men. *Br J Vener Dis* 1982; **58**:127-9.
- [16] Cree GE, Willis AT, Phillips KD, Brazier JS. Anaerobic balanoposthitis. *BMJ* 1982; **284**:859-60.
- [17] Michalowski R. Balano-posthites à trichomonas : à propos de 16 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1981; **108**:731-8.
- [18] Duperrat B, Carton FX. Balanite et abcès de la verge à trichomonas. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1969; **76**:345.
- [19] Janier M, Cavelier B, Civatte J. Tyson or not Tyson. *Genitourin Med* 1985; **61**:212-3.
- [20] Lejman K, Starzycki Z. Syphilitic balanitis of Follmann developing after the appearance of the primary chancre. *Br J Vener Dis* 1975; **51**:138-40.
- [21] Cooke RA, Rodriguez RB. Amoebic balanitis. *Med J Aust* 1964; **5**:114-7.
- [22] Manian FA, Alford RH. Nosocomial infectious balanoposthitis in neutropenic patients. *South Med J* 1987; **80**:909-10.



- [23] Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med* 1996;**72**:155-9.
- [24] Veller Fornasa C, Calabro A, Miglietta A, Tarantello M, Biasinutto C, Peserico A. Mild balanoposthitis. *Genitourin Med* 1994;**70**:345-6.
- [25] Lezaun A, Marcos C, Martin JA, Quirce S, Gomez MLD. Contact dermatitis from natural latex. *Contact Dermatitis* 1992;**27**:334-5.
- [26] Barazza V. Connubial allergic contact balanitis due to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 2001;**45**:42.
- [27] Bonnetblanc JM. Dermatitis de contact. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:87-8.
- [28] Stühmer A. Balanitis xerotica obliterans (post operationem) und ihre Beziehungen zur Kraurosis glandis et preaeputii Penis. *Arch Derm Syph* 1928;**156**:613-23.
- [29] Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int* 2002;**90**:498-506.
- [30] Hillman RJ, Walker MM, Harris JR, Taylor-Robinson D. Penile dermatoses: a clinical and histopathological study. *Genitourin Med* 1992;**68**:166-9.
- [31] Chalmers RJG, Burton PA, Bennett RF, Goring CC, Smith PB. Lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1984;**120**:1025-7.
- [32] Clemmensen OJ, Krogh J, Petri M. The histological spectrum of prepuces from patients with phimosis. *Am J Dermatopathol* 1988;**10**:104-8.
- [33] Aynaoud O, Piron D, Casanova J. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:923-6.
- [34] Schnitzler L, Sayag J, Sayag J, Roux G. Épithélioma spino-cellulaire aigu de la verge et lichen scléro-atrophique. *Ann Dermatol Venerol* 1987;**114**:979-81.
- [35] Nasca M, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:911-4.
- [36] Bouyssou-Gauthier ML, Boulanguet S, Dumas JP, Bedane C, Bonnetblanc JM. Lichen scléreux génital masculin : étude de suivi. *Ann Dermatol Venerol* 1999;**126**:804-7.
- [37] Fortier-Beaulieu M, Thomine E, Mitrofanov P, Lauret P, Hemet J. Lichen scléro-atrophique préputial de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1990;**10**:673-6.
- [38] Zungri E, Chechile G, Algaba F, Mallo N. Balanitis xerotica obliterans: surgical treatment. *Eur Urol* 1988;**14**:160-2.
- [39] Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol* 2001;**165**:219-20.
- [40] Bonnetblanc JM. Lichen scléreux. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:221-3.
- [41] Neill SM, Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;**26**:637-43.
- [42] Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Black MM. Clinical features and therapy of lichen sclerosus et atrophicus affecting males. *Clin Exp Dermatol* 1987;**12**:126-8.
- [43] Windhal T, Hellsten S. Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 1993;**150**:868-70.
- [44] Effendy I, Ossowski B, Happle R. Fox-Fordyce disease en a male patient: response to oral retinoid treatment. *Clin Exp Dermatol* 1994;**19**:67-9.
- [45] Zoon JJ. Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes. *Dermatologica* 1952;**105**:1-7.
- [46] White Jr. JW, Olson KD, Banks PM. Plasma cell orificial mucositis. *Arch Dermatol* 1986;**122**:1321-4.
- [47] Bonnetblanc JM. Balanite de Zoon. *Ann Dermatol Venerol* 2002;**129**:1323-5.
- [48] Kiene P, Fölster-Holst R. No evidence of human papillomavirus infection in balanitis circumscripta plasmacellularis Zoon. *Acta Derm Venerol* 1995;**75**:496-7.
- [49] Dupré A, Bonafé JL, Lasserre J, Rumeau H, Périole N. Lésions bourgeonnantes préputiales à plasmocytes; variante anatomo-clinique de la balanoposthite chronique circonscrite bénigne de Zoon. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1976;**83**:63-8.
- [50] Kumar B, Sharma R, Rajagopalan M, Radotra BD. Plasma cell balanitis: clinical and histopathological features-response to circumcision. *Genitourin Med* 1995;**71**:32-4.
- [51] Altmeyer P, Kastner U, Luther H. Balanitis/balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis-entity or fiction? *Hautarzt* 1998;**49**:552-5.
- [52] Dupré A, Bonafé JL, Castel M. Étude immuno-pathologique de 4 cas de balano-posthite de Zoon. *Ann Dermatol Venerol* 1981;**108**:691-6.
- [53] Nishimura M, Matsuda T, Muto M, Hori Y. Balanitis of Zoon. *Int J Dermatol* 1990;**29**:421-3.
- [54] Kossard S, Shumack S. Lichen aureus of the glans penis as an expression of Zoon's balanitis. *J Am Acad Dermatol* 1989;**21**:804-6.
- [55] de Jonquières ED, de Lutzky FK. Balanites et vulvites pseudo-érythroplasiques chroniques. Aspects histopathologiques. *Ann Dermatol Venerol* 1980;**107**:173-80.
- [56] English JC, Laws RA, Keough GC, Wilde JL, Foley JP, Elson DM. Dermatoses of the glans penis and prepuce. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:1-24.
- [57] Tang A, David N, Horton LW. Plasma cell balanitis of Zoon: response to Trimovate cream. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:75-8.
- [58] Revuz J, Clerici T. Penile melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:567-70.
- [59] Leicht S, Youngberg G, Diaz-Miranda C. Atypical pigmented penile macules. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1267-70.
- [60] Orlandini V, Kolb F, Spatz A, Court B, Ortolini JC, Sabourin C, et al. Mélanomes du pénis : 6 cas. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:541-4.
- [61] Gretzula JC, Hevia O, Schachner LS, DiLiberti JH, Ruvalcaba RH, Schimschock JR, et al. Ruvacalba-Myhre-Smith syndrome. *Pediatr Dermatol* 1988;**5**:28-32.
- [62] Wright RA, Judson FN. Penile venereal edema. *JAMA* 1979;**241**:157-8.
- [63] Guerner S, Stioui S, Mantovani F, Austoni E, Simoni G. Multiple clonal chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;**52**:181-5.
- [64] Chevallier D, Benizri E, Volpe P, Amiel J, Toubol J. Maladie de Lapeyronie. *Rev Med Interne* 1997;**18**(suppl):41S-45S.
- [65] Gironella Coll J. Heterotopic bone in urology. *Arch Esp Urol* 1990;**43**:757-66.
- [66] Vahlensieck Jr. WK, Schaefer HE, Westenfelder M. Penile ossification and acquired penile deviation. *Eur Urol* 1995;**27**:252-6.
- [67] Sowmini CN, Vijayalakshmi K, Chellamuthiah C, Sundaram SM. Infections of the median raphe of the penis: report of three cases. *Br J Vener Dis* 1973;**49**:469-74.
- [68] Civatte J, Morel P, Bouhanna P. Canal dysembryoplasique de la verge de révélation tardive. *Ann Dermatol Venerol* 1982;**109**:84-5.
- [69] Mikhail GR. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;**6**:1027-35.
- [70] Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, Zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;**32**:563-5.
- [71] Kaye V, Zhang G, Dehner LP, Fraley EE. Carcinoma in situ of the penis: is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology* 1990;**36**:479-82.
- [72] Graham JH, Helwig EB. Erythroplasia of Queyrat: a clinicopathologic and histochemical study. *Cancer* 1973;**32**:1396-414.
- [73] Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:131-42.
- [74] Steffen C. Concurrence of condylomata acuminata and bowenoid papulosis. *Am J Dermatopathol* 1982;**4**:5-8.
- [75] Schwartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:261-4.
- [76] Jones Jr. RE, Austin C, Ackerman AB. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination. *Am J Dermatopathol* 1979;**1**:101-32.
- [77] Cribier B, Le Coz C. La maladie de Paget extramammaire. *Med Hyg (Geneve)* 1993;**51**:592.
- [78] Lortat-Jacob E, Civatte J. Balanite pseudo-épithéliomateuse, kératosique et micacée. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1961;**68**:164-7.
- [79] Von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;**205**:201-14 [suppl].
- [80] Bonnetblanc JM. Balanite pseudo-épithéliomateuse kératosique et micacée. *Ann Dermatol Venerol* 2003;**130**:485-6.
- [81] Child FJ, Kim BK, Ganesan R, Southern SA, Herrington CS, Calonje E. Verrucous carcinoma arising in pseudoepitheliomatous keratotic micaceous balanitis, without evidence of human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2000;**143**:183-7.
- [82] Jenkins D, Jakubovic HR. Pseudoepitheliomatous, keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:419-22.

- [83] Beljaards RC, Van Dijk E, Hausman R. Is pseudoepitheliomatous, micaceous and keratotic balanitis synonymous with verrucous carcinoma? *Br J Dermatol* 1987;**117**:641-6.
- [84] Irvine C, Anderson JR, Pye RJ. Micaceous and keratotic pseudoepitheliomatous balanitis and rapidly fatal fibrosarcoma of the penis occurring in the same patient. *Br J Dermatol* 1987;**116**:719-25.
- [85] Bart S, Kopf AW. On a dilemma of penile horns: pseudoepitheliomatous, hyperkeratotic, and micaceous balanitis. *J Dermatol Surg Oncol* 1977;**3**:580-2.
- [86] Kronic AL, Djerdj K, Starcevic-Bozovic A, Kozomara MM, Martinovic NM, Vesic SA, et al. Pseudoepitheliomatous, hyperkeratotic, and micaceous balanitis. Case report and review of the literature. *Urol Int* 1996;**56**:125-8.
- [87] Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW, Culp DA. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982;**49**:2185-91.
- [88] Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer, clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:247-56.
- [89] Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferra F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**:432-51.
- [90] Higgins GD, Uzelin DM, Phillips GE, Villa LL, Burrell CJ. Differing prevalence of human papillomavirus RNA in penile dysplasias and carcinomas may reflect differing etiologies. *Am J Clin Pathol* 1992;**97**:272-8.
- [91] Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;**317**:916-23.
- [92] Johnson DE, Lo RK, Srigley J, Ayala AG. Verrucous carcinoma of the penis. *J Urol* 1985;**133**:216-8.
- [93] Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol* 1991;**30**:730-3.
- [94] Youngberg GA, Thornthwaite JT, Inoshita T, Franzus D. Cytologically malignant squamous-cell carcinoma arising in a verrucous carcinoma of the penis. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;**9**:474-9.
- [95] Sterns RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;**322**:1093-7.
- [96] Orlandini V, Avril MF. Mélanomes de la verge. *Ann Dermatol Vénereol* 2004;**131**:609-10.
- [97] Conférence de consensus. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. *Ann Dermatol Vénereol* 1995;**122**:250-391.

B. Chaîne, Praticien attaché des hôpitaux (benedictechaîne@yahoo.fr).

M. Janier, Médecin des hôpitaux.

Centre clinique et biologique des infections sexuellement transmissibles, hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaîne B, Janier M. Dermatoses génitales masculines. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-834-A-10, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Dysplasies pilaires

JL Bonafé  
AM Schmitt  
L Cambon

**Résumé.** – Les dysplasies pilaires regroupent l'ensemble des anomalies de densité, de structure, de forme et de couleur des tiges pilaires. Elles se manifestent dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie.

À ce titre, le cheveu est un marqueur d'anomalies malformatives ou métaboliques. L'examen des tiges pilaires au microscope, et notamment en lumière polarisée, apporte des renseignements souvent indispensables au diagnostic de certaines pathologies.

Seront envisagées les méthodes d'exploration, notamment l'examen en lumière polarisée, les anomalies pilaires congénitales ou acquises apparemment isolées, les anomalies pilaires avec anomalies de couleur, les génodermatoses avec hypotrichoses non cicatricielles, les génodermatoses avec alopecies cicatricielles.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Les dysplasies pilaires correspondent à l'ensemble des modifications de densité, de structure, de forme et de couleur affectant le cheveu, se manifestant dès l'enfance ou au cours des premiers mois.

À ce titre, le cheveu correspond à un marqueur d'un trouble génétique ou métabolique.

Son examen clinique ou par les examens paracliniques est donc primordial.

## Méthodes d'exploration

Les tiges pilaires sont évidemment très accessibles aux investigations ; elles sont prélevées très simplement au ciseau, une trentaine de cheveux doit ainsi être récoltée. Il est parfois nécessaire de faire porter le prélèvement sur des zones variées du cuir chevelu, si les cheveux apparaissent différents suivant les zones considérées.

### EXAMEN EN MICROSCOPIE OPTIQUE [29]

Les cheveux sont montés entre deux lames. Il est parfois nécessaire de les dégraisser, par exemple avec le xylol ou le baume du Pérou. Aucune fixation n'est nécessaire. Les deux lames bien solidarisiées par l'application d'un ruban adhésif peuvent être conservées indéfiniment.

#### ■ Examen en lumière optique simple

Il donne déjà certaines indications et fait apparaître les différences de calibre, certaines anomalies de forme, la présence ou l'absence de médullaire. Le *trichogramme*, c'est-à-dire le décompte du nombre de

cheveux à telle ou telle phase de leur cycle évolutif, apporte quelques renseignements. Cependant, l'intérêt du trichogramme est limité dans les dysplasies pilaires, au contraire des états alopéciques acquis. Toutefois, il est utile dans certaines anomalies malformatives où prédomine l'une ou l'autre phase du cycle pilaire. Il peut être complété par la prise de macrophotographies aux stades de la repousse des cheveux : c'est le phototrichogramme.

#### ■ Lumière polarisée

La lumière blanche, polychromatique, est constituée de l'ensemble des vibrations vibrant dans tous les plans de l'espace. L'interposition après la source lumineuse d'un polariseur fait que la lumière est polarisée dans un seul plan, c'est-à-dire que les vibrations se font dans un plan unique. L'adjonction d'un analyseur permet de voir les rayons lumineux à condition que les plans du polariseur et de l'analyseur ne soient pas perpendiculaires. En effet, si les plans de polarisation étaient perpendiculaires, le faisceau lumineux serait éteint. Pour l'examen cristallographique, on utilise justement la position « croisée » du plan de l'analyseur et du polariseur.

L'interposition d'un système polycristallin, tel que le cheveu, entre le polariseur et l'analyseur, va apporter des propriétés optiques supplémentaires. En effet, le système cristallin qu'est le cheveu, est un milieu anisotrope : il ne restitue pas la lumière polarisée telle qu'il l'a reçue. Les vibrations lumineuses pénètrent dans le système cristallin du cheveu et y subissent une série de réflexions et de réfractions.

À la sortie de ce système cristallin, les vecteurs lumineux sortent disposés dans deux plans perpendiculaires entre eux qui définissent la biréfringence du cristal : ce sont les « directions privilégiées ». Si, dans notre outil de travail où polariseur et analyseur sont « croisés », les plans des directions privilégiées se trouvent respectivement dans le plan de l'analyseur et du polariseur, aucun rayon lumineux ne peut émerger : il est nécessaire alors de faire tourner le cristal qu'est le cheveu, sur la platine, pour que celui-ci « s'allume », ses directions privilégiées n'étant pas dans le plan de l'analyseur et du polariseur.

La couleur du rayon lumineux perçu par l'observateur et se propageant dans le plan de l'une ou l'autre des directions

Jean-Louis Bonafé : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Anne-Marie Schmitt : Ancien interne des Hôpitaux, attaché des Hôpitaux.

Laurent Cambon : Ancien chef de clinique à la Faculté, ancien assistant des Hôpitaux, attaché des Hôpitaux. Unité de dermatologie et laboratoire de biologie cellulaire cutanée, hôpital et faculté de médecine de Toulouse-Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse cedex 4, France.



privilegiées, est fonction de l'épaisseur et de la nature du cristal traversé. Telle couleur sera vue en un site précis, si l'épaisseur traversée est un nombre entier de la longueur d'onde vue. Ainsi, telle ou telle couleur sera perçue par l'observateur en tel ou tel site du cheveu, et le cheveu normal apparaît alors coloré dans son ensemble. Souvent, cette coloration n'est pas uniforme et un aspect polychrome est noté. Dans ce cas, cette polychromie est disposée de façon parfaitement symétrique autour de l'axe médian et longitudinal du cheveu.

Pour que l'examen en lumière polarisée rende des services, il faut examiner un grand nombre de segments de cheveu. Ainsi, les cheveux doivent être coupés en plusieurs segments disposés entre les deux lames de verre. Les altérations les plus minimales seront donc d'autant plus perçues qu'un plus grand nombre de cheveux ou de segments de cheveux sera examiné. L'examen en lumière polarisée donne donc les indications à la fois sur l'épaisseur ponctuelle du cheveu et aussi sur sa constitution intime, microfibrillaire.

### EXAMEN EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE

Il apporte la troisième dimension et donne ainsi l'impression de relief. La microscopie électronique à balayage (MEB) rend compte de la forme de la tige, de l'aspect de la cuticule et de la tranche de section. La MEB des cheveux ne nécessite ni fixation, ni déshydratation, puisque les cheveux constituent un tissu dur et sec. La métallisation est nécessaire : elle se fait sous vide et utilise l'or, le vitallium ou l'argent ; la couche couvrante est, suivant les méthodes, de 300 à 500 Å. Les grossissements peuvent aller jusqu'à 20 000. Il est nécessaire d'examiner à la fois la tige pileaire sur toute la longueur et également la section. Le cheveu normal apparaît comme un cylindre à peu près parfait. De très faibles variations de diamètre peuvent se rencontrer quand on le parcourt sur toute sa longueur. La couche des cellules cuticulaires enveloppe la tige pileaire.

L'examen en microscopie électronique de transmission est une technique assez délicate du fait de la fragilité de la tige pileaire à la coupe par l'ultramicrotome. Le cheveu est fixé par le glutéraldéhyde et le tétraoxyde d'osmium, déshydraté par l'alcool éthylique et inclus dans la résine ; il est alors coupé transversalement ou longitudinalement puis coloré par l'uranyle-plomb. Les coupes transversales doivent être étagées tout le long de la tige pileaire. L'examen en microscopie électronique de transmission rend compte des différentes couches, médullaire, corticale, cuticule et de leurs composants, trichohyline, kératine, mélanine.

### ÉTUDE DE LA CUTICULE DU CHEVEU PAR MICROSCOPIE CONFOCALE ET ANALYSE D'IMAGE<sup>(1)</sup>

Le microscope laser confocal (Zeiss LSM3) permet d'obtenir des images nettes d'un objet à différentes « altitudes » prédéterminées<sup>[58]</sup>.

Le cheveu, rendu fluorescent à la rhodamine, est éclairé par une source laser argon 488 nm. Un balayage de l'objet est réalisé tous les 500 nm. Les séquences d'images obtenues (par exemple 30 séquences) sont récupérées par un logiciel de traitement approprié permettant de procéder à une reconstruction 3D de l'objet examiné.

On obtient à la fois une illustration morphologique de la cuticule du cheveu et la possibilité d'appliquer des paramètres de calcul de rugosité pour caractériser la surface. Les altérations de la cuticule peuvent ainsi être quantifiées.

### PESÉE ET COMPTAGE

La qualité de la repousse de cheveux peut être évaluée par pesée et comptage d'échantillons prélevés tous les 3 mois par exemple, sur une zone exactement repérée.

Le repérage se réalise à l'aide de points de tatouage. Les cheveux sont coupés au ciseau à l'intérieur d'un masque perforé de 1 cm<sup>2</sup> appliqué sur le cuir chevelu. La mèche échantillon est conservée dans une pochette de papier placée dans un pot hermétique.

Chaque échantillon est dégraissé au dichlorométhane, séché puis pesé à l'aide d'une balance de précision 0,01 mg.

Une mèche témoin est pesée au même moment et les conditions de température et hygrométrie sont notées : la masse de chaque échantillon sera réajustée en fonction de la masse de l'échantillon témoin.

Les cheveux de chaque échantillon sont comptés par deux expérimentateurs indépendants.

Les échantillons peuvent être conservés pour analyse ultérieure.

### MESURE DU DIAMÈTRE DU CHEVEU PAR TECHNIQUE VIDÉO

Le cheveu peut être visualisé par une caméra vidéo munie d'un objectif grossissant. Un grossissement 100 est un bon compromis entre précision et champ d'exploration. L'image (noir et blanc) est ensuite numérisée grâce à une carte d'acquisition implantée sur ordinateur (512 × 512 pixels, image codée en 256 niveaux de gris). Le traitement d'image consiste en une recherche des contours par applications successives de filtres permettant de définir les différences de contraste entre le cheveu et le fond de l'image. Un calcul automatique de distance entre les deux contours est réalisé sur toute la longueur enregistrée du cheveu. La précision est de l'ordre du micromètre. Le support et l'éclairage doivent être standardisés.

### MESURE DU DIAMÈTRE DU CHEVEU PAR MICROMÈTRE À LASER

À l'aide d'un micromètre à laser (Mitutoyu®, Japon) le diamètre d'un cheveu peut être mesuré très rapidement et précisément. Un système mécanique fait tourner le cheveu sur son axe longitudinal (Diastron®, UK), ce qui permet de calculer des diamètres maximal et minimal et donc la section elliptique. De telles mesures sont utiles pour :

- l'appréciation de la qualité de cheveux, fins ou épais ;
- l'inclusion dans des tests de propriétés mécaniques ;
- des mesures de gonflement.

Cette dernière méthode consiste à évaluer le taux de gonflement suite à l'immersion du cheveu dans une solution de PH élevé. Elle permet d'évaluer en particulier l'effet d'oxydation du cheveu (agressions chimiques et agressions solaires). En effet, les cheveux dont le contenu en cystéine est oxydé en acide cystéique, tendent à gonfler davantage.

### MESURE DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DU CHEVEU

Quand le cheveu subit une contrainte mécanique, la déformation résultante varie en fonction de son état structural. La contrainte la plus utilisée est la traction linéaire. Le *rhéocapillomètre* est un appareil qui mesure la force de résistance du cheveu pendant son allongement jusqu'à sa rupture. En tenant compte de la section du cheveu mesurée au préalable, par exemple par micromètre à laser (Mitutoyu®, Japon), la force (N) est exprimée en contrainte (Nm<sup>2</sup>). La courbe de rupture obtenue comporte trois zones :

- hookéenne ;
- fluage ;
- après-fluage.

La zone hookéenne représente l'élasticité du cheveu qui dépend notamment des liaisons hydrogène de la kératine alpha. La zone de fluage reflète la transformation de la kératine entre formes alpha et bêta. Dans la zone après-fluage, ce sont essentiellement les ponts disulfures qui sont responsables de la résistance à la traction.

<sup>(1)</sup> MT Borrel, laboratoire Pierre Fabre (Centre JL Alibert).

Tableau I. – Chromatographie des acides aminés dans les cheveux.	
Acide aspartique	5,2-5,8
Thréonine	7,0-7,7
Sérine	11,0-13,2
Acide glutamique	11,9-12,7
Proline	4,5-8,3
Glycine	5,6-6,3
Alanine	4,1-4,9
Valine	4,3-5,9
Cystine	13,7-17,3
Méthionine	0,3-1,3
Isoleucine	2,7-2,9
Leucine	6,2-7,0
Tyrosine	1,5-2,3
Phénylalanine	1,5-1,7
Lysine	2,1-2,8
Histidine	0,6-1,2

**DOSAGE DES ACIDES AMINÉS DES TIGES PILAIRES<sup>(2)</sup>**

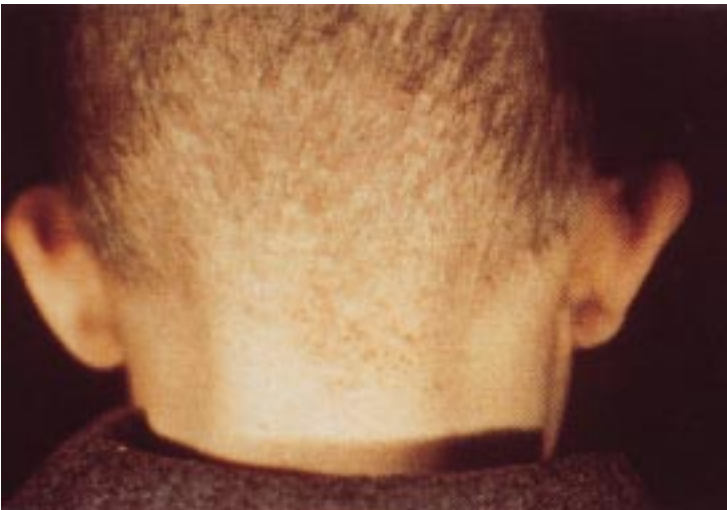
Pour le dosage de la cystéine et des autres acides aminés dans les cheveux, on procède à une hydrolyse acide pendant 4 heures à 120 °C, suivie d’une chromatographie des acides aminés ainsi libérés (tableau I). La relative instabilité de la cystéine dans ces conditions oblige à certaines précautions. En général, on a recours à une oxydation performique préalable qui transforme la cystéine en acide cystéique, mais plusieurs autres systèmes de dérivation de la cystéine ont été utilisés.

**IDENTIFICATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE KÉRATINE**

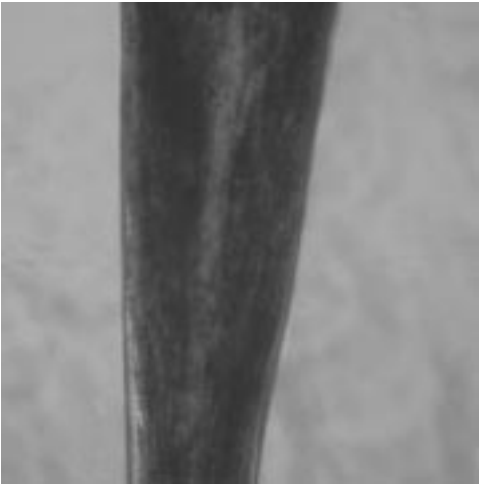
On considère que le cheveu contient de 50 à 100 polypeptides différents (kératines ou protéines associées). Leur séparation est difficile, commençant par une solubilisation laborieuse, puis mettant en œuvre les techniques analytiques habituelles, essentiellement électrophorétiques. La biologie moléculaire a partiellement supplanté ces techniques classiques. En effet, le clonage des gènes codant pour les kératines aussi bien que pour les protéines qui leur sont associées devient de plus en plus un outil incomparable pour déterminer les séquences des différentes chaînes polypeptidiques et, éventuellement, les mutations pathogènes qui peuvent les affecter.

**DIFFRACTION DES RAYONS X**

Elle permet d’étudier la structure des constituants des cheveux. En effet, les rayons X, de longueur d’onde donnée et connue, bombardant une structure telle que le cheveu, sont diffusés et diffractés par les électrons qui entourent chaque atome de la structure. Les constituants à plus haute densité électronique comme les métaux lourds diffractent le plus les rayons X, ceux à plus faible densité diffractent moins. En recueillant les taches de diffraction à la sortie de la structure examinée, on peut déduire par analyse mathématique l’arrangement des différents constituants. Au total, cette méthode renseigne sur la constitution des protéines fibreuses du cheveu, et sur la teneur en métaux et métalloïdes. Le cheveu contient sous forme ionique : calcium, sodium, potassium, zinc,



1 Monilethrix. Noter l’alopécie et la kératose pilaire de la région de la nuque.



2 Monilethrix. Aspect microscopique des tiges pilaires.

cadmium, manganèse, fer, cuivre, cobalt, magnésium, lithium, plomb, mercure.

Dysplasies pilaires

DYSPLASIES PILAIRES CONGÉNITALES OU ACQUISES, APPAREMMENT ISOLÉES

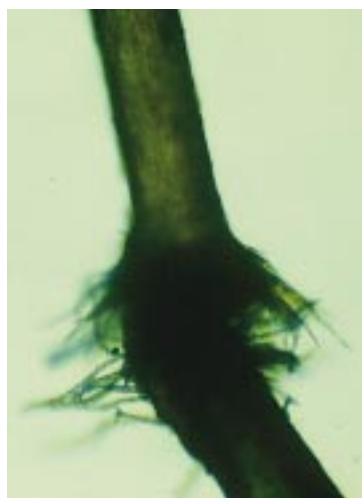
■ Monilethrix

Le monilethrix (fig 1, 2) [9, 26, 27, 44, 46, 52, 53, 83, 93, 94, 99] est une dysplasie pilaire rare de transmission autosomique dominante avec une pénétration élevée et une expressivité variable qui se caractérise par l’aspect moniliforme des cheveux : le cheveu est constitué de nodules elliptiques de 0,7 à 1 mm de diamètre séparés par des espaces internodulaires sans médullaire, ce qui entraîne des fractures du cheveu et par conséquent une alopécie. Les enfants naissent avec des cheveux normaux. Le monilethrix apparaît en règle générale vers la 6<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> semaine de vie. Des cas de révélation tardive à l’âge adulte ont été signalés. Le diagnostic est évoqué devant l’association de trois signes :

- une alopécie incomplète ;
- des cheveux moniliformes ;
- une kératose pilaire.

L’alopécie est le plus souvent partielle et prédomine sur les zones temporales et occipitales. Elle peut cependant être diffuse. Le cuir

<sup>(2)</sup> H Bellet et C Vallat, laboratoire de biochimie Hôpital Saint-Éloi, Montpellier, France.



3 Trichorrhexie noueuse : aspect microscopique d'une tige pileire.

chevelu est souvent le siège d'une kératose pileire d'intensité variable. Cette hyperkératose de l'ostium folliculaire présente un caractère inflammatoire et est due à l'accumulation de cellules cornées. Les cheveux du monilethrix sont fins, ternes et cassants. Leur longueur dépasse rarement quelques centimètres (0,5 à 2,5 cm en général). Le scalp n'est habituellement pas entièrement atteint et l'affection donne volontiers un aspect irrégulier à la chevelure. Chez certains malades, les cils et les sourcils, les poils axillaires et pubiens, voire même l'ensemble du système pileux, peuvent être intéressés par l'anomalie. L'examen des cheveux à la loupe montre un aspect caractéristique de chaînette avec des alternances régulières de zones amincies et renflées. Cependant, le diagnostic de certitude est apporté par l'examen en lumière polarisée qui met en évidence une image spécifique : les variations de calibre de la tige pileire. Les zones de resserrement prennent un aspect monochrome blanc ou jaune ; les zones renflées sont régulièrement polychromes. Cet examen permet de repérer aussi bien les formes majeures de l'affection que des formes cliniquement mineures.

La kératose pileire peut apparaître avant ou après les signes pilaires et touche le cuir chevelu mais aussi le corps (faces d'extension des membres). Certains individus d'une même famille peuvent n'exprimer que la kératose pileire. Ils peuvent cependant transmettre l'affection à leur descendance.

L'évolution de la maladie est variable. En règle générale, il existe des améliorations incomplètes à la puberté et chez la femme au cours des grossesses. Des améliorations transitoires sont signalées par des auteurs pendant l'été.

Le monilethrix est habituellement isolé. Des anomalies dentaires ou unguéales, une peau hyperélastique, une ichtyose, des syndactylies, une cataracte ou un retard mental ont pu être signalés de manière anecdotique.

Le caractère isolé de la dysplasie pileire permet de la distinguer des pseudomonilethrix du syndrome de Menkes. Dans ce cas, les alternances de renflement et de striction sont irrégulières et on retrouve les images plus spécifiques de trichorrhexie noueuse associée.

La pathogénie de la maladie est mal connue. Les études ultrastructurales ont permis de montrer que les zones renflées ont une structure normale, alors que les zones de striction sont pathologiques. À ce niveau, il existerait une anomalie de la gaine épithéliale interne, peut-être due à un asynchronisme entre les phases cycliques de prolifération et de repos du follicule pileux. L'hyperkératose ostiale semble en rapport avec un épaissement de la gaine épithéliale de Huxley. La normalité du dosage des acides aminés du cheveux exclut a priori une anomalie de leur répartition au niveau des kératines pilaires. En biologie moléculaire, plusieurs études sont en faveur de différentes mutations d'une kératine de type II, dont le gène est localisé sur le chromosome 12 (12q13). Cependant, cette anomalie n'est pas confirmée, témoignant peut-être d'une hétérogénéité génétique de cette maladie.

Le monilethrix est une génodermatose dont le traitement ne peut être que symptomatique et souvent décevant. En dehors des soins purement cosmétiques, différents traitements ont été proposés et rapportés dans un nombre de cas limité. Les traitements locaux par émollient kératolytique ou vitamine A restent décevants sur les cheveux, mais peuvent entraîner une amélioration transitoire de la kératose pileire. L'étrétinate donne des résultats variables. L'utilisation de zinc a été proposée par les Toulousains en 1978. L'efficacité des thérapeutiques est toutefois délicate à apprécier en raison des possibilités d'amélioration spontanée de cette affection.

### ■ Pseudomonilethrix

Il a été isolé en 1973 par Bentley-Phillips et Bayles. L'affection [8, 35, 37] est transmise selon le mode autosomique dominant. Elle touche exclusivement le cuir chevelu sans kératose pileire et les nodosités caractéristiques sont disposées irrégulièrement le long de la tige pileire. La nature congénitale ou acquise de cette affection a été discutée et certains pensent qu'il ne s'agit que d'un artefact.

### ■ Hypotrichose héréditaire de Marie Unna

Il s'agit d'une affection autosomique dominante [61]. Elle se caractérise par une hypotrichose à la naissance, puis une pousse apparemment normale au cours de l'enfance et enfin une perte progressive des cheveux à partir de la puberté. Les cheveux sont grossiers et indisciplinés. Après la puberté, une alopecie s'installe progressivement au niveau du vertex, pouvant évoluer vers une alopecie totale. Le reste du système pileux est également atteint avec constitution d'une hypotrichose généralisée. À l'examen microscopique, les cheveux ont un aspect en « fil de fer » ou en « fil électrique torsadé », du fait de la présence de gouttières longitudinales et de torsion selon l'axe, à type de pseudopili torti. Habituellement isolée, cette dysplasie pileire a été cependant rapportée, associée à des anomalies unguéales, une kératose folliculaire, un angiome plan, un retard mental ou encore un syndrome d'Ehlers-Danlos.

### ■ Trichorrhexies noueuses

C'est la plus fréquente des anomalies de structure de la tige pileire [16, 19, 68, 69, 72, 108]. Elle se caractérise par une ou plusieurs petites boules blanchâtres (fig 3). Celles-ci sont dues à une fissuration et à une rupture de la cuticule, à travers laquelle les cellules corticales vont faire saillie. Ces fractures aboutissent souvent à un aspect en « poils de brosse ». À l'examen microscopique, on constate que les zones dilatées sont dépourvues de cuticules laissant libre accès aux fibres corticales, éclatées en tous sens.

On distingue les trichorrhexies noueuses congénitales et acquises. On peut également les retrouver de façon sporadique dans d'autres situations, en particulier en association avec d'autres anomalies de la tige comme les pili torti.

#### Formes congénitales

Héréditaires ou non, elles se caractérisent par une distribution généralisée et entraînent une hypotrichose. Elles peuvent évoquer une acidurie argininosuccinique chez les enfants présentant un retard mental associé à des cheveux courts, irréguliers, râpeux au toucher, friables. La trichorrhexie noueuse peut se rencontrer également dans le syndrome de Menkes, le syndrome BIDS (*brittle hair, intellectual impairment, decreased fertility, short stature*) et le syndrome de Tay, qui sont des affections autosomiques récessives, et dans le syndrome de Netherton.

#### Formes acquises

##### • Trichorrhexie noueuse proximale

Elle se rencontre chez des sujets noirs et se manifeste par des plaques d'alopecie au niveau des régions atteintes. Les cheveux sont si fragiles qu'ils se cassent à quelques centimètres de leur émergence à la suite de manipulations cosmétiques (défrisage, peigne chaud, etc).



- *Trichorrhexie noueuse distale*

C'est une anomalie fréquente qui se rencontre sur des cheveux longs, normaux par ailleurs, chez les Caucasiens et les Asiatiques. Elle se traduit par de petites taches blanches situées à 10-15 cm de la racine des cheveux. Les cheveux peuvent être moins brillants, secs, plus clairs à certains endroits, du fait du nombre élevé de petites taches blanches le long des tiges pilaires. Les dommages cuticulaires peuvent être secondaires aux brossages ou démêlages trop vigoureux, aux expositions solaires prolongées, aux bains de mer répétés, aux traitements capillaires.

- **Pili torti**

C'est une dysplasie rare [10, 22, 55, 70, 71, 75, 78, 85, 91, 104]. Les tiges pilaires sont rubannées, subissant des torsions régulières de 180° sur leur axe. La disposition serrée de quatre ou cinq torsions survenant en salves donne un aspect brillant au cheveu et, au microscope, il donne une impression de dilatations moniliformes (fig 4). Cette altération augmente la fragilité des cheveux, entraînant donc une hypotrichose et des ruptures localisées ou disséminées en fonction de la sévérité de l'affection et de la zone atteinte. Les cheveux courts présentent à l'examen un aspect sec et raide alors que la lumière polarisée donne un aspect en paillettes sur le trajet du cheveu.

Plusieurs formes cliniques ont été rapportées.

**Pili torti classique (type Ronchese)**

Cette forme se manifeste, soit comme une dysplasie isolée chez des sujets à cheveux fins et blonds, soit comme un signe d'une dysplasie neuroectodermique, auquel cas elle s'associe à une kératose pileaire, des altérations dentaires, unguéales et cornéennes, une ichtyose, voire même à une surdité neurosensorielle de type cochléaire. Cette forme est en général à transmission autosomique dominante, mais il existe aussi des cas récessifs et des cas sporadiques.

Il y a une prédominance féminine. Les cils et les sourcils peuvent aussi être atteints.

Certains cas s'améliorent avec la puberté. Il n'existe aucun traitement efficace, mais il faut éviter les traumatismes physiques ou chimiques.

**Pili torti associé**

- *Syndrome de Beare*

Autosomique dominant, il se manifeste chez l'adulte à cheveux foncés. La pilosité faciale et corporelle est faiblement développée, il y a chute des cils et des sourcils, des plaques d'alopécie sur le cuir chevelu, une fragilité unguéale et un retard mental.

- *Syndrome de Björnstad*

Autosomique dominant il associe pili torti et surdité neurosensorielle. Comme pour le pili torti classique, l'affection s'améliore avec l'âge.

- *Syndrome de Crandall*

Récessif, lié au sexe, il associe pili torti, surdité neurosensorielle et hypogonadisme.

- *Syndrome de Salomon*

Pili torti, dystrophie dentaire et unguéale, nombreuses verrucosités et conjonctivite chronique.

- *Syndrome de Menkes*

Ce syndrome, décrit en 1962 par Menkes, est une affection rare transmise sur le mode récessif lié à l'X. Cette affection associe pili torti, nanisme, dégénérescence artérielle, hypothermie, lésions osseuses et altérations neurologiques graves : retard mental profond, hypertonie musculaire, convulsions. Ce syndrome est encore appelé *kinky hair syndrome*, étant donné que les cheveux caractéristiques du



4 Pili torti : aspect microscopique des tiges pilaires.

syndrome de Menkes sont bouclés, emmêlés et de couleur blanche. Par ailleurs, il y a une hypopigmentation cutanée. Le tableau clinique s'instaure au cours de la première année de vie et aboutit rapidement à la mort. Les modifications de la chevelure se manifestent vers l'âge de 3 mois lors du remplacement du lanugo. La symptomatologie neurologique se manifeste entre les 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois de vie. Ces enfants à peau pâle sont extrêmement susceptibles aux infections qui constituent une cause très fréquente de mortalité.

L'affection est due à une anomalie du métabolisme du cuivre avec blocage d'absorption intestinale du cuivre. Les taux plasmatiques de cuivre et de céruléoplasmine sont abaissés et il y a déficit de ce métal au niveau du cerveau, du foie, des os, de l'élastine, des poils et cheveux et de la peau. L'anomalie fondamentale ne résiderait pas seulement dans un défaut de l'absorption intestinale, il y aurait aussi un défaut du transfert intracellulaire du cuivre et de son utilisation, étant donné qu'il existe en excès au niveau de certaines cellules, dont les fibroblastes.

La composition des cheveux en acides aminés est normale mais on a montré une augmentation du nombre des groupes sulfure libre, évoquant une anomalie de la formation des ponts disulfures dans la molécule de kératine. Le polymorphisme clinique de ce syndrome s'explique par le fait que le cuivre est un cofacteur dans de nombreuses réactions métaboliques.

L'examen microscopique montre des images de pili torti alternantes, caractérisées par des torsions qui alternent régulièrement dans leur orientation.

- **Trichorrhexia invaginata**

La trichorrhexia invaginata ou cheveux en « tige de bambou » [25, 43, 54, 57, 67, 77, 84, 92] correspond à des ruptures de la tige du poil donnant lieu à des renflements dus au télescopage du segment distal dans le segment proximal. Il existe de nombreux nodules de petite taille siégeant à intervalles réguliers tout le long des tiges pilaires affectées. La cause pourrait résider dans un défaut passager de la kératinisation de la tige du poil, au niveau où la gaine épithéliale interne est complètement kératinisée, mais où la tige ne l'est pas encore. La microscopie électronique à transmission montre des images en zig-zag des filaments de l'écorce du cheveu, la portion distale dure de la tige pileaire s'invagine dans la portion proximale qui l'enveloppe. Les cheveux atteints dans cette affection sont en général courts, fins, cassants, raréfiés surtout sur les zones de frottement.

S'il est possible de rencontrer des cheveux normaux atteints de trichorrhexia invaginata à la suite d'un traumatisme, lorsque la plupart des cheveux présentent des images de trichorrhexia invaginata, il s'agit alors du syndrome de Netherton (fig 5 à 7).

Le syndrome de Netherton est une affection rare de transmission autosomique récessive associant de façon variable, durant son évolution, des manifestations cutanées (ichtyose linéaire circonflexe, lésions eczéma atopique-like, érythrodermie), des anomalies des tiges pilaires (trichorrhexia invaginata le plus souvent) et des manifestations viscérales principalement digestives. Un taux sérique élevé d'immunoglobulines (Ig)E est fréquemment retrouvé. Les



5 Syndrome de Netherton. Aspect en Iroquois.



6 Syndrome de Netherton : ichtyose linéaire circonflexe.

nodosités des tiges pileaires apparaissent dès l'enfance au niveau du cuir chevelu. Les cheveux atteints de cette anomalie sont courts, ternes et très fragiles, se cassant sous l'effet de traumatismes (tels le frottement des draps) et n'atteignant jamais une longueur normale. La portion distale du cheveu peut se détacher et l'extrémité du cheveu prend alors un aspect en « balle de golf ».

Au cours de cette affection, on a rapporté l'association à d'autres dysplasies pileaires : trichorrhexie noueuse, pili torti.

Le traitement du syndrome de Netherton est difficile. En période néonatale, il faut lutter contre le risque de déshydratation (cutanée ou digestive) et le risque infectieux.

Les traitements locaux (dermocorticoïdes, émollients) améliorent l'état cutané. On rapporte, dans certains cas, l'efficacité des rétinoïdes systémiques, mais leur utilisation est délicate et ne fait pas l'unanimité. Plus récemment, des dérivés de la vitamine D locale ont été utilisés et les résultats sont encourageants puisque leur utilisation pendant plusieurs mois semble entraîner une réelle amélioration, sans effets indésirables sérieux.



7 Syndrome de Netherton : aspect microscopique de la trichorrhexia invaginata.

Il n'existe pas de traitement efficace sur la dysplasie pileaire. Il faut éviter les traumatismes et veiller attentivement aux soins des cheveux.

### ■ Syndrome des cheveux anagènes caducs

Rapporté pour la première fois par Zaun en 1984, le syndrome des cheveux anagènes caducs ou *loose anagen syndrome*<sup>[97]</sup>, est une des étiologies d'alopécie non cicatricielle de l'enfant. Une soixantaine de cas ont été rapportés à ce jour. Les cheveux s'arrachent facilement et sans douleur et repoussent immédiatement et de façon synchrone. Il s'observe habituellement chez les sujets blond clair ou blond foncé et affecte les enfants des deux sexes. Les cheveux sont fins ou de calibre normal, de longueur normale ou diminuée. On note parfois une mèche de cheveux emmêlés dans la région occipitale. Les cils et les sourcils sont toujours normaux. Il n'existe pas d'anomalie associée. Tosti rapporte cependant un cas d'association avec un syndrome de Nooman. Le diagnostic est confirmé par le trichogramme, l'examen en lumière polarisée et l'examen au microscope électronique. Le trichogramme est constitué presque exclusivement de cheveux anagènes dystrophiques, dépourvus de leur gaine épithéliale interne. L'examen microscopique montre une gouttière longitudinale et une tendance à la triangulation, semblable à ce l'on peut voir dans le syndrome des cheveux incoiffables. La pathogénie de ce syndrome est une kératinisation anormale de la partie interne des cellules du fond du follicule pileux. Il pourrait s'agir d'une altération des molécules d'adhésion folliculaires, en particulier la desmoglérine, des desmosomes et la cadhérine E.

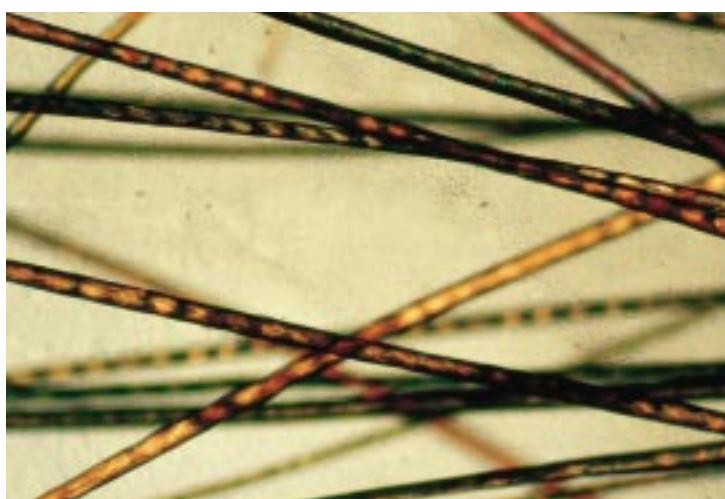
Il n'existe pas de traitement mais l'aspect des cheveux semble s'améliorer avec le temps. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la pelade. On conseillera aux parents d'éviter de traumatiser les cheveux par des brushings ou des brossages agressifs.

### ■ Trichothiodystrophie

C'est, à ce jour, le marqueur de nombreux syndromes neuroectodermiques (fig 8, 9). Les cheveux servent à identifier un groupe de troubles génétiques ayant en commun une altération de la synthèse des protéines riches en acides aminés soufrés (cystine) et un défaut de l'excision/réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des fibroblastes après irradiation par ultraviolets (UV).

La trichothiodystrophie (TTD)<sup>[20, 39, 40, 65, 66, 79, 101, 102]</sup> est une dysplasie pileaire congénitale, transmise selon le mode autosomique récessif, caractérisée par des images pathognomoniques au microscope en lumière polarisée et un déficit en acides aminés soufrés. Les cheveux sont rares, courts et secs. Ils sont rugueux au toucher, fragiles et cassent facilement lors de traumatismes même minimes. La couleur des cheveux est normale. Les cils et les sourcils sont également atteints.





8 Trichothiodystrophie : aspect microscopique des tiges pilaires.

L'examen microscopique montre des tiges pilaires aplaties rubannées avec des dépressions longitudinales et des phénomènes de tortose. On note des fractures transversales nettes ou trichoschisis. En lumière polarisée, les tiges pilaires présentent des alternances de zones sombres et claires disposées en zig-zag et donnent un aspect de tresses ou de « queue de tigre ». Des images en « habit d'arlequin » et en « queue de léopard » sont également décrites. L'examen en microscopie électronique à balayage montre une cuticule incomplète ou absente et des sillons longitudinaux. L'examen en microscopie électronique à transmission montre un arrangement anormal des microfibrilles disposées en « tourbillons » ou en « volutes ». Le diagnostic est confirmé par l'analyse des acides aminés des cheveux atteints de TTD. Elle met en évidence une teneur en cystine inférieure de moitié à la valeur normale. Cette diminution du taux de cystine entraîne une forte réduction de la teneur des protéines matricielles riches en soufre qui sont inférieures à 10 % (normes : 40-45 %). Il existe une augmentation relative des protéines filamenteuses à faible teneur en soufre. Les altérations qualitatives ou quantitatives de la composition des cheveux sont très variables en fonction des patients, de minimes à extrêmes, et pourraient traduire des mutations génétiques spécifiques qu'il y aurait lieu de corrélérer à des phénotypes cliniques.

De nombreux signes cliniques ont été rapportés, associés à la TTD. Il s'agit surtout d'anomalies touchant le système neuroectodermique. On a décrit le syndrome BIDS, le syndrome de Tay ou *IBIDS syndrome* (*BIDS syndrome* et ichtyose), le *PIBID syndrome* (*IBIDS syndrome* et photosensibilité), le xeroderma pigmentosum du groupe D Van Neste a proposé une classification qui regroupe les patients en catégories de gravité croissante :

- A : dysplasie pilaire isolée ;
- B : A + onychodystrophie ;
- C : B + retard mental ;
- D : C + retard de croissance ;
- E : D + ichtyose, type lamellaire congénitale acquise ;
- F :
  - E + photosensibilité ;
  - déficit de réparation de l'ADN :
    - irradiation/UV in vivo ;
    - irradiation/UV in vitro ;
    - lymphocytes ;
    - fibroblastes ;
  - complémentation avec xeroderma pigmentosum.

Si la survenue de néoplasies n'est pas associée à la TTD, faisant alors la différence avec le xeroderma pigmentosum, en revanche certains syndromes très complexes sont associés à un très mauvais pronostic de survie dès l'enfance.



9 Trichothiodystrophie : noter l'alopecie et l'état ichtyosique.

### ■ Syndrome des cheveux laineux ou « wooly hair »

Il ne s'agit pas exactement d'une dysplasie pilaire entraînant une hypotrichose par rupture des cheveux, mais de cheveux laineux, bouclés et frisés, très fins et clairsemés [3, 14, 23, 49, 50, 62, 86].

Il en existe trois formes.

#### Syndrome des cheveux laineux héréditaire de transmission autosomique dominante

Il se manifeste dans les premiers mois de la vie. Cette affection peut s'associer à une trichorrhexie noueuse, un pili torti, un pili annulati et une trichonodose. Elle intéresse l'ensemble des cheveux. Dès la naissance ou la première enfance, les cheveux sont frisés, ont une texture fine et sèche qui rappelle la laine de mouton. Ils sont difficiles à coiffer. La couleur des cheveux est variable, habituellement sombre. L'examen au microscope montre une torsion axiale de 180° et parfois une trichorrhexie noueuse. On a décrit des associations avec une kératose pilaire atrophique avec ou sans syndrome de Noonan, à des anomalies oculaires (cataracte, rétinite exsudative).

#### Syndrome des cheveux laineux familial de transmission autosomique récessive

Semblable à la forme précédente mais de transmission autosomique récessive. Les cheveux sont rares, fins, courts, crépus et de couleur claire, parfois très pâles. L'examen au microscope montre une périodicité de torsion axiale moindre. Le dommage cuticulaire est important.

#### Forme localisée ou « wooly hair naevus »

Il a été rapporté pour la première fois par Wise en 1927. Il est d'apparition sporadique. Dans les 2 premières années de vie, on note l'apparition d'une ou de plusieurs zones bien limitées de cheveux crépus. Ceux-ci sont étroitement enroulés, laineux au toucher et difficiles à coiffer. Généralement, ils sont plus clairs et plus fins que le restant du cuir chevelu. Dans de nombreux cas, on a rapporté des associations avec des nævi pigmentaires, épidermiques ou verruqueux linéaires, localisés en général sur les membres supérieurs ou le cou ipsi- ou controlatéral au *wooly hair naevus*.

### ■ Syndrome des cheveux incoiffables ou « pili trianguli et canaliculi »

Ce qui caractérise ce syndrome [18, 30, 31, 34, 63, 100], c'est la présence de cheveux ébouriffés présents à la naissance ou peu après et qui sont caractérisés par leur caractère « rebelle » à la coiffure. Les cheveux sont blonds brillants, très clairs (fig 10).





10 Syndrome des cheveux « incoiffables ».

La structure physique du cheveu, par son caractère triangulaire, ne se laisse pas facilement manipuler. Les cheveux sont rigides, à l'émergence du cuir chevelu, puis restent dans leur axe dès que la gaine triangulaire formée par la kératine de la gaine épithéliale interne est constituée. Il n'est pas exclu qu'une anomalie de la papille dermique soit impliquée dans ce processus. La réflexion de la lumière, particulièrement au niveau des torsions assez fréquentes dans ces cheveux triangulaires, leur donne un aspect brillant argenté. Cet aspect et les cannelures longitudinales sont bien visibles en microscopie électronique à balayage. Les premières descriptions ont été faites par Dupré et al (pili canaliculi et trianguli). Les observations sont généralement sporadiques et certains cas familiaux semblent adopter un caractère de transmission autosomique dominant avec pénétrance variable. Dans ce cas, on retrouve généralement à l'anamnèse, l'amélioration spontanée de l'affection à la puberté. Il n'y a pas d'anomalie biochimique caractéristique.

#### ■ Syndrome des cheveux crépus acquis

C'est une affection rare (*acquired progressive kinking of the hair*), décrite pour la première fois en 1932 par Wise et Sulzberger [21, 42, 110]. L'affection débute à la puberté ou quelques années après et surviendrait plus souvent chez les garçons. Elle est caractérisée par l'apparition progressive de cheveux crépus dans les régions frontopariétales ou du vertex, avec une texture plus grossière, une diminution de la brillance et une difficulté à les coiffer. Leur couleur peut être plus foncée ou ne pas être modifiée. De même, la pousse peut être plus lente ou inchangée. On retrouve parfois un facteur déclenchant comme une radiothérapie, un traitement par rétinoïdes, une permanente ou encore une trichotillomanie. L'évolution est variable, de l'atteinte progressive de l'ensemble de la chevelure à la régression.

L'examen histologique du cuir chevelu est normal. L'examen microscopique des tiges pilaires peut montrer des images de pseudopili torti ou des aspects de pili canaliculi.

#### ■ Naevus à cheveux raides

Le *stright-hair naevus* [28] est l'apparition d'une zone délimitée de cheveux raides chez un sujet noir dont la chevelure est normalement crépue. Il peut s'associer à un naevus épidermique.

#### ■ Cheveux noueux ou trichonodose

C'est une affection acquise, qui est caractérisée par la formation de nœuds [24]. Elle touche habituellement les cheveux frisés ou bouclés dans leur partie distale et serait due aux frictions. Elle se voit surtout chez les Noirs.

#### ■ Cheveux fourchus ou trichoptilose

C'est une anomalie très fréquente qui se rencontre aux extrémités distales des cheveux longs. Elle correspond aux cheveux fourchus.



11 Pili annulati.

Il s'agit d'un clivage, soit à la pointe du cheveu, soit sur sa partie latérale. Cette anomalie est provoquée par des soins capillaires trop brutaux.

#### ■ Pili bifurcati

Décrite en 1973 par Weary et al [48, 106, 107], cette dysplasie se caractérise par la présence de bifurcations intermittentes sur la tige du cheveu qui se rencontrent à des intervalles irréguliers et fusionnent postérieurement. Chaque branche des bifurcations successives possède sa propre cuticule qui l'entoure complètement. Il s'agit d'une dysplasie apparemment transitoire, les bifurcations ne se rencontrant que sur un faible pourcentage de cheveux.

Sur le plan clinique, les patients présentent une alopécie diffuse proche de la trichotillomanie ou du pili torti.

La plupart des auteurs pensent que le pili bifurcati ne représente qu'une forme de pili multigemini.

#### ■ Pili multigemini

Ce terme [76] désigne un groupe de cheveux issus d'un même follicule pileux mais possédant leur propre gaine épithéliale interne. Ce nom a été proposé en 1951 par Pinkus.

On peut observer deux à huit tiges pilaires qui émergent d'un même canal folliculaire. Les tiges pilaires sont de diverses formes, liées à la pression s'exerçant entre les tiges pilaires qui partagent le même follicule.

### DYSPLASIES AVEC ANOMALIES DE COULEUR

#### ■ Cheveux blancs ou grisonnants

Ils se rencontrent dans les syndromes de vieillissement prématuré, les albinismes, le piebaldisme, la sclérose tubéreuse de Bourneville, l'ataxie-télangiectasie, parfois dans le syndrome de Rothmund-Thomson, et dans le syndrome de Menkes.

#### ■ Cheveux argentés

Ils s'observent [64] dans les maladies de Chediak-Higashi et de Griscelli-Prunieras.

#### ■ Cheveux brillants (fig 11) [4, 60, 81]

##### Pili annulati

Affection sporadique [82] ou familiale (autosomique dominante), elle est caractérisée par une alternance de zones claires et foncées. Elle se voit surtout sur les cheveux blonds ou peu pigmentés et donne aux cheveux une coloration blond roux avec un aspect moiré. L'affection peut apparaître à la naissance ou au cours de l'enfance.

L'étiologie est inconnue. À l'examen microscopique, les cheveux présentent une alternance régulière de bandes claires et sombres. Les bandes correspondent aux zones anormales dans lesquelles la corticale est remplie de multiples petites cavités d'air.

#### **Pseudopili annulati**

Ils s'observent chez les sujets à cheveux blonds. Ils n'ont pas de signification. On note une alternance irrégulière de bandes sombres et claires. Les bandes sont dues à un effet d'optique en rapport avec un aplatissement du cheveu et une légère torsion (pseudopili torti), qui réfléchit la lumière. La structure interne de la tige pileuse est entièrement normale.

#### ■ **Cheveux « verts »**

Ils affectent les sujets blonds, décolorés ou avec des cheveux blancs [11]. Ils sont en rapport avec une surcharge en cuivre de l'eau des piscines (souvent inhérente à un excès d'algicides), ou des tuyauteries en cuivre corrodées. On retrouve fréquemment des facteurs favorisants tels qu'une forte exposition solaire, ou des traitements capillaires oxydants (décolorations, permanentes à froid) qui induisent un accroissement du nombre de sites anioniques forts, avides d'ions cuivre. Le traitement fait appel aux chélateurs du cuivre (EDTA), utilisés en cosmétologie capillaire comme anti-oxydants, ou bien aux shampooings à la pénicillamine ou encore à l'utilisation d'eau oxygénée à 3 %.

#### ■ **Hétérochromie capillaire** [89]

Rapportée uniquement par les Japonais et dénommées « canities segmentata sideropenica », il s'agit d'une décoloration anormale des cheveux foncés, avec alternance de bandes claires et de bandes de couleur normale le long des tiges pileuses. L'affection est en rapport avec une anémie ferriprive. La correction de celle-ci permet le retour à une pigmentation normale. La pathogénie est inconnue.

### **GÉNODERMATOSES AVEC HYPOTRICHOSE NON CICATRICIELLE**

De nombreuses génodermatoses associent dans leur pathologie une atrichie ou une hypotrichose. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une hypotrichose non cicatricielle, raison pour laquelle nous commençons par l'étude de ces dernières. Nous ne rapportons ici que les génodermatoses les plus importantes.

#### ■ **Altérations squelettiques**

##### **Hypoplasie des cartilages et des cheveux**

Connue aussi sous le nom de « chondrodysplasie métaphysaire » (syndrome de Mc Kusick), c'est une affection autosomique dominante. Elle associe nanisme avec déformations squelettiques multiples et une alopécie à cheveux courts, clairs, fins et cassants. L'alopécie peut être complète dans certains cas. On rapporte fréquemment d'importantes anomalies du système immunitaire. L'examen au microscope électronique montre des cheveux normaux mais de petit diamètre [12, 87].

##### **Hypotrichose-syndactylie-rétinite**

Polydysplasie complexe à transmission autosomique récessive.

##### **Syndrome trichorhinophalangien**

L'alopécie constante du cuir chevelu, de la queue des sourcils s'associe à un nez en « poire », une clinobrachydactylie et des malformations osseuses. Le mode de transmission est variable : autosomique et dominant dans le type I correspondant à une délétion en 8q24.12, ou délétion plus importante dans le type II, 8q24.11-q24.13 (fig 12, 13) [17].

##### **Syndrome de Pierre Robin**

Alopécie diffuse, division palatine, hypoplasie mandibulaire et glossoptose.



**12** Syndrome trichorhinophalangien : noter la déformation des doigts.



**13** Syndrome trichorhinophalangien : aspect radiologique.

##### **Syndrome cardiocutanéfacial**

Il se caractérise par quatre signes :

- anomalie psychomotrice ;
- anomalie cardiaque ;
- faciès typique ;
- anomalies cutanée et pileuse.

Les cheveux peuvent être rares, frisés, de calibre variable avec une ligne d'implantation occipitale basse et des cils et sourcils raréfiés ou absents [105].

##### **Syndrome ACD et retard mental**

Autosomique, récessif, il associe atrichie, contractures articulaires et nanisme.

##### **Syndrome oculodentodigital**

C'est une dysplasie ectodermique de transmission autosomique dominante [2].

##### **Syndrome de Dubowitz**

Ce syndrome à transmission autosomique récessive se caractérise par un retard de croissance intra-utérin et postnatal avec nanisme, photosensibilité, microcéphalie et faciès typique : blépharophimosis, micrognathie, associés à une alopécie des sourcils et une hypotrichose à cheveux fins [74].

##### **Syndrome de Noonan**

De transmission autosomique dominante, ce syndrome se caractérise par des manifestations cliniques d'un syndrome de Turner mais sur un caryotype normal.

## ■ Altérations ectodermiques

Ces dysplasies font l'objet d'un chapitre distinct.

## ■ Altérations neuroectodermiques

Trichothiodystrophie (cf supra)

### GAPO syndrome

Ce syndrome extrêmement rare associe retard de croissance, alopecie, pseudoanodontie et atrophie optique d'installation progressive. L'hypothèse actuelle serait un mode de transmission autosomique et récessive [90, 96].

## ■ Altérations chromosomiques

### Syndrome de Down

Au cours de la trisomie 21, on retrouve souvent une alopecie diffuse avec cheveux fins et hypopigmentés [95].

### Syndrome de Klinefelter

Ce syndrome, qui correspond au caryotype 47XXY, est associé à une hypotrichose corporelle.

### Syndrome de Turner

L'anomalie chromosomique la plus fréquente correspond au caryotype 45X, mais on peut retrouver des mosaïques ou des lésions partielles d'un chromosome X [1, 36].

## ■ Altérations du métabolisme des acides aminés

### Citrullinémie

Cette affection autosomique récessive est due à un déficit en argino-succinate-synthétase. Les cheveux sont courts, brillants, à cuticules interrompues.

### Maladie de Hartnup

Transmission autosomique récessive. Anomalie de l'absorption du tryptophane [73].

### Homocystinurie.

Autosomique et récessive. Anomalie du métabolisme de la méthionine due à un déficit enzymatique.

### Phénylcétonurie

### Tyrosinémie

## ■ Autres génodermatoses avec hypotrichose

### Progéries

Les progéries s'accompagnant d'une alopecie.

### Syndrome de Werner

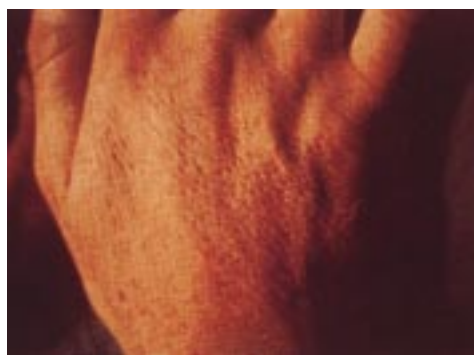
De transmission autosomique récessive [47].

### Syndrome de Hutchinson-Gilford

Génodermatose à transmission autosomique récessive [33].

### Pityriasis rubra pilaris

Dans le type II, soit la forme atypique de l'adulte, l'éruption ichtyosiforme est associée à une alopecie partielle et dans le type IV (forme circonscrite juvénile), la présence de papules folliculaires au niveau des glabelles entraîne une alopecie des sourcils très caractéristique.



**14** Syndrome de Bazex-Dupré-Christol chez un adulte : noter l'atrophodermie folliculaire en « peau de pécari ».



**15** Syndrome de Bazex-Dupré-Christol chez un enfant : noter l'alopecie de type androgénogénétique.

### Érythrodermie ichtyosiforme congénitale (fig 11)

Dans la forme d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche de transmission autosomique récessive, il peut exister une alopecie cicatricielle.

### Poikilodermie congénitale

La poikilodermie atrophante vasculaire congénitale s'associe à une dystrophie unguéale, à une hypotrichose. Des complications osseuses, ophtalmologiques, un hypogonadisme et un nanisme peuvent survenir [103].

### Dyskératose congénitale

Leucomélanodermie, leucokératoses buccales, kératoses diverses, s'associent à une hypotrichose et parfois à un pseudomonilethrix. Une hémopathie peut survenir proche de l'anémie de Fanconi [15].

### Épidermolyse bulleuse simple (syndrome de Kallin)

Cette épidermolyse bulleuse simple (EBS) est associée à des altérations des dents, des ongles et des cheveux. L'hypotrichose est diffuse, avec des cheveux fins et cassants. Il existe aussi des plaques d'alopecie non cicatricielle sur le cuir chevelu [38].

## ■ Génodermatoses avec hypotrichose et tumeurs

### Syndrome de Rombo

Autosomique dominant. Les sujets présentent une hypotrichose associée à une chute des cils, des papules jaunâtres parfois folliculaires sur le visage et de nombreux trichoépithélium et carcinomes à cellules basales [5].

### Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

Cette génodermatose rare associe atrophodermie folliculaire, hypotrichose et développement de nombreux carcinomes basocellulaires. Des travaux récents mettent en évidence une association avec le chromosome X et une mutation dans la région Xq24-q27 (fig 14, 15) [98].



**GÉNODERMATOSES AVEC ALOPÉCIE CICATRICIELLE**

La liste des affections ci-dessous n'est pas exhaustive.

■ **Maladie de Darier**

Affection autosomique dominante caractérisée par une perte d'adhésion entre les cellules épidermiques et une anomalie de la kératinisation. Le gène de la maladie de Darier a été localisé sur le chromosome 12 et la mutation semble plus précisément se situer en 12q23-24.1 [88].

## Ichtyose liée au sexe

Cette ichtyose se transmet sur un mode récessif lié à l'X [109].

## Épidermolyse bulleuse dystrophique

Les formes bulleuses ou dystrophiques peuvent être à l'origine d'une alopecie lorsque les lésions siègent au niveau du cuir chevelu. L'anomalie en cause dans ces génodermatoses serait une anomalie du collagène VII [7].

■ **Incontinentia pigmenti**

Dermatose rare liée à l'X. Au cours de l'évolution de l'affection, les lésions verruqueuses lichénoïdes du cuir chevelu laissent, par involution, une alopecie cicatricielle [32] (fig 12).

## Chondrodysplasie ponctuée

Les chondrodysplasies ponctuées (CP) sont des affections associant des manifestations osseuses, oculaires et cutanées. On distingue quatre types de CP [13, 56] :

– CP de transmission autosomique dominante (syndrome de Conradi-Hünemann) ;

– CP autosomique récessive. Létale dans les premières années de vie ;

– CP récessive liée à l'X ;

– CP dominante liée à l'X (syndrome de Happle). Décrite en 1977, caractérisée par des lésions ichtyosiformes, une atrophodermie folliculaire et une alopecie cicatricielle.

Les lésions suivent les lignes de Blaschko. On retrouve aussi des anomalies ophtalmologiques et squelettiques ; les calcifications punctiformes des épiphyses sont caractéristiques mais transitoires, disparaissant au cours de l'enfance. Cette génodermatose est létale pour les embryons mâles hémizygotes. Le gène responsable n'a pas encore été identifié.

■ **Hypoplasie dermique en aires (syndrome de Goltz)**

Ce syndrome associe de multiples anomalies cutanées et mésenchymateuses. Le mode de transmission serait dominant lié à l'X. Cette affection est létale chez l'embryon mâle en l'absence de mosaïque, mais une hétérogénéité génétique a été suggérée dans certains cas [41, 45].

**Références**

- [1] Abuelo D. Chromosome disorders. In : Alper JC ed. Genetic disorders of the skin. St Louis : Mosby Year Book, 1991 : 44-63
- [2] Adamski H, Chevrant-Breton J, Odent S, Patoux-Pibouin M, Le Marec B, Urvo Y. Dysplasie pileaire au cours du syndrome oculo-dento-digital. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 694-699
- [3] Al-Harmoni SA, Mahmoud SF, Ejeckam GC. Woolly hair nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 259-260
- [4] Amichai B, Grunwald MH, Kachko L, Halevy S. Pili annulati: report of a case. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol* 1994 ; 3 : 421-424
- [5] Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 1011-1014
- [6] Bajaj AK, Swarup V, Gupta SC, Sculka SR. Monilethrix. *Dermatologica* 1978 ; 156 : 292-295
- [7] Bauer EA, Kim YH, Woodley DT, Uitto J, Verrando P, Ortonne JP. Epidermolysis bullosa: recent advances in understanding pathogenetic mechanism. In : Provost TT, Weston WL eds. Bullous diseases. St Louis. Mosby year book, 1993 : 257-272
- [8] Bentley-Philips B, Bayles MA. A previously undescribed hereditary hair anomaly (pseudo-monilethrix). *Br J Dermatol* 1973 ; 89 : 159-167
- [9] Birch-Machin MA, Healy E, Turner R, Haldane F. Mapping of monilethrix to the type II keratin gene cluster at chromosome 12q13 in three new families, including one with variable expressivity. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 339-343
- [10] Birnbaum PS, Baden HP. Heritable disorders of hair. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 137-153
- [11] Blanc D, Zultak M, Rochefort A, Faivre B, Claudet MH, Orbach C. Les cheveux verts : étude clinique, chimique et épidémiologique. À propos d'un cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 807-812
- [12] Brennan TE, Pearson RW. Abnormal elastic tissue in cartilage-hair hypoplasia. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1411-1414
- [13] Bruch D, Megahed M, Majewski E, Ruzicka T. Ichthyotic and psoriasiform skin lesions along Blaschko's lines in a woman with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 356-360
- [14] Camacho F, Ferrando J. Hair shaft dysplasias. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 71-80
- [15] Camacho F, Moreno JC, Sanchez Conejo Mir J, Sanchez-Padreno P. Syndrome de Zinsser-Cole-Engman. Disqueratosis congenita. *Med Cut Illa* 1982 ; 10 : 365-368
- [16] Camacho F, Rodriguez-Pichardo A, Marcos A. Trichorrhexis nodosa adquirida. *Med Cut Illa* 1990 ; 18 : 338-340
- [17] Carrington PR, Chen H, Altick JA. Trichorhinophalangeal syndrome, type I. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 331-336
- [18] Crosti C, Menni S, Rosati E. "Cheveux incoiffables": an electron microscopic study. *J Cut Pathol* 1977 ; 4 : 228-229
- [19] Crounse RG. Trichorrhexis nodosa and amino acid metabolism. *Arch Dermatol* 1962 ; 86 : 391-394
- [20] Crovato F, Rebora A. PIBI (D) S syndrome: a new entity with defect of the desoxyribonucleic acid excision repair system. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 683-685
- [21] Cullen SI, Fulghum DD. Acquired progressive kinking of the hair. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 252-255
- [22] Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ. Menkes' Kinky hair disease: future definition of the defect in copper transport. *Science* 1973 ; 179 : 11-40
- [23] Daoud MS, Dahl PR, Su D. Noonan syndrome. *Semin Dermatol* 1995 ; 14 : 140-144
- [24] Dawber RPR. Knotting of scalp hair. *Br J Dermatol* 1974 ; 91 : 169-173
- [25] De Becker D, Paige D, Harper J, Dawber RP. Golf tee hairs: a new sign in Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 (suppl 40) : 30
- [26] De Becker D, Dawber RP. Monilethrix treated with oral retinoids. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 226-228
- [27] Despontin K, Krafchik B. Monilethrix syndrome. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10 : 193-194
- [28] Downham TF, Chapel TA, Lupulescu AP. Straight-hair nevus syndrome: a case report with scanning electron microscopic findings of hair morphology. *Int J Dermatol* 1976 ; 15 : 438-443
- [29] Dupré A, Bonafé JL. Étude en lumière polarisée des dysplasies pilaires. Essai d'actualisation de la nomenclature. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 105 : 921-930
- [30] Dupré A, Bonafé JL, Litoux F, Victor M. Le syndrome des cheveux incoiffables. Pili trianguli et canalculi. *Ann Dermatol Vénéréol* 1978 ; 105 : 627-630
- [31] Dupré A, Rochiccioli P, Bonafé JL. Cheveux incoiffables : anomalie congénitale des cheveux. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1973 ; 80 : 111-112
- [32] Emery MM, Siegfried EC, Seabury Stone M, Stone EM, Shivanand RP. Incontinentia pigmenti: transmission from father to daughter. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 368-372
- [33] Erdem N, Gunes AT, Avci O, Osma E. A case of Hutchinson-Gilford progeria syndrome mimicking scleredema in early infancy. *Dermatology* 1994 ; 188 : 318-321
- [34] Ferrando J, Fontarnau R, Gratacos MR, Mascaró JM. Pili canalculi (« cheveux incoiffables » ou cheveux en « fibre de verre »). Dix nouveaux cas avec étude au microscope électronique à balayage. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 243-248
- [35] Ferrando J, Fontarnau R, Haussman G. Is pseudomonilethrix an artefact? *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 380-381
- [36] Frieden IJ. Genetic hair disorders. In : Alper JC ed. Genetic disorders of the skin. St Louis : Mosby Year Book, 1991 : 209-220
- [37] Fukuyama K. Classifying scalp alopecia on the basis of possible pathomechanism. In : Kobori T, Montagna W eds. Biology and diseases of the hair. Tokyo : University Park Press. 1971 : 269
- [38] Gamborg Nielsen P. Kallin's syndrome: two more cases. *Acta Derm Vénéréol* 1994 ; 74 : 150-152
- [39] Gillespie JM, Marshall RC. A comparison of the proteins of normal and trichothiodystrophic human hair. *J Invest Dermatol* 1983 ; 80 : 195-202
- [40] Gillespie JM, Marshall RC, Rogers M. Trichothiodystrophy: biochemical and clinical studies. *Aust J Dermatol* 1988 ; 29 : 85-93
- [41] Goltz RW. Focal dermal hypoplasia syndrome. An update. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1108-1111
- [42] Graham RM, James MP, Fergusson DJ, Guerrier CW. Acquired progressive kinking of the hair associated with tretinate therapy. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 426-431
- [43] Greene SL, Muller SA. Netherton's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 329-337
- [44] Gummer CL, Dawber RP, Swift JA. Monilethrix: an electron microscopic and electron histochemical study. *Br J Dermatol* 1981 ; 105 : 529-541

- [45] Hall EH, Terezhalmay GT. Focal dermal hypoplasia syndrome. Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 443-451
- [46] Healy E, Holmes SC, Belgaid CE, Stephenson AM. A gene for monilethrix is closely linked to the type II keratin gene cluster at 12q13. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 2399-2402
- [47] Herd RM, Faragher RG, Shall S, Hunter JA. Werner's syndrome: a review of the clinical and pathological features and pathogenesis. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 425-432
- [48] Hurwitz S. Disorders of hair and nails. In : Hurwitz S ed. Clinical pediatric dermatology. Philadelphia : WB Saunders, 1993 : 481-514
- [49] Hutchinson PE, Cairns RJ, Wells RS. Wolly hair, clinical and general aspects. *Trans St John's Hosp Derm Soc* 1974 ; 60 : 160-177
- [50] Hutchinson PE, Wells RS. Woolly hair. *Br J Dermatol* 1973 ; 81 (suppl 9) : 17
- [51] Itin PH, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: review of sulfur-deficient brittle hair syndromes and association with ectodermal dysplasias. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 705-717
- [52] Ito M, Hashimoto K, Katsuumi K, Sato Y. Pathogenesis of monilethrix: computer stereography and electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 186-194
- [53] Ito M, Hashimoto K, Yorder FW. Monilethrix: an ultrastructural study. *J Cut Pathol* 1984 ; 11 : 513-521
- [54] Ito M, Ito K, Hashimoto K. Pathogenesis in trichorrhexis invaginata (bamboo hair). *J Invest Dermatol* 1984 ; 83 : 1-6
- [55] Jarret A, Johnson E, Spearman RJC. Abnormal hair growth in man. In : Jarret A ed. The physiology and physiopathology of the skin. London : Academic Press, 1977 : 1516
- [56] Kalter DC, Atherton DJ, Clayton PT. X-linked dominant Conradi-Hünermann syndrome presenting as congenital erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 248-256
- [57] Krafchik BR. Netherton's syndrome. *Pediatr Dermatol* 1992 ; 9 : 158-160
- [58] Lagarde JM, Peyre P, Redoules D, Black D, Briot M, Gall Y. Confocal microscopy of hair. *Cell Biol Toxicol* 1994 ; 10 : 301-304
- [59] Lalevic-Vasic BM, Nikolic MM, Polic DJ. Étude des cheveux du syndrome trichorhinophalangien type I. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 618-622
- [60] Lalevic-Vasic BM, Polic DJ. Pili annulati. Étude en microscopie électronique à balayage. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 433-440
- [61] Lalevic-Vasic BM, Polic DJ, Nikolic MM. Hypotrichose héréditaire de Marie Unna. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 25-29
- [62] Lantis SD, Pepper MC. Woolly hair nevus. Two cases reports and a discussion of unruly hairs forms. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 233-238
- [63] Larralde De Luna MM, Rubinson R, Gelman DeKohan ZB. Pili trianguli canaliculi: uncombable hair syndrome in a family with apparent autosomal dominant inheritance. *Pediatr Dermatol* 1985 ; 2 : 324-327
- [64] Larregue M, Burriot D, Prigent F, Lorette G, Marie M, Degos R. Les cheveux argentés chez l'enfant. Symptôme d'appel des maladies leucogranulocytaires et mélanocytaires. *Ann Dermatol Vénéréol* 1981 ; 108 : 329-340
- [65] Lehmann AR. Cockayne's syndrome and trichothiodystrophy: defective repair without cancer. *Cancer Rev* 1987 ; 7 : 82-103
- [66] Lehmann AR, Arlett CF, Broughton BC, Harcourt SA. Trichothiodystrophy, a human DNA repair with heterogeneity in the cellular response to ultraviolet light. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 6090-6096
- [67] Levy ML. Disorders of hair and scalp in children. *Pediatr Clin North Am* 1991 ; 38 : 905-919
- [68] Lurie R, Garty BZ. Helical hairs: a new hair anomaly in a patient with Netherton's syndrome. *Cutis* 1995 ; 55 : 349-352
- [69] Lycklama J, Koerten HK, De Wolff FA. Giant axonal degeneration scanning electron microscopic and biochemical study of scalp hair. *Dermatology* 1994 ; 188 : 258-262
- [70] Marayuma T, Toyoda M, Kanei A, Morohashi M. Pathogenesis in pili torti: morphological study. *J Dermatol Sci* 1994 ; 7 (suppl) : S5-S12
- [71] Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962 ; 29 : 764-779
- [72] Muller S. Alopecia: syndromes of genetic significance. *J Invest Dermatol* 1973 ; 60 : 475-492
- [73] Oakley A, Wallace J. Hartnup disease presenting in an adult. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 407-408
- [74] Paradisi M, Angelo C, Conti G, Mostaccioni S, Cianchini G, Atzori F et al. Dubowitz syndrome with keloïdal lesions. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 425-427
- [75] Petit A, Dontenville MM, Blanchet-Bardon C, Civatte J. Pili torti with congenital deafness (Bjornstad syndrome). Report of three cases in one family, suggesting autosomal dominant transmission. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 137-153
- [76] Pinkus H. Multiple hairs: report of two cases of pili multigemini and discussion of some other anomalies of the pilary complex. *J Invest Dermatol* 1951 ; 17 : 291-301
- [77] Pinkus H. Discussion in: Wilkinson RD, Curtis GH; HAWKS WA eds: Netherton's disease. *Arch Dermatol* 1964 ; 89 : 46-54
- [78] Price VH. Office diagnosis of structural hair anomalies. *Cutis* 1975 ; 15 : 231-240
- [79] Price VH. Structural anomalies of the hair shaft. In : Orfanos CE, Happle R eds. Hair and hair diseases. Berlin : Springer-Verlag, 1990 : 363-422
- [80] Price VH, Gumer CL. Loose anagen syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 249-256
- [81] Price VH, Thomas RS, Jones FT. Pili annulati. An electron microscopic studies. *Arch Dermatol* 1968 ; 98 : 640-647
- [82] Price VH, Thomas RS, Jones FT. Pseudopiliannulati. Unusual variant of normal hair. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 35-358
- [83] Richard G, Itin P, Lin JP, Bon A. Evidence for genetic heterogeneity in monilethrix. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 812-814
- [84] Rikako S, Michiko N, Akira A. Effective topical tacalcitol treatment for Netherton's syndrome. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 1) : 41
- [85] Robinson GC, Johnston MM. Pili torti and sensory neural hearing loss. *J Pediatr* 1967 ; 70 : 621-623
- [86] Rodríguez-Pichardo A, Moreno-Gimenez JC, Camacho F, Ferrando J, Mascaro JM. Wolly hair. A proposito de cinco observaciones. *Med Cut Illa* 1983 ; 11 : 393-398
- [87] Rook A, Dawber RP. Hereditary and congenital alopecia and hypotrichosis. In : Rook A, Dawber RP eds. Diseases of the hair and scalp. Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1991 : 167-199
- [88] Sakuntabhai A, Monk S, Carter SA, Bryce SD, Cox R, Harrington L et al. Refined genetic and physical mapping of the Darier locus on chromosome 12q24-1. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 1) : 44
- [89] Sato S, Jitsukawa K, Sato H, Yoshino M, Seta S, Ito S et al. Segmented heterochromia in black scalp hair associated with iron deficiency anemia. Canities segmenta sideropaenica. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 531-535
- [90] Schmitt AM, Tauber MT, Rochiccioli P. The GAPO syndrome: a rare etiology of congenital total alopecia. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 1) : 111
- [91] Sperling LC, Withing D. Hair shaft disorder. In : Demis J ed. Clinical dermatology. New York : Harper and Row, 1994
- [92] Stevanovic DV. Multiple defects of the hair shaft in Netherton's disease: association with ichthyosis linearis circumflexa. *Br J Dermatol* 1969 ; 81 : 851-957
- [93] Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT. Linkage of monilethrix to the trichocyte and epithelial keratin gene cluster on 12q11-q13. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106 : 795-797
- [94] Tamayo L. Monilethrix treated with oral retinoid RO 10 9359 (Tigason®). *Clin Exp Dermatol* 1983 ; 8 : 393-396
- [95] Thomas L, Augéy F, Chamchikh N, Barrut D, Moulin G. Signes cutanés de la trisomie 21. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 346-350
- [96] Tipton RE, Gorlin RJ. The GAPO syndrome: report of a patient and review of the literature. *Am J Med Genet* 1984 ; 19 : 209-216
- [97] Tosti A, Misciali C, Borrelo P, Fanti PA, Bardazzi F, Patrizi A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 247-249
- [98] Vabres P, Lacombe D, Rabinowitz LG, Aubert G, Anderson CE, Taieb A et al. The gene for Bazex-Dupre-Christol syndrome maps to chromosome Xq. *J Invest Dermatol* 1995 ; 105 : 87-91
- [99] Van Neste D. Dysplasies pilaires congénitales : conduite à tenir et intérêt de diverses méthodes de diagnostic. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 251-263
- [100] Van Neste D, Armijo-Subieta F, Tennstedt D. The uncombable hair syndrome: four non familial cases. *Arch Dermatol Res* 1981 ; 217 : 223
- [101] Van Neste D, Caulier B, Thomas P, Vasseur F. Tay's syndrome and Xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 372-373
- [102] Van Neste D, Degreef H, Van Haute N, Van Hee J, Vandermaesen J, Taieb A et al. High-sulfur protein deficient human hair; clinical aspects and biochemical study of two unreported cases of a variant type of trichothiodystrophy. In : Van Neste D, Lachapelle JM, Antoine JL eds. Trends in human hair growth and alopecia research. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1989 : 195-06
- [103] Verloes A, Soyeur-Broux M, Arrese Estrada J, Pierard-Franchimont C, Dodinval P, Pierard GE. Poikiloderma, alopecia, retrognathism and cleft palate: the PARC syndrome. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 142-144
- [104] Voigtlandet V. Pili torti with deafness (Bjornstad syndrome). Report of a family. *Dermatologica* 1979 ; 159 : 50-54
- [105] Ward KA, Moss C, McKeown C. The cardio-facio-cutaneous syndrome: a manifestation of the Noonan syndrome? *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 270-274
- [106] Weary PE, Hendricks AA, Warner F, Ajgaonkar G. Pili bifurcati: new anomaly of the hair growth. *Arch Dermatol* 1973 ; 108 : 403-407
- [107] Whiting DA. Structural abnormalities of the hair shaft. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 1-25
- [108] Whiting DA. Hair shaft defects. In : Olsen EA ed. Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment. New York : McGraw-Hill, 1994 : 91-137
- [109] Williams ML, Elias PM. Genetically transmitted, generalizes disorders of cornification. The ichthyoses. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 155-178
- [110] Wise F, Sulzberger MB. Acquired progressive kinking of the scalp accompanied by changes in its pigmentation. *Arch Dermatol Syphilol* 1932 ; 25 : 99-110

# Hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil

D. Nassar, J. Revuz

*L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil (MV) est une maladie inflammatoire suppurative et cicatricielle des follicules pilosébacés, affectant les grands plis, où prédominent les glandes sudorales apocrines : régions axillaires, inguinales, sous- et intermammaryes, périnéale, périanale et fessière. Elle est caractérisée par la survenue de nodules profonds récurrents, douloureux, évoluant vers l'abcédation et la suppuration. Dans les formes sévères se forment des sinus sous-cutanés et des cicatrices hypertrophiques. Sa prévalence est de 1 %. Elle touche surtout les femmes entre 20 et 40 ans. Ses causes sont inconnues. L'association avec le tabagisme est significative. Des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux sont impliqués dans sa physiopathologie. Le processus primaire est l'occlusion du follicule pilosébacé et la surinfection secondaire. Le traitement dépend de la gravité de l'atteinte. Les antibiotiques sont efficaces sur les lésions débutantes. Une antibiothérapie au long cours par association clindamycine/rifampicine permet de diminuer la fréquence des poussées dans les formes récurrentes. L'incision-drainage des formes abcédées et l'exérèse d'un sinus ou nodule, siège de récurrences multiples, sont souvent utiles. L'exérèse large est réservée aux formes évolutives graves.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Hidradénite suppurée ; Maladie de Verneuil

## Plan

■ Introduction	1
■ Historique	1
■ Épidémiologie	1
■ Manifestations cliniques	2
Types de lésions	2
Topographie	2
■ Physiopathologie	3
Facteurs génétiques	3
Bactériologie	3
Immunité	3
Endocrinologie	3
■ Histologie	3
Hyperkératose infundibulaire et glandes sudorales apocrines	3
Lésions précoces	4
Phase d'état	4
■ Diagnostic	4
Diagnostic différentiel	4
Maladies associées	4
■ Évolution et pronostic	4
Âge de début et d'extinction	4
Évolution	5
Index de sévérité	5
Complications	5
Qualité de vie	6
■ Traitement	6
Traitement médical	6
Traitement chirurgical	6
Stratégies thérapeutiques : prise en charge médicochirurgicale	7
Mesures d'hygiène	7

## ■ Introduction

L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil (MV) est une maladie inflammatoire suppurative et cicatricielle des follicules pilosébacés, affectant les grands plis, où prédominent les glandes sudorales apocrines. Elle touche surtout les femmes entre 20 et 40 ans. Ses causes sont inconnues. Des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux sont impliqués dans sa physiopathologie. Le traitement repose sur les antibiotiques et la chirurgie.

## ■ Historique

En 1833, Velpeau décrit des cas de « phlegmon tubériforme » des aisselles. En 1854, Aristide Verneuil, professeur de chirurgie des hôpitaux de Paris, publie une série d'observations sur les tumeurs cutanées, dans laquelle il décrit les premiers cas de maladie « d'hydrosadénite phlegmoneuse », et localise la suppuration dans les glandes sudorales [1]. Son histologie a été rapportée pour la première fois en 1939 [2].

## ■ Épidémiologie

La maladie de Verneuil est rare avant la puberté. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 1 % [3], avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Elle touche plus fréquemment les femmes (sex-ratio : 3/1) [4, 5], ce qui a amené à rechercher des facteurs endocriniens et comportementaux. Mais le seul facteur étiologique retrouvé dans les études épidémiologiques est le tabac, car 84 % des patients sont fumeurs [3]. Ces chiffres sont différents selon les séries en raison de l'absence de critères diagnostiques bien établis.





**Figure 1.** Lésion primaire.



**Figure 2.** Lésions secondaires, Hurley II.

## ■ Manifestations cliniques

### Types de lésions

#### Lésion primaire (Fig. 1)

La lésion primaire est un nodule solitaire, douloureux et profond, de 0,5 à 2 cm de diamètre, avec une surface cutanée normale en regard, localisé dans les grands plis et les régions où prédominent les glandes sudorales apocrines. La lésion débutante ressemble à un kyste épidermoïde infecté ou à un furoncle profond, mais sans pertuis ni orifice décelable en surface. Elle correspond à une inflammation dans le follicule pilosébacé. Elle peut régresser spontanément ou sous traitement en une durée moyenne de 7 jours, en laissant parfois une petite induration non douloureuse, sur laquelle peuvent survenir des récurrences ultérieures. Mais plus fréquemment, l'inflammation non traitée progresse vers l'abcédation et la fistulisation spontanée ou chirurgicale à la surface, drainant un liquide purulent ou séroanguinolant.

#### Lésions secondaires (Fig. 2)

Les lésions secondaires surviennent volontiers sur les sites d'anciennes lésions, mais l'apparition de nouvelles lésions avoisinantes et à distance est assez caractéristique de la maladie. Les lésions tendent à coalescer pour former des sinus, source de nouvelles poussées et d'inflammation chronique. Les complications de ces remaniements inflammatoires sont les granulomes pyogéniques, l'odeur fétide due à la colonisation par des bactéries anaérobies et, à un stade avancé, la fibrose cutanée.

#### Lésions tertiaires (Fig. 3)

Les lésions tertiaires sont dues aux remaniements cicatriciels fibreux et hypertrophiques des zones atteintes, avec formation de plaques indurées au sein desquelles persistent des sinus et



**Figure 3.** Lésions tertiaires, Hurley III.

des lésions actives. À ce stade, le processus cicatriciel peut prendre l'aspect hypertrophique caractéristique en « ponts » ou en « doigts », observé surtout sur les plis axillaires. Les complications de cette phase sont la douleur et les complications mécaniques telles l'altération de la mobilité des membres et même le lymphœdème. Les adénomégalies lymphatiques sont généralement absentes dans la maladie de Verneuil, sauf dans les cas de surinfection aiguë avec lymphangite.

### Autres lésions

D'autres lésions cutanées sont aussi observées dans la maladie de Verneuil.

*Les comédons* ouverts (points noirs) sont observés chez 50 % des patients [2]. Ce sont de larges comédons, parfois communicants (bicéphales), sur les sites de lésions tertiaires ou inactives. Les comédons fermés (points blancs) sont régulièrement absents des sites de la maladie.

*Des papules et pustules folliculaires* sont fréquemment observées sur les sites de la maladie, mais aussi sur d'autres zones [3]. Elles ne constituent pas un élément diagnostique.

*Des kystes épidermiques* de grande taille (> 3 cm diamètre), souvent appelés à tort sébocystomatose, sont retrouvés chez un sous-groupe de patients, dans les plis ou sur le tronc et la face [6].

### Topographie

*Les plis axillaires et inguinaux* sont les sites les plus fréquemment atteints, se superposant à la distribution des glandes sudorales apocrines sur la peau [2, 3]. L'atteinte axillaire peut s'étendre à la partie latérale du thorax et des seins ; les cicatrices hypertrophiques en forme de « cordons » sont fréquentes dans cette localisation. L'atteinte inguinale est plus fréquente chez les femmes [5] et peut s'étendre au pubis et aux grandes lèvres.

*Les atteintes anale et périnéale (postérieures)* sont habituellement séparées de l'atteinte inguinale (antérieure) et sont plus fréquentes chez les hommes [5]. Certaines atteintes agressives (rarissimes) peuvent s'étendre au rectum, formant des fistules. Elles sont difficilement différenciables d'une maladie de Crohn.

*L'atteinte des plis sous-mammaires et intermammaires* est observée chez les femmes [5].

*L'atteinte des fesses* peut se présenter sous forme d'abcès et de sinus profonds, confluents parfois en une large lésion profonde solitaire à évolution centrifuge [5]. Elle est plus fréquemment multinodulaire ; elle est plus fréquente chez les sujets de sexe masculin.

D'autres zones peuvent être atteintes dans la MV telles la ceinture, les zones périombilicale et rétroauriculaire, et le conduit auditif externe. Leur fréquence est faible, leur rattachement à la maladie est débattu.

La fréquence des localisations diffère selon le sexe (Tableau 1), de façon significative pour les atteintes inguinales chez les femmes et les atteintes périanales et fessières chez les hommes [3, 5].

**Tableau 1.**

Fréquence comparée des zones atteintes selon le sexe, série de 164 patients, Revuz et al. [14].

HS (n = 164, F = 121, H = 43)	Femmes	Hommes	p
Aisselles	70 (58 %)	30 (70 %)	NS
Plis sous- et intermamaires	31 (26 %)	2 (5 %)	0,006
Plis inguinaux	111 (92 %)	32 (74 %)	0,007
Zone périnéale et périnéale	40 (33 %)	24 (56 %)	0,01
Fesses	30 (25 %)	21 (50 %)	0,006

HS : hidradénite suppurée ; NS : non significatif.

Les malades peuvent avoir des atteintes uniques ou multiples, en général de façon symétrique, avec possibilité de variation de l'activité inflammatoire entre les différents sites atteints chez un même patient.

## ■ Physiopathologie

L'étiologie de MV est inconnue jusqu'à présent.

### Facteurs génétiques

Sur une série de 23 familles atteintes de MV, Fitzsimmons et al. rapportent un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance variable dans 34 % des cas [7]. Leur série a été reprise en 1998 par Von der Werth, confirmant les chiffres antérieurs et expliquant la fréquence inférieure à 50 % par l'absence de critères diagnostiques sensibles et la possibilité d'influence de facteurs hormonaux sur l'expression génétique [8]. Deux loci candidats ont été identifiés : le premier sur le bras court du chromosome 6 (6q25.2), dans deux familles ayant une MV à transmission autosomique dominante [7], et le second dans la région péricentromérique du chromosome 19, dans une famille [9]. Cependant, le séquençage des gènes candidats sur ces loci n'a pas identifié de mutation potentiellement pathogène. La prédisposition génétique est probablement due à des mutations géniques sur des loci différents, d'où la complexité des études génétiques dans la MV.

### Bactériologie

La MV n'est pas une maladie primitivement infectieuse. Une grande variété de bactéries est isolée à partir des lésions, dans une proportion allant de 50 à 100 % des patients, dépendant du site prélevé et de la méthode de prélèvement. La plupart des études microbiologiques ont été faites sur des prélèvements cutanés superficiels [10, 11], avec de grands risques de contamination par la flore saprophyte. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont *Staphylococcus aureus*, les staphylocoques à coagulase négative, *Streptococcus pyogenes*, et *Pseudomonas aeruginosa* parmi les aérobies, et *Peptostreptococcus* spp., streptocoque microaérophile, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. et *Bacteroides* spp. parmi les anaérobies [9, 10]. Les cultures de prélèvements profonds par aspiration sont positives dans 50 % des cas seulement, isolant essentiellement des staphylocoques dorés et blancs [12]. Lapins et al. [13] ont isolé des staphylocoques à coagulase négative même dans les couches les plus profondes des lésions actives, en effectuant des prélèvements chirurgicaux au laser CO<sub>2</sub>. Le rôle physiopathologique de ces bactéries reste à élucider. Le processus inflammatoire primitif pourrait être déclenché par une colonisation bactérienne de la zone folliculaire, comme dans l'acné. La surinfection secondaire des lésions cicatricielles dans les stades avancés de la maladie pourrait contribuer aussi à l'entretien du processus inflammatoire, ce qui explique l'efficacité de l'antibiothérapie par clindamycine-rifampicine, sachant que ces antibiotiques ont aussi une activité anti-inflammatoire démontrée, indépendante de leur activité anti-infectieuse.

### Immunité

Le rôle du système immunitaire dans la MV n'est pas très clair. Les anomalies rapportées par différentes équipes sont une augmentation de l'activité des lymphocytes T suppresseurs

périphériques, suggérant une réponse immune primaire cellulaire [14], et la présence de lymphocytes immunorégulateurs Leu-8 positifs, de lymphocytes activés HLA-DR positifs [15], et de polynucléaires neutrophiles dysfonctionnels [16] dans les lésions cutanées. L'expression de TLR à la surface des kératinocytes a sollicité de nombreux travaux de recherche sur le rôle de l'immunité innée dans la MV. L'activation de la cascade TLR/IL-1R-NF- $\kappa$ B par les bactéries colonisantes serait à la source de la production de médiateurs pro-inflammatoires par les kératinocytes, aboutissant au processus inflammatoire chronique par des mécanismes encore inconnus [17]. La recherche des mutations de NOD2 (autre récepteur de l'immunité innée) associées à la maladie de Crohn a été réalisée auprès d'une petite série de 10 patients ayant une maladie de Verneuil, et elle a été négative [18].

Cependant, aucune anomalie de l'immunité innée ou acquise ne peut être retenue comme facteur causal de la MV.

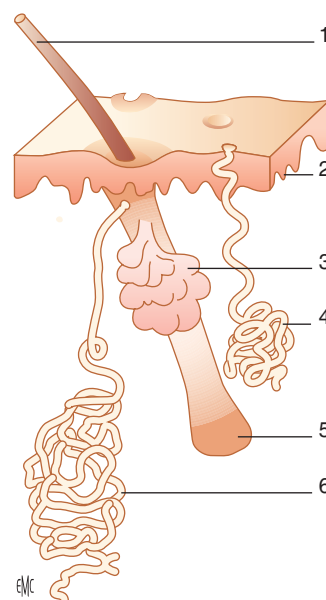
## Endocrinologie

Bien que la MV commence après la puberté, et que quelques rares cas pédiatriques rapportés soient associés à une puberté précoce [19], les hormones semblent jouer un rôle minime ou indirect dans la maladie. L'obésité, fréquente chez les patients atteints de MV, est un facteur d'hyperandrogénisme fonctionnel connu, altérant le métabolisme des hormones sexuelles. L'hyperandrogénisme entraîne une hyperplasie kératinocytaire de l'infundibulum pilosébacé, prédisposant à l'occlusion folliculaire [20]. Cependant, chez les femmes atteintes de MV, l'incidence de l'acné, de l'hirsutisme et des irrégularités des cycles menstruels n'est pas différente de celle retrouvée dans la population générale [21]. Des variations cycliques, poussées prémenstruelles, amélioration pendant les grossesses sont fréquentes [22].

## ■ Histologie

### Hyperkératose infundibulaire et glandes sudorales apocrines (Fig. 4)

L'inflammation de la glande sudorale apocrine n'intervient pas, comme facteur physiopathologique essentiel, dans les phases précoces de la MV, mais représente plutôt un événement secondaire [14]. Le phénomène initial est l'hyperkératose folliculaire, entraînant une dilatation infundibulaire et une rétention de kératine dans le follicule pilosébacé, favorisant la surinfection bactérienne. À un stade plus avancé, la rupture du follicule dilaté dans le derme décharge des débris de kératine et des peptides bactériens à forte activité chimiotactique, déclenchant une réponse inflammatoire faite de neutrophiles, lymphocytes et histiocytes [23]. Dans la phase chronique, il y a



**Figure 4.** Appareil pilosébacé normal. 1. Tige pileuse ; 2. épiderme ; 3. glande sébacée ; 4. glande sudorale apocrine ; 5. follicule pileux ; 6. glande sudorale eccrine.

À noter l'abouchement du canal de la glande apocrine dans l'infundibulum du follicule pilosébacé.

formation de sinus dans le derme et les tissus sous-cutanés, à partir des cellules épithéliales du follicule rompu, dans le but de contenir l'inflammation. La surinfection bactérienne de ces sinus participe à l'entretien du processus inflammatoire. La similitude clinique et l'association possible entre la MV et d'autres maladies liées à une occlusion folliculaire ont suggéré l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun. L'occlusion folliculaire est observée de façon constante sur les biopsies de patients atteints de MV [19]. L'inflammation de la glande apocrine peut survenir ultérieurement, en raison de l'occlusion de l'abouchement de son canal excréteur dans l'infundibulum folliculaire pilosébacé inflammatoire. Les glandes apoeccrines, en revanche, qui déversent leur contenu à travers un canal excréteur indépendant directement à la surface de la peau, restent intactes jusqu'à ce que la fibrose empêche mécaniquement leur excrétion, aux stades tardifs de la maladie [19].

## Lésions précoces

Les signes les plus précoces sont l'hyperkératose folliculaire, parfois des bouchons folliculaires, et la dilatation du follicule pilosébacé, avec hyperplasie et même destruction épithéliale folliculaire. À ce stade, on observe plutôt une périfolliculite, mais très rarement une vraie folliculite, avec un infiltrat inflammatoire polymorphe, neutrophilique et lymphohistiocytaire. L'atteinte inflammatoire des glandes apocrines, qui est à l'origine de la dénomination de la maladie, est observée dans une minorité des cas, 5 % dans certaines séries [24]. L'inflammation folliculaire aboutit fréquemment à sa rupture, son contenu, fragments de kératine et débris bactériens, étant répandu dans le derme adjacent.

## Phase d'état

L'histologie des lésions secondaires est caractérisée par la suppuration et l'abcédation folliculaire, avec formation de sinus bordés d'un épithélium pavimenteux stratifié d'origine folliculaire. Ces sinus sont entourés de fibrose et d'un infiltrat inflammatoire, et contiennent de la kératine et des débris pilaires [25]. Les cellules inflammatoires au stade chronique sont généralement des histiocytes et des cellules géantes. Une inflammation granulomateuse avec parfois des granulomes à corps étranger est observée dans 25 % des cas [26]. La présence de granulomes épithélioïdes est rare (5 %), et doit pousser à éliminer une maladie de Crohn [27].

## ■ Diagnostic

Le diagnostic de la MV est clinique, il repose surtout sur l'examen clinique et l'interrogatoire du patient et l'histoire de sa maladie. On ne dispose pas d'examen paraclinique diagnostique, et la biopsie est rarement nécessaire pour éliminer d'autres pathologies (Tableau 2).

## Diagnostic différentiel

Les lésions de la MV sont fréquemment confondues avec d'autres lésions infectieuses, surtout quand elles sont solitaires.

**Tableau 2.**

Critères diagnostiques de la maladie de Verneuil (MV).

Les trois critères diagnostiques essentiels
Lésions typiques : nodules profonds et/ou fibrose
Localisations typiques
Chronicité et récurrence
Éléments positifs aidant au diagnostic
Histoire familiale de MV
Récidive inflammatoire d'anciens nodules au même endroit
Tabagisme
Poussées prémenstruelles
Éléments négatifs aidant au diagnostic
Échec des traitements déjà instaurés
Absence de signes généraux (fièvre, altération de l'état général)
Absence de nodules inflammatoires en dehors des localisations de MV

Les furoncles, les lymphadénites, les bartholinites, les kystes épidermiques infectés (solitaires ou dans le cadre d'une fausse sébocystomatose) et les autres infections staphylococciques de la peau ont une distribution asymétrique et ne sont pas exclusivement localisés dans les régions des glandes sudorales apocrines. Ce sont des infections monobactériennes, dont le germe est facilement identifiable en culture, qui s'accompagnent de signes généraux (fièvre, frissons, hyperleucocytose) et qui sont rapidement soignées par un traitement antibiotique adapté.

Les autres infections cutanées fistulisantes doivent être distinguées de la MV, principalement la tuberculose, l'actinomycose, la tularémie et la maladie des griffes du chat.

Dans la région anopérinéale, les diagnostics différentiels sont aussi le lymphogranulome vénérien et la maladie de Crohn qui peut être associée à la MV.

## Maladies associées

Les maladies folliculaires, incluant l'acné vulgaire, l'acné conglobata, la folliculite décalvante et le kyste pilonidal, ont été associées à la MV. La MV semble fréquente au cours de folliculites disséquantes du cuir chevelu. À l'inverse, les folliculites disséquantes sont rares au cours de la MV. Un sinus pilonidal est présent chez 30 % de malades atteints de MV. La prévalence de l'acné, y compris des formes graves de type acné conglobata, n'est pas élevée au cours de la MV. L'utilisation, fâcheuse, par certains auteurs, du terme *acné inversa* pour désigner la MV s'appuie sur les similitudes histologiques et sur quelques observations particulières où la MV est associée à diverses autres maladies par occlusion folliculaire. Ces cas sont rares et ne rendent pas compte de la majorité des patients chez qui la seule anomalie de ce type fréquemment retrouvée est le sinus – ou kyste – pilonidal. Il faut noter que la sécrétion sébacée est normale dans la MV, à l'opposé des diverses formes d'acné « vraie » où elle est élevée.

La maladie de Crohn périanale se distingue de la MV par des ulcérations linéaires, des pseudocondylomes, le caractère plus ulcéré, des cicatrices plus rétractiles, et par l'absence de comédons et de sinus. L'association des deux maladies a été rapportée dans plusieurs cas isolés et dans une courte série de Church et al. [28] qui retrouvent une maladie de Crohn chez 24 sur 64 patients atteints de MV. Dans leur série de 2 926 patients atteints de maladie de Crohn à l'hôpital Saint-Antoine [29], Cosnes et al. retrouvent une MV chez 18 patients, avec une atteinte colique et périanale plus fréquente, et une fréquence plus élevée de proctectomie et d'iléostomie définitive. Pratiquement, une maladie de Crohn doit être recherchée chez tout patient ayant une MV – surtout anale – et présentant des signes inflammatoires et carenciels (anémie, carence martiale), et surtout devant la présence de granulomes épithélioïdes à l'histologie cutanée [19]. Les anti-tumor necrosis factor (TNF) ont été efficaces sur les deux maladies dans des cas isolés [30].

En ce qui concerne les atteintes pigmentaires des grands plis, comme la maladie de Dowling-Degos et l'acropigmentation réticulée de Kitamura, leur association à la MV est plutôt anecdotique, mais l'image histologique a des caractéristiques communes.

Des médicaments ont été associés au développement de MV en tant qu'effet secondaire, comme le lithium [31] et la rapamycine [32]. Ces observations sont à confirmer.

## ■ Évolution et pronostic

### Âge de début et d'extinction

La MV commence après la puberté, généralement à la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie, avec une moyenne d'âge autour de 23 ans, et des extrêmes d'âges entre 10 et 57 ans [3]. Les patients qui ont une histoire familiale de MV ont une maladie plus précoce, mais peut-être parce qu'ils signalent la maladie plus précocement. La maladie a tendance à s'atténuer et même s'éteindre après la ménopause, avec moins de nouvelles lésions, d'inflammation et de suppuration.



**Tableau 3.**

Classification de Hurley.

Stade I	Un ou plusieurs nodules ou abcès, sans extension sous-cutanée, sans fistule et sans cicatrice hypertrophique
Stade II	Abcès récurrents, uniques ou multiples, séparés, avec fistulisation et cicatrisation hypertrophique
Stade III	Localisation diffuse (dans la zone atteinte), avec des trajets fistuleux communicants et abcès

Pour la plupart des patients, le pic d'activité de la maladie est dans les premières 10 à 15 années d'évolution [33].

## Évolution

La chronicité est l'une des caractéristiques essentielles de la MV. Des poussées prémenstruelles sont fréquemment observées. Un indice de masse corporelle élevé pourrait être un facteur de risque de la MV ; il constitue, en tout cas, un facteur de gravité de la maladie. En revanche, le tabagisme semble être davantage un facteur de risque de développement de la MV qu'un facteur aggravant. Ces données sont cependant encore fragiles compte tenu de l'absence d'étude cas-témoins.

Il existe une grande hétérogénéité dans les formes cliniques, la sévérité et l'évolutivité de la MV. Schématiquement, on peut distinguer trois modes évolutifs :

- *évolution intermittente/bénigne* : épisodes récurrents de nodules inflammatoires ou d'abcès, avec de longues périodes (plusieurs mois) de rémission. Des nodules palpables, froids, parfois sensibles, peuvent persister pendant les périodes de rémission, et peuvent aider au diagnostic pendant les phases de rémission ;
- *évolution intermédiaire* : une ou plusieurs régions peuvent être atteintes, avec des activités inflammatoires indépendantes. Dans chaque région atteinte, les nouvelles poussées peuvent être une réactivation de lésions anciennes ou bien l'apparition de nouveaux nodules et abcès ;
- *évolution continue* : sans période d'accalmie, avec douleur et suppuration permanentes. Des surinfections à bactéries anaérobies malodorantes, fistulisations, syndrome inflammatoire chronique constituent alors un tableau sévère qui ne passe guère inaperçu. Les complications classiques, anémie, hypoprotéïnémie et même amylose, ne sont plus observées aujourd'hui.

L'évolution globale est imprévisible, une extinction de la maladie est habituellement observée chez la femme autour de la ménopause.

## Index de sévérité

La MV présente un large spectre de sévérité clinique et des répercussions très importantes sur la qualité de vie des patients, d'où l'importance d'avoir des méthodes d'évaluation fiables.

### Classification de Hurley (Tableau 3) [34]

C'est la première classification de la maladie et la plus utilisée dans les études.

La grande majorité des patients ont une maladie peu agressive, avec 76 % de Hurley I, 20 % de Hurley II et 4 % de Hurley III [4].

### Score de gravité de Sartorius [35], modifié par Revuz (Tableau 4)

Ce score de gravité, complémentaire à l'échelle de Hurley, propose une grille permettant de mesurer, de façon plus dynamique, l'efficacité des traitements et de les comparer.

Cependant, ces deux index de sévérité ne prennent pas en considération la douleur ni l'impact sur la qualité de vie des patients.

## Complications

### Complications locales

Les complications locales sont possibles : fistules (urétrales, vésicales, rectales), obstructions lymphatiques avec lymphœdème des membres inférieurs et des organes génitaux

**Tableau 4.**

Score de gravité de Sartorius [35], modifiée par Revuz.

	Nombre	Coefficient	Total
<b>Nombre de régions atteintes (axillaire, inguinale, périanale, fessière, sous-mammaire)</b>	–	× 3	
<b>Nombre de lésions dans toutes les régions atteintes :</b>	–	× 2	
Nodules douloureux ou sensibles	–	× 4	
Abcès/fistules	–	× 1	
Cicatrices hypertrophiques	–	× 0,5	
Autres (pustules folliculaires superficielles...)			
<b>La plus longue distance entre les deux lésions les plus importantes de chaque région, ou bien la taille de la plus grande lésion si celle-ci est unique :</b>			
0 (maladie éteinte)			
< 5 cm	–	× 2	
< 10 cm	–	× 4	
> 10 cm	–	× 8	
<b>Toutes les lésions sont séparées par une peau normale, dans chaque région :</b>			
Oui	–	× 0	
Non	–	× 6	

externes, cicatrices fibreuses dans les creux axillaires et inguinaux pouvant limiter les mouvements articulaires.

## Infections

La diffusion locorégionale du processus infectieux est rare. Les septicémies sont exceptionnelles.

### Atteintes rhumatismales

Les atteintes rhumatismales sont rares dans la MV. Les cas rapportés [36-38] sont séronégatifs, de type axial HLAB27 négatifs, ou périphérique, ou des enthésopathies. Le rhumatisme se déclare après plusieurs années d'évolution d'une MV sévère et évolue parallèlement à l'atteinte cutanée. Sa physiopathologie est inconnue.

### Carcinome spinocellulaire

Le carcinome spinocellulaire peut se développer sur des lésions chroniques de MV. Sa fréquence est estimée entre 1,7 % et 3,2 % [39]. Les cas rapportés sont à grande prédominance masculine, et à localisation périnéale et fessière quasi exclusive. Classiquement, ce sont des nodules infiltrés sous-cutanés douloureux, évoluant vers l'ulcération et l'extension, chez un patient ayant une MV agressive depuis plusieurs années. La tumeur est particulièrement invasive, et le pronostic est généralement réservé du fait du retard de diagnostic. Une biopsie profonde devrait être réalisée devant tout bourgeon persistant, toute infiltration sous-cutanée douloureuse, tout tissu de granulation ulcéré, surtout si la maladie dure depuis plusieurs années et continue à s'aggraver. Le traitement du carcinome spinocellulaire est chirurgical avec larges marges d'exérèse.

### Autres cancers non cutanés

D'autres cancers non cutanés ont été associés à la MV dans une seule étude épidémiologique suédoise [40] fondée sur le registre national de cancers. Le risque global de développer un cancer quelconque était augmenté de 50 % chez les patients ayant une MV. Et ce risque n'était pas seulement significatif pour les carcinomes épidermoïdes cutanés, mais également pour les cancers de la cavité buccale et l'hépatocarcinome. Ces résultats restent à confirmer par d'autres études épidémiologiques, en tenant compte des facteurs de risque associés comme le tabac et l'alcool.

## Qualité de vie

La MV altère profondément la qualité de vie des patients. Les patients ne se sentent pas en bonne santé et 51 % se plaignent de douleurs, de décharges purulentes et de l'aspect des lésions avec des répercussions importantes sur leur travail, leurs loisirs, leur vie sexuelle [41]. Dans une série de 114 patients [42], le *dermatology life quality index score* (DLQI score) était en moyenne de 8,9, plus élevé que dans d'autres maladies cutanées comme l'acné, la pelade, le psoriasis et la dermatite atopique.

Dans une série de 61 patients de Wolkenstein et al. [43], l'impact en termes de qualité de vie au cours de l'hidradénite suppurée (HS) était significativement supérieur à celui observé dans d'autres dermatoses chroniques. Cela concernait :

- l'image de soi ;
- les activités quotidiennes ;
- la vie sociale ;
- les douleurs physiques.

L'impact était significativement corrélé à la gravité de la maladie, l'ancienneté de l'HS, et le niveau de douleur. L'évolution continue avait un impact significativement plus élevé que l'évolution intermittente. La localisation inguinopérinéale avait un impact significativement plus élevé que les autres.

## Traitement

Le traitement de la maladie de Verneuil est difficile. Dans les stades précoces (Hurley I), le traitement médical est généralement suffisant. Une prise en charge médicochirurgicale est recommandée dans les stades évolutifs (Hurley II et III).

### Traitement médical

#### Antibiotiques

Les antibiotiques sont largement utilisés dans le traitement de la MV. L'idée vient des anciennes hypothèses physiopathologiques, qui rapportaient la maladie à une infection bactérienne des glandes apocrines. Bien que les données récentes soient plutôt en faveur d'une étiologie inflammatoire et que l'infection bactérienne, quand elle est présente, soit un facteur aggravant secondaire, l'antibiothérapie reste justifiée en cas de lésions purulentes. La distinction entre un nodule sous-cutané inflammatoire et une lésion abcédée n'est pas toujours facile, et les signes généraux sont souvent absents. Les germes les plus fréquemment isolés des lésions de MV sont le staphylocoque doré, avec récemment les souches résistantes à la méthicilline, et les bacilles à Gram négatif dans les prélèvements périnéaux [11, 12]. Il y a très peu d'études étudiant l'efficacité des antibiotiques dans la MV. Une étude a montré que la clindamycine topique à 10 % est plus efficace que son excipient [44], tandis qu'une deuxième a montré que la clindamycine topique avait une efficacité comparable à celle de la tétracycline orale, les deux étant très peu efficaces [45]. Les antibiothérapies de courte durée visant à arrêter une poussée de la maladie sont généralement considérées comme inefficaces. Cependant, chez certains patients, ayant une maladie à évolution intermittente avec une ou deux poussées de nodules sous-cutanés inflammatoires par an, une antibiothérapie courte commencée dans les premières heures des symptômes, ou juste avant en cas de symptômes prémonitoires locaux bien connus des patients, peut faire « avorter » l'évolution suppurative d'un nodule. Une antibiothérapie plus prolongée est utilisée dans les formes très actives. La combinaison clindamycine orale 600 mg/j et rifampicine 600 mg/j pour une durée de 10 semaines est fréquemment efficace et peut induire de longues périodes de rémission, un relais étant alors pris par un traitement d'entretien par cyclines ou gluconate de zinc. Sur une série de 42 patients [46] ayant une maladie sévère (stades II et III) traités par clindamycine/rifampicine pendant 10 semaines, neuf ont eu une rémission complète, neuf une amélioration importante et 11 une amélioration partielle (avec neuf perdus de vue et un qui a arrêté le traitement en raison d'une diarrhée). Sur les

29 patients répondeurs, 20 n'ont pas eu de rechute sur un recul de 3 à 12 mois. Ces résultats restent à confirmer par des études comparatives sur de plus grandes séries. L'efficacité des antibiotiques pourrait être due, au moins en partie, à leur activité anti-inflammatoire plutôt qu'à leur activité anti-infectieuse, surtout les cyclines et la clindamycine.

#### Traitement topique

Les antibiotiques topiques sont peu efficaces, malgré la supériorité de la clindamycine comparée à son excipient dans une étude randomisée [42]. Ils pourraient être utiles pour prévenir les surinfections bactériennes dans certains cas, surtout l'acide fusidique et la clindamycine.

Les kératolytiques sont inefficaces, probablement en raison de la profondeur des sinus et des lésions inflammatoires dans la MV. Des peelings au résorcinol, à concentrations progressives (10-20 %), sont effectués par certaines équipes, avec des autoapplications par les patients en traitement minute dans les poussées aiguës. Le résorcinol est surtout actif sur la douleur, et diminue la durée d'évolution des poussées dans les cas modérés [47].

#### Rétinoïdes oraux

L'isotrétinoïne à 1 mg/kg/j en monothérapie a en général une très mauvaise efficacité ; il n'est pas rare qu'elle entraîne une aggravation de la maladie. Une série [48] de 68 patients traités pendant 6 mois a été évaluée comme positive. L'expérience quotidienne de l'inefficacité de ce médicament est d'ailleurs attendue vu l'absence d'hyperséborrhée. L'étrétinate et son dérivé, l'acitrétine, ont été utilisés dans quelques cas.

#### Immunosuppresseurs

Une courte corticothérapie orale à forte dose (1 mg/kg) est parfois utilisée pour contrôler une poussée inflammatoire. Des cas isolés d'efficacité de la ciclosporine et du méthotrexate ont été rapportés. Les immunosuppresseurs peuvent être utiles soit pour arrêter des poussées sévères de la maladie, auquel cas ils sont généralement associés à d'autres traitements (antibiotiques et traitements locaux) et sont utilisés en courte durée, soit pour arrêter la progression destructrice et fibrosante au cours des évolutions chroniques.

#### Sulfones

La disulone a été utilisée avec succès dans quelques cas [49].

#### Traitements biologiques

Des résultats spectaculaires de traitements par anti-TNF (infliximab, etanercept et adalimumab) ont été rapportés dans des cas isolés et de petites séries de MV, associée ou non à une maladie de Crohn [50, 51]. Cependant, une amélioration transitoire et des effets secondaires graves ont été rapportés par certaines équipes [52]. Le bénéfice et le risque réels des anti-TNF dans la MV restent à déterminer.

#### Antiandrogènes

Le rôle des androgènes dans la MV est probablement nul ; une étude en double aveugle comparant l'acétate de cyprotérone 50 mg à une contraception orale estroprogestative ordinaire n'a pas montré de différence significative dans le traitement de la MV [53].

#### Autres traitements

Une étude sur 22 patients rapporte un effet suppresseur dose-dépendant du gluconate de zinc (Rubozinc®) à forte dose (90 mg/j) [54].

Deux cas anecdotiques sur l'efficacité des injections axillaires de toxine botulique (Botox®) sont rapportés dans la littérature.

## Traitement chirurgical

### Injections intralésionnelles de corticoïdes

Pratiquées sur les lésions inflammatoires précoces ou bien après drainage des lésions suppurées, les injections intralésionnelles de triamcinolone (0,5-1 ml) permettent un contrôle rapide de l'inflammation et ont un effet atrophogène sur la néoformation des sinus et la fibrose évolutive.

## Chirurgie

Devant une lésion inflammatoire douloureuse et abcédée, l'incision/drainage est pratiquée de façon courante et soulage rapidement le patient. Ce geste chirurgical d'urgence, trop souvent pratiqué sur une lésion considérée comme un abcès commun et sans que le diagnostic de MV ait été seulement évoqué, est utile s'il existe effectivement une collection purulente ; il est au contraire inutile et même délétère si le nodule n'est pas ramolli. Dans tous les cas, il s'agit d'une solution à court terme, la récurrence étant en général la règle. Cependant, l'ablation/décapitation *unroofing* des sinus permet de diminuer les récurrences et les décharges purulentes, et est conseillée par certains [55].

Une lésion fistulisée locale, siège de récurrences fréquentes dans la même localisation, peut bénéficier d'une chirurgie d'exérèse localisée sous anesthésie locale.

Dans les atteintes étendues chroniques avec des sinus intercommuniquants et une fibrose évolutive, la chirurgie extensive classique – ou la vaporisation au laser CO<sub>2</sub> préconisée par certaines équipes [56] – est le seul traitement qui puisse modifier l'histoire naturelle de la maladie. L'excision radicale et la cicatrisation en deuxième intention et/ou la greffe permettent un contrôle satisfaisant des atteintes axillaires, inguinopérinéales et périanales (moins satisfaisant dans les localisations sous-mammaires) [57].

La radiothérapie est recommandée par certains à titre anti-inflammatoire avec de bons résultats à court terme ; compte tenu du risque spontané de cancer, cette option ne paraît pas raisonnable [58].

## Stratégies thérapeutiques : prise en charge médicochirurgicale

Le traitement dépend du degré de sévérité (Hurley), de la fréquence des poussées et des objectifs du patient. Le seul traitement permanent étant la chirurgie d'excision large, son indication est réservée aux cas graves (Hurley III).

### Stades aigus

Une partie des patients souffrent de nodules douloureux permanents, sans fistulisation spontanée, mais avec des périodes de rémission. Ils peuvent bénéficier des options thérapeutiques suivantes :

- un traitement topique, en sachant que les antiseptiques et les antibiotiques sont peu ou pas efficaces, compte tenu de la profondeur des lésions ;
- une antibiothérapie courte (amoxicilline/acide clavulanique) qui pourrait contrôler et même empêcher une poussée inflammatoire, si elle est commencée dans l'heure qui suit les premiers symptômes ;
- une injection intralésionnelle de corticoïdes (triamcinolone 5-10 mg) ;
- une corticothérapie orale courte à forte dose, qui permet, dans certains cas, un contrôle rapide d'une poussée inflammatoire ;
- l'incision des abcès superficiels collectés.

### Stades chroniques récidivants

#### Traitement médical

Le but du traitement, à ce stade, est d'arrêter l'évolution, de diminuer la fréquence des poussées et la suppuration chronique.

- Une antibiothérapie par clindamycine/rifampicine pendant 10 semaines permet d'obtenir des rémissions complètes dans 50 % des cas et une amélioration importante chez la majorité des autres. Les traitements de maintenances par cyclines et sels de zinc aident à prolonger les périodes de rémission. Le métronidazole est utile dans le contrôle des odeurs fétides des colonisations à anaérobies.
- Quand la chirurgie est indiquée, une cure d'antibiotique de 1 mois avant le geste est préconisée pour prévenir les complications infectieuses.
- L'isotrétinoïne est inefficace.
- La dapsonne pourrait être une alternative.
- Le rapport bénéfice/risque des anti-TNF reste à préciser.

## Chirurgie

- La chirurgie, large en profondeur et en largeur, avec cicatrisation dirigée ou greffe/lambeau, est réservée aux cas graves. Le marquage peropératoire au bleu de méthylène permet de suivre les trajets fistuleux et ainsi de délimiter la zone à exciser.
- Une excision locale, dans les cas limites, est utile, surtout si les récurrences sont au même endroit.
- Incision et décapitation des sinus peuvent être une alternative.
- La chirurgie par laser est pratiquée dans les centres spécialisés.

## Mesures d'hygiène

Aucune mesure d'hygiène particulière n'est recommandée pour les patients. Les savons antiseptiques sont inutiles. Les déodorants de différentes présentations sont autorisés. L'épilation mécanique et au laser n'est pas contre-indiquée.

Aucune restriction alimentaire n'est nécessaire.



## Références

- [1] Verneuil A. Étude sur les tumeurs de la peau: de quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gén Méd* 1854;**447-68**:693-705 [de l'hydrosadénite phlegmoneuse et des abcès sudoripares, ibid., 1864; 114:537-57; 115:327-37; 1865:437-53].
- [2] Brunsting HA. Hidradenitis suppurativa: abscess of the apocrine sweat glands. *Arch Dermatol Syphil* 1939;**39**:108.
- [3] Jemec GBE, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**:191-4.
- [4] Faye O, Bastuji-Garin S, Poli F, Revuz J. Hidradenitis Suppurativa: a clinical study of 164 patients (en préparation).
- [5] Jemec GB. Hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg* 2003;**7**:47-56.
- [6] Poli F, Jemec GB, Revuz J. Clinical presentation. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 12-24.
- [7] Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1985;**113**:1-8.
- [8] Von der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000;**142**:947-53.
- [9] Von der Werth JM, Wood P, Irvine AD, McLean WH. Genetics of Hidradenitis suppurativa. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 70-85.
- [10] Hight AS, Warren RE, Weekes AJ. Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1047-51.
- [11] Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa. *J Med Microbiol* 1999;**48**:103-5.
- [12] Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1996;**193**:203-6.
- [13] Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol* 1999;**140**:90-5.
- [14] McDaniel DH, Welton WA. Furunculosis and hidradenitis suppurativa response. *Arch Dermatol* 1984;**120**:437.
- [15] Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996;**135**:721-5.
- [16] Lapins J, Asman B, Gustafsson A, Bergstrom K, Emtestam L. Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol* 2001;**81**:96-9.
- [17] Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003;**206**:96-105.
- [18] Nassar D, Hugot JP, Wolkenstein P, Revuz J. Lack of association between CARD 15 gene polymorphisms and hidradenitis suppurativa: a pilot study. *Dermatology* 2007;**215**(4):359.
- [19] Mengesha YM, Holcombe TC, Hansen RC. Prepubertal hidradenitis suppurativa: two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1999;**16**:292-6.
- [20] Attanoos RL. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 1995;**134**:254.
- [21] Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;**119**:345-50.
- [22] Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1996;**134**:1057-9.



- [23] Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003;**56**:451-61.
- [24] Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1996;**34**:994-9.
- [25] Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990;**122**:763-9.
- [26] Fitzpatrick JE. Inflammatory reactions of the sweat unit. In: Farmer ER, Hood EF, editors. *Pathology of the skin*. Norwalk: Appleton and Lange; 1990. p. 461-2.
- [27] Daoud MS, Dicken CH. Disorders of the apocrine sweat glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 707-13.
- [28] Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993;**8**:117-9.
- [29] Sekisik P, Contou JF, Cosnes A, Cosnes J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 50-7.
- [30] Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001;**7**:323-6.
- [31] Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995;**32**:382-6.
- [32] Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 2005;**79**:476-82.
- [33] Von der Weth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:389-92.
- [34] Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, editors. *Dermatologic surgery*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 729-39.
- [35] Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions of uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;**149**:211-3.
- [36] Rosner IA, Richter DE, Huettner TL, Kuffner GH, Wisniewski JJ, Burg CG. Spondyloarthropathy associated with hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Ann Intern Med* 1982;**97**:520-5.
- [37] Tallo R, Quinet R, Waxman J. Reactive arthritis due to hidradenitis suppurativa mimicking osteomyelitis. *South Med J* 1991;**84**:1147-9.
- [38] Bhalla R, Sequeira W. Arthritis associated with hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* 1994;**53**:64-6.
- [39] Li M, Hunt MJ, Commens CA. Hidradenitis suppurativa, Dowling Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 1997;**38**:209-11.
- [40] Kaplan RP. Cancer complicating chronic ulcerative scarifying mucocutaneous disorders. *Adv Dermatol* 1987;**2**:19-46.
- [41] Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa - characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol* 1996;**21**:419-23.
- [42] von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;**144**:809-13.
- [43] Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of Life Group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:621-3.
- [44] Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;**22**:325-8.
- [45] Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:971-4.
- [46] Faye O, Poli F, Gabison G, Pouget F, Wolkenstein P, Revuz J. Association rifampicine clindamycine dans l'hidradénite suppurée. Communication orale aux "journées dermatologiques de Paris", décembre 2005.
- [47] Sartorius K, Boer J, Jemec GB. Topical treatment. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 149-60.
- [48] Boer J, Gemert Van MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:73-6.
- [49] Hofer T, Itin PH. Acne inverse: a dapsone-sensitive dermatosis. *Hautarzt* 2001;**52**:989-92.
- [50] Sullivan TP, Welsh E, Kerdell FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;**149**:1046-9.
- [51] Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;**154**:726-9.
- [52] Fardet L, Dupuy A, Kerob D, Levy A, Allez M, Begon E, et al. Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:624-8.
- [53] Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;**115**:263-8.
- [54] Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm Venereol* 1989;**69**:541-3.
- [55] Barron J. The surgical treatment of perianal hidradenitis suppurativa. *Dis Colon Rectum* 1970;**13**:441-3.
- [56] Lapins J, Emtestam L. Surgery. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 161-73.
- [57] Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992;**79**:863-6.
- [58] Renato G. Panizzon. Radiation therapy. In: Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 174-5.

## Pour en savoir plus

Hidradenitis suppurativa. Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ. Springer, Allemagne, 2006.  
[www.hs-foundation.org](http://www.hs-foundation.org).  
[www.afrh.fr](http://www.afrh.fr).  
[www.orpha.net](http://www.orpha.net).

D. Nassar (danynassar@gmail.com).

J. Revuz.

Service de dermatologie, Centre hospitalier universitaire Henri Mondor, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Nassar D., Revuz J. Hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-820-A-20, 2008.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Pathologie non tumorale des glandes sudorales

D Lambert

**Résumé.** – Les manifestations pathologiques non tumorales des glandes sudorales, en raison de leurs individualités, sont étudiées séparément.

La pathologie eccrine est avant tout quantitative. La surproduction, ou hyperhidrose, est responsable de sudation exagérée pouvant dépasser 10 L par 24 heures, à l'origine de handicaps relationnels et métaboliques.

L'absence de glandes sudoripares eccrines, ou anhidrose, entraîne des troubles sévères de la thermorégulation (coup de chaleur) pouvant être mortels chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Les troubles rétentionnels sont à l'origine de tableaux cliniques de miliaires cutanées dont la gravité est fonction de la localisation anatomique.

Les troubles métaboliques sont classiques dans la fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose où la surcharge sudorale en  $\text{Na}^+$  s'explique par un trouble de réabsorption ductale. D'autres troubles métaboliques génétiques induisent des tableaux très particuliers de bromhidroses eccrines.

Parmi les pathologies inflammatoires, il est désormais classique d'opposer l'hidradénite eccrine neutrophilique médicamenteuse des patients sous chimiothérapie à l'hidradénite eccrine palmoplantaire juvénile idiopathique.

La pathologie apocrine apparaît moins riche que l'eccrine. Elle se limite essentiellement à la production d'une bromhidrose apocrine, conséquence d'une mauvaise hygiène et de l'imbrication de plusieurs facteurs biochimiques consécutifs à l'action de bactéries.

À l'origine de l'odeur axillaire propre à chaque individu, la sueur eccrine joue un rôle capital dans le déterminisme de la composition du « bouquet axillaire » qui peut, dans certains cas, par la gêne occasionnée, induire des problèmes relationnels complexes.

Les autres pathologies apocrines, chromhidrose et maladie de Fox-Fordyce, restent exceptionnelles. Quant à la trichomycose axillaire, il s'agit avant tout d'un manque d'hygiène.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** sueur, eccrine, apocrine, hyperhidrose, anhidrose, rétention, miliaire, hidradénite, bromhidrose, chromhidrose, Fox-Fordyce.

## Introduction

Organismes différents dans leur constitution, leur localisation, leur physiologie et leur régulation, les glandes sudorales eccrines et apocrines sont responsables de manifestations pathologiques différentes.

## Pathologie sudorale eccrine

Deux à cinq millions de glandes eccrines sont distribuées sur l'ensemble de la surface cutanée, à l'exception des lèvres, du gland, du prépuce, des petites lèvres, du clitoris et du lit de l'ongle. Leur densité varie selon les sites considérés, en moyenne 600 par  $\text{cm}^2$  sur le front, 350 par  $\text{cm}^2$  sur les plantes et 120 par  $\text{cm}^2$  sur les cuisses.

Il s'agit de tubes borgnes d'environ 5 mm de long, appendus à la surface cutanée où ils s'ouvrent par un orifice poral isolé de toute structure annexielle. Fonctionnellement, leur débit peut varier de quelques millilitres à plusieurs litres par heure. Au repos, la sudation est un phénomène intermittent, insensible, la perspiration permet d'éliminer environ 600 grammes de sueur par jour sous deux formes : émission de vapeur d'eau par les orifices sudoraux et perte d'eau transépidermique. En cas d'élévation de la température centrale (hypothalamus) ou extérieure cutanée, la sudation « thermique » est à l'origine de la thermorégulation. Le conduit sudoral, assimilé à un caloduc, par thermolyse lutte contre la chaleur et inversement par thermogénèse lutte contre le froid.

La sueur eccrine favorise l'hydratation du stratum corneum même en atmosphère sèche, conservant à la peau ses propriétés mécaniques. Sur les paumes et les plantes, la sueur non thermodépendante améliore la préhension des objets et facilite la marche en évitant le glissement, la moiteur élevant le coefficient de friction. Par l'existence de sudation rétrograde, la sueur rend possible l'absorption percutanée. Enfin, la sueur eccrine possède un caractère antiseptique.

Daniel Lambert : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef du service de dermatologie de Dijon, CHUR Bocage Sud, 2, boulevard du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 21034 Dijon cedex, France.

## VARIATIONS QUANTITATIVES

■ **Hyperhidrose**

L'hyperhidrose<sup>[76, 77]</sup> peut être définie comme une production de sueur supérieure à la normale. Mais cette « norme » propre à chaque individu reste à définir. Il s'agit en réalité d'une impression purement subjective. Excessive, l'hyperhidrose peut devenir un véritable handicap. C'est ainsi qu'en France, chaque année, des millions de patients souffrent d'une hyperhidrose généralisée ou localisée.

**Hyperhidrose généralisée**

Elle est toujours secondaire à un dérèglement interne<sup>[91]</sup>.

• *Fièvre*

L'hyperhidrose, au décours d'une fièvre, s'observe surtout lors de la défervescence thermique, souvent nocturne, quelle qu'en soit la cause. Il s'agit d'une perturbation de l'activité de régulation de l'hypothalamus, classique dans les maladies infectieuses comme le paludisme, la brucellose, la tuberculose, l'endocardite, mais aussi lors de l'insuffisance cardiaque, de la ménopause et dans certains cancers (lymphomes).

• *Maladies endocriniennes*

L'hyperactivité sympathique explique la peau moite et humide de l'hyperthyroïdie, à condition que la chaleur ambiante soit cantonnée à des chiffres supérieurs à 29 °C, sinon l'hyperhidrose n'apparaît pas. À coup sûr, elle est déclenchée dans la thyrotoxicose et à une température de 34 °C. On l'observe aussi dans l'acromégalie, le diabète sucré, les tumeurs carcinoïdes, le phéochromocytome, l'obésité, l'hyperpituitarisme, la goutte. Cette hyperhidrose est contrôlable par les anticholinergiques.

• *Agression du système nerveux autonome*

On observe différentes formes aiguës d'hyperhidrose, nocturne, généralisée. C'est le cas de l'hypoglycémie, du *dumping syndrome*, de l'empoisonnement par mercure, insecticides, herbicides, du sevrage en alcool ou en stupéfiants, de l'intoxication tabagique, de la réaction d'Herxheimer, de l'état de choc, de l'état syncopal, d'une émotion subite (mais l'hyperhidrose émotionnelle est habituellement localisée) et de l'exposition au froid. Cette hyperhidrose s'associe à un refroidissement cutané, une vasoconstriction intense, une peau moite et parfois des douleurs cutanées.

• *Affections neurologiques*

Par leurs lésions tissulaires, elles peuvent induire des hyperhidroses généralisées comme au cours des lésions médullaires traumatiques, vasculaires, myélitiques. Dans la syringomyélie et la syringobulbie, l'atteinte est souvent localisée.

L'atteinte du système nerveux central est responsable de l'hyperhidrose de la sclérose en plaques, de la maladie de Parkinson, du syndrome de Shapiro<sup>[36]</sup>, du syndrome dysautonomique familial de Riley-Day. Il peut s'agir d'atteintes des nerfs périphériques dans les neuropathies du diabète, de l'amylose, de l'alcoolisme, de la lèpre, et au cours de l'insensibilité congénitale à la douleur. L'hyperhidrose accompagnant les cancers en phase terminale pourrait bénéficier du thalidomide<sup>[15]</sup>.

Enfin, des hyperhidroses compensatrices s'observent après sympathectomie thérapeutique, ou sont la conséquence de tableaux d'anhidrose.

**Hyperhidroses localisées**

Elles traduisent une perturbation de la régulation sécrétoire. Unilatérales, elles font rechercher une cause précise sous-jacente d'origine neurologique ou tumorale. Bilatérales et symétriques, elles sont idiopathiques.

• *Hyperhidroses faciales*

L'hyperhidrose gustative est peu fréquente. Elle peut être associée à une encéphalite, une parotidite, un abcès de la parotide, une

syringomyélie, être la conséquence d'un zona, d'une neuropathie diabétique, d'une sympathectomie thoracique.

De siège médio- ou latéofacial, elle est déclenchée par la vue d'un aliment désiré, véritable stimulation gustative à l'œil, ou par la mastication. Elle s'accompagne de rubéfaction du visage, de larmoiement, de rhinorrhée.

Le *syndrome de Lucie Frey* désigne une hyperhidrose cutanée localisée à la peau, mais déclenchée par une sollicitation gustative. Elle s'explique par un accident neurologique régional qui se déroule en deux temps. Dans un premier temps, une maladie ou un traumatisme entraînent un décollement sous-cutané avec déchirure des fins rameaux nerveux. La dégénérescence axonale rétrograde des fibres sympathiques et parasympathiques qui en résulte peut s'étendre très loin de la zone lésée.

Dans un deuxième temps, la régénération des axones peut devenir aberrante en empruntant des fibres différentes. C'est ainsi que des fibres gustatives peuvent aboutir à la peau.

Les causes sont multiples : herpès du trijumeau, fractures, forceps, chirurgie méningée et surtout inflammation ou chirurgie de la parotide. La gêne sociale peut être sévère (restaurant impossible) et la demande thérapeutique pressante.

Jusqu'à ces dernières années, les thérapeutiques étaient souvent aléatoires : interposition de greffon pour éviter la colonisation des fibres, anticholinergiques généraux inefficaces. Le blocage parasympathique en amont justifiait les excisions du nerf auriculotemporal<sup>[6]</sup>, de la corde du tympan, l'alcoolisation des ganglions cervicaux supérieurs, du ganglion otique...

Désormais, l'injection de toxine botulinique réalise une parfaite dénervation chimique indolore. Il suffit de bien visualiser le territoire cutané atteint (mastiquer du citron vert), et d'injecter 3 unités de Botox® ou 10 unités de Dysport® pour chaque cm<sup>2</sup>. En 2 à 5 jours, l'efficacité est nette dans 100 % des cas et se prolonge 6 à 15 mois<sup>[8]</sup>.

Le *granulosis rubra nasi*, exceptionnel, s'observe chez les garçons âgés de quelques mois ou années (avant 10 ans). Un érythème franc de la pointe du nez se couvre de vésicules de sueur ecchrine. L'hyperhidrose peut précéder l'érythème de plusieurs années. Une acrocyanose peut être associée. Secondairement, joues et menton peuvent être atteints. La régression apparaît vers 3-4 ans ou à la puberté, avec télangiectasies et microkystes résiduels. Il n'y a pas de traitement efficace reconnu.

L'hyperhidrose frontale, l'hyperhidrose hémifaciale correspondent à des sudations compensatrices en réponse à une anhidrose de proximité passée inaperçue.

• *Hyperhidroses isolées du tronc et des membres*

Il existe de véritables hyperhidroses localisées paroxystiques<sup>[50]</sup>. Des sites d'hyperhidrose localisée peuvent s'observer chez le jeune enfant ou apparaître spontanément chez l'adulte. Ainsi ont été découverts des nævus sudorifères, véritables hamartomes sudoraux. L'un d'eux a pu révéler une récurrence d'angiome en touffe 10 ans plus tard<sup>[67]</sup>.

Une hyperhidrose localisée a pu faire découvrir une tumeur glomique digitale.

Le syndrome POEMS associe : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et pigmentation cutanée avec parfois angiomes gloméruloïdes. Il est souvent accompagné d'une hyperhidrose, de même que le syndrome de Gopalan (ou syndrome des pieds brûlants) et les tableaux de pachydermopériostose.

Certaines kératodermies palmoplantaires acquises sont le siège d'hyperhidrose plantaire majeure, responsable de macération avec kératolyse ponctuée, signe habituel des hyperhidroses sur les sites à kératine épaisse.

Les hyperhidroses thoraciques unilatérales parfois paroxystiques doivent faire rechercher une côte cervicale, un cancer pulmonaire bronchique ou pleural.





1 Hyperhidrose palmaire.

### • Hyperhidroses idiopathiques

Sous ce terme, on regroupe les hypersudations axillaires et palmoplantaires bilatérales, symétriques, permanentes, majorées par l'émotion et le stress indépendamment des phénomènes de thermorégulation.

Selon une enquête de la SOFRES, 12 % de la population de plus de 15 ans serait atteinte, avec prédominance féminine. Elle débute classiquement à la puberté, mais s'observe aussi chez les enfants. Elle s'estompe chez le sujet âgé. Un début chez le nourrisson fait rechercher une kératodermie palmoplantaire congénitale ou une érythrodermie ichtyosiforme congénitale.

Sur un fond de sudation permanente, des crises sudorales intenses, parfois sévères, peuvent s'accompagner d'érythème, d'œdème, parfois de douleur avec une cyanose froide des extrémités (par évaporation). Entre les crises, la sudation peut être majorée par la chaleur (saison, profession).

Des facteurs favorisants et des facteurs déclenchants sont bien individualisés : stimulus psychoaffectif, émotion, stress, simple effort de concentration intellectuelle (calcul mental) ou physique. S'y associent tachycardie, anxiété, instabilité vasomotrice. Les boissons chaudes, la nourriture épicée, l'humidité ambiante, les changements brutaux de température du froid au chaud sont redoutés par ces sujets. Il n'existe aucune anomalie organique des glandes sudorales. En fonction des localisations, les inconvénients diffèrent.

– L'atteinte axillaire correspond à une production de sueur locale supérieure à 50 mL/min. Elle est mal vécue en raison du retentissement vestimentaire et olfactif compliqué de bromhidrose. Elle a un retentissement esthétique et limite certaines activités relationnelles ; le sport intensif, la danse deviennent impraticables. Elle contre-indique les professions exposées au froid, en particulier les travaux en milieu frigorifique. Les vêtements en permanence humides, décolorés, siège d'une chromhidrose sont à changer fréquemment.

– L'hyperhidrose palmaire (fig 1) rend les poignées de main désagréables, source d'appréhension, phobie et d'isolement socioprofessionnel. Elle représente un véritable handicap dès la scolarisation (cahiers tachés), dans les métiers de précision (horlogerie, chirurgie, broderie, couture, machine-outil), mais aussi couramment chez les secrétaires et les musiciens (guitariste, pianiste). Elle contre-indique la profession d'électricien. Le handicap peut être aussi médical, en favorisant les dermites de contact aux objets manipulés (gants, montre, bijoux).

– L'hyperhidrose plantaire, par la macération permanente, est responsable de kératolyse ponctuelle<sup>[13]</sup>. La couche cornée macérée, blanchâtre, cartonnée, parsemée de ponctuations plus ou moins

larges, traduirait l'activité de *Corynebacterium keratolyticum*. Ainsi se trouvent favorisées les surinfections bactériennes et fongiques, les eczémas de contact aux constituants des chaussures (colle, colorants) dont l'usure prématurée pose parfois de véritables problèmes économiques. Enfin, se surajoute la bromhidrose plantaire et les inconvénients relationnels qu'elle entraîne<sup>[31]</sup>. L'origine génétique, avec 50 % d'atteintes familiales, ne fait aucun doute. La transmission autosomique dominante serait à pénétrance incomplète.

Cette hyperhidrose idiopathique peut accompagner, outre les kératodermies palmoplantaires, la maladie de Raynaud, l'érythermalgie, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome ongle-rotule. Son diagnostic est facile cliniquement. L'intensité de la sudation peut être calculée par des tests de coloration (iode, phénolphtaléine) ou par des empreintes sur des révélateurs spéciaux (iode). Des appareils sophistiqués, - évaporimètre, cornéomètre, - sont utilisés en recherche<sup>[54]</sup>.

### Traitements<sup>[41, 42]</sup>

Bien qu'innervées par des fibres sympathiques et sensibles aux stimulations parasympathiques, les glandes sudoripares eccrines sont sous contrôle cholinergique. La sécrétion est stimulée par l'acétylcholine, la pilocarpine, et inhibée par l'atropine et les anticholinergiques. Mais la prescription de traitements systémiques anticholinergiques, atropine-like, n'est efficace qu'à doses toxiques et induit des inconvénients majeurs : dessèchement muqueux sévère, troubles de l'accommodation...

Il faut donc faire appel à des thérapeutiques locales. Elles sont de quatre ordres : antitranspirants de contact, ionophorèse, toxines botuliniques, techniques chirurgicales.

#### • Antitranspirants de contact

Pour bloquer la sécrétion-excrétion sudorale, formol et acide borique sont désormais interdits car toxiques neurologiques, digestifs et rénaux. Le glutaraldéhyde en solution aqueuse à 10 %, tamponné dans du bicarbonate de soude à pH 6-7 est efficace mais irritant et colore la peau en jaune. Les poudres neutres : talc, alun, tanin, peu efficaces, sont progressivement abandonnées. Parmi les sels de métaux, le zirconium, responsable de granulomes à corps étranger, est déconseillé ; restent les sels d'aluminium.

Les sels d'aluminium représentent encore en 2002 les meilleurs antisudoraux chimiques, à condition d'utiliser les formulations les plus efficaces, rendues peu irritables par leur association à des substances tampons comme les lipoaminoacides et à d'autres complexes métalliques<sup>[42]</sup>.

Les variations de pH entre 4 et 6 sont plus bénéfiques, les produits avec une galénique sans cesse améliorée sont bien tolérés. Ils ne dégradent plus les tissus naturels ni industriels. Leur structure insoluble permet d'éviter les interférences avec les protéines de la couche cornée et ils n'entraînent pas d'acanthose réactionnelle (tableau I). De plus, l'utilisation de radicaux de chaînes grasses, saturées ou insaturées, de C6 à C11 atomes de carbone confère des propriétés déodorantes, antibactériennes et anti-inflammatoires.

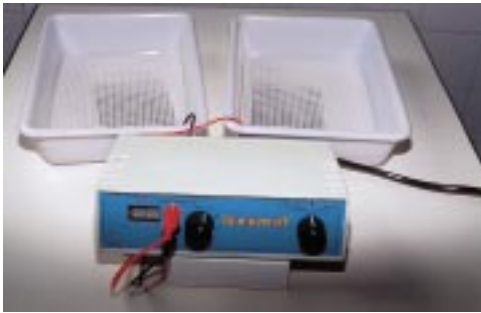
#### • Ionophorèse

Elle permet la pénétration d'ions de sels solubles par voie transcutanée. Cette technique de galvanisation permet de réaliser des ionisations médicales très utilisées en thérapeutique ces 50 dernières années<sup>[41]</sup>.

Dans l'hyperhidrose idiopathique axillaire, palmaire ou plantaire, on utilise un générateur de courant électrique qui doit répondre à des normes européennes de sécurité (93/42/CEE) (appareils Idromed et Ionomat) (fig 2). Il permet de faire passer un courant électrique de 20 mA d'intensité sous 50 V entre deux électrodes immergées dans un bac rempli d'eau du robinet pour les mains et les pieds. En suivant scrupuleusement les recommandations d'utilisation et les précautions élémentaires, ce traitement peut être réalisé à domicile. Les résultats sont satisfaisants dans les hyperhidroses palmoplantaires modérées et un peu moins favorables dans les

Tableau I. – Exemples d’antisudoraux à base de sels d’aluminium <sup>[42]</sup>.

Biotherm®	Stick spray	Chlorhydrate d’aluminium 15 %
Dermagor®	Stick	Chlorhydrate d’aluminium 20 %
Driclor®	Solution	Chlorure d’aluminium hexahydraté 20 %
Etiaxil®	Bille, lotion, stick, vaporisateur, lingettes	Chlorure d’aluminium hexahydraté 20 % et 25 %
Lutsine®	Bille	Hydroxychlorure d’aluminium 17,5 %
pM Promedica®	Crème, bille	Hydroxychlorure d’aluminium 19 %
Spiral®	Crème	Hydroxychlorure d’aluminium 18 %



2 Appareil Ionomat.

hyperhidroses axillaires pour des raisons techniques. Pour traiter les aisselles, l’électrode métallique sphérique ou plate est recouverte de tissu protecteur saturé en eau du robinet dont le maintien au contact de la peau peut être problématique, d’où les résultats moins satisfaisants.

Pour Murphy, il apparaît logique d’utiliser une technique d’ionophorèse <sup>[59]</sup> avant de proposer les interventions chirurgicales invasives.

• Injections de toxines botuliniques

Utilisée depuis 1980 dans de multiples indications neurologiques, ophtalmologiques et cosmétiques, la toxine botulinique a désormais sa place dans le traitement de l’hyperhidrose <sup>[83]</sup>. Elle bloque la libération présynaptique d’acétylcholine à la jonction neuromusculaire des muscles striés <sup>[16, 27]</sup>. Des injections sous-cutanées de Botox® (BTX A) ou Dysport® réduisent les hyperhidroses localisées craniofaciale <sup>[5]</sup>, frontale <sup>[35]</sup>, cervicale, les sueurs gustatives ou du syndrome de Ross, ainsi que celles des amputés de jambe <sup>[92]</sup> et de la maladie de Hailey-Hailey <sup>[45]</sup>.

La dose optimale nécessaire pour traiter aisselles, paumes ou plantes est de 30 à 80 unités de Botox®. L’amélioration nette obtenue en 3 à 8 jours, se maintient 4 à 8 mois. Pour Naver, un bénéfice substantiel persiste 1 an après chez 55 % des sujets <sup>[61]</sup>. L’efficacité contre placebo a été confirmée par Heckmann dans l’hyperhidrose axillaire <sup>[26]</sup>. Les douleurs à l’injection, minimes sur la face, le cou et le thorax, inexistantes sur les aisselles, deviennent pénibles sur les paumes et surtout les plantes. Une anesthésie locale a été proposée, de même que l’utilisation d’un dermojet pour rendre l’injection acceptable à ce niveau.

De Almeida propose de ne traiter que la main dominante <sup>[12]</sup> après avoir réalisé une anesthésie tronculaire du poignet. Vollert, mieux que l’utilisation de la crème Emla®, propose une anesthésie régionale, intraveineuse, pour réaliser les injections de toxines botuliniques dans les paumes <sup>[89]</sup>. Cependant, la nécessité d’effectuer 16 à 25 injections par paume ou plante, et de recommencer en moyenne tous les 6 mois, laisse rapidement ces patients.

• Traitements chirurgicaux de l’hyperhidrose idiopathique

La chirurgie du canal carpien n’a plus de justification. La chirurgie réglée des aisselles, à condition d’être réalisée par un chirurgien

expérimenté, retirant les groupements sudoraux par unités anatomiques, a longtemps permis d’obtenir des résultats satisfaisants. Ces experts doivent éviter les brides et les rétractions, causes de séquelles inesthétiques et de bromhidrose paradoxale.

Désormais, l’acte chirurgical curatif est représenté par la *sympathectomie endoscopique transthoracique* (SET). Certes, le principe de la chirurgie thoracique <sup>[17]</sup>, vieux d’un siècle, était un privilège des pneumophysiologues pour réaliser des sections de brides lors de pneumothorax thérapeutiques. Mais les pionniers des sympathectomies de l’hyperhidrose réalisaient une chirurgie à thorax ouvert. Une telle prise de risque n’est plus justifiée dans cette indication.

Avec les progrès de l’anesthésie et de la technologie vidéomicroscopique et l’évolution des mentalités des chirurgiens thoraciques, désormais la SET a conquis ses lettres de noblesse.

La section par voie endoscopique transthoracique des ganglions sympathiques T2, T3, T4 permet de contrôler les hyperhidroses palmaires. Si l’on ajoute T5, l’atteinte axillaire concomitante se trouve aussi éradiquée - ceci au prix d’une hospitalisation courte de 1 à 2 jours et de complications limitées : 3 % de pneumothorax, 1 % de syndrome de Claude Bernard-Horner <sup>[40, 64]</sup> habituellement régressifs. Les douleurs thoraciques peuvent durer jusqu’à 2 semaines. Lan rapporte un œdème pulmonaire bilatéral <sup>[44]</sup>.

L’hyperhidrose compensatrice, notée par Schmutz <sup>[62]</sup> et son équipe dans 91 % des cas, régresse après plusieurs mois, excepté chez 5 % d’insatisfaits. Dans ce but, Lin propose une technique réversible par pose de clips <sup>[48]</sup>. Pour Gossot, le taux d’hypersudation compensatrice pour une hyperhidrose axillaire seule est supérieur à celui noté pour une hyperhidrose palmaire <sup>[19]</sup>.

Certains effets bénéfiques inattendus ont été obtenus dans les suites opératoires. Il s’agit d’améliorations associées d’hyperhidrose de la tête, du cou <sup>[33, 72, 93]</sup>, et surtout de localisations plantaires, améliorées de l’ordre de 40 % <sup>[1, 49]</sup>.

De plus, chez six patients sur 11 ayant eu une SET unilatérale <sup>[62]</sup>, est apparue une amélioration nette du côté opposé... non traité. Ces résultats incitent l’équipe nancéenne à ne plus traiter les deux côtés en un seul temps. Ils n’opèrent désormais le deuxième côté que chez les sujets qui en ont réellement besoin, après les avoir suivis plusieurs mois.

À long terme, les résultats sont stables, les récides rares <sup>[37]</sup>, à condition d’éviter les sympathectomies sélectives <sup>[20]</sup> laissant persister des rameaux communicants. L’apparition d’une moiteur correspond à une adaptation physiologique <sup>[47]</sup> et non à une récide. De Haan, en 2001, propose une voie d’abord postérieure plus simple <sup>[14]</sup>.

L’originalité de l’équipe nancéenne <sup>[62]</sup> est d’avoir prouvé l’intérêt de la sympathectomie lombaire dans l’hyperhidrose plantaire chez la femme. Les résultats sont aussi spectaculaires que ceux obtenus avec la chirurgie thoracique pour traiter l’hyperhidrose palmaire : 98,5 % de résultats favorables et stables. Cette indication reste cependant contre-indiquée chez l’homme en raison des prévisibles complications de l’éjaculation.

Les indications thérapeutiques qui peuvent être proposées figurent au tableau II.

Tableau II. – Choix thérapeutiques dans l’hyperhidrose.

Type	Simple	Modérée	Sévère
Hyperhidrose axillaire	Astringents	Ionophorèse	BTX-A SE thoracique
Hyperhidrose palmaire	Ionophorèse	Ionophorèse	SE thoracique
Hyperhidrose plantaire	Ionophorèse	Ionophorèse BTX-A	BTX-A SE lombaire chez la femme

SE : sympathectomie endoscopique ; BTX-A : toxine botulinique type A



### ■ Baisse de la production de sueur : hypohidrose, anhidrose

En réponse à un stimulus précis, l'absence totale de sueur définit l'anhidrose, elle est très rare. La production de sueur en quantité réduite est l'hypohidrose.

Ces deux phénomènes ne sont diagnostiqués que s'ils sont responsables d'une gêne nette pour le patient, sinon ils passent inaperçus.

Le diagnostic peut être confirmé par l'examen cutané de la peau, sèche, lisse, douce, craquelée, qui paraît dépourvue, ou pourvue en petite quantité, de pores sudoraux après badigeonnage à l'iode ou à l'O-phthalaldéhyde, après exposition de 1 minute à la lumière solaire. Chaque pore sudoral devient encore plus visible si une injection sous-cutanée d'acétylcholine est venue majorer la sécrétion. Des mesures plus précises<sup>[54]</sup> peuvent être réalisées par des tests à la sueur, une cornéométrie ou d'autres investigations. Peuvent être utilisés aussi des papiers imprégnés de dibromofluorescéine, d'iode, de chlorate de cobalt.

#### Manifestations cliniques

Tant qu'il vit en milieu frais, le sujet hypohidrotique ou anhidrotique reste ignorant de sa maladie, car aucune gêne n'apparaît. S'il existe de vastes territoires anhidrotiques, l'hyperhidrose compensatrice de la peau normale n'est pas perçue car la sueur s'évapore aussitôt. Mais en atmosphère chaude, une quantité élevée de glandes eccrines non fonctionnelles entraîne des troubles de la thermorégulation, cliniquement caractéristiques.

Cette asthénie anhidrotique associe fatigabilité, malaises, vertiges, céphalées, sensation d'inconfort à la chaleur, puis nausées, tremblements, palpitations, impression de striction sous-sternale avec picotements des extrémités.

À l'examen, la peau sèche, chaude, à 38 - 39 °C, s'accompagne de tachycardie et d'hyperpnée. Ce tableau récidivant sans cesse en milieu chaud incite les patients à éviter la chaleur, l'hyperactivité et déclenche une véritable phobie de l'atmosphère chaude.

#### Étiologie des anhidroses et hypohidroses<sup>[46, 91]</sup>

##### • Affections sans signes cutanés associés

Il s'agit d'affections endocriniennes, diabète sucré, hypothyroïdie, ou neurologiques. Tout traumatisme de l'hypothalamus ou du plancher du III<sup>e</sup> ventricule peut se compliquer d'une anhidrose ; de même, les neuropathies diabétiques, alcooliques et lépreuses.

L'absence d'innervation des glandes sudoripares s'observe dans l'insensibilité à la douleur<sup>[63, 88]</sup>, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome de Ross<sup>[79]</sup>.

Toute déshydratation sévère aboutit à une perte de sudation. Le coup de chaleur comme l'hyperthermie provoquée par la chaleur représentent deux troubles sévères de la thermorégulation. Le début brutal associe une hyperthermie à 40,5 °C, des troubles du système nerveux central avec hémorragies par thrombocytopénie et fibrinogénopénie. L'issue est fatale en l'absence de traitement. Même traitée, 35 % de décès sont observés. Cette véritable urgence nécessite une immersion dans de l'eau glacée sous chlorpromazine jusqu'à obtention d'une température à 39 °C, puis récupération en milieu frais aéré avec réanimation hépatique et rénale. L'instabilité de la thermorégulation persiste plusieurs jours, troubles mentaux et aberrations neurologiques durent des mois, avec séquelles définitives fréquentes (ataxie).

##### • Anhidroses associées à des manifestations cutanées<sup>[43]</sup>

La *dysplasie ectodermique anhidrotique* (fig 3) est une affection récessive liée à l'X, due à l'absence congénitale de glandes cutanées et muqueuses (bronches) rendant les malades très sensibles à la chaleur. C'est l'intolérance aux coups de chaleur (vent du midi) dès les premiers jours de la vie, avec tableau sévère d'hyperthermie qui alerte l'entourage, de même que l'aggravation des symptômes au



3 Dysplasie ectodermique anhidrotique.

cours de la mise en incubateur. Ces enfants ont par ailleurs des perturbations morphologiques caractéristiques : air vieillot, front proéminent, ensellure nasale, narines évasées, rides autour des paupières, lèvre supérieure mince, lèvre inférieure protruse éversée, oreilles pointues et décollées, absence de sourcils et de cils, cheveux rares et clairsemés, fragiles, cassants, se laissant facilement arracher. La radiographie des maxillaires fait découvrir la rareté ou l'absence des bourgeons dentaires. L'étude des dermatoglyphes, l'absence ou la rareté des glandes sudoripares et l'enquête familiale confirment le diagnostic.

En dehors du traitement symptomatique des accidents aigus et des complications, le traitement consiste à bien éduquer ces enfants pour éviter des situations critiques en ambiance chaude. Des absences congénitales de structures ectodermiques peuvent réaliser des tableaux localisés d'anhidrose.

La *dystrophie ectodermique hidrotique* (syndrome de Clouston), transmise en dominance autosomique, s'accompagne d'atteintes unguéales inflammatoires, destructrices, d'alopécie totale, sans altération dentaire ni dysmorphie faciale, ni trouble de la sudation.

Certaines *ichtyoses* s'accompagnent d'hypoplasie sudorale hypohidrotique, avec troubles graves de la kératinisation.

Dans la *fucosidose de Fabry*, anhidrose ou hypohidrose sont classiques.

En *dermatologie générale*, de nombreuses dermatoses à caractère atrophique peuvent retentir sur les glandes sudorales et induire une hypohidrose : sclérodermie, syndrome de Sjögren<sup>[51]</sup>, lichen scléreux, acrosclérose d'Huriez<sup>[24]</sup>, acrodermatite chronique atrophique, radiodermite, ulcérations au long cours, cicatrices, séquelles de maladies exfoliatrices sévères (Lyell), maladies infiltrantes comme le myxœdème et le lymphœdème.

Une urticaire cholinergique peut s'associer à une hypohidrose acquise<sup>[30]</sup>.

Enfin, l'anhidrose localisée doit être le résultat attendu après *sympathectomie chirurgicale* dans le traitement de l'hyperhidrose.

Parmi les *médicaments* responsables, citons l'hormone de croissance<sup>[82]</sup>, le zonisamide<sup>[66]</sup>.

#### VARIATIONS QUALITATIVES

##### ■ Chromhidroses eccrines

La chromhidrose n'intéresse qu'exceptionnellement les glandes sudorales eccrines. Il s'agit essentiellement d'une coloration vestimentaire, source de pseudochromhidroses ou encore d'une décomposition bactérienne de la sueur.



## ■ Bromhidroses eccrines

Bien que les glandes eccrines ne soient pas considérées comme glandes responsables d'« odeur » désagréable (apanage des apocrines), elles peuvent subir l'agression de micro-organismes dont la dégradation est responsable d'odeurs déplaisantes, proportionnelles au nombre de bactéries (bacilles diphtéroïdes), en moyenne plus de 10 000/cm<sup>2</sup>. Compte tenu de la grande quantité produite, la sueur eccrine a plutôt tendance à diluer la sueur apocrine et par suite, diminue la bromhidrose axillaire globale.

Sur un plan plus général, on individualise trois types originaux de bromhidroses eccrines : kératogénique, métabolique, exogène.

### Bromhidrose eccrine kératogénique

C'est la conséquence de la macération du stratum corneum avec altération de la kératine et kératolyse ponctuée bactérienne. On l'observe plus exceptionnellement dans les plis inguinaux et les pieds où elle est responsable de l'odeur de l'intertrigo des orteils.

### Bromhidroses métaboliques

Elles correspondent à plusieurs affections génétiques, responsables d'odeurs originales :

- aminoaciduries héréditaires : phénylcétonurie (odeur de moisi), maladie du sirop d'érable (odeur d'urine) *oasthouse syndrome*, hyperméthioninémie (odeur rance fruitée), acidémie isovalérique (odeur de fromage), acidémie n-butyrique/n-hexanoïque, tyrosinémie de type I (odeur de chou bouilli) ;
- triméthylaminurie due au déficit en triméthylamine-oxydase hépatique qui donne une odeur de poisson à la sueur et aux urines, c'est le *fish odour syndrome*.

### Bromhidroses eccrines exogènes

Elles s'observent après ingestion d'ail, d'oignon, de vitamine B<sub>1</sub>, d'arsenic ou après utilisation de produits sulfhydrylés.

## ■ Concentration anormale de la sueur en électrolytes

Elle peut s'observer dans diverses situations de déshydratation, mais surtout en pathologie dans la mucoviscidose. La concentration en Na<sup>+</sup> est très élevée. Elle s'explique par un défaut de réabsorption canalaire de l'ion sodium. Un test à la sueur standardisé à la pilocarpine confirme le diagnostic.

De même, en cas d'insuffisance rénale sévère dans les pays chauds, l'évaporation de l'eau sudorale laisse un dépôt d'urée sous forme de poudre blanche sur l'ensemble des téguments : c'est le givre urémique, encore dénommé urhidrose.

## PATHOLOGIE RÉENTIONNELLE

Lors des poussées de fièvre en atmosphère chaude et humide, l'excédent d'eau de surface altère l'évaporation de la sueur transépidermique et limite l'exfoliation cornée. Miliaire est le terme générique traduisant ce phénomène réentionnel. L'obstruction se situe à trois niveaux : région porale (miliaire cristalline), région épidermique moyenne (miliaire rouge), jonction dermoépidermique (miliaire profonde).

### ■ Miliaire cristalline (fig 4)

Encore appelée sudamina, la miliaire cristalline est la forme simple ni inflammatoire, ni prurigineuse, de rétention sudorale déclenchée par une hypersudation ostiale. De minuscules vésicules, translucides, en « goutte de rosée », sous-cornées, occupent les pores sudoraux du thorax et de l'abdomen. Elles disparaissent en quelques heures et s'observent surtout chez les nourrissons. En période néonatale, elles prédominent sur la tête, le cou et le thorax.

### ■ Miliaire rouge

Elle s'observe en milieu tempéré, dans des conditions de chaleur et d'humidité élevées, permanentes ou répétées. C'est la



4 Miliaire cristalline.

« bourbouille » en milieu tropical. Les vésicules intraépidermiques sont dues à l'accumulation de sueur hypertonique, mêlée à des débris de kératinocytes et des bactéries entraînant l'occlusion partielle puis la rupture du conduit sudoral. Elles respectent la tête, les paumes, les plantes et prédominent sur les faces latérales du thorax et de l'abdomen. L'éruption prurigineuse est faite de papules et de vésicules rouge vif, de 1 à quelques millimètres de diamètre.

Une fois installée, la symptomatologie s'intensifie au cours des poussées d'hyperhidrose. Traitée par le repos et l'exposition à une atmosphère fraîche, aérée, elle disparaît en quelques jours. Les antiseptiques locaux évitent les surinfections.

## ■ Miliaire profonde

Il s'agit le plus souvent de la forme évolutive de miliaires rouges répétitives, exposées au long cours pendant des mois en milieu tropical chaud, surchargé d'humidité. L'obstruction canalaire jonctionnelle, dermoépidermique, favorise le passage de sueur dans le derme, responsable de réaction inflammatoire prononcée [80].

Les papules, plus marquées, ont la couleur de la peau normale, et siègent sur le tronc et les extrémités. Le prurit est modéré ou absent, et surtout apparaît une anhidrose locale induisant une hyperhidrose compensatrice de la tête et du cou. S'y associent des signes généraux d'intolérance à la chaleur, correspondant à l'asthénie anhidrotique : asthénie, apathie, désintérêt dans le travail, phobie de la chaleur. Elle peut aussi s'associer à des hamartomes épidermiques [29].

Le traitement par le repos en milieu frais ne suffit pas. Plusieurs semaines ou mois en l'absence d'atmosphère chaude sont nécessaires avec une antibiothérapie pour éviter les colonisations bactériennes et jouer éventuellement un rôle préventif.

## PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE (HIDRADÉNITES)

Il existe plusieurs formes d'hidradénites.

### ■ Hidradénite eccrine neutrophilique (HEN)

Décrite par Harriot en 1982 [25], à un âge moyen de 40 ans, elle s'observe aussi chez l'enfant [32]. Elle survient dans 84 % des cas chez des malades sous chimiothérapie pour hémopathie de type leucémie aiguë myéloblastique (plus de 50 %) [10, 58], leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin et lors de tumeurs solides, ostéosarcome et cancer du testicule.

Cliniquement, les lésions ont un aspect variable : papules, plaques infiltrées, parfois annulaires, nodules, papulovésicules, rarement pustules, plaques érythémateuses, oedémateuses [53, 58], de topographie ubiquitaire, tête, cou, membres, sans prédilection pour les paumes ni les plantes [58].

Asymptomatiques, elles sont rarement douloureuses ou accompagnées de purpura. Ayant débuté en général 8 à 15 jours

après initiation d'une chimiothérapie, elles disparaissent spontanément en 1 à 5 semaines après arrêt du traitement [25]. Des formes hyperalgiques ou associées à des œdèmes sévères ont bénéficié d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticostéroïdes et de Disulone® [78].

L'étude histopathologique permet d'observer des amas de neutrophiles pérисudoraux, entourant et infiltrant les glandes sudoripares, avec parfois vacuolisation cellulaire importante et nécrose cellulaire [25]. S'y associe fréquemment un phénomène de syringométoplasie kératinocytaire, peu spécifique, purement réactionnel car rencontré dans de nombreuses autres pathologies [55]. Des thérapeutiques autres que les chimiothérapies peuvent être responsables : anti-inflammatoires non stéroïdiens, intoxication à la digoxine. Enfin, des virus ont été impliqués [9]. L'infiltrat à polynucléaires neutrophiles est diffus, sans tendance à respecter la portion sudorale du glomérule [21].

Parmi les chimiothérapies impliquées, les plus fréquentes [73, 86] sont la cytarabine, la doxorubicine, le mitoxantrone, le cyclophosphamide et la bléomycine. Il est difficile d'identifier précisément un seul responsable, ces médicaments étant prescrits en association [73]. Sont aussi imputés : paracétamol, *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) [2], zidovudine, stavudine et minocycline.

D'autres facteurs étiologiques sont connus, des agents infectieux de type *Serratia* [11], *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [3, 38, 58].

Dans certaines observations, l'HEN apparaît de longs mois après arrêt du traitement [73, 74] ou en l'absence de traitement [74], ou même a pu être inaugurale d'une leucémie aiguë myéloblastique [69].

À l'inverse, la réintroduction d'une chimiothérapie responsable d'HEN n'entraîne pas obligatoirement une récive.

La pathogénie demeure inconnue. Dans les causes médicamenteuses, l'agent causal ou l'un de ses métabolites pourrait avoir une concentration sudorale eccrine anormalement élevée, responsable d'une toxicité locale. Mais des tableaux identiques ont été observés chez des sujets sains [52, 70], spontanément ou créés par une intradermoréaction à la bléomycine [87].

Il pourrait aussi s'agir d'une dermatose neutrophilique due à des facteurs d'origine myélocytaire [10].

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués en raison du polymorphisme clinique : toxidermie, leucémie cutanée, syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum, essentiellement dans les formes bulleuses [73].

À ces données classiques, il faut ajouter quelques formes originales : la possibilité d'atteinte des glandes apocrines [7], la survenue chez les sujets neutropéniques [34, 65], se traduisant par l'absence d'infiltrat neutrophilique, faisant parler d'hidradénite eccrine purement chimiothérapique [22].

### ■ Hidradénite eccrine plantaire

Elle a été individualisée par Stahr [84] parmi différents tableaux papulonodulaires plantaires douloureux, observés chez l'enfant et l'adulte jeune. Il s'agit aujourd'hui d'une entité caractéristique dont la fréquence reste sous-estimée [21].

Elle survient brutalement, sans facteur déclenchant précis ni prise médicamenteuse chez un jeune de 9 à 21 ans en bonne santé. La douleur constante, aiguë, rend tout appui impossible. Papules et nodules multiples siègent sur les deux plantes ou une seule, sans fièvre ni autre symptôme associé, ni perturbations biologiques. En quelques heures, ou 4 à 7 jours, toute symptomatologie disparaît spontanément.

À cette forme stéréotypée, il faut associer désormais quelques cas d'atteintes palmaires concomitantes [57, 70, 71, 81], justifiant le qualificatif de palmoplantaire. D'où les nouveaux qualificatifs : hidradénite eccrine palmoplantaire, ou bien hidradénite eccrine palmoplantaire idiopathique juvénile.

L'étude histopathologique permet d'observer un infiltrat inflammatoire dense, à polynucléaires neutrophiles, situé

principalement autour des glandes sudorales eccrines [21], avec surtout atteinte des canaux excréteurs sur toute leur portion intra- et extraglomérulaire contrastant avec l'intégrité du segment sécrétoire glomérulaire. La présence de thrombose veineuse isolée est rarement retrouvée. Il n'existe pas de sialosyngométoplasie associée.

Les circonstances de survenue ne sont pas connues, cependant a été évoquée la présence de milieu humide et froid [18, 60, 90], d'engelures localisées aux pieds, respectant les orteils, d'hyposudation liée à un effort physique et thermique : marche prolongée au froid [21].

Le diagnostic différentiel pose des problèmes nosologiques avec les dermatoses neutrophiliques et des tableaux cliniques proches [4, 21], dont les trois principaux sont l'urticaire plantaire traumatique [56], l'érythème noueux plantaire [75, 85] et la vascularite plantaire sans leucocytoclasie [18]. La confrontation avec de nouvelles observations devrait permettre, avec le temps, de regrouper la majorité de ces observations.

### ■ Hidradénite suppurative

Elle ne doit plus être citée parmi les affections des glandes sudoripares. Encore dénommée maladie de Verneuil ou acné inversée, il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique suppurative fistulisante, d'évolution cicatricielle localisée à des régions cutanées où siègent des glandes apocrines. Cependant, Grosshans a bien démontré [23], à partir d'arguments irréfutables, histopathologiques, génétiques, hormonaux et thérapeutiques, qu'il s'agit d'une maladie du follicule pileux sébacé, différente de l'acné. En conséquence, elle ne doit être intégrée ni parmi les hidradénites, ni dans le cadre des acnés.

### ■ Syringométoplasie eccrine épidermoïde

Elle correspond à la classique métoplasie malpighienne ou kératinisante, dans laquelle les cellules épithéliales cuboïdes des canaux sudoraux eccrines se transforment sur une certaine surface en épithélium malpighien regroupant des kératinocytes avec leurs cadres clairs, leurs tonofilaments et la capacité de fabriquer de la kératine. Ce phénomène purement réactionnel, non dysplasique, s'observe aussi sur d'autres épithéliums dans différentes situations : réactions phototoxiques, photophytoprurites, inflammations chroniques (ulcérations, escarres, pyoderma gangrenosum), chimiothérapies (cytarabine, mitoxantrone, daunorubicine, cisplatine, 5-fluorouracil, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide, méthotrexate, busulfan, melphalan, carmustine, thiotepa et docétaxel).

## Pathologie sudorale apocrine

Les glandes apocrines ont une origine embryologique commune avec l'ensemble des éléments du follicule pilosébacé, issus du germe épithélial primaire. Le tube sudoral, long et épais, est suivi d'un canal excréteur court, rectiligne, qui débouche dans le follicule, au-dessus de l'orifice du canal excréteur sébacé.

Elles sont localisées essentiellement sur les aisselles, les aréoles mammaires, les conduits auditifs, les paupières, la région pubienne, périnéale, ombilicale, les petites lèvres et le prépuce. La sudation apocrine intermittente est provoquée par les stimuli émotionnels et les sympathicomimétiques. La sueur apocrine est alcaline, visqueuse, légèrement opalescente. Initialement sans odeur, elle est à l'origine d'odeurs caractéristiques après dégradation bactérienne, de plus, elle diffuse à l'extérieur certaines hormones de reconnaissance sexuelle, les phéromones. La production est limitée, 0,03 cm<sup>3</sup> de sécrétion par jour qui aide à la lubrification du poil, associée aux sécrétions eccrines et sébacées.

### BROMHIDROSE AXILLAIRE [28]

L'odeur axillaire commune est générée par des diphtéroïdes lipophiles aérobies et des micrococci incubés dans la sueur apocrine avec des débris cellulaires. Des acides gras à chaîne courte, mélangés

à l'ammoniac, après dégradation bactérienne, sont à l'origine de toutes sortes d'odeurs, acide caproïque en C6, caprylique en C8, valérique en C5. Des stéroïdes odorants, nés de la transformation bactérienne du cholestérol et du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstérone donnent la 5 alpha-androsténone (odeur d'urine) et le 5 alpha-androsténol (odeur de musc) à l'origine du bouquet axillaire composé de bien d'autres produits.

À l'inverse, sur les autres sites apocrines, le rôle odorant de la sueur apocrine reste modeste. Dans les régions génitales féminines, les sécrétions vulvaires, la glaire cervicale et l'exfoliation vaginale jouent un rôle prédominant. L'odeur du mâle, musquée, dépend des stéroïdes locaux et en partie de *Mycobacterium smegmatis*, la sueur étant rapidement contaminée par ces bactéries. La principale nuisance olfactive reste de loin dominée par la bromhidrose axillaire intensifiée par une mauvaise hygiène... à l'origine de nombreux désagréments : isolement, timidité malade, conflit de couple, anxiété, stress.

Débutant à la puberté, elle est plus importante chez le sujet noir que chez le Caucasien et l'Asiatique. Diluée par la sueur eccrine, elle se trouve piégée par les poils axillaires retenant les substances volatiles odoriférantes.

Le traitement est avant tout local. Il fait intervenir les antisudoraux, l'ionophorèse ou la chirurgie <sup>[42]</sup>, mais aussi le laser CO<sub>2</sub> <sup>[39]</sup> et la lipoplastie <sup>[68]</sup>.

### LÉPOTHRIX OU TRICHOMYCOSE AXILLAIRE

*Nocardia tenuis* ou *Corynebacterium tenuis* se développe en raison du manque d'hygiène. Il entraîne une couleur inhabituelle, jaunâtre, rosâtre, ou noirâtre des vêtements. Les poils infectés sont engainés sur toute leur périphérie de grumeaux caractéristiques. Une hygiène correcte est suivie de guérison, le rasage constitue la meilleure prévention.

### CHROMHIDROSE APOCRINE

Elle traduit la production de sueur colorée faciale ou axillaire. Les glandes apocrines normales sont riches en lipofuchsines qui, oxydées, se pigmentent en noir et présentent un diagnostic différentiel avec l'ochronose ou alcaptonurie due à une accumulation de l'acide homogentisique en raison d'un déficit en homogentisique-oxydase. Dans l'ochronose, les urines deviennent noires par addition d'une solution de nitrate d'argent. L'acide homogentisique est identifié dans l'urine par chromatographie.

Un apport hydrique et des solvants organiques normalisent la sécrétion. Cette pigmentation apocrine foncée est classique chez certains animaux : hippopotame, kangourou, antilope, gazelle.

Chez l'homme, la chromhidrose est le plus souvent d'origine extrinsèque comme nous l'avons vu précédemment. Des produits d'origine bactérienne, chromogène, chimique (peinture), ou des teintures, se trouvent mélangés à la sueur axillaire. Il s'agit en réalité de pseudochromhidroses. Les vêtements peuvent être colorés en jaune, noir, rouge, bleu, en fonction des agents responsables.

### MALADIE DE FOX-FORDYCE

C'est une éruption de papules prurigineuses localisées sur des sites riches en glandes apocrines : aisselles, aréoles mammaires, région pubienne.

L'étude histologique permet d'observer une obstruction du canal apocrine, intraépidermique, par une kératoacanthose. Cette rétention sudorale apocrine est à l'origine de l'ectasie canalaire, qui peut devenir kystique et s'accompagner d'une inflammation réactionnelle. Les papulovésicules, légèrement translucides, siègent au sein d'une peau anhidrotique et lichénifiée par le grattage. Ceci aggrave la rétention.

Le prurit paroxystique associé est rythmé par les émotions, les activités sexuelles, les menstruations, l'effort physique. Amélioré par la grossesse et les anticonceptionnels, le traitement peut faire appel aux œstrogènes, aux dermocorticoïdes, aux rétinoïdes locaux, exceptionnellement à la chirurgie.

### HIDROSADÉNITE AIGÜE

Elle définit l'affection aiguë des glandes apocrines, responsable de papules et nodules douloureux, le plus souvent axillaires, plus rarement situés sur le périnée ou les aréoles mammaires. Un traitement symptomatique antistaphylococcique s'impose.

## Conclusion

*Les pathologies eccrine et apocrine, malgré leurs spécificités, jouent manifestement par certains excès un rôle non négligeable dans la vie relationnelle et le quotidien de nombreux sujets (bromhidrose, hyperhidrose).*

*Mais il ne faut pas sous-estimer les conséquences liées à des tableaux d'anhidrose, d'hypohidrose ou de rétentions, exposant à l'asthénie, au coup de chaleur et à certaines hyperthermies d'inadaptabilité au chaud parfois dramatiques.*



## Références

- [1] Andrews BT, Rennie JA. Predicting changes in the distribution of sweating following thorascopic sympathectomy. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1702-1704
- [2] Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 354-355
- [3] Bachmeyer C, Reygagne P, Aractingi S. Recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis in an HIV-1-infected patient. *Dermatology* 2000 ; 200 : 328-330
- [4] Berger TG, Tappero J. Traumatic plantar urticaria or plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 701-702
- [5] Boger A, Herath H, Rompel R, Ferbert A. Botulinum toxin for treatment of craniofacial hyperhidrosis. *J Neurol* 2000 ; 247 : 857-861
- [6] Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, Casson P. Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000 ; 44 : 498-501
- [7] Brehler R, Reimann S, Bonsmann G, Metze D. Neutrophilic hidradenitis induced by chemotherapy involves eccrine and apocrine glands. *Am J Dermatopathol* 1997 ; 19 : 73-78
- [8] Cavalot AL, Palonta F, Preti G, Nazionale G, Ricci E, Staffieri A et al. Post-parathyroidectomy Frey's syndrome. Treatment with botulinum toxin type A. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000 ; 20 : 187-191
- [9] Chetty R, Bramdev A, Govender D. Cytomegalovirus-induced syringosquamous metaplasia. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 487-490
- [10] Cho KH, Han KH, Kim SW, Youn SW, Youn JI, Kim BK. Neutrophilic dermatoses associated with myeloid malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1997 ; 22 : 269-273
- [11] Combemale P, Faisant M, Azoulay-Petit C, Dupin M, Kani-takis J. Neutrophilic eccrine hidradenitis secondary to infection with *Serratia marcescens*. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 784-788
- [12] De Almeida AR, Kadunc BV, De Oliveira EM. Improving botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis: wrist block and technical considerations. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 34-36
- [13] De Almeida HL Jr, de Castro LA, Rocha NE, Abrantes VL. Ultrastructure of pitted keratolysis. *Int J Dermatol* 2000 ; 39 : 698-709
- [14] De Haan J, Mackaay AJ, Cuesta MA, Rauwerda JA. Posterior approach for the simultaneous, bilateral thorascopic sympathectomy. *J Am Coll Surg* 2001 ; 192 : 418-420
- [15] Deaner PB. The use of thalidomide in the management of severe sweating in patients with advanced malignancy: trial report. *Palliat Med* 2000 ; 14 : 429-431
- [16] Degouy A, Aubin A, Aubin F, Monnier G, Humbert P. La toxine botulinique en dermatologie. *Ann Dermatol Véné-réol* 2000 ; 127 : 638-642
- [17] Dumont P. Hyperhidrose : place du traitement chirurgical. *Ann Dermatol Vénérolog* 2000 ; 127 : 1053-1054
- [18] Gallais V, Bodemer C, Fraïtag S, De Prost Y. Érythème nodulaire plantaire douloureux de l'enfant : à propos de trois observations. *Ann Dermatol Vénérolog* 1994 ; 121 (suppl) : 23-24
- [19] Gossot D, Debrosse D, Grunenwald D. Sympathectomie thoracique endoscopique pour hyperhidrose axillaire isolée. *Ann Dermatol Vénérolog* 2000 ; 127 : 1065-1067
- [20] Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Thorascopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis: looking for the right operation. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 : 975-978
- [21] Grange F, Couilliet D, Krzisch S, Grosshans E, Guillaume JC. Hidradénite plantaire. *Ann Dermatol Vénérolog* 1996 ; 123 : 109-113
- [22] Greenbaum BH, Heymann WR, Reid CS, Travis SF, Donaldson MH. Chemotherapy-associated eccrine hidradenitis: neutrophilic eccrine hidradenitis reevaluated: the role of neutrophilic infiltration. *Med Pediatr Oncol* 1988 ; 16 : 351-355
- [23] Grosshans E. Qu'est-ce que la maladie de Verneuil ? *Ann Dermatol Vénérolog* 2001 ; 128 : 111-113
- [24] Hamm H, Traupe H, Brocker EB, Schubert H, Kolde G. The scleroatrophic syndrome of Huriez: a cancer-prone genodermatosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 512-518
- [25] Harrist TJ, Fine JD, Berman RS, Murphy GF. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 263-266
- [26] Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 488-493
- [27] Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 249-259
- [28] Inaba M, Inaba Y. Human body odour. Tokyo : Springer-Verlag, 1992 : 31-98
- [29] Inoue Y, Ono T, Kayashima K, Johno M. Hereditary perioral pigmented follicular atrophoderma associated with milia and epidermoid cysts. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 713-718
- [30] Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, Nakayama J, Furue M. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hyperhidrosis: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1064-1066
- [31] Kanda F, Yagi E, Fukuda M, Nakajima K, Ohta T, Nakata O. Elucidation of chemical compounds responsible for foot malodour. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 771-776
- [32] Kanzaki H, Oono T, Makino E, Arata J, Oda M, Akazai A. Neutrophilic eccrine hidradenitis: report of two cases. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 137-142
- [33] Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS, Tsai JC. Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 1091-1094
- [34] Keane FM, Munn SE, Buckley DA, Hopster D, Muftit GJ, Du Vivier AW. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 162-165
- [35] Kinkelin I, Hund M, Naumann M, Hamm H. Effective treatment of frontal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 824-827
- [36] Klein CJ, Silber MH, Halliwill JR, Schreiner SA, Suarez GA, Low PA. Basal forebrain malformation with hyperhidrosis and hypothermia: variant of Shapira's syndrome. *Neurology* 2001 ; 56 : 254-256
- [37] Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M, Bahous H, Assalia A. Upper dorsal thorascopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: Improved intermediate-term results. *J Vasc Surg* 1996 ; 24 : 194-199
- [38] Krischer J, Rutschmann O, Roten SV, Harms M, Saurat JH, Pechere M. Neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient with AIDS. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 199-200
- [39] Kunachak S, Wongwaisayawan S, Leelaudomlipi P. Noninvasive treatment of bromidrosis by frequency-doubled Q-switched. *Aesthetic Plast Surg* 2000 ; 24 : 198-201
- [40] Lai YT, Yang LH, Chio CC, Chen HH. Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. *Neurosurgery* 1997 ; 41 : 110-113
- [41] Lambert D. Cosmétologie et dermatologie esthétique. Traitement de l'hyperhidrose en dehors des antisudoraux. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie, 50-350-A-10, 2000 : 1-4
- [42] Lambert D, Bouillet F. Cosmétologie et dermatologie esthétique. Antisudoraux. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie, 50-160-E-10, 2000 : 1-6
- [43] Lambert D, Nivelon-Chevalier A, Nivelon JL, Chapuis JL. Dysplasie ectodermique anhidrotique. *Ann Dermatol Vénérolog* 1977 ; 104 : 298-303
- [44] Lan CJ, Luk HN, Wu CT, Chang WK, Tsou MY, Lui PW et al. Bilateral pulmonary edema after endoscopic sympathectomy in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 123-126
- [45] Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2000 ; 26 : 371-374
- [46] Leung AK, Cho HY, Choi MC, Chan PY. Hypohidrosis in children. *J R Soc Health* 1999 ; 119 : 101-107
- [47] Lewis DR, Irvine CD, Smith FC, Lamont PM, Baird RN. Sympathetic skin response and patient satisfaction on long-term follow-up after thorascopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 ; 15 : 239-243
- [48] Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. Thorascopic T2-sympathetic block by clipping: a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: experience with 326 cases. *Eur J Surg Suppl* 1998 ; 580 : 13-16
- [49] Lin CL, Yen CP, Howng SL. The long-term results of upper dorsal sympathetic ganglionectomy and endoscopic thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Surg Today* 1999 ; 29 : 209-213
- [50] Lorette G, Vaillant L, Grangepon MC, Machet L, Rouessel-Chantry S. Localized paroxysmal hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 328-329
- [51] Maeda A, Yamanouchi H, Lee JB, Katayama I. Oral prednisolone improved acetylcholine-induced sweating in Sjögren's syndrome-related anhidrosis. *Clin Rheumatol* 2000 ; 19 : 396-397
- [52] Manganoni AM, Facchetti F, Gavazzoni R, Marocolo D, De Panfilis G. Neutrophilic eccrine hidradenitis in a healthy woman. *Dermatology* 1994 ; 189 : 211-212
- [53] Margolis DJ, Gross PR. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 1991 ; 48 : 198-200
- [54] Martinsen OG, Grimmes S. Facts and myths about electrical measurement of stratum corneum hydration state. *Dermatology* 2001 ; 202 : 87-89
- [55] Mehregan AH. Proliferation of sweat duct in certain diseases of the skin. *Am J Dermatol Pathol* 1981 ; 3 : 27-31
- [56] Metzker A, Brodsky F. Traumatic plantar urticaria: an unrecognized entity. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 144-146
- [57] Metzker A, Gat A, Ben-Amitai D, Brenner S. Palmoplantar eccrine hidradenitis: three new cases and review. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 97-102
- [58] Moisson YP, Aractingi S, Pinquier L, Reygagne P, Dubertret L. Hidradénite eccrine neutrophilique. *Ann Dermatol Vénérolog* 1992 ; 119 : 605-611
- [59] Murphy R, Harrington CI. Treating hyperhidrosis. Iontophoresis should be tried before other treatments. *Br Med J* 2000 ; 321 : 702-703

- [60] Naimer SA, Zvulunov A, Ben-Amitai D, Landau M. Plantar hidradenitis in children induced by exposure to wet footwear. *Pediatr Emerg Care* 2000 ; 16 : 182-183
- [61] Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin: one-year clinical follow-up. *Eur J Neurol* 2000 ; 7 : 55-62
- [62] Nicholas C, Grosdidier G, Granel F, Barbaud A, Schmutz JL. Hyperhidroses palmoplantaires : traitement par sympathectomie endoscopique chez 107 malades. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 1057-1063
- [63] Nolano M, Crisci C, Santoro L, Barbieri F, Casale R, Kennedy WR et al. Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Neurophysiol* 2000 ; 111 : 1596-1601
- [64] Noppen M, Dendale P, Hagers Y, Herregodts P, Vincken W, D'Haens J. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathectomy for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1996 ; 60 : 115-120
- [65] Okcu A, Soyer HP, Kaddu S, Lackner H, Aberer E. Ekkrine Hidradenitis. Kasuistik und Literaturübersicht. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 743-748
- [66] Okumura A, Ishihara N, Kato T, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Predictive value of acetylcholine stimulation testing for oligohidrosis caused by zonisamide. *Pediatr Neurol* 2000 ; 23 : 59-61
- [67] Ohtsuka T, Saegusa M, Yamakage A, Yamazaki S. Angioblastoma (Nakagawa) with hyperhidrosis, and relapse after a 10-year interval. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 223-224
- [68] Park S. Very superficial ultrasound-assisted lipoplasty for the treatment of axillary osmidrosis. *Aesthetic Plast Surg* 2000 ; 24 : 275-279
- [69] Pierson JC, Helm TN, Taylor JS. Neutrophilic eccrine hidradenitis heralding the onset of acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 791-792
- [70] Pique E, Aguilar A, Olivares M, Palacios S, Roman V, Gallego M et al. Idiopathic palmoplantar hidradenitis. Report of three cases and literature review. *Dermatology* 1997 ; 195 : 379-381
- [71] Rabinowitz LG, Cintra ML, Hood AF, Esterly NB. Recurrent palmoplantar hidradenitis in children. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 817-820
- [72] Rex LO, Drott C, Claes G, Gothberg G, Dalman P. The Boras experience of endoscopic thoracic sympathectomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. *Eur J Surg [suppl]* 1998 ; 580 : 23-26
- [73] Roustan G, Salas C, Cabrera R, Simon A. Neutrophilic eccrine hidradenitis unassociated with chemotherapy in a patient with acute myelogenous leukemia. *Int J Dermatol* 2001 ; 40 : 144-147
- [74] Saada V, Aractingi S, Leblond V, Marinho E, Frances C, Chosidow O. Hidradénite eccrine neutrophilique associée à une rechute de leucémie aiguë myéloblastique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 420-422
- [75] Sandraps E, Blomme S, Demeester A, Decroix J, Marot L, Lachapelle JM. Érythème nodulaire plantaire douloureux de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 647-650
- [76] Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 713-726
- [77] Sato K, Ohtsuyama M, Samman G. Eccrine sweat gland disorders. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 1010-1014
- [78] Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in preventions of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 819-822
- [79] Shin RK, Galetta SL, Ting TY, Armstrong K, Bird SJ. Ross syndrome plus: beyond horner, Holmes-Adie, and harlequin. *Neurology* 2000 ; 55 : 1841-1846
- [80] Shuster S. Duct disruption, a new explanation of miliaria. *Acta Dermatol Venereol* 1997 ; 77 : 1-3
- [81] Simon M, Cremer H, Vouden Driesch P. Idiopathic recurrent palmoplantar hidradenitis in children. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 76-79
- [82] Sneppen SB, Main KM, Juul A, Pedersen LM, Kristensen LO, Skakkebaek NE et al. Sweat secretion rates in growth hormone disorders. *Clin Endocrinol* 2000 ; 53 : 601-608
- [83] Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 1026-1029
- [84] Stahr BJ, Cooper PH, Caputo RV. Idiopathic plantar hidradenitis: a neutrophilic eccrine hidradenitis occurring primarily in children. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 289-296
- [85] Suarez SM, Paller AS. Plantar erythema nodosum: cases in two children. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1064-1065
- [86] Susser WS, Whitaker-Woth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 367-398
- [87] Templeton SF, Solomon AR, Swerlick RA. Intradermal bleomycin injections into normal human skin. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 577-583
- [88] Theodorou SD, Klimentopoulou AE, Papalouka E. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Report of a case and review of the literature. *Acta Orthop Belg* 2000 ; 66 : 137-145
- [89] Vollert B, Blaheta HJ, Moehrle E, Juenger M, Rassner G. Intravenous regional anaesthesia for treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 632-633
- [90] Weigl L, Eberlen-König B, Ring J, Abeck D. Is recurrent plantar hidradenitis in children induced by exposure to a wet and cold milieu? *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 1048-1050
- [91] Wenzel FG, Horn TD. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 1-20
- [92] Wollina U, Konrad H, Graefe T, Thiele J. Botulinum toxin A for focal hyperhidrosis in leg amputees: a case report. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 226-227
- [93] Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA, Rauwerda JA. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and/or facial blushing: 5-years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996 ; 10 : 168-172
-

# Pathologie unguéale

S Goettmann

**Résumé.** – L'ongle termine harmonieusement l'extrémité des doigts et des orteils qu'il protège et embellit. Il est également utile pour la réalisation de gestes fins comme le boutonnage, la préhension de petits objets, le grattage.

Ce qu'on appelle communément « ongle », est une lame de kératine ; elle appartient en fait à une structure plus complexe, l'appareil unguéal, dont on ne peut la dissocier pour l'étudier, à l'état normal ou pathologique.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** ongle, appareil unguéal, onychopathie, onychodystrophie, onycholyse, onychomycose.

## Embryologie. Anatomie

L'appareil unguéal se forme à la neuvième semaine de gestation [218]. À cette date, l'extrémité digitale est formée d'une couche épithéliale embryonnaire surmontant un tissu fait de cellules mésenchymateuses indifférenciées ; à partir d'invaginations de l'épithélium apparaissent un sillon proximal, un sillon distal et deux sillons latéraux qui délimitent l'aire unguéale primitive.

Vers la onzième semaine, s'identifient, à la partie distale de l'aire unguéale, juste avant le sillon distal, des crêtes épithéliales transversales qui constitueront l'hyponychium, épiderme situé sous le rebord libre de la lame unguéale.

C'est également aux alentours de la onzième semaine qu'une travée de cellules épithéliales issues du sillon proximal s'enfoncent obliquement, en arrière et en profondeur, pour former la matrice primordiale, isolant un triangle tissulaire sus-jacent qui deviendra plus tard le repli sus-unguéal.

La matrice primordiale se différencie rapidement en une couche superficielle qui formera la face inférieure du repli sus-unguéal et une couche inférieure, l'épithélium matriciel.

Dès la treizième semaine, l'épithélium matriciel commence à produire une lame unguéale qui progresse et s'allonge sur l'épithélium de l'aire unguéale qui formera le lit unguéal.

L'embryogenèse de l'appareil unguéal s'achève à la vingtième semaine ; l'appareil unguéal est ainsi constitué de quatre structures épithéliales (repli sus-unguéal, matrice, lit, hyponychium) et d'une plaque de kératine semi-dure, la lame ou tablette unguéale.

De face, la lame unguéale quadrangulaire, à grand axe longitudinal aux doigts, transversal aux orteils, est entourée par deux sillons latéraux bordés des deux replis latéraux, et par un sillon proximal terminant le repli sus-unguéal, sous lequel elle s'enfonce ; le sillon proximal et les sillons latéraux sont reliés.



1 Ongle normal de face.

La partie visible de la tablette lisse, brillante présente plusieurs aspects successifs (fig 1) :

- aspect de croissant blanc à convexité distale (lunule), en regard de la matrice distale, visible sur les trois premiers doigts et surtout le pouce ;
- une coloration rosée à convexité distale en regard du lit de l'ongle, terminée par une ligne plus érythémateuse précédant une fine bande plus pâle, translucide appelée bande onychodermique, de 0,1 à 1 mm de largeur, qui correspond à la jonction lit-hyponychium (point le plus distal d'attachement de la lame sur son lit) ;
- extrémité libre blanche en regard de l'hyponychium, sur lequel elle n'adhère pas (l'interposition d'air sous la lame étant responsable de la coloration blanche).

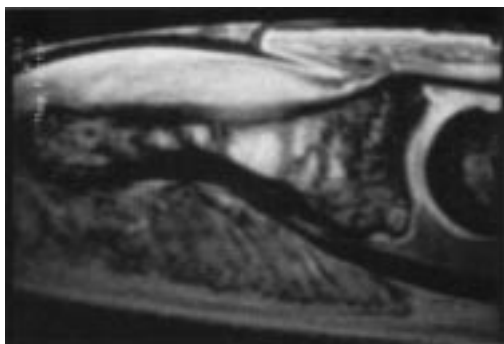
La partie toute proximale de la lame, fine, est masquée par le repli sus-unguéal.

La cuticule, expansion cornée du repli sus-unguéal, borde le sillon proximal, adhère à la tablette et ferme l'espace virtuel entre le repli sus-unguéal et la tablette naissante, afin de protéger la région matricielle.

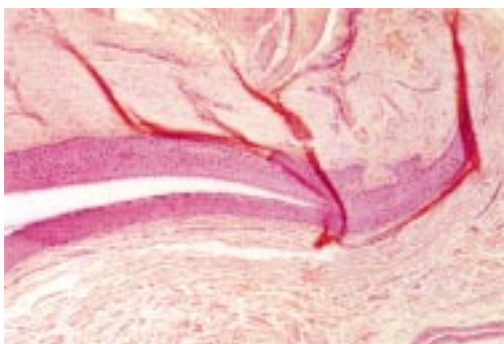
Une coupe sagittale de l'appareil unguéal (fig 2) obtenue par résonance magnétique nucléaire [104] en étudie particulièrement bien le profil (fig 3). L'épithélium de la face dorsale du repli sus-unguéal

Sophie Goettmann :  
46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

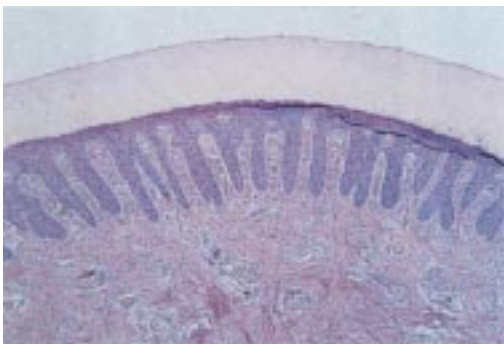




2 Coupe sagittale de l'appareil unguéal normal en imagerie par résonance magnétique (IRM).



4 Histologie : coupe longitudinale de l'appareil unguéal au niveau du cul-de-sac unguéal (région matricielle proximale) (collection Dr J André, hôpital Saint-Pierre, Bruxelles).



5 Histologie : coupe transversale au niveau du lit unguéal (collection Pr G Achten, hôpital Saint-Pierre, Bruxelles).

s'invagine en arrière pour former l'épithélium de la face inférieure du repli sus-unguéal qui est en fait le toit du sillon proximal, puis s'invagine à nouveau vers l'avant, formant le cul-de-sac unguéal (matrice débutante), qui se poursuit par la matrice proximale puis distale (région lunulaire) ; suivent ensuite le lit de l'ongle et l'hyponychium surmontés de la lame unguéale ; l'hyponychium est en fait une expansion de l'épiderme de l'extrémité digitale ; la région sous-unguéele distale se termine par un sillon distal.

La cuticule est faite de deux couches cornées, l'une provenant de l'épithélium de la partie supérieure du repli sus-unguéal, l'autre de sa partie inférieure.

La lame unguéale est formée principalement par la matrice proximale ; au niveau de la région lunulaire, la lame unguéale a déjà 90 % de son épaisseur.

La participation du lit unguéal dans la formation de l'ongle est mineure [84].

L'épaisseur de l'ongle (0,5 à 0,75 mm aux doigts, jusqu'à 1 mm aux orteils) dépend surtout de la longueur de la matrice.

Le derme matriciel et du lit de l'ongle est directement au contact de l'os sans interposition de tissu sous-cutané.

Histologie (fig 4, 5)

Les particularités histologiques de l'appareil unguéal doivent être connues [2, 135]. L'épithélium de la face ventrale du repli sus-unguéal ne présente pas de papilles dermiques ni d'annexes.

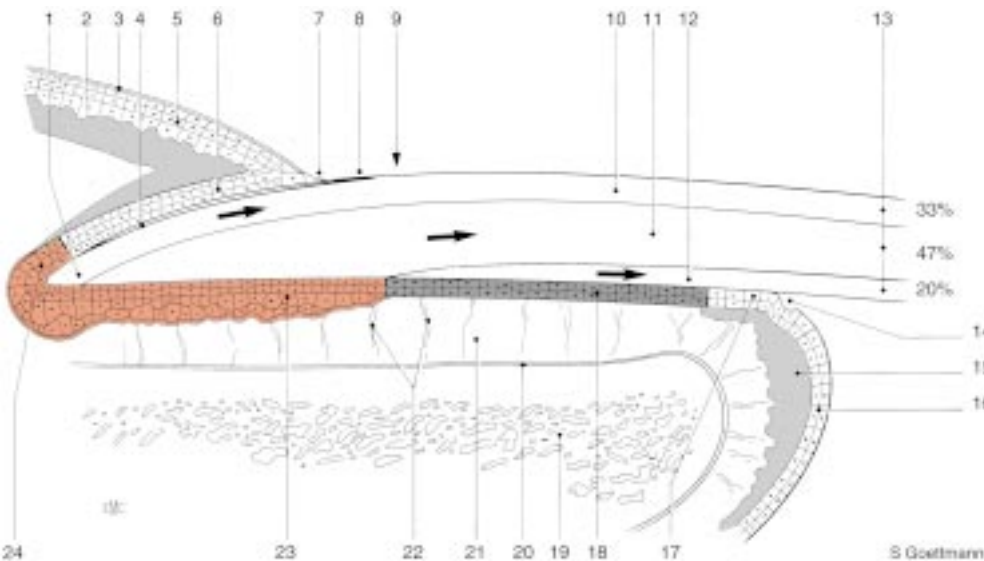
L'épithélium matriciel hyperpapillomateux ne présente pas de couche granuleuse ; il est constitué d'une assise de cellules basales, d'une dizaine de couches de kératinocytes intermédiaires qui se différencient (aplatissement puis fragmentation des noyaux,

majoration ou apparition d'une éosinophilie) aboutissant à la production d'onychocytes (cellules de la lame unguéale), ne contenant pas de grains de kératohyaline. On observe une hypergranulose et l'apparition de grains de kératohyaline au cours de divers processus inflammatoires (psoriasis, lichen, ...) [92].

L'épithélium adhère faiblement à la lame unguéale naissante dont il se sépare facilement.

Les mélanocytes matriciels sont moins nombreux que dans l'épiderme, et sont situés principalement dans la matrice distale au niveau des couches inférieures (de la deuxième à la quatrième) ; ils sont normalement quiescents.

La région matricielle est entourée de tissu conjonctif fixé latéralement sur la phalange, expliquant en partie la courbure transversale de l'ongle.



3 Coupe sagittale de l'appareil unguéal. 1. Cul-de-sac unguéal ; 2. derme du repli sus-unguéal ; 3. couche cornée de la face supérieure du repli sus-unguéal ; 4. couche cornée de la face inférieure du repli sus-unguéal ; 5. épiderme du repli sus-unguéal : face postérieure ; 6. épiderme du repli sus-unguéal : face inférieure ; 7. sillon proximal ; 8. cuticule ; 9. limite inférieure de la lunule ; 10. partie supérieure de la lame ; 11. partie moyenne de la lame ; 12. partie profonde de la lame ; 13. bord libre de la lame unguéale ; 14. sillon distal ; 15. derme de l'extrémité digitale ; 16. épiderme de l'extrémité digitale ; 17. épiderme de l'hyponychium ; 18. épiderme du lit unguéal ; 19. médullaire osseuse ; 20. périoste ; 21. derme du lit unguéal ; 22. fibres verticales de collagène ; 23. matrice distale ; 24. matrice proximale.



6 Microscopie électronique de la partie inférieure de la lame unguéale avec mise en évidence des nœuds d'ancrage (collection Dr J André, hôpital Saint-Pierre, Bruxelles).

La papillomatose de l'épithélium du lit de l'ongle est particulière par l'alignement longitudinal des crêtes épidermiques, parallèles entre elles, allant de la lunule à l'hyponychium et en partie responsables de sa forte adhérence à la face inférieure de la tablette ; la couche granuleuse est absente et la couche cornée presque inexistante, adhérente à la lame. Les cellules basales du lit unguéal migrent de la lunule jusqu'à l'hyponychium à la même vitesse que la kératine unguéale formée par la matrice. Le lit de l'ongle contient peu de mélanocytes.

Il n'y a pas de structures annexielles au niveau de la matrice et du lit de l'ongle.

Le derme du lit est amarré sur la phalange sous-jacente par des travées conjonctives denses verticales ou obliques sans interposition de tissu sous-cutané ; il est riche en vaisseaux, terminaisons nerveuses, et glomus de Masson.

La structure de l'hyponychium et l'arrangement de ses papilles dermiques sont similaires à ce que l'on observe dans les régions palmoplantaires.

La tablette unguéale présente, à l'histologie, trois couches d'affinités tinctoriales différentes correspondant vraisemblablement à la kératine formée par la matrice proximale, par la matrice distale et par le lit unguéal [2, 3].

En microscopie électronique, elle semble faite de deux couches, la plus superficielle contenant des onychocytes très aplatis, avec une membrane peu indentée et des dilatations ampullaires entre les cellules ; la couche profonde contient des onychocytes plus épais, avec des digitations membranaires importantes et des nœuds d'ancrage qui les unissent [2] (fig 6).

Les fibres de kératine sont orientées transversalement, perpendiculairement à l'axe de croissance de l'ongle, parallèles à sa surface, dans des directions multiples au niveau de la couche supérieure et régulièrement disposées au niveau de la couche inférieure.

## Physiologie

La matrice unguéale produit la lame unguéale de façon continue à la vitesse d'un dixième de millimètre par jour aux mains, moitié moins vite aux pieds. Il faut donc 4 à 6 mois pour renouveler un ongle de main, et 12 à 18 mois pour renouveler un ongle de pied.

La croissance plus rapide de la couche supérieure explique en partie l'hypercourbure longitudinale de la lame.

### FACTEURS INFLUENÇANT LA CROISSANCE UNGUÉALE

Certains facteurs accélèrent la croissance unguéale, d'autres la ralentissent (tableau I).

### COMPOSITION DE LA LAME UNGUÉALE

La lame unguéale est composée de kératine, scléroprotéine riche en acides aminés soufrés (cystine, arginine) ; les chaînes peptidiques

Tableau I. – Facteurs influençant la vitesse de croissance unguéale.

Accélération	Ralentissement
Jour	Nuit
Enfant, adolescent	Nouveau-né, vieillard
Homme	Femme
Main droite	Main gauche
Doigts	Orteils
Majeur, annulaire, index	Pouce, auriculaire
Été	Hiver, froid
Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Psoriasis	Syndrome des ongles jaunes
Microtraumatismes, onychophagie	Immobilisation des doigts
Shunts artérioveineux	Maladies infectieuses, malnutrition
Rétinoïdes, itraconazole, L-dopa, Ciclosporine, biotine, cystine, Gélatine	Chimiothérapies antinéoplasiques
Sida	

sida : syndrome de l'immunodéficience acquise.

longitudinales sont réunies entre elles par des chames latérales : ponts disulfures, liaisons hydrogènes, liaisons acidobasiques et forces électrostatiques de Van der Waals [15].

La lame contient ainsi 5 % de soufre, 5 % de lipides (cholestérol, acides gras surtout insaturés), du zinc, des minéraux, du fer surtout chez l'enfant.

Le contenu en calcium est sans rapport avec la dureté de l'ongle ; il y a plus de calcium dans l'ongle des sujets âgés que dans ceux des sujets jeunes.

La teneur en eau optimale pour l'élasticité de la tablette unguéale est de 16 %, et dépend principalement du degré hygrométrique dans les conditions normales.

## Définitions et principaux symptômes en pathologie unguéale

### ANOMALIES DE LA TABLETTE UNGUÉALE

#### ■ Anomalies du volume ou de la taille de la tablette

##### Anonychie

C'est l'absence d'ongle.

Exemples : malformation congénitale, isolée (onychodysplasie congénitale des index ou maladie d'Iso-Kikushi), ou non (*nail patella syndrome*).

##### Onychatrophie

C'est l'atrophie de tout ou d'une partie de l'ongle secondaire à un processus pathologique.

Exemples : psoriasis sévère, lichen, onychotillomanies, pemphigoïde cicatricielle, séquelles de toxidermie bulleuse, acroscclérose.

##### Macronychie

L'ongle est anormalement grand.

Exemple : macrodactylie de la maladie de Recklinghausen.

##### Micronychie

L'ongle est anormalement petit, phénomène en général congénital.

Exemples : dysplasies ectodermiques, anomalies chromosomiques, maladie de Kikushi, *nail patella syndrome*.

Dolichonychie

L’ongle est anormalement long (plus long que large).  
Exemples : maladie de Marfan, syndrome d’Ehlers-Danlos, dysplasies ectodermiques.

Brachyonychie

L’ongle est anormalement court, anomalie congénitale ou acquise.  
Exemples : pouces en raquette, désaxation congénitale des ongles des orteils, onychophagie, acro-ostéolyse toxique ou de l’hyperparathyroïdie.

Pachyonychie ou onychauxis

C’est l’épaississement de la lame unguéale, qui est à différencier de l’hyperkératose sous-unguéale ; la distinction entre les deux phénomènes n’est pas toujours facile, car les deux symptômes peuvent s’associer et avoir les mêmes étiologies.  
Exemples : pachyonychie congénitale, psoriasis, syndrome des ongles jaunes.

Onychogryphose

C’est l’épaississement et l’hypertrophie de la tablette qui prend un aspect en griffe ou en corne de bélier ; elle est observée en général chez le sujet âgé, et est polyfactorielle.

Onychoptose

C’est la chute de l’ongle post-traumatique, secondaire à une onychomadèse ou à une onycholyse totale.

Onychophagie

C’est le tic consistant à se ronger les ongles.

Onychotillomanie

Théoriquement, il s’agit du tic d’arrachage de l’ongle et de son pourtour (« envies ») ; mais elle peut en fait être attribuée à toutes les manipulations autoagressives envers l’appareil unguéal et incluant l’onychophagie.

■ Anomalies des rapports de la lame avec les structures voisines

Onycholyse (fig 7, 8)

C’est le décollement de la lame par rupture de ses attaches ventrales, empêchant son adhérence au lit de l’ongle et permettant l’accumulation, sous la tablette, de diverses substances et micro-organismes. Ce symptôme est peu spécifique puisque tout processus pathologique sous-unguéal peut rompre les attaches de la lame ; les étiologies sont nombreuses [18, 72] (tableau II).



7 Onycholyse psoriasique.



8 Onycholyse psoriasique polydactylique.

Les onycholyses des ongles des mains soumises à de nombreux facteurs extérieurs sont avant tout candidosiques (rôle de l’humidité), cosmétiques, psoriasiques, et professionnelles (traumatiques, corps étrangers, dermites irritatives ou de contact) ; les autres causes sont plus rares (autres dermatoses, tumeurs sous-unguéales, étiologies systémiques, médicaments).  
Le diagnostic nécessite un interrogatoire et un examen clinique approfondis, un découpage de l’ongle à la jonction ongle sain-ongle décollé pour observer l’aspect du lit (hyperkératose sous-unguéale, tumeur), réaliser un prélèvement mycologique et/ou un examen histologique de la kératine sous-unguéale, voire une biopsie.  
Le traitement comprend, en plus du traitement étiologique, des mesures indispensables à la guérison [18, 72] :

- découpage à ras des ongles concernés jusqu’à réaccolement ;
- éviction des traumatismes et des contacts avec des produits irritants ou caustiques ;
- éviction de l’eau (port de gants de coton surmontés d’une paire de gants de caoutchouc pour tous les travaux humides et/ou

Tableau II. – Étiologies des onycholyses.

Infectieuses	Dermatologiques	Causes locales	Systémiques	Médicamenteuses
<b>Mycosique</b> <i>Candida</i> dermatophytes moisissures	psoriasis - Reiter eczéma tumeurs, verrues du lit unguéal pelade	Eau, humidité +++ <b>Chimiques</b> détergents solvants antirouille (acide fluorhydrique) huiles moteurs paraquat, diquat sucre 5-fluorouracile topique	insuffisance circulatoire, ischémie syndrome de Raynaud lupus sclérodermie dysthyroïdie diabète neuropathie périphérique anémie ferriprive grossesse amylose	<b>Photo-onycholyses</b> cyclines psoralènes chloramphénicol phénothiazines fluméquine thiazides fluoroquinolones captopril practolol
<b>Bactérienne</b> <i>Pseudomonas</i> staphylocoque <i>Proteus mirabilis</i> lèpre	lichen hyperhidrose pemphigus porphyries lichen striatus histiocytose X	<b>Physiques</b> brûlures thermiques radiodermite <b>Traumatiques</b> contusion corps étranger sous-unguéal rétropulsion unguéale répétée microtraumatismes répétés	syndrome xanthonychique pellagre cancer pulmonaire	<b>Non actiniques</b> indométacine bléomycine 5-fluorouracile doxorubicine mitoxantrone rétinoïdes
<b>Virale</b> herpès zona verrues	érythrodermies (mycosis fongoïde, pseudolymphome actinique) maladie de Darier pachyonychie congénitale désaxation congénitale dysplasies ectodermiques	<b>Cosmétiques</b> traumatique (lime) chimique : dermite irritative ou allergique		



Tableau III. – Étiologies des hyperkératoses sous-unguéales (S Goettmann).

Hyperkératose sous-unguéale (HKSU)			
Atteinte cutanéomuqueuse associée	Symptôme isolé		
Diagnostic facilité	Atteinte des doigts	Atteinte des orteils	Atteinte des doigts et des orteils
Psoriasis-Reiter Eczéma PRP Lichen Érythrodermies Ichtyose Gale norvégienne Syndrome de Bazex Pachyonychie congénitale Radiodermite	Psoriasis Mycose Lichen Eczéma Radiodermite Maladie de Bowen Verrue sous-unguéale	Microtraumatismes répétés et troubles de la statique plantaire  Âge et insuffisance circulatoire Kératome (cor) Mycose Maladie de Bowen, verrue Diagnostic différentiel avec exostose	Psoriasis Mycose Lichen Association fortuite d’une onychopathie des mains avec HKSU des orteils par traumatismes répétés

PRP : pityriasis rubra pilaire.



9 Dépressions ponctuées psoriasiques.



10 Trachyonychie psoriasique.

caustiques y compris pour l’épluchage des fruits et légumes, les shampooings, limitation du nombre de lavages des mains quotidiens et utilisation d’un pain surgras, lotions nettoyantes type Cétyphil® ou Physiogel® pour les nettoyages supplémentaires). Les onycholyses des ongles des orteils soumis à la pression des chaussures sont avant tout traumatiques (microtraumatismes répétés), mycosiques ; les autres causes sont plus rares (tumeurs sous-unguéales, désaxation congénitale, psoriasis).

Hyperkératose sous-unguéale

C’est l’hypertrophie des tissus sous-unguéaux, lit de l’ongle et hyponychium. Une pachyonychie peut être associée, de même qu’une onycholyse secondaire. Il s’agit d’un symptôme peu spécifique dont les étiologies sont multiples ; toute inflammation de la région sous-unguéale est susceptible de générer une réaction hyperkératosique. Un examen histologique d’un fragment de kératine sous-unguéale et un prélèvement mycologique sont les deux premiers examens diagnostiques à réaliser. Toute lésion hyperkératosique traînante, non expliquée, surtout si elle est monodactylique, doit être biopsiée dans l’hypothèse d’une lésion tumorale. Les principales étiologies sont résumées dans le tableau III.

Ptérygion

C’est la fusion entre le repli sus-unguéal et la lame (ptérygion dorsal) (exemples : forme congénitale, post-traumatique, lichen, pemphigoïde cicatricielle, séquelles de toxidermie bulleuse, radiodermite, troubles circulatoires) ; ou entre la face inférieure de la lame et l’hyponychium (ptérygion ventral) (exemples : forme congénitale ou post-traumatique, troubles circulatoires, sclérodermie, maladie de Raynaud).

■ Anomalies de la surface de la tablette

Criblures ou dépressions ponctuées (fig 9)

Ce sont de petits defects cupuliformes observés à la surface de la lame unguéale des ongles des doigts (exceptionnellement des

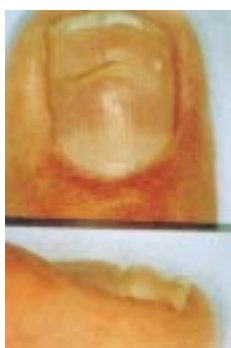
orteils), et réalisant, lorsqu’ils sont nombreux, l’aspect de l’ongle en dé à coudre ; ils correspondent à des atteintes focales et transitoires de la matrice proximale. Quelques dépressions ponctuées peuvent être physiologiques (< 5). Le psoriasis et la maladie de Reiter, l’eczéma (quelle qu’en soit la variété), la pelade, les microtraumatismes répétés (manipulation d’engins vibrants par exemple) sont les principales étiologies ; on les rencontre exceptionnellement au cours du lichen. Elles peuvent précéder l’atteinte cutanée et représenter la seule manifestation de la dermatose. Classiquement au cours du psoriasis, les dépressions ponctuées sont profondes, disposées au hasard sur la lame unguéale, souvent associées à d’autres signes de psoriasis unguéal simultanément ou dans le temps. Dans les autres étiologies, les dépressions ponctuées sont plutôt superficielles, et, au cours de la pelade, alignées, disposées suivant des lignes géométriques longitudinales ou transversales donnant parfois des aspects en « vagues de sable ».

Onychorrhexis

C’est une hyperstriation longitudinale fine, superficielle, donnant un aspect sale à la lame.

Trachyonychie (fig 10)

C’est la rugosité de la tablette. Touchant les vingt ongles de façon simultanée, sans atteinte extra-unguéale, elle avait été appelée *twenty nail dystrophy of childhood* et étiquetée idiopathique par Hazelrigg. Depuis, cette entité a été observée chez l’adulte, peut ne toucher que les ongles des mains ou que quelques ongles, et a été rapportée avec preuve histologique à un lichen, un psoriasis [196]. Ce terme ne doit donc plus être employé ; il s’agit d’un symptôme pouvant rester isolé, précéder ou suivre l’apparition d’une pelade, d’un psoriasis, d’un lichen. La forme atteignant les vingt ongles est plus fréquente chez l’enfant.



**11** Ligne de Beau de face et de profil (collection Dr Baran).



**12** Onychomadèse au cours d'un syndrome de Lyell.

Les trachyonychies isolées ont le plus souvent une histologie inflammatoire et spongiotique, et pourraient représenter une forme de pelade limitée à l'appareil unguéal [126, 197].

Deux types cliniques ont été définis par Baran en 1978 [26] ; le type observé ne permet pas d'orienter le diagnostic étiologique :

- dans la première variété, la lame unguéale est parcourue de fines stries longitudinales, qui lui donnent un aspect terne dépoli ; l'extrémité distale est souvent fendillée, ébréchée ;
- dans la deuxième variété, l'hyperstriation longitudinale donne à la lame un aspect brillant ; le bord libre de l'ongle est moins altéré.

On peut observer des dépressions ponctuelles enserrées dans le réseau de stries longitudinales dans les deux variétés.

Plus rarement, une trachyonychie peut s'observer au cours des dysplasies ectodermiques, de l'ichtyose.

#### Accentuation du relief des lignes longitudinales avec ou sans fissurations distales

C'est l'accentuation anormale des lignes longitudinales physiologiques (exemples : sénescence, troubles vasculaires distaux, psoriasis, lichen, pelade, radiodermite, polyarthrite rhumatoïde, collagénoses et maladie de Raynaud, maladie de Darier).

#### Lignes de Beau

C'est une *dépression linéaire transversale* barrant la surface de la lame.

#### Onychomadèse

C'est une fracture transversale avec décollement de la lame partant de la partie proximale.

Les lignes de Beau (fig 11) et l'onychomadèse (fig 12) correspondent respectivement à un ralentissement ou à un arrêt transitoire de la pousse de l'ongle ; elles partagent les mêmes étiologies, l'onychomadèse étant une forme plus sévère du même phénomène ; elles peuvent d'ailleurs coexister sur le même ongle (différentes poussées de retentissement unguéal plus ou moins grave) ou sur des ongles différents.

Elles peuvent toucher tous les ongles, quelques-uns ou un seul, en fonction de l'étiologie générale, locorégionale ou locale ; cependant, le retentissement unguéal peut être différent d'un ongle à l'autre, et une cause systémique peut ne se manifester que sur certains d'entre eux.



**13** Koïlonychie psoriasique.

Elles apparaissent en retard aux ongles des orteils.

La distance les séparant du repli sus-unguéal permet de dater l'événement responsable.

Les causes sont multiples : fièvre élevée, période néonatale, post-partum, chimiothérapie, toxidermie bulleuse, périonyxis (paronychie chronique, psoriasis, eczéma), traumatisme, onychotillomanie (refoulement des cuticules).

#### Onychoschizie

C'est le dédoublement lamellaire de la lame, le plus souvent distal (exposition à l'eau et aux détergents, ou à des produits chimiques divers, sénescence) ; plus rarement proximal (lichen, psoriasis, rétinoïdes).

#### Fissure longitudinale

Elle peut correspondre à des processus divers (post-traumatique, dystrophie canaliforme de Heller, lichen, lichen striatus, tumeur glomique ou maligne).

#### Gouttière longitudinale

Elle est en rapport avec une compression matricielle par une tumeur (pseudokyste mucoïde, verrue, fibrokératome) ; ou creusée par un refoulement sévère des cuticules.

### ■ Anomalies de la forme de la tablette

#### Koïlonychie

C'est la déformation en cuillère de la lame unguéale, concave vers le haut, capable de retenir une goutte d'eau ; les ongles fins et mous se déforment plus facilement. Il existe parfois une hyperkératose sous-unguéale. Les koïlonychies acquises sont les plus fréquentes, ne touchant en général que quelques ongles. Les causes sont nombreuses :

- idiopathique ;
- héréditaire isolée ou associée à d'autres manifestations (dysplasies ectodermiques, maladie de Darier, hypoplasie dermique en aires, acrogéria, *nail patella syndrome*, ... ;
- koïlonychie physiologique des ongles des orteils de l'enfant ;
- secondaire à une onychopathie (psoriasis, lichen, pelade, mycose, ...) (fig 13) ;
- professionnelle (huiles de moteur, acide thioglycolique des coiffeurs, ciment, port de sacs pesants, ... ;
- onychotillomanie (pression) ;
- syndrome ou maladie de Raynaud ;
- causes générales : carence en fer, hémochromatose, porphyrie cutanée tardive, dysthyroïdies, acromégalie, malnutrition...

#### Hippocratisme digital (fig 14)

C'est une hypercourbure de la lame unguéale dans les sens transversal et longitudinal, associée à une hypertrophie des parties



14 Hippocratisme digital.

molles périunguéales, à une cyanose locale inconstante, touchant en général les ongles des doigts de façon symétrique, voire ceux des orteils.

L'anomalie, plus ou moins prononcée, entraîne de profil une ouverture de l'angle entre le repli sus-unguéal et la lame unguéale (angle de Lovibond), qui devient supérieur à 180° [188].

Une approche diagnostique aisée consiste à mettre bord à bord les deux phalanges distales de deux doigts symétriques ; il existe normalement un espace où les lames ne sont plus en contact, de forme losangique, appelé fenêtre de Schamroth ; en revanche, les parties distales des lames se touchent.

Dans l'hippocratisme, la fenêtre losangique s'efface et les parties distales des deux lames ne sont plus en contact.

On élimine ainsi les pseudohippocratismes (hypercourbure du syndrome des ongles jaunes, volumineux périonyxis des paronychies chroniques, ongle en griffe).

La matrice est aisément mobilisable par rapport à la phalange, en raison de l'hyperplasie du tissu fibrovasculaire sous-jacent.

Il peut exister une déminéralisation osseuse sous-jacente.

Les modifications sont vraisemblablement dues à une hypervascularisation distale par ouverture de shunts le plus souvent en rapport avec une hypoxie.

Les étiologies sont multiples ; 80 % sont liés à une pathologie intrathoracique :

- formes congénitales (isolées ou dans le cadre d'une pachydermopériostose), forme physiologique transitoire du nouveau-né ;
- infections bronchopulmonaires, en particulier les suppurations chroniques, bronchiectasies ;

- néoplasies intrathoraciques et en particulier cancer bronchopulmonaire (ostéoarthropathie hypertrophiante de Pierre Marie) ;
- maladie d'Osler, cœur pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque ;
- étiologies digestives : néoplasies digestives, colites inflammatoires (maladie de Crohn), hépatites chroniques, cirrhoses, diarrhées chroniques (laxatifs) ;
- polyglobulie avec hypoxémie ;
- intoxications (alcool, arsenic, mercure, héroïne, chlorure de vinyle), hypervitaminose A, prostaglandines ;
- endocrinopathie (syndrome de Diamond) ;
- malnutrition.

Les formes unilatérales sont rares et de cause locorégionale (anévrisme, fistule artérioveineuse, atteinte du plexus brachial).

Un aspect hippocratique d'un seul doigt fait en premier lieu évoquer une tumeur (enchondrome, métastase, ...), un tophus goutteux, une localisation de sarcoïdose, une séquelle post-traumatique.

Une atteinte isolée des ongles des orteils est exceptionnelle (surinfection d'une prothèse aortique).

Hypercourbure longitudinale

Les ongles sont en bec de perroquet, en griffe (idiopathique, post-traumatique avec raccourcissement de la phalange distale, par pression et microtraumatismes aux ongles des orteils).

Hypercourbure transversale

Ongles des orteils en pince, syndrome des ongles jaunes, dysplasies ectodermiques.

■ Anomalies de la couleur de la tablette

Chromonychie

La couleur de l'ongle peut prendre des teintes diverses. Les dyschromies endogènes suivent le contour de la lunule et ont donc une concavité proximale, alors que les formes exogènes présentent une concavité distale (contour du repli sus-unguéal au moment de la coloration) et disparaissent à l'abrasion des couches superficielles de la tablette.

Leuconychie

C'est la coloration blanche de l'ongle, totale ou partielle (punctiforme, striée, ou en bande). On en distingue plusieurs types, d'étiologies multiples et variées [223] (tableau IV) :

Tableau IV. – Étiologies des leuconychies en fonction de leur aspect clinique (S Goettmann).

Petites taches	Plages	Bandes transversales	Lignes longitudinales	Leuconychie partielle ou totale
- traumatismes LV	- psoriasis LV	- idiopathique LV	- trouble focal persistant de la kératinisation LV : maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey	- héréditaires totales ou partielles avec respect d'un croissant distal, isolées ou associées à d'autres anomalies LV
- refoulement de la cuticule LV	- mycose PL	- pelade LV		- ongle de Terry (cirrhose, hépatite, colite) LA
- idiopathique débutant pendant l'enfance LV	- dysplasies ectodermiques LV	- intoxication (arsenic [ligne de Mee], thallium, antimoine, plomb) LV		
- pelade LV		- traumatismes, cryothérapie péri-unguéale, corticothérapie intramatri- cielle, postopératoire LV		
- mycose débutante PL				
		- pathologies générales sévères (équivalent de lignes de Beau ; infarctus, insuffisance rénale, Hodgkin, malnutrition...) LV		- ongle équisegmenté de l'insuffisance rénale LA
				- anémie LA
				- chimiothérapie LA
		- lignes de Muehrcke au cours de l'hypoalbuminémie LA		- exposition au sel LV
				- exposition à l'acide nitrique LV
				- lèpre (aspect de macrolunule) LA
				- onycholyse et/ou hyperkératose sous-unguéale LA

LV : leuconychie vraie ; PL : pseudoleuconychie ; LA : leuconychie apparente.



– les *leuconychies vraies* correspondent à une atteinte primitive de la lame par dysfonctionnement matriciel et troubles de la kératinisation (persistance des noyaux et grains de kératohyaline) que l'on peut observer à l'histologie.

Elles progressent avec la pousse de l'ongle et sont le plus souvent secondaires à des traumatismes matriciels (lors des manucuries par exemple) ou au cours du psoriasis matriciel ;

– les *pseudoleuconychies* (atteinte secondaire de la lame par un processus pathologique). Les causes les plus fréquentes sont les mycoses, les granulations de kératine par friabilité superficielle due au port continu et prolongé de vernis à ongle ;

– les *leuconychies apparentes* (modification du lit unguéal sous-jacent ou onycholyse et/ou hyperkératose sous-unguéale) qui ne changent pas avec la pousse de l'ongle et qui peuvent apparaître et disparaître rapidement :

- une onycholyse est responsable d'accumulation d'air sous la partie non accolée de la lame et donc d'une coloration blanche ;
- l'ongle de Terry chez le cirrhotique, avec leuconychie subtotale, lunule non identifiable, et respect d'un croissant distal des vingt ongles ;
- l'ongle équisegmenté hyperazotémique (*half-and-half nail*) où l'ongle est blanc dans sa partie proximale, rouge ou brun ;
- les lignes de Muehrcke, deux lignes blanches transversales parallèles à la lunule, séparées d'elle et entre elles par des bandes rosées normales, qui surviennent lors de la chute de l'albuminémie et disparaissent après sa correction ;
- pâleur du lit unguéal au cours de l'anémie, des troubles vasculaires distaux, du syndrome de Raynaud.

Les causes les plus souvent rencontrées en pratique courante sont :

- au niveau des doigts : leuconychies traumatiques, psoriasis, mycoses ;
- au niveau des orteils : leuconychies traumatiques, mycoses.

### Nigritie unguéale

L'ongle est noir ; hormis les pigmentations mélaniques, une coloration noire ou brune peut s'observer dans plusieurs circonstances (ex : pigmentation exogène [henné, KMNO<sub>4</sub>, coiffeur], hématome, infections fongiques, infections à *Proteus*, pigmentation médicamenteuse).

### Mélanonychie

C'est la coloration brune ou noire de l'ongle par du pigment mélanique ; elle peut être totale ou partielle (bande longitudinale ou tache). Les problèmes diagnostiques des mélanonychies sont traités plus loin.

### Xanthonychie

L'ongle est de couleur jaune (onychomycose, onycholyse psoriasique, syndrome des ongles jaunes, pigmentation due aux vernis, au tabac, prises médicamenteuses [cyclines avec lunule fluorescente, D-pénicillamine, mépacrène, avec coloration jaune du lit]).

### Chloronychie

C'est la coloration verte de l'ongle en règle associée à une paronychie ou à une onycholyse (infection à *pyocyanique* surtout, onycholyse psoriasique, infection à *Aspergillus*), le rôle du *Candida* est discuté (fig 15).

Un test de solubilité réalisé en plaçant un fragment d'ongle vert dans de l'eau ou du chloroforme permet de confirmer la présence de pigments pyocyaniques solubles.

### Coloration bleue

Elle est en règle d'origine toxique ou médicamenteuse, avec aspect de lunule bleutée, de coloration du lit ou encore de bandes transversales (maladie de Wilson, argyrie, antipaludéens, cyclines, adriamycine, 5-fluorouracile, phénothiazines, phénolphtaléine).



15 Coloration verte par colonisation d'une onycholyse candidosique par le pyocyanique.



16 Hémorragies filiformes distales.

### Coloration rouge orangé

Il peut s'agir d'une rougeur diffuse de la lunule (insuffisance cardiaque, polyarthrite rhumatoïde, lupus, lichen) ; d'une tache érythémateuse lunulaire (tumeur glomique, lichen) ; d'une lunule mouchetée de taches érythémateuses (pelade, psoriasis, lichen) ; d'un érythème du lit de l'ongle en tache (angiome, tumeur anévrismale, tache saumon rouge orangé du psoriasis, papule de lichen) ; de ligne longitudinale unique (tumeur glomique), ou de lignes longitudinales multiples (maladie de Darier).

### Hémorragies filiformes (fig 16)

Elles apparaissent le plus souvent au niveau du tiers distal de l'ongle, se manifestant par de petites lignes verticales de quelques millimètres de hauteur, violacées au début et devenant noires en quelques jours. La rupture de capillaires distaux résulte en une extravasation sanguine qui épouse la configuration de l'épithélium du lit de l'ongle et fuse dans les sillons longitudinaux. La majorité d'entre elles surviennent dans les suites de microtraumatismes, touchant surtout les trois premiers doigts, par exemple chez les travailleurs manuels, ou au cours de pathologies unguéales s'accompagnant d'une hyperkératose sous-unguéale (psoriasis, mycose, maladie de Darier), facilitant la traction et la rupture des capillaires.

Certaines affections systémiques sont à rechercher en cas d'hémorragies filiformes multiples et/ou récidivantes (embolies septiques, endocardite, septicémie, néphropathies, néoplasies, collagénoses, maladie de Raynaud, cryoglobulinémie, vascularite, dyscrasie sanguine, hypertension artérielle, cirrhose, photo-onycholyses avec photohémorragies aux psoralènes ou cyclines, thyrotoxicose, ...)

### ■ Anomalies de la consistance de la tablette

#### Hapalonychie

Les ongles sont mous.

Exemple : origine professionnelle (eau).

### ANOMALIES DU POURTOUR UNGUÉAL

#### Paronychie ou périonyxis (fig 17)

C'est l'inflammation aiguë ou chronique des tissus périunguéaux, replis sus-et latéraux unguéaux (paronychie bactérienne aiguë, paronychie chronique, incarnation avec inflammation du repli



17 Paronychie chronique.

latéral, onychotillomanies, paronychie psoriasique ou du syndrome de Bazex, érythème périunguéal des connectivites, ...).

### DOULEURS DE L'APPAREIL UNGUÉAL

#### Onychalgies ou onychodynies

Elles peuvent être de types variés : traumatisme, ongle en pince, incarnation, tumeur sous-unguéal (tumeur glomique, kératome, exostose, verrue, kératoacanthome, ...), infections (paronychie aiguë, herpès), engelures, syndrome de Raynaud...

## Dermatoses de localisation unguéale

### PSORIASIS

#### ■ Épidémiologie

L'atteinte unguéale est fréquente au cours du psoriasis et se rencontre à tous les âges ; elle touche environ 50 % (jusqu'à 78 %) [191] des adultes, et 10 % des enfants. Cependant, il est probable que quasiment tous les patients présentent à un moment donné au cours de leur vie une atteinte unguéale pouvant être minime et/ou transitoire.

L'atteinte unguéale semble plus fréquente au cours des psoriasis anciens [86], après l'âge de 50 ans et au cours des psoriasis sévères.

Les patients porteurs d'un psoriasis avec atteinte articulaire ont une atteinte unguéale dans plus de 80 % des cas [10, 134, 191]. Elle est presque constante en cas d'atteinte des articulations distales ; elle est souvent présente au début de la maladie articulaire et peut la précéder.

Le psoriasis atteint plus fréquemment les ongles des mains que ceux des pieds [221].

Le diagnostic est aisé en cas de localisation cutanée associée. Le psoriasis unguéal isolé peut être de diagnostic difficile.

Considéré comme rare (5 %), sa fréquence est vraisemblablement sous-estimée.

#### ■ Sémiologie

L'aspect sémiologique dépend du site anatomique des lésions [107, 221].

##### Atteinte de la matrice proximale

Elle se traduit par des anomalies de surface : dépressions ponctuelles, onychorrhexis, trachyonychie, lignes de Beau.

Les dépressions ponctuelles, un des symptômes les plus fréquents, correspondent à de petits foyers de parakératose matriciels qui, avec la formation de la kératine unguéale et la pousse de l'ongle, se retrouvent à la surface de la tablette (fig 9). La mauvaise cohésion des cellules parakératosiques entre elles entraîne leur desquamation et l'apparition de dépressions cupuliformes [3]. Une dépression ponctuelle traduit une atteinte matricielle focale et transitoire. L'onychorrhexis correspond à de multiples atteintes focales mais



18 Onycholyse psoriasique avec hyperkératose sous-unguéale blanchâtre après découpe de la lame unguéale.



19 Hyperkératose sous-unguéale psoriasique.

prolongées ; les lignes transversales, en revanche, traduisent une atteinte transitoire fugace de toute la largeur de la matrice.

Les dépressions ponctuelles du psoriasis sont variables, mais classiquement profondes et disposées au hasard sur la tablette. Lorsqu'elles sont très nombreuses, elles réalisent l'aspect d'« ongle en dé à coudre ».

Une atteinte importante de la matrice proximale peut se traduire par une leuconychie souvent rugueuse et peu adhérente (parakératose).

L'inflammation prolongée du repli sus-unguéal peut être responsable d'anomalies de surface qu'il est cliniquement difficile de différencier d'une atteinte de la matrice proximale elle-même.

##### Atteinte de la matrice distale

Elle se traduit par un érythème de la lunule, un aspect tacheté de la lunule (*spotted lunula*), une onycholyse focale (séparation entre la lunule et la tablette) et un amincissement de la tablette (par absence ou anomalies des couches profondes).

##### Atteinte matricielle totale

Elle entraîne une destruction de la tablette remplacée par une structure parakératosique friable.

##### Atteinte du lit de l'ongle et/ou de l'hyponychium

Elle se traduit le plus souvent par une onycholyse jaunâtre (exsudation de glycoprotéines sériques) bordée d'un liseré érythémateux hautement évocateur, des taches orangées médio-unguérales, (*salmon patch*, *oil drop*), ou une hyperkératose sous-unguéale parfois majeure pouvant conduire au soulèvement de la tablette unguéale (fig 18, 19) ; elle donne à l'ongle une coloration blanche ou argentée, voire jaune-vert. Des hémorragies filiformes sont fréquentes au niveau du tiers distal des ongles des doigts, favorisées par des traumatismes, représentant l'équivalent du signe d'Auspitz.

Les atteintes du lit à type d'onycholyse (avec minime hyperkératose sous-unguéale) sont plus fréquentes que les formes avec hyperkératose majeure, volontiers rencontrées au cours des psoriasis palmoplantaires sévères avec atteinte pustuleuse.

L'atteinte de plusieurs structures est très fréquente, responsable d'un polymorphisme lésionnel (fig 20), les associations les plus classiques étant celles de dépressions ponctuelles et d'une onycholyse [191].



**20** Polymorphisme lésionnel au cours d'un psoriasis (atteinte matricielle et du lit unguéal).



**21** Psoriasis : acropustulose monodactylique du gros orteil.

### ■ Quelques formes particulières

Le psoriasis pustuleux des régions unguéales est de diagnostic facile lorsqu'il est associé à une atteinte cutanée ; isolé, il reste très souvent non diagnostiqué, pris pour une atteinte infectieuse récidivante.

Dans l'acropustulose (acrodermatite continue de Hallopeau), l'atteinte est le plus souvent monodigitale<sup>[163]</sup> (pouce, gros orteil surtout) (fig 21), mais peut toucher plusieurs, voire tous les ongles ; les pustules péri-et/ou sous-unguéales, évoluant par poussées, peuvent passer inaperçues surtout lorsqu'elles siègent sur le lit de l'ongle ; la lame est alors soulevée par des croûtes et des sérosités puriformes.

La notion de dermatose unguéale et périunguéeale avec périonyxis inflammatoire douloureux évoluant par poussées (panaris récidivant) permet d'évoquer le diagnostic. La disparition de l'ongle avec atrophie cutanée peut survenir, de même qu'une ostéolyse avec résorption de la phalange distale et raccourcissement des extrémités digitales<sup>[68]</sup>.

L'onycho-pachydermo-périostite psoriasique associée à l'atteinte unguéale souvent du pouce ou du gros orteil, un gonflement érythémateux sensible des tissus périunguéeaux et une atteinte osseuse sous-jacente (ostéolyse et appositions périostées) donnant un aspect spiculé de la phalange distale<sup>[55, 88]</sup>.

Des arthrites distales lui sont parfois associées.

Un périonyxis avec dystrophie unguéale secondaire et éventuellement pulpites s'intègrent parfois dans le cadre d'une atteinte palmaire érythémateuse, sèche et fissuraire difficile à différencier d'un eczéma (tests épicutanés).

Le diagnostic est surtout clinique. Il repose sur la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis, l'évolutivité (fluctuations, changement de symptomatologie, épisodes de rémission spontanée), la sémiologie clinique avec polymorphisme lésionnel simultanément ou dans le temps.

On peut avoir recours à l'examen histologique d'un fragment de kératine sous-unguéeale, très évocateur lorsqu'il retrouve une parakératose majeure contenant des amas de polynucléaires neutrophiles et l'absence de filaments mycéliens<sup>[2]</sup>. En présence de filaments mycéliens, son interprétation est plus difficile et nécessite un prélèvement mycologique, car une parakératose et des amas de polynucléaires neutrophiles peuvent s'observer en cas d'onychomycose, et des filaments mycéliens peuvent contaminer un psoriasis.

En effet, psoriasis et mycose, parfois très difficiles à différencier cliniquement, peuvent être associés, qu'il s'agisse de la surinfection fongique de l'ongle psoriasique (surinfection à *Candida* ou moisissures le plus souvent, rarement à dermatophytes et surtout au niveau des orteils)<sup>[186, 187]</sup> ou de la survenue d'un psoriasis sur une mycose par effet Koebner.

Le diagnostic résulte de la confrontation d'arguments que sont l'impression clinique, l'examen histologique de la kératine, le prélèvement mycologique, la réponse à une thérapeutique antifongique prescrite en cas de participation fongique prouvée.

Une biopsie de la matrice, du lit de l'ongle, ou la biopsie latérolongitudinale peuvent permettre de confirmer le diagnostic<sup>[117]</sup>. Cependant, une histologie non spécifique ne peut éliminer formellement le diagnostic, les atteintes focales étant fréquentes.

L'évolution du psoriasis unguéal est chronique ; des rémissions spontanées sont souvent observées. L'évolution vers une atteinte cicatricielle est exceptionnelle.

### ■ Traitement

Le traitement du psoriasis unguéal est difficile, long, astreignant, il nécessite un choix thérapeutique adapté, et une motivation suffisante du patient<sup>[52]</sup>.

Compte tenu de ces données, il faut bien sûr s'abstenir de traiter les formes mineures, les enfants et les patients non soucieux de la gêne engendrée par leur onychopathie et qui ne demandent pas de traitement.

Il faut, par principe, limiter les traumatismes unguéaux (manucurie abusive, refoulement des cuticules) pour éviter un phénomène de Koebner.

Dans des formes mineures ou localisées à quelques ongles, les femmes peuvent utiliser des vernis colorés pour masquer les lésions. L'avulsion chimique à l'urée peut être utile dans certains cas (pachyonychie).

Le choix thérapeutique dépend du site anatomique des lésions et de leur aspect sémiologique.

En cas de surinfection fongique associée, un traitement antifongique doit précéder le traitement spécifique.

– L'application d'un dermocorticoïde de classe I ou II en massages biquotidiens sur le repli sus-unguéal et/ou sur le lit unguéal (après découpage de l'ongle décollé ou avulsion à l'urée de l'hyperkératose) est astreignante et souvent décevante, sauf pour les atteintes périunguéeales : périonyxis, pulpites. L'occlusion augmente l'efficacité mais ne peut être utilisée pour les onycholyses (macération gênant le réaccollement de la lame).

– Les injections intralésionnelles de corticoïdes : l'apport du principe actif directement au site lésionnel limite l'inefficacité liée à la mauvaise pénétration du dermocorticoïde.

On utilise l'acétonide de triamcinolone (dosé à 10 mg/mL et dilué à 50 % dans du sérum physiologique) qui est injecté avec une aiguille fine ; la quantité totale ne devant pas dépasser 0,3 à 0,4 mL pour un site lésionnel. On utilise aussi la dexaméthasone (Dectancy<sup>®</sup>) diluée ou pure qui semble moins atrophifiante. Les injections peuvent être répétées toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 à 6 mois.

Elles se font dans la matrice et/ou le lit unguéal ; avec anesthésie (bloc digital) pour les injections du lit unguéal. L'hyperstriation longitudinale, la pachyonychie, répondent mieux au traitement que les dépressions ponctuées ; l'hyperkératose sous-unguéeale mieux que l'onycholyse<sup>[82]</sup>.

La corticothérapie intralésionnelle donne également des résultats dans l'acropustulose<sup>[79]</sup>.

Si l'efficacité de la corticothérapie intralésionnelle n'est plus à démontrer, reste le problème des récidives et d'un éventuel schéma thérapeutique d'entretien pour les éviter ou au moins les retarder. En effet, dans les études réalisées, lorsque le suivi est mentionné, le taux de récurrence après arrêt du traitement est d'au moins 50 % dans un délai allant de 1 à 12 mois (moyenne 6 mois). Le recul n'est jamais supérieur à 2 ans. Un traitement d'entretien avec espacement



des injections pourrait être efficace après rémission induite par le traitement d'attaque.

Les complications sont représentées par la douleur au moment de l'injection, les hématomes sous-unguéaux proximaux ; l'atrophie du repli sus-unguéal régressive à l'arrêt du traitement est rare.

– Le calcipotriol (Daivonex®), analogue de la vitamine D, donne des résultats intéressants en applications locales biquotidiennes prolongées, dans les atteintes du lit unguéal, et l'acropustulose (efficacité dans environ 50 % des cas) [146]. Aussi efficace que l'association dermocorticoïde et acide salicylique dans les hyperkératoses du lit unguéal, il représente une bonne alternative thérapeutique [204].

– Les rétinoïdes : il faut les réserver aux psoriasis pustuleux sévères (atteinte pluridactylique, atteinte cutanée palmoplantaire invalidante associée), et aux formes très hyperkératosiques avec hyperkératose sous-unguéale et pachyonychie importantes.

Le dithranol (0,4-2 %) appliqué une fois par jour, laissé en place 30 min, ceci pendant plusieurs mois, améliore la pachyonychie et l'onycholyse [216].

– La PUVAthérapie : son efficacité sur le psoriasis unguéal a été notée chez des patients traités pour un psoriasis cutané diffus et n'ayant pas particulièrement exposé leurs ongles lors des séances [140]. Les améliorations concernent surtout les sites lésionnels accessibles aux rayonnements ultraviolets A (UVA).

L'atteinte du repli sus-unguéal répond bien. La matrice distale, le lit unguéal et l'hyponychium reçoivent 15 à 20 % des UVA à travers la lame ; les taches orangées (parakératose du lit), les onycholyses peuvent être améliorées ; il est évident qu'une atteinte du lit de l'ongle à type d'hyperkératose sous-unguéale majeure avec pachyonychie ne sera pas influencée par les UVA incapables d'atteindre le site lésionnel.

Une PUVAthérapie locale a été essayée avec applications d'une solution de 8 MOP (1 %) sur les replis proximaux et exposition aux UVA (3 mW/cm<sup>2</sup>) à une distance de 20 cm ; la dose initiale faible est progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 2 J par séance [112]. Les résultats sont surtout intéressants dans les onycholyses, mais sont tardifs (dose totale de 50-60 J). Les résultats seraient peut-être meilleurs avec une administration orale de psoralène.

De nouvelles lampes à haute énergie UVA (440 mW/cm<sup>2</sup>) se sont adaptées à la PUVAthérapie des ongles, permettant en un temps d'irradiation très court, de délivrer des doses d'UVA suffisantes à travers la lame unguéale [147]. Des études complémentaires sont indispensables. Les effets secondaires sont représentés par les photo-onycholyses, photohémorragies et les pigmentations.

– Le 5-fluorouracile a été utilisé dans le traitement du psoriasis unguéal avec quelques succès, mais les études sont peu nombreuses et peu précises [98]. On utilise une solution 1 ou 2 % en applications biquotidiennes sur les replis périunguéaux.

Les améliorations se voient surtout dans les atteintes matricielles, quelques cas d'acropustulose ; elles sont moindres dans les taches saumon et dans l'hyperkératose sous-unguéale. C'est pourquoi un auteur a essayé une préparation associant le 5-fluorouracile à de l'urée à 20 % avec une amélioration dans 50 % des cas. Une protection de la peau saine voisine évite en principe les irritations locales mais une inflammation modérée est possible ; d'autres effets secondaires sont possibles (lignes de Beau, hyperpigmentation, télangiectasies) et surtout une onycholyse (concentration trop forte, occlusion) qui font contre-indiquer le 5-fluorouracile dans le psoriasis unguéal à type d'onycholyse.

– Le méthotrexate et la ciclosporine ne peuvent être proposés dans le traitement du psoriasis unguéal isolé, malgré l'efficacité notée sur l'atteinte unguéale des patients porteurs d'un psoriasis cutané sévère recevant ces traitements. La ciclosporine est efficace à la dose initiale de 3 mg/kg/j [6]. La ciclosporine topique s'est avérée décevante.

– La radiothérapie ne semble pas légitime compte tenu de ses risques (appareils non adaptés), de l'inconstance de l'efficacité et des récurrences.

**On peut résumer l'attitude thérapeutique face aux différentes formes cliniques.**

**1 Atteintes matricielles graves :**

– corticothérapie intramatricielle avec 1 injection par mois pendant 3 à 6 mois.

**2 Périonyxis et/ou pulpites :**

– corticothérapie locale sous occlusif si nécessaire.

**3 Atteintes du lit unguéal à type d'onycholyse :**

– découpage répété des ongles décollés ;

– éviction stricte des contacts avec l'eau ;

– corticothérapie locale ou calcipotriol en massages sur les lits dénudés par le découpage ;

– PUVAthérapie possible.

**4 Atteintes du lit à type d'hyperkératose sous-unguéale :**

– kératolytiques (urée) puis corticothérapie locale ou association corticoïde/acide salicylique ;

– calcipotriol ;

– rétinoïdes si majeure ;

– 5-fluorouracile possible.

**5 Acropustulose [164] :**

– corticothérapie locale en massages ou sous pansement occlusif ;

– calcipotriol ;

– anti-inflammatoires non stéroïdiens per os [163] ;

– rétinoïdes si forme sévère et/ou pluridactylique ;

– essai possible de méchloréthamine ou de 5-fluorouracile topique.

## LICHEN

Environ 10 % des patients présentant un lichen ont une atteinte unguéale. Le lichen de localisation strictement unguéale est rare, touchant les vingt ongles, les ongles des doigts ou seulement quelques ongles, plus volontiers ceux des doigts que des orteils [200].

La maladie unguéale apparaît soit simultanément sur tous les ongles à la fois, soit plus progressivement, atteignant les ongles les uns après les autres ; elle se rencontre surtout chez des sujets d'âge mûr (cinquième et sixième décennies). Elle précède souvent l'apparition d'un lichen cutané, du cuir chevelu ou des muqueuses, ou apparaît dans les années qui suivent, indépendamment de la sévérité de l'atteinte extra-unguéale.

Les signes extra-unguéaux sont parfois minimes, et des examens cliniques réguliers et minutieux sont nécessaires pour les dépister.

La caractéristique du lichen unguéal est son évolution cicatricielle [219], nécessitant donc un diagnostic et un traitement précoces afin d'éviter des lésions définitives.

La sémiologie de l'atteinte unguéale dépend du site des lésions, de leur sévérité et de leur ancienneté.

Une coloration érythémateuse ou violacée du repli sus-unguéal peut témoigner d'une atteinte de sa face ventrale.

L'atteinte matricielle, la plus fréquente, se traduit le plus souvent par une onychorrhexis, une hyperstriation longitudinale (alternance de crêtes constituées en fait de kératine unguéale d'épaisseur normale, et de sillons, constitués d'une kératine amincie en rapport avec le dysfonctionnement de la matrice en regard), avec fragilité et fissurations distales (fig 22).

Lorsqu'une papule lichénienne envahit toute la longueur de la matrice, on observe alors un defect longitudinal bordé latéralement de deux ailerons latéraux, parfois koïlonychiques ; ce defect longitudinal est souvent comblé au stade cicatriciel par un ptérygion (fig 23).

L'atteinte matricielle peut également se traduire par un amincissement total ou localisé de la tablette unguéale, une onychomadèse.

Une atteinte matricielle totale peut aboutir à l'anonychie, avec au stade cicatriciel, possibilité de ptérygion. Le ptérygion, loin d'être constant est un signe très évocateur du lichen, même s'il n'est pas complètement pathognomonique.



22 Lichen plan : atteinte matricielle.



23 Lichen plan ancien avec atteinte matricielle et ptérygion.



24 Lichen plan au stade cicatriciel avec atteinte prédominante du lit unguéal.

Un aspect de trachyonychie parfois observé chez l'enfant peut traduire un lichen de la matrice proximale, de pronostic favorable sans évolution cicatricielle.

On peut également observer une onychoschizie proximale, une mélanonychie longitudinale, un érythème lunulaire ou des taches érythémateuses lunulaires.

Les atteintes du lit de l'ongle et de l'hyponychium peuvent se traduire par des papules rondes ou linéaires, érythémateuses ou violacées, visibles à travers la lame unguéale, ou encore par une onycholyse avec ou sans hyperkératose sous-unguéale, majeure dans certains cas, soulevant alors la tablette unguéale.

À un stade avancé, le lit de l'ongle peut être totalement cicatriciel et atrophique, ne permettant plus à la tablette unguéale, ou aux vestiges de kératine unguéale en cas d'atteinte matricielle sévère, de s'y accoler (fig 24).

Certaines formes de lichen évoluées, sévères, aboutissent à une atrophie cicatricielle totale de l'aire unguéale.

Il est probable que l'atrophie idiopathique des ongles survenant pendant les deux premières décennies le plus souvent, corresponde à une variété de lichen [205].

En cas de suspicion de lichen unguéal isolé, une confirmation diagnostique est préférable avant la mise en route du traitement (biopsie pour examen histologique) [117].



25 Pelade avec lunule mouchetée.

L'évolutivité du lichen unguéal varie suivant les sujets ; certains patients présentent une atteinte destructrice rapide, d'autres ont une évolution plus lente ; des rémissions spontanées sont possibles. Les trachyonychies lichéniennes n'ont en général pas d'évolution cicatricielle.

Le traitement repose sur la corticothérapie générale : une injection intramusculaire mensuelle de Kenacort Retard® pendant 6 mois (80 mg pendant 1 ou 2 mois, puis 40 mg par mois).

L'association à une corticothérapie intralésionnelle est parfois nécessaire, dans les formes graves.

L'amélioration survient après 2 à 3 mois de traitement.

Des récurrences sont possibles, même plusieurs années après, nécessitant alors la reprise du traitement.

Lorsque la maladie n'atteint que quelques ongles, la corticothérapie intralésionnelle seule est souhaitable (1 injection par mois pendant 3 à 6 mois).

Les rétinoïdes constituent une alternative thérapeutique, en cas de contre-indication à la corticothérapie générale ou d'échec de celle-ci.

### PELADE

La pelade s'accompagne d'une atteinte unguéale dans 7 à 66 % des cas, 25 % sur une série de 1 095 patients peladiques examinés à la recherche d'une atteinte unguéale [197].

L'atteinte unguéale semble corrélée à la brutalité de l'affection ; elle peut précéder, accompagner ou suivre l'atteinte capillaire, et peut persister des années après sa résolution.

Les dépressions ponctuées sont le symptôme le plus fréquemment observé ; les criblures sont plutôt de petite taille, superficielles, disposées géométriquement transversalement, réalisant des aspects en « vague de sable », ou alignées longitudinalement.

Les atteintes matricielles peuvent également se traduire par une trachyonychie (3,5 % des atteintes capillaires), de type 1 ou surtout 2, avec des dépressions ponctuées enserrées dans un réseau à mailles longitudinales [26], par des lignes de Beau, une onychomadèse, un érythème de la lunule diffus ou en taches (fig 25).

Des dyschromies peuvent être observées : leuconychies ponctuées ou striées, coloration jaunâtre, grisâtre ou brune.

Hyperkératose sous-unguéale, onycholyse, amincissement ou épaissement de la lame, koïlonychie, altérations majeures de la lame aboutissant à sa quasi-destruction sont plus rares.

La maladie touche le plus souvent plusieurs ongles, voire les vingt ongles, de façon polymorphe avec symptômes variés suivant les ongles, ou de façon monomorphe comme dans la trachyonychie.

L'histologie des trachyonychies peladiques met en évidence un infiltrat inflammatoire du derme superficiel, avec exocytose intraépidermique de cellules inflammatoires, et une spongiose modérée, souvent majeures au niveau de la matrice proximale [197].

Le traitement est difficile ; des améliorations ont été observées lors du traitement de l'atteinte capillaire.

### ECZÉMA

Toutes les formes d'eczéma peuvent s'accompagner de manifestations unguéales, au premier rang desquelles vient la dermatite atopique [145]. Les lames unguéales au cours de

26 *Lichen striatus.*

localisations de l'eczéma au repli sus-unguéal, traduisent le retentissement matriciel des poussées de périonyxis : lignes transversales, onychomadèses, voussures, dépressions ponctuées, rugosité, épaissement de la kératine unguéale.

Des anomalies similaires par dysfonctionnement matriciel peuvent s'observer, même en l'absence de lésions périunguérales.

Le prurit chronique engendre une usure des ongles, qui deviennent lisses et brillants.

Les dermites de contact sous-unguérales par sensibilisation à diverses substances, cosmétiques ou produits manipulés au cours du travail se traduisent par une hyperkératose sous-unguéale, une onycholyse et souvent une pulpite. Des tests orientés permettent le diagnostic.

#### PITYRIASIS RUBRA PILAIRE

L'atteinte unguéale, fréquemment observée au cours du type 1<sup>[185]</sup>, avec atteinte palmoplantaire, se traduit par une hyperkératose sous-unguéale, un épaissement de la lame unguéale, des hémorragies filiformes, une coloration jaunâtre ou brune distale ; une hyperstriation longitudinale est possible.

#### LICHEN STRIATUS (fig 26)

Il touche surtout l'enfant et l'adulte jeune.

L'atteinte unguéale a été rapportée à plusieurs reprises au cours du lichen striatus, plus fréquemment au niveau des doigts (souvent au pouce) que des orteils (surtout le premier orteil)<sup>[27]</sup>. Le plus souvent une seule tablette unguéale est intéressée par le processus, parfois deux. La ou les lésions unguéales, généralement segmentaires, sont situées en regard de l'atteinte cutanée et sont constituées d'une fissure longitudinale unique distale ou de toute la longueur de la tablette, ou de plusieurs stries longitudinales avec bord libre ébréché. Un amincissement linéaire de la tablette unguéale, une onychoptose, une onycholyse distale ainsi qu'un aspect de plicature latérale et d'épaississement de la lame unguéale (gros orteil) ont été observés. L'atteinte unguéale isolée est possible<sup>[201]</sup>. Le diagnostic différentiel se pose surtout avec l'hamartome épidermique verruqueux inflammatoire linéaire, le lichen. L'atteinte unguéale est de bon pronostic mais la résolution spontanée est beaucoup plus lente que celle de l'atteinte cutanée, et elle peut persister quelques années.

#### LICHEN NITIDUS

L'atteinte unguéale est rare au cours du lichen nitidus, et rarement rapportée dans la littérature<sup>[149]</sup>.

Il s'agit avant tout de dépressions ponctuées irrégulières, ou de stries longitudinales ; la lame unguéale est rugueuse, plus fragile, parfois épaissie.

#### LICHEN SCLÉREUX

La localisation unguéale est rare<sup>[131]</sup>. Elle peut se manifester par une lésion scléroatrophique périunguéale avec anonychie. L'examen histologique permet le diagnostic. Le traitement repose sur la corticothérapie locale.

27 *Périonyxis au cours d'un pemphigus.*

#### LUPUS DISCOÏDE

On peut observer une coloration bleutée des lames unguéales, une hyperstriation longitudinale avec effritement distal et une hyperkératose sous-unguéale<sup>[129]</sup>.

#### MALADIES BULLEUSES

##### ■ Pemphigus (fig 27)

L'atteinte unguéale au cours du pemphigus est rare, parfois précoce débutant la symptomatologie<sup>[80]</sup>, ou tardive, pouvant être une forme de récurrence sous traitement.

Elle est en rapport avec des bulles péri-et/ou sous-unguérales.

Il s'agit le plus souvent d'un périonyxis<sup>[48]</sup>, de lignes de Beau ou d'onychomadèses, de dyschromies ; l'hyperstriation longitudinale ou les criblures sont rares ; l'atteinte du lit unguéal se manifeste par une onycholyse distale ou une hyperkératose sous-unguéale, une lésion érosive hémorragique sous-unguéale chronique aboutissant à la chute de l'ongle.

Au cours du pemphigus foliacé, l'atteinte unguéale sévère peut avoir une évolution cicatricielle aboutissant au ptérygion.

##### ■ Pemphigoïde et pemphigoïde cicatricielle

L'atteinte unguéale est exceptionnelle au cours de la pemphigoïde, mais a déjà été rapportée avec preuve histologique à l'appui sur le lit unguéal d'un ongle fissuré avec ptérygion.

La pemphigoïde cicatricielle peut aboutir à des lésions cicatricielles avec onychotrophie, ptérygion<sup>[60]</sup>.

##### ■ Épidermolyses bulleuses

Une dystrophie unguéale s'observe dans la majorité des épidermolyses bulleuses<sup>[58]</sup> (pachyonychie, onychogryphose, onycholyse, anonychie).

##### ■ Toxidermies bulleuses

L'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell s'accompagnent volontiers d'un retentissement unguéal avec leuconychies transversales striées, lignes de Beau, onychomadèses, voire onychoptose ; la repousse est inconstante ; des lésions cicatricielles définitives avec ptérygion ou une anonychie peuvent survenir<sup>[212]</sup> (fig 28).

##### ■ Porphyries

La porphyrie cutanée tardive peut s'accompagner de bulles sous-unguérales responsables d'une onycholyse souvent hémorragique ; la forme de l'ongle peut être modifiée (koïlonychie surtout), les lunules invisibles et des mélanonychies longitudinales ont été rapportées.

Au cours de la porphyrie érythropoïétique, les ongles apparaissent opaques et bleutés, sans lunule.





28 Anonychie définitive dans les suites d'un syndrome de Lyell.

Dans les formes mutilantes et congénitales, on assiste à une atrophie de l'appareil unguéal.

Les photo-onycholyses ont été observées dans tous les types de porphyries : porphyrie cutanée tardive, porphyries variegata et érythropoïétique, pseudoporphyrie des hémodialysés [108] ou induite par les cyclines.

## Pathologie infectieuse

### INFECTIONS BACTÉRIENNES

La paronychie aiguë, le plus souvent staphylococcique, se développe souvent à la suite d'une plaie ou d'une excoriation périunguéale, par exemple l'arrachement d'une envie.

Les tissus périunguéraux deviennent érythémateux, œdématisés, tendus ; des douleurs souvent lancinantes accompagnent la symptomatologie.

Une antibiothérapie (pristinamycine par exemple à la dose de 3 g/j), associée à des soins antiseptiques locaux (bains d'hexamidine ou de chlorhexidine) doit être débutée rapidement. L'absence d'amélioration nette après 48 heures conduit à l'avulsion du tiers proximal de la lame unguéale, et à la mise en place d'une mèche bétadinée sous le repli sus-unguéal pour drainer la collection. Une collection périunguéale doit être incisée, voire excisée selon les cas.

Une collection apparemment superficielle peut communiquer avec une autre plus profonde (abcès en bouton de chemise) nécessitant un parage chirurgical.

Lorsque l'infection atteint la région matricielle, le traitement est urgent afin d'éviter un dommage matriciel et une dystrophie unguéale définitive, surtout chez l'enfant où une infection bactérienne peut la détruire en 48 heures.

Une fois terminé l'épisode aigu, apparaît souvent une onychomadèse, témoin de la souffrance matricielle et de l'arrêt transitoire de la pousse unguéale, qui s'élimine avec la repousse du nouvel ongle.

La paronychie du repli latéral accompagnant l'incarnation de l'ongle du gros orteil nécessite, dans un premier temps, l'avulsion du spicule vulnérant et des soins antiseptiques.

L'impétigo streptococcique ou staphylococcique, observé chez l'enfant (lésions vésiculobulleuses ou pustuleuses périunguérales, croûtes mélicériques) est à différencier de la dactylite bulleuse streptococcique [25] se manifestant par des bulles pulpairees moins éphémères, mais nécessitant également un traitement antibiotique per os et des soins antiseptiques.

L'abcès sous-unguéal limité au lit de l'ongle est plus rare [96].

### ONYCHOMYCOSSES

#### ■ Épidémiologie

Peu d'études permettent d'apprécier l'incidence et la prévalence des onychomycoses, et les estimations varient suivant les auteurs [114] ;

très rares chez l'enfant, leur fréquence augmente avec l'âge. L'incidence a été estimée à 2,7 % en Angleterre en 1990 sur une série de 9 332 adultes ; pour Zaias, elle atteint au moins 15 à 20 % des sujets âgés de 40 à 60 ans. Environ 18 à 40 % des onychopathies en général et 43 % des onychopathies des orteils, sont mycosiques ; 30 % des dermatomycoses sont des onychomycoses.

Un tiers au moins des patients atteints d'une mycose des pieds est porteur d'une atteinte unguéale.

Les circonstances de survenue varient suivant le type de champignon et sa localisation (mains ou pieds).

Les dermatophytes survivent dans des débris de kératine parasités (cellules épidermiques, fragments d'ongle) en milieu chaud et humide.

Ainsi, la contamination se fait de façon indirecte dans des locaux tels que les piscines, les saunas, les douches, les salles de sport où l'homme marche pieds nus. De même, certaines professions nécessitant le port de chaussures particulières responsables de macération (bottes, chaussures de sécurité ou de sport) sont particulièrement touchées.

Les microtraumatismes répétés (dans les chaussures étroites ou chez les sportifs), les troubles circulatoires périphériques, l'insuffisance veineuse, les neuropathies périphériques, et les dystrophies unguéales autres, en particulier au niveau des orteils, favorisent le développement des micro-organismes.

Un intertrigo inaugure souvent l'affection.

La contagiosité est, malgré tout, faible (entre époux par exemple), et l'importance d'un terrain personnel vraisemblablement transmis en dominance paraît certaine.

Les périonyxis et onyxis à *Candida* ont pour facteurs favorisants l'humidité (professions exposées comme les ménagères, les plongeurs en restauration, les bouchers, pâtisseries chez qui s'ajoute le rôle du sucre, ...), les microtraumatismes (manucuries), les troubles circulatoires (syndrome de Raynaud, ...), les endocrinopathies (diabète, Cushing, corticothérapie au long cours) [114].

Les déficits immunitaires impriment une sémiologie et une gravité particulières aux onychomycoses.

#### ■ Agents pathogènes

Les dermatophytes, les levures du genre *Candida* et les moisissures se partagent les étiologies [64, 114] (tableau V). Les autres levures (*Torulopsis*, *Trichosporon*) sont exceptionnellement en cause.

Au niveau des pieds, les dermatophytes prédominent largement (plus de 90 %) : *Trichophyton rubrum* avant tout (plus de 70 %, jusqu'à 85 %) ; *Trichophyton mentagrophytes*, variété interdigitale (25 %), plus rarement *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* sp.

Aux mains, les candidoses sont beaucoup plus fréquentes, à *Candida albicans* surtout (avec foyer vaginal ou digestif fréquent), *Candida parapsilosis* (parasitant plutôt les orteils) ; *Candida tropicalis* et les autres espèces sont rares (*Candida krusei*, *guillermoidii*, ...) ; ils ne semblent pas pouvoir attaquer la kératine, contamineraient des ongles pathologiques, et seraient en quelque sorte opportunistes.

Les moisissures sont rarement responsables (moins de 10 % des onychomycoses) ; elles sont saprophytes du milieu extérieur et parasitent volontiers un ongle déjà pathologique ou infecté par un dermatophyte ; il s'agit principalement de *Scopulariopsis* (surtout *brevicaulis*), *Aspergillus* (*Aspergillus versicolor* surtout), *Fusarium* (*oxysporum* surtout), *Acremonium* et aussi de *Scytalidium dimidiatum* (*Hendersonula toruloides*), *Scytalidium hyalinum*, au comportement proche des dermatophytes. Les *Scytalidium* sont plus fréquemment isolés chez des patients venant des régions tropicales (Antilles par exemple, Afrique, Inde, Pakistan, ...).

Les infections mixtes sont fréquentes (jusqu'à 11 %) ; différentes espèces peuvent s'associer, plusieurs dermatophytes, plusieurs levures, dermatophytes et levures, dermatophytes, levures et moisissures.

Tableau V. – Variétés cliniques des onychomycoses et leurs pathogènes.

	Onychomycoses des ongles et des orteils	Onychomycoses des ongles des mains
Sous-unguéale distale ou distolatérale	- Dermatophytes +++ <i>T. rubrum</i> (70 %), <i>T. interdigitale</i> <i>E. floccosum</i> , <i>Microsporum</i> sp. (rare) - Infections mixtes Association dermatophyte et moisissures ( <i>Scopulariopsis</i> surtout) et/ou <i>Candida</i> ( <i>Parapsilosis</i> surtout) (plus rare)  - <i>Candida</i> très rare  - <i>Scytalidium dimidiatum</i> ou <i>hyalinum</i> très rare	- Onycholyse candidosique ( <i>C. albicans</i> surtout, <i>guillermundii</i> , <i>parapsilosis</i> , <i>tropicalis</i> ...)  - Dermatophytes plus rare (atteinte des orteils associée)  - <i>Scytalidium</i> très rare
Superficielle	<i>T. interdigitale</i> , <i>Aspergillus</i> sp. <i>Fusarium</i> sp. <i>Acremonium</i> , <i>T. rubrum</i> (enfant, immunodéprimé) <i>Scytalidium</i>	rare  <i>Candida albicans</i> chez l'enfant
Sous-unguéale proximale	- <i>T. rubrum</i> - <i>Candida</i> Immunodéprimés  - <i>Scytalidium d</i> , <i>Fusarium</i> - <i>Scopulariopsis</i> , <i>Aspergillus</i> avec périonyxis	- Secondaire à une paronychie chronique candidosique ( <i>C. albicans</i> , <i>guillermundii</i> , <i>krusei</i> , <i>tropicalis</i> )  - <i>T. rubrum</i> Immunodéprimés  - <i>Scytalidium d</i> et <i>fusarium</i> avec périonyxis
Onychodystrophie totale	Secondaire à l'évolution prolongée d'une des formes précédentes	- <i>C. cutanéomuqueuse</i> chronique ( <i>C. albicans</i> , <i>guillermundii</i> , <i>parapsilosis</i> ) - Secondaire à une atteinte dermatophytique prolongée
Endonyx	<i>Trichophyton soudanense</i> , <i>violaceum</i>	

T : *Trichophyton* ; E : *Epidermophyton* ; C : *Candida*.

■ Variétés cliniques

La voie de pénétration du champignon dans l'appareil unguéal conditionne la variété clinique d'onychomycose [4, 33, 114] (tableau V).

Onychomycose sous-unguéale distolatérale

C'est la plus fréquente, où les micro-organismes pénètrent par la rainure distale la région sous-unguéale, envahissant l'hyponychium puis le lit de l'ongle et la face ventrale de la tablette, entraînant hyperkératose sous-unguéale, onycholyse, et parfois paronychie.

Au niveau des pieds, des dermatophytes sont le plus souvent responsables (*Trichophyton rubrum* surtout) parfois en association à des moisissures (*Scopulariopsis brevicaulis*). Une onycholyse par microtraumatismes répétés favorise la colonisation de l'espace sous-unguéal, souvent précédée par une atteinte plantaire ou un intertrigo.

La sémiologie est représentée par une hyperkératose sous-unguéale secondairement responsable d'une onycholyse, avec souvent travées longitudinales jaunâtres témoignant de la colonisation ascendante de la lame (fig 29, 30). La colonisation de l'espace sous-unguéal par diverses bactéries (pyocyanique) et champignons opportunistes est responsable de dyschromies variées ; la coloration brune peut être due à des pigments fongiques (exemple : coloration brune de *Scopulariopsis brevicaulis*). À un stade tardif, la lame unguéale épaissie, friable, vermoulue, s'effrite, laissant apparaître un lit unguéal hyperkératosique.



29 Onychomycose distolatérale à *Trichophyton rubrum*.



30 Onychomycose distolatérale à *Trichophyton rubrum* avec travées longitudinales jaunâtres.

Les *Candida* sont plus rarement en cause ; les infections à *Scytalidium dimidiatum* sont responsables d'une hyperkératose sous-unguéale de coloration brune et souvent d'un périonyxis [137].

Au niveau des mains, les dermatophytes (*Trichophyton rubrum*), *Scytalidium dimidiatum*, peuvent être responsables d'onycholyse et d'hyperkératose sous-unguéale, la lame étant souvent longtemps



31 « One hand two foot syndrome » à *Trichophyton rubrum* (A, B).



32 Onycholyse candidosique.

33 Onychomycose proximale à *Trichophyton rubrum* au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

34 Leuconychie superficielle mycosique.



35 Candidose cutanéomuqueuse chronique (collection Dr Baran).

respectée. Le *one hand two foot syndrome* est une entité particulière où l'atteinte des ongles des pieds à *Trichophyton rubrum* s'accompagne d'une atteinte des ongles d'une seule main (fig 31).

Cependant, beaucoup plus fréquentes sont les onycholyses candidosiques, jaunes avec enduit sous-unguéal jaunâtre et malodorant (fig 32); un périonyxis peut être associé ; la colonisation fréquente de l'espace sous-unguéal par le pyocyanique ajoute une teinte verdâtre.

#### Onychomycose sous-unguéale proximale (fig 33)

La pénétration se fait sous le repli sus-unguéal ; on en distingue trois types.

- l'atteinte proximale sans paronychie à *Trichophyton rubrum* le plus souvent (*Epidermophyton floccosum* plus rarement) ; les plages leuconychiques envahissent d'abord la partie toute proximale de la lame unguéale avant de s'étendre progressivement ; cette forme est rare en dehors d'une immunodépression sous-jacente (syndrome de l'immunodéficience acquise : sida). Le *Candida* est rarement responsable ;

- les atteintes proximales avec paronychies dues à des moisissures : *Fusarium* [47], *Scopulariopsis*, *Aspergillus* ;

- l'onxyxis compliquant les paronychies chroniques, affection en fait multifactorielle, candidosique, microbienne (coliformes, *Pseudomonas*, streptocoque) et surtout immunoallergique (réaction de contact à divers allergènes dont les protéines alimentaires) [199].

La paronychie chronique touche beaucoup plus souvent la femme et les sujets exposés à l'humidité et aux protéines (ménagères, plongeurs, barman, blanchisseurs, bouchers, poissonniers.

Les index et les majeurs sont habituellement atteints : gonflement érythémateux prurigineux du repli sus-unguéal, pouvant devenir très volumineux, réalisant alors un véritable bourrelet périunguéal. Il existe parfois une onycholyse latérale associée.

Les cuticules sont absentes, ce qui favorise l'accumulation d'allergènes sous le repli sus-unguéal. La lame unguéale est barrée de sillons transversaux en rapport avec les poussées de périonyxis, avec une coloration verte ou noire de ses parties latérales (*Pseudomonas*). L'affection est émaillée de poussées aiguës avec majoration de l'œdème, de l'érythème et écoulement sous le repli sus-unguéal.

#### Onychomycose superficielle (fig 34)

Elle est rencontrée au niveau des ongles des orteils où le pathogène envahit la surface de la tablette ; cette variété est due à *Trichophyton interdigitale* (95 % des cas) mais aussi *Microsporum persicolor*, *Aspergillus terreus* ou sp., *Fusarium oxysporum*, *acromonium*, *Scytalidium*.

*Trichophyton rubrum* peut également être responsable, surtout chez l'enfant [165] et chez les patients immunodéprimés.

Chez les enfants, *Candida albicans* peut être responsable.

Les formes dues à *Trichophyton rubrum* et *Scytalidium* peuvent être pigmentées.

#### Onychomycose endonyx

La pénétration du pathogène se fait par la surface et atteint toute l'épaisseur de la lame unguéale qui se désagrège (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanense*).

#### Onychodystrophie mycosique totale

Elle peut être primitive dans le cadre d'une candidose cutanéomuqueuse chronique à *Candida* (avec épaissement important de la lame et des lits unguéaux, aspect globuleux des extrémités) (fig 35), ou secondaire après l'évolution plus ou moins longue d'une des formes précédentes (friabilité et effritement de la tablette laissant place à un lit hyperkératosique plus ou moins recouvert de vestiges unguéaux).

#### ■ Diagnostic

Le diagnostic est parfois fortement suspecté cliniquement, mais une confirmation est impérative avant d'entreprendre un traitement souvent long et coûteux, pour identifier le pathogène et éliminer d'autres pathologies unguéales qui peuvent ressembler à une mycose (psoriasis au niveau des mains, dystrophies par microtraumatismes répétés aux orteils par exemple). Ces onychopathies initiales peuvent d'ailleurs être secondairement surinfectées par des éléments fongiques, compliquant encore l'approche diagnostique.

Le prélèvement mycologique doit recueillir des débris sous-unguéaux à la jonction ongle sain-ongle pathologique, ce qui nécessite un



découpage parfois important de la lame unguéale ; dans les formes proximales, il faut cultiver des fragments issus de la partie inférieure de la lame, ce qui peut nécessiter une biopsie au punch ou un découpage tangentiel au bistouri, de la tablette proximale ; en cas de périonyxis, le prélèvement se fera à ce niveau.

Après examen direct (KOH 10 %) [114, 162, 190], le prélèvement est ensemencé sur milieu de Sabouraud avec et sans actidione (inhibe la pousse des moisissures). Les *Candida* poussent en 48 heures. Le nombre de colonies doit être quantifié et précisé sur le résultat. Les dermatophytes poussent en 3 à 4 semaines et leur identification précise peut nécessiter un délai supplémentaire.

Le résultat d'un prélèvement mycologique doit toujours être discuté et interprété en fonction de la clinique.

En dehors des moisissures, lorsque la positivité d'un prélèvement mycologique (examen direct et cultures) vient confirmer une forte suspicion clinique, aucun autre examen n'est nécessaire.

Lorsque l'aspect clinique est très évocateur d'onychomycose et que le prélèvement mycologique est négatif, il faut savoir le renouveler, en s'assurant qu'il est effectué correctement, et demander un examen histologique de la kératine sous-unguéal et/ou hyponychiale.

L'isolement d'une moisissure peut correspondre à une réelle infection, à la surinfection d'un onyxis dermatophytique, à une simple contamination de l'espace sous-unguéal (comportement saprophyte).

Le diagnostic d'onychomycose à moisissure nécessite :

- hyphes dans les débris unguéaux ;
- pas de dermatophyte associé en culture ;
- plusieurs examens similaires pour vérifier la négativité des dermatophytes et la positivité du champignon non dermatophytique (sur milieu avec et sans actidione) [142] ;
- filaments mycéliens retrouvés à l'examen histologique de la kératine unguéale.

L'examen histologique de la kératine unguéale se fait sur un petit fragment de kératine recueilli dans un tube sec, ramolli, inclus dans la paraffine et coloré par l'acide para-amino-salicylique (PAS) [64, 114, 162, 190] ; il permet de confirmer l'envahissement de la kératine unguéale (et non la colonisation de l'espace sous-unguéal) par des éléments fongiques (filaments mycéliens, levures, pseudofilaments) et de localiser le siège de l'infection fongique au sein de la lame unguéale (atteinte superficielle, profonde ou totale). L'aspect observé ne peut identifier ni la famille ni le genre de champignon ; des techniques particulières (immunohistochimie, immunofluorescence) le permettent, mais ne sont pas des techniques de routine [162].

## ■ Traitement

Le traitement des onychomycoses a posé de sérieux problèmes pendant des années, décourageant les praticiens les plus entreprenants et les patients les plus assidus :

- efficacité insuffisante des traitements systémiques (griséofulvine, kétoconazole) prolongés, même couplés à l'avulsion unguéale et à un traitement antifongique topique ;
- effets secondaires potentiels imposant une surveillance biologique régulière ;
- récurrences très fréquentes après l'arrêt du traitement.

Depuis quelques années, l'apparition de traitements systémiques aux propriétés nouvelles, et de systèmes transunguéraux (solutions filmogènes) a révolutionné la thérapeutique des onychomycoses [66, 170].

### Traitements per os

L'itraconazole et la terbinafine présentent des propriétés nettement supérieures aux antifongiques plus anciens, griséofulvine et kétoconazole (tableau VI) :

- fongicidie ;

– diffusion rapide en quelques semaines dans la kératine unguéale à partir de la matrice et surtout du lit de l'ongle, à des taux nettement supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) et concentration minimale fongicide (CMF) ;

– efficacité très supérieure ;

– meilleure tolérance avec effets secondaires plus rares et risque hépatique réduit ;

– persistance dans la kératine unguéale à des taux thérapeutiques plus de 6 mois après arrêt du traitement, limitant les récurrences.

Différentes études ont permis de cerner les posologies et les durées de traitement minimales nécessaires à une efficacité optimale :

– terbinafine (250 mg/j) pendant 3 à 6 mois pour les dermatophyties des ongles des orteils (70 % de guérison clinique et mycologique) [105, 171, 209], pendant 6 semaines pour les ongles des mains (guérison dans 90 % des cas) [209] ;

– itraconazole (200 mg/j) pendant une durée similaire (80 % de guérison des ongles des orteils, dans des infections dermatophytiques et/ou candidosiques) [214].

Des traitements séquentiels sont réalisés avec l'itraconazole (400 mg/j, 1 semaine par mois pendant 3 ou 4 mois) avec un taux de succès très satisfaisant (plus de 80 % de guérison ou d'amélioration clinique franche) [172]. L'itraconazole n'est pas disponible actuellement dans cette indication.

L'efficacité de la terbinafine en continu est supérieure à celle de l'itraconazole en traitement intermittent, meilleure efficacité à long terme, diminution des récurrences cliniques et mycologiques [183].

Les études concernant les possibilités thérapeutiques du fluconazole dans les onychomycoses sont peu nombreuses ; elles confirment son efficacité en traitement hebdomadaire (150 mg) pendant en moyenne 9 mois, avec avulsion chimique en début de traitement (92 % de succès) [132, 178]. La molécule ne persiste pas dans la lame unguéale après l'arrêt du traitement, ce qui rend impossible les traitements de courte durée.

### Traitements locaux [66]

Les topiques antifongiques, crèmes et solutions filmogènes : l'activité des imidazolés, de la ciclopiroxolamine topique n'est appréciable qu'après avulsion unguéale préalable, compte tenu de l'absence de diffusion dans la kératine unguéale.

La mise au point des solutions filmogènes, amorolfine, ciclopirox, permet la diffusion de leur principe actif à travers la tablette unguéale jusqu'aux couches profondes, à des concentrations supérieures aux CMI et persistant pendant au moins 1 semaine après leur application.

Les deux molécules fongistatiques et fongicides sont actives sur les dermatophytes et les levures, et possèdent in vitro une activité sur certaines moisissures avec des CMI plus élevées (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula toruloidea*, *Alternaria* spp., pour l'amorolfine ; *Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula toruloidea*, *Fusarium*, *Aspergillus*, pour le ciclopirox).

Des études ont montré l'efficacité de ces solutions filmogènes en monothérapie, tout particulièrement en l'absence d'atteinte lunulaire [222].

L'amorolfine s'applique 1 à 2 fois par semaine, le ciclopirox, 1 fois par jour.

En pratique, leur efficacité dans les onychomycoses dermatophytiques des orteils, en l'absence d'atteinte lunulaire, peut être estimée à environ 50 % des cas. En cas d'atteinte lunulaire, l'association terbinafine et amorolfine a permis de réduire la durée du traitement systémique, et d'augmenter le pourcentage de guérison.

Soixante-douze pour cent des patients recevant de la terbinafine pendant 3 mois et appliquant du Locéryl® pendant 15 mois ont une guérison clinique et mycologique à 18 mois [13].

Les solutions filmogènes constitueront peut-être une thérapeutique prophylactique des récurrences chez les patients génétiquement prédisposés.

Tableau VI. – Caractéristiques des agents antifongiques systémiques destinés au traitement des onychomycoses (S Goettmann).

	Griséofulvine	Kétoconazole	Fluconazole	Itraconazole (non disponible actuellement dans cette indication)	Terbinafine
Modes d'action	Inhibition de la division nucléaire  Fongistatique	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire (14 $\alpha$ -lanostérine-déméthylase)  Fongistatique  Fongicide in vitro pour l'itraconazole Accélération de la croissance de l'ongle pour le fluconazole et l'itraconazole			Inhibition de la synthèse de l'ergos-térol (Squalène-époxydase)  Fongicide in vivo (dermatophytes, <i>Candida</i> , <i>parapsilosis</i> , <i>Aspergillus</i> )  Fongistatique ( <i>Candida albicans</i> )
Interaction cytochrome P 450	0	+++	±	±	0
Diffusion kératine unguéale	-	-	+	0,1 ng/mg	0,5 ng/mg (0,1 à 2)
Spectre	Dermatophytes	Levures +++  Dermatophytes	Levures +++  Dermatophytes	Levures  Dermatophytes  Certaines moisissures ( <i>Aspergillus</i> )	Dermatophytes +++  Levures  Certaines moisissures ( <i>Scopulariopsis</i> , <i>Scytalidium</i> , <i>Aspergillus</i> )
Effets secondaires principaux	Troubles digestifs Céphalées Asthénie Vertiges  Granulopénie Photosensibilisation  (PCT, lupus) Effet antabuse	Troubles digestifs Vertiges Céphalées Hépatites cytolytiques non dose dépendantes Éruptions Baisse du cortisol, de la testostérone Impuissance Gynécomastie	Troubles digestifs Éruptions Céphalées Toux	Troubles digestifs Céphalées Asthénie	Rares : Troubles digestifs Éruptions Agueusie transitoire  Céphalées Vertiges  Appétit Asthénie
Surveillance	Numération, 1 fois par mois si traitement prolongé	Transaminases 2 fois puis 1 fois par mois	Bilan hépatique si traitement au long cours	Bilan hépatique si traitement au long cours	Bilan hépatique de principe pour l'instant
Posologie	1 g/j, 15 mg/kg/j (enfant)  2 prises aux repas	200 à 400 mg/j  1 prise aux repas	100 à 150 mg/j	200 mg/j  400 mg/j CCMC	250 mg/j  1 prise
Interactions médicamenteuses	Antivitamines K Barbituriques Contraception orale	Antivitamines K Rifampicine Phénytoïne Phénobarbital Ciclosporine Cimétidine Atorvastatine	Antivitamines K Ciclosporine Phénytoïne Sulfamides Hypoglycémiants Rifampicine Diurétiques	Rifampicine Phénytoïne Phénobarbital Atorvastatine	Rifampicine Cimétidine
Contre-indications	Porphyrie Lupus systémique	Grossesse Insuffisance hépatique	Grossesse	Grossesse	Grossesse
Schémas thérapeutiques	Traitement long mains, 4 à 6 mois pieds, 9 à 12 mois ou plus	Traitement long mains, 4 à 6 mois pieds, 9 à 12 mois ou plus	À définir	ongles mains, 6 semaines orteils, 3 à 6 mois	ongles mains, 6 semaines orteils, 3 à 6 mois

PCT : porphyrie cutanée tardive ; CCMC : candidose cutanéomuqueuse chronique.

Avulsion unguéale

• Chimique

Après avoir nettoyé, désinfecté la région unguéale et périunguéale avec un antiseptique (Bétadine®), et protégé la peau périunguéale par une moleskine adhésive (Scholl), on applique sur l'ongle une couche épaisse de la préparation suivante :

- urée : 40% ;
- cire d'abeille : 5% ;
- lanoline anhydre : 20% ;
- vaseline blanche : 25% ;
- gel de silice micronisé : 10 %.

Un pansement occlusif (Blenderm® 5 cm) est ensuite appliqué et laissé en place 1 semaine, ou ôté tous les soirs pour la toilette et refait.

Après 1 semaine, l'ongle pathologique ramolli se détache facilement au ciseau ou à la pince à ongle ; l'opération doit parfois être renouvelée, surtout en cas de pachyonychie importante.

• Chirurgicale

Plus simple, moins astreignante, elle nécessite une anesthésie locale. L'avulsion doit se limiter à la partie pathologique de la lame (avulsion proximale ou d'une hémilame) afin d'éviter des complications lors de la repousse (incarnation latérale ou antérieure). Des pansements ne sont nécessaires que quelques jours.

L'avulsion unguéale partielle reste nécessaire dans certaines onychomycoses avec atteinte récidivante au niveau des parties latérales extrêmes de la lame unguéale, semblant d'accès difficile aux différentes thérapeutiques même systémiques. Elle est également utile dans les onychomycoses à moisissures particulièrement résistantes aux antifongiques.

• Meulages répétés

Ils sont moins efficaces.

• Association d'une avulsion chimique à un antifongique

L'association urée 40 % et bifonazole 1 % donne de bons résultats (environ 40 à 50 % après 6 mois à 1 an de traitement) mais semble

difficilement réalisable pour plus de trois ongles. Les atteintes matricielles demandent de multiples cures successives.

Ces différentes possibilités thérapeutiques seront utilisées seules ou en association, en fonction de plusieurs facteurs <sup>[114]</sup> :

- pathogène(s) responsable(s) ;
- localisation aux doigts et/ou aux orteils ;
- variété clinique, atteinte lunulaire ou non ;
- ancienneté des lésions ;
- nombre d'ongles atteints ;
- terrain et thérapeutiques associées.

### Traitement des onychomycoses dermatophytiques

Le *traitement systémique* est indispensable dans les formes distolatérales avec atteinte lunulaire, les formes proximales, les onychodystrophies mycosiques totales, les onychomycoses de l'immunodéprimé (sida).

Il fait appel à la terbinafine à la dose de 250 mg/j pendant 3 à 6 mois pour les ongles des orteils, et 6 semaines à 3 mois pour les ongles des mains ; l'itraconazole est une alternative (non disponible en France dans cette indication). L'efficacité de l'itraconazole sur les levures, nettement supérieure à celle de la terbinafine, est intéressante dans le traitement des infections mixtes associant dermatophytes et levures.

L'intérêt de l'association à un traitement local (réduction de la durée du traitement systémique, diminution des récurrences), en particulier à une solution filmogène, est prouvé ; elle est conseillée dans les formes sévères, anciennes et/ou récidivantes, et également en cas d'atteinte des parties latérales de la lame ; en effet, cette zone est d'accès difficile tant pour les traitements systémiques que locaux <sup>[24]</sup>.

La griséofulvine, peu coûteuse, reste utilisable en association à une solution filmogène lors des rares atteintes exclusives des ongles des mains (renouvellement rapide).

On peut également proposer un traitement systémique dans les atteintes distales pluridactyliques sans atteinte lunulaire des ongles des orteils, rendant l'observance d'un traitement local difficile.

Un *traitement local* est suffisant dans les atteintes distales paucidactyliques (solution filmogène, avulsion + antifongique topique, urée + bifonazole) et les leuconychies superficielles (grattage à la curette suivi de l'application de glutaraldéhyde ou d'un imidazolé, solution filmogène).

Hormis pour les leuconychies superficielles, l'amélioration clinique n'est en général visible qu'après quelques mois de traitement ; celui-ci doit être prolongé (12 à 15 mois pour les ongles des orteils).

Un traitement local seul peut se discuter en cas d'atteinte monodactylique avec atteinte lunulaire, mais il doit alors comprendre une avulsion chimique ou chirurgicale suivie de l'application prolongée d'un topique antifongique ; l'association urée/bifonazole est une possibilité.

La surveillance régulière du patient (tous les 3 mois environ), permet si nécessaire de modifier le traitement. Il est fortement conseillé de pratiquer, au moment de la mise en route du traitement, une encoche dans la lame unguéale, à la limite ongle sain-ongle pathologique et de réaliser une iconographie.

Il est ensuite plus facile de suivre l'évolution de l'onychomycose ; il faut vérifier la progression de l'encoche vers l'extrémité distale avec la pousse unguéale, et surtout vérifier que la maladie n'a pas dépassé à nouveau le repère vers la région proximale de l'ongle.

Cependant, la guérison clinique est retardée par rapport à la guérison mycologique ; le dépassement de l'encoche de repérage après 4 à 6 semaines de traitement systémique n'est pas forcément inquiétant.

Il est souhaitable de contrôler la négativation du prélèvement mycologique après 3 mois de traitement environ, et à l'arrêt de celui-ci.



36 Herpès sous-unguéal.

Le retard de la guérison clinique doit être connu, afin de ne pas poursuivre un traitement systémique suffisant, ayant stérilisé le foyer, la pousse unguéale naturelle devant éliminer l'ongle pathologique restant.

### Traitement des onychomycoses candidosiques

Le traitement des onycholyses candidosiques passe par l'éviction stricte des contacts avec l'eau et l'humidité (port d'une double paire de gants coton plus gants caoutchouc pour tous les travaux humides et/ou caustiques ; arrêt de travail parfois nécessaire), le découpage régulier de la partie décollée, ceci jusqu'à guérison complète. Le traitement antifongique local est suffisant (brossages du lit unguéal avec une lotion ou massages avec une crème).

Une surinfection à pyocyanique se traite par l'application biquotidienne de Dakin Cooper® jusqu'à disparition de la coloration verte.

Le traitement des paronychies chroniques passe également par l'éviction de l'eau et des applications de Mycolog®, association antifongique, antibactérienne et corticoïde, qui trouve sa place ici compte tenu de la triple étiopathogénie de l'affection. En cas d'échec, des injections de corticoïdes dans le repli sus-unguéal permettent la guérison. La chirurgie est réservée aux formes récalcitrantes (exérèse en bloc du repli sus-unguéal).

Les dermocorticoïdes sont plus efficaces que les traitements antifongiques systémiques <sup>[206]</sup>.

Un traitement systémique (azolé) n'est indispensable que dans les rares formes à type d'hyperkératose sous-unguéale, et dans les candidoses cutanéomuqueuses chroniques.

### Traitement des onychomycoses à moisissures

Il reste difficile et décevant <sup>[207]</sup> ; les nouvelles molécules terbinafine et itraconazole, les solutions filmogènes (amorolfine, ciclopirox) paraissent prometteuses in vitro ; les résultats in vivo encore peu nombreux semblent décevants mais restent à préciser.

La terbinafine et l'amorolfine peuvent être prescrites dans les infections à *Scopulariopsis* et à *Scytalidium*, compte tenu de leur sensibilité in vitro.

La terbinafine semble être le meilleur traitement des onychomycoses à *Aspergillus versicolor* <sup>[194]</sup> et donne certains résultats dans les atteintes à *Scopulariopsis* <sup>[150]</sup>.

L'avulsion unguéale chimique ou chirurgicale suivie de l'application de pommade de Whitfield ou d'amphotéricine B (*Scopulariopsis*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium*) restent valables.

## VIROSES

L'herpès de la région unguéale se manifeste par une paronychie inflammatoire, œdémateuse, douloureuse avec apparition secondaire de vésicules plus ou moins confluentes.

Les formes sous-unguéales sont de diagnostic plus difficile (fig 36).

Il existe souvent une gingivostomatite <sup>[148]</sup> ou une récurrence labiale associée ; l'auto-inoculation est favorisée par la succion des doigts



ou une onychophagie. Un traumatisme ou une petite plaie périunguéale précédant la poussée sont souvent retrouvés. Certaines professions (dentistes, anesthésistes) sont particulièrement exposées. Les récurrences sont inconstantes. L'herpès doit être évoqué devant toute paronychie vésiculeuse ou pustuleuse récidivante ; le cytodiagnostics peut confirmer le diagnostic [179].

Les verrues sont traitées dans un autre chapitre du traité..

GALE

La région sous-unguéale constitue un gîte pour les sarcoptes, et il est donc recommandé d'en tenir compte dans le traitement des gales : ongles courts, brossages des régions sous-unguéales avec le scabicide.

Des dystrophies unguéales à type d'hyperkératose sous-unguéale [87], contenant de nombreux sarcoptes, ont été observées au cours de la gale norvégienne, posant des problèmes thérapeutiques, pouvant nécessiter une avulsion partielle ou totale de certaines lames unguéales.

La persistance de sarcoptes sous les lames unguéales a été incriminée dans la pérennisation d'épidémies de gale.

Lésions mélanocytaires de l'appareil unguéal

MÉLANONYCHIES LONGITUDINALES

Une mélanonychie longitudinale (ML) est une pigmentation linéaire verticale de la tablette et/ou du lit de l'ongle, en rapport avec la production de pigment mélanique par un foyer de mélanocytes, normaux ou non.

La matrice unguéale contient moins de mélanocytes que l'épiderme ; ils siègent principalement dans la matrice distale, dans les couches inférieures de l'épithélium (de la deuxième à la quatrième) [123] ; ils sont quiescents chez les sujets blancs. Leur activation se traduit par la présence de mélanosomes riches en mélanine qui, capturés par les kératinocytes matriciels, donnent à la lame une pigmentation linéaire brune.

La fréquence des ML dites ethniques, observées chez les sujets de race noire ou jaune, est liée au plus grand nombre de mélanocytes matriciels activés (dopa positifs). Elles sont souvent multiples, de coloration plus ou moins foncée, de largeur variable, à bords rectilignes, apparaissant surtout dans les deux premières décennies ; elles atteignent 11 à 20 % des sujets de race jaune, 77 % des sujets de race noire âgés de 20 ans, allant jusqu'à 95 % à l'âge de 50 ans [136] (fig 37).



37 Mélanonychies longitudinales ethniques.

Les ML sont inhabituelles chez les sujets à peau blanche (1 %). Une ML peut être en rapport avec :

- une simple activation des mélanocytes matriciels ;
- une hyperplasie mélanocytaire :
- faite de mélanocytes normaux : hyperplasie mélanocytaire typique, lentigo (avec hyperplasie épidermique) ou nævus (thèques) ;
- faite de mélanocytes anormaux : hyperplasie mélanocytaire atypique, mélanome in situ ou invasif.

L'histologie des lésions mélanocytaires de l'appareil unguéal est difficile : la distinction entre hyperplasie mélanocytaire typique à type de lentigo et nævus ou hyperplasie atypique est parfois difficile, d'autant plus que différents aspects peuvent se succéder sur une même lésion, d'où la nécessité de réaliser des coupes sériées, en théorie sur la totalité de la lésion.

Un aspect de ML peut être donné par d'autres pigments ; un examen clinique approfondi, voire un examen histologique redressent le diagnostic :

- hématome linéaire non migrateur ;
  - infection fongique ou bactérienne (*Trichophyton rubrum*, *Scytalidium dimidiatum*, *Proteus mirabilis*) ;
  - corps étranger sous-unguéal ;
  - hémosidérose ;
  - kératose sous-unguéale pigmentée [40].
- La majorité des ML observées ne correspondent pas à une prolifération mélanocytaire mais à une simple activation mélanocytaire, d'autant plus fréquente que le sujet est à peau pigmentée, sous l'influence de divers facteurs [37, 153] (tableau VII) :
- *systémiques* : grossesse, maladie générale (endocrinopathie, malnutrition, ...), thérapeutique (prise médicamenteuse (fig 38), chimiothérapie, radiothérapie, PUVAthérapie) [106, 198] ;

Tableau VII. – Étiologies des mélanonychies longitudinales.

Physiologiques	Locorégionales	Dermatologiques	Systémiques	Iatrogènes
Ethniques Grossesse	Friction Frottement Traumatismes Post-inflammatoire Canal carpien	Lichen Maladie de Laugier Syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine Nævus Mélanome Maladie de Bowen Carcinome basocellulaire	Dysthyroïdies Insuffisance surrénale Cushing Malnutrition Maladies intestinales Déficit vitamine B <sub>12</sub> Sida Amylose Porphyries Intoxication arsenic	<b>Médicaments :</b> Tétracyclines Psoralènes Antimalariques Kétoconazole Phénothiazines Phénytoïne Zidovudine Sels d'or Timolol Fluor <b>Antinéoplasiques :</b> hydroxyurée adriamycine cyclophosphamide <b>Radiothérapie</b> <b>Photothérapie</b>



**38** Mélanonychies longitudinales induites par l'azidothymidine chez un séropositif.



**39** Mélanonychie longitudinale de friction avec périonyx par microtraumatismes répétés.



**40** Mélanonychies longitudinales de frottement (troubles de la statique plantaire).

– *locorégionaux* :

– processus inflammatoire local quelle que soit son origine (traumatisme, dermatose de localisation unguéale comme le lichen, amylose, tumeur comme la maladie de Bowen, carcinome) [29, 34, 127] ;

– frottement (friction des onychotillomanies avec atteinte fréquente et parfois symétrique des deux pouces [21], frottement des orteils dans les chaussures [19] avec atteinte parfois symétrique des parties latérales externes des quatrième et cinquième orteils, du gros orteil chevauché par le deuxième plus long) (fig 39, 40) ;

– *anomalies du système pigmentaire* comme la maladie de Laugier [16, 91, 115, 180], le syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine (lentigines périorificielles, palmaires, hamartomes digestifs).

La maladie de Laugier associe des lentigines des lèvres, de la muqueuse buccale, voire génitale, et parfois, ML, lentigines des pulpes.

Il s'agit soit de ML unique d'un ou de plusieurs ongles, de deux ML sur un ou plusieurs ongles (souvent latéralisées), soit encore d'une pigmentation d'une ou de plusieurs hémitablettes [16] ;

– d'autres ML correspondent à des *proliférations mélanocytaires* bénignes ou malignes dont le diagnostic sera histologique.

L'interrogatoire approfondi, un bon examen cutanéomuqueux, permettent parfois de retrouver l'étiologie de la ou des ML.

Dans le cas contraire, la règle est théoriquement de biopsier toute ML unique inexpliquée du sujet de race blanche ; en pratique on peut, dans certains cas, se contenter d'une surveillance régulière avec iconographie à l'appui (1 × 1).



**41** Nævus matriciel.

Chez les patients de race pigmentée, l'appareil unguéal est un site de prédilection pour le mélanome malin ; la modification d'une bande considérée comme ethnique ou l'apparition d'une ML après la cinquième ou sixième décennie incite à la méfiance.

La biopsie est décidée en fonction de l'association de différents critères, aucun d'entre eux n'étant en général suffisant au diagnostic de prolifération mélanocytaire :

- patient à haut risque de mélanome (phototype clair, antécédent de mélanome malin, multiples nævus) ;
- survenue après la sixième décennie ;
- ML unique ou apparition de plusieurs ML sur un même ongle ;
- atteinte du pouce, de l'index ou du gros orteil ;
- apparition récente et rapide ;
- augmentation rapide ou continue de la largeur de la ML ;
- plus de 6 mm de largeur ;
- coloration très foncée ;
- coloration hétérochrome ;
- flou des bords ;
- débordement pigmentaire périunguéal ou signe de Hutchinson ;
- destruction partielle ou totale de la lame unguéale.

Le signe de Hutchinson est théoriquement pathognomonique du diagnostic de mélanome malin ; en fait, une pigmentation périunguéale peut être observée au cours de diverses affections : nævus, maladie de Laugier, syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine, sida, prise médicamenteuse (cyclines, azidothymidine [AZT], ...), radiothérapie.

Il faut se méfier également d'un faux signe de Hutchinson des ML très foncées visibles par transparence à travers la cuticule et la partie distale du repli sus-unguéal [36].

La technique de biopsie de la ML dépendra de plusieurs facteurs (cf infra) : largeur de la bande, situation médiane ou latérale, origine matricielle proximale et/ou distale du pigment (pouvant être confirmée par une coloration de Fontana sur un fragment distal de la lame unguéale ; la pigmentation des couches superficielles de la tablette signant l'origine matricielle proximale, la pigmentation des couches profondes, l'origine matricielle distale).

La pièce est orientée et l'anatomopathologiste prévenu du contexte, du type de biopsie ; l'histologie des lésions mélanocytaires est difficile, et les chances d'aboutir à un diagnostic ne doivent pas être compromises par un manque d'information et une mauvaise prise en charge du fragment (coupe parallèle au grand axe de la ML).

### NÆVUS (fig 41)

Les nævus congénitaux de l'appareil unguéal sont exceptionnels ; leur exérèse est recommandée [69, 215].

Peu de publications font état des nævus de l'appareil unguéal [103].

Ils apparaissent le plus souvent au cours de l'enfance, se manifestant par une ML souvent foncée, avec un débordement pigmentaire périunguéal non exceptionnel [7].



**42** Mélanonychie longitudinale large à bords flous : mélanome acral lentigineux intraépidermique.

Leur potentiel dégénératif est mal connu ; leur exérèse est souhaitable, surtout lorsque le geste chirurgical est simple et sans risque de dystrophie séquellaire. Elle permet de surseoir à une surveillance prolongée. Des régressions spontanées ont été observées.

### MÉLANOME MALIN

Deux à 3,5 % des mélanomes des sujets de race blanche sont situés sur l'appareil unguéal<sup>[169]</sup> ; 15 à 20 %, et jusqu'à 31 % dans une série japonaise<sup>[174]</sup> des mélanomes survenant chez les sujets de race pigmentée sont sur l'appareil unguéal.

Le mélanome peut apparaître sur la matrice, le lit de l'ongle ou la peau périunguéal.

Il existe une nette prédominance de la lésion au pouce ou au gros orteil dans toutes les séries.

L'âge moyen, suivant les diverses séries, est de 55 à 65 ans<sup>[77]</sup>. Un traumatisme précède souvent la lésion dans plusieurs séries<sup>[156, 169]</sup> mais pourrait être une coïncidence, la lésion étant remarquée lors du traumatisme. Certains cas restent troublants<sup>[152]</sup>.

Soixante-seize pour cent de 21 mélanomes malins de l'appareil débutent par une ML<sup>[174]</sup>.

Vingt-cinq pour cent sont achromiques, mais dans la série de Patterson<sup>[156]</sup>, seulement 31 % des 66 cas sont pigmentés au moment du diagnostic.

Le pronostic des mélanomes de l'appareil unguéal est variable, 16 à 88 % de survie à 5 ans suivant les différentes séries<sup>[54]</sup>. Il dépend de l'épaisseur de la lésion ; 88 % de survie à 5 ans si l'indice de Breslow est < à 2,5 mm, contre 51 % s'il est > à 2,5 mm<sup>[11]</sup>. Le dépistage précoce améliore considérablement la survie<sup>[128]</sup>.

Dans certaines séries, 70 à 90 % des lésions<sup>[54, 156]</sup> étaient de niveau 4 ou 5 dans la classification de Clark, au moment du diagnostic ; leur épaisseur était élevée : 4,7 mm en moyenne sur 100 cas<sup>[54]</sup>.

Moins de 10 % des patients présentent des métastases ganglionnaires ou à distance au moment du diagnostic<sup>[54]</sup>.

Le pronostic défavorable est donc lié au retard diagnostique (délai entre l'apparition de la lésion et la consultation mais aussi entre la consultation et le traitement), souvent de plusieurs années.

De nombreux patients, jusqu'à deux tiers d'entre eux, ont eu un geste chirurgical non diagnostique auparavant : caractère trop superficiel de la biopsie, remaniements infectieux qui gênent l'interprétation histologique, siège trop périphérique de la biopsie au niveau de la phase d'extension latérale de la tumeur, d'interprétation histologique difficile dans les *acral lentiginous melanoma* (ALM) pouvant en imposer pour une lésion bénigne<sup>[155]</sup>.

L'histologie retrouve le plus souvent un ALM, mais il peut s'agir d'un mélanome à extension superficielle (SSM), d'un mélanome nodulaire, ou d'une forme inclassable ; le pronostic ne dépend pas de la forme histologique mais avant tout de l'épaisseur (+++) ; l'index mitotique et l'envahissement vasculaire sont des facteurs pronostiques pour certains<sup>[54]</sup>.

#### ■ Mélanome malin in situ ou à un stade précoce (fig 42)

Il doit être évoqué de principe devant une tache brune de la matrice, du lit ou des replis périunguéaux et surtout devant une ML. Les



**43** Mélanome achronique.



**44** Mélanome avec signe de Hutchinson.

cinq principaux critères diagnostiques devant une ML sont pour Saida<sup>[174]</sup> : apparition à un âge moyen, largeur supérieure à 6 mm, variation dans la couleur de la bande, pigmentation périunguéal (qui semble donc pouvoir être un signe précoce), déformation modérée de la lame unguéale.

La forte suspicion du diagnostic doit conduire à une biopsie-exérèse de toute la lésion. Des coupes sériées sont nécessaires.

La possibilité d'un hématome (tache brune normalement migratrice avec la pousse unguéale) est éliminée aisément par la découpe de la lame à la pince à ongle ou par un punch n'intéressant que la tablette dans les atteintes proximales ; ce geste simple permet de vérifier la présence de sang sous la lame et la normalité des tissus sous-jacents. L'amputation n'est pas nécessaire à ce stade ; une exérèse totale de l'appareil unguéal suivie d'une greffe de peau totale est vraisemblablement suffisante.

Le diagnostic précoce permet donc la guérison et un meilleur pronostic fonctionnel pour une lésion touchant souvent le pouce.

#### ■ Mélanome malin à un stade tardif (fig 43, 44)

Il se présente alors comme une masse tumorale plus ou moins volumineuse, soulevant, fissurant puis détruisant la lame unguéale, et peut prendre un aspect trompeur surtout dans sa forme achromique : paronychie plus ou moins surinfectée, granulome pyogénique, ulcération torpide pouvant mimer une incarnation, lésion verruqueuse sous-ou périunguéal ; un saignement peut attirer l'attention.

L'examen histologique doit porter sur l'ensemble de la lésion, une biopsie partielle ne permet pas toujours de porter le diagnostic et peut être faussement rassurante. L'amputation de la phalange distale est recommandée ; une amputation plus importante ne semble pas justifiée<sup>[95, 155, 156]</sup>.

Un curage ganglionnaire n'est indiqué qu'en cas d'adénopathie cliniquement suspecte, ou après repérage d'un ganglion sentinelle.

L'intérêt de la chimiothérapie régionale sous hyperthermie n'est pas prouvée avec certitude.

#### ■ Métastases d'un mélanome malin au niveau de l'appareil unguéal

Exceptionnelles, elles surviennent dans un contexte de dissémination métastatique et se manifestent par l'apparition de multiples ML particulières par leur caractère suspendu, n'allant pas jusqu'au bord libre de la lame unguéale.



Tumeurs non mélanocytaires

TUMEURS BÉNIGNES

De multiples tumeurs bénignes ont été observées au niveau de l'appareil unguéal (*tableau VIII*) ; certaines sont couramment observées, d'autres restent exceptionnelles.

■ Botryomycome

Rouge, à base pédiculée, il est fréquemment observé au niveau du repli latéral, complique une incarnation, un soin de pédicurie (gros orteil) ou un traumatisme périunguéal (onychotillomanie).

Le refoulement maniaque de la cuticule appuyé peut blesser la région lunulaire et se compliquer d'un botryomycome de la région lunulaire.

Sous la lame unguéale, il se traduit par une onycholyse dont la découpe laisse apparaître la lésion.

L'exérèse chirurgicale permet un examen histologique, indispensable pour éliminer un mélanome malin achromique ; la base de la lésion est ensuite électrocoagulée.

Les rétinoïdes sont susceptibles d'engendrer des botryomycomes périunguéraux multiples.

■ Pseudokyste mucoïde (fig 45)

C'est la tumeur bénigne la plus fréquente de l'appareil unguéal ; il siège préférentiellement aux doigts et atteint plus souvent la femme, surtout après la cinquième décennie.

Tableau VIII. – Tumeurs non mélanocytaires de l'appareil unguéal.

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Botryomycome	Maladie de Bowen
Pseudokyste mucoïde	Carcinome spinocellulaire
Dermatofibrome	Carcinome basocellulaire
Fibrokératome	Carcinome cuniculatum
Tumeur glomique	Porocarcinome
Verrue	Sarcome
Ostéochondrome	Sarcome de Kaposi
Kyste épidermoïde	Métastases
Fibromatose juvénile de Reye	Hémangio-endothélio-sarcome
Tumeur à cellules géantes de la gaine tendineuse	
Chéloïde	
Molluscum contagiosum	
Lipome	
Xanthome	
Synovialome	
Angiome	
Angiokératome	
Kyste osseux anévrysmal	
Neurofibrome	
Neurome	
Kératoacanthome	
Enchondrome	
Ostéome ostéoïde	
Porome eccrine de Pinkus	
Doigt surnuméraire	
Léiomyome	
Onychomatricome	



45 Pseudokyste mucoïde fistulisé au niveau de la cuticule.



46 Fibrokératome digital acquis du gros orteil.

Une dégénérescence arthrosique de l'articulation interphalangienne distale (nodules d'Heberden, ostéophytes) est fréquemment observée à la radiographie. Cependant, si environ 80 % des pseudokystes mucoïdes sont reliés à l'articulation par un pédicule, d'autres semblent correspondre à une dégénérescence mucoïde focale [175].

Il se présente comme une petite tuméfaction translucide, ovoïde, rénitente, située entre l'articulation interphalangienne distale et le repli sus-unguéal. Lorsqu'il est distal, il comprime la matrice, entraînant la formation d'une gouttière longitudinale à la surface de la tablette unguéale ; des variations de largeur de la gouttière et des sillons transversaux barrant la gouttière témoignent des poussées successives et des variations de volume du pseudokyste. La piqûre de la lésion fait sourdre un liquide gélatiniforme translucide.

Ils sont sensibles lorsqu'ils sont volumineux.

La fistulisation à la peau ou surtout au niveau du repli sus-unguéal est fréquente, affaissant alors la lésion et laissant une petite croûte au niveau de la cuticule. La surinfection est très rare.

Le diagnostic est plus difficile dans les localisations atypiques, sous-unguéales par exemple, se traduisant alors par une déformation de la lame unguéale à type d'hypercourbure transversale, d'ongle en pince avec possibilité d'incarnation dans le repli latéral [81].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de haute résolution peut confirmer le diagnostic, visualiser le pédicule et d'autres localisations au sein de l'appareil unguéal [90].

De multiples traitements ont été proposés [78] : ponctions-évacuations répétées, injections intralésionnelles de corticoïdes, cryothérapie, sclérothérapie, vaporisation au laser CO<sub>2</sub>, chirurgie.

Le meilleur traitement de première intention est l'injection intrakystique de 1 ou 2 gouttes de Trombovar® 1 % (0,2 mL) [9], après évacuation du contenu, renouvelée deux fois à 1 mois d'écart si nécessaire ; la cryothérapie après évacuation du contenu est efficace mais doit être prudente, une application trop appuyée pouvant être responsable de lésions matricielles définitives.

Le traitement chirurgical est indiqué dans les pseudokystes mucoïdes récalcitrants, les variétés sous-unguéales. Il peut faire appel à l'excision en bloc du repli sus-unguéal pour les lésions très distales non reliées à l'articulation, ou à un geste chirurgical plus complexe dans le cas contraire (soulèvement d'un lambeau allant du repli sus-unguéal à l'articulation, résection du pseudokyste, dissection et exérèse du pédicule, émondage articulaire avec exérèse des ostéophytes) [78].

■ Fibrokératomes acquis (fig 46)

Ils sont le plus souvent uniques, siégeant aux doigts ou aux orteils, survenant parfois dans les suites d'un traumatisme. Tumeurs fibreuses, lisses, rosées, à extrémité kératosique [175] émergeant du cul-de-sac unguéal, ils sont responsables d'une gouttière longitudinale de la lame unguéale dans laquelle ils s'allongent. Ils peuvent être parfois volumineux [119]. Lorsqu'ils sont de petite taille, seule la gouttière est visible, la lésion étant masquée par le repli sus-unguéal. Certaines variétés appelées « fibrokératome invaginé » [161] ont une zone de différenciation matricielle et produisent de la kératine unguéale ; le fibrokératome paraît alors être enclavé dans une tunnelisation de la lame unguéale. Cette variété pourrait correspondre à un hamartome.



47 Tumeur glomique.



48 Verrues périunguéales responsables d'incarnation au niveau du gros orteil.

### ■ Onychopapillome

Plus anciennement appelé kératose sous-unguéale distale à cellules multinucléées <sup>[41]</sup>, il se traduit par une érythronychie longitudinale, une onycholyse distale, une ou plusieurs hémorragies filiformes distales intermittentes, et une lésion kératosique sous-unguéale distale.

La lésion est le plus souvent monodactylique avec une prédilection pour le pouce. Une avulsion unguéale met en évidence une crête longitudinale allant de la matrice distale au lit distal, ainsi que la lésion kératosique distale. L'histologie associe papillomatose hyperacanthose avec cellules multinucléées du lit unguéal distal, ainsi qu'une zone kératogénique produisant une kératine proche de la kératine unguéale.

L'étiologie de cette lésion fréquente reste inconnue. Le traitement chirurgical n'est justifié qu'en cas de gêne fonctionnelle.

### ■ Fibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Péri-ou sous-unguéaux, ils apparaissent vers la puberté et sont présents chez environ 50 % des patients. Ils sont souvent multiples, encerclant, voire recouvrant l'ongle, atteignant plusieurs doigts et/ou orteils, volontiers récidivants après exérèse chirurgicale.

### ■ Dermatofibromes péri-et sous-unguéaux

Ils se présentent comme des masses arrondies ou polypoides, péri-ou sous-unguéales, soulevant alors la lame, fermes, mobiles ou fixées. En cas de localisation sus-matricielle, il existe une dystrophie unguéale en regard.

Ces tumeurs fibroépithéliales ont leurs propres caractéristiques histologiques <sup>[46]</sup>. Il en existe plusieurs variétés <sup>[120]</sup>. Le traitement est chirurgical.

### ■ Tumeurs glomiques (fig 47)

Elles touchent plus volontiers la femme, sont plus fréquentes aux doigts, et se traduisent avant tout par des douleurs de l'extrémité digitale concernée, surtout aux chocs, à la pression et aux changements de température (froid). La douleur peut avoir des irradiations ascendantes vers le bras ou l'épaule. Elle est déclenchée par la pression à l'aide d'une pointe fine et cède après la pose d'un garrot posé à la base du membre <sup>[100]</sup>.

Apparaît, souvent plus tardivement, une dystrophie unguéale à type de ligne longitudinale érythémateuse avec fissuration longitudinale distale. Il existe parfois une tache érythémateuse ou bleutée de la lunule ou du lit de l'ongle en regard de la lésion.

La radiographie met en évidence, de façon très inconstante, une géode osseuse en regard. Une IRM <sup>[89]</sup> peut confirmer le diagnostic en cas de doute, localiser précisément la lésion, et découvrir une deuxième lésion.

Le traitement est chirurgical <sup>[97]</sup> ; les récurrences restent rares. Histologiquement, la lésion bien encapsulée est composée des éléments d'un glomus, et correspond plutôt à un hamartome qu'à une tumeur.

### ■ Verrues de localisations périunguéales ou sous-unguéales (fig 48)

Elles posent plus de problèmes thérapeutiques que de problèmes diagnostiques. Cependant, il faut se méfier de toute lésion



49 Exostose.

verruqueuse chronique qui peut correspondre à une maladie de Bowen, un carcinome, voire à un mélanome ; une biopsie s'impose dans les formes traînantes.

Elles siègent au niveau du repli sus-unguéal, des replis latéraux, de l'hyponychium, et se prolongent souvent sur le lit de l'ongle, obligeant alors à un découpage de la tablette unguéale pour apprécier l'extension et traiter la totalité de la lésion.

Une dystrophie unguéale peut accompagner les volumineuses verrues du repli sus-unguéal par compression matricielle.

Les lésions volumineuses anciennes peuvent s'accompagner d'une ostéolyse sous-jacente (compression).

Les kératolytiques, la cantharidine, l'acide monochloroacétique, la cryothérapie et tout simplement le port d'un pansement occlusif sont utilisés en première intention. Différentes méthodes thérapeutiques peuvent être utilisées pour le traitement des verrues périunguéales récalcitrantes : application de bléomycine suivie de multiples piqûres de la verrue pour la faire pénétrer (plus de 80 % de guérison) <sup>[181]</sup>, vaporisation au laser CO<sub>2</sub> <sup>[5, 189]</sup>, exérèse chirurgicale <sup>[139]</sup>, électrodissection et électrocoagulation, traitement immunomodulateur (hypersensibilité à la diphenciprone).

L'efficacité de la bléomycine suivie de multiples piqûres de la lésion est excellente (91 % de guérison) dans les verrues de moins de 2 mm d'épaisseur ; pour les verrues plus épaisses, il faut souvent répéter une ou deux fois ce traitement <sup>[159]</sup>.

L'utilisation de la cryothérapie, du laser ou de la bléomycine (en injections intralésionnelles) dans le traitement des lésions du repli sus-unguéal doit être prudente, compte tenu du risque de dommages matriciels et de dystrophies séquellaires définitives.

Les rétinoides peuvent être associés dans les lésions multiples, en particulier chez les immunodéprimés.

### ■ Exostoses et ostéochondromes (fig 49)

Ces deux entités très voisines sont souvent observées chez les sujets jeunes, au cours de la deuxième ou de la troisième décennie, avant tout au niveau du gros orteil. Un antécédent de traumatisme est parfois retrouvé ; le rôle des microtraumatismes répétés a aussi été suspecté.

Douloureuses à la marche et à la pression, elles se présentent comme une masse rosée d'allure fibreuse ou fibrokératosique soulevant la lame unguéale, et donc responsable d'une onycholyse secondaire en regard.

Il existe souvent un blanchiment parfois télangiectasique du lit unguéal visible à travers la lame ; la lésion plus ou moins volumineuse apparaît sous le bord libre de l'ongle. La lésion peut mimer une incarnation, une paronychie.



50 Radiodermite.

Dans les formes évoluées, une onychoptose peut survenir, et l'affection peut alors prendre le masque d'un botryomycome, d'une lésion tumorale.

La radiographie de face et de profil confirme le diagnostic ; l'exostose est une projection osseuse de la face dorsale de l'extrémité de la phalange distale ; l'ostéochondrome naît de la région juxtaépiphysaire, et est constitué d'une excroissance osseuse sessile recouverte d'une coiffe de cartilage <sup>[1]</sup>.

Le traitement chirurgical permet l'exérèse de la lésion osseuse en totalité et de sa coiffe cartilagineuse, faite de fibrocartilage dans l'exostose et de cartilage hyalin dans l'ostéochondrome. L'exostose est initialement faite d'un tissu fibreux du lit de l'ongle avec métaplasie cartilagineuse, puis ossification et raccordement secondaire à la phalange distale.

L'exostose sous-unguéale est plus rare au niveau des doigts, touchant surtout le pouce et l'index <sup>[61]</sup>.

### ■ Kyste épidermoïde

Il peut se rencontrer au niveau de l'appareil unguéal dans les suites d'un traumatisme, d'une plaie ou d'un geste chirurgical, par inclusion dermique d'un fragment épidermique. La sémiologie varie selon sa localisation ; la radiographie met en évidence des calcifications.

### ■ Kératoacanthome

Il est rare au niveau de l'appareil unguéal. Il se manifeste le plus souvent par un nodule kératosique sous-unguéal avec onycholyse d'apparition rapide, en quelques semaines. L'aspect clinique peut être celui d'une paronychie. Les douleurs sont d'intensité croissante.

Il est souvent destructeur et responsable d'une atteinte osseuse sous-jacente, sans tendance à la régression spontanée <sup>[213]</sup>.

Le traitement est chirurgical.

Les signes histologiques étant proches de ceux des carcinomes épidermoïdes <sup>[30, 39]</sup>, le diagnostic repose sur une confrontation clinique, histologique et radiologique.

### ■ Onychomatricome

Décrite par Baran, c'est une tumeur fibroépithéliale originaire de la région matricielle, présentant des digitations multiples qui pénètrent la tablette unguéale ; on l'évoque devant une dystrophie unguéale faite d'un épaississement jaunâtre linéaire de la tablette avec hémorragies filiformes proximales <sup>[38]</sup>.

### RADIODERMITE (fig 50)

La fréquence de cette affection diminue, avec la prophylaxie recommandée depuis la reconnaissance des risques inhérents à l'exposition répétée aux rayons X.

On l'observe encore, comme maladie professionnelle, chez d'anciens « phtisiologues », des radiologues, des chirurgiens (radioscopies répétées), des vétérinaires.

Des lésions similaires, en général liées à un surdosage, peuvent survenir chez des patients ayant eu une irradiation pour des verrues périunguérales <sup>[168]</sup>, un psoriasis ou une onychomycose.



51 Maladie de Bowen de l'appareil unguéal.



52 Ulcération chronique du repli latéral : carcinome intraépidermique (épithélioma spinocellulaire).

Le diagnostic repose sur la notion de profession exposée ou d'antécédent d'irradiation, l'atteinte de la face dorsale des doigts, les lésions de l'appareil unguéal très évocatrices.

À un stade de début, les lames unguéales présentent une hyperstriation longitudinale, se fendillent et deviennent fragiles, tandis que la peau de la face dorsale des doigts est fine, atrophique.

À un stade plus avancé, les lames striées s'amenuisent, devenant atrophiques, ou au contraire s'épaississent avec parfois kératoses sous-unguéales douloureuses et onycholyse en regard. Apparaissent des taches noires du lit de l'ongle (taches charbon), plus ou moins étendues, douloureuses lors de leur apparition, visibles à travers la lame, très caractéristiques et dues à des thromboses dans les capillaires dilatés du derme du lit de l'ongle <sup>[133]</sup>. Une ML n'est pas exceptionnelle. La peau est alors scléroatrophique, poikilodermique, télangiectasique, et kératosique.

À un stade tardif, des épisodes de périonyxis inflammatoires ou suppurés, de crevasses, d'ulcérations sont habituels ; la nécrose pulpaire et de la phalange est rare.

La dégénérescence carcinomateuse, fréquente sur la peau, paraît plus rare au niveau de l'appareil unguéal.

Le traitement est particulièrement difficile ; les taches noires peuvent être coagulées à travers une fenêtre ; le traitement repose sur l'excision des tissus pathologiques (exérèse totale de l'appareil unguéal suivie d'une greffe si nécessaire).

### TUMEURS MALIGNES

#### ■ Maladie de Bowen et carcinome épidermoïde invasif (fig 51, 52)

Rare avant 40 ans, la maladie de Bowen, plus fréquente chez l'homme, survient surtout dans les dernières décennies de la vie. Elle touche principalement les doigts avec une fréquence décroissante du pouce à l'auriculaire <sup>[28]</sup> ; l'atteinte des orteils est rare (gros orteil surtout). Elle est le plus souvent monodactylique, rarement polydactylique <sup>[31]</sup> ; elle se révèle par un périonyxis inflammatoire, une lésion érythématosquameuse ou verruqueuse du repli sus-unguéal ou d'un repli latéral, une lésion fissuraire ou croûteuse chronique du fond d'un repli latéral. Il peut également s'agir d'une lésion verruqueuse ou croûteuse ou suintante sous-unguéale avec onycholyse en regard.

Elle peut ainsi prendre le masque d'une infection, d'une incarnation, d'une paronychie, d'un fibrokératome sous-unguéal pigmenté <sup>[44]</sup>, d'un onychopapillome <sup>[45]</sup>.



Une ML peut accompagner la lésion, pouvant alors en imposer pour un mélanome [29].

Une destruction de la tablette, partielle ou totale, s'observe dans les formes avancées.

Des douleurs accentuées à la pression sont couramment observées.

Le diagnostic est en général porté après plusieurs années d'évolution.

Un certain nombre de lésions sont déjà invasives (au moins 15 % des cas) au moment du traitement après analyse de l'ensemble de la pièce.

Cliniquement, on suspecte une forme invasive devant une forme hypertrophique ou nodulaire, une ulcération, un saignement ; le carcinome épidermoïde souvent surinfecté prend aisément le masque d'une paronychie chronique infectieuse, d'une suppuration sous-unguéale, d'un granulome pyogénique, d'une incarnation ; il peut également mimer une exostose, une verrue, un eczéma [143].

Une ostéolyse sous-jacente est possible par compression ou envahissement, imposant la réalisation d'une radiographie de face et de profil.

Malgré l'évolution prolongée avant le diagnostic, les carcinomes épidermoïdes de l'appareil unguéal sont de bon pronostic ; les métastases sont exceptionnelles [143], et surviennent sur des terrains particuliers (dysplasies ectodermiques).

Un traumatisme précédant l'apparition de la lésion est parfois rapporté, sans que l'on puisse en préciser le rôle.

Les *human papilloma virus* (hPV) (16, 35 surtout) [176] sont retrouvés dans près de la moitié des cas de maladie de Bowen et de carcinome épidermoïde de l'appareil unguéal, suggérant la précession de la lésion carcinomateuse par des verrues virales de la région ou à distance (région anogénitale) (transmission génitodigitale).

L'exposition aux radiations ionisantes (dentistes, radiologues, patients traités par radiothérapie pour des verrues), doit être systématiquement recherchée, en particulier dans les formes pluridactyliques. L'arsenicisme est exceptionnel.

Le traitement chirurgical (exérèse totale de la lésion suivie si nécessaire d'une greffe) permet d'éviter la transformation en carcinome invasif ; la chirurgie avec contrôle microscopique des zones excisées (technique de Mohs) est une excellente méthode, permettant une exérèse totale de la lésion en préservant au maximum les tissus sains [143].

Une amputation est parfois nécessaire (envahissement ostéoarticulaire).

Les méthodes ne permettant pas de contrôle histologique doivent être rejetées. Le diagnostic de carcinome épidermoïde de l'appareil unguéal, de sémiologie trompeuse, est histologique ; il est donc impératif de réaliser une biopsie profonde de toute lésion chronique traînante inexpliquée, surtout en cas de lésion monodactylique chez un sujet d'âge mûr.

### ■ Autres tumeurs malignes

Elles sont rares : carcinome basocellulaire [62], porocarcinome, carcinome cuniculatum, métastases, hémangio-endothéliosarcome (tableau VIII).

## Onychotillomanies

Les dystrophies unguéales auto-induites comprennent les dystrophies induites et/ou entretenues par des gestes volontaires visant à améliorer l'aspect des ongles (onycholyse par manucuries abusives, lignes de Beau par refoulement des cuticules au cours des manucuries, découpe latérale des lames au cours de l'incarnation des ongles des orteils par exemple) et les onychotillomanies.

Les onychotillomanies sont créées par un ou plusieurs gestes répétitifs inconscients (tics), ou conscients, source de satisfaction telle pour le patient, qu'elle le pousse à le répéter (geste compulsif).



53 Refoulement maniaque de la cuticule.



54 Dystrophie canaliforme de Heller.

Elles doivent être connues, car elles représentent un motif très fréquent de consultation en pathologie unguéale, d'autant plus qu'elles peuvent prendre le masque d'une autre pathologie ; la cause de l'onychopathie est le plus souvent méconnue par le patient.

Les principales formes rencontrées sont :

- *le refoulement maniaque de la cuticule*, qui touche le plus souvent un pouce ou les deux, l'index ou le majeur refoulant régulièrement la cuticule (fig 53) ; il entraîne de multiples lignes transversales successives médianes n'occupant pas toute la largeur de la tablette unguéale, parfois grisâtres car incrustées de poussières, pouvant creuser une dépression longitudinale médiane ; la cuticule n'est plus en place, le repli sus-unguéal peut être irrité, érythémateux, la lunule est plus grande ;

- *la dystrophie canaliforme de Heller* [208] (fig 54), plus rare, plus souvent localisée sur un pouce, caractérisée cliniquement par une fissure médiane ; la tablette unguéale de part et d'autre de la fissure est surélevée et ornée de courtes lignes obliques donnant un aspect en sapin de Noël. Le tic à l'origine de la dystrophie est vraisemblablement un appui d'un autre doigt sur la base de l'ongle où la kératine est encore souple. Le repli sus-unguéal est sain mais la lunule est habituellement de grande taille ;

- *l'onychophagie*, fréquente chez l'enfant, où la partie distale des lames est arrachée, découvrant l'hyponychium, voire le lit unguéal, et donnant un aspect de brachyonychie ;

- *l'onychotillomanie du repli sus-unguéal* : le frottement de la pulpe d'un doigt sur le repli sus-unguéal des doigts voisins engendre des lignes de Beau ou des irrégularités transversales de la surface des tablettes unguéales concernées (fig 55). De multiples traumatismes infligés par les dents et/ou les autres doigts engendrent un périonyxis squameux, croûteux, voire pseudoverruqueux, des excoriations par arrachement de petits fragments cornés, puis une dystrophie de la tablette unguéale secondaire aux poussées de périonyxis (lignes transversales, onychomadèses, irrégularités de leur surface). Un, plusieurs, voire tous les ongles peuvent être touchés ;

- *l'onychotillomanie des lames unguéales*, où la ou les tablettes sont endommagées directement par les dents et/ou les doigts (frottement, pression) ; elles sont alors déformées (convexes avec aspect en bec de perroquet, concaves d'allure koïlonychique, pincées transversalement), ou laminées, usées, fissurées longitudinalement, voire arrachées parfois jusqu'à destruction totale ; l'affection peut ressembler à un lichen avec ptérygion.



55 Onychotillomanie sévère avec destruction de la lame unguéale du pouce.

Les trois dernières variétés peuvent s’associer, engendrant des dystrophies unguéales complexes.

Les onychotillomanies graves entrent exceptionnellement dans une pathologie neuropsychiatrique avec automutilations (syndrome de Lesch-Nyhan par exemple, avec retard mental et hyperuricémie, schizophrénie).

La grande taille des lunules semble être un bon marqueur de pathomimie, sauf peut-être dans l’onychophagie pure où le tic d’arrachement de la tablette distale ne traumatise pas la région matricielle.

Chez certains sujets, l’onychotillomanie peut s’accompagner de mélanonychies de friction, surtout aux pouces, index, plus rarement aux majeurs, pouvant parfois faire suspecter le diagnostic de mélanome lorsque l’onychotillomanie monodactylique grave a détruit et pigmenté l’appareil unguéal.

Il faut enfin avoir à l’esprit que certaines onychotillomanies sont secondaires à une dystrophie unguéale préexistante (post-traumatique ou psoriasis par exemple) et modifient donc la symptomatologie de l’affection ; un test thérapeutique (occlusion) permet de confirmer l’onychotillomanie surajoutée. Dans certains cas, l’onychotillomanie secondaire est susceptible d’aggraver l’onychopathie préexistante par un phénomène de Koebner (psoriasis).

Le traitement repose sur le port prolongé de pansement occlusif sur les doigts atteints (Micropore®) ; il est de réalisation simple en cas de refoulement de la cuticule, de dystrophie canaliforme de Heller, d’onychotillomanie plus complexe paucidigitale.

Le pansement permet au patient de prendre conscience du tic lorsque le geste est inconscient.

En cas d’atteinte de tous les doigts, on peut proposer la méthode des pansements tournants, visant à guérir certains ongles d’abord, en espérant en guérir d’autres dans un deuxième temps et en comptant sur la volonté du patient pour ne pas endommager à nouveau des ongles guéris ayant repris un aspect esthétique. L’utilisation de produits répulsifs de mauvais goût en applications



56 Dystrophie unguéale au cours d’un lupus systémique.



57 Acro-ostéolyse et dystrophie unguéale au cours d’une sclérodémie.

locales comme la clindamycine topique est proposée dans les onychophagies ; son efficacité est très inconstante.

Les formes sévères et récalcitrantes peuvent bénéficier d’un traitement par la fluoxétine [210].

Dystrophies unguéales au cours de pathologies générales

PATHOLOGIES SYSTÉMIQUES À TROPISME CUTANÉ

■ Connectivites (fig 56, 57)

Elles s’accompagnent fréquemment d’anomalies de l’appareil unguéal (tableau IX) et tout particulièrement du repli sus-unguéal ; la capillaroscopie permet d’observer les anomalies de la microcirculation relatives aux différentes conditions, lupus systémique, sclérodémie systémique, dermatomyosite, connectivites mixtes [195].

Les dystrophies unguéales observées sont le plus souvent en rapport avec les anomalies vasculaires (anomalies de la microcirculation, lésions de vascularite, syndrome de Raynaud), la résorption osseuse au cours de la sclérodémie. L’insuffisance vasculaire au long cours, comme dans la sclérodémie, favorise les paronychies et onycholyses à *Candida*.

Tableau IX. – Principales dystrophies unguéales observées au cours des connectivites.

Lupus systémique	Sclérodémie systémique	Dermatomyosite
Érythème périunguéal avec télangiectasies et hémorragies des cuticules Ulérations nécrotiques	Lésions ischémiques  Ulcères nécrotiques Résorption phalangienne	Erythème périunguéal avec télangiectasies et hémorragies des cuticules Hypertrophie des cuticules épaisses, irrégulières
Leuconychies Criblures Hyperstriation longitudinale Lignes de Beau Onychomadèse Hémorragies filiformes Onycholyse	Amincissement ou épaissement des lames Absence de lunule Hyperstriation longitudinale Hapalonychie Koïlonychie Paronychie (rôle du <i>Candida</i> ) Onycholyse, leuconychie Ptérygion inversé Ongles en bec de perroquet (ostéolyse) Anonychie Onychogryphose (orteils)	

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, on peut observer une hyperstriation des lames unguéales des doigts <sup>[141]</sup>.

La périartérite noueuse et la maladie de Wegener peuvent s'accompagner de lésions nécrotiques périunguérales.

### ■ **Sarcoïdose**

L'atteinte unguéale rare peut être la seule manifestation cutanée d'une sarcoïdose souvent multiviscérale chronique (le lupus pernio étant la manifestation cutanée la plus souvent associée). Divers symptômes ont été observés : hyperstriation longitudinale, pachyonychie, coloration brunâtre, papules sous-unguérales, érythème périunguéal, paronychie, destruction unguéale, ptérygion <sup>[70]</sup>.

Elle s'accompagne le plus souvent d'une atteinte osseuse sous-jacente (syndrome de Perthes-Jüngling) donnant un aspect tuméfié de l'extrémité du doigt.

### ■ **Histiocytoses**

L'atteinte unguéale est rare ; son incidence sur le pronostic de l'affection est controversée ; périonyxis, onycholyse, hyperkératose et pustules sous-unguérales, stries hémorragiques, destruction de la lame <sup>[83]</sup>.

### ■ **Amylose**

L'atteinte unguéale a été observée dans l'amylose systémique primaire ou secondaire ; elle peut être la seule manifestation cutanée et révéler la maladie <sup>[93]</sup> ; elle touche souvent tous les ongles.

On observe un amincissement des lames unguéales avec hyperstriation longitudinale, hémorragies filiformes, fragilité, coloration jaunâtre ; il peut en résulter une anonychie ; le principal diagnostic différentiel est le lichen.

### ■ **Maladie de Reiter**

L'atteinte unguéale, souvent accompagnée d'une atteinte palmoplantaire, est identique aux lésions de psoriasis <sup>[138]</sup>, avec lésions pustuleuses péri-et sous-unguérales fréquentes ; une coloration brunâtre est habituelle.

### ■ **Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

De nombreuses anomalies unguéales ont été décrites au cours de l'infection par le VIH <sup>[71, 74]</sup>, et en particulier : leuconychies, lignes de Beau, hypercourbure des lames unguéales, fragilité avec onychoschizie lamellaire.

#### Caractéristiques des onychomycoses sur ce terrain

- survenant à un stade avancé (T4 < 100/mm<sup>2</sup>) ;
- fréquence des formes proximales à *Trichophyton rubrum* ;
- rôle inhabituel du *Trichophyton rubrum* dans les leuconychies superficielles ;
- atteinte explosive d'extension rapide, d'emblée polydactylique, avec atteinte périunguéale et palmoplantaire ;
- paronychies candidosiques et lésions kératosiques destructives du lit unguéal ressemblant à la candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC).

#### Pigmentations induites par l'AZT (azidothymidine)

Touchant surtout les sujets de race noire, elles sont à type de ML, de bandes transversales ou de pigmentation globale, parfois accompagnées de lésions pigmentées buccales, des extrémités ou du tégument ; survenant en général après quelques mois de traitement, elles pâlisent après son interruption <sup>[106]</sup> (fig 38).

#### Pigmentations en l'absence de prise d'AZT

Il s'agit de ML pouvant être accompagnées de macules pigmentées des extrémités, des régions palmoplantaires, de la muqueuse buccale, voire d'une pigmentation plus diffuse du tégument <sup>[99]</sup>.

### Carcinome épidermoïde de l'appareil unguéal

Il peut prendre le masque d'une verrue ou d'une ulcération chronique ;

### Herpès chronique

Il doit être évoqué devant une ulcération traînante.

### Paronychies

L'indinavir peut être responsable de paronychies avec granulomes pyogéniques et incarnation des lames unguéales des gros orteils <sup>[57]</sup>.

## **PATHOLOGIES GÉNÉRALES**

De nombreuses maladies cardiovasculaires, endocriniennes, neurologiques, digestives, rénales, s'accompagnent d'anomalies unguéales diverses <sup>[75]</sup>. La liste exhaustive étant très longue, seuls quelques exemples seront cités (tableau X).

### ■ **Acrokératose paranéoplasique de Bazex et Dupré**

Elle est en rapport avec un carcinome épidermoïde du tractus aérodigestif supérieur (primitif : sphère otorhinolaryngologique, œsophage, estomac ; secondaire : métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde à distance) qu'elle révèle souvent <sup>[56]</sup>. L'affection débute par des lésions érythématosquameuses symétriques des doigts et des orteils avec atteinte unguéale rapide, mimant un psoriasis : hyperkératose sous-unguéale et onycholyse, pachyonychie, coloration jaunâtre, hyperstriation longitudinale et aspect feuilleté des lames unguéales ; à un stade évolué, on peut assister à une onychoptose avec lit unguéal plus ou moins atrophique ; dès ce stade, la pointe du nez est atteinte.

Les lésions s'étendent ensuite aux régions palmoplantaires, avec atteinte squameuse et fissuraire, puis aux pavillons des oreilles, aux joues, au menton ; à un stade tardif, le cuir chevelu, les coudes, les genoux, le thorax sont atteints.

Les lésions unguéales « d'allure psoriasiforme » sont précoces, plus prononcées aux orteils et répondent plus lentement que les lésions cutanées au traitement du cancer.

### ■ **Syndrome des ongles jaunes (fig 58)**

Le syndrome des ongles jaunes associe classiquement une triade comportant une dystrophie unguéale, un lymphœdème des extrémités (plus rarement de la face) et un épanchement pleural <sup>[85]</sup>.

La dystrophie unguéale associe : coloration jaune (parfois verdâtre), scléronychie, hypercourbure transversale, lignes transversales, absence de cuticule, paronychie, et onycholyse distale qui, en progressant vers la base de l'ongle, peut aboutir à une onychoptose. La croissance est considérablement ralentie et souvent arrêtée.

Ce syndrome, attribué à des anomalies lymphatiques (non prouvées au niveau de l'appareil unguéal), a été observé en association à de nombreuses affections et avant tout à des affections respiratoires chroniques (sinusites, bronchiectasies, bronchite chronique, ...), plus rarement à des néoplasies et à la polyarthrite rhumatoïde.

L'évolution est prolongée ; la guérison spontanée peut survenir même en l'absence de guérison de l'affection sous-jacente.

L'efficacité de la vitamine E per os ou topique n'est ni constante ni réellement prouvée.

## **Pathologie unguéale médicamenteuse**

De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire une dystrophie unguéale, en règle transitoire, disparaissant après l'arrêt du traitement <sup>[76]</sup>.

Les dystrophies unguéales observées sont souvent représentées par une dyschromie (pigmentation, coloration bleutée, leuconychies), des lignes de Beau et des onychomadèses, une onycholyse.



Tableau X. – Quelques exemples de dystrophies unguéales au cours de pathologies systémiques.

Pathologies générales	Anomalies unguéales
Insuffisance cardiaque Endocardite HTA Infarctus	Lunule érythémateuse Hippocratisme, hémorragies filiformes Hémorragies filiformes Lignes de Mee
Polyglobulie Anémie Leucémie	Érythème, koïlonychie Fragilité, koïlonychie Hémorragies filiformes
Cirrhose Hépatite chronique  Hémochromatose PCT Maladie de Crohn	Ongles blancs de Terry Ongles blancs, hémorragies filiformes Hippocratisme Koïlonychie, fragilité, hyperstriation longitudinale Onycholyse, lunule non visible, ML Hippocratisme
Maladie d’Addison Diabète Hyperthyroïdie	ML Ongles des orteils jaunes, télangiectasies du lit Ongle de Plummer (extrémité ondulée et recourbée vers le haut, onycholyse) débutant au 4 <sup>e</sup> doigt Hypocratisme Hémorragies filiformes, accélération de la pousse
Malnutrition	Ralentissement de la pousse, finesse et fragilité des lames, koïlonychie, lignes de Muehrcke (hypoalbuminémie) ML
Hémiplégie	Onychomadèse, lignes de Beau, hyperstriation longitudinale Leuconychies striées transversales
Pathologie pulmonaire Cancer bronchopulmonaire	Hypocratisme, syndrome des ongles jaunes Onycholyse
Insuffisance rénale chronique	Ongle équisegmenté (« half-and-half nail »), lignes de Muehrcke (hypoalbuminémie), hémorragies filiformes, pousse lente
Polyarthrite rhumatoïde	Hyperstriation longitudinale, érythème lunulaire, syndrome des ongles jaunes, lésions de vascularite péri-unguéale

HTA : hypertension artérielle ; PCT : porphyrie cutanée tardive ; ML : mélanonychies longitudinales.



58 Syndrome des ongles jaunes au cours d’une sinusite chronique.

PRINCIPALES CLASSES RESPONSABLES

Les antibiotiques, surtout les *tétracyclines*, sont responsables de dyschromies bleutées ou brunes diffuses, ou de ML, et de photo-onycholyses. Des pigmentations du tégument sont parfois associées. Les dyschromies semblent avoir différentes origines (hypersécrétion de mélanine, dépôts d’hémosidérine ou de complexes tétracycline/substance ferrique).

Les *antimitotiques* <sup>[184]</sup>, donnant des lignes de Beau, des onychomadèses, des leuconychies ou des pigmentations (hydroxyurée <sup>[8]</sup>, doxorubicine, cyclophosphamide, bléomycine, 5-fluorouracile) en bandes transversales, correspondant aux cures successives. Des mélanonychies longitudinales ou totales peuvent également être observées ; une pigmentation cutanéomuqueuse peut être associée (extrémités). Il s’agit de dépôts de mélanine dans la lame et/ou le lit de l’ongle, possiblement par hypersécrétion d’*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) ou d’hormone mélanotrope (MSH). Certains antimitotiques sont pourvoyeurs d’onycholyse avec érosion, voire ulcération sous-unguéale (docétaxel, paclitaxel) <sup>[124]</sup>.

Les *antimalariques*, entraînent des dyschromies brunes ou bleutées de la lunule ou du lit (dépôts d’un complexe associant le médicament et la mélanine), des ML.



59 Photo-onycholyse après puvathérapie pour un psoriasis unguéal.

Certains *toxiques* (thallium, mercure, arsenic, argent, diquat, paraquat, fluoride, monoxyde de carbone, ...).

Diverses molécules (rétinoïdes, psoralènes, AZT, phénothiazines, sels d’or, D-pénicillamine, L-dopa, practolol, ...).

Les *rétinoïdes* ont une toxicité particulière pour l’appareil unguéal <sup>[17]</sup> ; les effets secondaires apparaissent précocement après quelques semaines de traitement ou tardivement après plusieurs mois.

La fragilité unguéale fréquente, avec finesse des lames unguéales, onychorrhexis, onychoschizie proximale et distale, est isolée ou accompagnée d’autres complications : ralentissement de la pousse unguéale, onychomadèse précoce ou tardive, et plus rarement leuconychie transversale striée polydactylique, onychoptose, paronychies, botryomycomes périunguéaux, onycholyses.

Ces effets transitoires s’améliorent parfois même malgré la poursuite du traitement.

Le tableau particulier de la *photo-onycholyse* mérite une attention particulière (fig 59) ; elle est secondaire à la prise de tétracyclines (déméthylchlorotétracycline, minocycline, doxycycline), de psoralènes (PUVAthérapie), et de quinolones. L’onycholyse souvent sensible, voire douloureuse, survient de 2 à plusieurs semaines après le début du traitement et n’atteint pas les pouces.

Elle respecte les bords latéraux de la lame unguéale. On en distingue trois types <sup>[35]</sup> : le type 1 (polydactylique, onycholyse distale concave vers l’extrémité distale bordée d’un liseré brunâtre) ; le type 2 (monodactylique avec aspect d’onycholyse médio-unguéale suspendue, cernée d’un liseré brun) ; et le type 3 (polydactylique avec onycholyse médio-unguéale devenant érythémateuse et précédant les photohémorragies). Les photo-onycholyses induites par les cyclines accompagnent ou suivent une photosensibilisation cutanée, mais peuvent être isolées.

Pathologies unguéales d’origine professionnelle

Les onychopathies professionnelles sont rares hormis les paronychies chroniques. Le diagnostic se fait sur l’analyse de la symptomatologie, et surtout grâce à un interrogatoire particulièrement précis et détaillé (études des gestes effectués, des produits manipulés) <sup>[173]</sup>. Les structures les plus souvent atteintes sont le repli sus-unguéal, avec périonyxis, l’hyponychium et le lit de l’ongle avec onycholyse, et éventuellement hyperkératose sous-unguéale et/ou pulpite. L’atteinte matricielle est moins fréquente. La lame unguéale peut être altérée par agression directe (koïlonychie, dyschromie, fragilité, atrophie) ou modifiée par le retentissement d’une pathologie systémique comme dans l’hippocratisme. Plusieurs symptômes peuvent être observés, soit par exposition à différents facteurs (exemple : traumatique + chimique) soit par

action du même agent sur plusieurs structures (exemple : corps étrangers responsables de paronychie et d’onycholyse). Leurs étiologies sont multiples (*tableau XI*).  
*Facteurs mécaniques et traumatiques* : gestes agressifs répétés, friction, pression, engins vibrants, corps étrangers sous-unguéaux (cheveux, fibres de verre, épines, cristaux, ...).  
*Agents physiques* : froid, brûlures, radiations ionisantes, radiations des fours à micro-ondes.  
*Agents chimiques* :  
– substances sensibilisantes : formaldéhyde, résines époxy, résines photopolymérisables, monomères acryliques, anesthésiques locaux, ... ;  
– substances irritantes : alcalins, acide fluorhydrique, acide oxalique, détergents, chlore, ciment, huiles de moteur, produits phytosanitaires, formaldéhyde, ...  
*Agents végétaux ou animaux* : plantes, bulbes de tulipes, oignons, protéines des poissons, de la viande, de certains appâts utilisés pour la pêche (escavènes, vers) responsables d’une sensibilisation.  
*Agents infectieux* : bactéries (staphylocoques, streptocoques, syphilis, tularémie, érysipéloïde, mycobactéries, ...), virus (verru, herpès, orf), mycoses (*Candida* ou dermatophytes).  
*Pathologies professionnelles systémiques avec atteinte unguéale* : pneumoconioses, exposition au chlorure de vinyle, acrosclérose avec syndrome de Raynaud, argyrie, ...  
*Paronychies chroniques* : humidité, protéines animales.  
La connaissance des onychopathies professionnelles doit permettre une prévention sur le lieu de travail, parfois simple comme le port

Tableau XI. – Exemples de pathologies unguéales d’origine professionnelle.

Profession	Agent étiologique	Pathologie unguéale
sportif danseur	traumatisme violent traumatismes répétés	hématomes sous-unguéaux exostose
potier, tourneur	traumatisme, frottement	usure des lames
ramasseur, cueilleur, port de sacs lourds	traumatisme, traction des lames unguéales	onycholyse, koïlonychie
dépeceur	traumatismes répétés	onycholyse médio-unguéale douloureuse
coiffeur	corps étranger : cheveux	onycholyse, paronychie
jardinier	cristaux d’oxalate de calcium, narcisses et jacinthes, épines de cactus	onycholyse paronychie
chirurgien, dentiste, manucure	sensibilisation monomères acryliques	onycholyse, lit hyperkératosique pulpite, paronychie
travailleur en aéronautique	sensibilisation résines époxy	onycholyse, pulpite et lésions péri-unguéales
travailleur en agroalimentaire	sensibilisation fruits, légumes (radis, ail, oignon...), viandes	Onycholyse pulpite
jardinier	sensibilisation à l’alpha-méthylène butyrolactone des tulipes	Onycholyse, lit hyperkératosique, pulpite
industrie des semi-conducteurs	causticité de l’acide fluorhydrique (antirouille)	Onycholyse hémorragique, douloureuse
garagiste, mécanicien	irritation par les huiles de moteur, les solvants	onycholyse et hyperkératose sous-unguéale
maçon travailleur du bâtiment	ciment (chrome)	koïlonychie hyperkératose sous-unguéale
boucher, poissonnier	hPV	verrues
fermier, vétérinaire	orf	nodule péri-unguéal
ménagère, plonge en restauration, blanchisseur, boucher, aide-soignant	humidité, <i>Candida</i> , pyogènes et sensibilisation (protéines surtout)	paronychie chronique
travailleur des chantiers, mineur (chaussures de sécurité)	humidité macération	mycoses
mineur	silicose	hippocratisme digital
travailleur des raffineries de l’argent	argyrie	chromonychie bleue
industrie textile, papier, explosifs...	amines aromatiques, méthémoglobinémie	chromonychie bleue

hPV : human papilloma virus.



**60** Aspect physiologique des ongles de l'enfant : koïlonychie physiologique du gros orteil ; épaississement de la lame unguéale du deuxième orteil par frottement dans la chaussure.

de gants de protection. Certaines affections sont reconnues comme maladie professionnelle, comme les périonyxis et onyxis mycosiques dans certaines professions (plonge en restauration, mineurs, travailleurs des chantiers du bâtiment ou de travaux publics), les radiodermes.

Il faut malgré tout déclarer les autres pathologies observées, afin qu'elles puissent être reconnues, par la modification des tableaux existants.

### Pathologie unguéale de l'enfant

La grande majorité des pathologies unguéales de l'adulte peut s'observer chez l'enfant [50, 154], mais la fréquence des affections est différente d'un groupe à l'autre, et certaines présentent une sémiologie ou une évolution particulière chez l'enfant. Les dystrophies unguéales congénitales, héréditaires ou non, sont souvent diagnostiquées au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Seules certaines particularités de la pathologie et quelques affections propres à l'enfant sont développées.

#### ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'ONGLE DE L'ENFANT

Certains aspects physiologiques de l'ongle de l'enfant méritent d'être connus afin de ne pas inquiéter les parents et de ne pas demander d'examens complémentaires inutiles :

- l'hippocratisme digital du nouveau-né ;
- la finesse, la souplesse et la transparence des lames unguéales ;
- l'obliquité vers la ligne médiane des stries physiologiques qui disparaît après quelques années ;
- la koïlonychie des ongles des orteils, surtout des gros orteils, apparaissant le plus souvent après 1 an et pouvant persister des années, favorisée par les traumatismes, la marche pieds nus et l'immersion répétée des pieds dans l'eau (pays chauds) [217] (fig 60). Au niveau des mains, elle fait rechercher une carence martiale ;
- lignes de Beau, et onychomadèses (avec possibilité d'onychoptose) parfois répétitives, correspondant à des traumatismes dans les chaussures ;
- épaississement, déformation du bord libre de certains ongles des orteils dans la petite enfance en rapport avec un frottement et des microtraumatismes répétés par le chevauchement d'orteils mal positionnés dans la chaussure, la crispation des orteils lors de l'apprentissage de la marche. La régression est spontanée en quelques mois ou années.

#### PATHOLOGIES UNGUÉALES LES PLUS FRÉQUEMMENT OBSERVÉES

##### ■ Désaxation congénitale de l'ongle du gros orteil (fig 61)

L'enfant est amené très jeune par une mère attentive ou à l'adolescence par la gêne fonctionnelle et esthétique qu'elle engendre (cf infra « Anomalies unguéales au cours des maladies génétiques et des syndromes malformatifs »).



**61** Désaxation congénitale de l'ongle du gros orteil.



**62** Hypertrophie congénitale des bourrelets latéraux.

##### ■ Incarnation de l'ongle du gros orteil

Elle apparaît :

- soit dans le cadre de la désaxation [20, 23] ;
- soit en raison d'une hypertrophie congénitale des bourrelets, chez le nourrisson surtout la première année de la vie [20, 111] (fig 62) : souvent présente dès la naissance, bilatérale et symétrique, l'hypertrophie peut concerner les replis latéraux et recouvrir en partie la tablette unguéale ou atteindre le bourrelet antérieur, empêchant la progression normale de l'ongle ; dans les deux cas, la lame est normalement orientée. La croissance des replis s'effectue trop rapidement par rapport à celle de la lame. La situation est aggravée par le « pédalage » dans un pyjama à pieds, trop petit ou par la position ventrale lors d'une atteinte du bourrelet antérieur. Des complications à type d'incarnation avec épisodes inflammatoires, constitution d'un bourgeon charnu, sont fréquentes ; elles nécessitent des soins antiseptiques, rarement une antibiothérapie per os, exceptionnellement une injection intralésionnelle de corticoïde pour affaiblir le botryomycome. Une intervention chirurgicale est exceptionnellement nécessaire, les bourrelets régressant spontanément dans la majorité des cas en quelques mois ;
- soit à l'adolescence : ongle incarné juvénile souvent déclenché par le sport et la coupe en biais de l'ongle. Le traitement chirurgical est nécessaire en cas d'épisode d'incarnation à répétition, en cas d'épidermisation du botryomycome. La phénolisation des cornes matricielles est une excellente technique [144].

##### ■ Onychomycoses

Rares chez l'enfant (1,5 pour 1 000 environ [110]), elles sont le plus souvent dues à *Trichophyton rubrum* ou *interdigitale* [122]. Un intertrigo interorteil et/ou une atteinte plantaire sont souvent associés.

Il faut rechercher systématiquement une onychomycose chez un autre membre de la famille, la fréquentation précoce des piscines. La terbinafine n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'enfant, la griséofulvine reste d'actualité.



## ■ Psoriasis

L'atteinte unguéale se rencontre dans environ 20 % des psoriasis de l'enfant ; elle peut être la seule manifestation de la maladie et apparaître très tôt, dès l'âge de quelques mois.

Une forme particulière, souvent monodactylique, ayant une prédilection pour les filles autour de 5 ans, de sémiologie eczématiforme et/ou psoriasiforme, était anciennement appelée parakératose pustuleuse de Horth et Sabouraud [25].

Il s'agit vraisemblablement d'une forme d'acropustulose où la dystrophie unguéale s'accompagne d'une paronychie érythématosquameuse et de poussées initiales vésiculopustuleuses.

La parakératose pustuleuse semble correspondre soit à un psoriasis, soit à une manifestation de la dermatite atopique, soit encore à un eczéma de contact [202]. Plus de la moitié des cas disparaît après quelques mois ou années.

## ■ Trachyonychie

Touchant souvent les vingt ongles chez l'enfant, elle peut être isolée ou survenir dans le cadre d'un psoriasis, d'une pelade ou d'un lichen.

Son évolution est favorable, régressant volontiers spontanément après quelques années d'évolution ; des récurrences à l'âge adulte sont possibles.

## ■ Lichen

Les localisations unguéales du lichen sont très rares chez l'enfant (10 %) ; l'atteinte unguéale isolée est encore plus rare [160] et n'a en général pas d'évolution cicatricielle lorsqu'elle se manifeste par une trachyonychie. Les autres formes répondent à une corticothérapie générale sous forme d'injections mensuelles d'acétonide de triamcinolone à la dose de 0,5 à 1 mg/kg chaque mois pendant 3 à 6 mois [203].

## ■ Mélanonychies longitudinales [59, 103]

La ML est un motif de consultation fréquent en pathologie unguéale de l'enfant. Unique, elle est le plus souvent acquise, et est en rapport avec un naevus ou un lentigo matriciel dans 85 % des cas [103].

La conduite à tenir est soit une exérèse préventive, que l'on peut préconiser lorsque le geste chirurgical à réaliser ne laissera pas de séquelle majeure, soit une surveillance au long cours et une exérèse en cas de modification de la mélanonychie (assombrissement, élargissement). Le mélanome de l'appareil unguéal est exceptionnel chez l'enfant [130] ; devant une mélanonychie longitudinale qui ne se stabilise pas mais continue de s'élargir, il faut impérativement proposer une exérèse de la lésion pour un examen histologique complet.

## ■ Paronychie candidosique du pouce sucé

Les onychomycoses à dermatophytes sont rares chez l'enfant ; le *Candida* est responsable de paronychie érythémateuse inflammatoire avec émission intermittente de pus sous le repli sus-unguéal, elle est favorisée par la macération et l'humidité du doigt dans la bouche (le pouce le plus souvent) [25]. Une dermatite atopique entretient l'affection par le prurit.

La lame unguéale altérée peut être détruite. De nombreux pathogènes surinfectent l'affection (staphylocoques, streptocoques, *Proteus*, pyocyanique, ...).

La recherche d'un foyer digestif est souhaitable dans les formes récidivantes.

Le traitement est difficile étant donné la difficulté d'obtenir une éviction de l'humidité ; il repose sur des antiseptiques, voire une antibiothérapie per os en cas de poussée, et des asséchants ; la clindamycine topique peut être utile (goût amer et effet antibactérien).

## ■ Onychopathies post-traumatiques

Elles sont fréquentes chez les enfants, après un traumatisme (fermeture d'une porte). Les séquelles dépendent de l'importance,

du siège et de la réparation des lésions unguéales initiales (repousse ectopique, fissure, striation longitudinale, ptérygion, ...).

## ■ Dystrophies unguéales auto-induites

L'onychophagie surviendrait de façon en général transitoire chez 50 % des enfants ; un peu plus tard, à l'adolescence, on peut observer un refoulement maniaque des cuticules ou d'autres types d'onychotillomanies.

## ■ Tumeurs de l'appareil unguéal

Elles sont rares chez l'enfant en dehors des verrues dont la propagation est favorisée par l'onychophagie, des exostoses surtout du gros orteil touchant plutôt le grand enfant et l'adolescente, et des tumeurs de Koenen de la rare sclérose tubéreuse de Bourneville. La fibromatose juvénile de Reye, atteignant surtout les doigts (tumeurs nodulaires, rougeâtres de la face dorsale et/ou latérale des dernières phalanges), de régression vraisemblablement spontanée, est exceptionnelle.

## ■ Lichen striatus

Il touche l'enfant dans un cas sur deux et doit être bien différencié de l'hamartome épidermique verruqueux inflammatoire linéaire (HEVIL) [27].

Il doit être évoqué devant une atteinte unguéale partielle (médiane ou latérale), monodactylique, souvent à type d'hyperstriation longitudinale ou de perte de substance longitudinale. L'atteinte unguéale peut être isolée, sans atteinte cutanée du repli sus-unguéal, du doigt ni du membre. La régression se fait en plusieurs mois [201].

## ■ Éruption bulleuse périunguéale

Elle fait évoquer en priorité :

- l'impétigo ;
- la dactylite bulleuse distale à streptocoque B hémolytique ;
- l'herpès en association à une gingivostomatite herpétique ou après un traumatisme [179].

## Pathologie unguéale mécanique des orteils

Avec l'âge, la croissance unguéale est ralentie, les lames sont souvent opaques, de surface irrégulière, avec une hypercourbure transversale, une diminution de la courbure longitudinale (platonychie) ; leur épaisseur est variable, augmentée ou diminuée.

De plus, on observe diverses pathologies.

Différentes dystrophies unguéales sont en rapport avec les microtraumatismes répétés infligés aux ongles [65, 101]. Ces traumatismes sont favorisés par les troubles de la statique plantaire, les déformations des pieds et des orteils acquises au cours de la vie (hallux valgus, rigidus ou erectus, orteils en marteau, chevauchement d'orteils, rotation externe du cinquième orteil) ; le port de chaussures étroites, à talons hauts est un facteur favorisant certain, expliquant la prépondérance de ce type de problèmes chez les femmes.

On peut ainsi observer :

- une onycholyse, par exemple l'onycholyse latérale externe du gros orteil par chevauchement du deuxième orteil plus long (fig 63) ; une surinfection fongique secondaire est fréquente, mais pouvant disparaître simplement avec le traitement podologique [22] ;
- des hématomes (fig 64)
- des leuconychies transversales successives dues à des traumatismes répétés avec une longueur excessive des lames unguéales concernées [43] ;



**63** Onycholyse latérale externe du gros orteil par chevauchement du deuxième orteil : pachyonychie, hyperkératose sous-unguéale distale et hématome sous-unguéal du deuxième orteil par microtraumatismes répétés.



**64** Hématome sous-unguéal en voie de résorption.



**65** Hyperkératose sous-unguéale par microtraumatismes répétés au cours d'un hallux valgus.



**66** Ongle en pince des deux gros orteils.

- une pachyonychie et/ou une hyperkératose sous-unguéale (fig 65). Des meulages répétés ou une lyse chimique (urée 40 %) sont utiles ;
- une hypercourbure transversale de la lame (ongle en pince) (fig 66), fréquente au gros orteil avec pincement du lit unguéal, incarnation latérale ; elle fait rechercher une hyperostose dorsale de la houppe phalangienne, à réséquer en cas de décision de traitement



**67** Cor (kératome) sous-unguéal, responsable d'hyperkératose sous-unguéale, mis en évidence par le décapage mécanique de l'hyperkératose.

chirurgical de l'ongle en pince douloureux. À un stade précoce, on peut tenter un redressement de l'ongle par la pose d'agrafes métalliques (orthonyxie) ;

- une incarnation latérale avec épisodes de surinfection et botryomycome, en rapport avec un volumineux repli latéral, une lame unguéale pincée ou désaxée. Le traitement prophylactique passe par la coupe correcte de l'ongle (carrée et non en biais sur les côtés) ; à un stade précoce, la mise en place de coton sous les parties distales latérales des lames peut aider à les désenclaver.

Le traitement du bourgeon charnu par azote liquide peut engendrer des rémissions ; le traitement définitif est chirurgical (exérèse du bourrelet périunguéal, destruction chimique au phénol ou chirurgicale de la ou des cornes matricielles) ;

- un onychophosis, hyperkératose douloureuse du fond d'un repli latéral par le frottement répété de la lame. Les kératolytiques permettent de débrider l'hyperkératose, une intervention chirurgicale matricielle peut être nécessaire pour enrayer l'affection ;

- un kératome ou cor sous-unguéal (fig 67) qui se manifeste par une douleur exquise à la pression, lors de la marche, voire même lors du frottement du drap la nuit, une petite onycholyse distale de coloration brune en raison de microhémorragies ; la découpe de la tablette permet de mettre la lésion en évidence et de la décapier, soulageant la douleur ; le kératome, souvent situé sous l'ongle du gros orteil, complique fréquemment un hallux erectus, étant alors en rapport avec le frottement de la partie distale de la lame contre le toit de la chaussure. Le traitement de fond est un traitement podologique qui doit supprimer le frottement responsable (orthoplasties, baguettes de résine posées sur la lame de part et d'autre du kératome) ;

- une onychogryphose (surtout des gros orteils) où plusieurs facteurs étiologiques peuvent s'associer : notion de traumatisme antérieur, microtraumatismes répétés et troubles de la statique plantaire, troubles circulatoires, neuropathie périphérique, absence de soins et de coupe réguliers des ongles, onychomycose surajoutée ; la lame unguéale brunâtre, pachyonychique, barrée de multiples lignes transversales, déviée en dehors, se recourbe donnant l'aspect d'une griffe.

Le traitement passe par le meulage ou l'avulsion unguéale chimique ou chirurgicale suivis de soins réguliers ; le traitement radical consiste en une destruction chirurgicale ou chimique de la matrice pour éviter toute repousse à nouveau dystrophique.

Quelle que soit la dystrophie, l'adaptation du chaussage est fondamentale (chaussures adaptées, semelles...).

Ces anomalies unguéales peuvent être invalidantes par les douleurs, les difficultés de chaussage, la gêne à la marche, mais aussi par les complications infectieuses gravissimes qu'elles peuvent engendrer chez certains patients diabétiques, artéritiques (nécroses, gangrènes, porte d'entrée infectieuse).

Ces dystrophies peuvent se compliquer de surinfection fongique à dermatophytes, et surtout moisissures (*Scopulariopsis brevicaulis*) qui parasitent volontiers l'ongle du gros orteil déjà dystrophique (40 % d'examen directs positifs).

Les anomalies dégénératives peuvent prendre le masque d'une onychomycose ; aucun traitement ne doit être de toute façon institué sans preuve diagnostique.

## Problèmes cosmétiques posés par la pathologie unguéale

### HYPERSTRIATION UNGUÉALE

Apparaît au cours de la vie, une hyperstriation faite de lignes longitudinales continues ou interrompues (aspect en chapelet) qui s'associent souvent à une fragilisation distale avec fissures et onychoschizie distale (fig 68). Cette hyperstriation survient à un âge variable suivant les individus, se rencontrant parfois précocement ; elle est à différencier d'une onychorrhexis et d'une trachyonychie.

### FRAGILITÉ UNGUÉALE

Fréquente, elle touche surtout les femmes. Il peut s'agir d'ongles mous, friables, cassants, se fissurant et/ou se fracturant facilement ou encore se dédoublant. Il existe plusieurs causes de fragilité unguéale ; on peut citer les formes congénitales et/ou héréditaires, les causes générales (pathologie générale sévère, anémie par carence martiale, carences vitaminiques, endocrinopathies, insuffisance circulatoire, âge, ...), les atteintes unguéales dermatologiques (psoriasis, pelade, lichen, onychomycose, ...) et les étiologies professionnelles fréquentes (eau).

Le vieillissement est responsable de la production d'un ongle strié (hyperstriation longitudinale), plus fragile et souvent fissuré à son bord libre, d'un ralentissement de la pousse. La fragilité est aggravée par certains facteurs dont le rôle est parfois majeur [15, 177] :

- expositions répétées à l'eau surtout tiède ou chaude, contenant des détergents et/ou des alcalins (produits ménagers) ; les variations brutales et répétées de l'hydratation de la lame unguéale sont alors responsables d'onychoschizie par dissociation des cornéocytes, bien observée en microscopie électronique [211] ;
- expositions professionnelles à des produits caustiques agressifs (solvants) ;
- microtraumatismes répétés d'origine professionnelle ou non ;
- abus de cosmétiques unguéaux, en particulier applications trop fréquentes de dissolvants irritants.

### ■ Traitement

Il comprend :

- une éviction stricte des contacts avec l'eau, c'est-à-dire le port d'une double paire de gants « coton plus caoutchouc » pour tous les travaux humides et/ou caustiques, y compris l'épluchage des fruits et légumes, les shampoings. Les mains seront lavées trois fois par jour à l'eau froide et essuyées ; en cas de nécessité de lavages plus fréquents, une lotion nettoyante sera utilisée sans rinçage ;
- des conseils cosmétologiques. L'application d'un vernis renforce, protège la tablette unguéale et limite les pertes en eau ; en revanche, l'application trop fréquente de dissolvant aggrave la fragilité en desséchant la kératine unguéale. Il est préférable de ne pas porter le



69 Onycholyse par manucurie abusive.

vernis en permanence afin de limiter la friabilité superficielle (5 jours sur 7 par exemple). Il faut limer les ongles avec une lime en carton très fine, placée perpendiculairement au plan de la lame unguéale (pour ne pas amincir le bord libre) plutôt que de les couper aux ciseaux ou à la pince à ongle, ce qui engendre une fracture brutale et des fissurations distales. Un ongle arrondi ou carré est plus résistant qu'un ongle pointu.

Les durcisseurs sont à déconseiller en raison de leurs effets secondaires potentiels et du fait qu'en rendant la lame unguéale plus dure, ils la rendent plus cassante et moins résistante aux chocs.

Une fracture ou une fissure peuvent être réparées par des pansements protecteurs (lin, soie, papier, cellulose) qui ne doivent pas recouvrir la totalité de la surface de la lame unguéale.

L'utilisation d'un polissoir n'est pas dangereuse s'il n'est pas employé avec des crèmes ou poudres abrasives ;

– les émollients : l'application plusieurs fois par jour (en l'absence de vernis), d'émollients à base d'huile d'amande douce, de cholestérol ou de cérat, améliore considérablement le dessèchement et l'aspect des ongles. On peut éventuellement les prescrire sous pansement occlusif, la nuit ;

– les traitements per os ; une carence martiale doit être suppléée. La prescription de gélatine reste peu efficace ; l'apport d'une vitaminothérapie (cystine, biotine), bien difficile à évaluer, peut malgré tout contribuer à la prise en charge du problème unguéal par les patientes ; la prise de biotine a donné des résultats intéressants [67].

### COMPLICATIONS DE LA COSMÉTOLOGIE UNGUÉALE

Les dystrophies unguéales engendrées par les soins apportés aux ongles sont liées plus souvent à l'agressivité des manucuries qu'aux complications réelles des produits cosmétiques employés.

*Le refoulement abusif des cuticules*, trop fréquent et/ou trop appuyé, peut engendrer des lignes de Beau, des leuconychies en bandes transversales, un périonyxis aigu ou chronique.

*Le curage des régions sous-unguéales* à l'aide de limes, de bâtonnets, peut être responsable d'onycholyse parfois quasi-totale, de couleur blanche, aux contours bien limités en « montagnes russes » avec lit unguéal sous-jacent sain (fig 69). La guérison repose sur l'arrêt du tic, la découpe répétée des lames décollées et l'éviction stricte des contacts avec l'eau.

*Le port de vernis au long cours* peut être responsable d'une coloration jaune orangée des tablettes unguéales prédominant à la partie distale de celles-ci ; elle peut être évitée par la pose d'une base incolore avant la couche de vernis (prophylaxie inconstante car les vernis incolores contiennent malgré tout des pigments qui peuvent avoir le même effet).

*Les vernis* peuvent également provoquer l'apparition d'une friabilité superficielle de la tablette unguéale (granulations de kératine), limitée si on réserve des intervalles libres où les ongles restent naturels (fig 70).

Ces complications peuvent être améliorées par un polissage léger réalisé au papier de verre extra-fin.



68 Hyperstriation physiologique liée à l'âge.





**70** Coloration jaune et friabilité superficielle (granulations de kératine) par port prolongé de vernis à ongle.

Les *dermites de contact* par sensibilisation à un composant d'un cosmétique unguéal sont rares, mais représentent malgré tout 8 % des dermatoses par sensibilisation aux cosmétiques :

- atteinte unguéale : périonyxis, irrégularités de la surface des tablettes unguéales, onycholyse, hyperkératose sous-unguéale, pulpites érythémateuse et fissuraire, desquamation périunguéal ;
- lésions cutanées à distance (paupières, face, cou,...) pouvant être au premier plan.

Les produits responsables sont surtout la résine filmogène des vernis (résine toluène sulfonamide formaldéhyde), le méthacrylate de méthyle (monomère liquide utilisé pour modeler les faux-ongles), les colles à base de cyanoacrylates ou de résine paratertiaire butylphénol (pour coller pansements, décorations, faux-ongles en plastique) [49, 109].

Les tests épicutanés, d'interprétation parfois difficile, peuvent confirmer le diagnostic.

Une *dermite irritative* peut être liée à :

- l'emploi de durcisseurs contenant du formaldéhyde libre (normalement < 5 %), avec onycholyse douloureuse parfois hémorragique, hyperkératose sous-unguéale, atteinte périunguéal [151] ;
- l'utilisation trop fréquente de dissolvant, surtout contenant de l'acétone (moins vrai pour l'acétate d'éthyle), avec dessèchement, onychoschizie, fragilité unguéale ;
- l'effet de crèmes éliminant ou ramollissant les cuticules (ammoniums quaternaires) ;
- la pose de faux-ongles collés ou modelés permet d'améliorer l'aspect esthétique d'ongles particulièrement fragiles ou pathologiques. Les dermites de contact sont rares mais les altérations unguéales sous-jacentes, démasquées après leur retrait, peuvent être importantes et prolongées.

### **Anomalies unguéales au cours des maladies génétiques et des syndromes malformatifs**

De multiples dystrophies unguéales ont été décrites au cours des maladies générales héréditaires, des diverses génodermatoses, des nombreux syndromes malformatifs ; leur classification est particulièrement difficile.

Les dysplasies unguéales congénitales peuvent s'intégrer dans le cadre :

- d'une maladie héréditaire systémique (touchant plusieurs appareils) : sclérose tubéreuse de Bourneville (fig 71), dyskératose congénitale, maladie de Rendu-Osler, *nail patella syndrome*, ... ;
- d'une génodermatose, dysplasies ectodermiques (KID syndrome, incontinentia pigmenti, pachyonychie congénitale, hypoplasie dermique en aires, ...), épidermolyses bulleuses, maladie de Darier ;



**71** Tumeurs de Koenen au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

- d'une anomalie chromosomique : trisomies 13, 18, 21, syndrome de Turner, ... ;
- de l'effet tératogène d'un médicament (hydantoïnes, carbamazépine, warfarine, alcool, triméthadione...).

Les malformations de l'appareil unguéal peuvent être isolées, avec ou sans anomalie squelettique sous-jacente :

- malformations isolées (désaxation congénitale de l'ongle du gros orteil, pouce en raquette, anonychies, onychoatrophies, polyonychies, micronychies) ;
- anomalies isolées (leuconychies variées, koïlonychies, trachyonychies, hippocratisme, onychogryphose, ...).

Ces dysplasies congénitales peuvent être d'expression précoce (onycho-ostéo-dysplasie ou *nail patella syndrome*, ...), ou tardive (maladie de Darier, pouce en raquette, ...).

Seules sont abordées ici les affections les plus couramment observées ou celles présentant un intérêt particulier pour le dermatologue (diagnostic précoce de la maladie par l'atteinte unguéale).

#### **ONYCHO-OSTÉO-DYSPLASIE OU « NAIL PATELLA SYNDROME »**

L'atteinte unguéale est constante, présente dès la naissance, plus importante aux mains, de sévérité décroissante du pouce à l'auriculaire ; elle consiste en une anonychie ou une hypoplasie avec soit une fissure médiane et un ptérygion entourant deux fragments de tablette unguéale koïlonychique, soit une hyperstriation longitudinale, un amincissement de la lame, une réduction de sa largeur ou de sa longueur. Les lunules sont absentes ou de forme anormale (triangulaire) [154].

L'atteinte unguéale permet de porter le diagnostic précocement et de suivre les patients.

Elle est associée à une absence ou à une hypoplasie rotulienne, à d'autres anomalies squelettiques (cornes iliaques, dysplasie de la crête radiale) engendrant des complications orthopédiques plus tardives, et d'autres anomalies plus rares (ophtalmologiques, anévrismes, retard mental, ...).

La gravité de l'affection est liée à la possibilité d'une atteinte rénale (50 % des cas) pouvant conduire à une glomérulonéphrite et à l'insuffisance rénale terminale.

#### **MALADIE DE DARIER (fig 72)**

La maladie de Darier est une génodermatose de transmission autosomique dominante d'expressivité variable.

L'atteinte unguéale est fréquente, touchant quelques ongles ou tous les ongles, rarement importante avant l'adolescence mais pouvant précéder l'atteinte cutanéomuqueuse ; l'atteinte unguéale isolée est rare, coexistant le plus souvent avec des lésions de la main (*pits* palmaires, acrokératose, macules hémorragiques).

L'atteinte unguéale se caractérise principalement par l'association de lignes longitudinales blanches et rouges, une hyperkératose sous-unguéale distale cunéiforme avec parfois hémorragies filiformes distales [220] : cette association est pathognomonique de la maladie.



72 Maladie de Darier.

On peut également observer une hyperstriation longitudinale avec fragilité et fissurations distales, des leuconychies (atteinte matricielle), des papules kératosiques du repli sus-unguéal.

Certaines formes sont très hyperkératosiques, avec pachyonychie et hyperkératose sous-unguéale importante, volontiers colonisées par un champignon (dermatophyte ou *Candida*).

Les rétinoïdes sont sans efficacité sur les lésions de l'appareil unguéal, à l'exception des papules des replis sus-unguéaux ; le traitement reste symptomatique de la fragilité ou de la pachyonychie plus rare.

### PACHYONYCHIE CONGÉNITALE

Cette affection de transmission autosomique dominante se caractérise par une pachyonychie apparaissant dès la naissance (coloration brune de la partie distale des lames) ou dans les premiers mois de la vie.

Les tablettes unguéales lisses ou rugueuses, sans lunule, s'épaississent considérablement avec une hyperkératose sous-unguéale majeure.

L'épaisseur, l'hypercourbure transversale et la coloration brun jaunâtre, donnent un aspect en sabot.

La pachyonychie est telle qu'elle peut gêner les gestes de la vie courante, le chaussage ; les ongles sont très difficiles à couper.

L'association variable de cette onychopathie à diverses manifestations est à l'origine des différentes classifications proposées : kératodermie palmoplantaire surtout, kératoses folliculaires, leucokératoses buccales, lésions bulleuses et hyperhidrose palmoplantaire, mais aussi dents néonatales, alopecie, anomalies ophtalmologiques, retard mental [94].

Rarement, la pachyonychie apparaît plus tardivement (deuxième et troisième décennies), précédée ou non d'autres symptômes de la maladie [125]. L'atteinte unguéale peut être isolée [63].

Les meulages répétés peuvent suffire dans les formes modérées ; les rétinoïdes au long cours sont incomplètement efficaces ; le traitement des formes sévères peut faire appel à la chirurgie.

### DÉSAXATION CONGÉNITALE DES ONGLES DES GROS ORTEILS

La désaxation congénitale de l'ongle du gros orteil est une affection fréquente décrite précisément par Baran en 1979 ; il s'agit d'une désaxation de l'appareil unguéal uni-ou bilatérale, avec conservation d'un axe normal de la structure osseuse sous-jacente [14, 23]. L'affection est soit sporadique soit familiale avec, dans ces cas, une transmission autosomique dominante [118].

Présente dès la naissance, les parents consultent après l'âge de la marche ou plus tard ; la lame unguéale épaissie, barrée de multiples lignes transversales, est déviée vers les autres orteils, l'extrémité pointue décollée de son lit est enserrée dans les bourrelets distolatéraux (incarnation antérieure).

La coloration brune ou verdâtre fréquente est due à la résorption d'hématomes ou à une surinfection pyocyannique.



73 Pouce en raquette.

Les complications à type d'incarnation et d'onychoptose à répétition, et plus tard d'hémionychogryphose, sont courantes.

Des réaxations spontanées dans les premières années sont possibles, surtout dans les formes mineures, mais ont été décrites même dans des formes sévères. Le traitement chirurgical visant à réaxer la matrice déviée est d'autant plus efficace qu'il est réalisé tôt ; certains auteurs l'ont préconisé avant 2 ans ; cependant, la possibilité de guérisons spontanées (surtout jusqu'à 5 ans) et le succès de l'intervention chirurgicale à un âge plus tardif, autorisent vraisemblablement à différer l'intervention. Des interventions à l'adolescence ont donné des résultats satisfaisants.

### POUCES EN RAQUETTE (fig 73)

Il s'agit d'une anomalie touchant un pouce ou les deux, plus rarement les autres doigts, de transmission autosomique dominante, plus fréquemment observée chez la femme [51] à partir de la puberté. L'anomalie est due à la soudure prématurée du cartilage de conjugaison, responsable d'un raccourcissement de la phalange distale.

Une amélioration de l'aspect inesthétique peut être obtenue par une intervention chirurgicale visant à réduire la largeur de l'ongle (résection des cornes matricielles latérales).

## Éléments de chirurgie

Le traitement chirurgical est indiqué dans plusieurs affections de l'appareil unguéal, en particulier : désaxation congénitale de l'ongle du gros orteil, incarnation compliquée de botryomycome et de suppuration [182], ongle en pince douloureux, tumeurs, paronychies aiguës ou chroniques [113, 116].

Seules les techniques biopsiques sont abordées dans ce chapitre.

L'examen histologique est d'une grande aide au diagnostic étiologique de certaines onychopathies [117].

Le type de biopsie pratiqué est fonction du site lésionnel, déterminé en fonction de la symptomatologie ; ainsi toute atteinte de la tablette unguéale bénéficie d'une biopsie matricielle, alors qu'une modification des tissus sous-unguéaux fait pratiquer une biopsie du lit de l'ongle [166].

### BIOPSIE LATÉROLONGITUDINALE

Elle explore tout particulièrement les dystrophies totales de l'appareil unguéal, avec atteinte matricielle et des tissus sous-unguéaux, lit de l'ongle et hyponychium.

Elle est réalisée sous anesthésie locale distale ou locorégionale (anesthésie en bague).

La biopsie latérolongitudinale est une biopsie complète de l'appareil unguéal car elle permet de l'étudier dans toute sa longueur ; de plus elle réalise une étude dans le temps de la matrice jusqu'à l'extrémité distale de la lame [117].

La première incision est réalisée dans le sillon latéral jusqu'au contact osseux, débutant en avant de l'articulation interphalangienne et allant jusqu'à l'hyponychium.

La deuxième incision, intra-unguéale, qui dessine une courbe, permet d'obtenir un fuseau de 3 mm de largeur comprenant le repli sus-unguéal et la matrice sous-jacente, la lame et le lit sous-jacent et l'hyponychium.

Une suture est indispensable. La conséquence de cette biopsie est un rétrécissement harmonieux de l'appareil unguéal. Une désaxation est une complication rare [32].

### BIOPSIE MATRICIELLE

Elle est réalisée au punch de 3 mm ou à l'aide d'un bistouri pour les biopsies en ellipse ou en croissant.

Après avoir récliné le repli sus-unguéal par deux incisions latérales, le punch est enfoncé jusqu'au contact osseux, la partie proximale de la lame est ensuite découpée transversalement, soulevée afin d'extraire le fragment. Il n'est pas nécessaire de suturer.

Les biopsies en ellipse ou en croissant sont également réalisées jusqu'au contact osseux après avulsion première de la partie proximale de la tablette ; l'incision inférieure doit suivre le contour de la lunule (convexité distale). Une suture est préférable, le rapprochement étant facilité par le décollement des deux berges, au contact de l'os.

Seules les biopsies matricielles proximales de taille importante, supérieure à 3 mm, peuvent se compliquer de dystrophie unguéale séquellaire (dépression longitudinale). Les biopsies matricielles distales peuvent être responsables d'un amincissement de la lame (en cas de biopsie large en ellipse ou en croissant) mais ne peuvent induire d'anomalie de surface.

### BIOPSIE DU LIT UNGUÉAL

Elle est réalisée soit au punch de 4 mm enfoncé perpendiculairement jusqu'au contact osseux, sans suture, soit au bistouri avec lequel on réalise une ellipse verticale qui sera suturée après décollement des deux berges ; des incisions latérales verticales de décharge sont parfois nécessaires.

Lorsque la lame est détruite, la biopsie est réalisée directement ; dans le cas contraire, on pratique une avulsion partielle ou totale de la lame sus-jacente, ou encore un punch de 6 mm n'emportant que la lame, et permettant à travers le defect d'introduire le punch de 4 mm.

Il n'y a pas, en général, de dystrophie unguéale séquellaire ; les onycholyses sont rares.

### BIOPSIE D'UNE MÉLANONYCHIE LONGITUDINALE

La technique biopsique de l'origine matricielle d'une ML dépend de plusieurs facteurs [37, 116].

Lorsque la bande est latéralisée, étroite (inférieure au tiers de la largeur de la lame), une biopsie-exérèse latérolongitudinale est souhaitable ; cependant si elle est originaire de la matrice distale, une biopsie-exérèse matricielle distale peut se discuter pour éviter le rétrécissement de l'appareil unguéal.

Lorsque la bande est médiane, originaire de la matrice distale, on pratique une biopsie-exérèse au punch (largeur inférieure à 3 mm) ou au bistouri qui doit emporter toute la zone matricielle pigmentée. Sa forme est adaptée à la taille et à la forme de la plage pigmentée matricielle (carré, croissant transversal, rectangle vertical). Le punch ou les incisions sont réalisés jusqu'au contact osseux. Les berges sont rapprochées par une suture avec un fil résorbable très fin 6/0.

Lorsque la bande est médiane originaire de la matrice proximale, une biopsie-exérèse longitudinale de toute la bande et de sa matrice s'impose ; cette biopsie emporte une partie du repli sus-unguéal avec la matrice sous-jacente, la lame unguéale pigmentée et le lit sous-jacent, l'hyponychium.

La perte de substance centrale longitudinale est fermée par un lambeau de Schernberg et Amiel (lambeau de rotation et de translation).

Si la largeur de la bande est supérieure à 6 mm, le résultat sera inesthétique et une excision en bloc de tout l'appareil unguéal peut se discuter.

En cas de ML avec débordement pigmentaire évident (signe de Hutchinson vrai) et diagnostic clinique de mélanome, une exérèse en bloc de tout l'appareil unguéal s'impose, pour étude histologique complète de toute la pièce.

## Références

- [1] Abdel-Naser MB, Zouboulis CC, Anagnostopoulos L. Subungual exostosis. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 345-347
- [2] Achten G, Andre J, Laporte M. Nails in light and electron microscopy. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 54-64
- [3] Achten G, Parent D. The normal and pathologic nail. *Int J Dermatol* 1983 ; 22 : 556-565
- [4] Andre J, Achten G. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 481-490
- [5] Apfelberg OB, Drucker D, Maser MR, White ON, Lash H, Spector P. Benefits of the CO<sub>2</sub> laser for verrues resistant to other modalities of treatment. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 ; 15 : 371-375
- [6] Arnold WP, Gerritsen MJ, Van DeKerkhof PC. Response of nail psoriasis to cyclosporin. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 750-751
- [7] Asahina A, Chi H, Otsuka F. Subungual pigmented nevus evaluation of DNA ploidy in six cases. *J Dermatol* 1993 ; 20 : 466-472
- [8] Aste N, Fumo G, Contu F, Aste N, Biggio P. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47 : 146-147
- [9] Audebert C. Treatment of mucoid cysts of fingers and toes by injection of sclerosant. *Clin Exp Dermatol* 1986 ; 11 : 510-513
- [10] Baker H, Golding DN, Thompson M. The nails in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 1964 ; 76 : 549-554
- [11] Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 276-279
- [12] Baran R. Nail beauty therapy: an attractive enhancement or a potential hazard? *J Cosm Dermatol* 2001 ; 1 : 24-29
- [13] Baran R. Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 15-19
- [14] Baran R. Significance and management of congenital malalignment of the big toenail. *Cutis* 1996 ; 58 : 181-184
- [15] Baran R. Fragilité des ongles. *Cutis* 1978 ; 2 : 457-466
- [16] Baran R. Longitudinal melanotic streak as a clue to Laugier-Hunziker syndrome. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 1448-1449
- [17] Baran R. Action thérapeutique et complications du rétinol aromatique sur l'appareil unguéal. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 367-371
- [18] Baran R. Les onycholyses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 159-170
- [19] Baran R. Frictional longitudinal melanonychia: a new entity. *Dermatologica* 1987 ; 174 : 280-284
- [20] Baran R. The treatment of ingrowing toenails in infancy. *J Dermatol Treat* 1989 ; 1 : 55-57
- [21] Baran R. Nail biting and picking as a possible cause of longitudinal melanonychia. A study of 6 cases. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 126-128
- [22] Baran R, Badillet G. Primary onycholysis of the big toenails: a review of 113 cases. *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 529-534
- [23] Baran R, Bureau H. Congenital malalignment of the big toe-nail as a cause of ingrowing toe-nail in infancy. Pathology and treatment (a study of thirty cases). *Clin Exp Dermatol* 1983 ; 8 : 619-623
- [24] Baran R, DeDoncker P. Lateral edge nail involvement indicates poor prognosis for treating onychomycosis with the new systemic antifungals. *Acta Derm Venereol* 1996 ; 76 : 82-83
- [25] Baran R, Dawber RP, De Berker DA. The nail in childhood and old age. In : Baran R, Dawber RP, De Berker DA eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 2001 : 104-128
- [26] Baran R, Dupre A, Christol B, Bonafe JL, Sayag J, Ferrere J. L'ongle grisé peladique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1978 ; 105 : 387-392
- [27] Baran R, Dupre A, Lauret P, Puissant A. Le lichen striatus onychodystrophique. À propos de 4 cas avec revue de la littérature (4 cas). *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 885-891
- [28] Baran R, Dupre A, Sayag J, Letessier S, Robins P, Bureau H. Maladie de Bowen de l'appareil unguéal (5 cas) avec revue de la littérature (20 cas). *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 227-233
- [29] Baran R, Eichmann A. Longitudinal melanonychia associated with Bowen's disease: two new cases. *Dermatology* 1993 ; 186 : 159-160
- [30] Baran R, Goettmann S. Distal digital keratoacanthoma: a report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 512-515
- [31] Baran R, Gormley DE. Polydactylous Bowen's disease of the nail. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 201-204
- [32] Baran R, Haneke E. Etiology and treatment of nail malalignment. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 719-721
- [33] Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 567-571
- [34] Baran R, Jancovici E, Sayag J, Dawber RP. Longitudinal melanonychia in lichen planus. *Br J Dermatol* 1985 ; 113 : 369-370
- [35] Baran R, Juhlin L. Drug-induced photo-onycholysis. Three subtypes identified in a study of 15 cases. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 1012-1016
- [37] Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1165-1175
- [36] Baran R, Kechijian P. Hutchinson's sign: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 87-90
- [38] Baran R, Kint A. Onychomatrixoma. Filamentous tufted tumour in the matrix of a funnel-shaped nail: a new entity (report of three cases). *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 510-515
- [39] Baran R, Mikhail G, Costini B, Tosti A, Goettmann S. Distal digital keratoacanthoma: two cases with a review of the literature. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 575-579
- [40] Baran R, Perrin C. Linear melanonychia due to subungual keratosis of the nail bed: a report of two cases. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 730-733
- [41] Baran R, Perrin C. Localized multinucleate distal subungual keratosis. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 77-82
- [42] Baran R, Perrin C. Subungual perineurioma: a peculiar location. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 125-128
- [43] Baran R, Perrin C. Transverse leukonychia of toenails due to repeated microtrauma. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 267-269
- [44] Baran R, Perrin C. Pseudo-fibrokeratoma of the nail apparatus with melanocytic pigmentation: a clue for diagnosing Bowen's disease. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 449-450



- [45] Baran R, Perrin C. Longitudinal erythronychia with distal subungual keratosis: onychopapilloma of the nail bed ans bowen's disease. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 132-135
- [46] Baran R, Perrin C, Baudet J, Requena L. Clinical and histological patterns of dermatofibromas of the nail apparatus. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 31-35
- [47] Baran R, Tosti A, Piraccini BM. Uncommon clinical patterns of fusarium nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 424-427
- [48] Bardazzi F, Guerra L, Peluso AM, Piraccini BM, Morelli R. Unusual presentation of *Pemphigus vulgaris*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994 ; 3 : 75-77
- [49] Barnett JM, Scher RK. Nail cosmetics. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 675-681
- [50] Barth JH, Dawber RP. Diseases of the nails in children. *Pediatr Dermatol* 1987 ; 4 : 275-290
- [51] Basset MR. Trois formes génotypiques d'ongles courts. Le pouce en raquette, les doigts en raquette, les ongles courts simples. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 1962 ; 69 : 15-20
- [52] Bazex J. Comment traiter un ongle psoriasique ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 265-267
- [53] Bhushan M, Telfer NR, Chalmers RJ. Subungual neurofibroma: an unusual cause of nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 777-778
- [54] Blessing K, Kernohan NM, Park KG. Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology* 1991 ; 19 : 425-429
- [55] Boisseau-Garsaud AM, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C, Baran R. Psoriatic onycho-pachydermo-periostitis: a variant of psoriatic distal interphalangeal arthritis? *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 176-180
- [56] Bolognia JL, Brewer YP, Cooper DL. Basex syndrome. An analytic review. *Medicine* 1991 ; 70 : 269-280
- [57] Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1776-1777
- [58] Bruckner-Tuderman L, Schnyder U, Baran R. Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. *Br J Dermatol* 2003
- [59] Buka R, Friedman KA, Phelps RG, Silver L, Calero F, Rudikoff D. Childhood longitudinal melanonychia: case reports and review of the literature. *Mount Sinai J Med* 2001 ; 68 : 331-335
- [60] Burge SM, Powell SM, Ryan TJ. Cicatricial pemphigoid with nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 472-475
- [61] Carroll RE, Chance JT, Inan Y. Subungual exostosis in the hand. *J Hand Surg Br* 1992 ; 17 : 569-574
- [62] Carter Grine R, Parlette HL, Wilson BB. Nail unit basal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 790-793
- [63] Chang A, Luckert GP, Van De Kerkhof PC, Steijlen PM. Pachyonychia congenita in the absence of other syndrome abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 1017-1018
- [64] Clayton YM. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol* 1992 ; 17 (suppl 1) : 37-40
- [65] Cohen PR, Scher RK. Geriatric nail disorders: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 521-531
- [66] Cohen PR, Scher RK. Topical and surgical treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 74-77
- [67] Colombo VE, Gerber F, Bronhofer M, Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 (6 Pt 1) : 1127-1132
- [68] Combemale P, Baran R, Flechaire A, Boutet B. Acroostéolyse psoriasique. Forme pustuleuse sous-unguéale exclusive associée à un psoriasis vulgaire à distance. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 555-558
- [69] Coskey RJ, Magnell TO, Bernacki EG. Congenital subungual nevus. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 747-751
- [70] Cox NH, Gawkrödger DJ. Nail dystrophy in chronic sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 697-701
- [71] Cribier B, Mena ML, Rey D, Partisani M, Fabien V, Lang JM et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1216-1220
- [72] Daniel CR. Onycholysis: an overview. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 34-40
- [73] Daniel CR, Daniel MP, Daniel CM, Sullivan S, Ellis G. Chronic paronychia and onycholysis: a thirteen-year experience. *Cutis* 1996 ; 58 : 397-401
- [74] Daniel CR, Norton LA, Scher RK. The spectrum of nail disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 93-97
- [75] Daniel CR, Sams WM, Scher RK. Nails in systemic disease. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 465-483
- [76] Daniel CR, Scher RK. Nail changes secondary to systemic drugs or ingestants. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 250-258
- [77] Dawber RP, Colver GB. The spectrum of malignant melanoma of the nail apparatus. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 82-87
- [78] De Berker D. Treatment of myxoid cysts. *J Dermatol Treat* 1995 ; 6 : 55-57
- [79] De Berker D. Acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Dermatol Treat* 1994 ; 5 : 233
- [80] De Berker D, Dalziel K, Dawber RP, Wojnarowska F. Pemphigus associated with nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 461-464
- [81] De Berker D, Goettmann S, Baran R. Subungual myxoid cysts: clinical manifestations and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 394-398
- [82] De Berker D, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 90-95
- [83] De Berker D, Lever JR, Windebanks K. Nail features in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 523-527
- [84] De Berker D, Mawhinney B, Sviland L. Quantification of regional matrix nail production. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1083-1086
- [85] Decoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 608-611
- [86] De Jong EM, Seegers B, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology* 1996 ; 193 : 300-303
- [87] Depaoli RT, Marks VJ. Crusted (Norwegian) scabies: treatment of nail involvement. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 136-138
- [88] De Pontville M, Domp Martin A, De Raucourt S, Macro M, Remond B, Leroy D. Onycho-pachydermopériostite psoriasique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 229-232
- [89] Drape JL, Idy-Peretti I, Goettmann S, Guerin-Surville H, Bittoun J. Standard and high-resolution magnetic resonance imaging of glomus tumors of toes and fingertips. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 550-555
- [90] Drape JL, Idy-Peretti I, Goettmann S, Salon A, Abimelec P, Guerin-Surville H et al. MR imaging of digital mucoid cysts. *Radiology* 1996 ; 200 : 531-536
- [91] Dupre A, Viraben R. Laugier's disease. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 183-186
- [92] Fanti PA, Tosti A, Cameli N, Varotti C. Nail matrix hypergranulosis. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 1012-1016
- [93] Fanti PA, Tosti A, Morelli R, Galbiati G. Nail changes as the first sign of systemic amyloidosis. *Dermatologica* 1991 ; 183 : 44-46
- [94] Feinstein A, Friedman J, Schewach-Millet M. *Pachyonychia congenita*. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 705-711
- [95] Finley RK, Driscoll DJ, Blumenson LE, Karakousis CP. Subungual melanoma: an eighteen-year review. *Surgery* 1994 ; 116 : 96-100
- [96] Fleming TE, Brodell RT. Subungual abscess: a bacterial infection of the nail bed. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 486-487
- [97] Foucher G, Le Viet D, Dailiana Z, Pajardi G. Glomus tumor of the nail area. A propos of a series of 55 patients. *Rev Chir Orthop* 1999 ; 85 : 362-366
- [98] Fritz K. Erfolgreiche Lokalbehandlung der Nagelpsoriasis mit 5-Fluorouracil. *Z Hautkr* 1988 ; 64 : 1083-1088
- [99] Gallais V, Lacour JP, Perrin C, Ghanem G, Bodokh L, Ortonne JP. Acral hyperpigmented macules and longitudinal melanonychia in AIDS patients. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 387-391
- [100] Gandon F, Legaillard PH, Brueton R, Le Viet O, Foucher G. Forty-eight glomus tumours of the hand. Retrospective study and four-year follow-up. *Ann Hand Surg* 1992 ; 11 : 401-405
- [101] Gibbs RC. Toe nail disease secondary to poorly fitting shoes or abnormal biomechanics. *Cutis* 1985 ; 36 : 399-400
- [102] Gibson SH, Montgomery H, Woolner LB, Brunsting LA. Melanotic whitlow (subungual melanoma). *J Invest Dermatol* 1957 ; 29 : 119-129
- [103] Goettmann S, André J. Longitudinal melanonychia in children, a clinical and histological study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 17-22
- [104] Goettmann S, Drape JL, Idy-Peretti L, Bittoun J, Thelen P, Arrive L et al. Magnetic resonance imaging: a new tool in the diagnosis of tumours of the nail apparatus. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 701-710
- [105] Goodfield MJ, Evans EG. Terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3 (suppl 1) : 1921
- [106] Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 327-330
- [107] Gueissaz F, Borradori L, Oubertret L. Psoriasis unguéal. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 57-63
- [108] Guillaud V, Moulin G, Bonnefoy M, Cognat TH, Balme B, Barrut D. Photo-onycholyse bulleuse au cours d'une pseudoporphyrie des hémodialysés. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 723-725
- [109] Guin JD, Wilson P. Onycholysis from nail lacquer: a complication of nail enhancement? *Am J Contact Dermatitis* 1999 ; 10 : 34-36
- [110] Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, Hull PR, Prussick R, Shear NH et al. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 395-402
- [111] Hammerton MD, Shrank AB. Congenital hypertrophy of the lateral nail folds of the hallux. *Pediatr Dermatol* 1988 ; 5 : 243-245
- [112] Handfield-Jones SE, Boyle J, Harman RR. Local PUVA treatment for nail psoriasis. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 280-281
- [113] Haneke E. Nail surgery. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 237-241
- [114] Haneke E. Fungal infections of the nail. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 41-53
- [115] Haneke E. Laugier-Hunziker - Baran syndrome. *Hautarzt* 1991 ; 42 : 512-515
- [116] Haneke E, Baran R. Nail surgery. *Clin Dermatol* 1992 ; 10 : 327-333
- [117] Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 803-809
- [118] Harper KJ, Beer WE. Congenital malalignment of the great toe-nails an inherited condition. *Clin Exp Dermatol* 1986 ; 11 : 514-516
- [119] Hashiro M, Fujio Y, Tanaka M, Yamatodani Y. Giant acquired fibrokeratoma of the nail bed. *Dermatology* 1995 ; 190 : 169-171
- [120] Hassanein A, Telang G, Benedetto E, Spielvogel R. Subungual myxoid pleomorphic fibroma. *Am J Dermatopathol* 1998 ; 20 : 502-505
- [121] Hay RJ, Baran R, Moore MK, Wilkinson JO. Candida onychomycosis. An evaluation of the role of *Candida* species in nail disease. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 47-58
- [122] Hennequin C, Bodemer C, Teillac D, De Prost Y. Onychomycosis in children. *J Mycol Med* 1996 ; 6 : 186-189
- [123] Higashi N. Melanocytes of nail matrix and nail pigmentation. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 570-574
- [124] Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000 ; 88 : 2367-2371
- [125] Iraci S, Bianchi L, Gatti S, Carrozzo AM, Bettini D, Nini G. Pachyonychia congenita with late onset of nail dystrophy: a new clinical entity? *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 478-480
- [126] Jerasutus S, Suvanprakorn P, Kitchawengkul O. Twenty-nail dystrophy. *Arch* 1990 ; 126 : 1068-1070
- [127] Juhlin L, Baran R. Longitudinal melanonychia after healing of lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 338-339
- [128] Kato T, Suetake T, Sugiyama Y, Tabata N, Tagami H. Epidemiology and prognosis of subungual melanoma in 34 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 383-387
- [129] Kint A, VanHerpe L. Ungueal anomalies in lupus erythematosus discoides. *Dermatologica* 1978 ; 153 : 298-302
- [130] Kiyu H. Malignant melanoma in situ arising in the nail unit of a child. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 41-44
- [131] Kossard S, Cornish N. Localized lichen sclerosus with nail loss. *Australas J Dermatol* 1998 ; 39 : 119-120
- [132] Kuokkanen K, Alava S. Fluconazole in the treatment of onychomycosis caused by dermatophytes. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3 : 115-117
- [133] Lacroix F, Greco J. Les lésions des ongles dans les radiodermatites chroniques des mains. *Cutis* 197 ; 2 : 507-528
- [134] Lavaroni G, Kokel JF, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 186 : 113
- [135] Lewin K. The normal finger nail. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 421-430
- [136] Leyden JJ, Spott DA, Goldschmidt H. Diffuse and banded melanin pigmentation in nails. *Arch Dermatol* 1972 ; 105 : 548-550
- [137] Liony C, Balguerie X, Fusade T, Lauret PH. Infection cutané-phanérienne par *Hendersonula toruloides*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 226-228
- [138] Lovy MR, Bluhm GB, Morales A. The occurrence of nail pitting in Reltter's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 2 : 66-68
- [139] Mahrle G, Alexander W. Surgical treatment of recalcitrant warts. *J Dermatol Surg Oncol* 1983 ; 9 : 445-450
- [140] Marx JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1023-1024
- [141] Michel C, Cribier B, Sibilia J, Kuntz JL, Grosshans E. Nail abnormalities in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 958-962
- [142] Midgley G, Moore MK, Cook JC, Phan QG. Mycology of nail disorders. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 68-74
- [143] Mikhail GR. Subungual epidermoid carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 291-298
- [144] Mori H, Umeda T, Nishioka K, Iida H, Aoki K, Yokoyama A. Ingrown nails: a comparison of the nail matrix phenolization method with the elevation of the nail bed-periosteal flap procedure. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 1-4
- [145] Mortimer PB, Dawber RP. Dermatologic diseases of the nail unit other than psoriasis and lichen planus. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 401-407

- [146] Mozzanica N, Cattanfo A. The clinical effect of topical calcipotriol in acrodermatitis continua of Hallopeau. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 556
- [147] Muller J, Korda D, Boonen HP. UV-Therapie der Nagelpsoriasis. *Akt Dermatol* 1991 ; 17 : 166-169
- [148] Muller SA, Herrmann EC. Association of stomatitis and paronychias due to *Herpes simplex*. *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 396-402
- [149] Munro CS, Cox NH, Marks JM, Natarajan S. Lichen nitidus presenting as palmo-plantar hyperkeratosis and nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 381-383
- [150] Nolting S, Brautigam M, Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 16-21
- [151] Norton LA. Common and uncommon reactions to formaldehyde-containing nail hardeners. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 29-33
- [152] O'Toole EA, Stephens R, Young MM, Tanner A, Barnes L. Subungual melanoma: a relation to direct injury? *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 525-528
- [153] Pappert AS, Scher RK, Cohen JL. Longitudinal pigmented nail bands. *Dermatol Clin* 1991 ; 9 : 703-716
- [154] Pappert AS, Scher RK, Cohen JL. Nail disorders in children. *Pediatr Clin North Am* 1991 ; 38 : 921-940
- [155] Park KG, Blessing K, Kernohan MM. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. *Ann Surg* 1991 ; 216 : 692-695
- [156] Patterson RH, Helwig ES. Subungual malignant melanoma: a clinical pathologic study. *Cancer* 1980 ; 46 : 2074-2087
- [157] Peachey RD, Pye RJ, Hårman RR. The treatment of psoriatic nail dystrophy with intradermal steroid injections. *Br J Dermatol* 1978 ; 95 : 75-78
- [158] Pecoste SD, Imber MJ, BadEn HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 608-611
- [159] Peluso AM, Piraccini BM, Bardazzi F, Tosti A. La bleomicina per scarificazione nel trattamento delle verruche periungueali. *G Ital Dermatol Venereol* 1994 ; 129 : 61-64
- [160] Peluso AM, Tosti A, Piraccini BM, Cameli N. Lichen planus limited to the nails in childhood: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10 : 36-39
- [161] Perrin C, Baran R. Invaginated fibrokeratoma with matrix differentiation : a new histological variant of acquired fibrokeratoma. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 654-657
- [162] Pierard GE, Arrese JE, Pierre S, Bertrant C, Corcuff P, Leveque JL et al. Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 25-29
- [163] Piraccini BM, Fanti PA, Morelli R, Tosti A. Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: a clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 65-67
- [164] Piraccini BM, Tosti A, Iorizzo M, Misciali C. Pustular psoriasis of the nails: treatment and long-term follow-up of 46 patients. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 1000-1005
- [165] Ploysangam T, Lucky AW. Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 29-32
- [166] Rich P. Nail biopsy. Indications and methods. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 673-682
- [167] Richert B, Andre J. Laterosubungual giant cell tumor of the tendon sheath: an unusual location. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 347-348
- [168] Richert B, de laBrassinne M. Subungual chronic radiodermatitis. *Dermatology* 1993 ; 186 : 290-293
- [169] Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinicopathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992 ; 45 : 275-278
- [170] Roberts DT. Oral therapeutic agents in fungal nail disease. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 (supplà : 18-81
- [171] Roberts DT. Onychomycosis: current treatment and future challenges. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 1-4
- [172] Roseeuw D, De Doncker P. New approaches to the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 (suppl) : S45-S50
- [173] Rycroft RJ, Baran R. Occupational abnormalities and contact dermatitis. In : Baran R, Dawber RP eds. Diseases of the nails and their management. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 2001 : 330-357
- [174] Saida T, Ohshima Y. Clinical and histopathologic characteristics of early lesions of subungual malignant melanoma. *Cancer* 1989 ; 63 : 556-560
- [175] Salasche SJ, Garland LD. Tumors of the nail. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 501-519
- [176] Sau P, McMarlin SL, Sperling LC, Katz R. Bowen's disease of the nail bed and perlungual ares. A clinicopathologic analysis of seven cases. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 204-209
- [177] Scher RK, Bodian AD. Brittle nails. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 21-25
- [178] Scher RK, Breneman D, Rich P, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N et al. Once-Weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 77-86
- [179] Sehgal VN, Garg VK, Chander R, Jain S. Herpetic paronychia: rapid diagnosis by tzanck smear. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994 ; 3 : 430-432
- [180] Seoane Leston JM, Vazquez Garcia J, Cazenave Jimenez AM, De La Cruz Mera A, Aguado Santos A. Laugier-Hunziker syndrome. A clinical and anatomopathologic study. Presentation of 13 cases (French). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 44-48
- [181] Shelley WB, Shelley ED. Intralesional bleomycine sulfate therapy for warts. A novel bifurcated needle puncture technique. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 234-236
- [182] Siegle RJ, Stewart R. Recalcitrant ingrowing nails. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 744-752
- [183] Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 353-357
- [184] Slee PH. Images in clinical medicine. Nail changes after chemotherapy. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 168
- [185] Sonnex TB, Dawber RP, Zachary CS, Millard PR, Griffiths AD. The nails in adult type 1 *pityriasis rubra pilaris*. A comparison with Sezary syndrome and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 956-960
- [186] Staberg B, Gammeltoft M, Onsberg P. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1983 ; 63 : 436-438
- [187] Stander H, Stander M, Nolting S. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt* 2001 ; 52 : 418-422
- [188] Stone OJ. Clubbing and koilonychie. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 485-490
- [189] Street ML, Roenigk RK. Recalcitrant perlungual verrucae: the role of carbon dioxide laser vaporization. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 115-120
- [190] Suarez SM, Silvers ON, Scher RK, Pearlstein HH, Auersach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1517-1519
- [191] Tham SN, Lim JJ, Tay SH, Chiew YF, Chua TN, Tan E et al. Clinical observations on nail changes in psoriasis. *Ann Acad Med Singapore* 1988 ; 17 : 482-485
- [192] Theumann NH, Bittoun J, Goettmann S, Le Viet D, Chevrot A, Drape JL. Hemangiomas of the fingers: MR imaging evaluation. *Radiology* 2001 ; 218 : 841-847
- [193] Thiers BH. The use of topical calcipotriene/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 69-71
- [194] Torres-Rodriguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M, Lopez-Jodra O, Jimenez T. *Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing to antifungal drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 ; 11 : 25-31
- [195] Tosti A. The nail apparatus in collagen disorders. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 71-76
- [196] Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA. Idiopathic trachyonychia (twenty nail dystrophy): a pathological study of 23 patients. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 866-872
- [197] Tosti A, Fanti PA, Morelli R, Bardazzi F. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 266-270
- [198] Tosti A, Gaddoni G, Fanti PA, Diantuono A, Albertini F. Longitudinal melanonychia induced by 3'-azido-deoxythymidine. Report of 9 cases. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 217-220
- [199] Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F, Fanti PA. Role of foods in the pathogenesis of chronic paronychia. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 706-710
- [200] Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini SM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 724-730
- [201] Tosti A, Peluso AM, Misciali C, Cameli N. Nail lichen striatus : clinical features and long-term follow-up of five patients. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 908-913
- [202] Tosti A, Peluso AM, Zucchelli V. Clinical features and long-term follow-up of 20 cases of parakeratosis pustulosa. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 259-263
- [203] Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1027-1032
- [204] Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 655-659
- [205] Tosti A, Piraccini BM, Fanti PA, Bardazzi F, Di Landro A. Idiopathic atrophy of the nails: clinical and pathological study of 2 cases. *Dermatology* 1995 ; 190 : 116-118
- [206] Tosti A, Piraccini BM, Ghetti E, Colombo MD. Topical steroids versus systemic antifungals in the treatment of chronic paronychia: an open, randomized double-blind and double dummy study. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47 : 73-76
- [207] Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Lorenzi S. Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 799-802
- [208] Tosti A, Stinchi C, Bardazzi F, Placucci F, Heller's and Leclercq's nail dystrophy: two cases report. *G Ital Dermatol Venereol* 1996 ; 131 : 265-267
- [209] van der Schroeff JG, Cirkel PK, Crijns MB, Van Dijk TJ, Govaert FJ, Groeneweg DA et al. A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 (suppl 39) : 36-39
- [210] Vittorio CC, Phillips KA. Treatment of habit-tic deformity with fluoxetine. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1203-1204
- [211] Wallis MS, Bowen WR, Guin JD. Pathogenesis of onychoschizia (Lamellar dystrophy). *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 44-48
- [212] Wanscher B, Thormann J. Permanent anonychia after Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 970-974
- [213] Wiemers S, Stengel R, Schopf E, Laaff H. Subungual keratoacanthoma. *Hautarzt* 1994 ; 45 : 25-28
- [214] Willemsen M, De Doncker P, Willems J, Woestenborghs R, Van de Velde V, Heykants J et al. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 731-735
- [215] Wong DE, Brodtkin RH, Rickert RR, Mcfalls SG. Congenital melanonychia. *Int J Dermatol* 1991 ; 30 : 278-280
- [216] Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 231-233
- [217] Yinnon AM, Matalon A. Kollonychia of the toenails in children. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 685-687
- [218] Zaia N. Embryology of the human nail. *Arch Dermatol* 1963 ; 87 : 37-53
- [219] Zaia N. The nail in lichen planus. *Arch Dermatol* 1970 ; 101 : 264-271
- [220] Zaia N. Psoriasis of the nail unit. A clinical-pathologic study. *Dermatol Clin* 1984 ; 2 : 493-505
- [221] Zaia N, Ackerman AB. The nail in Darier-White disease. *Arch Dermatol* 1973 ; 107 : 193-199
- [222] Zaug M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992 ; 17 (suppl 1) : 61-70
- [223] Zaun H. Leukonychias. *Semin Dermatol* 1991 ; 10 : 17-20





# Pathologie vulvaire

C Renaud-Vilmer  
L Dehen  
C de Belilovsky  
B Cavalier-Balloy

**Résumé.** – La vulve est une région anatomique prise en charge par plusieurs spécialités médicales dont la dermatologie, la gynécologie, l'urologie et l'endocrinologie. Une étroite collaboration est nécessaire. Cette région, carrefour entre l'appareil urinaire, digestif et génital, est le siège fréquent de dermites d'irritation, secondaires soit à des phénomènes de macération, soit au contraire à des soins d'hygiène trop intenses, qui peuvent être eczématisées par les nombreux topiques alors utilisés, en particulier antiseptiques et antimycosiques. Les maladies vulvaires sont encore très peu connues. Les causes infectieuses sont à l'origine des manifestations les plus fréquentes de la femme jeune, alors que les lésions précancéreuses et cancéreuses vulvaires sont l'apanage des femmes ménopausées.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** pathologie vulvaire, lésions mélaniques vulvaires, lésions précancéreuses et cancéreuses vulvaires, lichen scléreux vulvaire, prurit vulvaire.

## Vulve normale

La région vulvaire est un territoire carrefour au plan anatomique. Une meilleure connaissance de sa pathologie nécessite une collaboration étroite entre les différentes spécialités médicales intéressées. La proximité immédiate du canal anal et de l'urètre peut être à l'origine d'un certain nombre de vulvites par macération et irritation en cas d'hygiène corporelle déficiente ou au contraire intensive. Ces mêmes phénomènes peuvent aussi modifier l'aspect clinique d'une dermatose sous-jacente. Les signes fonctionnels vulvaires ne sont pas spécifiques. Un prurit, des brûlures, une sensation de sécheresse vulvaire, et/ou l'installation d'une dyspareunie peuvent être présentes dans des maladies vulvaires variées. Dans certains cas, les lésions vulvaires peuvent être asymptomatiques et découvertes fortuitement lors d'un examen gynécologique.

### ANATOMIE

L'examen vulvaire peut être fait par tout dermatologue. Il demande de la rigueur et peu de moyens. La malade doit être examinée en décubitus, sous un bon éclairage. Un examen à la loupe peut compléter l'examen visuel, mais l'utilisation d'un colposcope n'est pas utile. L'étude de la vulve doit s'accompagner d'un examen du périnée, de la région anale, puis d'un examen complet de la peau et des autres muqueuses. L'examen au spéculum est nécessaire dès que l'on envisage une maladie vaginale associée (lichen plan, vulvovaginite...). La vulve comprend une dépression médiane

appelée vestibule, qui est limitée latéralement par deux replis cutanés juxtaposés : les petites lèvres en dedans, les grandes lèvres en dehors, et au fond de laquelle s'ouvrent l'urètre et le vagin. La vulve est surmontée en avant par la saillie du mont de Vénus. Les grandes lèvres sont deux replis cutanéograisseux allongés d'avant en arrière, du mont de Vénus à la région périanale. La face externe convexe est recouverte de poils, semée de glandes sudoripares et sébacées. Elle est séparée de la face interne de la cuisse par le sillon génitocrural. La face interne est recouverte d'une demi-muqueuse rose, lisse, humide, riche en glandes sébacées. Elle est séparée de la petite lèvre homolatérale par le sillon interlabial. Les petites lèvres, encore appelées nymphes, sont deux replis recouverts d'une demi-muqueuse. Dépourvues de poils, de taille variable, elles sont généralement cachées par les grandes lèvres. Le bord libre est souvent pigmenté chez les femmes de phototype IV et V. Les extrémités antérieures des deux petites lèvres se réunissent en avant pour former le capuchon clitoridien et le frein du clitoris. L'extrémité postérieure des petites lèvres se perd progressivement sur la face interne de la grande lèvre correspondante. Les petites lèvres ne contiennent pas de follicules pileux, mais des glandes sébacées, présentes en grand nombre, élaborant un produit blanchâtre : le smegma. Le vestibule est limité en avant par le clitoris, latéralement par la face interne des petites lèvres, en arrière par la fourchette. La fosse naviculaire est une dépression peu profonde située entre l'orifice vaginal et la fourchette. L'orifice vaginal est séparé des petites lèvres par le sillon vestibulaire où débouchent les canaux excréteurs des glandes de Bartholin. Le vestibule est tapissé d'un épithélium pavimenté, stratifié, lubrifié par la sécrétion des glandes vestibulaires majeures (glandes de Bartholin) et mineures. En avant du vestibule, se situe le méat urétral où débouchent latéralement les orifices des glandes de Skene. L'orifice des glandes de Bartholin se situe à l'union tiers postérieur-deux tiers antérieurs de l'orifice vaginal. Le clitoris est l'homologue de la verge des mâles, ou plus précisément des corps caverneux.

La vulve change d'aspect avec l'âge. À la puberté, les petites lèvres se développent et le clitoris grandit. La vulve devient sécrétante et

**Catherine Renaud-Vilmer :** Ancien interne des hôpitaux de Paris, attachée, assistante, centre René Huguenin, 35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud, France.

**Laure Dehen :** Ancien interne, ancien chef de clinique des hôpitaux de Paris, attachée, groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

**Bénédicte Cavalier-Balloy :** Ancien interne, ancien chef de clinique des hôpitaux de Paris, attachée. Service de dermatologie du professeur Dubertret, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

**Clarence de Belilovsky :** Ancien interne des hôpitaux de Paris, institut Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75680 Paris cedex 14, France.

humide. Le pourtour vulvaire se pigmente et les poils sexuels pubiens apparaissent. La puberté se termine lorsque la fonction de reproduction est acquise. Après la ménopause, le tarissement des sécrétions ovariennes est à l'origine d'une sécheresse vulvaire, qui peut être à l'origine de dyspareunie, la muqueuse vestibulaire pâlit, devient blanche, les poils pubiens se raréfient, les petites lèvres s'atrophient. Au niveau du méat, une éversion de la muqueuse urétrale (ou ectropion) est fréquente. Les grandes lèvres perdent leur corps adipeux, leur donnant un aspect flasque. La vulve et le vagin, pourvus de récepteurs hormonaux, sont des organes cibles, et les œstrogènes ont un rôle important sur leur trophicité, mais aussi sur leur flore physiologique. Ainsi, chez la femme ménopausée, l'élévation du pH vaginal, secondaire à la diminution de l'imprégnation hormonale, explique la diminution de la fréquence des candidoses génitales à cet âge et l'augmentation des infections à *Trichomonas*.

### VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

La vulve est le siège de nombreuses variations physiologiques qui sont parfois malencontreusement interprétées comme pathologiques.

#### ■ Grains de Fordyce

Ce sont des glandes sébacées situées dans la partie superficielle du chorion et qui sont presque constamment présentes, souvent de façon symétrique, sur les petites lèvres, la face interne des grandes lèvres et dans les sillons interlabiaux. Cliniquement, ce sont des micropapules jaunâtres, parfois regroupées en plaque.

#### ■ Papillomatose vestibulaire

Appelée papillomatose « physiologique » ou « hirsutoïde », elle est présente chez plus d'un tiers des femmes [62]. Le caractère translucide, filiforme, à disposition symétrique sur les faces internes des petites lèvres, s'étendant parfois sur tout le vestibule, permet de la distinguer des condylomes. Plusieurs études ont démontré l'absence du rôle étiopathogénique des *human papillomavirus* (hPV) dans cette entité [18]. En effet, lorsque ceux-ci sont trouvés dans ces lésions, leur taux ne dépasse pas celui des infections génitales latentes à hPV (soit environ 10 %) [32, 62]. Au plan histologique, ce sont des lésions papillomateuses exophytiques, centrées par un axe conjonctivovasculaire recouvert d'un épithélium souvent orthokératosique. La présence de quelques cellules d'aspect koilocytaire ne signifie pas la présence d'une infection à PVH. En effet, cet aspect cellulaire, dans une muqueuse, peut être un artefact favorisé par toute inflammation.

Après la ménopause, les grains de Fordyce et cette papillomatose physiologique vestibulaire disparaissent progressivement.

## Lésions post-traumatiques ou d'origine mécanique

### FISSURES HYMÉNÉALES MÉCANIQUES

Elles concernent les femmes jeunes, primipares. Elles sont responsables d'une dyspareunie secondaire. Le siège des fissures hyménéales correspond aux zones de déchirures hyménéales lors de la défloration. Elles sont responsables de douleur et d'hémorragies postcoïtales situées toujours au même site. Les zones cicatricielles se fissurent lors de mouvements mettant en tension l'anneau hyménéal. Les fissures peuvent apparaître dans un deuxième temps, avec un nouveau partenaire, lors de modifications de comportements sexuels. Ces lésions cicatrisent en général spontanément entre les rapports. Mais le plus souvent, l'interruption des rapports, même prolongée, n'évite pas, par la suite, des récidives. Les incisions chirurgicales de type radiaire ont été proposées dans quelques cas avec un certain succès, mais ces résultats demandent à être confirmés sur une plus grande série [63].

### VARICES VULVAIRES

Les varices vulvaires sont des dilatations anormales du réseau veineux des petites et des grandes lèvres. Leur développement est unilatéral ou à prédominance homolatérale. Dépourvues de valvules, les veines vulvaires sont sensibles à l'imprégnation œstrogénique, et plus généralement aux modifications hormonales, notamment pendant la grossesse et après la ménopause. Ces lésions sont l'apanage de la grossesse, mais elles peuvent persister après l'accouchement.

Ces varices revêtent trois grands aspects cliniques :

- un lacis de grosses veines variqueuses sous-cutanées sur une grande lèvre turgescence ;
- un lacis veineux plus fin, dense, sur une peau violacée d'aspect télangiectasique ;
- une distorsion monstrueuse élastique de la grande lèvre.

Elles sont souvent asymptomatiques. Parfois le volume de ces varices est tel qu'il peut être à l'origine de pesanteur, d'une gêne à la marche, nécessitant un drainage. Très rarement, les varices vulvaires se compliquent de thromboses et de ruptures traumatiques ou spontanées, qui ne sont en général pas source d'hémorragie importante. L'hématome périnéovaginal par rupture sous-cutanée entraîne une déformation de la grande lèvre concernée, avec ecchymoses, pesanteur, douleur, ténésme. Sa régression est lente, parfois compliquée d'une ulcération et d'infections secondaires. Il peut persister un noyau dur, net et sensible. Mais le plus souvent, ces varices s'affaissent très rapidement après l'accouchement pour disparaître en 3 à 5 semaines. Si elles persistent et qu'elles sont à l'origine d'une gêne fonctionnelle (douleurs, dyspareunie...), il peut être nécessaire de les scléroser ou de les ligaturer. Pendant la grossesse, leur traitement se limite le plus souvent à de simples gestes (position allongée, compression antalgique, veinotropes).

## Lésions caustiques ou allergiques

De par sa situation carrefour, la vulve peut être le siège de contaminations diverses liées à une hygiène défectueuse, ou au contraire le site de soins intempestifs avec utilisation de produits irritants, voire allergisants (antiseptiques, déodorants, bains moussants, protège-slips, parfums...). Il apparaît alors une vulvite prurigineuse, soit suintante et parfois surinfectée, soit érythémateuse et sèche. L'application, sur les muqueuses génitales, de topiques à base d'ammonium quaternaire : cétrimide (Cetavlon®), céthexonium (Biocidan®), Mercryl®, de trichlocarban, et de colorants du groupe triphénylméthane (entrant dans la constitution de la solution de Milian) peuvent aussi être responsables de réactions caustiques [4]. L'agent caustique responsable ne serait pas l'ammonium quaternaire lui-même, mais l'halogène chlorure ou bromure [20]. L'association d'un dérivé halogéné (en particulier iodé) et d'un dérivé mercuriel peut aussi être à l'origine d'ulcérations caustiques graves.

Le foscarnet peut être à l'origine d'ulcérations génitales qu'il faut distinguer des lésions d'herpès génital résistant à l'aciclovir pour lesquelles il a été prescrit [13].

Une allergie de contact peut aussi être à l'origine d'une vulvite, ou compliquer une vulvite d'origine infectieuse ou secondaire à une dermatose. Les agents responsables peuvent être le latex des préservatifs, des anesthésiques de contact, des colorants, des topiques antibiotiques ou antiseptiques, des produits manuportés... Il faut suspecter une allergie de contact à un dermocorticoïde en l'absence d'amélioration d'une dermatose traitée par un de ces produits.

En pratique, une cause caustique ou allergique doit être évoquée devant une vulvite correctement traitée qui ne guérit pas. Il peut être parfois difficile de différencier les mécanismes étiologiques et des tests épicutanés peuvent aider au diagnostic.

Une allergie au sperme doit être évoquée devant une vulvovaginite chronique sans cause évidente, chez une jeune femme. Elle

s'exprime par des signes systémiques (réactions de type anaphylactique) et locaux (picotements, brûlures, œdèmes) postcoïtaux. Il s'agit le plus souvent d'une hypersensibilité immédiate survenant pendant quelques heures, voire quelques jours après les rapports, dirigée contre des antigènes glycoprotéiques du sperme. Dans une étude, le tiers des malades étaient atopiques [44]. Le diagnostic différentiel doit éliminer les allergènes et les substances pouvant être transportés par le sperme : c'est le cas de certains médicaments (pénicilline, vinblastine, thioridazine...). Les moyens diagnostiques reposent sur les *radio-allergo-sorbent test* (RAST) et sur la pratique de tests cutanés (*prick* ou *patch*).

## Vulvites infectieuses

Nous excluons de ce chapitre les vulvites transmises sexuellement, syphilitiques et non syphilitiques, l'herpès, les infections à HPV, les vulvovaginites à *Candida albicans*, à *Trichomonas vaginalis* et les vulvovaginites non spécifiques ou vaginoses traités dans d'autres chapitres.

### INFECTIONS BACTÉRIENNES

#### ■ Infections à « *Pseudomonas aeruginosa* »

Elles ont un tropisme particulier pour les régions riches en glandes apocrines, en particulier la région périnéale et les grandes lèvres. Des lésions spécifiques peuvent être observées dans des contextes très différents :

- au cours d'une septicémie à *P. aeruginosa* où les lésions vulvaires ont une tendance à la nécrose avec décollement bulleux. Elles peuvent évoluer vers l'aspect clinique d'un ecthyma gangreneux ;
- parfois, après un contact cutané direct avec le *P. aeruginosa*, deux circonstances épidémiologiques sont possibles :
  - individus sains fréquentant des piscines chauffées, contaminées, chez lesquels on observe des lésions folliculaires cutanées associées à une otite, une conjonctivite, des céphalées, un état subfébrile et parfois une bartholinite. Tout régresse spontanément en fait en 10 jours ;
  - malades immunodéprimés chez lesquels une ulcération nécrotique vulvaire survient après un contact direct avec une eau souillée (tuyauterie). Les lésions peuvent prendre un aspect d'ecthyma gangrenosum et être secondairement responsables de septicémies à *P. aeruginosa* si un traitement antibiotique spécifique n'est pas entrepris assez rapidement [27].

#### ■ Infections à mycobactéries

Les lésions vulvaires à type de petites ulcérations, volontiers douloureuses, ont été rapportées au cours des tuberculoses urogénitales. Les chancres tuberculeux d'inoculation sont encore exceptionnels de nos jours, malgré la récente augmentation de l'incidence de la tuberculose depuis le développement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il se distingue des autres chancres par l'irrégularité des bords taillés à pic, l'absence d'infiltration et l'aspect granuleux parfois nécrotique du fond. La lésion est peu douloureuse, plus souvent unique. Il existe des adénopathies satellites. En l'absence de traitement, le chancre n'a aucune tendance à cicatriser spontanément, les adénopathies évoluent vers le ramollissement et la fistulisation. Le diagnostic est bactériologique et/ou histologique (granulome tuberculoïde). Ces chancres tuberculeux sont dus à des contacts sexuels infectants, plus rarement à une contamination indirecte (serviette de toilette...). Une tuberculose génitale doit être recherchée chez le ou les partenaires sexuels.

#### ■ Angiomatose bacillaire

L'angiomatose bacillaire est une infection systémique, due à un bacille à Gram négatif du genre *Bartonella*, caractérisée par une

prolifération vasculaire cutanée et viscérale. Elle est essentiellement observée chez les sujets infectés par le VIH. Elle se manifeste par des lésions cutanées à type de papules, rouge violacé, parfois ulcérées, des nodules plus profonds recouverts d'une peau normale ou érythémateuse. Des atteintes des muqueuses génitales sont rapportées.

#### ■ Vulvites à streptocoques

Elles sont abordées ultérieurement (cf infra).

#### ■ Fasciite nécrosante et gangrène progressive synergistique bactérienne de la vulve

Ces deux entités rares méritent d'être rapprochées par leur pathogénie voisine et les sanctions thérapeutiques identiques. Ces lésions surviennent après une effraction cutanée, parfois une intervention chirurgicale récente, qui atteignent le fascia et les tissus musculaires sous-jacents. La fasciite a une évolution très rapide et l'état général est d'emblée très altéré (choc toxi-infectieux). La gangrène évolue plus lentement et l'état général reste relativement bon jusqu'à ce que le fascia soit atteint (le tableau devient alors superposable à celui d'une fasciite). Ces infections peuvent être favorisées par une infection urinaire ou vulvovaginale, un diabète ou d'autres facteurs d'immunodépression locorégionale (radiothérapie) ou générale (chimiothérapie). Le traitement doit être le plus précoce possible, associant une exérèse chirurgicale complète des lésions nécrotiques, une réanimation hydroélectrolytique et cardiovasculaire, une antibiothérapie adaptée aux germes aérobies et anaérobies. L'héparinothérapie est discutée [2, 60].

### INFECTIONS VIRALES

Les infections herpétiques et à HPV sont abordées dans des articles spécifiques.

#### ■ Infections à poxvirus

Des molluscum contagiosum peuvent survenir sur le versant cutané des grandes lèvres et la peau adjacente. Ils peuvent, lorsqu'ils sont profus, prendre un aspect pseudovégétant ou tumoral et être le reflet d'une immunodépression. Devant de telles lésions, il faut faire la recherche d'une infection à VIH [90].

### INFECTIONS MYCOSIQUES OU PARASITAIRES

- Une phycomycose (mucormycose) peut se manifester par une ulcération vulvaire. Il s'agit généralement de malades diabétiques ou immunodéprimés [78].
- Une amibiase peut se révéler par des lésions vulvaires ulcéreuses ou pseudotumorales.
- Des filaires de Bancroft peuvent être à l'origine d'un œdème vulvaire chronique récidivant.
- La bilharziose à *Schistosoma mansoni* peut se manifester par des lésions prurigineuses papulonodulaires vulvaires et périanales [10].
- Une ulcération granulomateuse vulvaire peut révéler une cryptococcose chez une malade séropositive au VIH. Ces ulcérations génitales sont associées, soit à une dissémination hématogène, soit à une infection urinaire par cet agent pathogène [86].

## Lésions tumorales bénignes

### HÉMANGIOMES VULVAIRES

Les hémangiomes vulvaires sont traités ultérieurement (cf infra).

### ANGIOKÉRATOMES DE FORDYCE

Localisés à la vulve, ils peuvent augmenter de taille pendant la grossesse et devenir parfois douloureux, nécessitant leur ablation par électrocoagulation ou laser CO<sub>2</sub> [61].



### LYMPHANGIOMES

Ils apparaissent souvent à l'adolescence et chez la femme jeune, et peuvent prendre l'aspect d'une infection récidivante ou de petites vésicules ou papules ressemblant à des condylomes [1].

### LYMPHANGIECTASIES VULVAIRES

Elles peuvent survenir plusieurs années après un traitement radiothérapique pour un carcinome utérin. Ces lésions se différencient des lymphangiomes uniquement par leur mécanisme de survenue en rapport avec une stase lymphatique [36]. Aucun aspect clinique ou anatomopathologique ne permet de les distinguer les unes des autres. Ces lésions peuvent prendre un aspect pseudocondylomateux (source d'erreurs diagnostiques et thérapeutiques), et il existe un risque non négligeable d'infection à répétition sous forme de lymphangite uropérinéale. Un traitement par pénicilline au long cours peut être justifié. Un traitement local par cryothérapie a été proposé, avec un bénéfice thérapeutique dans un cas [79].

### TUMEUR GLOMIQUE

Une tumeur glomique vulvaire peut être à l'origine d'une dyspareunie d'apparition tardive [45].

### HIDROSADÉNITE

Si les localisations inguinales d'hydrosadénite sont moins fréquentes chez la femme que chez l'homme, celles-ci peuvent s'étendre en revanche sur les grandes lèvres (alors qu'elles sont exceptionnelles sur le scrotum). Les lésions sont constituées de nodules douloureux, inflammatoires, évoluant vers la fistulisation. Le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse de l'ensemble de la zone atteinte (et non lésion par lésion). Celle-ci peut se faire par laser CO<sub>2</sub> suivie d'une cicatrisation dirigée [28]. Les traitements médicaux actuellement proposés au long cours sont tous décevants (rétinoïdes, Androcur®, antibiothérapie). La possibilité d'une transformation maligne de ces lésions a été décrite [72].

### MALADIE DE RECKLINGHAUSEN [54]

Il peut s'agir d'une tumeur infiltrant la grande lèvre, de petits névromes plexiformes, de neurofibromes mous, de taches café au lait, de schwannomes. Dans les cas où les lésions restent strictement localisées à la vulve, se pose la question d'une forme segmentaire de la maladie, pour laquelle le risque de transmission aux générations suivantes n'est pas bien connu. Un bilan, en particulier à la recherche de nodule de Lisch, par un ophtalmologiste, s'impose.

### DIVERS

Ont aussi été rapportés des kératoacanthomes [33], des tumeurs d'Abrikossoff [39], des léiomyomes [65].

Des lésions de *malacoplasie* ont été décrites à la vulve. Il s'agit d'une lésion granulomateuse pseudotumorale bénigne dont la cause est encore obscure, caractérisée par des amas d'histiocytes renfermant des corps de Michaelis-Gutmann, favorisée par une infection urinaire et survenant souvent chez un sujet immunodéprimé [55]. Quand la lésion est de petite taille, une exérèse chirurgicale simple permet en général le diagnostic et le traitement. Si les lésions sont plus volumineuses, un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole et clofazimine peut être proposé [36].

Le *white sponge naevus* peut se développer sur les muqueuses génitales féminines. Il réalise une nappe papillomateuse, blanchâtre, s'étendant progressivement sur toute la vulve. Les lésions s'installent dans l'enfance, mais peuvent être présentes à la naissance. Une transmission autosomique dominante est présente dans un certain nombre de cas. Il n'y a pas de régression spontanée ni de dégénérescence maligne décrites.

### LÉSIONS SPÉCIFIQUES DE LA VULVE

– Les hidradénomes papillifères sont des tumeurs apocrines bénignes, souvent isolées, siégeant électivement dans la région périnéovulvaire [42].

– Les localisations vulvaires d'endométriose se présentent sous l'aspect de petits nodules angiomateux qui peuvent saigner pendant les règles. Ils doivent être distingués des angiokératomes et faire pratiquer un bilan gynécologique. Ils peuvent siéger électivement sur des cicatrices d'épisiotomie.

## Lésions mélaniques vulvaires

La majorité des lésions pigmentées génitales sont des lésions bénignes. Cependant, leur diagnostic implique le dépistage précoce d'un mélanome. Certains mélanomes, comme les mélanomes lentigineux, peuvent avoir une présentation clinique très proche de certaines lésions mélaniques bénignes spécifiques des muqueuses telles que les mélanoses et les lentiginoses génitales. Ces lésions peuvent être classées cliniquement en deux groupes.

### LÉSIONS MÉLANIQUES UNIQUES OU TUMORALES

#### ■ Lésions liées à une prolifération mélanocytaire

– *Mélanomes* (cf infra).

– *Nævus nævocellulaires* : tous les types anatomocliniques ont été rapportés au niveau de la vulve. Dans la mesure du possible, il vaut mieux en faire l'exérèse à visée prophylactique, car leur surveillance au niveau de cette localisation est toujours aléatoire et leur évolution à long terme est encore inconnue (10 à 20 % des mélanomes vulvaires surviendraient sur un nævus nævocellulaire préalable).

– *Lentigos* : le lentigo se caractérise par une macule de pigmentation foncée, bien délimitée, isolée, généralement inférieure ou égale à 5 mm. Son évolution est bénigne mais son diagnostic différentiel avec un authentique nævus nævocellulaire chez la femme jeune ou un mélanome débutant chez la femme plus âgée (ménopausée) peut être difficile. C'est pourquoi nous conseillons l'exérèse de ces lésions chez la femme jeune si une surveillance n'est pas possible, et systématiquement chez la femme de plus de 40 ans (les mélanomes sont exceptionnels avant cet âge).

#### ■ Lésions liées à une prolifération épithéliale avec hyperpigmentation mélanique

Il s'agit de tumeurs épithéliales bénignes ou malignes tatouées par des dépôts de mélanine dans les kératinocytes. Elles sont représentées par des lésions à HPV (condylome ou papulose bowénoïde), les carcinomes basocellulaires tatoués et certaines verrues séborrhéiques pigmentées. Le diagnostic de ces lésions nécessite un examen histologique.

**Au total, toute lésion mélanique unique ou tumorale doit être l'objet d'un examen histologique (avec une exception pour le lentigo de la femme jeune) pour éliminer un mélanome ou une tumeur épithéliale pigmentée.**

### LÉSIONS MÉLANIQUES PLANES ET MULTIPLES

#### ■ Pigmentations symétriques ou survenant dans un contexte dermatologique précis

Au plan clinique, on distingue :

- les pigmentations ethniques qui atteignent les petites lèvres de façon symétrique chez les femmes de phototypes IV et V (fig 1) ;
- les pigmentations postinflammatoires qui apparaissent au décours d'une dermatose vulvaire inflammatoire telle qu'un lichen scléreux ;
- les pigmentations post-traumatiques qui peuvent survenir au décours d'un accouchement (partie antérieure du vestibule) ou au décours d'une intervention (laser CO<sub>2</sub>, bartholinite) ;



1 Pigmentation raciale.

– les lentiginoses cutanéomuqueuses associées à des syndromes polymalformatifs (syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine, syndrome des lentignes multiples, syndrome LEOPARD, syndrome NAME, syndrome LAMB) ;

– les pigmentations muqueuses des maladies endocriniennes (Maladie d'Addison). Ces lésions sont généralement symétriques ou surviennent dans un contexte clinique caractéristique de l'affection sous-jacente.

Au plan histologique, toutes ces lésions se caractérisent par un simple dépôt de mélanine dans les cellules basales de l'épithélium, parfois associé à une légère hyperplasie mélanocytaire, en particulier au sein des lentignes des syndromes polymalformatifs. Il n'y a aucun risque de transformation maligne et une biopsie n'est pas nécessaire.

### ■ Pigmentations asymétriques

En dehors d'un contexte post-traumatique, lorsque ces lésions mélaniques planes et multiples ont une présentation asymétrique et réalisent des taches de contours irréguliers et de couleur inhomogène, une biopsie, voire plusieurs, sur les zones les plus pigmentées, sont nécessaires pour éliminer un mélanome lentigineux et poser le diagnostic de mélanose ou de lentiginose vulvaire.

### Mélanoses génitales (vulvaires)

Cliniquement, il s'agit de macules isolées ou confluentes, de pigmentation brune d'intensité variable et de bordures plus ou moins régulières. Au plan histologique, ces lésions correspondent à un dépôt de mélanine dans les kératinocytes sans prolifération mélanocytaire. L'évolution est bénigne. Lorsque ces lésions génitales sont associées à des lésions identiques au niveau des lèvres buccales et/ou à des stries pigmentées des ongles, on parle de syndrome de Laugier-Hunziker. Cependant, l'examen histologique de ces lésions montre parfois, au sein des cellules épithéliales basales, une légère augmentation du nombre des mélanocytes et le diagnostic différentiel est alors difficile avec une lentiginose génitale.

### Lentiginoses génitales (vulvaires)

L'aspect clinique de cette entité décrit par Leicht et Barnhill [3, 51] est semblable à celui des mélanoses, mais au plan histologique il existe une hyperplasie mélanocytaire (sans atypie cellulaire ni regroupement en thèque). Cette entité pourrait, d'après certains auteurs [3, 51], évoluer vers un mélanome. En fait, le diagnostic différentiel de cette entité, tant avec une mélanose (cf supra) qu'avec un mélanome lentigineux est difficile. En effet, certaines zones

d'authentiques mélanomes lentigineux (en particulier en périphérie) peuvent présenter des images histologiques rassurantes, sous forme d'une simple hyperplasie mélanocytaire sans atypie ni thèque.

Dans notre expérience, il n'est pas sûr que cette entité existe réellement et que ces lésions ne correspondent pas, soit à une mélanose génitale associée à une légère hyperplasie mélanocytaire dont l'évolution est toujours bénigne, soit d'emblée à un mélanome lentigineux au niveau duquel plusieurs biopsies sur les zones les plus foncées sont nécessaires pour en faire le diagnostic.

**En pratique, des lésions vulvaires pigmentées, planes et multiples doivent être l'objet systématiquement d'une biopsie si elles sont asymétriques (sans cause locale sous-jacente).**

Si l'examen histologique de ces lésions montre une hyperplasie mélanocytaire, une deuxième biopsie est nécessaire pour éliminer un mélanome lentigineux. En cas de doute clinique, malgré une deuxième biopsie rassurante, il ne faut pas hésiter à suivre cliniquement ces patientes (deux fois par an) avec l'aide de photographies, et refaire une biopsie au moindre doute.

## Vulvite de Zoon

En 1952, Zoon, puis en 1954 Garnier [30], isolent au sein des érythroplasies de la muqueuse génitale un état érythroplasique dont l'évolution est chronique mais reste bénigne. L'étiopathogénie de cette vulvite est encore inconnue, mais cette entité est en fait très discutée au sein du cadre plus large des érythroplasies inflammatoires chroniques non spécifiques. Cliniquement, cette affection se caractérise par l'apparition insidieuse et progressive au niveau du vestibule d'une ou de plusieurs plaques érythémateuses fixes, de couleur rouge sombre carminé, parfois rouge-brun-chocolat, ou ecchymotiques [21, 43, 64]. Cette teinte est due au dépôt ferrique dans le derme. Un aspect télangiectasique et purpurique a été rapporté par Jonquières [41]. Les lésions sont souvent bilatérales et symétriques, mais tendent, au cours de l'évolution, à confluer pour ne former qu'une seule nappe. Les bords sont volontiers flous, mal délimités. Les lésions sont planes, souples, non infiltrées, à surface lisse, vernissées, brillantes, velvétiques. À côté de cette description classique, on rapporte des formes érosives, des formes granulomateuses en « grains de poivre de Cayenne », des formes bourgeonnantes et végétantes [21]. Ces lésions sont souvent asymptomatiques. Parfois, elles sont à l'origine de brûlures lors des rapports sexuels ou à la miction, voire lors de simples contacts, ou encore spontanément.

Au plan histologique, les lésions associent un infiltrat plasmocytaire et des anomalies vasculaires. L'infiltrat contenant des plasmocytes normaux siège dans le chorion superficiel et moyen [21, 43, 64]. Les modifications vasculaires sont caractérisées par une hyperplasie vasculaire et une extravasation des globules rouges. Il n'y a pas d'image de vasculite. L'extravasation des globules rouges est à l'origine de la présence de pigments sanguins dans le derme, expliquant la coloration parfois ecchymotique ou rouge-brun des lésions. Ces dépôts doivent être recherchés par des colorations spécialisées (réaction de Perls), mais ils ne sont pas constants.

L'examen histologique permet de distinguer cette érythroplasie bénigne d'une maladie de Bowen dans sa forme érythroplasique (ou érythroplasie de Queyrat) et d'une maladie de Paget vulvaire. Cependant, cette entité est très discutée. La présence de plasmocytes est fréquente au cours de tout état inflammatoire des muqueuses génitales et n'est donc pas spécifique. Un certain nombre de cas seraient en fait des vestibulites érosives de lichen plan vulvaire ou des vestibulites glandulaires.

L'évolution est caractérisée par sa chronicité, mais aucun cas de transformation maligne, ni aucune association morbide n'ont été décrits. La caractéristique évolutive de cette entité est sa résistance particulière à toute thérapeutique médicale et/ou chirurgicale. Des



2 Carcinome épidermoïde développé sur un lichen scléreux.

rémissions spontanées seraient cependant possibles au début de l'évolution [43, 64]. Aucun traitement local ou général n'a fait la preuve de son efficacité. Cependant, lorsque ces lésions surviennent chez les femmes ménopausées, un traitement local hormonal peut améliorer la symptomatologie lorsque celle-ci existe.

## Lésions tumorales malignes

Les lésions tumorales malignes sont représentées dans 90 % des cas par les carcinomes épidermoïdes.

### CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES VULVAIRES

Ils sont favorisés par deux types de lésions précancéreuses :

- des lésions de dysplasie indifférenciée ou bowénoïde, correspondant à la classique maladie de Bowen de la femme ménopausée, ou plus rarement à la papulose bowénoïde atteignant préférentiellement la femme jeune. La transformation invasive est, dans la forme classique de la maladie de Bowen, inéluctable en l'absence de traitement, alors que cette évolution invasive ne survient seulement que dans 10 % des cas des papuloses bowénoïdes. Dans ce dernier cas, il s'agit alors de formes particulièrement extensives qui se développent généralement chez des malades immunodéprimées ;
- des lésions de dysplasie différenciée ou « basale » consistant en des lésions leucoplasiques ou érythroleucoplasiques liées à une hyperplasie épithéliale, parfois associées à des lésions de dysplasie mais qui restent toujours modérées et localisées à la partie inférieure de l'épithélium, survenant sur des lichens scléreux vulvaires (LSV) non ou mal traités (fig 2).

### MALADIE DE PAGET

Elle fait l'objet d'un article spécifique.

### CARCINOME VERRUQUEUX VULVOPÉRINÉAL (TUMEUR DE BUSCHKE-LOEWENSTEIN)

En 1896, Buschke décrit le premier cas de condylome géant. En 1925, Loewenstein précise le caractère proliférant et bourgeonnant de la tumeur, avec un envahissement local clinique important, alors que l'histologie est celle d'une hyperplasie épithéliale bénigne. Par la suite, quelques cas d'évolution en carcinome épidermoïde sont rapportés. En 1948, Ackerman regroupe ces lésions sous le même terme de carcinome verruqueux. Le condylome géant représente, selon les auteurs, soit une lésion précancéreuse évoluant secondairement vers un carcinome verruqueux, soit d'emblée la forme de début d'un carcinome verruqueux [77]. Ces carcinomes verruqueux sont caractérisés au plan évolutif par une malignité essentiellement locale, avec destruction progressive des tissus sous-jacents ; ils n'évoluent que très tardivement vers une extension métastatique, traduisant alors la transformation en un carcinome



3 Mélanome vulvaire acrolentigineux.

épidermoïde invasif. Le rôle des HPV dans la pathogénie de cette tumeur est très discuté. En effet, d'une part ces virus ne sont pas constamment trouvés au sein de ces lésions, d'autre part les HPV observés sont souvent de type non oncogène (hPV6-11...) [34, 47, 58]. La localisation vulvaire est beaucoup plus rarement rapportée que celle de l'appareil génital masculin. Ces tumeurs surviennent après la puberté, à tout âge. Cliniquement, il s'agit d'une tuméfaction condylomateuse de grande taille, qui évolue secondairement vers la profondeur en envahissant et en détruisant les tissus adjacents et sous-jacents. La présence d'adénopathies inguinales est fréquente du fait d'une surinfection. Au plan histologique, cette tumeur est caractérisée par une hyperplasie épithéliale très bien différenciée, sans atypie cytonucléaire, avec des digitations papillaires refoulant le tissu avoisinant. Des cellules d'aspect koilocytaire sont parfois observées, mais elles peuvent aussi représenter, au niveau des muqueuses, un artefact non spécifique de toute inflammation en général. Plusieurs biopsies profondes doivent être pratiquées en divers sites de la tumeur, à la recherche de zones de transformation en carcinome épidermoïde invasif correspondant à une rupture de la membrane basale. À ce stade, des atypies cytonucléaires marquées apparaissent. Le traitement de ces tumeurs, en dehors de toute invasion, repose sur une exérèse chirurgicale large. Quand celle-ci est trop mutilante, on peut proposer un traitement néoadjuvant par chimiothérapie (5-fluorouracil [5-FU], Cisplatyl®, bléomycine ou méthotrexate...). Un traitement néoadjuvant par interféron a aussi été proposé par certains auteurs [77]. La radiothérapie a été accusée d'être à l'origine d'une transformation invasive, et il faut a priori l'éviter. Cependant, il semble que les cas rapportés aient eu en fait une radiothérapie mal dosée du fait de l'importance du volume tumoral [77]. Une surveillance régulière s'impose par la suite car les récurrences sont fréquentes.

### MÉLANOMES VULVAIRES

Les mélanomes vulvaires représentent 5 à 10 % des cancers vulvaires et 3 à 5 % des mélanomes chez la femme. L'âge moyen des malades se situe autour de 60 ans. Le facteur pronostique principal, comme pour les autres sites, est représenté par l'épaisseur évaluée selon la méthode de Breslow. Le diagnostic souvent tardif de ces lésions vulvaires explique que la survie globale à 5 ans ne soit que de 33 à 45 % selon les séries, ce mauvais pronostic étant lié à l'épaisseur de la tumeur [23, 74].

La présentation clinique des mélanomes vulvaires est semblable à celle des mélanomes cutanés. Cependant, le mélanome acrolentigineux est l'apanage de cette localisation et sa forme de début doit être distinguée d'une mélanose vulvaire (fig 3). En effet, dans les formes débutantes, l'examen histologique peut être



faussement rassurant, ne montrant qu'une hyperplasie mélanocytaire sans atypie si la biopsie a été faite en périphérie de la lésion. Pour cette raison, toute pigmentation vulvaire asymétrique, en l'absence de traumatisme, doit être surveillée, même si le diagnostic histologique initial est rassurant. Il ne faut pas hésiter à refaire une ou plusieurs biopsies si les lésions sont plurifocales.

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale dont la marge dépend (comme pour les autres localisations) de l'épaisseur maximale de la tumeur. La vulvectomie est inutile. Il n'y a pas d'indication à un curage systématique, ni à une chimiothérapie adjuvante dans l'état actuel de nos connaissances.

### HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

Elle correspond à une prolifération d'histiocytes langerhansiens au sein d'un granulome riche en polynucléaires éosinophiles.

Le granulome éosinophile périorificiel atteint avec prédilection la vulve. C'est une entité rare qui peut soit s'intégrer dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne généralisée, d'évolution subaiguë ou chronique, soit demeurer isolée, sans autre atteinte viscérale [68, 85]. Les lésions cliniques se caractérisent par des érosions vulvaires, bilatérales, plus ou moins symétriques, aphtoïdes, de quelques millimètres à 1 cm de diamètre. Ces ulcérations sont souvent douloureuses. On peut également observer des ulcérations uniques, parfois nécrotiques, de plusieurs centimètres de diamètre, sur une base infiltrée, des ulcérations linéaires des plis génitoaux, un érythème inflammatoire non spécifique de la région vulvopérinéale, une tuméfaction douloureuse des lèvres, des lésions papuleuses et végétantes, des lésions vésiculeuses ou pseudocondylomateuses, plus rarement des lésions franchement tumorales. Un bilan d'extension cutanéomuqueux et viscéral est nécessaire et doit être répété au cours de l'évolution chez l'enfant [87]. Le traitement repose dans les formes localisées pseudotumorales à leur exérèse simple ; dans les formes plus étendues, on peut proposer une corticothérapie locale, plutôt en injection intralésionnelle, ou des badigeons de Caryolysine® diluée (10 mg/50 mL d'eau). En cas d'échec de ces traitements, ou dans les formes systémiques, on peut proposer une corticothérapie par voie générale ou un traitement par thalidomide [84] ou une chimiothérapie (Velbé®) [85].

### AUTRES TUMEURS MALIGNES

Comme dans les autres sites cutanéomuqueux, la vulve peut être le siège de tous les types de sarcomes des tissus mous (tumeur de Darier-Ferrand, liposarcomes, myosarcomes...). Sur le versant cutané, on peut aussi observer les différents types de carcinomes cutanés (carcinomes basocellulaires, carcinomes développés aux dépens des annexes pilosébacées...).

## Localisations vulvaires des dermatoses

### LICHEN PLAN

#### ■ Diagnostic

Le lichen plan est une affection cutanéomuqueuse d'évolution chronique et récidivante dont la fréquence est encore mal connue (prévalence estimée à 0,5-2 % [88]). Alors que la muqueuse buccale représente la localisation préférentielle de cette affection (rapport 8/1 avec les localisations cutanées), l'atteinte des muqueuses génitales est beaucoup plus rare. La fréquence de l'atteinte vulvovaginale est inconnue [88]. Le lichen plan génital atteint le plus souvent les femmes non ménopausées. Les lésions génitales peuvent se présenter sous plusieurs aspects cliniques selon leur siège cutané, demi-muqueux ou muqueux.

Sur les grandes lèvres, le lichen plan se manifeste surtout par des papules violines tout à fait comparables aux autres localisations



4 Lichen plan : lésion leucoplasique.



5 Lichen plan érosif : atteinte vestibulaire au cours d'un syndrome vulvo-vagino-gingival.

cutanées de cette affection. Les lésions érosives sont rares. Sur les demi-muqueuses et les muqueuses (face interne des grandes lèvres, petites lèvres, vestibule), les lésions observées sont tout à fait comparables aux lésions de lichen plan buccales. Elles réalisent des stries ou papules blanchâtres, leucoplasiques, disposées en réseau ou regroupées en petites plaques (fig 4). Ces lésions peuvent être isolées et asymptomatiques dans les formes stables, ou associées à un érythème et des érosions dans les formes actives. En 1982, Hewitt et Pelisse individualisent, au sein des lichens plans érosifs, une triade associant une vulvite, une vaginite et une gingivite érosive appelée syndrome vulvo-vagino-gingival (VVG) [69]. L'atteinte vulvaire est caractérisée par des plaques érythroplasiques desquamatives, généralement associées à des érosions superficielles en « nappe » prédominant dans le vestibule [23, 69] (fig 5). On peut observer, en périphérie de ces nappes érosives, un réseau leucoplasique permettant de les rattacher à un lichen plan. Ces lésions vulvaires sont à l'origine de brûlures, de douleurs intenses et de dyspareunie. Au cours de l'évolution, on peut observer une synéchie des petites lèvres, soit entre elles, refermant l'orifice vestibulaire, soit avec les grandes lèvres adjacentes. L'atteinte vaginale se manifeste par une vaginite inflammatoire desquamative et érosive, à l'origine de leucorrhées hémorragiques spontanées et d'une dyspareunie grave et permanente. Cette atteinte vaginale fait toute la gravité de cette forme clinique car le risque de synéchies est

important et leur traitement est particulièrement difficile. L'atteinte gingivale consiste en un érythème intense desquamatif, généralement associé à des érosions en « nappe ». Souvent, il existe d'autres lésions buccales associées. Cependant, au cours de l'évolution, cette triade n'est pas toujours complète, bien que l'atteinte génitale soit rarement isolée [22, 27, 69, 85]. L'atteinte vaginale sans atteinte vulvaire est exceptionnelle. Le syndrome VVG est une forme clinique grave, mais rare, du lichen plan génital. L'évolution de ce syndrome est chronique et récidivante, résistant souvent aux dermocorticoïdes. D'après Eisen [25], il n'existe pas de régression spontanée, mais des périodes de rémissions post-thérapeutiques sont possibles. Cependant, il existe des formes génitales érosives plus « bénignes » qui peuvent ne se manifester que par la présence d'érosions de petites tailles (< 5 mm) au sein de lésions leucoplasiques en réseaux ou en petites plaques, atteignant les faces internes des grandes lèvres et les faces externes des petites lèvres, sans cet aspect d'érythème desquamatif et diffus à prédominance vestibulaire constaté dans le syndrome VVG. Ces lésions répondent généralement bien aux traitements locaux [88]. Il est probable que dans certains cas, ces lésions puissent précéder l'apparition d'un syndrome VVG, mais aucun facteur déclenchant n'a été reconnu jusqu'à présent.

Lorsqu'il existe des lésions érosives, l'examen histologique doit se faire en périphérie, si possible sur les lésions leucoplasiques en réseau parfois associées. Au niveau muqueux, l'hyperkératose, l'hypergranulose et la disposition en arcade de la basale sont moins nettes et l'infiltrat est parfois riche en plasmocytes. Au cours du syndrome VVG, l'aspect histologique peut être celui d'une inflammation non spécifique, ce qui ne doit pas faire rejeter le diagnostic. En l'absence d'autres localisations extragénitales typiques, un examen en immunofluorescence directe est indispensable. Sa négativité permet d'éliminer une pemphigoïde cicatricielle qui représente la deuxième cause de ce syndrome plurimuqueux.

Le lichen plan pemphigoïde est une entité immunologique encore très discutée. Pour certains auteurs, il représente la coexistence d'un lichen plan et d'une pemphigoïde, pour d'autres, il pourrait en fait correspondre à une maladie hétérogène associant un lichen plan et différentes dermatoses bulleuses sous-épidermiques induites par les lésions inflammatoires lichéniennes [6, 83].

## ■ Évolution

De façon générale, l'évolution des lésions muqueuses du lichen plan, et tout particulièrement des lésions érosives, est beaucoup plus chronique et récidivante que les autres localisations du lichen plan. La complication majeure du lichen plan génital érosif est représentée par la formation de synéchies, en particulier vaginales, de traitement très difficile car les récidives postchirurgicales sont fréquentes. L'évolution chronique de certains lichens plans érosifs peut aboutir à un état scléreux et atrophiant tout à fait comparable à celui d'un LSV d'évolution chronique. Souvent, l'histologie ne permet pas de faire de diagnostic différentiel, car l'évolution chronique de ces deux affections aboutit à la même fibrose sous-épithéliale [69, 73, 81]. L'association possible de ces deux affections chez une même malade rend encore plus difficile le diagnostic (généralement, il s'agit d'un lichen plan buccal et d'un LSV [56]).

La survenue d'un carcinome épidermoïde sur des lésions de lichen plan génital a été exceptionnellement rapportée [53]. Il s'agissait dans tous les cas de lésions d'évolution chronique et les descriptions cliniques et histologiques ne permettent pas d'éliminer formellement un lichen scléreux d'évolution chronique plutôt qu'un lichen plan. En effet, l'absence de bande de collagène hyalinisé n'est pas rare en périphérie d'un carcinome vulvaire, et celle-ci n'est souvent trouvée qu'à distance sur le reste de la pièce opératoire [89]. Inversement, il est fréquent d'observer des lésions de dysplasie épithéliale légère à moyenne associées à des lichens plans muqueux érosifs. Ces lésions ne doivent pas être interprétées comme un état précancéreux mais comme un signe d'inflammation. Dans ce cas, une biopsie de contrôle est nécessaire, après un traitement anti-inflammatoire local.

## ■ Traitement

Le traitement du lichen plan muqueux est palliatif. Aucun traitement ne permet une guérison définitive. Malgré les effets bénéfiques de la corticothérapie (locale et plus rarement générale), les rechutes sont l'apanage des localisations muqueuses, et plus particulièrement des formes érosives en nappe caractérisant le syndrome VVG. Les localisations génitales n'ont jamais fait l'objet d'études thérapeutiques randomisées. Le traitement initial repose sur la corticothérapie locale qui donne des résultats tout à fait satisfaisants dans la majorité des cas. On utilise en première intention un dermocorticoïde de niveau 1 (Dermoval® crème, Diprolène® pommade). Dans le vagin, on peut utiliser des formes galéniques à type de mousse (Colofoam®, Proctocort®). Après guérison des lésions érosives, un traitement de relais avec un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 est entrepris, en espaçant secondairement progressivement les applications. Un traitement est nécessaire tant qu'il persiste des lésions inflammatoires érythémateuses. Une hygiène simple, évitant les savons acides, permet dans la plupart des cas d'éviter une surinfection bactérienne et candidosique. Cependant, dans les formes graves, étendues, associées à une atteinte vaginale, si une amélioration n'est pas rapidement obtenue, il faut envisager une corticothérapie par voie générale (prednisone à la dose d'au moins 0,5 mg/kg/j) pour éviter la survenue de synéchies vaginales. Mais les rechutes sont fréquentes lors de la diminution des doses [22, 69, 81]. Les rétinoïdes per os ont toujours été décevants dans les cas rapportés de lichen plan vulvaire. Leur association à la corticothérapie par voie générale, dans des essais de sevrage de la corticothérapie, pourrait être intéressante. Cependant, ce traitement est mal supporté chez les malades ayant des lésions érosives buccales associées, du fait de leurs effets secondaires (chéilite et fragilité des muqueuses). Les rétinoïdes locaux sont trop irritants pour être appliqués sur des lésions érosives génitales. La ciclosporine en application locale est surtout efficace sur les lésions érosives de lichen plan muqueux buccal, mais les lésions rechutent à l'arrêt des applications [26, 29]. Aucune efficacité n'a jamais été rapportée au cours des atteintes génitales. Aucun des autres traitements parfois proposés dans le lichen plan (griséofulvine, dapson, hydroxychloroquine...) n'a montré une efficacité sur les lésions génitales.

Un traitement chirurgical n'est envisagé que dans deux circonstances : l'exérèse de toute lésion suspecte évoquant une évolution cancéreuse ; le traitement des séquelles, en particulier des synéchies. Le rôle de facteurs psychosomatiques dans l'évolution des lichens plans est souvent évoqué ; certains auteurs proposent d'en tenir compte dans la prise en charge thérapeutique de ces malades. Cette prise en charge psychologique se fait de toute manière de façon parallèle à la prise en charge dermatologique.

## LICHEN SCLÉREUX VULVAIRE

### ■ Clinique

C'est une dermatose vulvaire dont la prévalence exacte n'est pas connue. Son siège préférentiel est anogénital, puisque seulement 6 % des lichens scléreux cutanés sont strictement extragénitaux [91]. Il atteint le plus souvent la femme en période péri- et postménopausique, mais s'observe à tout âge, y compris chez l'enfant [91]. Des associations à des maladies dysimmunitaires comme le vitiligo, la pelade, la thyroïdite sont rapportées avec des fréquences diverses. Son étiologie demeure néanmoins inconnue.

Les signes fonctionnels sont dominés par un prurit d'intensité variable, intermittent ou permanent, présent dans 70 % des cas. Des brûlures vulvaires et une dyspareunie sont aussi fréquentes et d'origine multifactorielle, tantôt liées aux modifications de l'anatomie vulvaire (formation de brides ou de synéchies associées à l'atrophie des reliefs anatomiques), tantôt liées aux modifications de la muqueuse (érosion, fissuration, sécheresse). Des brûlures perimictionnelles ou permanentes font suspecter la présence d'érosions ou de fissurations muqueuses. Enfin, le LSV peut être asymptomatique et découvert fortuitement à l'examen gynécologique.





**6** Lichen scléreux atrophique : aspect scléreux, blanc ivoire.



**7** Lichen scléreux de l'enfant avec hémorragies sous-épithéliales.

À l'examen, le LSV associe deux types d'anomalies visibles à l'inspection (fig 6) :

- modification de la couleur de la muqueuse vulvaire : typiquement blancheur nacré et brillante (LSV atrophique) ; tantôt blancheur mate ou jaunâtre (LSV hyperplasique ou lichénifié) ; plus rarement, blancheur vitiligoïde ou hyperpigmentation postinflammatoire ;
- modification des reliefs anatomiques vulvaires : synéchies interlabiales puis effacement et disparition des petites lèvres, synéchies clitoridiennes déterminant l'aspect encapuchonné, synéchies postérieures des petites lèvres source de bride postérieure. Au maximum, on peut observer une disparition complète du relief anatomique de la muqueuse vulvaire.

Le LSV est souvent étendu à la région périnéale et périanale, parfois aux sillons génitocruraux, très rarement au vestibule et jamais au vagin. L'atteinte extragénitale s'associe dans environ 15 % des cas [91].

À ces aspects variables de blancheur et de modification des reliefs anatomiques, peuvent s'ajouter des fissures, érosions ou ulcérations en rapport avec la fragilité des muqueuses, des lésions ecchymotiques témoins d'hémorragies sous-épithéliales, des érosions postbulleuses secondaires à la déchissance chorioépithéliale (fig 7).

### ■ Histologie

Histologiquement, le LSV non compliqué se caractérise par une atrophie épithéliale, une hyalinisation en bande du chorion superficiel plus ou moins épaisse, plus ou moins continue, associée à un infiltrat lymphocytaire sous-jacent d'intensité variable. La coloration par l'orcéine met en évidence la disparition des fibres élastiques au sein de cette hyalinisation.

À côté de cette image classique, d'autres aspects sont observés : l'épithélium peut être normal au stade initial, hyperplasique avec acanthose et hyperkératose en cas de LSV hyperplasique ou de lichénification, l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire peut être absent, la bande hyaline très discrète et limitée. Enfin, l'épithélium peut être le siège d'atypies cellulaires « basales » restant localisées à la partie basale de l'épithélium : ces lésions épithéliales sont les vraies lésions précancéreuses. Étant donné la chronicité de cette affection, un examen histologique doit être réalisé pour confirmer le diagnostic. Il doit aussi être effectué, si besoin répété, sur les lésions cliniques suspectes résistantes au traitement : érosion ou ulcération, indurée ou pas, plaque leucoplasique ou érythroplasique.

### ■ Évolution

L'histoire naturelle du LSV est mal connue, son évolution est chronique et récidivante et ce, dans certains cas, depuis l'enfance. Le risque évolutif est dominé par le développement d'un carcinome épidermoïde vulvaire, estimé à environ 5 % dans les grandes séries rétrospectives [91]. Inversement, la majorité des études anatomocliniques rétrospectives montrent que 50 à 75 % des carcinomes épidermoïdes sont associés à un LSV compliqué de lésions d'hyperplasie épithéliale et d'atypies cellulaires « basales » [50, 89]. L'âge moyen du diagnostic est de 70 ans, mais des cas survenant avant 40 ans sont rapportés, notamment chez des femmes ayant un LSV depuis l'enfance [11, 50, 91].

La topographie du carcinome se superpose à celle du lichen scléreux : petites lèvres, clitoris, portion muqueuse des grandes lèvres. Le plus souvent, il s'agit d'une tumeur, mais l'aspect est parfois plus trompeur : plaque leucoplasique, lésion érythroplasique, érosion, ulcération.

Histologiquement, il s'agit de carcinomes épidermoïdes kératinisés bien différenciés associés à des atypies cellulaires basales dans 55 à 75 % des cas [50, 89]. Pour des raisons mal comprises, les signes histologiques évocateurs de LSV sont parfois absents en zone tumorale, comme sur certaines plaques leucoplasiques hyperkératosiques [50, 89]. Ce sont alors les examens histologiques réalisés à distance qui permettent de rapporter le carcinome épidermoïde ou la leucoplasie à un LSV.

### ■ Traitement

Le traitement du LSV est médical. L'androgénotherapie locale a été abandonnée, compte tenu de ses effets secondaires (hypertrophie clitoridienne, hyperpilosité, modification de la voix), pas toujours réversibles à l'arrêt du traitement et d'études contrôlées montrant une efficacité moindre par rapport aux dermocorticoïdes [12, 80].

La corticothérapie locale par un corticoïde de classe 1 est actuellement le traitement de première intention. Appliquée le soir quotidiennement pendant 3 mois, elle est ensuite espacée progressivement sur 6 à 12 mois lorsque la régression ou la stabilisation clinique sont obtenues, pour être ensuite théoriquement arrêtée. En pratique, l'arrêt n'est pas toujours possible, compte tenu d'une rémission partielle ou d'une rechute. Un traitement d'entretien à raison de deux ou trois applications par semaine est alors nécessaire pendant un temps indéterminé. Cette corticothérapie locale prolongée semble bien tolérée [16]. Chez l'enfant, les dermocorticoïdes de classe 1 ont montré leur efficacité et leur tolérance sur des périodes courtes. Néanmoins, en pratique, un dermocorticoïde de classe 2 est souvent préféré.



Les rétinoïdes oraux (acitrétine 0,5 mg/kg/j) ont montré une efficacité inconstante mais significative dans une étude contrôlée, sur les symptômes fonctionnels et les lésions épithéliales secondaires, mais sont sans effet sur la hyalinisation [8]. En pratique, ils peuvent être utilisés en association avec les dermocorticoïdes dans les LSV étendus hyperplasiques, sur des périodes courtes, chez la femme ménopausée.

Le traitement médical permet de soulager les symptômes fonctionnels et d'éviter l'évolution atrophique. Il n'a aucune efficacité sur une bride ou une sténose déjà constituée. C'est pourquoi le traitement des séquelles anatomiques gênantes est chirurgical. Les brides postérieures responsables de dyspareunie sont traitées par périnéotomie médiane ; beaucoup plus rares, les sténoses orificielles sont traitées par vulvopérinéoplastie. Enfin, la chirurgie d'exérèse s'impose devant toute lésion leucoplasique ou érosive résistante au traitement médical, afin d'éliminer un carcinome épidermoïde débutant.

Un point essentiel reste cependant en interrogation : le traitement du LSV prévient-il le risque évolutif néoplasique ? La majorité des carcinomes épidermoïdes associés au LSV sont en effet diagnostiqués au stade tumoral sur un lichen scléreux méconnu [89] ou mal traité car l'application régulière d'un traitement local chez des femmes âgées n'est pas toujours bien réalisée.

Chez l'enfant, cette affection est considérée comme rare, mais sa fréquence n'est en fait pas connue. Les modifications du relief muqueux sont difficiles à affirmer sur une vulve prépubertaire. Quant aux aspects érosifs ou hémorragiques, ils peuvent en imposer pour un abus sexuel. Depuis la commercialisation d'un nouveau topique anesthésiant (crème Emla®), on peut plus facilement envisager une biopsie initiale, afin de confirmer le diagnostic, car il engage une surveillance durant toute la vie de la malade. Il ne faut pas compter sur la régression spontanée au moment de l'adolescence, mais il faut envisager au contraire un traitement local par un dermocorticoïde de classe 2 dès que le diagnostic est fait. Celui-ci est poursuivi jusqu'à régression complète des lésions cliniques. Par la suite, une surveillance au long cours est nécessaire car il existe des risques non négligeables de récurrence, y compris après l'adolescence.

Dans tous les cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, le LSV nécessite une surveillance prolongée, au moins annuelle en cas de rémission complète, garant du dépistage d'une rechute et surtout d'un carcinome épidermoïde débutant.

#### APHTES, APHTOSES BIPOLAIRES, MALADIE DE BEHÇET

Les aphtes génitaux sont souvent associés à des aphtes buccaux, réalisant une aphtose bipolaire.

L'ulcère aigu de la vulve de Lipschütz est une entité clinique caractérisée par l'apparition d'une ou de plusieurs ulcérations vulvaires « idiopathiques » chez une jeune fille, d'évolution spontanément favorable bien que pouvant laisser des séquelles anatomiques mutilantes. Certains auteurs rattachent cette entité aux aphtoses, expliquant ainsi la possibilité de récurrences et la sensibilité à la thalidomide. D'autres auteurs ont rapporté des cas au cours d'une primo-infection à virus Epstein-Barr. Dans un cas, le virus a été démontré au sein des lésions [71, 92].

#### LÉSIONS VULVAIRES DE COLLAGÉNOSES

Quelques cas de localisation vulvaire ont été décrits au cours de lupus sans aspect clinique spécifique (lésions leucoplasiques ou érythémateuses parfois érosives) [9].

Le syndrome de Sjögren est à l'origine d'une sécheresse vulvovaginale.

#### LOCALISATIONS VULVAIRES DES MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

La pemphigoïde bulleuse cicatricielle (PBC) peut être à l'origine d'un syndrome VVG tout à fait comparable à celui du lichen plan plurimuqueux érosif. L'immunofluorescence directe est

indispensable pour les différencier. Au stade cicatriciel, les localisations vulvaires des PBC peuvent simuler cliniquement et histologiquement un LSV d'évolution chronique [57].

Parmi les autres maladies bulleuses :

- les localisations vulvaires au cours du pemphigus sont à l'origine de plaques érosives, douloureuses. Elles peuvent révéler le pemphigus [7] ;

- les localisations vulvaires des pemphigoïdes bulleuses et des dermatoses à immunoglobulines (Ig) A linéaires peuvent survenir, tant chez l'adulte que l'enfant [75]. Chez l'enfant, ces lésions sont à l'origine d'érosions qui peuvent être prises pour un abus sexuel [52].

#### LOCALISATIONS VULVAIRES DE LA MALADIE DE CROHN

Les lésions observées sont très polymorphes : vulvite œdémateuse et fissuraire évoluant par poussées puis devenant permanente ; ulcérations douloureuses, parfois végétantes ; érosions vulvaires, fistules ou abcès. Dans 20 % des cas, ces lésions peuvent révéler la maladie de Crohn, les lésions digestives n'apparaissant que dans un deuxième temps [19, 70]. Ces lésions sont décrites chez l'enfant [70]. Leur évolution ne semble pas être influencée par celle de l'atteinte digestive. L'examen histologique montre un granulome épithélioïde. Ces localisations peuvent être sensibles aux traitements par métronidazole, sulfasalazine, mésalazine, prednisolone, minocycline, mais aucun de ces traitements n'est constamment efficace. Certains auteurs ont décrit des vulvites granulomateuses (définies histologiquement par un granulome épithélioïde) en tant que localisation vulvaire d'un syndrome de Melkersson-Rosenthal, du fait de l'absence de signes digestifs associés. Cette entité doit être, à notre avis, très discutée puisque, comme nous l'avons vu, les lésions digestives de la maladie de Crohn peuvent n'apparaître que secondairement.

Les autres diagnostics différentiels sont théoriquement représentés par la sarcoïdose et la tuberculose, mais le contexte clinique oriente généralement le diagnostic.

#### LOCALISATIONS DES AUTRES DERMATOSES

La *maladie de Hailey-Hailey* ou dermatose acantholytique familiale peut être à l'origine de multiples papules, parfois pseudocondylomateuses, ou de lésion unique en plaque, plus ou moins verruqueuse, sur le versant cutané des lèvres et la peau adjacente [15, 48]. Un traitement par laser CO<sub>2</sub> peut être proposé sur des lésions invalidantes.

La *maladie de Darier* peut aussi se manifester dans ces mêmes localisations.

Une localisation vulvaire au cours d'un *pyoderma gangrenosum* a été rapportée [49].

Les localisations vulvaires du *psoriasis* peuvent être isolées, bien que le plus souvent, le diagnostic soit facilité par l'association à une atteinte des plis. La macération modifie le caractère squameux des lésions, mais la nette délimitation des plaques érythémateuses aide au diagnostic.

On a décrit aussi des localisations vulvaires au cours d'un *syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter* [25], sous forme de plaques pustuleuses bien délimitées.

Une *dermite séborrhéique* peut aussi être à l'origine d'un érythème légèrement squameux et prurigineux des grandes lèvres et du pubis.

Les *toxidermies à type d'érythème polymorphe* peuvent se traduire par une éruption bulleuse récidivante de façon isolée sur la vulve. Un herpès génital déclenchant est souvent retrouvé.

L'*érythème pigmenté fixe* peut aussi se manifester sous forme d'une bulle isolée vulvaire, récidivante.

L'*amylose AL* peut être à l'origine de nodules vulvaires, multiples, parfois ulcérés. La recherche d'une gammopathie est nécessaire [66].

La *kératose lichénoïde striée* peut être à l'origine d'ulcérations génitales.



8 Lichénification vulvaire : aspect blanc, épaissi, de la peau vulvaire.

### Prurit vulvaire. Lichénification vulvaire

Le prurit vulvaire est un signe d'appel révélateur d'un grand nombre d'infections vulvaires. Les lichénifications vulvaires sont toujours secondaires à un prurit chronique. Ces lésions s'observent préférentiellement sur les grandes lèvres, débordant souvent sur le tégument adjacent. La peau vulvaire est épaissie, œdémateuse, quadrillée, sèche (fig 8). Comme le prurit vulvaire, les lichénifications ne sont pas spécifiques d'une maladie précise.

L'interrogatoire recherche un facteur externe, irritant ou allergisant. Cependant, la responsabilité de ce facteur ne peut être retenue qu'en l'absence d'une autre cause. Un examen clinique complet permet parfois de trouver des lésions dermatologiques extragénitales permettant d'orienter le diagnostic. En effet, des localisations vulvaires d'une dermatite atopique, d'un psoriasis, d'une dermite séborrhéique, peuvent être à l'origine d'une lichénification en l'absence de traitement spécifique.

Chez la femme en période d'activité génitale, il faut rechercher, même en l'absence de leucorrhée ou de dysurie, une infection génitale chronique et demander systématiquement un prélèvement mycobactériologique, cervicovaginal et urétral : il n'est pas rare, en effet, qu'une lichénification permette de trouver une candidose chronique insuffisamment traitée ou une infection à *Chlamydiae*, asymptomatique par ailleurs. Il faut aussi rechercher une infection à PVH, sous forme de petits condylomes ou de papules bowénoïdes qui peuvent être cachés ou modifiés par les lésions de lichénification. Le test à l'acide acétique ne permet pas de les différencier, car les lésions de lichénification blanchissent aussi du fait de l'hyperkératose.

Chez la femme ménopausée, une lichénification doit faire rechercher avant tout un lichen scléreux, mais aussi une maladie de Bowen d'évolution chronique. L'examen histologique permet de lever un doute. À cet âge, une lichénification peut être aussi due à une sécheresse muqueuse génitale secondaire à une insuffisance œstrogénique.

Cependant, un grand nombre de lichénifications sont dues à un prurit sine materia. Il faut alors rechercher des troubles psychologiques associés, et en particulier un syndrome dépressif masqué.

Après élimination et traitement d'un facteur infectieux, irritant et allergisant, le traitement des lichénifications repose sur la dermocorticothérapie. Après 1 mois de traitement, il faut revoir la patiente, d'une part pour juger de l'efficacité de celui-ci, d'autre part pour vérifier l'absence de maladie sous-jacente associée. Dans le



9 Vestibulite glandulaire.

cadre d'un prurit sine materia associé à une dépression, une prise en charge psychologique peut être nécessaire parallèlement.

### Vulvodynies, vestibulites glandulaires

Les vulvodynies se définissent comme un inconfort vulvaire chronique et spontané à type de brûlures (cuisson, irritation) sans anomalie cliniquement décelable et sans aggravation de la douleur à la palpation. Ces vulvodynies représentent un syndrome clinique multifactoriel qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Beaucoup d'inconnues persistent quant à leur étiologie et leur traitement. Pour faciliter leur étude, McKay<sup>[59]</sup>, dès 1989, les a divisées en trois principaux sous-groupes : la vulvovaginite cyclique, la vestibulite et la vulvodynie essentielle. Signalons qu'à l'époque, la papillomatose physiologique faisait partie de sa classification, mais il a été parfaitement démontré depuis que sa présence était fortuite au cours des vulvodynies et n'était liée à aucun état pathologique. De même, le rôle des infections subcliniques à PVH semble écarté<sup>[5]</sup>.

#### VULVOVAGINITE CYCLIQUE

Ce serait la forme la plus fréquente de vulvodynie. Elle se caractérise par des épisodes de brûlures rythmés par les règles (deuxième partie du cycle) et des périodes totalement asymptomatiques. Les malades se plaignent donc alternativement de dyspareunies avec brûlures postcoïtales, de quelques leucorrhées, d'un prurit vulvaire et d'une irritation locale. Contrairement aux véritables candidoses vulvovaginales récidivantes, *Candida albicans* n'est pas trouvé à chaque poussée. Au cours des poussées, l'examen clinique montre parfois des fissures interlabiales, un érythème, une sécheresse ou un léger œdème vulvaire. Le rôle de troubles de la flore vaginale, avec sélection de lactobacille, est évoqué<sup>[14, 41]</sup>.

#### VESTIBULITE

C'est une entité décrite plus récemment et dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Sa définition repose sur l'association de trois critères :

- érythème vestibulaire localisé à l'orifice des glandes de Bartholin (fig 9) ;
- douleur provoquée au moindre contact avec le vestibule, notamment lors des rapports sexuels (dyspareunie avec brûlures qui sont le motif de consultation) ;
- douleur reproduite par l'effleurement des zones inflammatoires avec un Coton-Tige® (Q-tip positif des Anglo-Saxons).

Ainsi, contrairement à la définition des vulvodynies, les brûlures vulvaires des vestibulites sont déclenchées par les rapports, et non spontanées. L'examen histologique des zones érythémateuses ne montre qu'une inflammation non spécifique et est donc inutile dans ce contexte. La cause des ces vestibulites reste très controversée et il

semble qu'elle puisse être multifactorielle. L'interrogatoire révèle souvent un lourd passé de candidoses à répétition et de multiples traitements locaux ayant pu jouer un rôle aggravant sur les douleurs. Quelques études insistent sur la participation psychoaffective de ces troubles, un pourcentage non négligeable de patientes souffrant de dépression, de vaginisme ou d'autres problèmes d'ordre sexuel.

Les traitements restent très variés. Les traitements locaux reposent sur les anesthésiques locaux (surtout avant les rapports), les lubrifiants et les émollients pour limiter la sécheresse vulvaire. Leur action reste très limitée. Des traitements chirurgicaux à type de périnéoplastie de Woodruff ont été tentés. Après de bons résultats publiés à court terme, il semble que le nombre de récives augmente fortement avec le temps et que cette méthode ne doit être proposée qu'en tout dernier recours. Des séances de relaxation-stimulation vaginale de type *biofeedback* ont donné de bons résultats, surtout en cas de vaginisme. Elles ont l'avantage de ne pas être agressives. Dans un grand nombre de cas, le traitement des vulvodynies essentielles peut être appliqué à ces malades qui souffrent depuis longtemps et dont la douleur a acquis une dimension psychosomatique [17].

### VULVODYNIE ESSENTIELLE

Elle comprend des brûlures vulvaires spontanées, un examen clinique totalement normal et l'absence de cause. Elle reste un diagnostic d'élimination. Un examen clinique minutieux prend soin d'éliminer une maladie vulvaire dermatologique : lichen scléreux, lichen plan érosif, lichénification, maladies bulleuses, dermites allergiques ou caustiques, psoriasis. Il élimine également un herpès et une véritable candidose. De rares cas de névralgies honteuses ayant été décrits, il convient d'effectuer un examen neurologique systématique de la région génitale.

Toute biopsie et tout autre examen complémentaire sont inutiles dans le cadre des vulvodynies essentielles. Ces vulvodynies sont d'origine psychosomatique et représentent souvent un équivalent de dépression. Leur traitement général repose sur les propriétés neurotropes des antidépresseurs tricycliques. Le plus utilisé est l'amitriptyline qui a une bonne efficacité à faible dose (40 à 70 mg/j). La prise en charge doit être prolongée, régulière, idéalement multidisciplinaire (gynécologue, dermatologue, psychiatre, spécialiste de la douleur) et nécessite patience, modestie, énergie et empathie.

L'évolution des vulvodynies reste incertaine. On estime qu'il existe un tiers de régression spontanée, un tiers de réponse au traitement et un tiers d'échec thérapeutique.

## Dermatoses génitales de l'enfant

### CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

On peut observer :

- des leucorrhées physiologiques liées à l'imprégnation œstrogénique d'origine maternelle ;
- une coalescence des petites lèvres : elle est relativement fréquente. Elle consiste en la fusion médiane, acquise, inflammatoire, du bord libre des petites lèvres. Elle se traduit par une dysurie, une dispersion du jet, une vulvite ou des infections urinaires à répétition. À l'examen, la zone d'accolement est plus ou moins étendue, mais jamais complète. Elle peut guérir spontanément, ou plus tard à l'adolescence par imprégnation hormonale, mais les signes fonctionnels incitent à la traiter plus tôt. Il existe deux méthodes :
  - la première consiste en une hormonothérapie locale à base de promestriène (crème Colpotrophine®) deux fois par jour pendant 1 mois. La bande de fusion se délite progressivement ;
  - la deuxième méthode est mécanique et consiste en une traction douce et divergente ou à l'aide d'une sonde cannelée, après

application d'une crème anesthésiante (crème Emla®). Des pansements et la poursuite des applications locales d'œstrogènes pendant 1 mois évitent les récives.

### DANS LES PREMIERS MOIS DE LA VIE

#### ■ Dermite séborrhéique

Elle réalise, sur et autour de la vulve, un aspect très caractéristique appelé *napkin psoriasis*. Certains cas évoluent vers un psoriasis réel.

#### ■ Hémangiomes tubéreux ou mixtes vulvaires

Ils évoluent par une phase de croissance durant les premiers mois, puis régressent spontanément. Leur aspect rouge framboise caractéristique permet un diagnostic facile. Cette localisation peut s'accompagner de deux types de complications : une surinfection, une ulcération secondaire à une nécrose. Le traitement repose sur les soins antiseptiques, si besoin associés à une antibiothérapie par voie générale. Un traitement par laser à colorant est actuellement en cours d'étude dans cette indication, pour accélérer la régression.

#### ■ Nævus nævocellulaires

- Les grands nævus nævocellulaires congénitaux peuvent se disposer en « caleçon » englobant la vulve. Leur exérèse et leur surveillance sont difficiles dans cette localisation.
- Les nævus nævocellulaires acquis peuvent être localisés dans la région vulvaire. Leur exérèse se discute à l'âge adulte.

#### ■ Lésions kystiques

- Le kyste du canal de Nuck se présente sous la forme d'une masse rénitente de la partie antérieure de la grande lèvre. Il faut le différencier d'une hernie ou d'un rhabdomyosarcome de la grande lèvre avec une échographie. Le traitement est chirurgical.
- Le kyste mucineux est de contenu transparent. Il est toujours situé sur les parties muqueuses de la vulve.

### LOCALISATIONS VULVAIRES DE LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

Elles sont traitées précédemment (cf supra).

### VULVOVAGINITES

Les vaginites prépubertaires sont rares, alors que les vulvites sont un motif fréquent de consultation. On est en présence d'un érythème vulvaire, souvent accompagné de prurit et de brûlures urinaires. Il s'agit le plus souvent d'une vulvite de macération et une hygiène quotidienne simple non agressive est suffisante. Ces vulvites sont fréquentes, volontiers récidivantes, liées à la proximité de l'orifice anal et génital chez l'enfant. Elles disparaissent avec le début des transformations morphologiques qui accompagnent la puberté. Une vulvite récidivante doit aussi faire rechercher une oxyurose. Plus rarement, une vaginite est associée. Il existe alors des leucorrhées. Il s'agit le plus souvent de vulvovaginites non spécifiques à des germes variés (streptocoques, staphylocoques, entérocoques...). Il faut rappeler qu'une vulvovaginite persistante de la petite fille peut être due à un corps étranger intravaginal qu'il faut savoir rechercher. Rarement, il s'agit d'une vulvovaginite spécifique (gonocoque, *Chlamydiae*...), s'intégrant alors dans le contexte d'une maladie sexuellement transmissible. Le prélèvement est indispensable et une enquête familiale est nécessaire.

### DERMATITE PÉRIANALE STREPTOCOCCIQUE

C'est une entité clinique rare, mais bien définie, caractérisée par un érythème périanal franc à limites nettes, parfois associé à des fissures survenant surtout aux alentours de 5 ans. Des atteintes vulvaires ont été décrites. Il faut éliminer les autres causes d'anite ou de



vulvite de l'enfant (psoriasis, oxyurose, candidose, maladie inflammatoire du tube digestif, sévices sexuels...). Cette affection est due au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A trouvé dans les prélèvements des lésions anales ou vulvaires. Le traitement repose sur la pénicilline V pendant au moins 3 semaines [46].

### LÉSIONS VULVAIRES D'ORIGINES VIRALES

– Les condylomes génitaux doivent faire suspecter des abus sexuels [26, 62, 82]. Cependant, le typage des virus permet plus souvent de trouver des hPV12 responsables classiquement des verrues des doigts, qu'il faut rechercher sur les mains de l'enfant et dans l'entourage familial. Le traitement repose sur l'application locale au Coton-Tige® de podophyllotoxine à 0,5 % 2 à 3 jours de suite par semaine, jusqu'à régression. Les autres traitements font appel à des exérèses, soit par électrocoagulation, soit au laser CO<sub>2</sub> avec l'aide d'une crème anesthésiante (crème Emla®), associée à une anesthésie intradermique (Xylocaïne®).

– L'herpès vulvaire de l'enfant est peu fréquent. Il s'agit le plus souvent du virus herpes simplex (HSV)1.

– Les molluscum contagiosum atteignent souvent les organes génitaux chez l'enfant (versant cutané des grandes lèvres). Une

abstention thérapeutique peut être justifiée par leur régression spontanée après quelques semaines ou mois d'évolution.

### MALADIE DE KAWASAKI

Elle peut s'accompagner de signes cutanés localisés au périnée, parfois avec une atteinte vulvaire réalisant une plaque érythémateuse, assez bien délimitée, un peu squameuse sur les versants cutanés.

Cette localisation fait partie des signes « mineurs » de cette entité, caractérisée par une fièvre, une polyadénopathie, une altération de l'état général et un syndrome inflammatoire biologique.

### DERMATITE ATOPIQUE

Elle peut atteindre la vulve sous forme de lésions érythémateuses atteignant préférentiellement les grandes lèvres. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes de niveau 1 ou 2, en évitant leur utilisation prolongée et tout facteur irritant externe.

### LICHEN SCLÉREUX

Cf supra.

## Références

- [1] Abu-Hamad A, Provencher D, Ganjei P, Penalver M. Lymphangioma circumscriptum of the vulva: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1989 ; 73 : 496-499
- [2] Adelson MD, Miranda FR, Strumpf KB. Case report. Necrotizing fasciitis: a complication of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991 ; 42 : 98-102
- [3] Barnhill RL, Albert LS, Shama SK, Goldenhersh MA, Rhodes AR, Sober AJ. Genital lentiginosis: a clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 453-460
- [4] Barrière H, Welin J. La dermite cutanéomuqueuse caustique du trichlorcarbanilide. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1973 ; 80 : 392-393
- [5] Bergeron S. Vulvar vestibulitis syndrome: a critical review. *Clin J Pain* 1997 ; 13 : 27-42
- [6] Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, Teillac D, Wechsler J, Heller M et al. Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease. Report of 5 cases immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 972-980
- [7] Bourgeois-Droin CH, Granier F, Pedreiro J, Madinier V, Grossin M. Localisations vulvo-vaginales et du col utérin révélatrices d'un pemphigus vulgaire. Efficacité des sels d'or. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 894-895
- [8] Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vähä-Eskeli K, Vartiainen J et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 225-231
- [9] Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 727-741
- [10] Canizares O, Amer M. Helminthic diseases III. Cutaneous manifestations of Cestoda (tapeworms) and Trematoda (flukes). In : Canizares O, Harman RR eds. Clinical tropical dermatology. Boston : Blackwell Scientific Publication, 1992
- [11] Cario GM, House MJ, Paradinas FJ. Squamous cell carcinoma of the vulva in association with mixed vulvar dystrophy in an 18-year-old girl. *Br J Obstet Gynecol* 1984 ; 91 : 87-90
- [12] Cattaneo A, Carli P, De Marco A, Sonni L, Bracco G, DeMagnis A, Taddei GL. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 1996 ; 41 : 99-102
- [13] Caumes E, Gatineau M, Braicaire F, Dohin E, Katlama C, Gentilini M. Foscamet-induced vulvar erosion. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 799
- [14] Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 1245-1249
- [15] Cooper PH. Acantholytic dermatosis localized to the vulvar area. *J Cutan Pathol* 1989 ; 16 : 81-84
- [16] Dalziel KL, Wojnarowska AM. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med* 1993 ; 38 : 25-27
- [17] De Belilovsky C. Vulvodynia. *Reprod Hum Horm* 1996 ; 9 : 62-64
- [18] De Deus JM, Focchi J, Stavale JN, De Lima GR. Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 758-763
- [19] Doassans S, Osman H, Joujoux JM, Guillet B. Atteinte vulvaire au cours d'une maladie de Crohn. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 724-726
- [20] Dupré A, Christol C. Desquamation necrosis penis. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1973 ; 80 : 194-196
- [21] Dupré A, Schnitzler L. Lésions bourgeonnantes préputiales à plasmocytes : variante anatomo-clinique de la balanite circonscrite bénigne de Zoon ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1977 ; 104 : 127-131
- [22] Edwards L. Vulvar lichen planus. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1677-1680
- [23] Edwards L, Trimble MP. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology* 1996 ; 10 : 1017-1024
- [24] Edwards L, Hansen RC. Reiter's syndrome of the vulva. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 811-814
- [25] Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1379-1382
- [26] Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 290-294
- [27] ElBaze P, Thyss A, Juhlin L, Schneider M, Ortonne JP. La dermite des « cabinets de toilette » au cours de l'immuno-dépression. *Ann Dermatol Vénéréol* 1984 ; 111 : 891-892
- [28] Finley ME, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 465-469
- [29] Frances C, Boissac S, Etienne S, Szpirglas H. Effect of the local application of cyclosporin A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 194-195
- [30] Garnier G. Vulvite érythémateuse circonscrite bénigne à type érythroplasique. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1954 ; 61 : 102-104
- [31] Garnier G. Benign plasma cell erythroplasia. *Br J Dermatol* 1957 ; 69 : 77-81
- [32] Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, Menzo S, DeNictolis M, Clementi M et al. Vaginal micropapillary lesions are not related to human papillomavirus infection: in situ hybridization and polymerase chain reaction detection techniques. *Gynecol Obstet Invest* 1994 ; 38 : 134-139
- [33] Gilbey S, Moore DH, Look KY, Sutton GP. Vulvar keratoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 848-850
- [34] Guillet G, Foucher JM, Le Roy JP. Dégénérescence spinocellulaire d'une tumeur de Buschke-Löwenstein à VPH6. Discussion du concept de carcinomes verruqueux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 339-343
- [35] Hackett H, Hartmann AA, Burg G. Vulvitis granulomatosa and anopérineitis granulomatosa. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 128-131
- [36] Harwood CA, Mortimer PS. Acquired vulval lymphangioma mimicking genital warts. *Br J Dermatol* 1991 ; 129 : 334-336
- [37] Herrea Saval A, Rodriguez Pichardo A, Garcia Bravo B, Camacho F. Verrues anogénitales chez les enfants. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 523-526
- [38] Herrero C, Torras H, Palou J, Mascaro JM. Successful treatment of a patient with cutaneous malacoplakia with clofazimine and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 947-952
- [39] Horowitz BJ, Mårdh PA, Nagy E, Rank E. Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 857-861
- [40] Horowitz IR, Copas P, Majmudar B. Granular cell tumors of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1710-1714
- [41] Jonquière EDL, De Corrao HR. Vulvitis de Zoon. *Arch Arg Dermatol* 1975 ; 25 : 29-32
- [42] Kaufmann T, Pawl NO, Soifer I, Greston WM, Kleiner GJ. Case reports. Cystic papillary hidradenoma of the vulva: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 240-245
- [43] Kavanagh GM, Burton PA, Kennedy CT. Vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon's vulvitis). *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 92-93
- [44] Kint B, Degreef H, Doooms-Gossens A. Combined allergy to human seminal plasma and latex: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1994 ; 30 : 7-11
- [45] Kohorn E, Merino MJ, Goldenhersh M. Vulvar and dyspareunia due to glomus tumor. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 (suppl) : 41-45
- [46] Kokx NP, Comstock JA, Facklam RR. Streptococcal perianal disease in children. *Pediatrics* 1987 ; 80 : 659-663
- [47] La Placa M, Venturoli S, Zerbini M, Musiani M, Tosti A. Absence of human papillomavirus DNA in verrucous carcinoma. *Dermatology* 1996 ; 193 : 271-272

- [48] Langenberg A, Berger TG, Cardelli M, Rodman OG, Estes S, Barron DR. Genital benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey's disease) presenting as condylomas. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 951-955
- [49] Lebbe C, Moulouquet-Michau I, Perrin P, Blanc F, Frija J, Civatte J. Steroid-responsive pyoderma gangrenosum with vulvar and pulmonary involvement. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 623-625
- [50] Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 ; 97 : 1135-1139
- [51] Leicht S, Yougberg G, Diaz-Miranda C. Atypical pigmented penile macules. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1267-1270
- [52] Levine V, Sanchez M, Nestor M. Localized vulvar pemphigoid in a child misdiagnosed as sexual abuse. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 804-806
- [53] Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulvar lichen planus. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 703-705
- [54] Lewis FM, Lewis-Jones MS, Toon PG, Rollason TP. Neurofibromatosis of the vulva. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 540-541
- [55] Lowitt MH, Kariniemi AL, Niemi KM, Kao GF. Cutaneous malacoplakia: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 (2 Pt 2) : 325-332
- [56] Marren P, Millard P, Chia Y, Wojnarowska F. Mucosal lichen sclerosis/lichen planus overlap syndromes. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 118-123
- [57] Marren P, Walkden V, Mallon E, Wojnarowska F. Vulvar cicatricial pemphigoid may mimic lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 522-524
- [58] Mathieu A, Avril MF, Duvillard P, George M, Orth G, Riou G et al. Tumeur de Buschke-Loewenstein. Trois localisations vulvaires. Association à l'VPH6 dans un cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1985 ; 112 : 745-746
- [59] McKay M. Vulvodynia. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 256-262
- [60] Meltzer RM. Necrotizing fasciitis and progressive bacterial synergistic gangrene of the vulva. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 757-760
- [61] Meyer WR, Dotters DJ. Laser treatment of recurrent vulvar angiokeratoma associated with Noonan syndrome. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 863-865
- [62] Moyal-Barracco M, Leibowitch M, Orth G. Vestibular papillae of the vulva lack of evidence for human papillomavirus etiology. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1594-1598
- [63] Munsick RA. Introital operations for dyspareunia. *Clin Obstet Gynecol* 1980 ; 23 : 243-271
- [64] Neri I, Patrizi A, Marzaduri S, Marini R, Negosanti M. Vulvitis plasmacellularis: two new cases. *Genitourin Med* 1995 ; 71 : 311-313
- [65] Nielsen GP, Rosenberg AE, Koerner FC, Young RH, Scully RE. Smooth-muscle tumors of the vulva. A clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 779-793
- [66] Northcutt AD, Vanover MJ. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva: case report and literature review. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 518-521
- [67] Novick NL. Angiokeratome vulvae. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 561-563
- [68] Otis CN, Fischer RA, Johnson N, Kelleher JF, Powell JL. Histiocytosis X of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 555-558
- [69] Pelisse MA, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. Un nouveau syndrome vulvo-vagino-gingival. Lichen plan érosif pluri-muqueux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 797-708
- [70] Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 697-704
- [71] Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, Clecner B, Joncas JH. Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 966-968
- [72] Reimer G, Luckner L, Hornstein OP. Direct immunofluorescence in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *Dermatologica* 1983 ; 167 : 293-298
- [73] Ridley CM. Chronic erosive vulval disease. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 245-252
- [74] Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Walker MJ, DasGupta TK. Malignant melanoma of the femal genitalia. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 428-435
- [75] Saad RW, Domloge-Hultsch N, Yancey B, Benson PM, James WD. Childhood localized vulvar pemphigoid is a true variant of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 807-810
- [76] Savin JA. Oral lichen planus. Not rare and not easily treated. *Br Med J* 1991 ; 302 : 544-545
- [77] Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 1-21
- [78] Scott RA, Gallis HA, Livengood CH. Phycomycosis of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 153 : 675-676
- [79] Serpier H, Freccourt C, Cambie MP, Salmon-Ehr V, Esteve E, Kalis B. Lymphangiectasies vulvaires 14 ans après le traitement d'un carcinome épidermoïde du col utérin. Traitement par cryochirurgie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 96-99
- [80] Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Gynecol Obstet* 1994 ; 46 : 53-56
- [81] Soper DE, Patterson JW, Hurt WG, Fantl JA, Blaylock WK. Lichen planus of the vulva. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 74-76
- [82] Stalder JF, Heloury Y, David A, Litoux P. Condylomes anogénitaux chez l'enfant et sévices sexuels. Conduite pratique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 265-268
- [83] Stingl G, Holubar K. Coexistence of lichen planus and bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 313-320
- [84] Thomas L, Ducros B, Secchi T, Balme B, Moulin G. Successful treatment of adult's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1261-1264
- [85] Thomas R, Barnhill D, Bibro M, Hoskins W, Hambidge W. Histiocytosis X in gynecology: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 (suppl) : 46S
- [86] Tomasini C, Caliendo V, Puiatti P, Bernengo MG. Granulomatous-ulcerative vulvar cryptococcosis in a patient with advanced HIV disease. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 116-117
- [87] Tsoitis G, Larrègue M, Civatte J, Tsangaris T, Papadimitriou C, Papanagiotou T et al. Granulome éosinophile de la vulve. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 801-803
- [88] Vilmer C, Cavelier-Balloy B. Lichen plan érosif génital. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 405-413
- [89] Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Nogues C, Trassard M, Ledousal V. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and the relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998 ; 19 : 25-31
- [90] Vilmer C, De Prost Y, Ricour C, Ferchal F. Molluscum contagiosum profus chez un enfant immunodéprimé. Essai de traitement par l'acide rétinoïque per os. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 781-782
- [91] Wallace HJ. Lichen sclerosis and atrophicus. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1971 ; 57 : 9-30
- [92] Wilson RW. Genital ulcer and mononucleosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 418

# Peau et grossesse

D Roger  
JL Boudrie  
L Vaillant  
G Lorette

**Résumé.** – Les modifications cutanées physiologiques ou pathologiques sont nombreuses pendant la grossesse. L'objectif principal de cet article est de mieux appréhender des symptômes qui pourraient avoir des conséquences néfastes pour la gestante et pour le fœtus.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** grossesse, mélasma, vergetures, prurit gravidique, phemphigoïde gestationis, PUPPP, impétigo herpétiforme.

## Peau et hormones

La peau est un organe hormonosensible. Des récepteurs hormonaux épidermiques, dermiques et annexiels sont répartis de façon variable sur le corps. La peau se modifie physiologiquement lors des cycles menstruels, de manière transitoire et discrète. Lors de la grossesse, des modifications cutanées physiologiques ou pathologiques, transitoires ou définitives, sont observées [23, 25, 62].

Pendant la période de gestation, les titres sériques et tissulaires des hormones stéroïdes sexuelles augmentent sous l'action de l'hormone gonadotrophique chorionique placentaire. Les sécrétions surrénaliennes et hypophysaires de *melanocytic stimulating hormone* (MSH), de *thyroid stimulating hormone* (TSH), d'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) et de glucocorticoïdes s'élèvent.

– Les œstrogènes exercent une action importante sur la peau par l'intermédiaire de récepteurs cutanés spécifiques. Ces récepteurs aux œstrogènes induisent des synthèses protéiques. Leur activité, variable selon les endroits du corps, est presque aussi importante dans la peau du visage que dans l'utérus. Il existe plusieurs types d'hydrostéroïdes déshydrogénases répartis dans l'épiderme, le derme et les glandes sébacées, intervenant dans la biosynthèse des œstrogènes. Les fibroblastes cutanés présentent une activité aromatasase permettant la transformation d'androgènes en œstrogènes au niveau cutané. Les œstrogènes stimulent la croissance des kératinocytes et la pigmentation cutanée ; ils dépriment la sécrétion sébacée et ils provoquent une vasodilatation cutanée, une augmentation de la perméabilité capillaire et une néoangiogenèse. Ils sont responsables de la majorité des modifications cutanées observées dans la grossesse.

– L'influence de la progestérone sur la peau est mal connue. Elle possède vraisemblablement une activité pigmentogène en synergie avec les œstrogènes. Elle exerce une action antiandrogénique utilisée en thérapeutique. Son action sur la sécrétion sébacée est faible. Sa pathogénicité intervient dans la dermatose auto-immune à la progestérone.

Denis Roger : Ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Limoges, dermatologue.

Jean-Louis Boudrie : Ancien attaché de l'hôpital Saint-Louis, dermatologue, 26, avenue Foucaud, 87000 Limoges, France.

Loïc Vaillant : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Gérard Lorette : Professeur des Universités, chef de service.

Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire Trousseau, 37044 Tours cedex 01, France.

– Le retentissement cutané des glucocorticoïdes est la conséquence de leur action anabolique. Ils diminuent l'activité mitotique kératinocytaire. Ils inhibent la synthèse du collagène et de l'élastine dermique, stimulent la pousse pilaire, et provoquent une hyperkératose des follicules pilosébacés. Leur action sur le système immunitaire participe aux modifications évolutives des maladies auto-immunes pendant la grossesse [7, 63, 95]. L'utilisation de glucocorticoïdes de synthèse chez la femme enceinte représente le traitement de choix des maladies dysimmunitaires.

Les sécrétions d'ACTH, de MSH et de TSH sont augmentées en raison de l'hyperfonctionnement hypophysaire durant la grossesse. L'ACTH et la MSH stimulent l'activité mélanocytaire et participent à la pigmentation gravidique.

## Modifications cutanées physiologiques

### TROUBLES PIGMENTAIRES [23, 25, 62]

#### ■ Hyperpigmentation gravidique

Elle touche 90 % des femmes enceintes. Elle survient au cours du premier trimestre et régresse différemment selon les patientes. Elle peut réaliser l'aspect d'une mélanose diffuse et modérée, ou se présenter sous la forme d'hyperpigmentations régionales. Celles-ci sont plus marquées chez les femmes brunes. Les régions le plus souvent atteintes sont les aisselles, les seins, la face interne des cuisses, la région anogénitale. La pigmentation de la ligne blanche abdominale réalise la « linea nigra » entre le pubis et l'appendice xiphoïde. Des modifications endocriniennes importantes surviennent au cours de la grossesse pendant plusieurs mois. Les naevus et les éphélides foncent. Les naevus peuvent grandir, prenant un aspect clinique et histologique inquiétant. Les cicatrices peuvent se pigmenter, surtout si elles sont récentes. La régression de ces modifications physiologiques est différente selon les patientes.

#### ■ Mélasma

Le mélasma est une hyperpigmentation acquise, en « nappes », du visage. Il est aussi appelé masque de grossesse ou chloasma. Il atteint 50 à 75 % des femmes enceintes et motive fréquemment une demande thérapeutique [23, 25]. Il survient sur les zones photoexposées, le plus souvent à partir du troisième mois de grossesse, chez les femmes à la peau mate, en période ensoleillée. Les nappes pigmentées du visage sont hétérogènes, symétriques, étendues, à contours irréguliers. De petites taches lenticulaires plus





**1** *Télangiectasies de la grossesse.*

foncées peuvent le parsemer. Il n'entraîne pas de signes fonctionnels. Après l'accouchement, le mélasma s'atténue en 6 à 18 mois. Il peut régresser totalement ou partiellement [33].

L'action de la MSH et la synergie œstroprogestative participent à sa genèse [37].

Le traitement prophylactique implique l'utilisation de topiques photoprotecteurs et l'éviction de substances photosensibilisantes.

Le traitement du mélasma constitué ne doit être envisagé qu'en l'absence de régression après plusieurs mois. La composante épidermique est la plus accessible au traitement. Les produits contenant de l'hydroquinone concentrée à 2 % sont les plus utilisés. Leur efficacité est imparfaite et nécessite un emploi prolongé [29, 33]. Les préparations contenant de l'acide kojique ont une efficacité comparable [29]. Des préparations dépigmentantes (triédépigmentant de Klingmann) peuvent être proposées en cas d'échec, en dehors de la période estivale. L'éviction des traitements œstroprogestatifs et une photoprotection de haut indice sont recommandées.

## MODIFICATIONS DU TISSU CONJONCTIF

### ■ Vergetures

Elles atteignent 90 % des femmes enceintes [23, 25, 30, 63]. Les vergetures correspondent à des zones d'atrophie cutanée fusiformes, linéaires, souples et glabres. Leur couleur varie selon le stade évolutif : d'abord violacées, elles deviennent blanc nacré. Apparaissant surtout entre le sixième et le neuvième mois, elles atteignent avec prédilection les seins, les cuisses et l'abdomen. Il n'existe aucun signe fonctionnel. Elles sont définitives. Leur origine est multifactorielle : hérédité, rapidité et importance de la prise pondérale, hypercorticisme [30].

La microscopie électronique révèle des fractures des réseaux de fibres collagènes de façon parallèle aux lignes de tension de la peau. Les études histochimiques permettent de distinguer trois stades évolutifs : un stade initial lytique infraclinique, un stade de régénération correspondant à la vergeture rouge, un stade cicatriciel [30].

Il n'existe pas de traitement préventif des vergetures. La seule thérapeutique topique ayant démontré une réelle efficacité est la trétinoïne à 0,05 % [30]. Son emploi est contre-indiqué au cours de la grossesse en raison de la tératogénicité de la molécule prise par voie orale. Des préparations contenant de l'acide ascorbique auraient une efficacité comparable, sans avoir les mêmes contre-indications [5].

## MODIFICATIONS VASCULAIRES [23, 25, 62] (fig 1)

– Les *angiomes stellaires* surviennent chez 70 % des femmes enceintes à peau blanche, chez 11 % des femmes noires. Ils réalisent une arborisation de petits vaisseaux centrés par un point rouge vif, apparaissant entre le deuxième et le cinquième mois de grossesse. Leur nombre augmente jusqu'à l'accouchement. Ils prédominent sur le thorax, les membres supérieurs, le cou, la face, notamment autour des yeux. Ils régressent habituellement très rapidement après l'accouchement (75 % en 7 semaines). Ils peuvent persister ou réapparaître lors de grossesses ultérieures, ou lors de prise d'œstroprogestatifs. L'électrocoagulation du point central à l'aiguille fine les fait disparaître.

– L'*érythème palmaire* apparaît au cours du premier trimestre. Il atteint deux tiers des femmes blanches et un tiers des femmes noires. Il disparaît dans la semaine suivant l'accouchement. Deux formes cliniques sont décrites. Dans la première forme, l'érythème prédomine sur les éminences thénars et hypothénars, sur la face palmaire des articulations métacarpophalangiennes et sur les pulpes. La seconde forme est la plus fréquente : l'érythème est diffus, atteignant toute la paume, avec une coloration cyanique. Il est proche des érythèmes palmaires des hyperthyroïdies et des cirrhoses hépatiques. La prise de salbutamol peut induire l'apparition d'un érythème palmaire pseudolupique atteignant les paumes, la face dorsale des dernières phalanges, le pourtour unguéal des doigts et des orteils. La sérologie lupique est négative. Il disparaît à l'arrêt du traitement.

– Les *varices* sont observées dans 40 % des cas. Elles sont localisées aux membres inférieurs, à la région génitale et périnéale. Elles apparaissent dès le deuxième mois et peuvent se compliquer de thrombose aiguë. Leur régression est habituellement incomplète. L'hérédité, les facteurs posturaux, l'hyperpression veineuse, la fragilisation du tissu élastique expliquent leur survenue. L'administration de veinotoniques peut être justifiée en cas de gêne fonctionnelle.

– Les *angiomes plans* ou *tubéreux* sont constatés dans 5 % des gestations à la fin du premier trimestre. Ils atteignent la peau et les muqueuses. Leur développement intraoculaire est possible. Ils croissent progressivement jusqu'au terme. Ils peuvent persister au décours de la gestation, justifiant éventuellement des traitements par laser ou par chirurgie.

– Une *instabilité vasomotrice* s'observe fréquemment, alternant pâleur et érythème du visage, impression de froid et bouffées de chaleur. Un érythème réticulé des membres inférieurs (cutis marmorata) est décrit.

– Un *œdème* ferme rosé persistant des paupières et parfois diffus à la face apparaît en fin de grossesse. Il doit être différencié d'œdèmes d'autres causes (toxémie gravidique).

– Un *purpura* déclive peut être observé en fin de gestation. Il est dû à l'augmentation de la fragilité et de la perméabilité capillaires.

– Le *dermographisme urticarien* est fréquent chez la femme enceinte.

## MODIFICATIONS DES ANNEXES [23, 25, 62]

– L'*activité sudorale eccrine* augmente, sauf aux paumes. Sur le corps, la sudation augmente jusqu'à la fin de la grossesse, expliquant la fréquence des miliaires sudorales.

– L'*activité sudorale apocrine* diminue, expliquant l'amélioration habituelle des maladies de Fox-Fordyce et de Verneuil lors de la grossesse. Leur rebond est possible dans le post-partum.

– L'*activité des glandes sébacées* est variable dans le dernier trimestre de la grossesse. L'effet est variable sur une acné préexistante. L'utilisation de topiques antiacnéiques à base de peroxydes de benzoyle, d'antibiotiques (macrolides), d'acide azélaïque (Skinoren®) peut être proposée si nécessaire.

## MODIFICATIONS DES PHANÈRES [23, 25, 62]

– Les *ongles* se modifient rapidement et leur pousse est accélérée. Ils sont plus brillants et plus cassants. Des sillons transversaux, une onycholyse distale, une hyperkératose sous-unguéale peuvent apparaître.

– Les *poils* et les *cheveux* subissent l'action hormonale. Le cycle pileux se modifie : les poils anagènes augmentent et l'évolution en phase télogène diminue. Les cheveux sont plus brillants et plus souples. Une hypertrichose discrète régressive dans le post-partum est possible. L'apparition d'un hirsutisme doit faire rechercher une origine tumorale ovarienne ou surrénalienne. Après l'accouchement, une chute physiologique des cheveux survient : c'est l'effluvium télogène. Il apparaît 4 à 12 semaines après la fin de la grossesse et

dure 3 à 4 mois. La repousse spontanée est totale en 6 à 15 mois. La recherche d’une carence martiale doit être systématique.

MODIFICATIONS GINGIVALES <sup>[25]</sup>

Elles sont fréquentes et aggravées par une mauvaise hygiène buccodentaire. L’épulis, la gingivite hyperplasique et les hémorragies gingivales sont banales.

MODIFICATIONS DES ORGANES GÉNITAUX ET DES SEINS <sup>[62]</sup>

- La *vulve* est hyperpigmentée et peut être le siège de varices. Le signe de Jacquemier-Chadwick correspondant en une congestion veineuse vulvovaginale est un signe précoce et constant de grossesse.
- Les *seins* sont tendus. L’aréole est pigmentée et bombée. La pigmentation prédomine souvent sur le pourtour aréolaire, réalisant un « second mamelon ». Elle peut déborder sur la peau voisine en prenant un aspect réticulé. Les vergetures sont fréquentes chez les primipares. Le réseau veineux sous-cutané est visible. L’hypertrophie des tubercules de Montgomery est un signe de grossesse, présent dès la sixième semaine de gestation. Une hyperkératose aréolaire, récidivant lors des grossesses ultérieures, a été décrite.

MOLLUSCUM FIBROSUM GRAVIDARUM <sup>[25]</sup>

Ce sont de petites lésions pédiculées de quelques millimètres de diamètre, rosées ou discrètement pigmentées. Elles siègent sur le thorax, les aisselles, le cou, les plis sous-mammaires. Elles régressent le plus souvent spontanément dans le post-partum. Leur électrocoagulation peut être proposée en cas de persistance.

Affections prurigineuses spécifiques de la grossesse

Le prurit est un signe observé dans 1 à 18 % des grossesses. Il peut être la traduction des modifications physiologiques produites par la gestation, correspondre à une maladie intercurrente ou préexistante, ou être le symptôme principal d’une affection spécifique de la grossesse. L’incidence de ces affections est de 0,5 à 2 % des grossesses <sup>[40, 74, 92]</sup>. Leur pathogénie est obscure et d’autonomie discutable. Cette nosologie obscure est liée à l’accumulation d’appellations et de sigles désignant des entités souvent identiques ne justifiant pas leur individualisation. Parmi ces affections, certaines sont probablement intercurrentes à la gestation (dermatite auto-immune à la progestérone, impétigo herpétiforme [IH]), d’autres sont d’individualisation discutable (dermatite papuleuse de Spangler, prurigo gestationis de Besnier, folliculite prurigineuse de la grossesse, dermatite à immunoglobulines [Ig]M linéaire de la grossesse) (tableau I) <sup>[1, 10, 13, 20, 51, 85, 92, 99]</sup>.

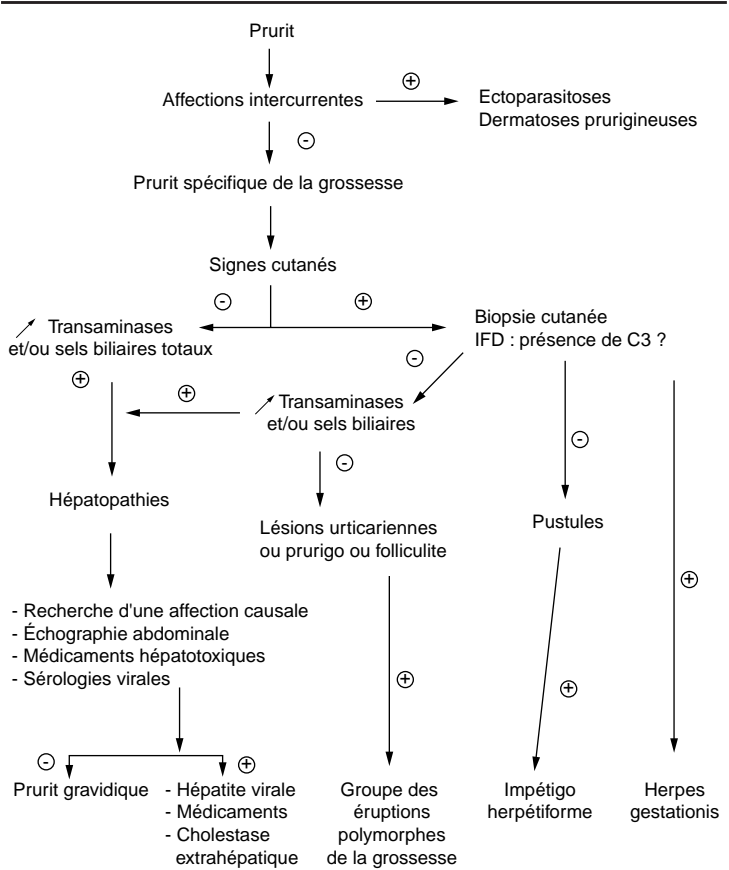
CLASSIFICATION DES AFFECTIONS PRURIGINEUSES DE LA GROSSESSE

Une classification simplifiée axée sur des critères pronostiques et thérapeutiques permet de définir trois cadres diagnostiques <sup>[24, 40, 74, 90]</sup> :

Tableau I. – Affections prurigineuses spécifiques de la grossesse.

Affections d’individualisation indiscutable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pemphigoïde gestationis</li> <li>- Prurit gravidique</li> </ul>
Groupe des éruptions polymorphes de la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PUPPP</li> <li>- Rash toxémique gravidique</li> <li>- Prurigo tardif de la grossesse</li> <li>- Prurigo gestationis de Besnier</li> <li>- Dermatite papuleuse de Spangler</li> <li>- Folliculite prurigineuse de la grossesse</li> <li>- Dermatite à IgM linéaire de la grossesse</li> </ul>
Affections intercurrentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impétigo herpétiforme</li> <li>- Dermatite auto-immune à la progestérone de la grossesse</li> </ul>

PUPPP : pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy ; Ig : immunoglobulines.



2 Conduite à tenir devant un prurit de la grossesse <sup>[69, 84]</sup>. IFD : immunofluorescence directe.

- le prurit gravidique (PG) ;
- la pemphigoïde gestationis ou herpes gestationis (HG) ;
- le groupe des éruptions polymorphes de la grossesse (EPG).

Les deux premières entités sont définies par des caractères cliniques et surtout paracliniques distinctifs. Le dernier groupe inclut les affections ayant cliniquement comme lésion clinique élémentaire une papule, dont les pronostics maternels et fœtaux sont identiques à ceux d’une population témoin et dans lesquelles aucun critère des deux entités précédentes n’est trouvé (fig 2).

PRURIT GRAVIDIQUE

Synonymes : cholestase intrahépatique gravidique, pruritus gravidarum.

Le PG correspond à une cholestase intrahépatique définie par des critères cliniques et biologiques précis, induite par des médiateurs hormonaux et/ou métaboliques, survenant sur un terrain prédisposé génétiquement.

**Critères diagnostiques du prurit gravidique d’après Berg revus par Roger <sup>[9, 73]</sup>**

1. Début du prurit lors de la grossesse
2. Persistance des symptômes jusqu’à l’accouchement
3. Disparition spontanée dans le post-partum immédiat (inférieure à 7 jours)
4. Récurrences induites lors d’une nouvelle gestation ou par la prise d’œstrogènes
5. Absence d’hépatopathie évolutive
6. Absence de prise médicamenteuse hépatotoxique
7. Élévation des titres sériques des sels biliaires totaux et/ou des transaminases hépatiques
8. Antécédent personnel ou familial de prurit survenant en cours de gestation ou après la prise d’œstrogènes

Tableau II. – Modifications des paramètres biologiques hépatiques au cours de la grossesse normale et dans le prurit gravidique [9, 73].

	Grossesse normale	Prurit gravidique
Transaminases hépatiques	N ou ↑ (< 1,5 N)	2 à 4 N ↑ (ALAT > ASAT)
5'-nucléotidase	N ou ↑ (< 2 N)	N ou ↑ (2 à 3 N)
Gamma-GT	N ou ↑ (< 1,5 N)	↑ (< 4 N)
Phosphatases alcalines	N ou ↑ (< 4 N)	↑ (4 à 7 N)
Sels biliaires totaux	N (0,6 < CA/CDCA < 1)	↑ 2 à 100 N (CA/CDCA > 1)
Bilirubine totale	N ou ↑ (< 1,5)	↑ (1,5 à 2 N)
Triglycérides	↑ (1,5 à 2,5 N)	↑ (3 à 5 N)
Cholestérol	↑ (1,5 à 2,5 N)	↑ (3 à 4 N)

N : normale ; CA/CDCA : rapport acide cholique/acide chénodésoxycholique ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase.

■ **Épidémiologie**

Le PG complique 0,1 à 3 % des grossesses. Des paramètres génétiques, ethniques et familiaux modulent son expression [6, 26, 71]. Il est favorisé par la geméllité (21 % versus 4,7 % dans les grossesses uniques) [32]. La prise d’œstroprogestatifs peut induire sa survenue chez des nullipares.

■ **Aspects cliniques**

Le PG débute dans 70 % des cas entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine d’aménorrhée.

■ **Signes cutanés** [6, 9, 22, 71]

Le prurit est constant. Il est intense, insomniant dans 50 à 80 % des cas, induisant des lésions de grattage (stries linéaires, papules excoriées). Des lésions papuleuses folliculaires ou non folliculaires peuvent être observées. Un ictère cutanéomuqueux est observé dans 5 à 10 % des cas.

■ **Signes généraux**

L’apyrexie est constante. Une altération de l’état général et des troubles digestifs peuvent être observés initialement. Une hépatomégalie sensible est présente dans la moitié des cas.

■ **Évolution** [6, 9, 22, 70]

Les manifestations cliniques, les perturbations biologiques s’intensifient au cours de la gestation. Une normalisation spontanée des symptômes survient 1 à 4 semaines après l’accouchement.

Les récides du PG lors de grossesses ultérieures sont observées dans 50 à 70 % des cas. La sévérité de la symptomatologie augmenterait avec la parité. Toutefois, une grossesse normale peut « s’insérer » entre deux gestations compliquées par un PG. Ces récides peuvent survenir après la prise d’œstroprogestatifs.

■ **Examens paracliniques**

■ **Biologie (tableau II)** [9, 22, 71, 73]

L’élévation du titre sérique des sels biliaires totaux à jeun est constante. Au-dessus de deux fois la normale, elle confirme le diagnostic de PG, en l’absence de maladie hépatique intercurrente ou préexistante. Dans les formes débutantes, le dosage des sels biliaires totaux postprandiaux (1 à 2 heures après un repas enrichi en laitages et en graisses) permet de porter un diagnostic [38, 49, 50, 55]. L’élévation des transaminases hépatiques est observée dans 65 % des cas (ALAT [alanine aminotransférases] supérieures aux ASAT [aspartate aminotransférases]) [6, 26, 73]. La sensibilité diagnostique de l’augmentation des titres sériques des sels biliaires et des transaminases est élevée. Ces tests ne sont toutefois pas spécifiques puisqu’ils sont élevés dans d’autres hépatopathies. Toutefois, 50 % des hépatopathies observées au cours de la grossesse sont dues à un PG [26].

Les autres paramètres hépatiques sont inconstamment perturbés et n’ont aucun intérêt diagnostique. Une lipoprotéine anormale, la lipoprotéine X, marqueur non spécifique d’une cholestase, serait présente dans 95 à 98 % des cas de PG.

■ **Histologie**

Le parenchyme hépatique est le siège d’une cholestase intrahépatique non caractéristique.

■ **Pathogénie**

Le PG surviendrait sur un terrain génétiquement prédisposé (déficit enzymatique hépatique ? Perturbation du cycle entérohépatique et de la clairance des hormones gestagènes et/ou des sels biliaires ?), potentialisant l’action physiologique des œstrogènes et de la progestérone sur le métabolisme hépatique [32, 58, 71, 94]. Le prurit est indépendant des titres sériques ou cutanés des sels biliaires. Son médiateur serait un facteur photolabile, éluable par plasmaphérèse et non encore identifié.

■ **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic de PG n’est retenu qu’après avoir éliminé les autres étiologies de cholestase intrahépatique [6, 26]. Un prurit nu, sans lésions cutanées, sans anomalies des paramètres hépatiques ou des titres des sels biliaires totaux, différent du PG, peut être observé en cours de gestation, favorisé par les modifications hémodynamiques, mécaniques (distension cutanée abdominale) ou métabolique (xérose cutanée). Il n’a pas d’incidence sur le pronostic fœtal [73].

■ **Traitement**

Le traitement est essentiellement symptomatique. Il vise à diminuer l’intensité du prurit. Il reposait sur l’utilisation de chélateurs des sels biliaires (cholécystiramine). L’importance des troubles digestifs induits par cette thérapeutique justifie son interruption dans 10 % des cas. Les effets secondaires sont réduits par une augmentation progressive des posologies. Le phénobarbital est efficace sur le prurit à des doses comprises entre 3 et 10 mg/kg/j. Il a une action inductrice enzymatique et sédatrice. L’acide ursodésoxycholique paraît être, actuellement, la thérapeutique assurant l’amélioration la plus significative de la symptomatologie maternelle. Il est proposé à la posologie de 1 g/j. Il n’aurait pas d’effets indésirables sur le fœtus [6, 14, 59, 65, 77]. Ce traitement n’a toutefois pas l’autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

L’utilisation parentérale en intraveineuse du S-adenosyl L-méthionine (SAME) est efficace dans le PG à des doses de 800 mg/kg/j [28]. Son utilisation en pratique courante est difficile.

L’utilisation de gomme guar aurait une efficacité significative sur le prurit. Cette substance permettrait une réduction des titres de cholestérol et de sels biliaires [35].

La survenue de signes de souffrance fœtale aiguë, l’intensité du prurit, justifient parfois le recours à un accouchement prématuré de la grossesse, dès que la maturité pulmonaire le permet [70].

■ **Pronostic**

La gravité du PG est surtout liée à l’augmentation de la morbidité et de la mortalité fœtales : prématurité dans 33 à 66 % des cas, mortalité périnatale dans 35 % des cas (population générale : 11 %), souffrance fœtale in utero (bradycardie, émission méconiale) dans 27 % des cas (population générale : 9 %) [22, 50, 53, 70].

– *Pronostic maternel* : il est bon. Un risque d’hémorragie de la délivrance, secondaire à une malabsorption digestive des facteurs vitamine K-dépendants, existe dans les formes sévères et prolongées de PG. La fréquence des lithiases vésiculaires est 2,5 fois plus élevée chez les femmes ayant eu un PG [43].

– *Pronostic fœtal* : il serait lié à la durée d’évolution et à l’intensité du PG, aux titres sériques et intra-amniotiques des sels biliaires totaux [50, 53, 70]. Les titres sériques d’α-fœtoprotéine, d’hormone lactoplacentaire, et l’œstriolurie n’ont pas de valeur prédictive sur le pronostic fœtal [71].

– *Surveillance materno-fœtale* : elle est basée sur les paramètres cliniques, échographiques, biologiques, et sur l’enregistrement du rythme cardiaque fœtal, primordial dans le PG [53, 70].



## PEMPHIGOÏDE GESTATIONIS

La pemphigoïde gestationis ou HG, est une dermatose bulleuse auto-immune de la jonction dermoépidermique, induite par la grossesse, plus rarement par la prise d'œstrogènes, et exceptionnellement par des tumeurs trophoblastiques (môle hydatiforme, choriocarcinome ovarien) [41, 84, 89].

### ■ Épidémiologie

La fréquence de l'HG, variable selon les études, serait comprise entre 1/1 600 à 1/50 000 grossesses. Ces différences sont liées à la réalisation systématique ou non d'études histologiques cutanées en immunofluorescence [24, 40, 44, 73]. L'HG affecte la multipare caucasienne (67 à 77 % des cas). La prévalence dans les autres groupes ethniques est rare. Une prédisposition génétique est certaine [81].

### ■ Aspects cliniques

**Signes cutanéomuqueux** [24, 40, 73, 90, 92]

L'HG débute dans 60 % des cas entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, et dans 20 % des cas dans les 7 jours suivant l'accouchement. Des formes précoces, dès la deuxième semaine de gestation, sont possibles.

Le prurit est constant. Il précède de 1 à 4 semaines l'éruption. Il débute et prédomine à l'abdomen. Il est souvent intense et insomniant.

L'éruption débute dans 50 à 80 % des cas en région périombilicale et s'étend de façon centrifuge au reste du corps. Des atteintes des muqueuses buccale et vaginale, du visage, des extrémités palmoplantaires (aspect dysidrosique) sont possibles.

L'éruption est faite de papules oedémateuses, érythémateuses, confluant en larges plaques à contour polycyclique, bien limitées. Certaines lésions sont en « cocarde ». Des vésicules et/ou des bulles apparaissent ensuite sur ces plaques ou en peau saine. Les bulles sont tendues, à contenu liquidien clair. Des pustules amicrobiennes ont été observées. Les lésions laissent une pigmentation maculaire cicatricielle.

**Signes généraux**

Un malaise général pseudogrippal peut précéder l'éruption.

### ■ Évolution

Les symptômes s'améliorent habituellement dans les 6 à 8 dernières semaines de gestation. Une exacerbation provisoire dans les 12 à 48 heures du post-partum est observée dans 75 à 85 % des cas. La symptomatologie disparaît complètement après l'accouchement en 5 à 8 semaines, et ce d'autant plus rapidement que la femme allaite son enfant et qu'elle est primipare. Le passage à la chronicité est exceptionnel [41, 42, 44, 45]. Le risque de récurrence d'HG lors de grossesses ultérieures est compris entre 50 et 70 %. Les récurrences seraient alors plus précoces et plus sévères. La prise d'œstrogènes peut favoriser dans 20 à 50 % des cas de nouvelles poussées. Des éruptions prémenstruelles ou préovulatoires ont été observées dans 12 % des cas.

### ■ Examens paracliniques

**Histologie**

L'image histologique caractéristique est une bulle sous-épidermique associée à un infiltrat dermoépidermique inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles. L'étude cutanée en immunofluorescence directe (IFD) affirme le diagnostic en objectivant, de manière constante, un dépôt linéaire, dense, régulier, de la fraction C3 de complément le long de la jonction dermoépidermique, associé à un dépôt d'IgG (dans 30 à 50 % des cas). L'absence de dépôt de C3 en IFD élimine le diagnostic d'HG [42].

**Immunomicroscopie électronique**

Les dépôts d'Ig sont localisés en immunomicroscopie électronique (IME) dans la lamina lucida, au pôle basal de la membrane plasmique des kératinocytes de l'assise germinative, respectant les

hémidesmosomes. Les dépôts sont inconstants (50 à 70 % des cas) et persistent plusieurs mois ou années après la disparition des lésions, permettant des diagnostics rétrospectifs [44, 46].

**Immunofluorescence indirecte (immunoblot)**

Un autoanticorps circulant, une IgG1, l'*HG factor*, sont détectés dans le sérum dans 60 à 90 % des cas. L'*HG factor* traverse la barrière placentaire. Il reconnaît un site antigénique MCW 1 localisé dans le domaine membranaire NC 16A de la glycoprotéine hémidesmosomale de 180 kDa, exprimé à partir du deuxième trimestre de gestation par le placenta, plus exceptionnellement un antigène de 230 kDa [17, 31, 52, 57, 61]. Cet antigène est normalement absent lors de la grossesse. Il est localisé sur les membranes plasmiques des cellules basales de l'épiderme, de l'amnios, du cordon ombilical, et sur les villosités chorionales [64]. Il n'est pas spécifique de l'HG et peut être trouvé dans les pemphigoïdes séronégatives [57].

**Biologie**

Une hyperéosinophilie (supérieure à 500/mm<sup>3</sup>) est observée dans 50 % des cas. Le titre sérique des éosinophiles serait corrélé aux titres d'anticorps circulants et à la gravité de l'expression clinique de l'HG [12, 16, 75].

**Groupe HLA**

Une prédisposition génétique est certaine. L'appartenance des patientes au groupe HLA DR3 ou à l'haplotype DR3-DR4 est significativement supérieure à la population générale [81, 92]. L'existence d'une prédisposition génétique du géniteur est supposée, comme le suggère leur appartenance préférentielle au groupe HLA DR2 (50 % des cas) [82].

### ■ Pathogénie

L'HG est dû à une dysrégulation immunitaire entre l'unité fœtoplacentaire et l'organisme maternel, survenant sur un terrain génétiquement prédisposé. Le rôle des antigènes HLA placentaires est déterminant [17, 48, 80]. Une expression aberrante de ces antigènes de classe II est démontrée (anomalie d'expression des antigènes HLA DQ, défaut d'expression de l'allèle C4) [78, 80, 81]. Des réactions immunoallergiques entre les lymphocytes T maternels et les antigènes placentaires seraient alors induites [48].

Le rôle du polynucléaire éosinophile est important dans la genèse des lésions tissulaires, par la libération de substances protéolytiques (*major binding protein* [MBP]) [12, 16, 75].

### ■ Diagnostics différentiels

L'examen en IFD permet d'affirmer le diagnostic d'HG en présence d'une éruption prurigineuse survenant en cours de gestation [46].

### ■ Associations pathogéniques

L'association de l'HG avec des maladies auto-immunes est rare. L'existence d'anticorps antithyroïdiens, sans signes cliniques de dysthyroïdie, a été trouvée dans 43 % des cas. Une surveillance bioclinique à la recherche d'une dysfonction thyroïdienne est justifiée chez les patientes ayant eu un HG, notamment en cas d'appartenance aux groupes HLA DR3 et/ou DR4 [41].

### ■ Traitement

Le traitement dépend de l'intensité des manifestations cliniques de l'HG, car le pronostic fœtal serait corrélé en partie à leur sévérité. La corticothérapie générale, à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j, est indiquée dans les formes bulleuses étendues. Le traitement améliore habituellement en 1 à 2 semaines les symptômes et doit être poursuivi durant toute la gestation [40]. Il n'occasionne aucun retentissement fœtal, sous réserve d'une bonne surveillance clinique et paraclinique. Une corticothérapie locale peut être proposée dans les formes peu étendues. Son efficacité est inconstante.

L'association ritodrine (Pré-Par®) à la dose de 40 mg/j et pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) aux doses de 200 à 600 mg/j, a un effet suspensif sur l'HG [21]. C'est une alternative à la corticothérapie dans les formes paucisymptomatiques.

L'utilisation de perfusions d'Ig et de ciclosporine a été proposée dans un cas d'HG sévère récurrent [39].

### ■ **Pronostic**

L'HG n'a pas d'incidence sur le pronostic maternel, mais il modifierait le pronostic fœtal. Cette influence serait corrélée à l'intensité de la symptomatologie maternelle, à la réponse aux thérapeutiques proposées, aux titres sériques d'éosinophiles, et à l'importance des dépôts tissulaires d'autoanticorps [16, 44, 75]. Il ne dépend pas de l'âge maternel, de la parité, de la date du début des signes, des titres sériques d'HG *factor* et d'anticorps anti-HLA.

Les risques de prématurité et d'hypotrophie fœtale semblent plus élevés dans les grossesses compliquées par un HG [56, 73, 79].

Une éruption polymorphe précoce (avant la fin de la première semaine postnatale) est décrite chez 5 à 10 % des nouveau-nés [34, 44, 47, 79, 92]. Elle disparaît sans séquelle en moins de 1 mois. L'étude en IFD met en évidence des dépôts de C3 (+ IgG) sur la peau de nouveau-né ou au niveau du cordon, qu'il y ait ou non des lésions cutanées. Ces dépôts seraient liés au passage passif transplacentaire des autoanticorps et/ou des lymphocytes T cytotoxiques maternels [34, 47].

## GROUPES DES ÉRUPTIONS POLYMORPHES DE LA GROSSESSE

*Synonymes* : prurigos de la grossesse, dermatites papuleuses et prurigineuses de la grossesse.

### ■ **Définition**

Le groupe des EPG concerne l'ensemble des affections cutanées prurigineuses (HG exclu) survenant en cours de gestation ou dans le post-partum immédiat (avant la fin de la première semaine), ne présentant aucune perturbation des titres sériques des sels biliaires totaux et/ou des transaminases.

Les affections ont en commun une absence de retentissement maternel ou fœtal et des lésions élémentaires papuleuses (urticariennes ou prurigoïdes).

De nombreuses entités (*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy* [PUPPP] syndrome, prurigo tardif, rash toxémique, prurigo gestationis de Besnier, dermatite papuleuse de Spangler, folliculite prurigineuse de la grossesse, dermatite à IgM linéaire de la grossesse) s'intègrent dans le groupe des EPG [1, 10, 13, 20, 51, 85, 99].

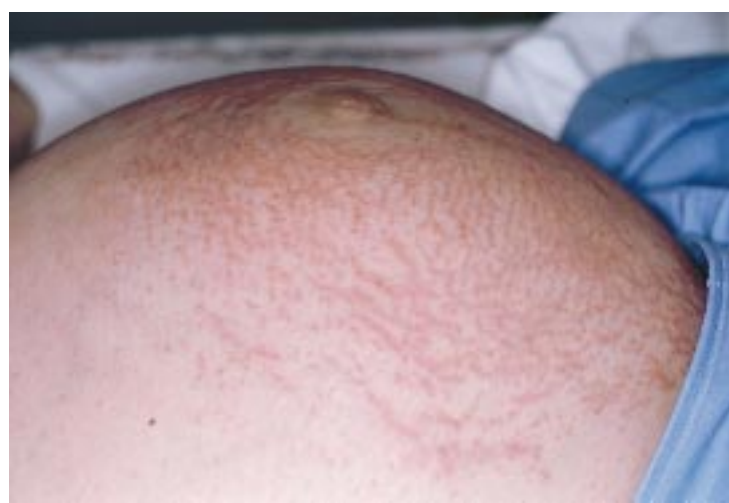
### ■ **Épidémiologie**

La fréquence des EPG est de 0,5 à 2 % des grossesses. Elles atteignent principalement les primipares (60 à 70 % des cas). La gémellité semble favoriser leur survenue [73].

### ■ **Aspects cliniques**

**Signes cutanés** [4, 24, 73, 87, 90, 92]

Les symptômes débutent après la 34<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée dans 80 % des cas, et dans 16 % des cas dans le post-partum immédiat. Le prurit est intense et insomniant dans 80 à 90 % des cas. Il peut précéder l'éruption de 1 à 2 semaines. La lésion élémentaire de 3 à 5 mm de diamètre est une papule œdémateuse, folliculaire ou non. L'éruption polymorphe est faite de papules confluent en plaques bien limitées, de vésicules dans 44 % des cas, et de lésions en « cocarde » dans 19 % des cas. Aucune lésion bulleuse n'est observée. L'éruption se localise préférentiellement à l'abdomen, principalement au niveau des vergetures péripubiennes et des flancs, respectant la région périombilicale. Une extension centrifuge se limitant au tronc, à la racine des membres, respectant le visage et les muqueuses, est habituelle (fig 3, 4).



3 Éruption polymorphe de la grossesse.



4 Éruption polymorphe de la grossesse.

### Signes généraux

L'état général est conservé.

### ■ **Évolution**

Les lésions disparaissent 1 à 6 semaines après l'accouchement. Une exacerbation transitoire de l'éruption dans le post-partum immédiat est observée dans 15 % des cas. La récurrence lors des grossesses ultérieures est trouvée dans 20 % des cas. La prise d'œstroprogestatifs, les menstruations n'induisent pas de récurrence.

### ■ **Examens paracliniques**

#### Histologie

Les lésions épidermiques sont inconstantes, associant des images de parakératose, de spongiose ou d'exocytose. Un infiltrat dermique inflammatoire périvasculaire lymphohistiocytaire est constamment observé. Une atteinte des annexes pilosébacées est possible. L'étude en IFD est habituellement négative. Des dépôts d'IgG ou d'IgM localisés à la jonction dermoépidermique ou sur la paroi des vaisseaux dermiques sont possibles, rendant quelquefois difficile la différenciation diagnostique avec l'HG [1, 4, 60, 92, 93]. L'absence de dépôt

de C3 élimine toutefois ce diagnostic <sup>[46]</sup>. Les dépôts d'Ig ne dépendent pas de l'intensité de l'éruption, ni de l'importance des altérations histologiques. Leur signification n'est pas établie.

Biologie

Les paramètres de la biologie hépatique et de l'hémogramme sont normaux. Les titres sériques de  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin (hCG) plasmatiques, d'œstradiol, d'œstriol et de cortisol sont identiques à la population témoin, contrairement à l'hypothèse émise par Spangler. Les recherches d'HG *factor* sont constamment négatives <sup>[2, 92, 96]</sup>.

■ Pathologie

L'étiopathogénie des EPG est inconnue. Les rôles d'une distension cutanée abdominale excessive, induite par une prise pondérale maternelle ou fœtale importante, l'existence d'un facteur F placentaire stimulant la prolifération des fibroblastes dermiques ont été réfutés <sup>[4, 19, 74]</sup>.

L'augmentation de la fréquence des EPG, lors des grossesses multiples, n'a pas été expliquée. Le rôle de complexes immuns dirigés contre la jonction dermoépidermique a été proposé <sup>[87]</sup>. Une réaction immunologique dirigée contre des cellules fœtales localisées au niveau de l'épiderme des gestantes a été récemment suggérée, par analogie au phénomène de microchimérisme suspecté dans les sclérodermies <sup>[3]</sup>.

■ Diagnostic différentiel

Aucun critère clinique, histologique ou biologique ne permet de porter le diagnostic d'EPG avec certitude. C'est un diagnostic d'exclusion. Il convient d'écarter un HG, mais aussi les affections cutanées préexistantes ou intercurrentes.

■ Traitement

L'utilisation de dermocorticoïdes de classe II permet habituellement une amélioration des symptômes, en association avec l'utilisation d'émollients et de sédatifs antiprurigineux (hydroxyzine). Une corticothérapie générale à la dose de ½ mg/kg/j peut être proposée dans les formes résistantes aux traitements locaux ou gênantes fonctionnellement <sup>[4, 73, 92]</sup>.

■ Pronostic

Le pronostic maternel et le pronostic fœtal dans les EPG sont bons.

Dermatoses intercurrentes à la grossesse

La grossesse a une influence très variable sur l'évolution des dermatoses infectieuses, inflammatoires ou tumorales, intercurrentes ou préexistantes (*tableau III*).

IMPÉTIGO HERPÉTIFORME

Décrit en 1872 par Hebra, l'IH est une dermatose pustuleuse survenant en cours de grossesse et s'intégrant dans le cadre des psoriasis pustuleux.

■ Épidémiologie

L'IH est une affection rare, atteignant dans 68 % des cas des femmes sans antécédent personnel ou familial de psoriasis. Aucune prédisposition génétique n'a été établie.

■ Aspects cliniques <sup>[67, 98]</sup>

L'IH débute dans 82 % des cas au cours des deuxième et troisième trimestres de gestation, exceptionnellement au cours du post-partum immédiat.

Signes cutanéomuqueux

Le prurit est intense. Il précède de quelques jours l'éruption constituée par des placards érythémateux inflammatoires, à limites nettes, d'évolution centrifuge, confluant en larges nappes. Des micropustules de 1 à 2 mm de diamètre, non folliculaires, apparaissent sur ces plaques. Elles sont superficielles, d'un blanc laiteux. L'éruption siège principalement dans les grands plis de flexion. Aucune partie du corps n'est épargnée. Les régions palmoplantaires, le cuir chevelu, le visage, les muqueuses aérodigestives supérieures, anales, vaginales peuvent être atteintes. Des lésions érosives peuvent survenir au niveau de la muqueuse buccale et œsophagienne. Une dyspnée liée à une atteinte du tractus respiratoire est possible (*fig 5, 6*).

Signes généraux

Une altération de l'état général est présente dans 85 % des cas. Une fièvre hectique, avec de grands frissons solennels, est observée avant chaque poussée. Des troubles digestifs avec nausées, vomissements, diarrhées, peuvent aggraver le risque de déshydratation globale. Des myalgies, des crampes musculaires, des contractures, des troubles neurologiques ou articulaires (arthrite, sciatalgie, convulsions) peuvent compliquer le tableau clinique.

Tableau III. – Influence de la grossesse sur les dermatoses préexistantes et intercurrentes <sup>[97]</sup>.

	Dermatoses aggravées par la grossesse	Dermatoses améliorées par la grossesse	Dermatoses d'évolution imprévisible
Infections	- Candidose vaginale - Trichomonase - Condylomatose - Herpes simplex - Infection par le VIH - Folliculite pityrosporique - Lèpre		
Affections dysimmunitaires	- Lupus aigu disséminé - Sclérodermie - Pemphigus	- Sarcoïdose - Nodules rhumatoïdes	- Dermatomyosite - Dermatite atopique
Maladies métaboliques	- Porphyrie aiguë intercurrente ou variegata - Porphyrie cutanée tardive - Acrodermatite entéropathique		
Affections du tissu conjonctif	- Syndrome d'Ehlers-Danlos - Pseudoxanthome élastique		
Autres	- Érythème noueux - Érythème polymorphe - Neurofibromatose - Maladie de Rendu-Osler - Mélanome - Mycosis fongoïde	- Maladie de Fox-Fordyce - Hidrosadénite	- Psoriasis - Acné

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.





5 Impétigo herpétiforme, lésions débutantes.



6 Impétigo herpétiforme, lésions étendues.

### ■ Évolution

L'évolution se fait par poussées successives entrecoupées de phases de rémission. Une guérison spontanée, avant ou après l'accouchement, est possible (20 % des cas). Mais le plus souvent, en l'absence de traitement, une aggravation de la symptomatologie est observée. Elle peut être fatale, marquée par la survenue d'accidents neurologiques et digestifs compliquant les perturbations métaboliques.

La récurrence est constante lors des grossesses ultérieures. Une exacerbation menstruelle après la prise d'œstrogénostatifs ou après des épisodes d'infections génitales est possible.

### ■ Examens complémentaires

- L'*histologie* montre une pustule sous-cornée multiloculaire, emplies de polynucléaires neutrophiles altérés. Le derme superficiel renferme un infiltrat inflammatoire polymorphe.
- Les *prélèvements bactériologiques* cutanés et sanguins sont stériles.
- L'*ionogramme sanguin* met en évidence une hypocalcémie dans 26 à 50 % des cas, associée à une hypoprotidémie et à une hypoalbuminémie induite par l'exsudation cutanée.

### ■ Pathogénie

Des hypothèses de perturbations immunologiques (synthèse d'anticorps antistratum corneum, synthèse de facteurs intervenant dans le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, élévation des titres cutanés de protéases activatrices du complément) ont été proposées, par analogie au psoriasis. Leur importance dans l'IH n'est pas connue. Une origine hormonale est admise. Le rôle de la progestérone est suspecté. Son mécanisme d'action est inconnu [54].

### ■ Diagnostic différentiel

Les pustuloses aiguës exanthématisées généralisées doivent être envisagées systématiquement. L'individualisation de l'IH au sein de ce cadre pathogénique est difficile.

Le principal diagnostic différentiel serait le psoriasis pustuleux aigu de von Zumbush. Aucun critère clinique, biologique, histologique ne permet de différencier les deux affections [54, 67, 98].

### ■ Traitement

L'antisepsie cutanée rigoureuse est indispensable afin d'éviter toute surinfection bactérienne. Le traitement actuel, d'efficacité inconstante, repose sur la corticothérapie générale (1 mg/kg/j) seule ou associée à une supplémentation vitaminocalcique.

L'UVA thérapie locale ou après badigeon de psoralènes (solution de 8-méthoxypsoralène) serait efficace. L'utilisation locale des psoralènes n'est pas contre-indiquée au cours de la grossesse en raison de leur faible diffusion systémique [76].

La puvathérapie (prise orale de psoralènes), les rétinoïdes (Soriatane®) sont formellement contre-indiqués en cours de gestation. Ils peuvent être utilisés avec succès dans le post-partum.

Dans les formes gravissimes mettant en jeu le pronostic vital maternel, un avortement thérapeutique est proposé. Toute nouvelle grossesse est contre-indiquée en raison des récurrences plus sévères lors de nouvelle gestation.

### ■ Pronostic

– *Pronostic maternel* : il est grevé par les troubles métaboliques, neurologiques et digestifs pouvant conduire au décès dans 70 à 89 % des cas en l'absence de traitement.

– *Pronostic fœtal* : il est réservé [98]. Le taux de mortalité in utero serait de 20 à 25 %. La nature du traitement maternel ne modifie pas ce risque. Les décès, en période néonatale, peuvent survenir chez des enfants indemnes de lésions cutanées. Les taux de prématurité sont de 30 à 40 %, de malformations fœtales (hydrocéphalie) de 20 à 30 %.

Une surveillance précise de la croissance, de la vitalité du fœtus et de sa maturité s'impose pour décider du terme et des modalités d'accouchement.

### DERMATITE AUTO-IMMUNE À LA PROGESTÉRONE DE LA GROSSESSE

La dermatite auto-immune à la progestérone (DAIP) n'est pas spécifique de la grossesse. Cette affection rare est caractérisée par la survenue cyclique, 7 à 10 jours avant les règles, d'une éruption cutanée polymorphe disparaissant en 1 à 3 jours après les menstruations. L'éruption associe des lésions à type d'érythème polymorphe, des lésions acnéiformes, des lésions urticariennes et/ou dysidrosiformes [11, 27, 88].

La DAIP doit être différenciée des affections présentant une exacerbation en période prémenstruelle : acné, psoriasis, lupus érythémateux, dermatite atopique, lichen plan, dermatite herpétiforme.

Le diagnostic est confirmé par la positivité de l'intradermoréaction à la progestérone, pratiquée en deuxième partie de cycle. Des anticorps dirigés contre la progestérone et la 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone ont été trouvés. La grossesse peut être

considérée comme un facteur déclenchant de la DAIP, en intervenant comme facteur sensibilisant à la progestérone, tout comme les traitements progestatifs [11]. Quatre cas sont survenus en cours de gestation. La récurrence est constante. Dans deux cas, un avortement précoce a eu lieu.

Le traitement le plus efficace repose sur une œstrogénothérapie. L'éthinylœstradiol est utilisé à la dose de 0,05 mg, une à trois fois par jour [27, 88]. Le traitement pose le problème de ses contre-indications et de ses effets indésirables. Un analogue de la *gonadotrophin releasing hormone*, la buséréline, aurait permis une amélioration de la symptomatologie.

Quand le diagnostic est certain, et en présence de contre-indications à l'œstrogénothérapie, une ovariectomie a été proposée avec succès [72]. L'efficacité du tamoxifène a été rapportée [88].

## CONNECTIVITES ET GROSSESSE

Les modifications évolutives des connectivites pendant la grossesse suggèrent l'influence des hormones sexuelles sur le système immunitaire [7, 63, 91, 95]. La polyarthrite rhumatoïde est améliorée par la grossesse. À l'inverse, les poussées gestationnelles de lupus entraînent un risque fœtomaternel grave [69, 83]. Les dermatopolymyosites peuvent être améliorées ou aggravées par la grossesse [36]. Le mécanisme précis expliquant la modulation de la réponse immune par les hormones sexuelles reste inconnu [7, 63, 78, 95].

### ■ Maladie lupique

Le lupus est une maladie auto-immune systémique d'expression polymorphe. Une aggravation possible durant la gestation, quel que soit le type clinique de lupus, implique une prise en charge médicale attentive de la mère et du fœtus [69].

Le risque est majoré par une atteinte rénale préexistante, et la grossesse est mieux tolérée quand la patiente est en rémission stable et prolongée depuis plusieurs mois. L'évolutivité du lupus lors de la conception est un facteur pronostique important : si la fécondation a lieu lors d'une poussée évolutive du lupus, le risque d'aggravation est de 50 %. De même, les lupus découverts lors d'une grossesse sont souvent sévères, entraînant des atteintes multiviscérales. L'œdème palpébral ou facial, l'œdème des extrémités, et l'érythème palmaire peuvent survenir physiologiquement lors de la grossesse, rendant plus difficile l'évaluation clinique des femmes lupiques. La surveillance biologique doit comporter des dosages répétés des paramètres rénaux, des anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN), du complément sérique total et de ses fractions. La baisse de la fraction C4, normalement élevée dans la grossesse, est un facteur prédictif d'une poussée évolutive. La surveillance doit être renforcée dans le dernier trimestre de gestation et dans le post-partum, en raison de la fréquence élevée des poussées évolutives. La surveillance tensionnelle doit être systématique. En cas d'atteinte rénale, la corticothérapie doit être maintenue après l'accouchement [66, 68, 69].

Le pronostic maternel pour les grossesses ultérieures ne peut être précisé, l'évolution du lupus étant fluctuante. Le pronostic fœtal est

réserve dans les formes sévères. Les avortements spontanés des femmes lupiques sont deux fois plus fréquents que dans la population générale. Ils sont liés à la présence d'anticorps antiphospholipides maternels entraînant des phénomènes de thrombose des vaisseaux placentaires. La fréquence des avortements spontanés est proportionnelle aux titres sériques de ces anticorps. La mort fœtale est plus fréquente si le lupus est actif au moment de la fécondation. Les taux de prématurité sont compris entre 16 et 37 % [15, 18, 68, 69].

Une atteinte lupique néonatale est observée lorsque les mères ont un lupus avec anticorps anti-SSA positifs. Le tableau clinique associe des lésions cutanées polymorphes, une atteinte cardiaque et éventuellement des lésions multiviscérales [15, 18]. La myocardite fœtale lupique, caractérisée par des troubles conductifs, notamment des blocs auriculoventriculaires complets (5 % des cas), engage le pronostic vital [15]. Elle est liée au passage transplacentaire massif des Ig maternelles à la période où la densité myocardique fœtale du complexe RO est maximale. La myocardite est diagnostiquée in utero sur la constatation d'une bradycardie fœtale. L'échographie fœtale confirme l'hypokinésie cardiaque et permet de visualiser éventuellement une péricardite et/ou des épanchements pleuraux. Le traitement repose sur des plasmaphères maternelles et sur la dexaméthasone [15, 66]. Le cortisol et la prednisolone étant transformés en principes inactifs lors du passage de la barrière fœtomaternelle, ils ne peuvent pas être utilisés pour traiter le fœtus. La nécessité d'une sonde d'entraînement cardiaque à la naissance est possible. Quand un premier enfant est atteint, le risque de récurrence est de 25 % pour la fratrie. En l'absence de troubles conductifs, l'évolution du lupus néonatal est spontanément favorable.

### ■ Sclérodermie systémique

L'influence de la grossesse sur la sclérodermie systémique est différente selon les patientes [8, 86]. Certaines sont améliorées : le syndrome de Raynaud s'atténue, la peau s'assouplit. En revanche, le risque d'aggravation est présenté par une atteinte rénale. L'apparition d'une protéinurie et/ou d'une insuffisance rénale avec hypertension artérielle sévère et insuffisance cardiaque congestive engage le pronostic vital. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion associés aux diurétiques permettent habituellement le contrôle de la symptomatologie. La surveillance tensionnelle, le dosage de la créatininémie et la recherche d'une protéinurie doivent être systématiques.

Les complications fœtales décrites sont l'avortement spontané, la mort in utero, la mort en période néonatale, le retard de croissance intra-utérin et la prématurité. Le pronostic fœtal serait conditionné à l'évolutivité de la sclérodermie maternelle [86].

Les traitements de fond de la sclérodermie (D-pénicillamine, colchicine) sont contre-indiqués pendant la grossesse. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être prescrits avec prudence. Les corticoïdes peuvent être utilisés avec précaution en présence d'une atteinte rénale.

## Références

- [1] Alcalay J, Ingber A, Hazaz B, David M, Sandbank M. Linear IgM dermatitis of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 412-415
- [2] Alcalay J, Ingber A, Kafri B et al. Hormonal evaluation background in pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 417-420
- [3] Aractingi S, Berkane N, Bertheau P et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet* 1998 ; 352 : 1898-1901
- [4] Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vonvouras S, Gruber D, Ruiz C. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. Clinical and immunopathologic observations in 57 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 933-939
- [5] Ash K, Lord J, Zubowski M, McDaniel DH. Comparison of topical therapy for striae alba (20 % glycolic acid / 0,05 % tretinoin versus 20 % glycolic acid / 10 % L-ascorbic acid). *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 849-856
- [6] Bacq Y, Sapet T, Brechot JF, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a french prospective study. *Hepatology* 1997 ; 26 : 358-364
- [7] Bahlla AK. Hormones and the immune response. *Ann Rheum Dis* 1989 ; 48 : 1-6
- [8] Ballou SP, Morley JJ, Kushner I. Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 295-298
- [9] Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986 ; 65 : 107-113
- [10] Besnier E, Brocq L, Jacquet L. La pratique dermatologique. Paris : Masson, 1904
- [11] Bierman SM. Auto-immune progesterone dermatitis of pregnancy. *Arch Dermatol* 1973 ; 107 : 896-900
- [12] Borrego L, Peterson EA, Diez LI et al. Polymorphic eruption of pregnancy and Herpes gestationis: comparison of granulated cell proteins in tissue and serum. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 213-225
- [13] Bourne G. Toxic rash of pregnancy. *Proc R Soc Med* 1962 ; 55 : 462-464
- [14] Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 91-98



- [15] Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30 : 44-49
- [16] Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, D'Agata A, Capelli G, Fabbri P. Serum eosinophil cationic protein in bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 177-180
- [17] Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G et al. Ig G1 and Ig G3 are the major immunoglobulins subclasses targeting epitopes within the NC 16 A domain of BP 180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113 : 140-142
- [18] Classen SR, Paulson PR, Zacharias SR. Systemic lupus erythematosus : perinatal and neonatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998 ; 27 : 493-500
- [19] Cohen LM, Capeless EL, Krusinski PA, Maloney ME. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy and its relationship to maternal-fetal weight gain and twin pregnancy. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1534-1536
- [20] Cooper AJ, Fryer JA. Prurigo of late pregnancy. *Australas J Dermatol* 1980 ; 21 : 79-84
- [21] Costa C, Posternak C. Ritodrine and pyridoxine in herpes gestationis. *Dermatologica* 1986 ; 173 : 102-103
- [22] Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998 ; 22 : 104-111
- [23] Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997 ; 15 : 35-43
- [24] Erickson CV, Matus NR. Skin disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 1994 ; 49 : 605-610
- [25] Estève E, Saudeau L, Pierre F, Barriet K, Vaillant L, Lorette G. Signes cutanés lors des grossesses normales. Étude de 60 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 227-231
- [26] Everson GT. Liver problems in pregnancy: managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease. *Medscape Womens Health* 1998 ; 3 : 2
- [27] Freychet F, Ortonne JP. La dermatose auto-immune à la progestérone. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 551-555
- [28] Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984 ; 4 : 274-278
- [29] Garcia A, Fulton JF Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 443-447
- [30] Gharbi MR. Les vergetures. *Nouv Dermatol* 1989 ; 4 : 431-432
- [31] Ghohestani R, Nicolas JF, Kanitakis J, Bedane C, Faure M, Claudy A. Pemphigoid gestationis with autoantibodies exclusively directed to the 230-kDa bullous pemphigoid antigen. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 603-604
- [32] Gonzales MC, Reyes H, Arese M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989 ; 9 : 84-90
- [33] Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1453-1457
- [34] Guillet G, Nougue J, Oskman F. Herpes gestationis in mother and erythematopustulous in the newborn with positive direct immunofluorescence. A transfer of the disease? *Dermatologica* 1988 ; 176 : 143-147
- [35] Gylling H, Riikonen S, Nikkila K, Savonius H, Miettinen TA. Oral guar gum treatment of intrahepatic cholestasis and pruritus in pregnant women. Effects on serum cholesterol and other non-cholesterol sterols. *Eur J Clin Invest* 1998 ; 28 : 359-363
- [36] Harris A, Webley M, Usherwood M, Burge S. Dermatomyositis presenting in pregnancy. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 783-785
- [37] Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998 ; 25 : 510-512
- [38] Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 581-587
- [39] Hern S, Harman K, Bhogal BS, Black MM. A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 185-188
- [40] Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy. A reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clin Exp Dermatol* 1982 ; 7 : 65-73
- [41] Holmes RC, Black MM, Williamson DM, Scutt RW. Herpes gestationis and bullous pemphigoid. A disease spectrum. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 535-541
- [42] Holmes RC, Williamson DM, Black MM. Herpes gestationis persisting for 12 years. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 375-376
- [43] Ingelfinger FJ. Gallstones and estrogens. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 51-52
- [44] Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 255-259
- [45] Jenkins RE, Vaughan-Jones SA, Black MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid-two refractory cases highlighting this association. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 595-598
- [46] Jurecka W, Holmes RC, Black MM, McKee P, Das AK, Bhogal BS. An immunoelectron microscopy study of the relationship between herpes gestationis and polymorphic eruption of pregnancy. *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 147-151
- [47] Karna P, Broecker AH. Neonatal herpes gestationis. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 299-301
- [48] Kelly SE, Black MM, Fleming S. Antigen-presenting cells in the skin and placenta in pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 : 593-599
- [49] Laatikainen T. Post-prandial serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Ann Clin Res* 1978 ; 10 : 307-312
- [50] Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984 ; 22 : 91-94
- [51] Lawley TJ, Hertz KC, Wade TR, Ackerman AB, Katz SI. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *JAMA* 1979 ; 241 : 1696-1699
- [52] Lim MS, Gharbia M, Fu CL et al. Molecular mapping of the major epitopes of BP 180 recognized by herpes gestationis antibodies. *Clin Immunol* 1999 ; 92 : 285-292
- [53] Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 1274
- [54] Lotem M, Katzenelson V, Rotem A, Hod M, Sandbank M. Impetigo herpetiformis: a variant of pustular psoriasis or a separate entity? *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 338-341
- [55] Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentration during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986 ; 91 : 825-829
- [56] Mascaro JM Jr, Lecha M, Mascaro JM. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1209-1210
- [57] Matsumura K, Amagai M, Nishikawa T, Hashimoto T. The majority of bullous pemphigoid and herpes gestationis serum samples react with the NC 16 A domain of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 507-509
- [58] Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 346-357
- [59] Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 1029-1040
- [60] Moreno A, Noguera J, De Moragas JM. Polymorphic eruption of pregnancy: histopathologic study. *Acta Derm Venereol* 1985 ; 65 : 313-318
- [61] Morrison LH, Labib RS, Zone JJ, Diaz LA, Anhalt GJ. Herpes gestationis autoantibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 2023-2026
- [62] Muzzafar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 429-431
- [63] Nelson JD. Pregnancy immunology and autoimmune disease. *J Reprod Med* 1998 ; 43 : 335-340
- [64] Ortonne JP, Haloua B, Verrando P, Pisani A, Bernerd F. Localization of herpes gestationis antigen in isolated keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 495
- [65] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 1022-1028
- [66] Petri M. Treatment of systemic lupus erythematosus: an update. *Am Fam Physician* 1998 ; 57 : 2753-2760
- [67] Pierard GE, Pierard-Franchimont C, De La Brassine M. Impetigo herpetiformis and pustular psoriasis during pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1983 ; 5 : 215-220
- [68] Rahman P, Gladsman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1526-1530
- [69] Reichlin M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Reprod Med* 1998 ; 43 : 355-360
- [70] Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976 ; 1 : 870-872
- [71] Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 12 : 211-216
- [72] Rodenas JM, Herranz MT, Tercerod J. Auto-immune progesterone dermatitis: treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 508-511
- [73] Roger D, Vaillant L, Bacq Y, Grangepon MC, Brechot JP, Lorette G. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 734-739
- [74] Roger D, Vaillant L, Lorette G. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy are not related to maternal or fetal weight gain. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1517
- [75] Scheman AJ, Hordinsky MD, Groth DW, Vercelotti GM, Leiferman KM. Evidence for eosinophil degranulation in the pathogenesis of herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1079-1083
- [76] Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with locally administered Puva. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 443-444
- [77] Serrano MA, Brites D, Larena MG et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 829-839
- [78] Shornick JK, Artlett CM, Jenkins RE et al. Complement polymorphism in herpes gestationis: association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 545-549
- [79] Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 63-68
- [80] Shornick JK, Jenkins RE, Artlett CM. Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 123-126
- [81] Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. High-frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestationis. *J Clin Invest* 1981 ; 68 : 533-535
- [82] Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. Paternal histocompatibility (HLA) antigens and maternal anti-HLA antibodies in herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1983 ; 81 : 407-409
- [83] Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgen LM, Baste V. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant women with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol [suppl]* 1998 ; 107 : 109-112
- [84] Slazinski L, Degefu S. Herpes gestationis associated with choriocarcinoma. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 425-428
- [85] Spangler AS, Reddy W, Bardawil WA, Roby CC, Emerson K Jr. Papular dermatitis of pregnancy. A new clinical entity? *JAMA* 1962 ; 181 : 577-581
- [86] Steen VD. Pregnancy in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol [suppl]* 1998 ; 107 : 72-75
- [87] Tarrochi S, Carli P, Caproni M, Fabbri P. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 448-450
- [88] Teelucksingh S, Edwards CR. Auto-immune progesterone dermatitis. *J Intern Med* 1990 ; 227 : 143-144
- [89] Tindall JC, Rea TH, Schulman I, Quismorio FP. Herpes gestationis in association with a hydatiform mole. Immunopathologic studies. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 510-512
- [90] Vaillant L, Roger D, Estève E. Conduite à tenir devant un prurit de la grossesse. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 655-663
- [91] Varner MW. Auto-immune disorders and pregnancy. *Semin Perinatol* 1991 ; 15 : 238-250
- [92] Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 71-81
- [93] Velthuis PJ, DeJong MC, Kruis MH. Is there a linear IgM dermatosis? Significance of linear IgM junctional staining in cutaneous immunopathology. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 : 8-14
- [94] Vore M. Estrogen cholestasis. Membranes, metabolites or receptors? *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 643-649
- [95] Wilder RL. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1998 ; 840 : 45-50
- [96] Wilkinson SM, Buckler H, Wilkinson N, O'Driscoll J, Roberts MN. Androgen levels in pruritic folliculitis of pregnancy. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 234-236
- [97] Winton GB. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 1-13
- [98] Wolf Y, Grontz A, Walman I, Luxman D, David MP. Impetigo herpetiformis during pregnancy: case report and review of literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 ; 74 : 229-232
- [99] Zoberman E, Farmer ER. Pruritic folliculitis of pregnancy. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 20-22



# Peau noire

JJ Morand  
E Lightburn

**Résumé.** – Après avoir abordé les caractéristiques cliniques et histologiques de la peau noire et décrit les cadres sémiologiques des dyschromies et du prurit, les auteurs présentent un panorama des affections ou des principales dermatoses selon un ordre de spécificité ou de prévalence (dermatosis papulosa nigra, kératodermie ponctuée palmaire, hypomélanose confluyente progressive, acné chéloïdienne, pseudofolliculite de barbe, ainhum, ulcère phagédénique, mélanome plantaire, ochronose...).

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** peau noire, peau afro-antillaise, peau métissée, dermatosis papulosa nigra, kératodermie ponctuée palmaire, dyschromie, acné chéloïdienne, ainhum.

## Introduction

L'étude de la dermatologie sur peau noire est encore pauvre et hormis quelques ouvrages de qualité [14, 15, 28, 35, 94, 135, 146, 164], les publications sont rares, particulièrement en Afrique où les affections cutanéomuqueuses isolées ou révélatrices d'une infection ou d'une maladie systémique constituent pourtant un secteur majeur de consultation avec un impact évident en matière de santé publique [13, 50]. Certes les grandes endémies (mycobactéries, tréponématoses et autres maladies vénériennes, infections à pyogènes...) ont bénéficié de travaux privilégiés. Il demeure en tous cas difficile de trouver des études statistiquement fiables tant en termes de prévalence des affections qu'en matière de sémiologie et de thérapeutique. La plupart des auteurs se basent sur une expérience non chiffrée. Désormais, en raison des importantes migrations de population, chaque dermatologue est confronté dans les grandes cités européennes à la pathologie sur peau noire. Notre dessein est ainsi de présenter les particularités de la peau noire ou brune et d'illustrer les dermatoses courantes contractées en dehors des tropiques ou bien importées après un séjour dans le pays d'origine, en faisant abstraction des grandes infections (lèpre, mycoses profondes, parasitoses...) hormis pour le diagnostic différentiel. L'approche clinique aurait pu se faire selon le type de maladie (tumorales, inflammatoires, infectieuses...) mais il paraît plus pragmatique d'envisager sans exhaustivité les dermatoses selon leur « spécificité » et leur prévalence estimée dans la population noire [13, 25, 78, 167] en réservant à deux grands cadres symptomatiques, les dyschromies et le prurit, une place privilégiée.

## Épidémiologie [29, 37, 64, 96, 101, 102, 142, 150, 161, 166, 171]

La plupart des études épidémiologiques sont rétrospectives et basées sur les motifs de consultation ou/et d'hospitalisation ; elles n'ont

par conséquent pas de valeur statistique générale. La comparaison entre ces études (tableau I) est bien entendu impossible en raison des multiples biais de recrutement et des difficultés techniques de diagnostic (histologie cutanée, microbiologie...). Il est tout de même intéressant d'observer les différences énormes entre les chiffres rapportés et de noter l'absence de certaines affections selon l'étude.

De rares enquêtes [102] répondent aux règles statistiques modernes et permettent d'estimer la prévalence des affections dermatologiques dans la population.

Il est clair qu'en milieu tropical, les infections prédominent et sont essentiellement bactériennes notamment à pyogènes. Elles surinfectent volontiers les ectoparasitoses dont la plus fréquente est la gale.

Les maladies sexuellement transmissibles demeurent un important problème de santé publique malgré les campagnes de prévention fondées sur l'utilisation du préservatif afin de se protéger de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La lèpre constitue encore une endémie majeure, la tuberculose cutanée ou/et ganglionnaire demeurant rare comparativement aux formes pulmonaires et osseuses [125]. Les dermatoses classiques ne constituent pas, de ce fait, sauf dans les villes en voie d'industrialisation, le motif essentiel des consultations. On voit bien ainsi la différence de proportions des diverses affections dermatologiques entre la population noire en Afrique et aux États-Unis ou à Londres ; l'augmentation du niveau socioéconomique entraîne une diminution des infections favorisées par la promiscuité et augmente de façon réelle ou simplement de manière relative les dermatoses bénignes (comme l'acné par exemple alors qu'elle n'est pas rare en Afrique où elle est notamment favorisée par les topiques dépigmentants à base de corticoïdes) [78, 117]. Les différences observées entre enfants et adultes sont dans l'ensemble les mêmes que sur peau blanche avec bien entendu, une révélation dans l'enfance des génodermatoses (albinisme, xeroderma pigmentosum, neurofibromatose...), une plus grande fréquence des exanthèmes viraux et des ectoparasitoses... [21, 84].

Jean-Jacques Morand : Spécialiste des Hôpitaux.

Edward Lightburn : Assistant.

Service de dermatologie (Dr Corinne Chouc), hôpital militaire Alphonse Laveran, institut de médecine tropicale du service de santé des Armées (Pharo), Boulevard Laveran, BP 50 Marseille, France.

Tableau I. – Synthèse des études épidémiologiques des dermatoses sur peau noire (ne pas comparer les chiffres [en %] des études rétrospectives - R - [biaisées car fonction du recrutement] avec ceux des études de prévalence - P - [après échantillonnage en grappes]).

Pays/Ville	Kenya	Rwanda	Zambie	États-Unis, Washington	Afrique du Sud, Pretoria	Mali, Bamako	Mali, Bamako	Angleterre, Londres	Angleterre, Londres	Guadeloupe, France
Année	1965-1967	?	1977-1978	1980-1982	1974-1980	1993-1994	1993	1995	1996	1996
Référence	Verhagen, 1968 <sup>[166]</sup>	Van Hecke, 1980 <sup>[161]</sup>	Ratnam, 1979 <sup>[142]</sup>	Halder, 1983 <sup>[64]</sup>	Schulz, 1982 <sup>[150]</sup>	Mahé, 1995 <sup>[102]</sup>	Mahé, 1998 <sup>[96]</sup>	Child, 1999 <sup>[29]</sup>	Child, 1999 <sup>[29]</sup>	Mahé, 1999 <sup>[101]</sup>
Nombre de malades	3 168	2 819	12 610	2 000	5 000	1 817 enfants	10 575	187 enfants	274 adultes	3 795 Afro-Antillais
Type d’étude	R	R	R	R	R	P	R	R	R	R
Acné	> 4	2	2,1	27,7	11,26				13,7	19,5
Acné chéloïdienne Pili incarnati					0,28				13,7	0,7/0,6
Albinisme					0,32		0,2			
Alopécie de traction						< 0,1			1	
Carcinome/mélanome					0,2		0,2			
Chloasma					0,42					
Cicatrices chéloïdes	1	0,2	2,2		0,16		0,8		2,1	0,9
Dermatoses bulleuses	0,9				0,34		0,1			
Dermatosis papulosa nigra										0,9
Dermite séborrhéique	2,6			6,5			1,9			6
Dyschromie cosmétique					6,48					
Eczéma (atopique ou non)	12 + 2 (dartres)	9,4 (?)	14,7	> 20,3	29	1 + 1,3 (dartres)	> 9 + 3,6 (dartres)	36,5 + 3,7 (dartres)	9,6	11,1 + 3,8 (dartres)
Érythème noueux					0,46				0,7	
Érythème polymorphe	0,5		1		2,32		< 0,1			
Ichtyose	1,25									
Kératodermie	0,4	6,8	1,1				3,6			
Lichen	3	0,4	1,4		1,66		0,8		2,1	
Lupus	1,5				1,22		0,1		1	
Lymphome					0,2		0,05		0,7	
Molluscum contagiosum		< 0,2			0,16		1	4		
Mycoses cutanées (hors teignes)		0,5	6	5,3 (?)	5,52	3,6	4,2			13,1
Mycoses unguéales						0,3	0,9		> 1,7	
Neurofibromatose							0,2			
Papillomavirus Verrues/condylomes	2/0,1	1,3/0,5		3,1	1,5		0,9/0,5	3,7	1,4	2
Parapsoriasis en gouttes								1,1		
Pédiculose		13,3					< 0,9			
Pelade			1,1	5,3 (?)	0,22	4,7	< 0,5	2,1	3,1	< 3,2 (alopécie)
Pellagre	1,15		1,5		1,5					
Photodermatoses	6,85		2,6							
Pityriasis rosé de Gibert	0,5		2,1	2,1	2,42		1,5		1,7	
Pityriasis versicolor	3,4	8,6	4,8	2,4			2		3,8	
Prurigo		1,7			> 1	0,2				3,2

Tableau I. – (Suite) Synthèse des études épidémiologiques des dermatoses sur peau noire (ne pas comparer les chiffres [en %] des études rétrospectives - R - [biaisées car fonction du recrutement] avec ceux des études de prévalence - P - [après échantillonnage en grappes]).

Pays/Ville	Kenya	Rwanda	Zambie	États-Unis, Washington	Afrique du Sud, Pretoria	Mali, Bamako	Mali, Bamako	Angleterre, Londres	Angleterre, Londres	Guadeloupe, France
Année	1965-1967	?	1977-1978	1980-1982	1974-1980	1993-1994	1993	1995	1996	1996
Référence	Verhagen, 1968 [166]	Van Hecke, 1980 [161]	Ratnam, 1979 [142]	Halder, 1983 [64]	Schulz, 1982 [150]	Mahé, 1995 [102]	Mahé, 1998 [96]	Child, 1999 [29]	Child, 1999 [29]	Mahé, 1999 [101]
Nombre de malades	3 168	2 819	12 610	2 000	5 000	1 817 enfants	10 575	187 enfants	274 adultes	3 795 Afro-antillais
Type d'étude	R	R	R	R	R	P	R	R	R	R
Psoriasis	3,15	0,6	1		1,72	1,5	0,5		4,8	
Pyodermite, érysipèle, impétigo, folliculite	2,4	4,5	20,3		4,76		11,1			3,6
Sarcoïdose					0,14	12,3			1,4	
Scabiose	5,6	30	< 30 (« parasitoses »)		4,32		16,6			
Sclérodermie	0,4						0,1			
Teignes	4,6					4,3	1,8		26,5	
Toxidermie	> 1	0,4	0,7		1,5	9,5	0,6			
Tuberculose cutanée	0,4				0,58					
Ulcère drépanocytaire									0,7	
Autres ulcères					0,8		0,4 (?)			
Urticaire	2,25	0,7	3,5	2	1,32		4,4		1,7	
Viroses (herpès, varicelle, zona)	0,4	1	1,6		1,6	< 0,1	1,5			
Vitiligo	2,9	0,2	1,4		0,84	0,3	0,9			

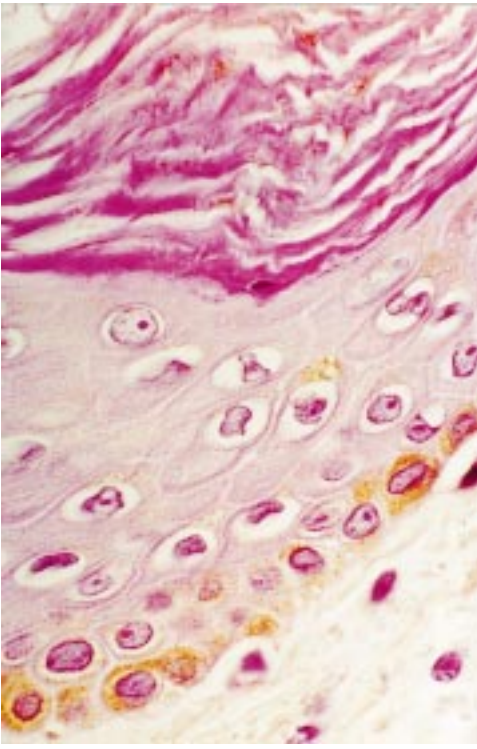
**Différences cliniques et histologiques entre peau noire et peau blanche** [6, 27, 32, 57,

67, 77, 81, 112, 115, 120, 140, 168]

La pigmentation cutanée constitue l'élément majeur de différenciation clinique des peaux noires et blanches avec tous les intermédiaires de dégradés qu'autorisent l'origine ethnique et le métissage ; les peaux asiatiques et la palette de couleurs observée en Amérique du Sud et en Australie-Indonésie pouvant s'intégrer à ce continuum.

La coloration cutanée varie du noir ébène (Bantou) au marron foncé (Toucouleur), au marron clair (Peuhl) jusqu'au beige (Éthiopien) avec des variations considérables au sein d'un même pays en raison de la multitude des peuples qui l'habitent (Djibouti) ou des nombreux métissages (Antillais, Noirs américains).

Histologiquement la distinction ne relève pas d'une différence quantitative significative sur le plan cellulaire des kératinocytes, des cellules de Langerhans, de Merkel ou bien des mélanocytes mais résulte d'une mélanisation (formation des grains de pigment élémentaires ou mélanosomes dans les mélanocytes) et d'une pigmentation (transfert du pigment dans les kératinocytes) différentes. Les mélanosomes de la peau noire sont de plus grande taille (0,6 x 0,25 µm) et restent dispersés dans le cytoplasme des kératinocytes après leur transfert contrairement à ceux de la peau blanche qui sont groupés, envacuolés dans des lysosomes et plus petits (0,5 x 0,2 µm). De plus, ils ne sont pratiquement pas dégradés et parviennent intacts jusque dans la couche cornée (fig 1). C'est ce qui explique la coloration d'un coton imbibé d'éther après frottement de la peau noire. La photoprotection du sujet noir est évidemment nettement améliorée par l'hyperpigmentation mélanique, et le filtrage des ultraviolets (UV) B s'effectue principalement dans les couches vivantes de l'épiderme et non pas seulement dans la couche cornée contrairement au sujet blanc de phototype foncé [77]. Les UVB réussissant à pénétrer l'épiderme noir



1 Histologie d'une peau noire : coloration argentique objectivant la présence de mélanine jusqu'en surface, dans les squames de la couche cornée (x 100).

induisent une stimulation des lymphocytes *natural killer* (contrairement au sujet blanc) ce qui, outre le plus faible taux d'UVB transmis, interviendrait dans la moindre carcinogenèse photo-induite [112]. L'inconvénient de ce filtrage est la carence en vitamine D avec risque d'ostéomalacie. La protection contre les UVA est moindre (bien que nettement meilleure que chez l'individu blanc) et



la proportion atteignant le derme n'est pas négligeable expliquant l'existence non exceptionnelle de photoallergies de contact et de photosensibilité endogène chez le sujet noir [40, 173]. L'altération élastosique des fibres élastiques et l'atrophie épidermique favorisées par l'exposition solaire prolongée sont minimales au niveau de la face de femmes noires [120] ; pourtant, la comparaison histologique ne montre pas de différence significative quant au vieillissement cutané malgré cette protection solaire naturelle de l'individu noir [67].

L'épaisseur du stratum corneum est en revanche identique bien que le nombre de couches cellulaires soit supérieur chez le sujet noir. L'interprétation est variable selon les auteurs : certains considèrent qu'il existe une meilleure cohérence cellulaire avec un caractère plus compact de la couche cornée, d'autres au contraire retrouvent une desquamation spontanée augmentée [32]. Il semble y avoir une moins bonne absorption percutanée des topiques, la fonction barrière de la couche cornée étant majorée [81] ; la peau noire apparaît également plus résistante aux irritations superficielles bien qu'il n'y ait pas d'incidence franche sur la susceptibilité aux sensibilisations allergiques.

Les glandes sudorales eccrines et apocrines ne comportent pas de caractère spécifique même si leur fonctionnement semble augmenté du fait de la plus grande absorption calorifique de la peau noire imposant une majoration de la thermolyse évaporatoire [27, 57]. D'ailleurs, les sujets noirs sont aussi exposés au coup de chaleur en cas d'hygrométrie élevée et d'exposition solaire. De même, il n'y a pas de différence significative morphologique ou fonctionnelle concernant les glandes sébacées hormis peut-être une concentration plus élevée de sébum résiduel à la surface cutanée. Mais là encore, les études sont contradictoires puisque, en tout cas chez le sujet âgé noir, la xérose diffuse est très fréquente ; chez le jeune, l'acné non cosmétique est globalement moins fréquente et chez le volontaire sain lors d'expérimentations, il existe une moins grande conductivité électrique cutanée (résistance plus élevée) témoignant d'une faible hydratation de la peau [81] et surtout des variations nettes selon le site exploré [168]. Les odeurs corporelles, très variables selon les individus au sein d'une même population, sont tout de même assez typiques dans certaines ethnies, et relèveraient plus d'habitudes cosmétiques et alimentaires que de particularités fonctionnelles ou morphologiques des glandes apocrines. De plus, le rôle de la colonisation bactérienne des zones apocrines, notamment axillaires, est important bien qu'il n'y ait pas d'études objectivant une différence significative de la flore cutanée hormis pour *Propionibacterium acnes* paradoxalement plus présent sur peau noire [168].

Il n'y a pas de variations objectivables entre le tissu conjonctif de la peau noire et celui de la population blanche et la plus grande fréquence des chéloïdes résulte d'une prédisposition génétique favorisant la prolifération fibroblastique et collagénique qu'on peut d'ailleurs observer aussi chez les sujets caucasiens.

En revanche, les différences capillaires sont importantes avec, chez les Noirs africains, la présence de cheveux, de poils de barbe, des plis axillaires et du pubis, crépus, noirs (eumélaniques sauf chez les albinos où ils peuvent prendre une coloration variant du blanc au jaune orangé et roux) et moins denses, plus clairsemés ; les follicules pileux anagènes ont une implantation dermique profonde presque horizontale et les tiges pileuses qui en sont issues ont une section elliptique et un trajet en hélice serrée dont la spirale s'amorce avec l'émergence du cheveu à la surface cutanée (le trajet est rectiligne et la section est ronde chez les Caucasiens, les Asiatiques et les Mélanésiens) [57]. La composition biochimique des cheveux est en revanche identique quelle que soit l'ethnie.

En somme, la différence entre la peau noire et la peau blanche est essentiellement d'ordre pigmentaire et de toute façon, il existe un véritable continuum entre les extrêmes que constituent schématiquement le tissu cutané d'un roux nordique et celui de l'Africain noir ébène, d'un nouveau-né à peau blanche et d'un vieillard à peau noire exposé aux intempéries, les variations de texture, d'hydratation ou d'élasticité n'étant pas automatiquement ou intrinsèquement liées à l'ethnie et à la couleur de la peau...



2 Hypopigmentation palmaire avec hyperpigmentation des plis de flexion.



3 Ligne de démarcation de Fitcher-Voigt sur la face antéro-interne du bras.

## Modifications pigmentaires

### VARIATIONS PIGMENTAIRES PHYSIOLOGIQUES DE LA PEAU NOIRE [39, 48, 56, 66, 89, 110, 149, 152, 153]

La pigmentation naturelle du sujet noir n'est ni homogène ni uniforme. Ainsi les paumes et les plantes sont moins pigmentées (hormis sur les plis de flexion) (fig 2) à l'inverse des zones périorbitaires et des zones particulièrement photoexposées.

Il existe des lignes pigmentaires dites de « démarcation » qui sont peu visibles chez le sujet à peau claire et qui sont bien mieux visualisées et individualisées chez les sujets noirs, asiatiques ou métis.

Ainsi on note une moindre pigmentation de la face antéro-interne du bras comparativement à la zone postéroexterne définissant ainsi une ligne de démarcation dite de Fitcher-Voigt qui peut plus rarement s'apercevoir à l'avant-bras et au niveau du premier métacarpien (fig 3). L'extension de cette ligne en transpectoral selon un dessin variable (rectiligne ou courbe épousant les seins) est possible. Mais on observe surtout une ligne médiosternale hypopigmentée, présente chez un tiers des enfants noirs.

Très souvent présente dès la naissance chez le nouveau-né noir, maghrébin ou asiatique, préférentiellement dans la région



4 A. Hyperpigmentation mélanique des gencives.  
B. Hyperpigmentation mélanique des lèvres.  
C. Pigmentation ponctuée linguale.

lombosacrée, unique ou multiple, la *tache mongolique* est une macule mal limitée, bleutée ou gris ardoisé qui correspond à l'accumulation dermique de mélanocytes par arrêt de leur migration ; elle disparaît spontanément durant l'enfance.

La *mélanose pustuleuse néonatale transitoire*, bien qu'assez rarement observée, serait l'équivalent de l'érythème toxiallergique du nouveau-né qui survient chez près de la moitié des nouveau-nés et correspondrait à un phénomène maturatif de la réponse inflammatoire tissulaire. Elle se traduit à la naissance ou le lendemain, chez le nourrisson noir, par une pustulose amicrobienne généralisée isolée laissant des macules lentigineuses pigmentées



5 A. Macules hyperpigmentées plantaires associées à une kératodermie.  
B. Syphilides pigmentées palmaires (cliché du docteur Marrot).

entourées d'une collerette desquamative, disparaissant spontanément en quelques semaines.

L'*hyperpigmentation mélanique gris bleuté ou brune de la muqueuse buccale*, notamment des faces vestibulaires des gencives, de la face interne des joues, parfois de la langue (bords latéraux ou pointe) est physiologique et n'apparaît nettement qu'à l'adolescence (fig 4)<sup>[89]</sup>. On note aussi souvent un film grisâtre opalescent ou leucodème sur la muqueuse buccale qui correspond à l'absence de desquamation des cellules superficielles de la couche cornée. Il existe, chez plus de la moitié des sujets noirs, des *macules hyperpigmentées plantaires* (fig 5A) plus que palmaires, ovoïdes, comportant des mélanocytes dendritiques avec un regroupement pigmentaire au sommet des crêtes épidermiques ; cette hyperpigmentation a été récemment rapprochée du syndrome de Laugier-Hunziker<sup>[16]</sup>. Le diagnostic différentiel habituellement aisé doit se faire avec un mélanome (unique et plutôt hétérogène) et des syphilides pigmentées (multiples, le plus souvent infiltrées) (fig 5B).

La matrice unguéale comporte des mélanocytes pouvant pigmenter la tablette unguéale sous forme de mélanonychies longitudinales. Le caractère homogène et stable de ces bandes unguéales, leur multiplicité à plusieurs doigts sont des critères rassurants. En revanche, une bande unique hétérogène avec débord pigmentaire au niveau de la pulpe ou de la cuticule, a fortiori au niveau d'un pouce ou d'un premier orteil, impose une histologie comme chez le sujet à peau claire afin d'éliminer un mélanome. Cependant, l'hyperpigmentation cuticulaire est fréquente chez le sujet noir et doit être distinguée d'un signe de Hutchinson (fig 6). De plus les onychomycoses peuvent favoriser des mélanonychies et des prélèvements mycologiques doivent être réalisés à la recherche notamment de moisissures (*Scytalidium dimidiatum* et *hyalinum*).



Tableau II. – Dyschromie chez le sujet à peau noire.

Hypochromie	Hyperchromie
<i>Hypomélanoses congénitales génétiques</i>	<i>Hypermélanoses congénitales génétiques</i>
- Albinisme oculocutané - Piébaldisme : dépigmentation médiofrontale avec mèche blanche - Nævus achromique	- Tache mongolique - Lignes de démarcation de Fitcher-Voigt - Nævus d’Ota, nævus de Ito (prévalence augmentée au Japon) - Taches café au lait (neurofibromatose de von Recklinghausen)
<i>Hypomélanoses probablement génétique d’apparition plus tardive</i>	<i>Hypermélanoses probablement génétiques d’apparition plus tardive</i>
- Vitiligo - Hypomélanose idiopathique en gouttes - Hypomélanose maculaire du tronc (métis : dyschromie créole)	- Macules pigmentées palmoplantaires raciales - Dermatoses papulosa nigra
<i>Hypomélanoses acquises postinfectieuses</i>	<i>Hypermélanoses acquises infectieuses et postinfectieuses</i>
- Lèpre - Pityriasis versicolor achromiant - Dermite séborrhéique - Dermatophyties - Onchocercose (« peau de léopard ») - Kala-azar - Syphilis secondaire (« collier de Vénus ») - Pinta - Pian	- Hypermélanose diffuse du VIH - Dermatophyties ( <i>Tinea nigra</i> ), pityriasis versicolor hyperpigmenté - Pinta, pian, bejel - Syphilis secondaire (syphilides palmoplantaires) - Exanthème viral ou bactérien - Séquelles dyschromiques d’impétigo, d’érythème noueux lépreux...
<i>Hypomélanoses acquises dans le cadre de dermatoses</i>	<i>Hypermélanoses acquises dans le cadre de dermatoses</i>
- Eczématides achromiantes ( <i>Pityriasis alba</i> ) - Dyschromie séquellaire de dermatoses inflammatoires (lupus, eczéma, psoriasis, parapsoriasis en gouttes, pityriasis rosé de Gibert, éruptions bulleuses, lichen scléroatrophique, ulcères...) - Toxidermies - Halonævus - Hypomélanose localisée ou diffuse accompagnant un mélanome	- Eczémas, photoallergie (« dermite des parfums »), dermatite atopique - Phytophotodermatose (« dermite des prés ») - Prurigo, acné excoriée - Lichen plan, lichen actinique, <i>erythema dyschroicum perstans</i> - Lupus érythémateux chronique - Psoriasis, pityriasis rosé de Gibert - Dermatoses bulleuses(érythème polymorphe, syndrome de Lyell, pemphigus, dermatite herpétique, porphyrie cutanée tardive, porphyrie variegata, incontinentia pigmenti...) - Toxidermies, érythème pigmenté fixe
<i>Hypomélanoses dans le cadre de pathologies « systémiques »</i>	<i>Hypermélanoses acquises dans le cadre de pathologies « systémiques »</i>
- Sclérodémie - Sarcoidose - Kwashiorkor - Déficit en fer ou en cuivre	- Mélasma/chloasma (grossesse, contraceptifs oraux...) - Carence protéique (syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives, sprue, syndromes de malabsorption) - Pellagre (« collier de Casal »), hypovitaminose B <sub>12</sub> - Insuffisance surrénalienne (maladie d’Addison) - Hémochromatose - Hyperthyroïdie - Sclérodémie, mastocytose
<i>Hypomélanoses par « agression » physicochimique</i>	<i>Hypermélanoses par « agression » physicochimique</i>
- Post-traumatique, brûlure... - Iatrogène (« dépigmentants ») : hydroquinone, dermocorticoïdes, rétinoïdes, peroxyde de benzoyl, mercuriels...	- Mélanose de friction (grattage excessif), brûlure (« pointes de feu »), dermite des chauffeuses, ultraviolets, cosmétiques - Iatrogène (arsenic, antipaludéens de synthèse, psoralène...).
	<i>Hyperpigmentations non mélaniques</i>
	- Iatrogène : cyclines, rifampicine, clofazimine, amiodarone, phénothiazine, chimiothérapie, métaux-argent, or, bismuth - Chronose exogène à l’hydroquinone

VIH : virus de l’immunodéficience humaine.



6 Mélanonychie longitudinale et hyperpigmentation cuticulaire simulant un signe de Hutchinson.

MODIFICATIONS PIGMENTAIRES PATHOLOGIQUES DE LA PEAU NOIRE

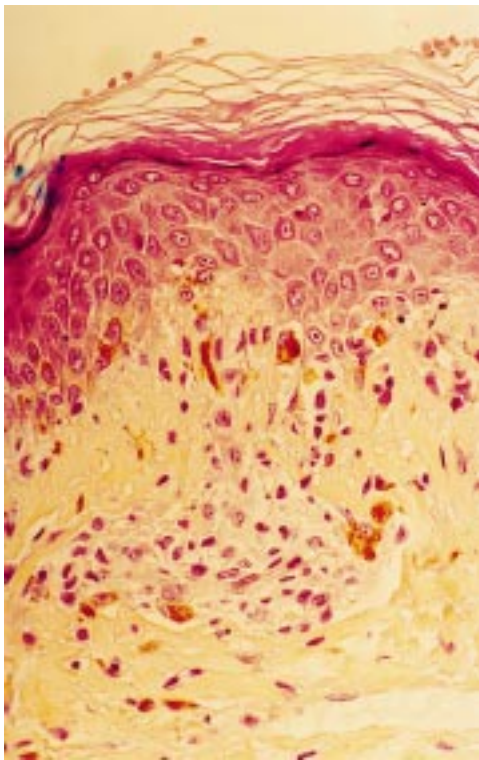
[12, 39, 56, 79, 105, 106, 107, 126, 131, 149]

Le diagnostic des principales dermatoses est modifié sur peau noire essentiellement en raison de cette différence de pigmentation et de l’évolution nettement dyschromique de nombreuses dermatoses

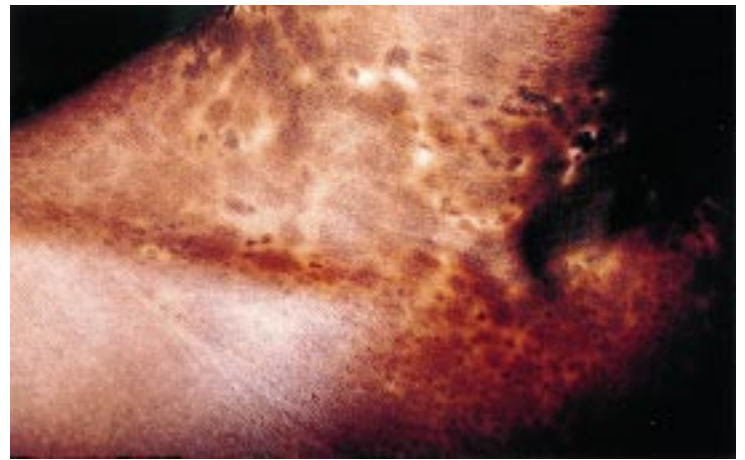
(tableau II) : pigmentogène lors d’incontinence pigmentaire dermique postinflammatoire (fig 7) (soit par effraction de la couche basale et passage de mélanine dans le derme lors de lichen, soit par nécrose cellulaire lors d’érythème pigmenté fixe, soit encore par spongieuse, inflammation et dissociation cellulaire lors d’eczéma lichénifié par exemple), hypochrome lors d’accélération de la kératinisation avec diminution du transfert de mélanine dans les kératinocytes (dermite séborrhéique, eczématides, parapsoriasis...), ou variable selon le mécanisme (atteinte des mélanocytes lors de pityriasis versicolor ou au contraire pigments sécrétés par certains dermatophytes, atrophie épidermique lors de sclérodémie, infiltrats inflammatoires lors de lèpre avec modification de la mélanisation et du transfert kératinocytaire, production d’anticorps et/ou de molécules endogènes ou exogènes cytotoxiques inhibant le processus de mélanogénèse lors du vitiligo).

La conjonction d’hypo- et d’hyperchromie est fréquente parce qu’on peut observer simultanément des lésions séquellaires et des éléments actifs de la dermatose (lupus, leucomélanodermie pintoïde,





7 Histologie montrant l'incontinence pigmentaire dans le cadre d'une éruption cliniquement lichénoïde d'une toxidermie (HES,  $\times 40$ ).



9 « Trichrome vitiligo ».

sclérodermie), ou bien parce que les mécanismes pigmentogènes et achromiants se combinent (onchocercose, prurigo excorié).

Bien entendu les génodermatoses résultent de processus différents (déficit dans le système enzymatique des tyrosinases lors d'albinisme).

La particularité de la sémiologie sur peau noire résulte donc surtout de cette différence de coloration cutanée.

Ainsi la rougeole, outre sa classique gravité en milieu tropical, ne se traduit pas par un érythème mais par un teint grisâtre, un aspect velouté à jour frisant, papuleux au toucher, suivi d'une pigmentation

maculeuse « tigröide » et d'une desquamation fine, furfuracée, plus marquée que sur peau blanche <sup>[155]</sup>.

L'érythrodermie ou « homme rouge de Hallopeau » correspond à l'homme gris ardoisé (fig 8A) même si sur peau peu pigmentée, l'aspect inflammatoire d'une dermatose peut se voir notamment sur la face où l'on perçoit une coloration rosée (fig 8B). L'eczéma, les toxidermies et les lymphomes cutanés T épidermotropes <sup>[9]</sup> constituent les causes essentielles, le psoriasis étant moins fréquent que dans nos contrées.

Le *purpura* est difficile à distinguer sur une peau très foncée et on l'évoque devant des pétéchies violettes ne s'effaçant pas à la vitropression.

Les *hypo-* ou *achromies* sont mieux visualisées et le vitiligo peut ainsi être particulièrement affichant ; chez l'Africain, il persiste souvent une zone hypochrome brune à la jonction du centre achromique et de la périphérie volontiers hyperpigmentée donnant un aspect « trichrome » au vitiligo (fig 9). L'hypomélanose en gouttes ou achromie lenticulaire idiopathique est également plus visible et prédomine aux membres inférieurs (fig 10).



8 Érythrodermie.

A. Érythrodermie ardoisée d'origine médicamenteuse (cliché du docteur Saint-André).

B. Érythème facial visible dans le cadre d'une érythrodermie frontière entre eczéma et psoriasis.



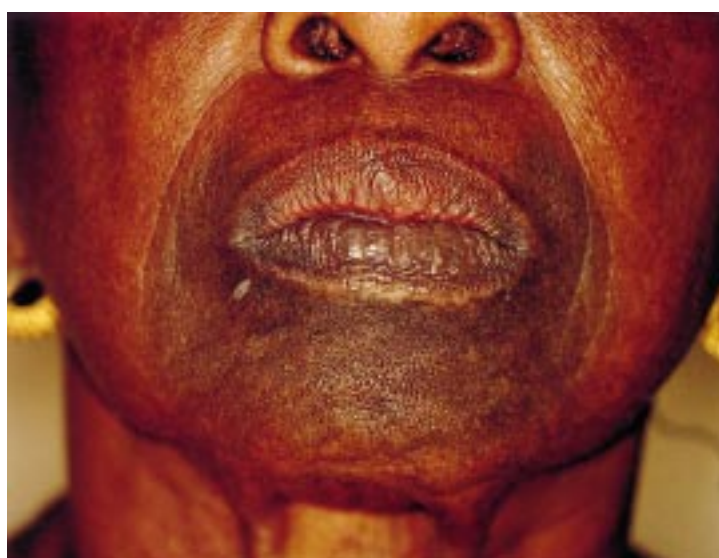
**10** Hypomélanose en gouttes ou achromie lenticulaire idiopathique.



**12** Mélasma (chloasma).



**11** La localisation à la racine nasale et l'infiltration associée à l'hypochromie sont ici évocatrices de lèpre (cliché du docteur Saint-André).



**13** Ochronose exogène ; notez l'aspect micropapuleux ; au début, la distinction avec un chloasma, un eczéma lichénifié est parfois difficile d'autant plus qu'ils peuvent préexister et être le motif d'utilisation du dépigmentant.

Le problème majeur des hypochromies localisées est évidemment de les distinguer en zone d'endémie d'une lèpre intermédiaire ; la recherche d'une hypoesthésie et surtout d'un trouble de la sudation doit être systématique (fig 11).

Les *hypermélanoses acquises* sont fréquentes ; d'une part le sujet noir peut bronzer : cette pigmentation augmente le contraste entre les inégalités de coloration congénitales (ligne de Voigt) ou bien les variations pigmentaires cicatricielles existantes. Les phénomènes de photosensibilisation ou de phototoxicité sont fréquents ; le mélasma (chloasma) n'est pas rare surtout depuis la généralisation de la contraception orale (fig 12).

Les agressions cutanées physiques sont nombreuses (friction avec un gant de crin, une pierre ponce, du sable, des fibres de coco tressées... ; utilisation de brasero favorisant une dermite des chaufferettes à type de livedo fixe, à mailles épaisses et très pigmentées). Même la prière musulmane pratiquée de façon

intensive peut entraîner des lésions pigmentées hyperkératosiques du front, des genoux et de la zone antéroexterne prémalléolaire des chevilles.

De tous temps, dans le cadre de pratiques traditionnelles, les individus noirs ont cherché à modifier leur apparence soit de façon temporaire par l'intermédiaire de colorants, soit de façon plus durable par application de topiques le plus souvent décolorant ou défrisant, soit de façon définitive par le biais de tatouages, scarifications ou circoncisions [108].

En Afrique noire (études épidémiologiques notamment à Bamako et Dakar), l'utilisation de corticoïdes à visée dépigmentante est ainsi fréquente et outre l'hypochromie, on observe les autres effets secondaires que sont l'acné, les vergetures, l'atrophie cutanée, les infections cutanées fongiques (dermatophytie), bactériennes (folliculite) ou virales (herpès) [95, 99, 105, 106, 107]. Les autres produits le plus fréquemment utilisés sont des topiques à base d'hydroquinone, des dérivés mercuriels ou des crèmes traditionnelles. Les complications résultent aussi bien de la technique de



Tableau III. – Prurit sur peau noire.

Dermatoses prurigineuses cosmopolites	<div><div>- Eczémas et dermatite atopique</div><div>- Lichen plan</div><div>- Urticaire</div><div>- Psoriasis</div><div>- Papules urticariennes prurigineuses de la grossesse</div><div>- Pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gestationis, dermatite herpétiforme, dermatose à IgA linéaire</div><div>- Mastocytose</div><div>- Lymphomes T épidermotropes</div><div>- Toxidermies</div></div>
Prurit révélateur de pathologies « systémiques »	<div><div>- Cholestase (hépatites virales, médicaments hépatotoxiques, grossesse, cholangite sclé-rosante...)</div><div>- Insuffisance rénale</div><div>- Dysthyroïdie, diabète</div><div>- Syndromes myéloprolifératifs, maladie de Hodgkin, anémies ferriprives</div><div>- Néoplasies</div><div>- Ichtyosarcotoxisme (ciguatera ou « gratte »)</div><div>- Prurit médicamenteux</div></div>
Prurit par agression extérieure ou modification du film lipidique	<div><div>- Xérose par savonnage excessif, lavage répété aggravant la sécheresse cutanée, par utilisation de détergents, par exposition solaire, par agression du vent sec du désert, du sable, du sel (salabrasion)...</div><div>- Xérose sénile</div><div>- Xérose du patient VIH (prurit polyfactoriel parfois révélateur)</div><div>- Xérose iatrogène</div><div>- Xérose par carences alimentaires (déficits vitaminiques ou en oligoéléments)</div><div>- Prurit d'origine végétale (plantes urticantes : ortie, <i>Mucuna pruriens</i>, figue de Barbarie, cactus...)</div><div>- Miliare sudorale (« sudamina », « bourbouille »)</div></div>
Prurit/prurigo d'origine inconnue ou psychosomatique	<div><div>- Prurigo nodulaire de Hyde</div><div>- Prurit aquagénique primitif</div><div>- Prurigo psychiatrique/pathomimie</div></div>
Prurit lors d'infections ou parasitoses cosmopolites	<div><div>- Dermatophyties, pityriasis versicolor, érythrasma, dermite séborrhéique</div><div>- Prurit-prurigo du VIH, varicelle</div><div>- Oxyurose, candidose (prurit anogénital)</div></div>
Prurit ou/et urticaire	<div><div>- Ascariadiase (phase de migration larvaire), ankylostomiase (phase de pénétration cuta-née : « gourme des mineurs »), anguillulose, distomatoses, échinococcose (kyste hyda-tique fissuré), anisakiase (consommation de poissons, épigastralgies, urticaire)</div><div>- Trichinose (myosite fébrile + diarrhée + œdème périorbitaire ± conjonctivite ± hémorra-gies en flammèches sous-unguéales ± exanthème prurigineux)</div></div>
Réactions prurigineuses aux ectoparasites et arthropodes cosmopolites	<div><div>- Scabiose</div><div>- Pédiculoses</div><div>- Piqûres de moustiques, de phlébotomes, de simules, de taons, de mouches, de tiques, de puces, de punaises, d'acariens (« gale des céréales »), d'araignées, de lipidoptères (« papillonite »), de coléoptères (dermite vésicante à <i>Paederus</i>), d'hypénoptères, de myriapodes...</div><div>- Prurigo strophulus (aoûtats, acariens...), prurigo mitis (puces)</div></div>
Réactions prurigineuses secondaires à la pénétration ou la migration de parasites tropicaux	<div><div>- Larva migrans (« larbish », <i>creeping disease</i> : ankylostomes, <i>Gnathostoma</i>, <i>Dirofilaria</i>) ou currens (strongyloïdes)</div><div>- Filariose loa-loa</div><div>- Onchocercose (« gale filarienne »)</div><div>- Bilharzioses (« dermatite cercarienne », « gale bilharzienne »), microcercaires (derma-tite des nageurs)</div><div>- Myiase rampante</div></div>
Prurit lors d'infections ou parasitoses tropicales	<div><div>- Bilharzioses (fièvre de safari, prurigo en « éclaboussures »)</div><div>- Trypanosomiase africaine (phase lymphaticosanguine)</div></div>

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

dépigmentation utilisant initialement des produits caustiques (avec effet « peeling » laissant des séquelles à la fois hyper- et hypopigmentées) que de l'évolution imprévue de l'action dépigmentante avec fréquemment une accentuation des contrastes entre les zones naturellement hypo- ou hyperpigmentées.

L'*ochronose exogène* [68, 91, 134] est une complication de l'utilisation cosmétique répétée de produits contenant de l'hydroquinone, peut-être par effet phototoxique. Elle concerne généralement des femmes et se traduit par de vastes placards brun foncé, cartonnés, parsemés de micropapules confluentes, contrastant avec les zones adjacentes éclaircies par les dépigmentants. La face et les régions découvertes (cou, épaule, décolleté) sont les plus touchées (fig 13). Les oreilles peuvent prendre une coloration bleutée. L'alcaptonurie, les hyperpigmentations favorisées par la prise d'antipaludéens de synthèse, de résorcine, de phénol ou de mercure constituent les principaux diagnostics différentiels cliniques. Les formes débutantes faciales peuvent être confondues avec un chloasma. Histologiquement, il existe une désorganisation (en « banane ») des fibres

collagènes épaissies et de coloration ocre ; on note des dépôts microgranuleux bruns dermiques parfois intramacrophagiques. La dermatose ne régresse pas, même après l'arrêt des dépigmentants.

Une « épidémie » de leucomélanodermie a été rapportée en Afrique du Sud [38] touchant essentiellement les femmes adultes ; l'enquête épidémiologique a permis de suspecter un contaminant (monobenzone) d'une crème hydratante.

Un symptôme fréquent : le prurit [19, 126]

Le prurit est tout comme pour le sujet blanc, un important motif de consultation chez l'individu noir. Certaines étiologies sont plus fréquentes, soit en raison de la provenance tropicale du malade, soit du fait de la fréquente sécheresse cutanée aggravée par nos climats à faible hygrométrie et nos eaux calcaires (tableau III).





**14** Scabiose ou gale.  
 A. Prurit des emmanchures axillaires dans le cadre d'une scabiose.  
 B. Atteinte typique interdigitale de la gale.  
 C. Exulcération de nodules scabieux génitaux (chancres) avec impétiginisation secondaire.  
 D. Acropustulose scabieuse du nourrisson.

### PRURIT PARASITAIRE

#### ■ Scabiose

La gale humaine ou scabiose à *Sarcoptes scabiei hominis* est systématiquement évoquée a fortiori lors de conditions de vie difficiles avec une importante promiscuité.

La conjonction de nodules scrotaux, de papulopustules prurigineuses des emmanchures axillaires antérieures (fig 14A), des régions aréolomamelonnaires et des fesses, des espaces interdigitaux palmaires (fig 14B) et des faces antérieures des poignets est quasi pathognomonique. L'échec d'un traitement local antiscabieux n'est pas un argument d'élimination du diagnostic car d'une part l'application du topique a pu être mal effectuée, d'autre part le malade a pu se contaminer à nouveau avec son entourage, enfin l'antiparasitaire local a pu entraîner une exacerbation du prurit par eczématisation secondaire des lésions, a fortiori sur un terrain atopique (fig 14C).

L'existence d'un prurit dans l'entourage proche (conjoint, enfants), la découverte d'une acropustulose chez le nourrisson<sup>[84]</sup> (fig 14D), la notion d'un rapport sexuel à risque sont des arguments supplémentaires car la transmission se fait par contact humain direct généralement prolongé et souvent intime. Il faut systématiquement alors rechercher une pédiculose à *Phthirus pubis* qui d'ailleurs peut se localiser à toutes les zones pileuses. De même il faut dépister une maladie sexuellement transmissible associée, contractée au cours de la transmission de la gale ou même bien avant, lors d'un précédent rapport à risque. De plus une gale profuse dite « norvégienne » avec érythrodermie croûteuse, hyperkératose sous-unguéale, doit faire rechercher une immunodépression sous-jacente.

#### ■ Gale bilharzienne

Elle résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée à la pénétration de furcocercaires lors d'un bain infestant chez un patient préalablement sensibilisé (elle se distingue de la dermatite cercarienne qui correspond à la première pénétration des parasites et du prurigo en « éclaboussures » de la bilharziose constituée). La dermatite des nageurs (qui s'observe aussi bien en Europe que sous les tropiques) est plus trompeuse car elle ne s'accompagne pas du riche cortège syndromique de la dermatite cercarienne à *Schistosoma mansoni* ou *japonicum* ; elle est due à la pénétration de microcercaires parasitant le bétail ou les oiseaux migrateurs (*Schistosoma bovis*, *Trichobilharzia ocellata*).

#### ■ Gale filarienne ou onchocercose

Elle comporte initialement un prurit évoluant par poussées, prédominant à la ceinture pelvienne, à la face postéroexterne des membres supérieurs et au dos. Secondairement apparaissent des placards lichénifiés en « peau de crocodile » typiquement rétrotrochantériens, lombofessiers (fig 15A) ou à la face externe des bras, des papulopustules croûteuses impétiginisées par le grattage, une dyschromie hétérogène en « peau de léopard » (fig 15B) puis des onchocercomes ou nodules durs indolores surtout aux coudes et aux genoux. Le séjour en zone d'endémie à proximité de rivières où prolifèrent les simules, la longue période d'incubation silencieuse, la présence d'une atteinte oculaire, facilitent l'évocation du diagnostic, motivant une biopsie cutanée exsangue à la recherche de microfilaries, une biopsie d'onchocercome (macrofilaires, *Onchocerca volvulus*) et des sérologies.



**15** Gale filarienne (clichés du docteur Saint-André).

A. Placards lombocystiques ulcérés par le grattage dans le cadre d'une gale filarienne.

B. Dyschromie hétérogène d'onchocercose.



**16** Sillons serpigineux d'une larva migrans ankylostomienne.

#### ■ Autres causes parasitaires de prurit

- La « gale des pigeons » (*Dermanyssus gallinae*) et la « gale des céréales » (*Pyemotes tritici*), qui ont une topographie plus diffuse et une symptomatologie plus fruste, sont évoquées également sur l'anamnèse.
- La révélation d'une trypanosomiase par le prurit est plus exceptionnelle (il faut savoir y penser devant une hyperimmunoglobulinémie M).
- De même la loase est plutôt évoquée par un lymphoedème circonscrit ou la migration sous-conjonctivale de la filaire.
- Les larva migrans sont assez facilement diagnostiquées grâce aux sillons serpigineux (fig 16) des ankylostomes en impasse contractés sur les plages où rodent des chiens errants, et les myiases devant les lésions furonculoïdes douloureuses alors que le linge a été exposé à la ponte des mouches sans avoir été repassé ensuite. La larva currens comporte un cordon serpigineux plus large, plus court et plus fugace ; elle révèle une anguillulose qui peut aussi se traduire par un prurit plus diffus lors de la phase de pénétration des larves strongyloïdes au contact du sol infesté, ou par une urticaire lors des manifestations allergiques de migration tissulaire.

#### PRURIT NON PARASITAIRE

Les dermatoses classiquement prurigineuses, notamment l'eczéma, la miliaire sudorale et le lichen, les causes systémiques de prurit,

surtout les facteurs de cholestase et d'anémie ainsi que les toxidermies sont bien entendu systématiquement passées en revue.

Le prurigo qui consiste en l'apparition de papulonodules prurigineux, d'évolution volontiers pigmentée chez le sujet noir, mérite une mention particulière en raison de sa prévalence : d'une part parce qu'il peut résulter de la piqûre d'arthropodes ou de plantes urticantes évidemment plus abondants et agressifs sous les tropiques (expliquant la topographie du prurigo prédominant aux membres), d'autre part parce qu'il s'associe de façon significative aux infections à rétrovirus (VIH1-2, human T-cell lymphoma virus [HTLV]1), enfin parce qu'il est pérennisé par la surinfection.

Enfin, il faut souligner la classique xérose du sujet noir, notamment âgé, favorisée par les carences alimentaires et l'agression climatique.

### Dermatoses quasi spécifiques de la peau noire (ou brune)

#### DERMATOSIS PAPULOSA NIGRA [10, 53]

Se développant à partir de l'adolescence, les papules verruqueuses du dermatosis papulosa nigra surviennent électivement sur la face du sujet à peau noire (fig 17) mais peuvent s'observer chez l'Asiatique hyperpigmenté ou le Métis. Elles correspondent histologiquement à des kératoses séborrhéiques bien que cliniquement leur aspect, leur nombre, leur topographie soient différents. La cryothérapie, l'électrocoagulation avec curetage, l'excision aux ciseaux fins ou encore la destruction par laser peuvent être proposées mais des séquelles dyschromiques sont possibles et il importe de tester l'effet thérapeutique sur quelques lésions seulement avant de réaliser un traitement complet.

#### HYPOMÉLANOSE MACULEUSE CONFLUENTE ET PROGRESSIVE DU MÉTIS MÉLANODERME (DYSCHROMIE CRÉOLE) [58, 59, 82, 86]

Observée surtout chez le métis à peau brun clair notamment antillais (avec une nette prédominance féminine dans cette population) (fig 18), elle est souvent confondue avec le pityriasis versicolor dans sa phase séquelle hypochrome et l'application abusive d'antifongiques est fréquente. Elle se traduit en effet par des macules non squameuses hypochromes (le plus souvent modérément), volontiers confluentes et progressives, non prurigineuses, prédominant au tronc (volontiers aux lombes) mais pouvant toucher les membres de façon parfois asymétrique, survenant vers l'adolescence pour se stabiliser et même s'atténuer à l'âge adulte. La fluorescence jaune orangé en lumière de Wood est négative ou faible et punctiforme.

L'hypothèse physiopathogénique est celle d'un mosaïcisme devant la coexistence de zones hypochromes comportant des kératinocytes





17 *Dermatitis papulosa nigra.*



18 *Hypomelanose maculeuse confluyente et progressive chez une métis mélanoderme traitée de façon récurrente pour un pityriasis versicolor.*

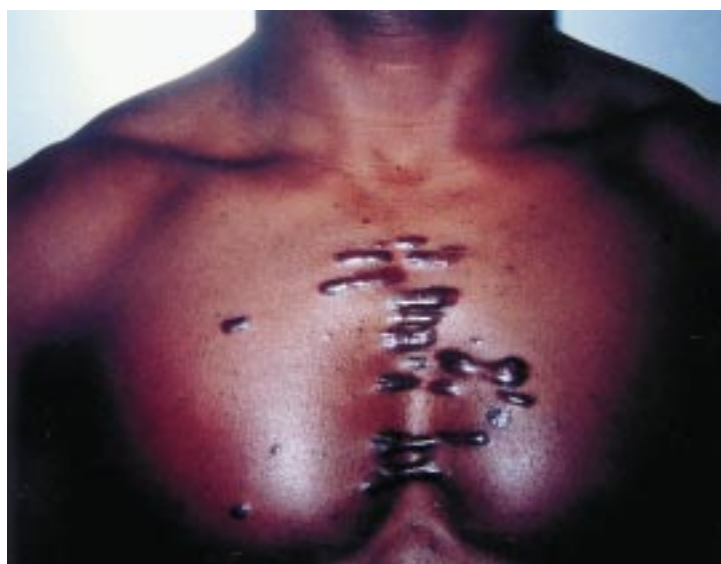
avec des mélanosomes agrégés de petite taille et des zones normalement pigmentées constituées de kératinocytes avec des mélanosomes dispersés de grande taille.

#### KÉRATODERMIE PONCTUÉE DES PLIS PALMAIRES [8, 136]

Caractérisée par la disposition élective dans les plis de flexion des paumes et des doigts (plus rarement des plantes) de papules kératosiques arrondies, parfois douloureuses, et de petites dépressions cupuliformes (fig 19A), cette variété de kératodermie survient presque exclusivement chez le sujet noir, d'âge moyen, sans prédilection de sexe. L'histologie révèle une invagination épidermique profonde remplie d'une hyperkératose orthokératosique parfois localisée au site des acrosyringiums sudoraux qui apparaissent occlus (ainsi qu'une hypergranulose diffuse sans cellule dyskératosique avec un infiltrat mononucléé péricapillaire). La cause de cette kératodermie est



19 *Kératodermie.*  
A. Kératodermie ponctuée des plis palmaires.  
B. Kératodermie farineuse par scytalidiose.



20 *Cicatrice chéloïde : l'aspect en « pinces d'écrevisse » explique le choix étymologique d'Alibert.*

inconnue, non traumatique contrairement à l'hyperkératose en « bouchons » mécanique qui constitue le principal diagnostic différentiel. Il faut aussi ne pas la confondre avec la scytalidiose [100], qui entraîne une kératodermie farineuse prédominant aux plis (fig 19B), ainsi que des onyxis résistant aux imidazolés classiques.

### **Dermatoses ubiquitaires plus fréquentes sur peau noire (ou brune)**

#### CHÉLOÏDES [20, 31, 36, 42, 55, 132, 137]

Les chéloïdes correspondent à des tumeurs dermiques purement fibrocytaires, persistantes et même souvent encore évolutives plus de 12 mois après leur survenue généralement post-traumatique, les distinguant des cicatrices hypertrophiques plus précoces, plus limitées, régressant spontanément ; les chéloïdes récidivent obligatoirement après une exérèse chirurgicale simple. Elles sont globalement plus fréquentes et volontiers plus « tumorales » chez le sujet noir mais prédominent aux zones classiques : les lobes et les régions rétroauriculaires, le cou, les faces externes des épaules, le thorax en présternal (fig 20) et en scapulaire. Elles sont généralement secondaires à des traumatismes induits lors d'incisions ou scarifications rituelles ou ethniques (le rôle aggravant des substances colorantes ou hémostatiques indigènes n'étant pas exclu) ou lors de transfexion des lobules de l'oreille. Elles surviennent sur les cicatrices opératoires ou sur les sites de gestes exploratoires (ponction lombaire ou pleurale, myélogramme) ou d'injections (vaccins). Elles résultent également de brûlures ou plaies accidentelles. Les moyens





**21** Pili incarnati favorisé par le rasage dans le « sens » contraire des poils crépus et trop agressivement, ce qui entraîne une incarnation pileaire ; notez la pseudopolytrichie.

thérapeutiques sont limités chez le sujet noir ; ainsi la cryothérapie, la corticothérapie in situ (au Dermo-jet® ou en injection à la seringue), les méthodes compressives sont inadaptées ou peu efficaces ; la résection chirurgicale simple ou endochéloïdienne n'a d'intérêt qu'associée à une radiothérapie (idéalement curiethérapie par implantation postopératoire de fils d'iridium 192 (<sup>192</sup>Ir) durant 2 jours environ ou bien électrothérapie avec une dose totale de 12 à 16 grays fractionnée en trois à cinq séances).

Il faut faire la distinction avec les (pseudo-)chéloïdes lors de dermatoses chroniques, qu'elles soient excoriées ou non, comme l'acné ou/et la folliculite notamment au niveau du cuir chevelu, volontiers en zone occipitocervicale.

#### ACNÉ CHÉLOÏDIENNE [36, 54, 55, 93]

En effet, s'il existe d'authentiques chéloïdes nuchales post-traumatiques, l'acné dite chéloïdienne se rapproche plus du pili incarnati, puisque la chirurgie d'exérèse simple ne conduit pas à une récurrence systématique. Elle diffère aussi de l'acné classique à kystes et comédons et correspond en fait à une (péri-)folliculite chronique, survenant électivement chez le jeune homme noir. Elle résulte probablement d'un rasage inadapté de bas en haut et trop agressif des cheveux crépus avec incarnation pileaire et réaction granulomateuse, ainsi que d'une probable surinfection (à pyogènes ou/et à *Demodex*) avec apparition de papulopustules volontiers prurigineuses parfois alopéciantes d'évolution nodulaire hypertrophique avec (pseudo-)polytrichie (symptomatologie qu'on pourrait confondre avec la pelade décalvante de Quinquaud avec folliculite en touffe d'étiopathogénie encore inconnue). Elle ne se limite pas à la nuque et peut s'observer sur l'ensemble du cuir chevelu après un rasage excessif (pseudofolliculitis capitis). Il ne faut pas non plus la confondre avec la cellulite disséquante du scalp (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens) qui semble, elle, appartenir réellement au spectre des acnés et s'associe parfois à l'acné conglobata ou/et à l'hidrosadénite supprimée.

Le traitement de l'acné chéloïdienne comporte les antibiotiques par voie générale (cyclines notamment) ou locale (macrolides, clindamycine), les dermocorticoïdes, l'exérèse au punch des éléments de petite taille ou la chirurgie plastique pour les lésions volumineuses avec ou plus souvent sans radiothérapie complémentaire et surtout la prévention par l'interdiction du rasage. Les rétinoïdes locaux ou systémiques sont inefficaces.

#### PSEUDOFOLLICULITE DE BARBE (PILI INCARNATI) [22, 92]

La pseudofolliculite de barbe correspond à l'incarnation pileaire des poils des zones essentiellement mandibulaire, mentonnière, cervicale antérieure après un rasage trop court, de façon plus rarement spontanée par pénétration d'un poil trop long. Elle se traduit par l'apparition de papules parfois surinfectées, inflammatoires, pustuleuses (fig 21). Les diagnostics différentiels sont bien entendu



**22** Alopecie de traction résultant de techniques agressives de tressage.

l'acné, la folliculite de barbe (sycosis) plus impétiginisée (streptocoque ou staphylocoque), une trichophytie (kérion) plus inflammatoire. Le traitement est grossièrement le même que pour l'acné chéloïdienne avec l'arrêt temporaire ou définitif du rasage, l'application d'antiseptiques ou d'antibiotiques locaux, la prise de cyclines dans les formes très surinfectées ; la trétinoïne à 0,05 % et l'acide glycolique en lotion à 8 % ont une efficacité limitée alors que les rétinoïdes per os n'ont pas d'effet. La prévention consiste en un rasage grâce à une tondeuse coupant le poil à 1 mm de son émergence ou à l'aide d'un rasoir électrique sans appuyer ni passer deux fois de suite sur la même zone, en suivant le « sens » du poil et en le faisant une à deux fois par jour.

#### ALOPÉCIE DE TRACTION [41, 55, 60, 151, 157]

L'alopécie de traction résulte de techniques agressives de tressage débutant dès l'enfance et se traduit par l'apparition très progressive de zones alopéciantes essentiellement temporales (fig 22) mais aussi frontales ou occipitales (chignon, nattes) avec persistance d'une couronne périphérique de cheveux fins et courts qui n'étaient pas impliqués par le tressage. L'arrêt précoce de ces méthodes de coiffure permet la réversibilité de l'alopécie.

Malheureusement, ces techniques ancrées dans la culture ancestrale s'associent à d'autres types de traumatismes capillaires notamment par défrisage du cheveu crépu (à l'aide de soude ou de thioglycolate d'ammonium, anciennement par chauffage au fer ou à l'huile : *hot comb alopecia*) parfois inducteur d'alopécie cicatricielle par brûlure et dégénérescence folliculaire.

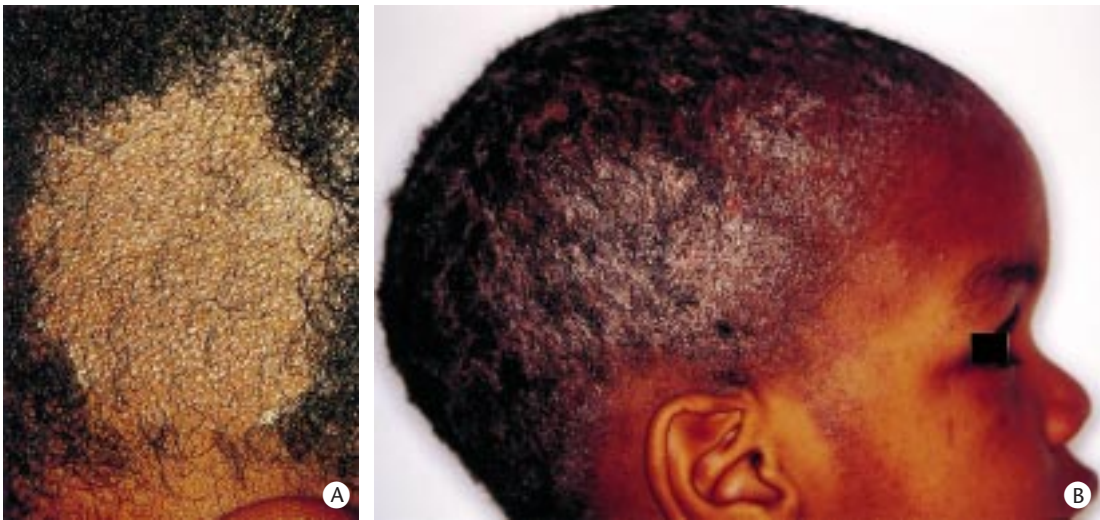
On peut observer un défrisage (ou plutôt « décrêpage ») des cheveux chez l'Africain lors du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) évolué. De même, il faut, en cas d'alopécie temporopariétale en clairière, éliminer une syphilis secondaire. Chez l'enfant, la teigne doit évidemment toujours être évoquée. Chez la femme noire, un lupus, une pelade, une alopecie androgénique, une trichotillomanie doivent aussi être éliminés.

#### TEIGNES (tableau IV) [126]

Les teignes sont fréquentes chez l'enfant noir, y compris dans nos pays, probablement du fait de conditions socioéconomiques statistiquement plus défavorables ; de ce fait, les formes interhumaines prédominent (*Trichophyton soudanense*, *langeronii*, *tonsurans* notamment) (fig 23A), les animaux familiers étant d'ailleurs plus rares dans la culture islamique. Les kériens sont plus fréquents sous les tropiques et le favus ne s'observe plus que dans

Tableau IV. – Teignes.

Teignes à grandes plaques microsporiques	Teignes à petites plaques trichophytiques	Teignes suppurées ou kérions	Favus
Enfant presque exclusivement		Enfant surtout, adulte parfois (barbe)	Enfant surtout, adulte parfois
- Une à trois plaques de quelques centimètres de diamètre : cheveux cassés à 3-5 mm de leur émergence d’aspect « givré » à leur base ; squames grisâtres ; fréquent prurit	- Plaques nombreuses (> 10), de quelques millimètres de diamètre : cheveux cassés à différentes hauteurs, parfois inclus dans les squames	- Plaque ± alopécique, squameuse devenant inflammatoire avec émission de pus par les orifices pilaires et expulsion des cheveux, agglutinés par des croûtes épaisses - Rarement douleur, adénopathie, ou fièvre	- Cheveux rares non cassés, ternes, grisâtres, traversant des papules périfolliculaires déprimées en leur centre de quelques millimètres de diamètre (« godet favique ») - Alopécie irréversible d’aspect cicatriciel
- Fluorescence verte	- Pas de fluorescence	- Fluorescence selon l’agent pathogène	- Fluorescence verte
- Cheveux envahis par des filaments à l’intérieur (endothrix) ou des mosaïques de spores 2 µm de diamètre sur la gaine externe (ectothrix). - <i>Microsporum canis</i> (transmission animale) - <i>Microsporum langeronii</i> (Afrique noire) - <i>Microsporum ferrugineum</i> (Extrême-Orient) - <i>Microsporum audouinii</i> (transmission interhumaine)	- Cheveux totalement envahis (endothrix) par des filaments ou des chaînes de spores 4 µm de diamètre - <i>Trichophyton violaceum</i> , <i>Trichophyton soudanense</i> (Afrique noire), <i>Trichophyton tonsurans</i> (transmission interhumaine)	- <i>Trichophyton mentagrophytes</i> : parasitisme microïde, cheveux non cassés pénétrés par des filaments et entourés par des chaînettes de spores 2 µm de diamètre (zoophile) - <i>Trichophyton ochraceum</i> : parasitisme mégaspore, cheveux cassés pénétrés par des filaments et entourés par des chaînettes de spores 5 à 6 µm de diamètre (zoophile) - <i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>violaceum</i> , <i>soudanense</i> - <i>Trichophyton rubrum</i> (barbe, moustache) - <i>Microsporum canis</i> , <i>gypseum</i>	- <i>Trichophyton schoenleinii</i> : filaments mycéliens enchevêtrés dans les bulbes capillaires et les godets faviques (transmission interhumaine)



23 Teigne.  
A. Teigne à *Trichophyton soudanense*.  
B. Teigne à *Trichophyton tonsurans*.

ces contrées. Les formes peu symptomatiques à peine squameuses et peu alopéciantes (fig 23B) sont difficiles à distinguer de l’eczéma du cuir chevelu ou de l’alopécie de traction débutante. La mycologie doit être systématique.

Les antifongiques systémiques sont nécessaires durant 6 semaines au minimum ; la terbinafine, qui n’a pas l’autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France, a pourtant fait la preuve de son efficacité et de sa meilleure tolérance que la griséofulvine en Afrique ; l’association avec un antifongique local n’est pas utile. Le rasage en périphérie des plaques ou en tout cas les cheveux courts, sont préférables. Le risque de contagiosité des teignes à transmission interhumaine nécessiterait l’éviction scolaire du malade et même de toute la fratrie étant donné que la découverte clinique de l’infection est souvent tardive ; en réalité, la contagiosité est faible et cette éviction obligatoire est rarement mise en pratique.

**TINEA NIGRA** [154], **TINEA IMBRICATA ET TINEA CIRCINATA (PITYRIASIS ROTUNDA)** [52, 148, 160]

Le *tinea nigra* est une infection fongique se traduisant par une (ou des) macule(s) pigmentée(s) non prurigineuse(s) allant du brun au marron foncé, habituellement palmaire(s) (fig 24) ou plantaire(s). La pigmentation résulte de la présence exclusive dans la couche cornée de champignons noirs, filamenteux, *Exophiala werneckii* et *Cladosporium castellanii*, saprophytes de la terre et du bois, cosmopolites mais plus fréquents sous les tropiques.

Le *tinea imbricata*, appelé également tokelau (car cette mycose prédomine dans le Pacifique), est une infection à *Trichophyton concentricum*, dermatophytie anthropophile, qui se caractérise par des macules squameuses concentriques donnant l’aspect d’une cocarde à anneaux multiples.

Trouble de la kératinisation, le *pityriasis rotunda* (fig 25) se traduit sur le tronc et les membres par des macules finement squameuses non inflammatoires, pigmentées, circulaires et bien limitées de 1 à 30 cm de diamètre, souvent confluentes. L’histologie, proche de celle de l’ichtyose vulgaire, objective une hyperkératose modérée, une couche granuleuse absente ou diminuée, une hyperpigmentation de la couche basale avec discrète incontinence pigmentaire et minime infiltrat lymphohistiocytaire. Il résulterait de la conjonction d’un terrain génétique prédisposé et de carences alimentaires dans le cadre d’infections chroniques ou d’affections cancéreuses (tuberculose, hépatopathies, hémopathies, cancer gastrique...) et se corrigerait après amélioration de l’état nutritionnel.

**MÉLANOME** [30, 46, 128, 143, 158, 174]

Moins fréquent en valeur absolue que chez l’individu blanc, le mélanome représente chez le sujet noir en valeur relative la troisième cause de cancer cutané (après les carcinomes et les sarcomes) et présente la caractéristique de se localiser presque exclusivement en distalité avec par ordre de fréquence la plante des pieds et les talons (volontiers à la jonction entre zones pigmentées et hypochromes), les tissus sous- ou périunguéaux et les paumes des



24 *Tinea nigra.*25 *Pityriasis rotunda.*26 *Mélanome plantaire.*27 *Ainhum.*

mains. La gravité classiquement rapportée avec des stades cliniques ou histologiques évolués relève plus du retard diagnostique et du tropisme métastatique élevé de ces localisations que d'une spécificité raciale. Il s'agit volontiers de mélanome acrolentigineux, naturellement plus fréquent dans ces topographies. L'âge est élevé avec une moyenne à 50 ans.

L'aspect clinique du mélanome plantaire est assez évocateur : initialement extension superficielle, souvent mal limitée avec pigmentation hétérogène, puis nodulaire (phase plongeante) et/ou ulcérée (fig 26). Néanmoins, la forme achromique ou tout au moins avec une pigmentation peu marquée n'est pas rare et plus trompeuse. La difficulté est de distinguer le mélanome débutant des taches pigmentées plantaires physiologiques du sujet noir, d'une mélanose de friction, d'un hématome ou d'un tinea nigra. L'examen dermatoscopique est moins bien codifié dans cette zone et plus difficile à interpréter en raison de l'épaisseur de la couche cornée. La modification ou l'apparition récente d'une tache ou d'un nodule plantaire, son caractère hétérogène, un diamètre supérieur à 7 mm, l'âge du sujet supérieur à 50 ans, l'existence de mélanome familial, invitent à réaliser l'exérèse de la lésion (ou en cas de tumeur étendue, une extemporanée ou une biopsie cutanée avant exérèse complète vu le risque fonctionnel). Les muqueuses, notamment buccale et vulvaire, sont également concernées bien que plus exceptionnellement.

Le nombre et la topographie des nævi sont fonction de l'intensité de la pigmentation cutanée et se rapprochent ainsi du sujet blanc chez les populations à peau brune avec des nævi non seulement sur les extrémités mais aussi sur le tronc. Les nævi du sujet brun sont cependant plus pigmentés avec en dermatoscopie une forte activité jonctionnelle et volontiers de nombreux globules brun foncé. Une mention particulière doit être faite pour le nævus d'Ota de la région périorbitaire et/ou de la conjonctive qui prédomine dans les ethnies asiatiques et noires et qui peut exceptionnellement s'associer à une mélanose neuroméningée.

#### AÏNHUM [23, 51, 162, 169]

L'ainhum est une affection sévissant dans les zones tropicales, d'origine inconnue se traduisant par une constriction fibreuse progressive du pli digitoplantaire avec lyse osseuse peu douloureuse, siégeant bilatéralement au cinquième orteil, parfois au quatrième orteil, exceptionnellement aux doigts et aboutissant à l'amputation spontanée (dactylolysis spontanea) (fig 27).

On le distingue du pseudo-ainhum qui se caractérise par une ulcération circonscrite d'un orteil ou d'un doigt pouvant aussi aboutir à son amputation le plus souvent indolore et survenant au cours de pathologies comportant une neuropathie périphérique évoluée (lèpre, syringomyélie) et/ou un trouble de vascularisation des extrémités (diabète, sclérodermie). On le décrit au cours de kératodermie congénitale (syndromes de Vohwinkel, d'Olmsted, maladie de Meleda...). Chez le petit enfant dont l'hygiène est négligée, on peut observer des pseudo-ainhum par enroulement de fibres de tissus, de cheveux ou pose prolongée d'un élastique autour d'un orteil. Le pseudo-ainhum constitue un marqueur de neuropathie (le plus souvent alcoolique comme dans le cadre de l'acropathie ulcéromutilante de Bureau-Barrière, au même titre que le mal perforant au cours du diabète ou de la lèpre) ou de précarité (hygiène déplorable, psychose...).

Il est très probable que l'ainhum tropical résulte également de la conjonction d'une prédisposition génétique ou acquise (kératodermie, neuropathie, angiodysplasie...) et d'un facteur traumatique et/ou infectieux.

#### ULCÈRE PHAGÉDÉNIQUE TROPICAL [3, 83, 133, 144]

L'ulcère phagédénique tropical constitue une entité nosologique floue en raison de sa physiopathogénie incertaine bien que présumée infectieuse et du caractère souvent non exhaustif de la





28 Pyodermite ulcérée.



29 Ulcère périmalléolaire de la drépanocytose.

démarche étiologique sous les tropiques. Il semble cependant se caractériser par la survenue subaiguë en quelques semaines, généralement chez l'enfant de 5 à 15 ans (dans deux tiers des cas) vivant en milieu tropical volontiers humide, le plus souvent après un traumatisme, d'une papule inflammatoire rapidement suivie d'une ulcération initialement douloureuse, régulière, arrondie, profonde, à bords saillants, à fond bourgeonnant recouvert d'un enduit fibrinopurulent. Il se situe préférentiellement au tiers inférieur de la jambe (dans trois quarts des cas), parfois au pied, très rarement à la partie supérieure de la jambe. L'évolution spontanée se fait généralement vers la cicatrisation avec hyperpigmentation séquellaire en quelques semaines à plusieurs mois. La chronicisation se traduit par un élargissement de l'ulcération jusqu'à 15 cm de diamètre avec parfois atteinte périostée et possible cancérisation sur le mode épidermoïde à l'issue d'une ou plusieurs dizaines d'années d'évolution. Les études bactériologiques retrouvent surtout des *Fusobacterium* et des germes anaérobies ou aérobies-anaérobies facultatifs, parfois des bactéries spiralées visibles au microscope à fond noir. Le traitement comporte des antiseptiques locaux, des antibiotiques par voie générale, une détersion manuelle et des pansements protecteurs aidant au bourgeonnement et à l'épidermisation, l'interdiction des baignades en eau de mer ou en marigots, la correction des carences vitaminiques et protidiques. Les formes chroniques évoluées, a fortiori en voie de dégénérescence, bénéficient de la chirurgie.

30 Noma (*cancrum oris*) (cliché IMTSSA).

Les diagnostics différentiels sont nombreux mais en milieu tropical, on retient surtout les pyodermites ulcérées (rapidement régressives sous antibiotiques) (fig 28), les ulcérations (lentement extensives) à mycobactéries atypiques (bords décollés) notamment à *Mycobacterium ulcerans* (très délabrant), l'ulcère récurrent de la drépanocytose (surtout lors d'homozygotie SS, débutant plus tardivement plutôt en région périmalléolaire) (fig 29), et les ulcères chroniques neurotrophiques dans le cadre de la lèpre notamment.

#### DERMATOSES CARENTIELLES (PELLAGRE, KWASHIORKOR, NOMA) [33, 43, 94, 129]

Plus fréquentes dans les pays du tiers-monde, les dermatoses carentielles sont liées à la « malnutrition » et concernent évidemment avant tout les enfants.

Le *kwashiorkor* peut comporter des signes cutanéomuqueux assez proches de l'acrodermatitis enteropathica probablement en raison de déficits en oligoéléments notamment en zinc qui s'ajoutent aux carences vitaminiques et surtout au déficit protidique qui explique la symptomatologie œdémateuse. Une fragilité cutanée, muqueuse et capillaire est ainsi observée avec possibilité de décollement bulleux, de dyschromie, de stomatite, d'alopécie ou de défrisage des cheveux.

La *pellagre* (observée chez les alcooliques et les consommateurs quasi exclusifs de maïs) est la plus caractéristique du fait de sa photoaggravation et donc de sa distribution aux zones exposées (membres supérieurs, face, décolleté : « collier de Casal »). Elle se traduit par une éruption érythématovioline, d'évolution desquamante puis pigmentée hétérogène. La chéilite sèche et fissuraire puis inflammatoire, la glossite vernissée, douloureuse, sont fréquentes et volontiers associées à une dysphagie, des épigastralgies et une diarrhée. Les troubles neurologiques, déficitaires ou confusionnels, surviennent tardivement lors de carence sévère en vitamine PP.

La carence en vitamine C (*scorbut*) est plus rare et a les mêmes caractéristiques que chez les individus blancs hormis le fait que le purpura périfolliculaire est moins visible.

En revanche, la carence en vitamine A est très fréquente, notamment dans les zones désertiques avec le plus souvent des signes oculaires (xérophtalmie, tache de Bitot, héméralopie) et une xérose diffuse avec kératose folliculaire.

Le *noma* (*cancrum oris*) est une stomatite ulcéronécrosante détruisant de dedans en dehors la gencive, l'arcade dentaire et le maxillaire ainsi que les parties molles de la face s'éliminant sous forme d'un cône gangreneux (fig 30).

Il résulte de la conjonction de carences multiples, vitaminiques (A, C, B), en oligoéléments (zinc) et protidocalorique et d'une infection buccale à germes fécaux et notamment à *Fusobacterium necrophorum* avec libération de toxines nécrosantes.



## Dermatoses ubiquitaires plus rares sur peau noire

### PSORIASIS [11, 34, 44, 70, 85, 165]

Le psoriasis est, de façon indiscutable malgré l'absence de statistiques précises, plus rare en Afrique et de façon générale sur peau noire (cette moindre prévalence s'observerait uniquement, selon certains auteurs, en Afrique de l'Ouest ; les Noirs d'origine hamitique ou bantou de l'Est seraient autant concernés par la maladie) même si l'on prend en compte la difficulté d'accès aux soins pour les pathologies sans risque vital et les erreurs diagnostiques. La chronicité de cette pathologie, malgré les thérapeutiques modernes, en ferait, si son incidence était non négligeable, un motif important de consultation, a fortiori dans les pays où elle peut simuler des affections plus graves, notamment les infections à mycobactéries ou à tréponèmes.

Les explications avancées de cette prévalence moindre sont diverses : rôle de l'exposition au soleil, terrain génétique, agent déclenchant éventuellement infectieux plus fréquent en dehors des tropiques, rôle du stress favorisé par le mode de vie des pays industrialisés (en Afrique ce sont d'ailleurs les citadins les plus concernés par cette maladie)...

Les tableaux cliniques sont variés comme sur peau blanche avec les particularités de la peau noire quant à la couleur de l'érythème et à l'évolution dyschromique.

La topographie préférentielle est identique ; la forme très squameuse, grisâtre avec signe de la « tache de bougie » prédominant aux zones de friction (genoux et coudes, plantes et paumes, lombes et fesses...) est la plus fréquente (fig 31A). On décrit des évolutions hypochromiques en périlésionnel (fig 31B), plus rarement une hyperchromie des squames ou des éléments séquellaires. Un eczéma lichénifié ou nummulaire peut prendre un masque psoriasiforme. Des tableaux lichénoïdes avec un aspect violacé des papules sont décrits mais l'association entre lichen plan et psoriasis est possible. L'érythrodermie apparaît relativement fréquente parfois du fait de thérapeutiques inadaptées (corticoïdes systémiques, utilisation de gant de crin pour enlever les squames avec phénomène de Koebner généralisé). Un tableau de type pustulose sous-cornée chronique avec vasculite correspondrait à un psoriasis pustuleux selon les auteurs alors qu'une vasculite pustuleuse serait plus probable...

Les formes en gouttes peu décrites sont à distinguer du parapsoriasis en gouttes plus souvent observé dont l'évolution dyschromique est très particulière (fig 32). La syphilis secondaire doit bien entendu être systématiquement éliminée par une sérologie complète (fluorescent *Treponema antibody absorption test* [FTA] IgM, *Treponema pallidum haemagglutination assay* [TPHA], *venereal disease research laboratory* [VDRL]) d'autant plus qu'elle peut être psoriasiforme.

### CARCINOME BASOCELLULAIRE [2, 5, 46, 49, 62, 63, 113, 121, 145]

Cette tumeur est certainement plus rare chez le sujet noir (< 5 % de l'ensemble des cancers cutanés contre plus de 65 % chez le sujet blanc) pour des raisons évidentes de photoprotection du pigment mélanique (c'est pourquoi elle est plus commune chez l'albinos) mais aussi en raison de l'espérance de vie moindre sous les tropiques et également de la plus grande difficulté diagnostique des lésions peu évoluées. Néanmoins sa description chez le Noir américain n'est pas exceptionnelle ; le carcinome basocellulaire survient habituellement chez le sujet de plus de 50 ans et prédomine largement à la face et au cou (plus de trois quarts des cas). Les principaux diagnostics différentiels retenus sont la kératose séborrhéique et l'adénome sébacé.

### PAPILLOMAVIROSES [7, 74]

Les verrues semblent moins fréquentes en milieu tropical (peut-être en raison d'un biais lié à l'absence de gravité et à la gêne modérée qu'elles occasionnent) mais aussi dans nos pays chez la population noire (ce qui implique une probable différence de réceptivité). De



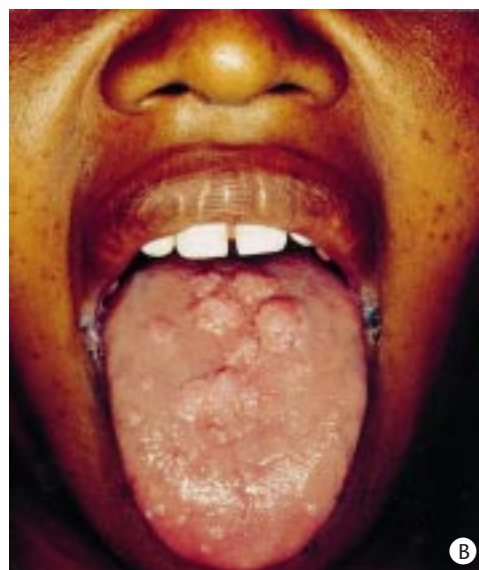
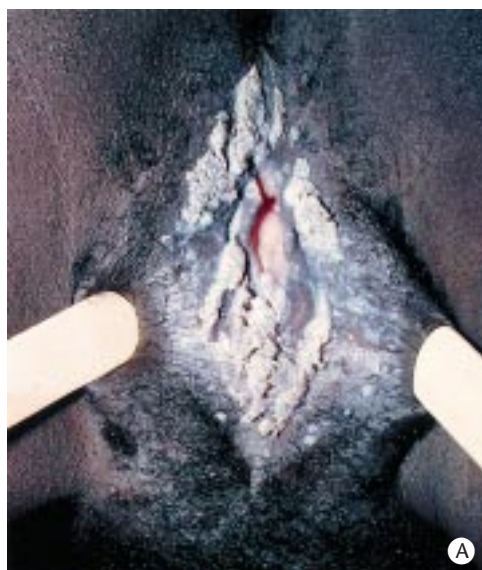
**31** Psoriasis.  
A. Psoriasis des coudes.  
B. Psoriasis généralisé d'évolution achromiante ; notez l'hépatomégalie et la circulation veineuse collatérale d'une cirrhose éthylique associée (cliché du docteur Marrot).



**32** Parapsoriasis en gouttes d'évolution achromiante.

même l'épidermodysplasie verruciforme bien connue dans les pays du Maghreb est rarement décrite chez l'Africain ; il est vrai que son diagnostic est difficile et que la mise en évidence du déficit immunitaire cellulaire nécessite des techniques parfois complexes.





33 Papillomaviroses (clichés du docteur Marrot).  
A. Condylomes vulvaires.  
B. Papillomatose linguale.



34 Acné excoriée et pigmentée.



35 Lèpre micronodulaire lépromateuse simulant une acné (cliché du docteur Saint-André).

En revanche, les condylomes (végétations vénériennes) ont une prévalence identique ou même augmentée dans les grandes villes où la prostitution est développée, avec des formes profuses (fig 33A). On observe également des formes buccales, linguales notamment à la frontière entre condylomatose sexuellement transmissible et papillomatose de Heck congénitale (fig 33B). Les condylomes génitaux ne doivent pas être confondus avec la papillomatose en couronne comportant des papules perlées à la racine du gland, volontiers hypertrophiques chez le sujet noir.

### Aspects particuliers des dermatoses cosmopolites de même prévalence

#### ACNÉ [75, 109, 147, 163, 172]

L'acné, dont la prévalence augmente, se pigmente surtout lorsqu'elle est inflammatoire et excoriée (fig 34). L'acné microkystique est favorisée par l'utilisation de topiques traditionnels gras notamment capillaires (*pomade acné*). La conduite thérapeutique est la même avec néanmoins une tolérance moins bonne des divers topiques ; la possibilité d'hypochromie et d'irritation des kératolytiques doit faire préférer les crèmes faiblement dosées et l'application discontinue initialement (1 jour sur 3) [24, 61]. Une lèpre micronodulaire lépromateuse peut simuler une acné (fig 35). Les formes sévères d'acné s'observent rarement ; l'hydrosadénite suppurée ou le kyste sacrococcygien, affections volontiers associées chez le sujet blanc dans le cadre de l'acné dite tétrade, se rencontrent assez couramment chez l'individu noir mais plutôt de façon isolée (fig 36).

Le syndrome *facial Afro-Caribbean childhood eruption* (FACE) comporte des micropapules faciales volontiers hypopigmentées et périofolliculaires, correspondant histologiquement à des infiltrats périfolliculaires parfois granulomateux, guérissant spontanément ou après antibiothérapie locale ou générale (macrolides). Les diagnostics différentiels sont nombreux (dermatite périale aux corticoïdes, acné microkystique, miliaire, eczéma folliculaire, sarcoïdose, rosacée et lupus miliaris disseminatus faciei) et l'étiologie reste mystérieuse. La rosacée est peu décrite chez le sujet noir peut-être en raison de la faible visibilité des formes érythémateuses ou télangiectasiques [147].

#### LICHEN(S) [34, 94]

Le *lichen plan* serait un peu plus fréquent proportionnellement chez le sujet noir africain, peut-être en raison de la plus forte prévalence des hépatites virales. Mais il est parfois confondu avec la lichénification d'autres dermatoses, qui est, elle, particulièrement fréquente. Le diagnostic n'est pas toujours facile car la coloration violine ou pourpre et même le réseau de Wickham ne sont pas toujours bien visibles. Les papules qui se disposent volontiers de façon annulaire (à distinguer des syphilides « élégantes ») (fig 37) et qui sont très prurigineuses, sont constamment hyperpigmentées (de couleur foncée, gris ardoisé ou violet-marron) (fig 38). Les formes





**36** Hidrosadénite suppurée.



**38** Lichen avec réseau de Wickham bien visible.



**37** Syphilides « élégantes » (cliché du docteur Marrot).



**39** Lichen érosif labial.



**40** Lichen scléroatrophique vulvaire.

hyperplasiques parfois quasi chéloïdiennes ou kératosiques sont favorisées par le grattage, du fait d'un fréquent phénomène de Koebner ; le risque de cancérisation existe. L'atteinte de la muqueuse jugale en réseau ou des ongles est moins fréquente. Les formes bulleuses sont parfois difficiles à distinguer d'un lupus ou d'une pemphigoïde d'autant plus que l'association est possible. La localisation muqueuse (labiale, périanale, génitale) est volontiers érosive (fig 39), de diagnostic différentiel difficile avec le lichen scléroatrophique des muqueuses où se rajoute l'atrophie qui s'associe à la fois à des zones d'hypochromie nacrée et d'hyperpigmentation (fig 40). Il faut bien entendu éliminer une maladie sexuellement transmissible et notamment un herpès muqueux chronique (fig 41).

Le lichen nitidus sur peau noire n'a pas de particularité hormis la diffusion habituelle (fig 42) et la difficulté de le distinguer parfois des eczémas folliculaires et de l'hypertrophie des follicules sur peau noire en « chair de poule » (fig 43).

Le lichen plan actinique (lichen planus tropicus) est surtout décrit dans la population maghrébine, s'observe plutôt chez l'adolescent durant l'été, prédomine au visage et se traduit typiquement par un placard annulaire brun d'histologie lichénoïde.

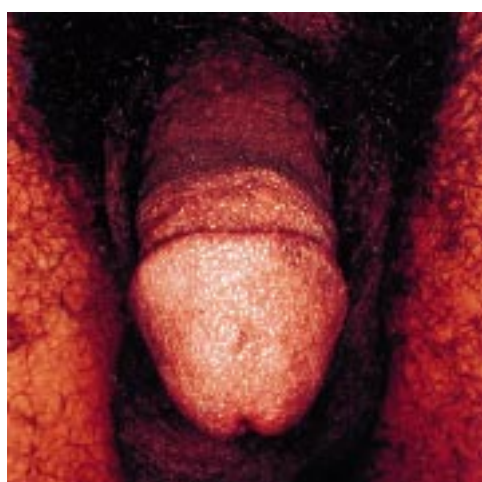
#### DERMITE SÉBORRHÉIQUE

La dermite séborrhéique de l'adulte noir concerne les topographies classiques (plis nasogénies ou « d'amertume », moustache, glabella et sourcils, lisière du cuir chevelu, conduits auditifs externes...) avec





**41** *Herpès chronique vulvaire révélateur de syndrome de l'immunodéficience acquise (cliché du docteur Marrot).*



**42** *Lichen nitidus (cliché du docteur Marrot).*



**43** *Hypertrophie des follicules pileux sur peau noire.*

peut-être une plus faible atteinte médiosternale ou alors volontiers associée à un pityriasis versicolor profus. Les fines squames et l'inflammation sont peu visibles, le prurit ou plutôt le caractère cuisant des lésions est variable et c'est l'hypochromie rapide qui est



**44** *Dermite séborrhéique dans le cadre d'un syndrome de l'immunodéficience acquise (cliché du docteur Marrot).*

caractéristique. La dermite séborrhéique constituerait un facteur prédictif positif fort d'infection par le VIH en Afrique subsaharienne <sup>[103]</sup> (fig 44) au même titre que le prurigo sévère chronique, le zona multimétamérique (avec parfois déficit moteur notamment au niveau d'un membre) ou encore la maladie de Kaposi muqueuse ou cutanée proximale, avec adénopathie et lymphœdème sur un membre.

L'efficacité du kétoconazole topique monodose est parfois incomplète, nécessitant une ou plusieurs nouvelles cures systématiques ou bien un traitement systémique.

La dermite séborrhéique de l'enfant comporte également une hypochromie importante (parfois iatrogène) durable bien que spontanément régressive. L'atteinte bipolaire (siège et face) est fréquente (fig 45).

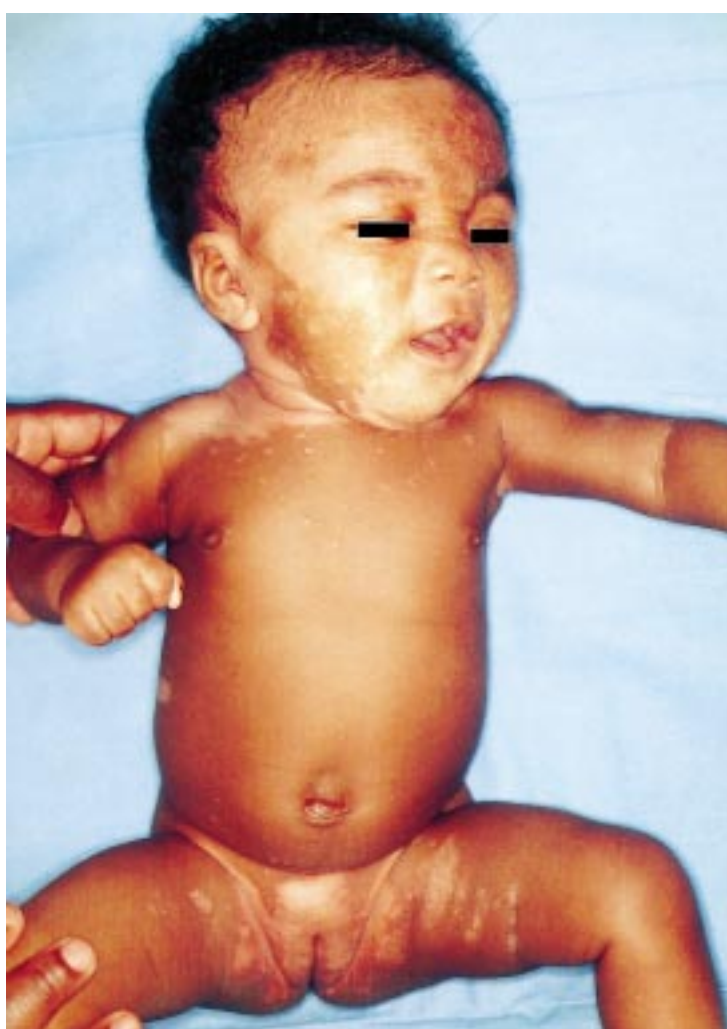
### PITYRIASIS VERSICOLOR

Le pityriasis versicolor est plus polymorphe et certainement plus profus sur peau noire avec une confluence fréquente des lésions à type de macules très finement squameuses (signe du copeau) parfois hyperpigmentées, plus souvent d'emblée hypochromes (fig 46) donnant volontiers un aspect fripé à la peau. La localisation périfolliculaire généralement thoracique est plus micropapuleuse. L'évolution hypochromique est quasi constante, persiste longtemps a fortiori du fait de fréquentes récurrences ou de l'application intempestive de dermocorticoïdes, pouvant être confondue de ce fait avec la dyschromie créole. La fluorescence jaune verdâtre ou orangée n'est bien visible qu'au début de l'infection, ensuite on ne perçoit plus qu'une fluorescence punctiforme. Le *scotch-test* avec visualisation des spores et des filaments courts de *Pityrosporum ovale* (ou *Malassezia furfur*) est l'examen de confirmation. L'atteinte cervicofaciale parfois isolée n'est pas rare sur peau noire et la distinction avec la dermite séborrhéique « classique » a peu d'intérêt puisque la thérapeutique est la même (kétoconazole gel monodose ou en cas de résistance per os 200 à 400 mg/j/10 j avec surveillance des transaminases).

### PITYRIASIS ROSÉ DE GIBERT

Le polymorphisme et la profusion des lésions du pityriasis rosé de Gibert classiquement décrits sur peau noire sont probablement dus à la meilleure visibilité des éléments de petite taille qui apparaissent grisâtres et finement squameux et laissent ensuite des macules dyschromiques plus volontiers hypochromes et parfois à type de peau fripée (fig 47A). Le prurit est inconstant, volontiers favorisé par l'application injustifiée d'antifongique. Les formes papulo-vésiculeuses probablement eczématisées (fig 47B) bénéficient de l'utilisation de dermocorticoïdes et d'antihistaminiques malgré l'origine probablement virale de cette dermatose (*human herpes virus* [HHV]-6 ou 7).





**45** Dermite séborrhéique de l'enfant ; notez l'importante hypochromie, l'atteinte bipolaire faciale et périnéale ainsi que les macules du tronc de type pityriasis versicolor.



**46** Pityriasis versicolor achromiant profus ; notez l'atteinte du cuir chevelu et de la face à type de dermite séborrhéique.

#### ECZÉMA/DERMATITE ATOPIQUE [17, 45]

L'eczéma conserve les mêmes particularités que sur peau blanche avec une multitude de formes cliniques (eczémas aigu vésiculeux



**47** Pityriasis rosé de Gibert (PRG).

A. La découverte d'un médaillon initial, l'extension centrifuge des éléments et l'évolution par poussées facilitent le diagnostic de PRG.

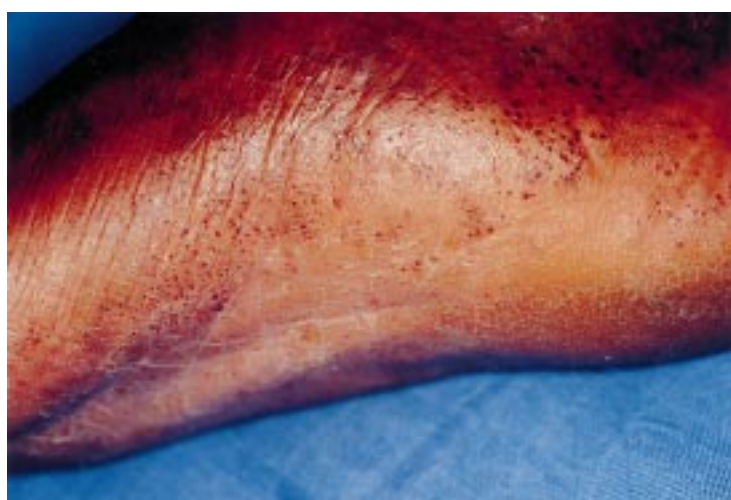
B. PRG profus et très polymorphe car eczématisé.

suintant, oedémateux, micropapuleux, folliculaire, squamocroûteux, nummulaire, dysidrosique crétacé, nodulaire à type de prurigo...) (fig 48, 49, 50), un prurit constant et des étiologies nombreuses (contact, endogène...). On retrouve les sites préférentiels de l'atopie (creux poplités, plis des coudes). Les troubles de pigmentation sont systématiques plutôt hyperchromie en phase active (fig 51) et hypochromie séquellaire. La lichénification est aussi plus fréquente surtout du fait de la chronicité des lésions car l'éviction des allergènes (volontiers constitués par les produits d'hygiène, les





48 Atteinte micropapuleuse des plis des coudes et des flancs typique d'un eczéma.



49 Dysidrose plantaire ; notez l'hyperpigmentation.

cosmétiques locaux et les parfums, mais aussi par les plantes médicinales ou bien les topiques modernes utilisés en automédication) et l'accès aux soins sont plus difficiles en milieu tropical. Mais le rôle des pratiques traditionnelles d'hygiène n'est pas négligeable (savonnage excessif, utilisation de pierre ponce, excoriation avec des végétaux...). Les photoallergies sont fréquentes [39, 173].

Les « dartres » ou eczématides achromiantes (pityriasis alba) sont peu ou non prurigineuses, très finement squameuses, non fluorescentes en lumière UV (fig 52). L'inquiétude qu'elles suscitent en Afrique ne relève pas tant de leur caractère affichant que de la peur qu'il puisse s'agir d'une lèpre débutante (fig 53). De même la perlèche à fortiori unilatérale doit faire évoquer chez l'enfant une tréponématose endémique (béjel) (fig 54) ou chez l'adulte une syphilis.

La scabiose constitue un des principaux diagnostics différentiels de l'eczéma en Afrique d'autant plus qu'ils peuvent se compliquer l'un l'autre.

Les molluscum contagiosum se greffent volontiers sur la peau atopique et peuvent prendre des aspects inquiétants en raison de leur taille et de la fréquente surinfection (fig 55) ; il faut les distinguer des papules ombiliquées de l'histoplasmose à *Histoplasma duboisii* ou de la cryptococcose à *Cryptococcus neoformans*. Leur profusion impose une sérologie VIH. La rançon dyschromique est équivalente que l'on utilise la destruction à l'azote liquide ou bien le *shaving* au bistouri circulaire ou à la curette ; notre préférence allant à la première méthode après application d'anesthésique en crème.



50 Prurigo mitis ; une miliaire est facilement éliminée devant l'absence de signes généraux.



51 Hyperpigmentation d'un eczéma des creux poplités.

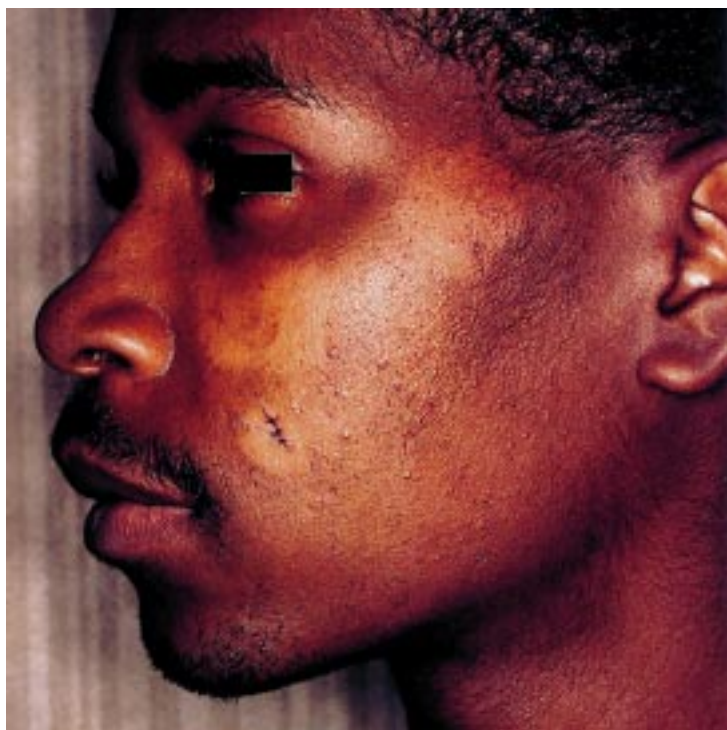
#### MILIAIRE SUDORALE. MALADIE DE FOX-FORDYCE

La miliaire comporte plusieurs entités : le facteur causal est l'excès de chaleur et d'hygrométrie qui favorise la rétention sudorale par occlusion acrosyringiale. La miliaire cristalline s'observe lors de fièvre importante et se traduit par l'éruption aiguë de vésicules





52 Eczématides (« darts achromiantes »).



53 Lèpre intermédiaire : la recherche d'une hypoesthésie ou d'un trouble de la sudation doit être systématique et leur présence ou le séjour prolongé en zone d'endémie lépreuse imposent la biopsie cutanée (cliché du docteur Marrot).



54 Perlèche dans le cadre d'une tréponématose endémique (béjel) (cliché du docteur Saint-André).

superficielles. La miliaire rouge, fréquente en milieu tropical (« bourbouille », « sudamina »), comporte des papulovésicules érythémateuses prurigineuses et des pustules folliculaires du tronc. Elle régresse en quelques jours mais lorsqu'elle récidive à plusieurs reprises, elle entraîne une rétention plus profonde et secondairement



55 Molluscum contagiosum.



56 Maladie de Fox-Fordyce.

une hypohidrose puis une hyperhidrose compensatrice en un autre site, c'est la miliaire profonde.

Elles sont parfois difficiles à distinguer de l'hypertrophie physiologique des follicules pileux du sujet noir, de la variété folliculaire d'eczéma et du lichen nitidus.

On peut en rapprocher la maladie de Fox-Fordyce (fig 56) plus fréquente chez la femme noire, qui se traduit par le développement chronique de papules folliculaires arrondies prurigineuses non confluentes des aisselles, plus rarement du pubis et des aréoles mammaires ; elle correspond à l'obstruction des canaux excréteurs des glandes apocrines par des débris de kératine.

#### NEUROFIBROMATOSE DE RECKLINGHAUSEN

La neurofibromatose de Recklinghausen est la plus fréquente des phacomatoses et de ce fait est assez souvent rencontrée sur peau noire. Les nodules de Lish sont moins visibles en raison de la pigmentation irienne alors que les taches café au lait sont bien visualisées (fig 57A). Les tumeurs royales sont particulièrement impressionnantes (fig 57B).

#### ALBINISME [18, 49, 80, 87, 90]

L'albinisme oculocutané dans sa variété tyrosinase positive est probablement la génodermatose la plus fréquente en Afrique, certainement la plus visible et la plus facilement diagnostiquée. Une coloration jaunâtre des cheveux, un iris clair, une photophobie et





57 Neurofibromatose de Recklinghausen.  
A. Taches « café au lait ».



B. Tumeur royale avec dermatolyse (cliché du docteur Saint-André).



58 Carcinome épidermoïde chez une africaine albinos.

Le risque est évidemment la survenue de carcinomes le plus souvent épidermoïdes (fig 58), parfois de mélanomes à un âge d'autant plus précoce que le cumul d'exposition solaire est important et que l'albinisme est total (tyrosinase négatif).

#### XERODERMA PIGMENTOSUM [65, 73, 139]

Plus fréquent sur peau brune (notamment maghrébine), le xeroderma pigmentosum se révèle par l'apparition précoce dès l'enfance d'un état poikilodermique, de multiples carcinomes cutanés ou muqueux notamment conjonctivaux ou buccaux (fig 59). La prévention par la photoprotection totale et permanente dès le plus jeune âge est, comme pour l'albinisme, la seule garantie d'une survie prolongée.

#### CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES [5, 26, 46, 62, 63, 111, 123, 124, 128, 141, 145]

C'est le plus fréquent des cancers cutanés du sujet noir. Paradoxalement, il survient plus souvent en zones non photoexposées probablement en raison de sa survenue fréquente sur les ulcérations chroniques, notamment des ulcères de jambe, quelle que soit leur cause (phagédénique une fois sur deux, vasculaire, neurotrophique, postbrûlure) à condition que leur ancienneté soit importante (au moins 10 ans en moyenne).

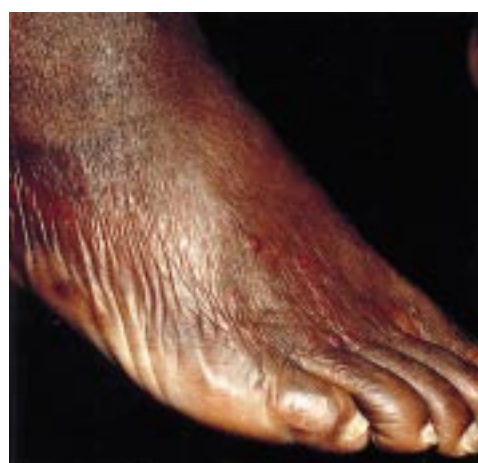
La maladie de Bowen est peu décrite probablement du fait d'une moindre précocité de diagnostic sur peau pigmentée. Les (semi-) muqueuses (lèvres, verge, vulve...) peuvent aussi être atteintes. Le risque tumoral est bien entendu nettement majoré lors d'albinisme ou de xeroderma pigmentosum. L'augmentation de prévalence des carcinomes sur les zones hypo- ou achromiques du lupus cutané chronique ou du vitiligo ne semble pas majorée comparativement au sujet blanc.

assez souvent un nystagmus s'associent à la dépigmentation diffuse bien qu'incomplète de la peau, un bronzage léger étant possible. Des taches pigmentées stellaires correspondant à une activation localisée de la mélanogenèse peuvent apparaître progressivement au niveau des zones photoexposées.





**59** *Xeroderma pigmentosum* : la photoprotection totale et permanente dès le plus jeune âge est, comme pour l'albinisme, la seule garantie d'une survie prolongée (cliché du docteur Marrot).



**60** *Maladie de Kaposi* endémique à prédominance acrale.

À un stade précoce, l'exérèse chirurgicale doit être large ; en raison du haut potentiel métastatique dans la topographie acrale fréquente chez le sujet noir, la radiothérapie complémentaire des aires ganglionnaires de drainage et du site d'exérèse doit être discutée en fonction du type histologique (volontiers de type cuniculatum ou verruqueux moins radiosensible), du degré de différenciation (habituellement élevé), de la présence d'embolies lymphatiques ou d'atteinte périnerveuse, de la profondeur tumorale.

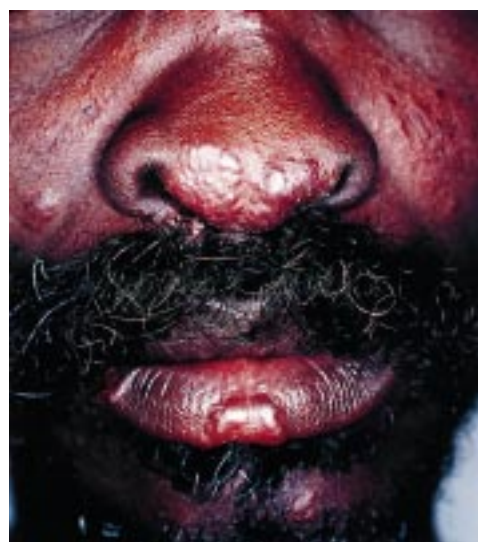
#### **MALADIE DE KAPOSI** [62, 63, 122, 138, 170] **LYMPHOMES** [9, 47, 98]

L'élévation du taux d'incidence des cancers cutanés dans la population noire africaine est principalement due à l'augmentation du nombre de sarcomes de Kaposi dans le cadre de l'épidémie de sida alors qu'elle résulte surtout dans la population blanche vivant sous les tropiques de l'accroissement exponentiel des cas de mélanomes et de carcinomes basocellulaires. Bien que l'étiologie virale (HHV-8) soit identique, la maladie de Kaposi endémique se rapproche de la maladie de Kaposi méditerranéenne avec une atteinte acrale et nodulaire prédominante (fig 60) et diffère ainsi de la forme liée à l'infection au VIH plus rapidement extensive, œdémateuse, touchant volontiers les muqueuses buccales, conjonctivales et génitales, la face, le tronc et les membres (avec évolution éléphantiasique et présence d'adénopathies). Le caractère angiomateux n'est pas toujours bien perceptible hormis dans sa localisation buccale ; les lésions apparaissent violacées, maculeuses puis rapidement nodulaires, parfois verruqueuses, végétantes ou ulcérées. Le lymphœdème accompagne ou précède parfois la maladie de Kaposi.

Les lymphomes notamment de type cutané T épidermotrope seraient plus fréquents dans la population afroaméricaine. L'érythrodermie du mycosis fongoïde se caractérise par son caractère ardoisé. Le syndrome de Sézary peut être confondu en zone endémique avec la leucémie/lymphome à virus HTLV1 (*adult T cell leukemia/lymphoma*) d'évolution plus aiguë, de localisation ganglionnaire initiale avec au frottis sanguin présence de lymphocytes atypiques au noyau folié.

#### **SARCOÏDOSE** [4, 72, 119, 130, 156]

La sarcoïdose est nettement plus fréquente ( $\times 10$ ) et de plus mauvais pronostic dans la population noire américaine alors qu'elle est plutôt rare en Afrique noire. Il est vrai que le diagnostic différentiel avec la tuberculose en cas d'atteinte pulmonaire est difficile et qu'en zone tropicale de forte endémie mycobactérienne, nombre de malades ayant authentiquement une sarcoïdose sont traités par une triple antibiothérapie. L'imputabilité de mycobactéries (*tuberculosis*, *leprae* ou atypiques) dans l'étiopathogénie de la sarcoïdose est d'ailleurs suspectée et de récents protocoles à base de macrolides de nouvelle génération et de fluoroquinolones sont initiés dans cette affection granulomateuse mystérieuse.



**61** *Sarcoïdose* cutanéopulmonaire.

Cliniquement, la sarcoïdose est très polymorphe. L'atteinte cutanée s'observe dans près d'un tiers des cas. Elle se traduit le plus souvent par des papules infiltrées cuivrées ou violacées, disposées préférentiellement sur la face (fig 61) et en regard des articulations, volontiers de façon annulaire, parfois d'évolution hypochromique. Le caractère lupoïde (grains jaunâtres correspondant aux granulomes) à la vitropression est difficile à voir. Le signe de Koebner est caractéristique avec une grande fréquence du *scar sarcoidosis* pouvant parfois être confondu avec des cicatrices chéloïdiennes. Les atteintes notamment muqueuses d'évolution ulcéreuse doivent être bien connues ainsi que les formes ichtyosiques et érythrodermiques plus exceptionnelles. Il existe des formes cutanées pouvant simuler une lèpre lépromateuse avec infiltration et madarose (fig 62) et des modes de révélation à type de lymphœdème (fig 63). L'érythème noueux est observé assez rarement et contrairement au sujet blanc, l'évolution n'est pas toujours régressive dans le cadre du syndrome de Löfgren.

#### **LUPUS** [69, 94, 111, 127, 141] **SCLÉRODERMIE** [104, 127, 175]

Le caractère affichant du lupus sur peau noire, qu'il soit érythémateux chronique volontiers discoïde (fig 64) ou érythémateux disséminé (plus rare), est lié bien évidemment à la dyschromie majeure des lésions actives ou séquellaires (achromiques généralement au centre, hyperpigmentées en périphérie). L'érythème en vespertilio peut être trompeur et simuler un chloasma ; le recouvrement de l'arête nasale, le caractère aigu, l'association à des signes généraux et articulaires doivent alerter. La caractéristique du lupus est de pouvoir observer l'érythème malgré la pigmentation du sujet noir, en raison de l'atrophie cutanée (fig 65). Le lupus subaigu se caractérise par une importante hyperchromie volontiers persistante qui se rapproche de l'érythème pigmenté fixe



**62** Lèpre lépromateuse : faciès léonin (infiltration, lyse du cartilage nasal et madarose) ; le diagnostic différentiel se fait surtout avec la syphilis tertiaire, la sarcoïdose et le lymphome de type mycosis fongoïde (cliché du docteur Saint-André).



**63** Lymphœdème révélateur de sarcoïdose ; il faut savoir aussi évoquer en zone endémique une onchocercose ou une loase (œdème de Calabar, plutôt sur le membre supérieur).



**64** Lupus.  
A. Lupus discoïde ; notez l'atrophie, l'hyperkératose, la dyschromie et l'érythème.  
B. Atteinte acrale lupique.



ou de l'érythème polymorphe. Le lupus bulleux est de diagnostic différentiel difficile avec les précédentes affections mais aussi avec le lichen notamment sur les muqueuses labiales. Il existe un risque de cancérisation qui demeure faible. Le traitement est complexe car les dermocorticoïdes sont peu efficaces sur les lésions de lupus discoïde et entraînent des dyschromies encore plus marquées ; les antipaludéens de synthèse et la disulone sont souvent contre-indiqués en raison d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) fréquent dans l'ethnie noire.

La sclérodermie n'est pas exceptionnelle sur peau noire et toutes les formes sont décrites ; la dyschromie est assez typique avec une hypochromie mouchetée par préservation des zones folliculaires.

#### DERMATOSES BULLEUSES TOXIDERMIES [1, 76, 97, 114, 118]

L'impétigo et les toxiémies représentent les principales causes de dermatoses bulleuses.

L'impétigo bulleux s'observe chez l'enfant et se reconnaît à sa lésion élémentaire, la pustule à hypopion (fig 66). Il résulte d'une infection à streptocoque ou à staphylocoque et nécessite une antibiothérapie a fortiori en raison du risque de glomérulonéphrite post-streptococcique.

L'érythème pigmenté fixe est fréquent sur peau noire et typique du fait de l'hyperpigmentation nette.



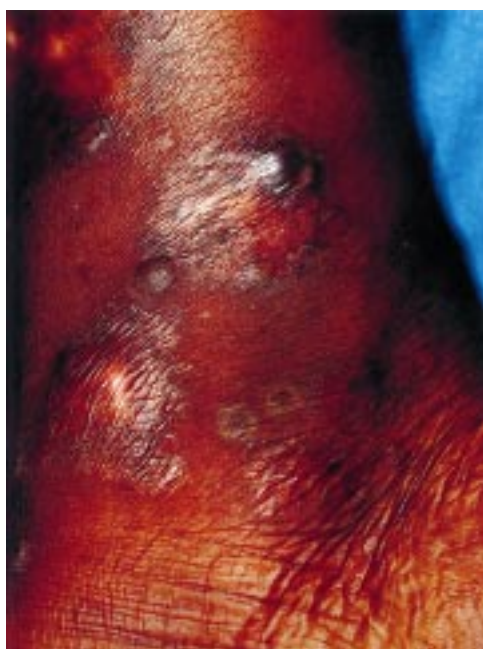
**65** Lupus érythémateux disséminé : l'érythème est bien visible.

Cette éruption récurrente sur le même site est toujours une toxiémie et apparaît quelques heures à 2 jours après la prise





**66** Pustule à hypopion d'un impétigo bulleux.



**67** Érythème polymorphe bulleux ; notez les cocardes à la partie inférieure de la cheville.



**68** Syndrome de Stevens-Johnson sévère.



**69** Dermatose à immunoglobulines (Ig) A linéaire (cliché du docteur Marrot).

médicamenteuse, le plus souvent à base de barbituriques, de sulfamides, de cyclines ou de phénacétine. Le paracétamol en raison de sa très large prescription constitue une cause fréquente alors qu'en réalité, cet effet adverse est exceptionnel. L'hyperpigmentation est généralement précédée d'une plaque érythématoviolacée ou brune, légèrement prurigineuse, parfois cuisante, rarement bulleuse ou vésiculeuse ; il existe assez souvent des lésions multiples. Les (semi-)muqueuses volontiers génitales peuvent être touchées. Il n'y pas habituellement de signes généraux et l'évolution est toujours favorable.

L'érythème polymorphe n'a pas de particularité hormis la visualisation moins nette des cocardes et la pigmentation séquellaire (fig 67). Le syndrome de Stevens Johnson est plus volontiers médicamenteux (fig 68) et peut évoluer vers un authentique syndrome de Lyell, qui semble relativement fréquent peut-être du fait de l'utilisation plus courante des sulfamides antibiotiques et des barbituriques.

Dans le vaste cadre des dermatoses bulleuses auto-immunes, il semble que les plus fréquentes soient la dermatose à immunoglobulines (Ig) A linéaire chez l'enfant (fig 69), la pemphigoïde bulleuse chez le sujet âgé avec des caractéristiques très

proches du sujet blanc. Le pemphigus foliacé est certainement, du fait de son caractère épidémique tropical, plus typique bien qu'il concerne surtout les populations indiennes ou métis sud-américaines. Au Mali, une étude retrouve une prédominance de pemphigus superficiel survenant principalement chez des femmes adultes d'environ 40 ans appartenant pour un tiers à une même ethnie, dont l'évolution est particulière avec apparition, dans les formes érythrodermiques, de lésions verruqueuses ; mais sont décrits également des cas de pemphigus vulgaires ou végétants.

Remerciements. – Nous remercions pour le prêt de clichés photographiques le médecin général (CR) Pierre Saint-André et le médecin en chef (CR) Fabrice Marrot.



## Références

- [1] Aboobaker J, Wojnarowska FT, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous dermatosis of childhood – clinical and immunological features seen in African patients. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 160-164
- [2] Abreo F, Sanusi ID. Basal cell carcinoma in North African blacks. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 1005-1011
- [3] Akinyanju O, Akinsete I. Leg ulceration in sickle cell disease in Nigeria. *Trop Geogr Med* 1979 ; 81 : 87-91
- [4] Alabi GO, George AO. Cutaneous sarcoidosis and tribal scarifications in West Africa. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 29-31
- [5] Amonette RA, Kaplan RJ. Squamous cell and basal cell carcinomas in black patients. *J Dermatol Surg* 1976 ; 2 : 158-161
- [6] Andersen KE, Maibach HI. Black and white human skin differences. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 276-282
- [7] Ango-Padonou F, Bourlon A, Monteiro B, Amoussou-Guenou D, Gninafon M, Yedomon H. Épidermodysplasie verruciforme : difficultés chez le sujet de race noire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 957-958
- [8] Annessi G, Cimitan A. Hyperkératose ponctuée des plis palmaires. *Rev Eur Dermatol MST* 1991 ; 3 : 247-249
- [9] Ashinoff R, Buchness MR, Lim HW. Lymphoma in a black patient with actinic reticuloid treated with PUVA: possible etiologic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1134-1137
- [10] Babapour R, Leach J, Levy H. Dermatitis papulosa nigra in a young child. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10, 4 : 356-358
- [11] Barlow RJ, Schulz EJ. Chronic subcorneal pustulosis with vasculitis : a variant of generalized pustular psoriasis in black South Africans. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 470-474
- [12] Barsky S, Knapp DP, Levine M, Schuller-Goldman S. Vitiligo in a black population. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 225
- [13] Basset A. Dermatoses cosmopolites en Afrique. *Méd Afr Noire* 1984 ; 31 : 556-563
- [14] Basset A, Liautaud B, Ndiaye B. Dermatologie de la peau noire. Paris, Medsi
- [15] Basset A, Malleville J, Basset M, Liautaud B. Dermatoses infectieuses et parasitaires sur peau noire. Paris éd. Pradel, 1988 : 1-116
- [16] Began D, Mirowski G. Perioral and acral lentiginos in an African American man. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 417-422
- [17] Berardesca E, Maibach HI. Contact dermatitis in blacks. *Dermatol Clin* 1988 ; 3 : 363-368
- [18] Bothwell JE. Pigmented skin lesions in tyrosinase positive oculocutaneous albinos: a study in black South Africans. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 831-836
- [19] Bourée P, Lançon A. Prurit chez un africain : penser à l'onchocercose. *Rev Prat* 2000 ; 14 : 976-979
- [20] Bourrel P. Les chéloïdes chez l'africain. *Med Trop* 1967 ; 27 : 1-12
- [21] Brauner GJ. Cutaneous disease in black children. *Am J Dis Child* 1983 ; 137 : 488-496
- [22] Brauner GJ, Flandermeyer KL. Pseudofolliculitis barbae. Medical consequences of interracial friction in the US Army. *Cutis* 1979 ; 23 : 61-66
- [23] Browne SG. Ainhum. *Int J Dermatol* 1976 ; 15 : 348-350
- [24] Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1438-1443
- [25] Cabotin PP. Dermatologie sur peau noire. *Rev Prat* 1996 ; 10 : 323
- [26] Camain A. Les cancers cutanés au Sénégal. *Méd Afr Noire* 1971 ; 18 : 451-456
- [27] Camain R. La peau du Noir africain. Pigment et facteurs raciaux. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1971 ; 78 : 138-144
- [28] Caumes E. Atlas de dermatologie tropicale. Laboratoire Janssen-Cilag. 1998 : 1,2
- [29] Child FJ, Fuller LC, Higgins EM, Du Vivier AW. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black population in south-east London. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 512-517
- [30] Coleman WP, Gately LE, Kremenz AB, Reed RJ, Kremenz ET. Nevi, lentiginos and melanomas in Blacks. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 548-551
- [31] Combemale P, Cantaloube D. Traitement des chéloïdes. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 665-673
- [32] Corcuff P, Lotte C, Rougier A, Maibach HI. Racial differences in corneocytes. A comparison between black, white and oriental skin. *Acta Derm Venereol Stockh* 1991 ; 71 : 146-148
- [33] Costini B, Larroque G, Duboscq JC, Montandon D. Noma ou cancrum oris : aspects étiopathogéniques et nosologiques. *Med Trop* 1995 ; 55(3) : 263-273
- [34] Delaney TA, Smith NP. Lichen planus mimicking and co-existing with psoriasis in a black patient. *Australas J Dermatol* 1993 ; 34 : 59-62
- [35] Delaporte E. Dermatologie d'Afrique. Laboratoire Pfizer, Paris 1992
- [36] Dinehart SM, Herzberg AJ, Kerns BJ, Pollack SV. Acne keloidalis : a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 ; 15 : 642-647
- [37] Dogliotti M. Skin disorders in the Bantu: a survey of 2 000 cases from Baragwanath hospital. *S Afr Med J* 1970 ; 44 : 670-672
- [38] Dogliotti M, Caro I, Hartdegen RG, Whiting DA. Leucomelanoderma in Blacks. *S Afr Med J* 1974 ; 48 : 1555-1558
- [39] Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Arenas R, Cortes-Franco R. Pigmentary problems in the tropics. *Dermatol Clin* 1994 ; 4 : 777-786
- [40] Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Cortes-Franco R, Waxtein L, Guevara E. Photodermatoses in tropical countries Clin. *Dermatol Clin* 1999 ; 17 : 237-243
- [41] Earles RM. Surgical correction of traumatic alopecia marginalis or traction alopecia in black women. *J Dermatol Surg Oncol* 1986 ; 12 : 78-82
- [42] Edsmyr F, Larson LG, Onyango J, Wanguru S, Wood M. Radiotherapy in the treatment of keloids in East Africa. *East Afr Med J* 1973 ; 50 : 457-461
- [43] Ermoliefe S, Grosshans F. La pellagre : maladie en résurgence au Zaïre. À propos de 231 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 591-595
- [44] Farber EM, Nall L. Psoriasis in the tropics: epidemiologic, genetic, clinical and therapeutic aspects. *Derm Clin* 1994 ; 12 : 805-816
- [45] Fisher AA. Contact dermatitis in black patients. *Cutis* 1977 ; 20 : 303-322
- [46] Fleming ID, Barnawell JR, Burlisson PE, Rankin JS. Skin cancer in black patients. *Cancer* 1975 ; 3 : 600-605
- [47] Fouchard N, Mahé A, Huerre M, Fraitaq S, Valensi F, Macintyre E et al. Cutaneous T cell lymphomas: mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV1 associated adult T-cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leuk* 1998 ; 12 : 578-585
- [48] Freinkel AL, Rippey JJ. Foot pigmentation in Blacks. *S Afr Med J* 1976 ; 50 : 2160-2161
- [49] Gbery I, Djeha D, Yobouet P, Aka B, Kanga JM. Carcinome baso-cellulaire bilatéral de la face chez l'albinos africain de race noire. *Nouv Dermatol* 1996 ; 15 : 658-660
- [50] George AO. Skin diseases in tropical Africa. Medical, social and economic implications. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 187-189
- [51] Greene JT, Fincher RM. Ainhum (spontaneous dactylolysis) in a 65-year-old American black man. *Am J Med Sci* 1992 ; 303 : 118-120
- [52] Grimalt R, Gelmetti C, Brusasco A, Tadini G, Caputo R. Pityriasis rotunda: report of a familial occurrence and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 866-871
- [53] Grimes PE, Arora S, Minus HR, Kenney JA. Dermatitis papulosa nigra. *Cutis* 1983 ; 32 : 385-392
- [54] Grimes PE, Davis LT. Cosmetics in blacks. *Dermatol Clin* 1991 ; 9 : 53-68
- [55] Grimes PE, Hunt SG. Considerations for cosmetic surgery in the black population. *Clin Plast Surg* 1993 ; 20 : 27-34
- [56] Grimes PE, Stockton T. Pigmentary disorders in Blacks. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 271-281
- [57] Grosshans E. Histologie de la peau noire. *Méd Trop* 1994 ; 54 : 390-392
- [58] Guillet G, Hélénor R, Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE, Plantin P, Sassolas B. Progressive macular hypomelanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. *J Cutan Pathol* 1988 ; 15 : 286-289
- [59] Guillet G, Hélénor R, Guillet MH, Gauthier Y, Menard N. Hypomélanose maculeuse confluyente et progressive du méris mélanoderme. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 19-24
- [60] Halder RM. Hair and scalp disorders in blacks. *Cutis* 1983 ; 32 : 378-380
- [61] Halder RM. The role of retinoids in the management of cutaneous conditions in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : S98-S103
- [62] Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 397-405
- [63] Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African-Americans. *Cancer* 1995 ; 75 : 667-673
- [64] Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA. Incidence of common dermatoses in a predominantly Black dermatologic practice. *Cutis* 1983 ; 32 : 388-390
- [65] Hébert JC, Lefait JF, Hébert O. Le xeroderma pigmentosum de l'enfant à peau noire. Cinq observations chez l'enfant mahorais. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 382-386
- [66] Henderson AL. Skin variations in Blacks. *Cutis* 1983 ; 32 : 376-377
- [67] Herzberg AJ, Dinehart SM. Chronologic aging in black skin. *Am J Dermatopathol* 1989 ; 4 : 319-328
- [68] Hoshaw RA, Zimmerman KG, Menter A. Ochronosis like pigmentation from hydroquinone bleaching creams in American blacks. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 105-108
- [69] Jacyk WK. Discoid lupus erythematosus in the Nigerians. *Br J Dermatol* 1979 ; 100 : 131-135
- [70] Jacyk WK. Psoriasis in Nigerians. *Trop Geog Med* 1981 ; 33 : 139-142
- [71] Jacyk WK. Behçet's disease in South African blacks. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 869-873
- [72] Jacyk WK. Cutaneous sarcoidosis in black South Africans. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 841-845
- [73] Jacyk WK. Xeroderma pigmentosum in black South Africans. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 511-514
- [74] Jacyk WK, DeVilliers EM. Epidermodysplasia verruciformis in Africans. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 806-810
- [75] Johnson JA. Requirements in cosmetics for black skin. *Dermatol Clin* 1988 ; 3 : 489-942
- [76] Joly P, Tanasescu S, Wolkenstein P, Bocquet H, Gilbert D, Thomine E et al. Lichenoid erythrodermic bullous pemphigoid of the African patient. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 691-697
- [77] Kaidbey KH, Agin PP, Sayre RM, Kligman AM. Photoprotection by melanin, a comparison of black and caucasian skin. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 249-260
- [78] Kenney JA. Dermatoses common in Blacks. *Postgrad Med* 1977 ; 61 : 122-127
- [79] Kenney JA. Pigmentary disorders in black skin. *Clinics in dermatology* 1989 ; 7 : 1-10
- [80] Kromberg JG, Castle D, Zwane EM, Jenkins T. Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet* 1989 ; 36 : 43-52
- [81] La Ruche G, Cesarini JP. Histologie et physiologie de la peau noire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 567-574
- [82] Lamey B. Hypomélanose en taches dorsolombaires. *Nouv Dermatol* 1991 ; 10 : 518-519
- [83] Larivière JY. Ulcères phagédéniques cancérisés. *Med Trop* 1979 ; 39 : 285-291
- [84] Laude TA. Skin disorders in black children. *Curr Opin Pediatr* 1996 ; 4 : 381-385
- [85] Leder RO, Farber EM. The variable incidence of psoriasis in sub-Saharan Africa. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 911-919
- [86] Lesueur A, Garcia-Granel V, Hélénor R, Cales-Quist D. Hypomélanose maculeuse confluyente et progressive du méris mélanoderme. Étude épidémiologique sur 511 sujets. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 880-883
- [87] Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in outreach skin care program. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 653-658
- [88] Lotte C, Wester WC, Rougier A, Maibach HI. Racial differences in the in vivo percutaneous absorption of some organic compounds: a comparison between Black, Caucasian and Asian subjects. *Acta Dermatol Res* 1993 ; 284 : 456-459
- [89] Lourmet J, Quenum C, Frament V, Maitre Robert J, Grappin G. À propos de la langue noire ponctuée des Africains. *Med Afr Noire* 1971 ; 18 : 673-676
- [90] Luande J, Henschke CI, Mohammed N. The Tanzanian human albino skin. Natural history. *Cancer* 1985 ; 55 : 1823-1828
- [91] Mahé A. L'ochronose exogène secondaire à l'application cosmétique de produits contenant de l'hydroquinone. *Med Trop* 1994 ; 54 : 399-401
- [92] Mahé A. Traitement de la pseudo-folliculite de barbe : recommandations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 543-544
- [93] Mahé A. Traitement de l'acné chéloïdienne de la nuque : recommandations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 541-542
- [94] Mahé A. Dermatologie sur peau noire. Doin, Groupe Liaisons Ed, 2000 : 2061-206
- [95] Mahé A, Blanc L, Halna JM, Kéita S, Sanogo T, Bobin P. Enquête épidémiologique sur l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants par les femmes de Bamako (Mali). *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 870-873
- [96] Mahé A, Cissé IA, Faye O, Thiam N'diaye H, Niamba P. Skin diseases in Bamako (Mali). *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 673-676
- [97] Mahé A, Flageul B, Cissé I, Kéita S, Bobin P. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 114-119
- [98] Mahé A, Gessain A, Huerre M, Valensi F, Kéita S, Bobin P. Leucémie/lymphome T de l'adulte associée au HTLV-1 chez un Africain séropositif pour le VIH 2. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 704-709
- [99] Mahé A, Kéita S, Bobin P. Complications dermatologiques de l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants à Bamako (Mali). *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 142-146
- [100] Mahé A, Loncoint J, Nicolas M. Scytalidiose palmo-plantaire et unguéale. *Objectif Peau* 1998 ; 6 : 377
- [101] Mahé A, Mancel E. Dermatological practice in Guadeloupe (French West Indies). *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 358-360
- [102] Mahé A, Prual A, Konaté M, Bobin P. Skin diseases of children in Mali: a public health problem. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 467-470
- [103] Mahé A, Simon F, Coulibaly S, Tounkara A, Bobin S. Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 1084-1086

- [104] Mahé A, Traoré D, Géniaux M, Bobin P. La sclérodémie systémique au Mali. *Ann Dermatol Vénéreol* 1996 ; 123 : S208
- [105] Marchand JP. Quelques remarques à propos des hypermélanoses acquises sur peau noire. *Méd Trop* 1994 ; 54 : 393-398
- [106] Marchand JP, Arnold J, N'diaye B. Les dépigmentations cutanées provoquées par les corticoïdes chez l'Africain. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue Frse* 1975 ; 20 : 68-73
- [107] Marchand JP, N'diaye B, Arnold J, Sarrat H. Les accidents des pratiques de dépigmentation cutanée cosmétique chez la femme africaine. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue Frse* 1976 ; 21 : 190-199
- [108] Maresca S, Normand P. Les scarifications en Afrique noire, leurs aspects, leurs significations symboliques. *Méd Trop* 1994 ; 54 : 459-464
- [109] Marten RH, Presbury DG, Adamson JE, Cardell BS. An unusual papular and acneiform facial eruption in the negro child. *Br J Dermatol* 1976 ; 91 : 435-438
- [110] Martin JL, Crump EP. Leukoedema of the buccal mucosa in Negro children and youth. *Oral Surg* 1972 ; 34 : 49
- [111] Martin S, Rosen T, Locker E. Metastatic squamous cell carcinoma of the lip: occurrence in blacks with discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 1214
- [112] Matsuoka LY, McConnachie P, Wortsman J, Holick MF. Immunological responses to ultraviolet light B radiation in black individuals. *Life Sci* 1999 ; 64 : 1563-1569
- [113] Matsuoka LY, Schauer PK, Sordillo PP. Basal cell carcinoma in black patients. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 670-672
- [114] Mazebo P, Nkwembe N. Les toxidermies médicamenteuses cutanées. À propos de cas rencontrés aux cliniques universitaires de Kinshasa de 1970 à 1977. *Med Afr Noire* 1979 ; 56 : 288-290
- [115] McDonald CJ. Structure and function of the skin. Are there differences between black and white skin? *Dermatol Clin* 1988 ; 3 : 343-347
- [116] McLaurin CI. Unusual patterns of common dermatoses in blacks. *Cutis* 1983 ; 32 : 352-360
- [117] McLaurin CI. Cutaneous reaction patterns in Blacks. *Dermatol Clin* 1988 ; 3 : 353-362
- [118] Menez B, Delrieu J. À propos de deux cas d'ectodermatose pluri-orificielle avec manifestations oculaires chez deux jeunes Congolais. *Med Trop* 1982 ; 42 : 565-568
- [119] Minus HR, Grimes PE. Cutaneous manifestations of sarcoidosis in Blacks. *Cutis* 1983 ; 32 : 361-372
- [120] Montagna W, Carlisle K. The architecture of black and white facial skin. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 929-937
- [121] Mora RG, Burris R. Cancer of the skin in blacks: review of 128 patients with basal cell carcinoma. *Cancer* 1981 ; 47 : 1436-1438
- [122] Mora RG, Lee B. Cancer of the skin in blacks: a review of nineteen black patients with Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 563-567
- [123] Mora RG, Perniciaro C. Cancer of the skin in blacks: a review of 163 black patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 535-543
- [124] Mora RG, Perniciaro C, Lee B. Cancer of the skin in blacks: a review of nineteen black patients with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 557-562
- [125] Morand JJ, Cuguillière A, Sayag J. Tuberculose cutanée. *Encycl Med Chir* (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-360-A-10, 1999 : 1-12
- [126] Morand JJ, Marrot F, Normand P, Saint André P. Manifestations cutanéomuqueuses des affections tropicales. In : Morand JJ, Koeppel MC, Sayag J eds. Guide illustré de diagnostic en dermatologie et vénéréologie. Bruxelles : Ellipses, 1997 ; 2 : 9-44
- [127] N'diaye B. Les collagénoses en Afrique. *Méd Afr Noire* 1984 ; 31 : 545-552
- [128] Napo-Koura G, Pitche P, Tchangai-Walla K, James K, Kpodzro K. Les cancers cutanés au Togo. *Bull Cancer* 1997 ; 9 : 877-879
- [129] Normand P. Aspects actuels de dermatologie sur peau noire. *Encycl Med Chir* (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-945-A-10, 1993 : 1-9
- [130] Olumide YM, Bandle EO, Elesha SO. Cutaneous sarcoidosis in Nigeria. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1222-1224
- [131] Olumide YM, Odunowo BD, Odiase AO. Depigmentation in black African patients. *Int J Dermatol* 1990 ; 29 : 166-174
- [132] Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg* 1974 ; 1 : 179-195
- [133] Oluwasanmi JO, Ofodile FA, Akinyemi OO. Leg ulcers in haemoglobinopathies. *East Afr Med J* 1980 ; 57 : 60-64
- [134] Philips JL, Isaacson C, Carman H. Ochronosis in black South Africans who used skin lighteners. *Am J Dermatopathol* 1986 ; 8 : 14-21
- [135] Pierard G, Caumes E, Franchimont C, Arrese Estrada J. Dermatologie tropicale. Bruxelles : AUPELF/ Ellipses, 1993
- [136] Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Mélotte P, Arrese-Estrada J, Al Rustom K, Ekoude IB. Keratosis punctata of the palmar creases. *Ann Soc Belg Med Trop* 1989 ; 69 : 257-261
- [137] Pierce HE. Cosmetic surgery of black skin. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 377-385
- [138] Pitche P, Kombate K, Napo-Koura G, Mijiyawa M, Tchangai-Walla K. La maladie de Kaposi en consultation dermatologique à Lomé, Togo. *Med Trop* 1995 ; 55 : 246-248
- [139] Plotnick H. Xeroderma pigmentosum and mucocutaneous malignancies in three black siblings. *Cutis* 1980 ; 25 : 311-313
- [140] Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland activity in black skin. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 349-351
- [141] Presser SE, Taylor JR. Squamous cell carcinoma in blacks with discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 667-669
- [142] Ratnam AV, Jayaraju K. Skin diseases in Zambia. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 449-453
- [143] Reintgen DS, McCarty KM, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations: a comparative review. *J Am Med Assoc* 1982 ; 248 : 1856-1859
- [144] Robinson DC, Adriaans B, Hay RJ, Yesudian P. The clinical and epidemiologic features of tropical ulcer (tropical phagedenic ulcer). *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 49-53
- [145] Rosen T. Non melanoma skin cancer in black patients. *Cancer Bull* 1986 ; 38 : 96-99
- [146] Rosen T, Martin S. Atlas de dermatologie de la peau noire. MEDSI, Paris, 1982 : 1-178
- [147] Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 70-73
- [148] Rubin MG, Mathes B. Pityriasis rotunda: two cases in black Americans. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 74-78
- [149] Sarrat H, Nouhouayi Y, Faye I. Les variations du pigment mélanique observées sur peau noire. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1971 ; 78 : 144-152
- [150] Schulz EJ. Skin disorders in black South Africans. A survey of 5 000 patients seen at Ga-Rankuwa hospital Pretoria. *S Afr Med J* 1982 ; 62 : 864-867
- [151] Scott DA. Disorders of the hair and scalp in Blacks. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 387-395
- [152] Selmanowitz VJ, Krivo JM. Hypopigmented markings in Negroes. *Int J Dermatol* 1973 ; 12 : 229-235
- [153] Selmanowitz VJ, Krivo JM. Pigmentary demarcation lines: comparison of Negroes with Japanese. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 371-377
- [154] Shannon PL, Ramos-Caro FA, Cosgrove BF, Flowers FP. Treatment of tinea nigra with terbinafine. *Cutis* 1999 ; 3 : 199-201
- [155] Simon F, Dordain-Bigot ML. Manifestations cutanées et muqueuses au cours de la rougeole en Afrique noire. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 : 551-561
- [156] Smith C, Feldman C, Reyneke J, Promnitz DA, Kallenbach JM, Zwi S. Sarcoidosis in Johannesburg: a comparative study of black and white patients. *S Afr Med J* 1991 ; 9 : 423-427
- [157] Sperling C, Sau P. The follicular degeneration syndrome in black patients. "Hot comb alopecia" revisited and revised. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 68-74
- [158] Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma: is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? *Int J Cancer* 1990 ; 45 : 691-693
- [159] Strobel M, N'diaye B, Padonou F, Marchand JP. Les dermites de contact d'origine végétale (à propos de 10 cas observés à Dakar). *Bull Soc Med Afr Noire Lgue Fr* 1978 ; 23 : 124-127
- [160] Swift PJ, Saxe N. Pityriasis rotunda in South Africa: a skin disease caused by undernutrition. *Clin Exp Dermatol* 1985 ; 10 : 407-412
- [161] VanHecke E, Bugingo G. Prevalence of skin disease in Rwanda. *Int J Dermatol* 1980 ; 19 : 526-529
- [162] Van Zyl ML, Van Staden DA. Ainhum. *S Afr Med J* 1984 ; 68 : 107-108
- [163] Verhagen AR. Pomade acne in black skin. *Arch Dermatol* 1974 ; 111 : 465
- [164] Verhagen AR. Dermatoses chez l'Africain. Laboratoires Ciba-Geigy, Basel Switzerland, 1976
- [165] Verhagen AR, Koten JW. Psoriasis in Kenya. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 39-41
- [166] Verhagen AR, Koten JW, Chaddah VK, Patel RI. Skin diseases in Kenya. *Arch Dermatol* 1968 ; 98 : 577-586
- [167] Wallach D. Particularités du diagnostic dermatologique sur peau noire. *Rev Prat* 1981 ; 31 : 3675-3687
- [168] Warrier AG, Kligman AM, Harper RA, Bowman J, Wickett RR. A comparison of black and white skin using noninvasive methods. *J Soc Cosmet Chem* 1996 ; 47 : 229-240
- [169] Warter A, Audoin J, Sekou H. La dactylolyse spontanée ou ainhum. *Ann Pathol* 1988 ; 8 : 305-310
- [170] Watts T, Siziya S, Chokunonga E. Cancer of the skin in Zimbabwe: an analysis based on the Cancer Registry 1986 to 1992. *Cent Afr J Med* 1997 ; 7 : 181-184
- [171] Wiest LG. Problems in tropical dermatology in Ethiopia. *Int J Dermatol* 1977 ; 16 : 506-511
- [172] Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM. FACE- facial Afro-Caribbean childhood eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 163-166
- [173] Willis I. Photosensitivity reactions in black skin. *Dermatol Clin* 1988 ; 6 : 369-375
- [174] Yangni Angate A, Khoury JK, Kanga M, Zeze BA, Turquin H, Guhl G et al. Les mélanomes malins cutanés. Étude de 13 cas observés dans un service de chirurgie générale. *Med Trop* 1982 ; 42 : 83-87
- [175] Yedomon HG, Ango-Padonou FD. La sclérodémie. Étude épidémio-clinique de 20 cas. *Méd Afr Noire* 1991 ; 38 : 491-496

# Pelade

P Assouly

**Résumé.** – La pelade est une pathologie fréquente à fort retentissement psychosocial, touchant adultes et enfants. C'est une alopecie non cicatricielle le plus souvent partielle, parfois totale, avec atteinte de tout le cuir chevelu, voire de tout le système pileux ; les ongles peuvent également être atteints. Le mécanisme physiopathologique est encore imprécis, mais les recherches s'achèment vers un trouble dysimmunitaire apparaissant sur un terrain génétique prédisposé. L'association à d'autres pathologies auto-immunes n'est pas rare. In situ existe un infiltrat au sein et autour du bulbe pileux, composé essentiellement de lymphocytes CD4<sup>+</sup> ; cet infiltrat serait retrouvé dans une moindre mesure à distance des zones cliniquement atteintes. Après une évaluation anamnétique et clinique précise, le patient sera pris en charge d'une façon globale, avec une stratégie thérapeutique organisée et des explications simples mais précises sur la maladie et son traitement. Les nouvelles voies de recherches physiopathologiques et thérapeutiques laissent espérer des progrès pour la prochaine décennie.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La pelade ou « alopecie en aires » représenterait 2 % des consultations en dermatologie. Malgré son caractère bénin, elle perturbe sévèrement la vie sociale et affective des individus. Les récurrences, de rythme et de sévérité difficilement prédictibles, laissent au patient un sentiment d'incompréhension et de grande vulnérabilité. C'est une maladie générale, au même titre que d'autres affections auto-immunes cutanées, où seules quelques zones atteintes apparaissent cliniquement. La compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et son traitement ont beaucoup évolué ces vingt dernières années, du fait de nombreux travaux de recherche. Une nouvelle classification serait souhaitable, notamment pour homogénéiser l'évaluation des moyens thérapeutiques actuels ou futurs.

## Épidémiologie

La pelade est une affection fréquente. Le risque, selon la Mayo Clinic, de développer une pelade au cours de sa vie est estimé à 1,7 % [69]. Nous ne disposons pas d'études comparatives des prévalences selon les groupes de population, mais il semble que les sujets noirs sont moins souvent atteints et les Japonais beaucoup plus. Il n'existe aucune prédominance de sexe. Une personne atteinte sur deux a moins de 20 ans. Un début dans les premiers mois de vie reste rare mais possible : 2 % des pelades débuteraient avant 2 ans [49]. La grossesse est d'effet variable et imprédictible. L'incidence familiale varie selon les études de 10 à 27 % [36, 49]. Si l'un des deux parents est atteint d'une pelade grave, le risque pour l'enfant de développer une pelade au cours de sa vie serait de 6 % et celui de développer une pelade grave de 2 % [94].

## Clinique

### ATTEINTE DU CUIR CHEVELU

La plaque de pelade typique se présente comme une surface glabre bien limitée, ronde ou ovale (fig 1). Elle est asymptomatique, lisse, sans atrophie, sans squame, de la couleur du cuir chevelu. Les orifices pileux sont visibles. Plus rarement elle sera rosée, œdémateuse à son stade initial, précédée de prurit ou de douleur.

Elle s'étend en règle progressivement, puis se stabilise. Pendant la phase d'extension, les cheveux situés en bordure de la plaque ne résistent pas à une traction douce ; souvent sur cette zone frontalière sont présents les caractéristiques « cheveux peladiques » dits en « point d'exclamation » : ce sont des cheveux de 4 à 5 mm de long, renflés à leur extrémité distale qui est sombre. Ils ont l'allure d'un gourdin et se détachent très facilement à la traction, témoins de l'activité d'une pelade. Si le processus inflammatoire est stoppé, le cheveu reprendra son adhérence au cuir chevelu et s'allongera,



1 Pelade en plaques.

Philippe Assouly : : Dermatologue, centre de santé Sabouraud, 2, place du Docteur A Fournier, 75010 Paris, France.





2 Dépressions ponctuelles et ongles grésés.

prenant alors l'allure d'une pousse de plantain, signifiant alors le blocage de la chute. Plus rarement on observera des cheveux « cadavérisés », c'est-à-dire des orifices pilaires remplis de débris de cheveux détruits. Cette présence est le signe d'une activité encore plus intense. La constatation de cheveux blancs est courante à la surface d'une plaque, le processus peladique touchant surtout les cheveux pigmentés et la repousse s'effectuant souvent, au début, sous la forme de duvets, voire de cheveux terminaux blancs. À la palpation, le cuir chevelu offre une hyperlaxité dans les formes les plus anciennes.

Les plaques de pelade corporelle donnent un aspect clinique identique.

### ATTEINTE DES ONGLES

Elle affecte 10 à 20 % des patients peladiques, mais 50 % des enfants [89]. Différentes formes cliniques sont notées :

- dépressions ponctuelles (*pits*) superficielles de 0,25 à 0,5 mm de diamètre. Réparties de façon géométrique ou dispersées, elles sont dues à une atteinte plurifocale de la matrice proximale ;
- ongles grésés ou trachyonychie : l'ongle est comme passé au papier de verre ; dans 15 % des cas chez l'enfant et 4 % des cas chez l'adulte, plus souvent l'homme que la femme [86]. Cet aspect se présente davantage dans les formes sévères, en particulier chez l'adulte (fig 2) ;
- érythème en mottes (*spotting*) de la lunule qui apparaît irrégulièrement rouge [89]. Il correspond aussi à des formes sévères de pelades. Exceptionnellement peut se manifester chez l'adulte un érythème uniforme de la lunule ;
- onychomadèse, onycholyse, stries longitudinales, ongles cassants.

Ces anomalies peuvent toucher de un à tous les ongles, précéder, évoluer parallèlement, ou succéder à la pelade capillaire. La dénomination *twenty nail dystrophy of childhood* a fréquemment la pelade pour étiologie.

### AUTRES ATTEINTES

Les atteintes oculaires sont très discutées : certains retrouvent des anomalies, principalement du cristallin (cataracte), mais aussi de l'iris (modifications de couleur) ; des modifications asymptomatiques de l'épithélium rétinien ont été mises en évidence par une diminution des réponses à l'électro-oculogramme, en particulier dans les pelades sévères [84] ; elles seraient, pour l'auteur, consécutives à l'atteinte des cellules pigmentaires rétiniennes.

Les atteintes sudorales sont également mises en avant dans quelques publications : diminution des glandes sudorales mise en évidence par le test à la pilocarpine [14], mais d'autres publications ne retrouvent aucune différence avec les sujets contrôles [10].

### FORMES CLINIQUES

Selon l'aspect et la topographie de l'atteinte peladique, diverses formes cliniques ont été individualisées :

- pelade en plaques (PeP), de nombre et topographie variable ;



3 Pelade ophiasique.



4 Pelade universelle chez un enfant.

- pelade ophiasique (ophiasis=serpent) débutant en zone occipitale et remontant progressivement au-dessus des oreilles, pouvant aller jusqu'à l'unique persistance d'une bande de cheveux au sommet du crâne (fig 3). Par opposition et de manière anecdotique [50], pelade de type « sisaïpho », l'inverse, respectant la périphérie ; ou encore à type d'alopécie androgénétique ;
- pelade décalvante totale (PDT) (*alopecia totalis*) où aucun cheveu ne persiste ;
- pelade universelle (PU) (*alopecia universalis*) où aucun poil ni cheveu ne persiste (fig 4) ;
- pelade diffuse, plus rare et de diagnostic plus délicat, elle donne un aspect clairsemé à la chevelure ;
- pelade de la barbe (fig 5), des cils, des sourcils (fig 6), d'une zone corporelle localisée ;
- pelade à cheveux blancs, par disparition sur une chevelure « poivre et sel » des cheveux pigmentés, donnant un aspect blanc clairsemé ; ou après une repousse, initialement blanche ;
- pelade périnaévoïde
- pelade unguéale, isolée ou associée à d'autres signes de pelade.

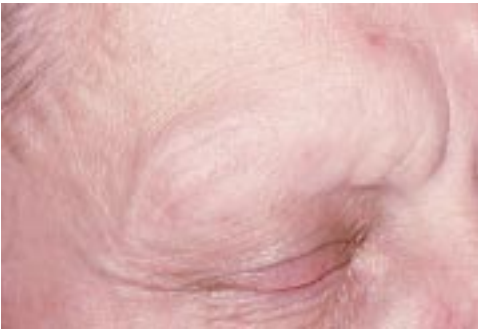
### ÉVOLUTION

La *poussée de pelade* peut se limiter à une ou plusieurs plaques qui évolueront sur quelques semaines ou mois, puis régresseront spontanément. Elle peut aussi, plus rarement, s'étendre et devenir décalvante, voire universelle. Dans certains cas, elle reste fixe ou régresse en laissant quelques zones fixes « bastions » (occiput) qui repoussent beaucoup plus tardivement ou ne repoussent jamais.

La *pelade-maladie* peut ne se manifester qu'en une seule poussée, mais aussi évoluer tout au long de la vie avec des poussées répétées. Il n'y a pas de signe distinctif initial entre ces formes extrêmes.



5 Atteinte de la barbe.



6 Atteinte des cils et sourcils.

EXAMEN DU PATIENT PELADIQUE

L'examen clinique spécifie la topographie des plaques, la surface atteinte, la présence ou non de cheveux peladiques ou cadavérisés en bordure des plaques, l'existence éventuelle d'une traction positive à distance des zones glabres, la laxité du cuir chevelu, les plaques corporelles et l'atteinte unguéale. La thyroïde est palpée systématiquement.

Associations pathologiques

ATOPIE

Vingt-cinq pour cent des patients peladiques (5 à 60 % selon les publications) seraient atopiques. Ikeda [35] en dénombre 10 % et en fait une entité bien individualisée de relatif mauvais pronostic ; la classification pronostique élaborée par cet auteur est, à ce jour, la seule publiée sur la pelade.

VITILIGO

Il s'associe à la pelade dans 4 à 6 % des cas.

AFFECTIONS THYROÏDIENNES  
(PRINCIPALEMENT THYROÏDITE DE HASHIMOTO)

Cette association reste discutée selon les auteurs ; si, dans certaines études, de nombreuses anomalies biologiques sont mises en évidence chez les patients atteints de pelade [49], celles-ci ne sont jamais comparées à celles d'une population témoin. La thyroïdite de Hashimoto pourrait être de prévalence élevée chez l'enfant [83], mais les critères de diagnostic sont mal établis : élévation des anticorps antithyroïdiens sans signe clinique ni modification des hormones dans la majorité des cas. Lorsque les deux pathologies coexistent chez un même patient, elles ne présentent pas de corrélation évolutive. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît injustifié de réaliser à titre systématique un bilan biologique thyroïdien.

Tableau I. – Facteurs pronostiques.

Signes péjoratifs	
Pour l'évolution générale de la maladie	Pour la poussée
- début dans l'enfance - antécédent d'atopie ou de troubles dysimmunitaires	- surface atteinte étendue - certaines formes cliniques : PDT, PU, ophiasique - en particulier chez l'adulte -, diffuse - ancienneté - chute à distance des plaques - certaines altérations unguéales : caractère grésé, érythème en mottes de la lunule, onychomadèse

PDT : pelade décalvante totale ; PU : pelade universelle.

AUTRES ASSOCIATIONS

- Les autres associations sont le plus souvent dysimmunitaires : maladie cœliaque (qui, selon une étude récente, pourrait être présente, symptomatique ou non, dans environ un cas sur 100 de pelade, c'est-à-dire trois fois plus que dans la population générale [96]), lichen plan, anémie de Biermer, thymome, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, myasthénie, rectocolite hémorragique ; le diabète insulinodépendant serait plus fréquent dans les familles des patients, non chez le patient lui-même [97]. La pelade apparaît plus fréquemment dans deux désordres chromosomiques : la trisomie 21 (1 à 9 % des sujets atteints), où elle est alors de pronostic plutôt péjoratif, et le syndrome de Turner.
- La séropositivité VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ne protège pas de la pelade, sauf en cas de taux effondré de lymphocytes CD4+.
- Sur un terrain psychologique prédisposé, la trichotillomanie s'associe secondairement, de manière non exceptionnelle, à la pelade.
- Psoriasis et pelade : le phénomène dit de « renbök » (inverse de *Köbner*), où la pelade élimine de son territoire psoriasis ou dermite séborrhéique [26], est parfois constaté.

Facteurs pronostiques

L'ensemble des signes péjoratifs sont développés dans le tableau I.

Diagnostic différentiel

ALOPÉCIES CICATRICIELLES

Lupus érythémateux chronique, morphee, lichen plan, pseudopelade de Brocq, alopecie en bande frontale fibrosante postménopausique, alopecie postradiothérapie, cicatrices diverses, seront différenciés par l'aspect lisse, blanc nacré, atrophique où les follicules pileux ont disparu. Une inflammation préalable et des signes à distance seront recherchés. Une biopsie pourra aider le diagnostic. Plus rarement une métastase (cancer gynécologique) sera discutée.

ALOPÉCIES NON CICATRICIELLES

La trichotillomanie prêterait parfois à discussion, d'autant que les cheveux dits en « point d'exclamation » peuvent y être retrouvés [34] et que l'association des deux pathologies n'est pas exceptionnelle. La topographie (zones d'accès facile, atteinte souvent exclusive de la paupière supérieure pour le secteur ciliaire), l'aspect irrégulier avec des cheveux cassés à des niveaux différents, voire l'histologie, en coupes horizontales, sont des signes plus qu'évocateurs. L'anamnèse différenciera les alopecies après traction ou compression (postanesthésie). Rarement un effluvium télogène ou anagène peut ressembler à une pelade diffuse ou très extensive. Il en est de même du syndrome des cheveux anagènes caducs.

ATTEINTE UNGUÉALE

Les dépressions ponctuelles sont retrouvées dans l'eczéma et le psoriasis ; la trachyonychie y est également retrouvée, mais aussi dans le lichen plan et dans la trachyonychie dite idiopathique (qui

peut se révéler, par la suite, liée à une pelade ou à l'une des trois pathologies précédentes). Ainsi, les atteintes unguéales posent un problème diagnostique en l'absence d'autres manifestations dermatologiques.

## Examens complémentaires

En pratique, le diagnostic de la pelade est clinique. Aucun examen complémentaire n'est indispensable. Les examens ont surtout un intérêt physiopathologique.

### TRICHOGRAMME

Il pourrait mettre en évidence, à un stade précoce, un cycle modifié avec diminution des follicules pileux anagènes, nette augmentation des follicules télogènes ou catagènes tardifs et présence de cheveux dystrophiques.

### HISTOLOGIE

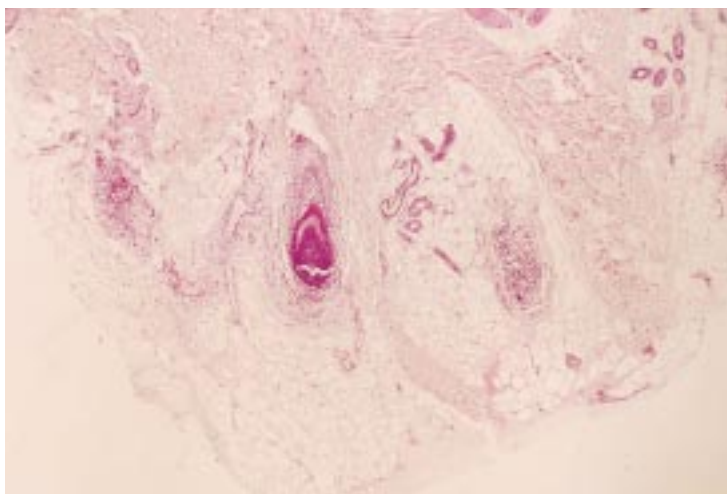
#### ■ Microscopie optique (fig 7)

Un infiltrat lymphocytaire comparé à un essaim d'abeilles est retrouvé à tous les stades de la pelade. Il est situé autour des vaisseaux dilatés, des bulbes pileux et au sein même des papilles folliculaires. Il touche des zones en deçà du *bulge*, où siègent les cellules souches. Tous les follicules sont touchés. Si la pelade est ancienne, cet infiltrat diminue, les follicules deviennent petits, « miniatures », dystrophiques, ascensionnés dans le derme superficiel. Des traînées de sclérose apparaissent dans le derme réticulaire profond, contenant des mottes de mélanine. Puis le follicule pileux disparaît totalement.

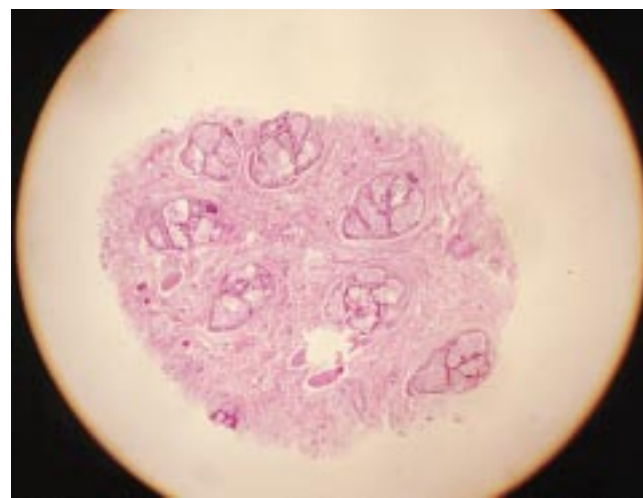
En remplacement ou en association aux classiques coupes verticales des fragments biopsiques, les coupes horizontales peuvent aider au diagnostic<sup>[27, 98]</sup>, en particulier car elles permettent de voir un plus grand nombre de follicules pileux (20 à 30 pour un cuir chevelu normal, contre quelques-uns dans les sections verticales), mais aussi de quantifier le rapport terminaux/duvets ou de déterminer à quel stade du cycle pileux sont les follicules.

#### ■ Microscopie électronique

La papille apparaît désorganisée, elle contient des cellules lésées et une quantité anormale de pigment. Trois types de dégénérescence cellulaire, entraînant sa mort, sont observés avec des fréquences variables : nécrose, apoptose, condensation cellulaire (cellules sombres ou *dark cells*)<sup>[54]</sup>. L'apoptose peladique est différente de



7 Coupe verticale d'une biopsie de cuir chevelu peladique (pelade active) : infiltrats lymphocytaires périvasculaires et péri-pilaires profondément situés (cliché Dr Chemaly).



8 Punch 4 mm : coupe horizontale au niveau dermique (région infundibulo-isthmique) où l'on ne dénombre que deux ou trois follicules pileux duveteux attestant un pronostic péjoratif.

l'apoptose physiologique catagène puisqu'on la retrouve même dans les kératinocytes de la matrice, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules du derme papillaire. Les kératinocytes précorticaux et les mélanocytes bulbaires semblent les premiers affectés. Les cheveux en « point d'exclamation » pourraient résulter d'une phase passagère de dégénérescence de ces kératinocytes. L'atteinte mélanocytaire avec mélanogenèse anormale est probablement responsable des anomalies pigmentaires cliniques de la pelade<sup>[81]</sup>. Il existe une incontinence pigmentaire à tous les stades. Ces anomalies histologiques se retrouvent, dans une moindre mesure, à distance des zones cliniquement atteintes<sup>[55]</sup>.

#### ■ Histologie des lésions unguéales

Les anomalies histologiques matricielles de la trachyonychie peladique sont de type eczématiforme (infiltrat lymphocytaire modéré, exocytose, spongiose et présence d'une couche granuleuse normalement absente à ce niveau) ; elles ne présentent pas de signe spécifique permettant de la distinguer de la trachyonychie dite idiopathique<sup>[86]</sup>. Ces mêmes atteintes sont retrouvées, de façon focale, dans les dépressions ponctuées.

#### ■ Examen histologique à titre pronostique (fig 8)

Une biopsie standardisée (*punch* 4 mm), avec sections horizontales, peut permettre localement de quantifier les follicules pileux persistants, d'évaluer leur diamètre et la profondeur de leur implantation. Pour Whiting<sup>[98]</sup>, si le nombre de follicules pileux est inférieur à 1/mm<sup>2</sup>, la repousse sera inexistante à médiocre ; si le nombre est supérieur à 1/mm<sup>2</sup>, elle sera de minime à complète.

### AUTRES EXAMENS

Aucun examen biologique n'est nécessaire à titre de bilan ou de surveillance d'une pelade. Tout au plus peut se discuter dans des cas particuliers, en présence de signes cliniques, la réalisation d'un dosage des hormones thyroïdiennes. Prenant en compte la prévalence de la carence martiale chez la femme, certains auteurs préconisent un dosage de la ferritine ; aucune étude n'a à ce jour été réalisée sur une éventuelle inhibition de la repousse des cheveux dans ces cas.

La théorie impliquant une responsabilité de foyer infectieux dans la pelade étant abandonnée, les radiographies panoramiques dentaires ou des sinus ne sont plus de mise.

## Physiopathologie

Nous avançons progressivement dans la compréhension de mécanismes qui entraînent la chute du cheveu, c'est-à-dire son passage brutal du stade anagène III ou IV aux stades catagène et



télogène. L'atteinte simultanée de follicules pileux voisins fait comparer la chute de cheveux à une vague. La pelade garde cependant encore de grandes zones d'ombre et le (ou les) facteur(s) déclenchant la poussée reste(nt) inconnu(s) pour un individu donné. Les hypothèses suivantes ne peuvent être considérées comme responsables isolément ; chacune pourrait cependant jouer un rôle dans la physiopathologie de la pelade.

### GÉNÉTIQUE

L'incidence familiale élevée a fait évoquer une transmission autosomique dominante à pénétrance variable. La concordance entre jumeaux monozygotes est de 55 %, le premier atteint ayant en règle la forme la plus grave [36].

De multiples recherches ont été réalisées pour tenter d'associer la pelade et un groupe *human leukocyte antigen* (HLA) particulier. Certains facteurs génétiques paraissent exposer à la pelade de façon générale et d'autres à des formes particulièrement sévères. Ainsi l'allèle HLA DQ3 semble statistiquement associé à toute forme de pelade [8]. Les allèles DR4 ou DR5 [12, 36] semblent statistiquement plus souvent corrélés à des pelades graves d'apparition précoce (PU 62 % contre 30 % dans la population générale). Les allèles DRB1\*1104 (DR11) et DQB1\*0301 (DQ7) aussi semblent davantage corrélés aux PDT et PU qu'aux pelades en plaques, mêmes anciennes [8]. Le gène codant pour le récepteur de l'antagoniste de l'IL1 (IL1ra) serait un facteur de sévérité [9]. À l'opposé, HLA Drw52a serait un marqueur de résistance vis-à-vis de la pelade [12].

### INFECTIEUX

Un facteur environnemental est suspecté dans le déclenchement de la pelade ; cependant aucune étiologie infectieuse n'a jusqu'à présent pu être mise en évidence. La notion de foyer infectieux régional, d'« épine peladogène », est abandonnée, malgré quelques publications anecdotiques. La possibilité d'infection virale a été évoquée, en particulier par le Cytomégalovirus (CMV) qui aurait été mis en évidence par *polymerase chain reaction* (PCR) dans des biopsies de pelade [75]. Cette positivité n'a pas été retrouvée par d'autres équipes [87] et il ne semble pas exister de concordance du statut sérologique de jumeaux atteints par la pelade [36]. Enfin, l'idée d'un déclenchement de la pelade par la vaccination contre le virus de l'hépatite B ne semble plus retenue [73].

### VASCULAIRE

La théorie du spasme vasculaire, d'atteinte circulatoire au sein des plaques de pelade, est abandonnée. Il reste cependant possible qu'un facteur angiogénique fasse défaut dans le déroulement pathogénique de la pelade [76].

### NEUROLOGIQUE

Des cas cliniques concrets mettent en évidence de possibles facteurs neurologiques dans le mécanisme de la pelade : c'est l'exemple d'un patient présentant une PU, hormis une zone axillaire où une section nerveuse avait été pratiquée au cours d'une lymphadénectomie [4]. Les éventuelles modifications sudorales iraient également à l'appui de cette théorie. Des anomalies de sécrétion de certains neuromédiateurs cutanés pourraient jouer un rôle dans le processus physiopathologique peladique.

### IMMUNITAIRE

C'est ce mécanisme qui paraît aujourd'hui prédominant et la pelade est considérée comme une pathologie auto-immune :

– d'un point de vue épidémiologique, compte tenu de l'association à d'autres pathologies dysimmunitaires ;

– d'un point de vue biologique, car de nombreux arguments plaident pour une atteinte de l'immunité à médiation humorale et cellulaire :

– si les taux sanguins des lymphocytes B et T ont été trouvés augmentés, abaissés ou stables [5], des autoanticorps circulants ont été mis en évidence dans 20 à 25 % des cas de pelade : antithyroïdiens (antimicrosome, antithyroglobuline), antipariétal gastrique, antisurrénale, antigliadine, antimuscle lisse, antimitochondrie, antinucléaire... Tobin a mis en évidence la présence d'anticorps IgG dirigés contre des antigènes situés sur les kératinocytes et les mélanocytes de follicules pileux chez tous les patients peladiques testés contre 44 % chez les sujets témoins [80]. Les zones atteintes exprimeraient des antigènes particuliers, non retrouvés en zone adjacente ;

– Gilhar [21] a montré que les cheveux de peladiques implantés sur une souris nude athymique repoussaient, donc en absence de lymphocytes T. En témoigne également l'infiltrat périlbulbaire présent à tous les stades de la pelade, sauf lorsqu'elle a repoussé, fait de lymphocytes T, de macrophages et de cellules de Langerhans ; il évoque lui aussi une réaction contre un antigène du follicule pileux. Le rapport lymphocytes CD4/CD8 augmente (4/1) en phase de chute et diminue pour se normaliser en phase de repousse [78]. Cet infiltrat serait retrouvé, dans une moindre mesure, à distance des plaques de pelade dans des zones apparemment saines [32] ;

– il existe, au sein des follicules pileux, une expression accrue des antigènes de classe II du système HLA (DQ et DR), qui semble être plutôt une conséquence de l'inflammation induite par les cytokines (interféron gamma [IFN $\gamma$ ] notamment) [38]. Est également notée une augmentation de l'expression de l'*intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) sur l'épithélium folliculaire [53] ;

– certaines cytokines semblent jouer un rôle fondamental dans la pelade ; celles-ci pourraient être libérées par les kératinocytes, les lymphocytes, ou au sein même de la papille dermique. A été détecté, dans les biopsies de pelades actives, un niveau élevé de IFN $\gamma$ , IL2, IL1 $\beta$  (lymphocyte type TH1) ; tandis que l'IL10 augmente quand la pelade repousse sous diphencyprone [30]. La cytokine pro-inflammatoire IL1 pourrait être un important maillon de la chaîne entraînant le débranchement (*swich off*) du follicule pileux [9, 29] ;

– Fenton [15] a retrouvé une diminution du taux de thymuline sérique, parallèle à l'évolution de la maladie ;

– enfin, l'effet des traitements à visée immunomodulatrice (ciclosporine, corticothérapie générale, allergénothérapie de contact,...) semble appuyer cette théorie physiopathogénique.

### MÉLANOCYTAIRE

L'atteinte élective des cheveux sombres, la repousse souvent initialement blanche, voire l'association non rare à un vitiligo, sont en faveur d'un rôle joué par le mélanocyte dans la pelade. Les anomalies visibles en microscopie électronique [55] où les mélanocytes bulbaires semblent parmi les premières structures affectées, les anticorps IgG dirigés contre les mélanocytes folliculaires, mis en évidence dans des résultats préliminaires [80], soutiennent cette hypothèse.

### PSYCHOLOGIQUE

Les facteurs psychologiques sont souvent mis d'emblée en avant par le patient, son entourage ou par le médecin, comme la cause de leur alopecie. Si un stress est parfois clairement noté dans les jours ou semaines qui précèdent le déclenchement ou l'exacerbation d'une pelade [49], les mécanismes inducteurs restent mal connus. Plusieurs études ont été réalisées avec des tests psychométriques standardisés [24, 43]. Elles s'accordent à dire qu'il existe fréquemment, en association à une pelade, des troubles psychologiques variés tant

chez l'adulte que chez l'enfant : anxiété, dépression, phobies, troubles du sommeil, signes paranoïaques, énurésie, trichotillomanie, etc, sans que ne se dessine de personnalité peladique caractéristique. Il n'apparaît pas non plus de parallélisme entre les troubles psychologiques et la gravité de la pelade. Souvent celle-ci déclenche elle-même, secondairement, anxiété et dépression. Des événements vitaux (séparation, deuil, angoisse de mort, perte d'objet cher) sont retrouvés avec des proportions et des délais variables (7 à 85 % des cas) mais ne seraient pas plus fréquents que dans les groupes contrôles. Pour certains, ces patients ayant une défense sociale pauvre ou nulle ne réagiraient pas de façon adéquate en situation de stress, utilisant trop peu leur entourage ; la pelade en serait une conséquence.

### ■ **Modèles animaux**

Le *Dundee experimental bald rat* (DEBR) présente une chute de poils évoquant la pelade humaine et histologiquement un infiltrat mononucléé<sup>[47]</sup>. La souris C3H/Hej, outre son alopecie réversible associée à un infiltrat périfolliculaire, posséderait des anticorps dirigés spécifiquement contre le follicule pileux<sup>[82]</sup>. Ces animaux apportent à la compréhension de la pelade humaine et permettent à présent des essais thérapeutiques<sup>[45]</sup>.

## Traitement

Le traitement de la pelade a beaucoup évolué depuis une quinzaine d'années ; un remède régulièrement efficace fait cependant défaut, en particulier dans les formes étendues. L'attitude du médecin doit être la plus scientifique possible, malgré le caractère souvent capricieux de la maladie et le pourcentage connu de repousses spontanées : 60 % des cas présentant une atteinte de moins de 40 % de la surface du cuir chevelu repoussent totalement en 6 mois<sup>[85]</sup>. Sous placebo, 35,7 % des pelades présentant une atteinte supérieure à 50 % ont une réponse thérapeutique et 7,1 % une repousse complète en 1 an<sup>[66]</sup>. Enfin, on dénombre 15 à 25 % de repousse partielle spontanée ou sous placebo pour des pelades décalvantes de plus de 1 an<sup>[20]</sup>. Les résultats des essais thérapeutiques sont souvent très différents d'une équipe à l'autre, les groupes testés n'étant pas comparables et les critères d'efficacité subjectifs. Donner des pourcentages de résultats est ainsi souvent délicat. La thérapeutique tente de s'appuyer sur une stratégie organisée, adaptée au patient, au type de poussée et à son évolutivité. Il n'existe cependant pas de traitement ayant une action sur l'évolution générale de la pathologie, ce qui incite à toujours mettre en balance bénéfice et risque, notamment pour le long terme.

Actuellement, aucun traitement n'a en France d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

### CORTICOÏDES

#### ■ **Locaux**

Les corticoïdes topiques semblent pouvoir agir sur les poussées de pelade. Ils n'ont cependant jamais fait l'objet d'études contrôlées permettant de déterminer leur efficacité. On utilise classiquement le niveau I sur le cuir chevelu, si possible sous occlusion. Au niveau des sourcils ou de la barbe, où ils répondent moins bien, on utilise des niveaux plus faibles, compte tenu des risques locaux. Très utilisés également chez l'enfant, niveau I ou niveau II le plus souvent, on surveille tout particulièrement la courbe de croissance, mais ils posent rarement des problèmes de retentissement<sup>[16]</sup>. Le nombre de flacons ou tubes appliqués mensuellement est quantifié. Les effets secondaires sont surtout les folliculites et éruptions acnéiformes nécessitant de diminuer les doses.

#### ■ **Injections intralésionnelles**

Cette technique semble très efficace pour certains auteurs mais, si la repousse est parfois précoce, elle est souvent suivie de rechute en monothérapie. Les indications sont limitées aux plaques isolées, les sourcils, la barbe.

Les risques d'amaurose par embolies rétinienues semblent exceptionnels avec les produits injectés actuellement (acétonide de triamcinolone aux doses de 2,5 à 10 mg/mL)<sup>[72]</sup>. Les risques essentiels sont localement l'atrophie secondaire et ceux d'une corticothérapie générale si les doses cumulées sont trop importantes.

### ■ **Généraux**

La pelade nécessite des doses élevées pour donner un résultat et expose, dans la plupart des cas, à une rechute après l'arrêt. Du fait des effets secondaires des traitements au long cours, on réserve ce traitement à des indications particulières : une chute active risquant d'entraîner rapidement une pelade décalvante. Le schéma alors utilisé<sup>[56]</sup> est la prise de prednisone à 0,5 à 1 mg/kg/j sur une dizaine de jours, diminuée par paliers de 7 à 10 jours pour être arrêtée en 6 à 8 semaines (certains prolongent le schéma sur un total de 3 à 6 mois). Ce traitement intermédiaire, qui bloque le plus souvent la chute, est associé à un autre traitement de relais, d'effet plus lent (PUVA, traitements locaux).

Les bolus ont fait l'objet de plusieurs études récentes sur quelques cas donnant des résultats préliminaires intéressants dans les pelades graves de l'adulte et de l'enfant. La dose utilisée est 250 mg deux fois par jour, 3 jours consécutifs<sup>[64]</sup> chez l'adulte, avec repousse supérieure à 80 % chez six patients sur neuf en 6 mois, et de 5 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours chez l'enfant<sup>[39]</sup>, avec repousse complète chez cinq patients sur sept en 12 mois. Ces protocoles ne donnent peu ou pas d'effets secondaires. L'effet semble bénéfique si le traitement est débuté tôt : au mieux dans les 8 premières semaines d'évolution quand l'infiltrat lymphocytaire est le plus important. Pour les pelades anciennes, installées, aux facteurs de gravité habituels, ce traitement s'avère inefficace.

La corticothérapie agirait en diminuant la production et/ou la sécrétion d'IL1 et d'IL2. Elle diminue aussi les cellules de Langerhans et leur activation lymphocytaire<sup>[16]</sup>. Selon de récentes recherches, le dosage au sein d'une biopsie de la thiorédoxine réductase, enzyme activant les récepteurs aux glucocorticoïdes, pourrait permettre de différencier par avance les bons des mauvais réponders à une corticothérapie générale ou locale<sup>[71]</sup>.

### ANTHRALINE (DIOXYANTHRANOL, CIGNOLINE)

Alors que les autres irritants (huile de croton, laurylsulfate de sodium, trétinoïne topique) ne donnent aucun résultat positif, l'anthraline a un effet démontré : plusieurs essais sur des pelades de différentes catégories ont été réalisés<sup>[16]</sup>. La réponse, en moyenne, se manifeste à 11 semaines dans 67 % des cas, la repousse (avec toutes les réserves que l'on doit avoir vis-à-vis de ce type de résultats) étant cosmétique chez 30 % des sujets ayant moins de 75 % de surface atteinte et chez 20 % si l'atteinte est supérieure à 75 %. La procédure est la suivante : application chaque soir avec un gant protecteur d'une préparation à 0,5 %, dans un excipient facilement rinçable, laissée 15 à 30 minutes puis lavée, classiquement, avec un shampoing à base de pyrithione zinc ; s'il n'existe aucune réaction, on augmente le pourcentage à 1 puis 2 %. L'irritation n'est pas nécessaire, mais, modérée, elle est le témoin d'une bonne application. L'anthraline est utilisée tant chez l'adulte que chez l'enfant chez qui ce traitement est particulièrement intéressant. Les effets secondaires sont modérés mais presque systématiques : hyperpigmentation, irritation locale, adénopathies satellites.

Il a été proposé un mode d'action complexe immunosuppressif<sup>[1]</sup>, par formation de radicaux libres qui inhibent les lymphocytes T, toxicité vis-à-vis des cellules de Langerhans et inhibition de la production de l'IL2.

### MINOXIDIL

Ce puissant vasodilatateur est l'un des traitements qui a été le plus testé dans la pelade<sup>[18, 66]</sup>.

Il est plus efficace qu'un placebo avec, à 6 mois, 50 % de repousse complète si l'atteinte est inférieure à 75 %, 14 % si l'atteinte est entre 75 et 99 % et 0 % dans les PDT et PU.

Son effet est proportionnel à la dose, à 5 % il est plus efficace qu'à 1 %.

L'application biquotidienne de 1 mL d'une préparation à 5 % est équivalente à la prise orale de 5 mg deux fois par jour <sup>[16]</sup> (mais l'effet par voie orale est plus rapide).

Il n'a pas d'effet préventif ni d'effet suspensif.

Étant donné sa faible pénétration cutanée, entre 1 et 4 % <sup>[46]</sup>, il est préférable de l'appliquer de façon biquotidienne, sous occlusion ou en association avec d'autres produits qui augmentent son effet.

Les effets secondaires sont rares : eczéma de contact au minoxidil ou au propylène glycol, irritation (rarement notée dans cette indication), pilosité à distance. Les effets cardiovasculaires n'apparaissent pas chez le sujet sain, malgré l'augmentation du débit cardiaque, mais justifient un avis spécialisé en cas de cardiopathie sous-jacente.

Le mode d'action est probablement multifactoriel, lié au sulfate de minoxidil, son métabolite actif : effet vasodilatateur local probablement négligeable, action sur le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) <sup>[41]</sup>, action immunomodulatrice probable avec, pour Fiedler <sup>[16]</sup>, une action sur l'infiltrat inflammatoire, non retrouvée par Khoury <sup>[37]</sup>.

La prescription conjointe de minoxidil et d'anthraline semble synergique <sup>[17]</sup>, de même que l'association de minoxidil et de bétaméthasone <sup>[16]</sup>. La vitamine A acide augmente de manière variable la pénétration du minoxidil mais n'améliore pas le bénéfice thérapeutique du minoxidil seul.

### PUVATHÉRAPIE

Ce traitement reste à ce jour, pour beaucoup, le traitement de première intention des pelades importantes de l'adulte. Il est cependant de plus en plus décrié dans la littérature.

Il consiste en la prise per os ou l'application locale d'un psoralène et l'irradiation de la peau par des rayons ultraviolets A (UVA) de haute énergie dont le spectre se situe entre 340 et 380 nm. Les deux produits utilisés sont le 8-méthoxypsoralène (méthoxsalène ou 8-MOP) (Méladinine®) et le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) (Psoraderm-5®). La dose initiale d'UV pour une prise per os est le plus souvent de 1 J/cm<sup>2</sup>, que l'on augmente de ½ à 1 J/cm<sup>2</sup> toutes les une à deux séances, selon les protocoles (pour un traitement local 0,2 à 0,5 J/cm<sup>2</sup>, augmentation de 0,2 à 0,5 J/cm<sup>2</sup> toutes les deux séances). Certains cherchent à maintenir un érythème sans toutefois déclencher de brûlure. La dose maximale délivrée par séance varie, selon les auteurs, de 8 à 20 J/cm<sup>2</sup>. Le total par série dans la littérature est de 300 à 700 J/cm<sup>2</sup>. La balnéoPUVATHérapie serait plus intéressante quant aux doses d'UV délivrées, en moyenne dix fois inférieures en diluant deux flacons de 8-MOP (Méladinine forte®) dans un bain de 100 L à 37 °C où le patient reste 15 minutes avant l'exposition.

Les résultats, très variables selon les équipes, sont contradictoires <sup>[2, 42]</sup> avec de 20 à 80 % de cas de repousse : les groupes ne sont pas comparables, les doses cumulées différentes. Des études rétrospectives relativement récentes considèrent la PUVATHérapie inefficace <sup>[28, 77]</sup>, mais il est encore difficile de conclure devant la sélection des patients (pelades anciennes), les protocoles thérapeutiques (adaptation du protocole en fonction du type de pelade), les critères de jugement (50 % de repousse complète pour les PDT et PU, mais fort taux de rechute après l'arrêt).

Au total, il paraît légitime de conclure que l'efficacité de la PUVATHérapie dans la pelade est réelle, qu'elle est d'effet supérieur pour les petites plutôt que pour les grandes pelades, qu'elle n'est pas acquise et que le taux de rechute est important, en particulier si la pelade est ancienne. La PUVATHérapie corporelle totale est d'effet supérieur à la PUVATHérapie localisée. Une absence de repousse à 30 séances, une absence d'homogénéité de la repousse à 40 séances <sup>[2]</sup> doivent faire cesser le traitement pour la poussée correspondante.

Le risque doit être calculé : ce n'est pas un traitement du sujet jeune ; les phototypes clairs seront particulièrement prévenus et surveillés ;

il faut protéger les zones génitales, tenir un cahier de PUVATHérapie indiquant la dose administrée par série et cumulée, ces chiffres étant remis au patient ; la dose totale à ne pas dépasser étant 1 500 J/cm<sup>2</sup>. La balnéothérapie est ainsi, d'un point de vue théorique, plus intéressante.

L'association khelline et UVA a fait l'objet d'une étude sur dix patients sans résultat remarquable <sup>[91]</sup>. Aucun essai de photothérapie UVB n'a été publié depuis celui de Krook <sup>[40]</sup> en 1961 (sans effet notable sur les pelades graves). Un essai de photothérapie dynamique par hématorporphyrine avait été réalisé par Monfrecola <sup>[48]</sup>. Des expérimentations avec l'acide 5-amino-lévulinique ne donneraient pas de résultat positif <sup>[73]</sup>.

La PUVATHérapie agirait peu par son effet irritant primaire trichogène mais plus par lymphotoxicité sur certains lymphocytes CD4<sup>+</sup> et surtout par action sur les cellules de Langerhans.

### ALLERGÉNOTHÉRAPIE DE CONTACT

Utilisée pour la première fois dans la pelade en 1976 par Rosenberg <sup>[68]</sup>, cette thérapeutique semble aujourd'hui la plus efficace pour les pelades graves.

Trois allergènes ont été utilisés jusqu'à présent mais aucun n'a été rigoureusement testé pour sa stabilité, sa pureté, son absorption, son métabolisme, son excrétion et ses éventuels effets toxiques et carcinologiques. Il s'agit du dinitrochlorobenzène (DNCB), qui fut temporairement abandonné pour ses effets mutagènes, probablement liés à des contaminants de la préparation <sup>[100]</sup>, de la diphénylcyclopropénone ou diphencyprone (DCP), de l'acide squarique dibutylester (SADBE). La DCP est plus souvent utilisée que le SADBE, du fait de sa plus grande stabilité en solution. Ce sont de très puissants allergènes, non retrouvés dans l'environnement domestique ou industriel, ne présentant aucune allergie croisée avec d'autres produits connus.

Ce traitement est pratiqué dans certains centres spécialisés, ayant au préalable fait signer par le patient un consentement écrit accompagné d'une notice d'information détaillée.

Le patient est sensibilisé au produit par application d'une solution à 2 % sur le bras ou une zone limitée du crâne. Puis, au 14<sup>e</sup> jour, l'allergie au produit étant avérée, les applications hebdomadaires débutent sur une petite surface du cuir chevelu à concentrations progressivement croissantes, allant de 0,0001 à 2 %. La zone est lavée au bout de 48 heures. Lorsqu'un eczéma modéré apparaît, le praticien applique le dernier dosage utilisé sur un hémicrâne complet. Si la repousse apparaît par la suite sur cet hémicrâne, il applique le produit sur l'ensemble du crâne. On évite les solutions à plus de 2 % qui inhibent les cellules de Langerhans nécessaires au maintien de l'allergénothérapie de contact <sup>[25]</sup>. En cas de perte de sensibilité, dans 10,8 % des cas <sup>[92]</sup>, est parfois prescrite la cimétidine per os pour supprimer cette tolérance. L'application sur un hémicrâne permet de ne pas méconnaître les repousses spontanées qui apparaîtraient dans 7 % des cas et les phénomènes de roque (*castling phenomenon*) par allusion au jeu d'échec, dans 4 % des cas, où la repousse apparaît paradoxalement de l'autre côté <sup>[93]</sup>. Une publication a mis en évidence une repousse en appliquant le SABDE à distance, sur une zone du dos, et sans eczéma sur la zone peladique <sup>[46]</sup>.

Les résultats publiés <sup>[51, 72, 86, 92, 95]</sup> montrent : réponse au traitement en moyenne à 3 mois avec, pour les PDT, une repousse dans 60 % des cas qui devient cosmétique pour la moitié de ces derniers. Les résultats sont meilleurs pour les surfaces atteintes moindres : pour une surface de 25 et 90 %, 60 à 75 % de repousse cosmétique, sauf pour les pelades ophiasiques où les résultats sont souvent moins bons. Après la repousse, le traitement est soit maintenu en espaçant progressivement les applications, soit arrêté ; en ce cas on obtient, 6 mois après l'arrêt <sup>[31]</sup> : 10 % de rechute complète, 53 % de rechute partielle, 37 % de maintien total. Certains utilisent ce traitement chez l'enfant avec des résultats sensiblement identiques <sup>[33]</sup>, mais le taux de rechute sous traitement pourrait être plus important. L'association à l'allergénothérapie de contact de minoxidil topique



n'apporte pas de bénéfice supplémentaire <sup>[72]</sup>. L'effet est négatif pour l'association SADBE et PUVAthérapie <sup>[57]</sup>. Shapiro obtient de bons résultats en injectant des corticoïdes dans les zones rebelles <sup>[73]</sup>.

Cette thérapeutique reste cependant plus ou moins expérimentale, du fait de l'absence de connaissances approfondies sur les molécules concernées <sup>[62]</sup> et quelques réserves vis-à-vis de la DCP. Bien que celle-ci ne soit retrouvée ni dans le sang ni dans les urines <sup>[6]</sup>, un intermédiaire de fabrication, l'alpha alpha'didromodibenzylkétone peut persister dans la poudre de DCP commercialisée et a un potentiel mutagène in vitro <sup>[99]</sup> ; il convient donc de vérifier la pureté du produit par chromatographie sur colonne ou spectre de masse et de le repurifier le cas échéant <sup>[95]</sup>. Par ailleurs, la DCP peut présenter une activité photomutagène sur un certain type de salmonelles probablement par la présence d'un intermédiaire de photodégradation à demi-vie courte <sup>[99]</sup>. Les patients doivent donc protéger de la lumière les zones traitées jusqu'au lavage. D'autre part, un certain nombre d'effets secondaires sont à signaler : eczéma excessif localement ou à distance, prurit diffus, adénopathies satellites, hyperpigmentation parfois en confetti, mais aussi vitiligo <sup>[58]</sup> sur les zones d'application du produit, voire secondairement à distance ; cette dépigmentation est probablement liée à un phénomène de Koebner sur ce terrain prédisposé (4 % de vitiligos tous peladiques confondus, 7 % de déclenchement sous diphencyprone) ; une sélection rigoureuse des patients est nécessaire. Enfin, un érythème polymorphe peut apparaître de façon non exceptionnelle et régresser à l'arrêt du traitement <sup>[63]</sup>. Des précautions doivent être prises par les pharmaciens, le personnel médical et les proches des patients en contact avec les produits. Pour toutes ces raisons, un certain nombre d'auteurs n'utilisent pas ou plus ce traitement.

Le mécanisme d'action de l'allergénothérapie de contact reste discuté et très intéressant d'un point de vue physiopathogénique : on note une diminution du rapport T4/T8 dans l'infiltrat <sup>[5]</sup> et une modification du profil des cytokines IL2, IL8, IL10 et *tumor necrosis factor* (TNF $\alpha$ ), sans savoir précisément quel changement dans ce profil est nécessaire à la repousse <sup>[25]</sup>. L'allergène attirerait une nouvelle population de lymphocytes T et augmenterait la clairance de l'antigène folliculaire inconnu, ou l'application répétée de l'allergène créerait une compétition antigénique contre cet antigène supposé qui permettrait la repousse.

## ZINC

Plusieurs études ont été réalisées avec différents sels de zinc, dont deux en double insu. L'une, en 1981, met en évidence une absence de bénéfice sur des pelades de mauvais pronostic <sup>[13]</sup> ; l'autre <sup>[67]</sup> a récemment montré, sur des pelades touchant moins de 50 % de la surface du crâne, un résultat statistiquement significatif en faveur du gluconate de zinc (60 mg/j de zinc métal) par rapport au placebo. Les effets secondaires semblent uniquement digestifs.

Le mode d'action pourrait être lié à l'activation des lymphocytes par le zinc, notamment CD8<sup>+</sup>.

## ISOPRINOSINE®

Quatre études avec cet immunomodulateur ont été publiées dans cette indication. Une seule en double insu <sup>[20]</sup>, en 1987, utilise l'Isoprinosine® à la dose de 50 mg/kg/j sur des pelades décalvantes présentant des désordres biologiques de l'immunité à médiation cellulaire ; la différence clinique est positive par rapport au placebo, mais statistiquement peu significative. Les patients répondeurs (repousse très modérée) rechutent dans les 12 mois après l'arrêt. Une autre étude plus récente <sup>[7]</sup>, ouverte, compare Isoprinosine® seul, diphencyprone seule, ou association des deux, et conclut à l'inefficacité de l'Isoprinosine®. Les effets secondaires sont nuls, en dehors d'une éventuelle élévation de l'uricémie.

Ce médicament est doué de propriétés immunostimulantes : il augmente la production des cytokines (IL1 et IL2 notamment), la réaction aux tests cutanés et stimule la phagocytose.

## CICLOSPORINE

Elle a été expérimentée par voie orale et locale.

Per os, elle donne une repousse aléatoire nécessitant de fortes doses (6 mg/kg/j) et les effets secondaires usuels et importants limitent fortement son intérêt ici <sup>[23]</sup>. Une rechute survient à l'arrêt. À doses plus faibles, elle est inefficace et, en association avec de petites doses de prednisone, les résultats sont contradictoires <sup>[74, 79]</sup>.

Localement, elle a été de nombreuses fois testée depuis le premier essai, en 1986, par DeProst <sup>[11]</sup> ; surtout dans des pelades réfractaires, avec des excipients huileux ou des préparations liposomiales <sup>[52]</sup>, à des concentrations allant de 2 à 10 %. Les résultats ont toujours été décevants. Une seule étude a retrouvé des résultats curieusement positifs sur des pelades universelles <sup>[65]</sup>, sans confirmation ultérieure. Un cas témoigne d'un effet indéniable <sup>[60]</sup> dans un excipient associant propylène glycol, alcool et eau, mais avec des taux sériques non négligeables. Sous forme topique, il n'existe pas d'effet secondaire en dehors d'irritations ou de folliculites <sup>[11]</sup>.

Ce macrolide d'origine fongique est doué de puissantes propriétés immunosuppressives. Sa principale action est la diminution sélective des CD4<sup>+</sup>, la suppression de leur synthèse de lymphokines et, directement ou indirectement, la diminution de l'expression des récepteurs d'IL2 sur les lymphocytes activés. Il a, par ailleurs, un effet trichogène propre. Dans la pelade, il semble rapidement pouvoir inverser le rapport CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

## TACROLIMUS (FK506)

Il s'agit d'un autre macrolide aux propriétés immunosuppressives probablement encore plus importantes que la ciclosporine. Il supprime également la production des cytokines par les cellules T *helper*.

Sous forme locale, le produit n'est, à ce jour, pas commercialisé. Chez le rat DEBR, un modèle animal de pelade, on observe une repousse sur toutes les zones alopéciques où l'on applique la préparation, selon différents dosages et modes d'application (2 ou 5 jours par semaine) <sup>[45]</sup> ; la prise orale, en revanche, est sans effet <sup>[70]</sup>. Les espoirs suscités par ce type de molécule sont considérables ; la plus grande vigilance doit cependant être observée en matière de carcinogénicité, compte tenu de leur fort pouvoir immunosuppresseur.

## CRYOTHÉRAPIE

La cryothérapie est, semble-t-il, à considérer comme un rubéfiant, à la différence près que celui-ci est appliqué par le médecin, ce qui augmente son effet placebo. Une étude chinoise <sup>[44]</sup>, de méthodologie discutable, présente une efficacité surprenante sur des pelades touchant moins de 25 % de la surface du crâne et demanderait confirmation.

## TRAITEMENTS DISCUTÉS

Sont discutés l'imipramine, qui a fait l'objet d'une étude en double insu <sup>[61]</sup>, les immunoglobulines <sup>[59]</sup>, l'azathioprine <sup>[22]</sup>, la pentoxifylline (Torental®) qui semble inefficace d'après une étude <sup>[90]</sup>. La chlorméthine (Caryolysine®) apportait, selon une étude <sup>[3]</sup> en 1985, des résultats peu convaincants.

## TRAITEMENTS SANS EFFETS

Les calcipotriol, interféron alpha, Disulone® et hypnose ont été démontrés inefficaces. La thymopentine (TP5), pentapeptide synthétique correspondant au site actif de la thymopoïétine, avait été utilisée par deux équipes italiennes. Les résultats positifs avancés après injections intraveineuses <sup>[88]</sup> ont, par la suite, été infirmés par les mêmes auteurs (Tosti, communication personnelle).

## TRAITEMENTS ASSOCIÉS

De nombreuses associations, citées dans les précédents paragraphes, ont été expérimentées dans la pelade. Certaines sont positives, d'autres sans effets, d'autres enfin négatives (*tableau II*).

Tableau II. – Association des traitements le plus couramment utilisés.

	Corticoïdes topiques	Corticothérapie générale	Anthraline	Minoxidil	PUVA
Corticoïdes topiques					
Corticothérapie générale	+/-				
Anthraline	+	?			
Minoxidil	+	+/-	+		
PUVA	?	?	?	?	
Allergénothérapie de contact	+/- (injectables)	-	?	-	-

+ : effet positif ; - : effet négatif ; +/- : les études ne permettent pas de conclure ; ? : pas d'étude publiée.

PSYCHOTHÉRAPIE

Sans être au premier plan, elle entre dans l'arsenal thérapeutique de la pelade. Des signes d'anxiété ou de dépression, antérieurs et/ou réactionnels, peuvent être présents et diminuer la qualité de vie du patient. Ce dernier doit être rassuré : la pelade n'est pas un cancer (il est important de le dire aux enfants), ni une maladie psychologique, le lui faire croire ne ferait qu'ajouter à son sentiment de vulnérabilité, un sentiment de culpabilité. Toutefois, le psychisme peut avoir des retentissements sur la maladie et inversement. Le médecin engagera le patient à extérioriser ses sentiments auprès de proches ou de médecins et, dans certains cas, une psychothérapie pratiquée par une personne compétente sera profitable au patient, adulte ou enfant.

ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE

Cette option thérapeutique n'est pas exceptionnelle : pelade sans évolution pour laquelle des biopsies standardisées (cf supra) montrent un cuir chevelu déshabité ; pelade ayant résisté à une allergénothérapie de contact ; pelade de la femme enceinte ; pelade des cils et des narines (absence de traitement malgré la gêne), de la barbe ou des ongles (fréquente absence de demande) ; pelade majeure chez l'enfant, souvent ; enfin, lorsque les plaques retombent et repoussent indifféremment, avec ou sans traitement (pelade en « ébullition »)...

Elle n'est pas à considérer par le médecin ou le patient comme un renoncement, mais comme un passage, voire une étape de traitement à part entière : il n'est en effet pas exceptionnel d'observer une repousse spontanée, après des périodes ressemblant à des impasses thérapeutiques. Une date de rendez-vous sera prise et l'évaluation sera faite comme à chaque consultation.

PROTHÈSE CAPILLAIRE

Le médecin en parlera en cas d'atteinte importante ou lorsque la chute extensive annonce une PDT. L'achat d'une prothèse capillaire est un moment important pour un patient peladique et l'on se doit de savoir où le patient doit aller et ce qu'il obtiendra. Le médecin réalise une ordonnance et une entente préalable. Le remboursement se fait sur la base de 500 francs (76,23 euros). Deux prothèses annuelles peuvent être prises en compte par la Sécurité sociale. Une prothèse capillaire en cheveux synthétiques de bonne qualité coûte environ 1 500 francs (228,69 euros), 4 500 francs (686,08 euros) au minimum si elle est en cheveux naturels. Le plus souvent, elles sont tenues par des adhésifs double face, certains modèles peuvent rester en place jusqu'à 6 semaines avec une colle spéciale mais ne permettent pas de traitement topique. Des faux-cils peuvent également être collés.

TATOUAGES

Ils sont parfois réalisés au niveau des sourcils ou du bord ciliaire.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

De nombreux facteurs entrent en ligne de compte dans le traitement d'un patient : l'âge, la surface atteinte et le caractère extensif, l'aspect des plaques, les traitements précédents, la demande, le coût. Il est



9 Repousse de cheveux pigmentés sur pelade ayant respecté les cheveux blancs.

nécessaire d'établir un « état des lieux » à chaque consultation (fig 9). Tout traitement se juge sur une longue période, de 3 à 6 mois, pendant laquelle on ne le remettra pas en cause, sauf en cas d'extension importante. Il convient de toujours expliquer au patient de façon simple sa pathologie et son traitement.

■ Pelades mineures et moyennes (affectant moins de 50 % du cuir chevelu)

Le traitement est axé autour de trois produits : minoxidil, anthraline, corticoïdes topiques, voire injectables in situ, ou souvent l'association de deux de ces trois traitements. On pourrait s'y associer le zinc oral. En cas de résistance, le schéma thérapeutique est modifié mais reste autour de ces produits. Si la résistance se prolonge, on envisage un traitement de pelade majeure.

■ Pelades majeures (affectant plus de 50 % du cuir chevelu, ophiasiques importantes, PDT, PU, diffuses)

Selon les auteurs, le choix varie entre allergénothérapie de contact, PUVAthérapie, ou les traitements précédents dans certains cas (contre-indication, présence nette de duvets, enfant...).

■ Enfant

Chez l'enfant, l'allergénothérapie de contact est pratiquée par quelques centres à l'étranger ; de nombreux auteurs se refusent à l'utiliser avant 15 ans. La PUVAthérapie n'est pas utilisée. Les autres traitements seront pratiqués, mais avec plus de prudence.

■ Femme enceinte

Chez la femme enceinte, seuls les corticoïdes topiques de niveau II sont utilisables.

■ Barbe, sourcils

Pour la barbe, les sourcils, les corticoïdes topiques, ou injectables avec précaution, minoxidil sont utilisables. Pour les cils : abstention thérapeutique. Pour les ongles : le plus souvent abstention, parfois corticoïdes sous occlusion.

■ Recommandations générales

La corticothérapie générale est en règle réservée aux pelades très extensives.

Une psychothérapie est discutée selon les cas. L'abstention thérapeutique s'imposera parfois, sur demande du médecin ou du patient.

Exceptionnellement, dans les pelades anciennes ou fixes à peau affinée, une biopsie standardisée avec coupes horizontales pourra être effectuée ; il n'existe pas de laps de temps déterminé au-delà duquel il n'existe plus de repousse cosmétique possible, parfois, à 1 an d'évolution, les follicules sont raréfiés, à l'opposé une repousse peut être complète après 15 ans sans repousse.

## ASSOCIATION

Il existe dans plusieurs pays des associations où adhèrent les patients, leurs proches, des médecins. L'association française, qui diffuse un bulletin et accorde des subventions de recherche est l'Association Alopecia Areata (AAA), complexe médical du lycée, 36, route d'Eaunes, 31600 Muret.

Remerciements. – Nous remercions le Docteur Philippe Chemaly pour ses clichés anatopathologiques.

## Références

- [1] Anderson R. Dithranol mediated, dose dependent priming and activation of luminol enhanced chemoluminescence response of human neutrophils in vitro. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 1-9
- [2] Arnoult E, Leonard F, Kalis B. Traitement des pelades graves par PUVAthérapie. *Nouv Dermatol* 1986 ; 5 (suppl 3) : 223-225
- [3] Arrazola JM, Sendagorta E, Harto A, Ledo A. Treatment of alopecia areata with topical nitrogen mustard. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 608-610
- [4] Atkin DH, Levin N, Walter FG. Single patch of hair at a denervated site in a patient with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 796-797
- [5] Baadsgaard O, Lindskov R, Clemensen OJ. In situ lymphocytes subsets in alopecia areata before and during treatment with a contact allergen. *Clin Exp Dermatol* 1987 ; 12 : 260-264
- [6] Berth-Jones J, McBurney A, Hutchinson PE. Diphenylprone is not detectable in serum or urine following topical application. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 312-313
- [7] Berth-Jones J, Hutchinson PE. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphenylprone compared to each treatment alone. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 172-175
- [8] Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lou CD. HLA class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long standing patchy alopecia differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 45-55
- [9] Cork MJ, Tarlow JK, Clay FE, Crane A, Blakmore AI, McDonagh AJ et al. An allele of the interleukine-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 155-165
- [10] DeBerker D, Rees JL. Normal sweat secretion rate in patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 402-404
- [11] DeProst Y, Teillac D, Paquez F, Carrugi L, Bachelez H, Touraine R. Placebo controlled trial of topical cyclosporin in severe alopecia areata. *Lancet* 1986 ; 4 : 803-804
- [12] Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille J, Amos C. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 55-65
- [13] Ead RD. Oral zinc in alopecia areata - a double blind trial. *Br J Dermatol* 1981 ; 104 : 429-433
- [14] Elieff D, Sundby S, Kennedy W, Hordinsky M. Decreased sweat gland number and function in patient with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 130-135
- [15] Fenton DA, Tobin DJ, Kendal MD. Role of the thymus gland in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 255-265
- [16] Fiedler VC. Alopecia areata. A review of therapy, efficacy, safety, and mechanism. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1519-1529
- [17] Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, Metzler C, de Villez R. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 756-759
- [18] Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1 % and 5 %) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 745-748
- [19] Franz TJ. Percutaneous absorption of minoxidil in man. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 203-206
- [20] Galbraith GP, Thiers BH, Jensen J, Hoehler FA. Randomized double-blind study of inosiplex (isoprinoline) therapy in patients with alopecia totalis. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 977-983
- [21] Gilhar A, Krueger GG. Hair growth in scalp grafts from patients with alopecia areata and alopecia universalis grafted onto nude mice. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 44-50
- [22] Goddard CJ, August PJ, Whorwell PJ. Alopecia totalis in a patient with Crohn's disease and its treatment with azathioprine. *Postgrad Med J* 1989 ; 65 : 188-189
- [23] Gupta AK, Ellis C, Cooper K, Nickloff B, Ho V, Chan V et al. Oral ciclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 242-250
- [24] Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 296-298
- [25] Happle R. Immunothérapie de contact. In: Nicolas JF, Thivolet J eds. Immunodermatologie. Paris : John Libbey Eurotext, 1997 : 111-116
- [26] Happle R, van der Steen PH, Perret C. The Renbök phenomenon: an inverse Köbner reaction observed in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 1991 ; 3 : 228-230
- [27] Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp: a basis for the morphometric approach to the disorders of hair follicle. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 449-456
- [28] Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata - does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 42-44
- [29] Hoffmann R, Happle R. Does Interleukin-1 induce hair loss? *Dermatology* 1995 ; 191 : 273-275
- [30] Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schäufele M, Henninger HP et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 530-533
- [31] Hull SM, Cunliffe WJ. Post therapy relapse rate in alopecia areata after successful treatment with diphenylprone. *J Dermatol Treat* 1989 ; 1 : 71-74
- [32] Hull SM, Nutbrown M, Pepall L et al. Immunohistologic and ultrastructural comparison of the dermal papilla and hair follicle bulb from "active" and "normal" areas of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 673-681
- [33] Hull SM, Pepall L, Cunliffe WJ. Alopecia areata in children: response to treatment with diphenylprone. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 164-168
- [34] Ihm CW, Han JH. Diagnostic value of exclamation mark hairs. *Dermatology* 1993 ; 186 : 99-102
- [35] Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965 ; 131 : 421-445
- [36] Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 418-425
- [37] Khoury EL, Price VH, Abdel-Salam MM, Stern M, Greenspan JS. Topical minoxidil in alopecia areata: no effect on the perifollicular lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 40-47
- [38] Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: evidence that is secondary to the lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1988 ; 90 : 193-200
- [39] Kiesch N, Stens JJ, Goens J, Vanhootehem O, Song M. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology* 1997 ; 194 : 395-397
- [40] Krook G. Treatment of alopecia areata with Kroschmayer's ultraviolet lamp. *Acta Derm Venereol* 1961 ; 262 : 333-336
- [41] Lachgar M, Charveron M, Aries MF, Gall Y, Bonnafé JL. Follicules pileux et vascular endothelial growth factor. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125 : 271-274
- [42] Lassus A, Kianto U, Johanson J, Juvakosky T. PUVA treatment in alopecia areata. *Dermatologica* 1980 ; 161 : 298-304
- [43] Liakopoulou M, Alifiraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselidou E, Tsiantis J et al. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 678-684
- [44] Lei Y, Nie YF, Zhang JM, Liao DY, Li HY. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata [Letter]. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1851-1852
- [45] McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK 506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 491-497
- [46] Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sapuppo A. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 52-56
- [47] Michie HJ, Jahoda CA, Oliver RF, Johnson BE. The DEBR rat: an animal model of human alopecia areata. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 94-100
- [48] Monfrecola G, D'Anna F, Delfino M. Topical hematoporphyrin plus UVA for the treatment of alopecia areata. *Photodermatology* 1987 ; 4 : 305
- [49] Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 290-297
- [50] Munoz MA, Camacho FM. Sisaipho: a new form of presentation of alopecia areata [letter]. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1255-1256
- [51] Naldi L, Parazini F, Cainelli T. Role of topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata: quality analysis of articles published between January 1977 and January 1988 about three treatments. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 654-656
- [52] Nelson BR, Ratner D, Weiner ND. Efficacy of topical cyclosporin A in the treatment of alopecia areata. *J Dermatol Treat* 1994 ; 5 : 77-79
- [53] Nickoloff BJ, Griffiths CE. Aberrant intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by hair follicle epithelial cells and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by vascular cells are important adhesion-molecule alterations in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 (suppl) : 91S-96S
- [54] Norris DA, Duke R, Whang K, Middleton M. Immunologic cytotoxicity in alopecia areata: apoptosis of dermal papilla cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 85-95
- [55] Nutbrown M, MacDonald Hull SP, Baker TG, Cunliffe WJ, Randall VA. Ultrastructural abnormalities in the dermal papillae of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 204-210



- [56] Olsen E, Carson S, Turney E. Systemic steroids with or without 2 % topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1467-1473
- [57] Orecchia G, Perfetti L, Borroni L, Rabbiosi G. Photochemotherapy plus squaric acid dibutylester in alopecia areata treatment. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 167-169
- [58] Orecchia G, Perfetti L. Vitiligo and topical allergens. *Dermatologica* 1989 ; 179 : 137-138
- [59] Ostlere LS, Harris DW, Wood M, Rustin MH. Alopecia areata responding to immunoglobulin, with varying response to different preparation. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 735-736
- [60] Parodi A, Rebora A. Topical cyclosporine in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 165-166
- [61] Perini G, Zara M et al. Imipramine in alopecia areata: a double blind, placebo controlled study. *Psychother Psychosom* 1994 ; 61 : 195-198
- [62] Perret CM, Happle R. Thérapeutique dermatologique. In : Dubertret L ed. Paris : Flammarion-Médecine Science, 1991 : 443-447
- [63] Perret CM, Steijlen PM, Zaun H, Happle R. Erythema multiforme-like eruptions: a rare side effect of topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 5-7
- [64] Pierrard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993 ; 187 : 282-285
- [65] Pigatto PD, Montalbano MM, Cirillo R, Mozzanica N, Altomare GF, Finzi AF. Low concentration of topical cyclosporin A for severe alopecia areata. *Ann Ital Dermatol Sper* 1988 ; 42 : 377-382
- [66] Price VH. Double blind, placebo controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 730-736
- [67] Reygagne P, Assouly P, Jouanique C, MaffiBerthier N, Moisson YF, Drouault Y et al. Double blind placebo-controlled evolution of oral zinc gluconate in alopecia areata. European Hair Research Society. VI<sup>th</sup> meeting. 1996
- [68] Rosenberg EW, Drake L. Society transaction. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 256
- [69] Safavi KH, Muller SA, Moshell AN, Melton RJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted county, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 628-633
- [70] Sainsbury TS, Duncan JJ, Whiting PH, Hewick DS, Johnson BE, Thomson AW et al. Differential effects of FK 506 and cyclosporine on hair regrowth in the DEBR model of alopecia areata. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 3332-3334
- [71] Sawaya ME, Hordinsky MK. Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 305
- [72] Shapiro J. Alopecia areata: update on therapy. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 35-46
- [73] Shapiro J. What is really new in alopecia areata? American Academy of Dermatology. 55<sup>th</sup> Annual Meeting. 1997
- [74] Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 114-117
- [75] Skinner RB Jr, Light WH, Leonardi C, Bale GF, Rosenberg EW. A molecular approach to alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 3s-4s
- [76] Skoutelis A, Freinkel R, Kaufman D, Leibovich J. Angiogenic activity is defective in monocytes from patients with alopecia universalis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 139-143
- [77] Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 914-918
- [78] Taylor NT, Turner R, Wood SG, Stratte DT, Morhenn VB, T cells subpopulation in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 911 : 216-223
- [79] Teshima H, Urabe A, Irie M, Nakagawa J, Hori Y. Alopecia universalis treated with oral cyclosporine A and prednisolone: immunologic studies. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 513-516
- [80] Tobin DJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 (suppl) : 13S-14S
- [81] Tobin DJ, Fenton D, Kendall M. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 803-807
- [82] Tobin DJ, Sundberg JP, KingLe JR, Boggess D, Byrnstyn JC. Autoantibodies to hair follicles in C3H/HeJ mice in alopecia areata-like hair loss. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 329-333
- [83] Tosti A. Alopecia areata and thyroid function in children. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 118-119
- [84] Tosti A, Colombati S, DePadova MP, Guidi SG, Tosti G, Maccolini E et al. Retinal pigment epithelium function in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 553-555
- [85] Tosti A, DePadova MP, Minghetti G, Veronesi S. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 209-210
- [86] Tosti A, Fanti PA, Morelli R, Bardazzi MD. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 266-270
- [87] Tosti A, La Placa M, Placucci F, Gentilomi G, Venturoli S, Zerbini Musiani M. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996 ; 107 : 443
- [88] Tosti A, Manuzzi P, Gasponi A. Thymopentin in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 170-174
- [89] Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 112-115
- [90] Trevisan G, Cisilin MP. Alopecia areata: studio emoreologico e trattamento con pentossifillina. *Giorn Ital Derm* 1988 ; 123 : 211-214
- [91] Tritunghasna O, Jerasutus S, Suvanprakorn P. Treatment of alopecia areata with Khellin and UVA. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 690
- [92] Van der Steen PH, Boezeman JB, Happle R. Topical immunotherapy for alopecia areata: re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. *Dermatology* 1992 ; 184 : 198-201
- [93] Van der Steen PH, Happle R. The "castling" phenomenon in topical immunotherapy of alopecia areata. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 151-153
- [94] Van der Steen PH, Traupe H, Happle R, Boezeman JB, Sträter R, Hamm H et al. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 72 : 373-375
- [95] Van der Steen PH, Van Baar HM, Perret C, Happle R et al. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 253-257
- [96] Volta U, Bardazzi FB, Zauli D, De Franceschi L, Tosti A, Molinaro N et al. Serological screening for coeliac disease in vitiligo and alopecia areata [letter]. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 801-802
- [97] Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter J. Increased risk for type 1 (insulin dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata. *Am J Med Genet* 1994 ; 51 : 234-239
- [98] Whiting DA. The value of horizontal sections of scalp biopsies. *J Cutan Aging Cosmet Dermatol* 1990 ; 1 : 165-173
- [99] Wilkerson MG, Connor TH, Henkin J, Wilkin JK, Matney TS. Assessment of diphenylcyclopropenone for photochemically induced mutagenicity in the Ames assay. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 606-611
- [100] Wilkerson MG, Wilkin JK, Smith RG. Contaminants of dinitrochlorobenzene. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 9 : 554-557

# Reconnaissance, diagnostic et traitement de l'hyperhidrose primaire localisée\*

J Hornberger  
K Grimes  
M Naumann  
DA Glaser  
NJ Lowe  
H Naver  
S Ahn  
LP Stolman

**Résumé.** – L'hyperhidrose primaire localisée est une maladie caractérisée par une sudation (transpiration) excessive, bilatérale et relativement symétrique, apparaissant dans les creux axillaires, la paume des mains, la plante des pieds et la région craniofaciale. Cette maladie a pour conséquence un handicap professionnel, psychologique et physique, et éventuellement une stigmatisation sociale.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** hyperhidrose ; ionophorèse ; chlorure d'aluminium ; toxine botulique ; sympathectomie.

## Introduction

L'hyperhidrose n'est pas exceptionnelle ; cependant, les informations sur sa prévalence peuvent différer selon la façon dont elle est définie. Une étude pilote portant sur de jeunes Israéliens a établi une incidence de 1 % [1]. Une enquête récente portant sur la population des États-Unis a trouvé une prévalence de 2,8 % [2]. Cependant, la même enquête a montré que seuls 38 % des individus affectés avaient parlé de leur hyperhidrose avec un professionnel de la santé. Lorsqu'ils prennent en compte les schémas d'orientation rapportés par leurs patients, les spécialistes s'inquiètent du fait que les sites web, qui dirigent vers des centres d'orientation chirurgicale spécialisés, soient, pour de nombreux patients, la source essentielle d'informations accessibles sur l'hyperhidrose.

De 1,6 à 4 millions de glandes sudoripares apocrines ou eccrines sont réparties sur l'ensemble du corps avec une densité variable : 64 glandes par cm<sup>2</sup> sur le dos, 181 glandes par cm<sup>2</sup> sur le front et 700 glandes par cm<sup>2</sup> sur les paumes [3, 4]. Le contrôle de la thermorégulation est sous la dépendance des structures corticales du cerveau, de la partie antérieure de l'hypothalamus et du système nerveux sympathique. La physiopathologie de l'hyperhidrose primaire localisée est encore peu connue, mais on pense qu'elle est associée à une surstimulation par une voie autonome. Des stimuli thermiques ou issus des régions corticales hautes peuvent activer les voies autonomes qui déclenchent la sudation dans les creux axillaires, la face, les paumes ou la plante des pieds. Le type de stimulation peut être spécifique d'un dysfonctionnement héréditaire du système autonome propre à un individu. Par exemple, quelqu'un présentant une sudation palmaire peut souffrir d'une sudation

épisode aussi bien en raison d'un stress social que d'une température ambiante élevée. De nombreux patients se plaignent d'une sudation localisée épisodique associée à une température ambiante élevée mais en l'absence de stress situationnel. C'est souvent l'imprévisibilité de la sudation qui explique une partie du stress social ainsi que les stigmates de la maladie. De plus, les spécialistes pensent que l'hyperhidrose n'est pas une maladie neuropsychiatrique. Des preuves récentes suggèrent que l'hyperhidrose a une composante familiale, ce qui suggère donc une base génétique pour cette maladie [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Une sudation excessive peut être un handicap important pour les individus qui en sont affectés, car elle interfère avec les activités journalières et provoque des situations socialement embarrassantes [1, 2, 11, 12]. L'hyperhidrose perturbe la capacité des patients à effectuer leurs tâches sur leur lieu de travail, à apparaître en public, à rencontrer des gens et à développer des relations personnelles. De nombreux patients doivent changer de vêtements plusieurs fois par jour. Une étude a montré que plus de la moitié des patients étaient moyennement, voire profondément, affectés sur le plan émotionnel [13]. Selon des enquêtes standardisées et validées portant sur la qualité de vie, les effets négatifs de l'hyperhidrose sont comparables à ceux d'autres maladies telles qu'un psoriasis grave, une maladie rénale au stade terminal, une polyarthrite rhumatoïde ou une sclérose en plaques [14, 15].

Les cliniciens disposent de nombreux traitements pour l'hyperhidrose ; ces derniers ont été l'objet d'une large évaluation de leur efficacité et de leur innocuité dans plus de 15 essais randomisés contrôlés. L'objectif du groupe de travail était d'effectuer une revue exhaustive de la littérature clinique et de mettre en place un guide consensuel pour la reconnaissance, le diagnostic et le traitement de l'hyperhidrose primaire localisée.

## Méthodes

Un groupe de travail multidisciplinaire de spécialistes internationalement reconnus a été formé pour établir une revue des données cliniques probantes et développer le présent consensus. Le groupe a utilisé une approche fondée sur de telles données en effectuant une recherche exhaustive des articles publiés en anglais dans la littérature.

À la suite de cette recherche, nous avons évalué chaque article en fonction de la pertinence des données qui y étaient présentées. Nous

John Hornberger<sup>a, b</sup> MD, Ms.

Kevin Grimes<sup>a</sup> MD.

Markus Naumann<sup>c</sup> MD.

Dee Anna Glaser<sup>d</sup> MD.

Nicholas J Lowe<sup>e</sup> MD.

Hans Naver<sup>f</sup> MD, PhD.

Samuel Ahn<sup>g</sup> MD.

Lewis P Stolman<sup>h</sup> MD

<sup>a</sup> Stanford University School of Medicine, Stanford, CA ; <sup>b</sup> Acumen, LLC, Burlingame, CA ; <sup>c</sup> University of Würzburg, Würzburg, Allemagne ; <sup>d</sup> St. Louis University Medical Center, St. Louis, MO ; <sup>e</sup> Cranley Clinic for Dermatology, Londres, Royaume-Uni ; <sup>f</sup> Uppsala University Hospital, Uppsala, Suède ; <sup>g</sup> UCLA Medical Center, Los Angeles, CA ; <sup>h</sup> University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark, NJ.

Membres du Groupe de travail pluridisciplinaire sur la reconnaissance, le diagnostic et le traitement de l'hyperhidrose primaire localisée Stanford et Los Angeles, Californie ; St. Louis, Missouri ; Newark, New Jersey ; London, Angleterre ; Würzburg, Allemagne ; Uppsala, Suède.

Tableau I. – Résumé de la recherche sur MEDLINE\*.

Recherche	Nombre de citations
Textes	1 749
Anglais, homme	1 240
Randomisés par patient	1
Randomisés par région anatomique	14
Séries d’observations ou de cas	60
Méta-analyses	2
Recommandations cliniques	0
Revue	59
Articles de fond	6

MEDLINE 1966-2002.

avons pris en considération les rapports publiés en anglais entre 1966 et 2002 présentant une recherche originale sur la reconnaissance, le diagnostic ou le traitement de l’hyperhidrose primaire localisée ; nous avons ainsi inclus des essais randomisés, des études contrôlées ou en aveugle, des études d’observations ou des séries de cas étudiés dans un centre de soins. Nous avons exclu les rapports qui étaient des revues, la présentation d’un cas isolé, des méta-analyses ou des cas non publiés. Les bases de données de la littérature incluaient MEDLINE, EMBASE, PUBMED, Cochrane Collaboration, MedScape et le site web de l’Agency for Health Research and Quality (AHRQ). Nous avons aussi effectué des recherches sur internet avec le moteur de recherche www.google.com pour nous assurer que d’autres sources pertinentes d’informations n’avaient pas été omises. Les termes de la recherche incluaient hyperhidrose, épidémiologie, qualité de vie et essais randomisés contrôlés. Le tableau 1 présente un résumé de la littérature publiée venant de la recherche sur MEDLINE. Parmi les 15 essais contrôlés, seule une étude était randomisée par patient, alors que les 14 autres étaient randomisées par région anatomique d’administration du traitement. Il y avait 60 études d’observations ou de séries de cas. Aucun guide clinique n’a été publié sur ce sujet. Nous avons classé les articles en deux groupes selon que l’étude et/ou la recherche étaient consacrées au diagnostic ou au traitement. Les critères pour l’évaluation des études concernant le diagnostic sont :

- il y a un bon test diagnostique ;
- il y a de bons critères diagnostiques ;
- le test et les critères sont reproductibles ;
- il y a une sélection correcte des patients ;
- il y a au moins 50 cas et 50 témoins <sup>[16]</sup>.

Les études classées dans le niveau 1 (satisfaction des cinq critères) ou dans le niveau 2 (satisfaction de quatre des cinq critères) sont considérées comme des données fortes. Les études classées dans le niveau 3 satisfont trois des cinq critères et sont considérées comme une donnée de valeur moyenne. Les études qui répondent à moins de trois critères, niveau 4 (deux critères) ou niveau 5 (un critère), sont considérées comme des données d’intérêt limité ou faible.

Les recommandations cliniques ont été évaluées comme étant de niveau 1 lorsqu’elles sont fondées sur plusieurs essais randomisés contrôlés qui démontrent une différence significative, de niveau 2 lorsqu’il y a un essai randomisé contrôlé qui établit une différence significative et de niveau 3 lorsqu’il y a un essai randomisé contrôlé qui présente une certaine différence. Les niveaux 1, 2 et 3 sont considérés comme des données fortes. Nous avons classé dans un niveau 4 un essai non randomisé contrôlé ou une analyse de sous-groupe d’un essai randomisé contrôlé, et dans un niveau 5 des études de comparaison avec un certain type de comparaison avec le témoin. Les niveaux 4 et 5 sont considérés comme étant des données de valeur moyenne. Les séries de cas sans témoins sont classées dans un niveau 6, et les publications de cas avec moins de dix patients dans un niveau 7. Les niveaux 6 et 7 sont considérés comme des données limitées ou faibles fondées essentiellement sur l’opinion du spécialiste <sup>[17]</sup>.

Le groupe s’est réuni pendant 2 jours pour passer complètement en revue les rapports établissant des preuves ainsi que les articles pertinents. Les recommandations ont été rédigées, puis discutées et enfin soumises au vote de tous les membres.

Portée

Cette recommandation et ce texte consensuel concernent la prise en charge des patients présentant une sudation excessive localisée aux aisselles, à la paume des mains, à la plante des pieds ou à la face et qui ne peut pas être considérée comme secondaire à un autre processus pathologique sous-jacent. Les dermatologues et les neurologues spécialisés dans le traitement de l’hyperhidrose primaire localisée considèrent que les patients ont souvent souffert d’un mauvais diagnostic ou d’une mauvaise prise en charge à la suite d’une première rencontre avec un médecin. Les spécialistes pensent généralement qu’ils ne voient qu’un petit nombre des patients affectés d’une hyperhidrose primaire localisée. Les médecins généralistes et les pédiatres devraient être bien informés de la symptomatologie clinique et des traitements disponibles concernant l’hyperhidrose, afin qu’ils soient en mesure d’établir un diagnostic et de proposer des orientations de traitement appropriées. Les recommandations traitent de la distinction entre l’hyperhidrose primaire localisée et ses diagnostics différentiels tels que l’hyperhidrose généralisée ou l’hyperhidrose secondaire à une maladie connue sous-jacente ; elles se concentrent uniquement sur le traitement de l’hyperhidrose primaire localisée.

Reconnaissance

RECOMMANDATION

Lors d’une consultation, l’examen clinique doit inclure des questions concernant une sudation excessive pouvant poser des problèmes.

DISCUSSION

Souvent, les médecins et les patients ont tendance à ne pas reconnaître qu’une hyperhidrose primaire localisée est une maladie relativement commune et susceptible d’être traitée. À l’exception d’une étude pilote portant sur de jeunes Israéliens qui a montré une incidence de 1 %, la fréquence de cette maladie dans la population générale n’est pas bien documentée <sup>[1]</sup>. Une enquête récente portant sur la population des États-Unis a trouvé une prévalence de 2,8 %. Seuls 38 % des individus intéressés avaient parlé de cette maladie avec un professionnel de santé <sup>[2]</sup>. Une grande proportion de patients font part d’antécédents familiaux <sup>[1, 5, 6, 7, 8, 9, 10]</sup>.

La plupart des cas impliquent les aisselles, la paume des mains, la plante des pieds, la face ou une combinaison de ces régions anatomiques. L’hyperhidrose peut apparaître à tout âge, mais l’âge moyen pour le début de la maladie varie selon la région anatomique impliquée. L’hyperhidrose palmaire apparaît habituellement au cours de l’enfance ou de l’adolescence, et l’hyperhidrose axillaire lors de l’adolescence <sup>[2, 8, 18]</sup>. De nombreux patients, en particulier les enfants et les adolescents, sont embarrassés ou réticents lorsqu’il s’agit d’exposer le problème ou de discuter en détail d’une sudation excessive et de l’impact qu’a cette dernière sur leurs conditions de vie.

Diagnostic de l'hyperhidrose primaire localisée

RECOMMANDATIONS

L’hyperhidrose primaire localisée est définie comme une sudation excessive bilatérale et relativement symétrique, survenant dans au



moins une des régions suivantes : aisselles, paume des mains, plante des pieds ou région craniofaciale. L'hyperhidrose primaire localisée entraîne souvent un handicap professionnel, psychologique et physique, et peut conduire à une stigmatisation sociale. Les critères suivants sont recommandés pour établir le diagnostic d'une hyperhidrose primaire localisée : sudation excessive, localisée et visible depuis au moins 6 mois, sans cause apparente, présentant au moins deux des caractères suivants :

- localisation bilatérale et relativement symétrique ;
- gêne dans les activités journalières ;
- fréquence d'au moins un épisode par semaine ;
- âge au début de la maladie inférieur à 25 ans ;
- antécédents familiaux ;
- cessation de la sudation localisée au cours du sommeil.

### DISCUSSION

Le diagnostic d'hyperhidrose primaire localisée ne doit être fait qu'après avoir éliminé les causes secondaires de sudation excessive (Tableau 2) [18, 19, 20, 21]. En présence d'une sudation unilatérale ou asymétrique, un soin tout particulier doit être apporté à l'élimination d'une lésion neurologique ou d'un cancer [3].

## Évaluation

### RECOMMANDATIONS

L'interrogatoire doit inclure des questions portant sur les points suivants :

- caractères de la sudation (durée des symptômes, fréquence, volume, régions concernées, symétrie, facteurs déclenchants spécifiques, présence d'une sudation au cours du sommeil) ;
- âge au début de la maladie ;
- impact sur les activités journalières et la qualité de vie ;
- antécédents familiaux ;
- examen général pour exclure des causes secondaires ;
- symptômes qui évoquent une maladie systémique (par exemple, fièvre, perte de poids, anorexie, palpitations), signes et symptômes d'une affection thyroïdienne ou neurologique.

L'examen clinique doit se concentrer sur :

- une preuve visible d'une sudation excessive dans une localisation caractéristique précise ;
- la détection de signes qui suggèrent une cause secondaire de l'hyperhidrose.

Des examens de laboratoire supplémentaires ne sont pas nécessaires lorsque la symptomatologie est caractéristique d'une hyperhidrose primaire localisée :

- implication bilatérale et relativement symétrique limitée aux aisselles, à la paume des mains, à la plante des pieds ou à la face ;
- âge typique au début de la maladie ;
- absence de preuves en faveur d'une cause secondaire à la suite de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Des tests permettant de quantifier la production de sueur ne sont pas effectués en routine clinique. Cependant, ils peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic ou établir le traitement chez certains patients sélectionnés ; ils sont utilisés lors d'une recherche clinique.

### DISCUSSION

Il n'y a pas d'études contrôlées de la sensibilité et de la spécificité de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou des tests de laboratoire

en ce qui concerne la précision du diagnostic de l'hyperhidrose primaire localisée ou de la caractérisation de sa gravité. Cependant, une étude suggère qu'une sudation localisée supérieure à 50-100 mg en 5 minutes par aisselle, déterminée pondéralement, conforte le diagnostic d'hyperhidrose axillaire localisée [22]. Le diagnostic nécessite à la fois une symptomatologie clinique typique et une absence de preuves en faveur de toute pathologie sous-jacente susceptible d'être à l'origine d'une sudation qui se présenterait alors comme une manifestation secondaire (Tableau 3). Des examens de laboratoire supplémentaires pourraient être effectués pour une hyperhidrose généralisée ou une hyperhidrose localisée atypique, lorsque ces dernières sont évoquées par un tableau clinique spécifique [19].

Des dosages quantifiant la production de sueur ou délimitant les zones de sudation sont souvent utilisés dans les essais cliniques pour mesurer la réponse au traitement, mais ils ne sont généralement pas nécessaires en pratique clinique de routine. La mesure pondérale de la sueur collectée sur un papier absorbant dans des conditions contrôlées peut être utile chez des patients sélectionnés lorsque le diagnostic reste à établir [22]. Une étude a montré une augmentation de presque cinq fois de la production de sueur chez des patients atteints d'hyperhidrose, comparativement aux témoins [23]. Le test de Minor à l'amidon iodé est utile pour délimiter les zones de sudation excessive avant une injection de toxine botulique ou une chirurgie locale, mais il n'apporte pas d'informations précises sur la quantité de sueur produite [22, 24, 25, 26].

## Traitement de l'hyperhidrose axillaire

### RECOMMANDATIONS (Fig. 1)

- S'assurer que le patient a utilisé correctement un antitranspirant en vente libre. Sinon, apprendre au patient à faire la différence entre les antitranspirants et les déodorants.
- Mettre en place un traitement local par l'aluminium hexahydraté après avoir appris au patient à l'utiliser correctement.
- La plupart des patients tirent un bénéfice de l'essai du chlorure d'aluminium hexahydraté dans l'alcool absolu ou dans un gel d'acide salicylique, en utilisation externe. Bien qu'une solution à 25 % puisse être nécessaire pour atteindre l'euhidrose, une concentration initiale de 10 à 12 % peut être essayée afin de minimiser l'irritation. Il peut être encore raisonnable d'essayer une solution à 35 % ; cependant, de nombreux patients peuvent présenter une irritation intolérable de la peau.
- Pour minimiser l'irritation, le chlorure d'aluminium doit être appliqué sur des aisselles sèches au moment du coucher, puis totalement éliminé par lavage après 6 à 8 heures. Typiquement, le chlorure d'aluminium est appliqué toutes les 24 ou 48 heures, et parfois plus souvent, jusqu'à ce que l'euhidrose soit atteinte. Un traitement d'entretien est normalement nécessaire une fois toutes les 1 à 3 semaines.
- L'irritation de la peau peut être traitée par réduction de la fréquence du traitement et application d'une crème à 1 % d'hydrocortisone sur les zones concernées, deux fois par jour pendant moins de 2 semaines. Une irritation persistante est une indication pour une orientation vers un dermatologue.
- Lorsque le patient ne répond pas à un traitement local, une injection intradermique de toxine botulique peut être pratiquée dans les zones de sudation excessive.
- Une absence de réponse ou une intolérance à d'autres traitements peuvent être une indication pour un procédé chirurgical. Plusieurs options sont possibles : ablation des glandes sudoripares hyperactives par curetage sous-cutané, liposuction, incision locale limitée avec élimination des glandes apo-eccrines sous-jacentes ou sympathectomie thoracique sous endoscopie.
- Le patient doit être vu par un chirurgien et un dermatologue avant toute chirurgie.

Tableau II. – Force des recommandations et valeur des données.

Recommandations	Force des recommandations	Valeur des (niveaux) données*	Références
<b>Reconnaissance</b> Au cours de l’examen général, inclure des questions concernant une sudation excessive posant des problèmes	Opinion unanime du groupe de travail	7	
<b>Évaluation</b> Diriger l’interrogatoire vers la gravité de la sudation et les causes secondaires possibles de sudation	Opinion unanime du groupe de travail	7	
Centrer l’examen clinique sur les sudations visibles et les signes de causes secondaires de sudation	Opinion unanime du groupe de travail	7	
Les examens de laboratoire supplémentaires ne sont pas nécessaires lorsque le tableau clinique est caractéristique	Opinion unanime du groupe de travail	7	
L’appréciation quantitative de la production de sueur et la localisation de cette dernière ne sont pas effectuées en routine	Opinion unanime du groupe de travail	7	
<b>Traitement de l’hyperhidrose axillaire</b> Éduquer le patient en vue d’une utilisation correcte des antitranspirants en vente libre	Opinion unanime du groupe de travail		
Commencer un traitement avec le chlorure d’aluminium utilisé comme topique	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur moyenne	4/5	[27, 28, 29, 30]
Toxine botulique lorsque le patient ne répond pas à un traitement local	Opinion unanime du groupe de travail et données de forte valeur	1	[22, 24, 31-43, 101, 102, 103]
Lorsque le patient ne répond toujours pas, on peut envisager un procédé chirurgical, tel que l’ablation des glandes sudoripares hyperactives au moyen d’un curetage sous-cutané, d’une liposuction, d’une incision locale limitée avec élimination des glandes apoecrines sous-jacentes, ou encore sympathectomie thoracique sous endoscopie	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur limitée	6	[6, 25, 44-49]
Avant toute chirurgie, le patient doit être vu par un chirurgien et par un dermatologue ; il doit être bien informé et consentant pour accepter les risques chirurgicaux tels qu’une hyperhidrose de compensation	Opinion de la majorité du groupe de travail et données de valeur limitée	6	
Une ionophorèse ou des anticholinergiques systémiques peuvent être essayés avant la chirurgie dans certains cas	Opinion de la majorité du groupe de travail	7	[18, 50-52, 55, 104]
<b>Traitement de l’hyperhidrose palmaire</b> Commencer le traitement par chlorure d’aluminium en topique	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur limitée	6	[30, 54]
L’ionophorèse avec de l’eau du robinet est un traitement alternatif de première intention	Opinion unanime du groupe de travail et données de forte valeur	2	[55-57]
Proposer la toxine botulique lorsque le patient ne réagit pas au traitement topique ou à l’ionophorèse. Les patients doivent être informés qu’ils peuvent avoir à souffrir d’une faiblesse modérée et transitoire des muscles intrinsèques de la main	Opinion unanime du groupe de travail et données de forte valeur	1/2	[13, 25, 33, 59, 61, 62, 63, 65, 66, 105, 106]
En dépit d’un manque de preuves, les anticholinergiques systémiques ou d’autres médicaments peuvent être tentés avant le recours à la chirurgie chez certains patients	Opinion de la majorité du groupe de travail		[7, 18, 75, 104]
Proposer une stimulation électrique transcrâniale aux patients présentant une maladie grave qui échappe aux autres traitements ; les patients doivent être bien informés des risques et des avantages	Opinion de la majorité du groupe de travail et données de valeur limitée	7	[6, 8, 10, 49, 72-79, 81-84, 86]
Avant toute chirurgie, le patient doit être vu par un chirurgien et par un dermatologue ; il doit être bien informé et consentant avant d’accepter les risques chirurgicaux, telle qu’une hyperhidrose de compensation	Opinion de la majorité du groupe de travail et données de valeur limitée	6	
<b>Traitement de l’hyperhidrose plantaire</b> Éduquer le patient en ce qui concerne un changement fréquent de chaussettes, l’utilisation de poudre absorbante et de chaussures portées alternativement	Opinion unanime du groupe de travail	7	
Commencer le traitement avec le chlorure d’aluminium	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur limitée	6	[30, 100]
L’ionophorèse avec de l’eau du robinet est un traitement alternatif de première intention	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur limitée	6	[50-52, 87, 88]
Proposer la toxine botulique A lorsque les patients ne répondent pas à un traitement local ou à l’ionophorèse	Opinion unanime du groupe de travail et données de valeur limitée	7	[37, 107]
<b>Traitement de l’hyperhidrose craniofaciale</b> Éduquer le patient pour qu’il reconnaisse et évite ce qui est susceptible de déclencher chez lui une sudation	Opinion unanime du groupe de travail	7	
Essayer un topique tel que le chlorure d’aluminium, en prenant bien soin d’éviter les yeux	Opinion de la majorité du groupe de travail	7	
La toxine botulique est un traitement alternatif de première intention	Opinion de la majorité du groupe de travail et données de valeur limitée	6	[36, 43, 93, 95-99]

Les recommandations sont basées sur ce qui suit : opinion unanime du groupe de travail fondée sur des données de valeur forte ou modérée, opinion de la majorité du groupe de travail fondée sur des données de valeur forte ou modérée, opinion unanime du groupe de travail fondée sur des données scientifiques d’une valeur limitée ou faible, opinion de la majorité du groupe de travail fondée sur des données scientifiques d’une valeur limitée ou faible, opinion unanime du groupe de travail sans donnée extérieure et opinion de la majorité du groupe de travail sans donnée extérieure.

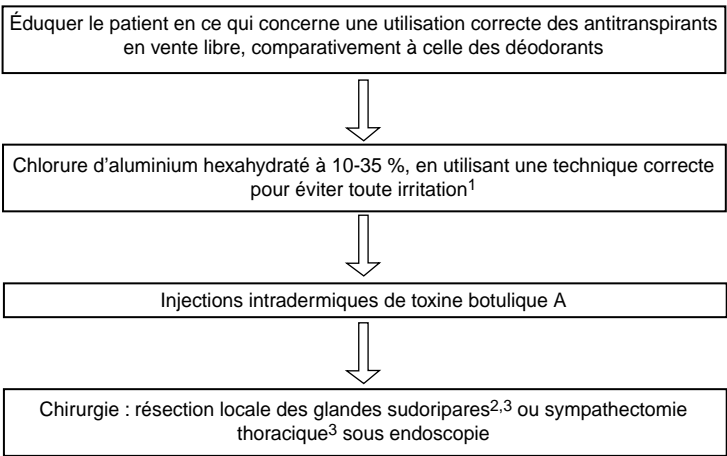
Les critères de classement pour la valeur des données d’un article dépendent de la nature de l’étude et/ ou de la recherche, selon qu’elle(s) est(sont) en rapport avec le diagnostic ou le traitement.

Les critères de classement pour les études portant sur le diagnostic sont : il y a un bon test diagnostique ; il y a de bons critères de diagnostic ; le test et les critères sont reproductibles ; il y a une sélection correcte des patients ; il y a au moins 50 cas et 50 témoins<sup>[16]</sup>. Les études qui répondent à au moins quatre de ces cinq critères sont classées en niveau 1 (l’ensemble des cinq critères) ou en niveau 2 (quatre des cinq critères), et elles sont considérées comme une preuve forte. Les études qui satisfont à trois des cinq critères sont classées en niveau 3 et sont considérées comme des preuves d’intérêt moyen. Les études qui répondent à moins de trois critères sont classées en niveau 4 (deux critères) ou en niveau 5 (un critère), et elles sont considérées comme des preuves d’intérêt limité ou faible.

Les études concernant le traitement sont classées dans le niveau 1 s’il y a plusieurs essais contrôlés randomisés (ERC) qui démontrent une différence significative, dans le niveau 2 lorsqu’il y a un ERC qui met en évidence une différence significative et dans le niveau 3 lorsqu’il y a un ERC qui indique une certaine différence. Les niveaux 1, 2 et 3 sont considérés comme des preuves fortes. Un essai contrôlé non randomisé ou une analyse de sous-groupe d’un ERC est classé dans le niveau 4 et une étude avec un certain type de comparaison avec le témoin est classée dans le niveau 5. Les niveaux 4 et 5 sont considérés comme des preuves d’intérêt modéré. Les séries de cas sans contrôle sont classées en niveau 6 et les publications de cas avec moins de dix patients sont classées en niveau 7. Les niveaux 6 et 7 sont considérés comme des preuves d’un intérêt limité.

Tableau III. – Causes d'une hyperhidrose secondaire [9, 18, 19, 20, 21].

Généralisées	Médicaments, abus de drogues, maladies cardiovasculaires, insuffisance respiratoire, infections, cancers, maladies endocrines ou métaboliques (thyrotoxicose, hypoglycémie, phéochromocytome, acromégalie, tumeur carcinoïde), maladies neurologiques (maladie de Parkinson)
Régionales	Attaque cérébrale, atteinte d'un nerf périphérique, lésions du système nerveux central ou du système nerveux périphérique provoquant une anhidrose localisée et pouvant être à l'origine d'une sudation de compensation dans d'autres régions (attaque cérébrale, lésions de la moelle épinière, neuropathie, syndrome de Ross)
Localisées	Syndrome de Frey, sudation gustative, nævus ecchrine, anxiété sociale, hyperhidrose localisée unilatérale (par exemple, maladie neurologique ou tumeur)



**Figure 1** Algorithme de traitement pour l'hyperhidrose axillaire.  
1. Appliquer sur une aisselle sèche le soir au coucher. Éliminer par lavage 6 à 8 heures après. Utiliser de trois à sept fois par semaine jusqu'à l'eulhidrose. Continuer le traitement toutes les 1 à 3 semaines.  
2. Curetage, liposuccion ou excision limitée.  
3. Le patient doit être vu par un chirurgien et un dermatologue et être informé des pourcentages de succès local et éventuellement de complications.

- Les patients doivent être bien informés et décidés à accepter les risques chirurgicaux tels qu'une hyperhidrose de compensation.
- Il n'y a pas de données convaincantes de l'efficacité de l'ionophorèse ni des anticholinergiques systémiques dans le cas de l'hyperhidrose axillaire. L'ionophorèse est difficile à pratiquer et provoque fréquemment une irritation. Aux doses nécessaires pour soulager les symptômes de l'hyperhidrose, les anticholinergiques systémiques peuvent aussi provoquer des effets secondaires indésirables tels qu'une vision trouble, une sécheresse buccale et des difficultés à la miction pouvant aller jusqu'à la rétention. L'ionophorèse ou les anticholinergiques systémiques peuvent être essayés avant la chirurgie dans certains cas.

DISCUSSION

Deux brèves études contrôlées et deux études plus larges d'observations ont démontré l'efficacité du chlorure d'aluminium hexahydraté en tant que topique dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire [27, 30]. La réponse au traitement était suivie par la sévérité de la sudation estimée par le patient lui-même et/ou par gravimétrie. Le chlorure d'aluminium en usage externe était généralement bien toléré. L'effet secondaire le plus fréquent était une irritation localisée de la peau répondant souvent à une réduction de la concentration ou de la fréquence de l'application, ou encore à une crème à 1 % d'hydrocortisone appliquée localement [29]. Des études prospectives d'observations, contrôlées par rapport à un placebo, totalisant plus de 700 patients, ont évalué l'innocuité et l'efficacité de la toxine botulique de type A pour l'hyperhidrose axillaire [24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]. Cette neurotoxine inhibe la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses présynaptiques. L'injection intradermique bloque les fibres sympathiques cholinergiques autonomes qui innervent les glandes

sudoripares [24]. Toutes les études ont montré une réponse significative au traitement par l'appréciation du patient lui-même ou par des tests permettant de quantifier la sueur.

Dans la plus importante de ces études, 320 patients étaient randomisés pour recevoir soit la toxine botulique A, soit le placebo aux deux aisselles. Les patients étaient suivis pendant 16 semaines. Les patients présentant une diminution de la production de sueur supérieure à 50 %, déterminée par gravimétrie, étaient considérés comme répondant au traitement. Près de 94 % des patients répondaient au traitement avec une réduction moyenne de la production de sueur de 83 %. Les effets secondaires étaient minimes [24]. La qualité de vie augmentait considérablement, avec en particulier une amélioration importante de la capacité à effectuer les travaux courants [13, 24]. Une étude ouverte de suivi a permis à 207 patients de recevoir jusqu'à trois injections supplémentaires de botuline A dans les 12 mois qui ont suivi. Cette étude a montré une réponse qui s'est maintenue 7 mois en moyenne, bien qu'une proportion notable de patients ait conservé un bénéfice jusqu'à plus de 16 mois à la suite d'un seul traitement [43].

Dans un autre essai randomisé, 145 patients étaient astreints à recevoir de la toxine botulique A à une aisselle et le placebo à l'autre [31]. Après 2 semaines, les patients subissaient une gravimétrie et pouvaient opter pour l'injection de botuline A à l'aisselle qui avait reçu le placebo. Les patients étaient ensuite suivis pendant 24 semaines. La gravimétrie montrait une diminution nette et significative de la production de sueur aux semaines 2 et 24 suivant le traitement par la toxine botulique A. Les effets secondaires étaient minimes et 92 % des patients étaient satisfaits ou entièrement satisfaits après 4 semaines. La production moyenne de sueur à 24 semaines était encore inférieure de 50 % par rapport aux taux de sueur initiaux mesurés par gravimétrie.

Les résultats des séries de cas d'intervention chirurgicale ont été rapportés. Dans les premiers rapports anecdotiques de résection de glandes sudoripares, le procédé consistait en une résection en bloc de la peau et des glandes sudoripares sous-jacentes. Ce procédé conduisait à des résultats médiocres en raison d'infections secondaires ou de cicatrices rétractiles. Des rapports anecdotiques subséquents ont suggéré qu'en utilisant une incision plus petite, en Z ou en W, on réduisait cette complication [40, 46]. D'autres rapportent que la liposuccion peut aussi être utilisée pour traiter l'hyperhidrose axillaire [40, 48]. Une étude d'un intérêt moyen est en faveur d'un curetage sous-cutané dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire. La gravimétrie était effectuée sur 77 patients après 28 mois en moyenne. La production de sueur était réduite à 46 % de la production de base et 84 % des patients étaient satisfaits du traitement [25]. Deux études de sympathectomie thoracique sous endoscopie pour hyperhidrose axillaire ont suivi un total de 80 patients pendant approximativement 15 ans ; 20 % des patients disaient qu'ils n'étaient pas satisfaits d'un tel traitement [6, 49].

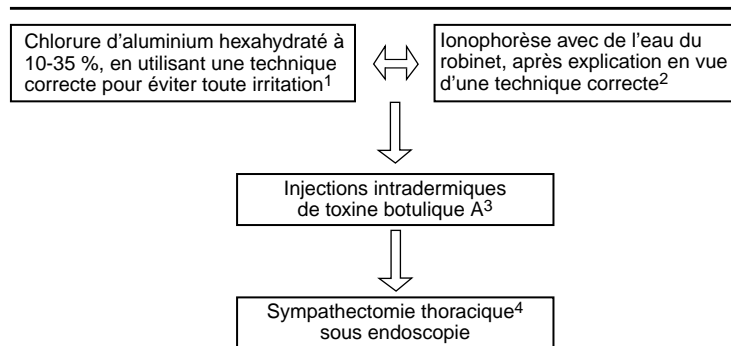
Les renseignements sur l'utilité clinique de l'ionophorèse pour l'hyperhidrose axillaire sont limités. Trois études, comprenant un total de 12 patients, utilisant soit l'eau du robinet, soit des solutions anticholinergiques, ont montré des résultats contradictoires [50, 52]. L'ionophorèse est difficile à appliquer aux aisselles et tend à produire une irritation de la peau. Aucune étude n'évalue l'effet des anticholinergiques systémiques sur l'hyperhidrose axillaire. Des rapports anecdotiques et une expérience clinique indiquent que les effets secondaires des anticholinergiques systémiques sont généralement intolérables [18, 19, 53].

Traitement de l'hyperhidrose palmaire

RECOMMANDATIONS (Fig. 2)

- Mettre en place un traitement topique avec du chlorure d'aluminium hexahydraté après avoir appris au patient à l'utiliser correctement.
- Certains patients tirent bénéfice de l'essai en usage externe du chlorhydrate d'aluminium hexahydraté dans l'alcool absolu ou dans





**Figure 2** Algorithme de traitement pour l'hyperhidrose palmaire.

1. Appliquer sur une paume sèche au moment du coucher, éliminer par lavage dans les 6 à 8 heures. À mettre en œuvre de trois à sept fois par semaine jusqu'à l'euhidrose. Maintenir le traitement toutes les 1 à 3 semaines.
2. Courant continu à 10-20 mA pendant 20 à 30 minutes. Inverser le sens du courant à mi-séance de traitement. À utiliser tous les autres jours jusqu'à l'euhidrose. Maintenir le traitement toutes les 1 à 4 semaines.
3. La plupart des patients ont besoin d'une anesthésie par blocage nerveux ou par toute autre technique anesthésique en raison de la douleur occasionnée par ce traitement.
4. Les patients doivent être informés des taux de succès local et de complications.

un gel d'acide salicylique. Une concentration initiale de 10 à 12 % peut être tentée pour minimiser l'irritation, bien qu'une solution à 25 % soit nécessaire pour atteindre l'euhidrose chez la majorité des patients. Certains patients tolèrent une solution à 35 % bien que cette dernière augmente significativement le risque d'une irritation intolérable de la peau.

– Pour minimiser l'irritation, le chlorure d'aluminium doit être appliqué sur une peau sèche au coucher et complètement éliminé par lavage après 6 à 8 heures. Le chlorure d'aluminium est appliqué toutes les 24 ou 48 heures jusqu'à ce que l'euhidrose soit atteinte. Un traitement d'entretien est typiquement nécessaire une fois toutes les 1 à 3 semaines.

– L'irritation de la peau peut être traitée en réduisant la fréquence du traitement et en appliquant une crème à 1 % d'hydrocortisone sur les zones concernées deux fois par jour pendant au moins 2 semaines. Une irritation persistante est une indication d'orientation vers un dermatologue.

– L'ionophorèse avec l'eau du robinet est un traitement efficace et sans danger pour l'hyperhidrose palmaire ; elle a la préférence de certains médecins comme traitement de première intention. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse ou chez les patients qui ont un stimulateur cardiaque ou un implant métallique. L'éducation du patient en vue d'une technique correcte est essentielle pour l'obtention d'un effet optimal. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction des performances des appareils commerciaux disponibles.

– Les patients subissent trois ou quatre traitements par semaine pendant 20 à 30 minutes en utilisant un appareillage qui débite un courant continu de 15 à 20 mA. Le sens du courant est inversé à mi-parcours du traitement afin que l'anode puisse être plus efficace.

– L'euhidrose est normalement atteinte après six à dix traitements. La fréquence des traitements d'entretien est déterminée par les réponses individuelles ; habituellement, des intervalles de 1 à 4 semaines sont pratiqués.

– La sécheresse ou l'irritation de la peau peuvent être traitées par la diminution de la fréquence des traitements ou l'utilisation d'émollients. Pour une irritation plus importante, une crème à 1 % d'hydrocortisone peut être appliquée deux fois par jour, mais ce traitement ne doit pas être poursuivi plus de 2 semaines. L'irritation persistante nécessite une orientation vers un dermatologue. Il faut appliquer de la vaseline sur les plaies ouvertes afin de prévenir une sensation de brûlure au cours de l'ionophorèse.

– Les injections intradermiques de toxine botulique peuvent être proposées aux patients qui n'ont pas une réponse satisfaisante au chlorure d'aluminium ou à l'ionophorèse. La douleur due aux

injections de toxine botulique dans la main peut être particulièrement gênante pour certains patients. Par conséquent, une anesthésie locale ou régionale est fréquemment indiquée pour contrôler la douleur de l'injection dans la paume de la main. Les patients doivent être informés qu'ils auront peut-être à affronter une faiblesse modérée et passagère des muscles intrinsèques de la main.

– La sympathectomie thoracique sous endoscopie est une option dans le cas de certains patients qui sont incapables de tolérer d'autres traitements et pour lesquels le handicap de l'hyperhidrose est grave.

– Les patients doivent être adressés à un dermatologue, et informés des risques et des avantages des différentes possibilités de traitement avant de subir une chirurgie.

– Les patients doivent être informés des résultats locaux de la sympathectomie thoracique sous endoscopie, y compris le pourcentage de succès initiaux, d'effets secondaires gênants et d'hyperhidroses par compensation.

– Il n'y a pas de données convaincantes de l'efficacité des anticholinergiques systémiques ni de celle des autres médicaments systémiques dans le traitement de l'hyperhidrose palmaire. Bien que ces traitements puissent être mal tolérés, un essai peut être indiqué avant les traitements chirurgicaux dans certains cas.

## DISCUSSION

Deux études d'observations viennent à l'appui de l'utilisation d'un traitement topique par le chlorure d'aluminium hexahydraté dans le traitement de l'hyperhidrose palmaire, mais il n'y a pas d'essais contrôlés [30, 54]. Bien qu'un consensus des spécialistes fondé sur l'expérience clinique suggère que, pour certains patients, le chlorure d'aluminium en usage externe est moins efficace pour la maladie palmaire que pour la maladie axillaire, les spécialistes recommandent habituellement un essai de traitement par le chlorure d'aluminium.

Trois études contrôlées d'ampleur limitée utilisant les appareils susceptibles de débiter un courant continu ont démontré l'efficacité de l'ionophorèse avec l'eau du robinet pour la réduction de la sudation palmaire [55, 56, 57]. Les patients doivent être correctement entraînés à l'utilisation de l'équipement et informés de la nécessité d'un traitement d'entretien.

Lorsque l'ionophorèse était effectuée avec des anticholinergiques en solution, l'effet sur l'euhidrose durait plus longtemps mais les patients se plaignaient fréquemment des effets secondaires des anticholinergiques, y compris la sécheresse buccale et la mydriase [51, 52, 58].

Quatre études contrôlées avec participation d'un total de 61 sujets et six études d'observations comportant 168 patients ont été effectuées pour évaluer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité des injections de toxine botulique pour le traitement de l'hyperhidrose palmaire [33, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66]. Les taux de réponse dépassaient 90 % et la durée de l'euhidrose excédait généralement celle de l'essai. Le seul effet secondaire notable était une faiblesse modérée et transitoire des muscles intrinsèques de la main [33, 36, 60, 61, 62, 65, 67]. Cette complication était bien tolérée, mais les patients devaient être informés que le contrôle moteur précis de la main pouvait être compromis. Le problème essentiel avec ce traitement est la douleur intense associée aux injections dans la peau de la paume qui est densément innervée. Une prise en charge de la douleur locorégionale est recommandée. L'anesthésique local Emla® était moins efficace que les autres méthodes incluant l'application de glace immédiatement avant l'injection, le blocage nerveux et l'anesthésie régionale intraveineuse (blocage de Bier) [68, 69, 70, 71]. Les effets secondaires éventuels de l'anesthésie tels qu'une atteinte des nerfs ou des vaisseaux (blocage du poignet ou blocage des plexus) doivent être discutés avec les patients.

Il y a plus de 20 séries de cas publiées qui évaluent la sympathectomie thoracique sous endoscopie dans l'hyperhidrose palmaire ; elles impliquent plus de 14 000 patients [6, 8, 9, 10, 49, 72, 73, 74, 75,

76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86]. Ces séries manquent d'uniformité dans les critères d'inclusion des patients, particulièrement en ce qui concerne la façon dont la gravité de la maladie a été évaluée. La technique chirurgicale utilisée variait largement selon les séries : tronc sympathique ou ganglion parfois coupés avec des ciseaux, excisés, enlevés, pincés ou cautérisés. L'extrémité supérieure de la chaîne sympathique était déplacée dans certaines séries pour prévenir une régénération du nerf et une réapparition des symptômes. La méthode préférée dans une série était une section sélective des rameaux communicants. Le type de procédé variait aussi parmi les séries selon le choix du chirurgien pour interrompre la chaîne sympathique en T2 uniquement, en T2-T3, en T2-T4, ou plus bas en T1-T4.

Le taux de succès initial rapporté pour la sympathectomie thoracique par endoscopie dépasse 95 %, mais le suivi était habituellement de courte durée. Les taux de rechute varient entre 0 % et 16 %. Les complications aiguës, y compris le pneumothorax, l'hémothorax, le saignement des vaisseaux intercostaux, l'atélectasie, les pneumonies, les infections de la plaie opératoire et la douleur intercostale persistante apparaissaient dans moins de 2 % des cas. Bien qu'aucune mortalité opératoire n'ait été rapportée dans ces séries, des membres du groupe d'experts savent qu'un petit nombre de patients sont décédés. Les taux de complications à long terme rapportés, y compris le syndrome de Horner, l'hyperhidrose de compensation et l'hyperhidrose gustative, varient largement (jusqu'à 90 % dans certaines séries), peut-être en raison du manque de méthodes de suivi standardisées. Certains patients peuvent préférer la chirurgie en raison de sa capacité à soulager de façon permanente la maladie. Il peut être approprié pour de tels patients de faire une chirurgie lorsqu'ils sont pleinement informés, tant par le chirurgien que par le dermatologue, des risques et des bénéfices de toutes les possibilités de traitement.

Il n'y a pas d'études d'évaluation de l'effet des traitements par les anticholinergiques systémiques dans le cas de l'hyperhidrose palmaire. Des rapports anecdotiques indiquent que les effets secondaires des anticholinergiques systémiques sont généralement intolérables [18, 19, 53].

## Traitement de l'hyperhidrose plantaire

### RECOMMANDATIONS

- Éduquer les patients en ce qui concerne les mesures d'hygiène locale, y compris le changement de chaussettes au moins deux fois par jour, l'utilisation d'une poudre absorbante pour les pieds deux fois par jour et le changement de chaussures tous les jours pour permettre leur séchage complet avant réutilisation. Éviter les bottes et les chaussures de sport qui peuvent avoir un effet occlusif.
- Mettre en place un traitement avec du chlorure d'aluminium hexahydraté utilisé comme topique, selon un schéma semblable à celui de l'hyperhidrose palmaire.
- L'ionophorèse à l'eau du robinet est un traitement raisonnable de première intention pour l'hyperhidrose plantaire. Une technique correcte est essentielle ; elle est semblable à celle qui a été décrite pour l'ionophorèse palmaire.
- Des injections intradermiques de toxine botulique peuvent être proposées au patient qui n'obtient pas une réponse satisfaisante avec le chlorure d'aluminium ou l'ionophorèse. La douleur des injections de toxine botulique dans le pied est pire que celle dans la région axillaire. Par conséquent, une anesthésie locale ou régionale peut être nécessaire pour maîtriser la douleur de l'injection plantaire.
- Une sympathectomie lombaire n'est pas recommandée car elle est associée à une perturbation de la fonction sexuelle.

### DISCUSSION

Très peu d'études ont été effectuées pour évaluer le traitement de l'hyperhidrose plantaire, peut-être parce que cette dernière est moins commune ou ressentie comme moins problématique que la maladie

axillaire ou palmaire. Une importante étude d'observations est en faveur de l'utilisation du chlorure d'aluminium hexahydraté sous forme de topique [30]. Sur 139 patients concernés, 84 % avaient une réponse bonne ou excellente au chlorure d'aluminium à 30-40 % dans un gel d'acide salicylique. Dans une étude de 11 patients, dix d'entre eux arrivaient à l'euhidrose en utilisant le chlorure d'aluminium à 25 % dans l'éthanol absolu [54]. Dans cinq études d'observations de l'ionophorèse à l'eau du robinet, les taux de réponses se situaient entre 90 % et 100 % [50, 51, 52, 87, 88].

Bien qu'il n'y ait pas d'études contrôlées publiées sur l'action de la toxine botulique dans l'hyperhidrose plantaire, le consensus du groupe d'experts est que le taux de réponses est légèrement inférieur à celui observé dans la maladie palmaire, essentiellement en raison de l'épaisseur de la couche cornée qui rend l'injection intradermique plus problématique. Environ 50 % des patients présentant une hyperhidrose palmoplantaire et qui subissent une sympathectomie thoracique sous endoscopie pour une sudation palmaire excessive bénéficient aussi d'une réduction de l'hyperhidrose plantaire [9, 86].

## Traitement de l'hyperhidrose craniofaciale

### RECOMMANDATIONS

- Éduquer les patients à reconnaître et à éviter les déclenchements par les aliments et les autres facteurs stimulants.
- Bien qu'il n'y ait pas de données probantes, le chlorure d'aluminium en topique peut être essayé, en prenant particulièrement soin d'éviter les yeux.
- Une injection intradermique de toxine botulique est une option raisonnable.

### DISCUSSION

Les traitements de l'hyperhidrose primaire craniofaciale sont semblables à ceux de l'hyperhidrose craniofaciale secondaire au syndrome de Frey ou à une neuropathie diabétique. En dépit du manque d'études publiées, une majorité du groupe d'experts pensaient qu'un essai au chlorure d'aluminium utilisé comme topique était justifié dans de nombreux cas. Le glycopyrrolate a été utilisé localement avec succès chez des patients présentant une hyperhidrose gustative secondaire au syndrome de Frey ou à une neuropathie diabétique, et il pourrait avoir un effet semblable dans l'hyperhidrose craniofaciale primaire [89-92].

Dans deux séries limitées d'évaluation de la toxine botulique A pour l'hyperhidrose frontale, tous les patients arrivaient à l'euhidrose se prolongeant au-delà de 5 mois [36, 93]. Dans six séries d'observations concernant l'utilisation de la toxine botulique A dans l'hyperhidrose gustative, 163 des 165 patients répondaient avec une durée de 5 à 17 mois [94, 97]. Les informations sur l'efficacité et l'innocuité de la sympathectomie thoracique sous endoscopie pour le traitement de l'hyperhidrose craniofaciale sont extrêmement limitées [73, 77, 100, 101]. Cette option doit être limitée à des patients sélectionnés incapables de tolérer d'autres traitements et pour lesquels le handicap de l'hyperhidrose est grave. Les patients doivent être informés des résultats locaux de ce procédé, y compris le taux de succès initiaux, de complications et d'hyperhidrose de compensation.

## Annexe

Groupe de travail multidisciplinaire sur la reconnaissance, le diagnostic et le traitement de l'hyperhidrose primaire localisée : Président : John Homberger, MD, MS, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA et Acumen, LLC, Burlingame, CA ; Co-Président : Kevin Grimes, MD, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA ; Samuel S. Ahn, MD, UCLA Medical Center, Los

Angeles, CA ; Sten-Magnus Aquilonius, MD, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suède ; Daniel Berg, MD, University of Washington Medical Center, Seattle, WA ; Timothy G. Berger, MD, UCSF Medical Center, San Francisco, CA ; Cliff P. Connery, MD, FACS, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY ; Jonathan R. Davidson, MD, Duke University Medical Center, Durham, NC ; Dee Anna Glaser, MD, St. Louis University Medical Center, St. Louis, MO ; Henning Hamm, MD, University of Würzburg, Würzburg, Allemagne ; Marc Heckmann, MD, Ludwig-Maximilian University, Munich, Allemagne, Adelaide A. Herbert, MD, University of Texas at Houston Health Science Center, Houston, TX ; Horatio C. Kaufmann, MD, Mount Sinai Medical Center New York, NY ; John Koo, MD, UCSF Medical Center, San Francisco, CA ; Louis Kuchnir, MD, PhD, University of Massachusetts, Amherst, MA ; Mark Lebwohl, MD, Mount Sinai School Hospital, New York, NY ; Nicholas J. Lowe, MD, Cranley Clinic for Dermatology, Londres, Royaume-Uni ; Alan Menter, MD, Texas Dermatology Associates, P.A. Dallas, TX ; Markus Naumann, MD, University of Würzburg, Würzburg, Allemagne ; Hans Naver, MD, PhD, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suède ; Ib Odderson, MD, Overlake Hospital and Medical Center, Bellevue, WA ; David M. Pariser, MD, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA ; Frederick A. Pereira, MD, New York Presbyterian Hospital of Queens, New York, NY ; Lewis P. Stolman, MD, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, NJ ; Carl F. Swartling, MD, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suède ; Ada Regina Trindade de Almeida, MD, Hospital do Servidor Público Municipal São Paulo, São Paulo, Brésil.

**Avertissement :** suivre les recommandations de ce manuscrit n'assurera pas un traitement définitif dans toutes les situations. De plus, ces recommandations ne doivent pas être considérées comme

incluant toutes les autres méthodes de soins appropriées ou excluant toute autre méthode de soins proposée avec raison et permettant d'obtenir le même résultat. L'appréciation finale considérant les propriétés d'un traitement spécifique doit être portée par le médecin et le patient, en prenant en compte toutes les données propres à chaque patient.

**Sources de financement :** Allergan a apporté son concours financier pour : la recherche, la synthèse et l'analyse de la littérature ; la réunion du groupe de travail en vue du développement de ce manuscrit ; la préparation du manuscrit. Le sponsor n'avait aucun rôle dans les analyses ou l'interprétation des résultats. Tous les auteurs avaient un accès illimité à la littérature et à ses analyses. Aucune limitation de publication n'était imposée et une revue avant la publication finale n'était pas requise. Les auteurs ont participé aux décisions finales sur tous les aspects du manuscrit.

**Conflits d'intérêt :**

- chaque auteur a reçu des honoraires pour se déplacer et participer au processus de développement d'un consensus ;
- à l'exception du président et du coprésident de ce comité, les membres de ce dernier sont des salariés ou des personnes qui perçoivent des revenus pour la pratique de la médecine, impliquant des consultations ou l'utilisation de traitements permettant la prise en charge de patients atteints d'hyperhidrose ;
- le docteur Homberger est professeur de clinique médicale à l'École de médecine de l'Université Stanford et il ne perçoit pas de revenus pour son activité clinique.

\* La version originale de cet article a été publiée dans *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-86 © 2004 The American Academy of Dermatology. Cette version a été traduite de l'anglais et est republiée avec l'aimable autorisation de l'American Academy of Dermatology.

## Références

- [1] Adar R, Kurchin A, Zweig A, Mozes M. Palmar hyperhidrosis and its surgical treatment: a report of 100 cases. *Ann Surg* 1977 ; 186 : 34-41
- [2] Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 51 : 241-248
- [3] Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 537-563
- [4] Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 713-726
- [5] Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg* 2002 ; 35 : 382-386
- [6] Herbst F, Plas EG, Fugger R, Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 86-90
- [7] James WD, Schoemaker EB, Rodman OG. Emotional eccrine sweating. A heritable disorder. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 925-929
- [8] Drott C, Gothberg G, Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 78-81
- [9] Lee KH, Hwang PY. Video endoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Neurosurg* 1996 ; 84 : 484-486
- [10] Chiou TS, Chen SC. Intermediate-term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Br J Surg* 1999 ; 86 : 45-47
- [11] Strutton D, Kowalski J, Glaser D, Stang D. Impact of hyperhidrosis on daily life and leisure activities in the US for individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national consumer panel. Scientific Poster, *Am Acad Dermatol Meeting* 2003
- [12] Amir M, Arish A, Weinstein Y, Pfeffer M, Levy Y. Impairment in quality of life among patients seeking surgery for hyperhidrosis (excessive sweating): preliminary results. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000 ; 37 : 25-31
- [13] Naumann M, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality-of-life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 : 1218-1226
- [14] Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 247-252
- [15] Cina CS, Clase CM. The Illness Intrusiveness Rating Scale: a measure of severity in individuals with hyperhidrosis. *Qual Life Res* 1999 ; 8 : 693-698
- [16] Helewa M, Burrows R, Smith J, Williams K, Rabkin S. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation, and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997 ; 157 : 715-725
- [17] Rey E, Leloir J, Burgess E, Lange I, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997 ; 157 : 1245-1254
- [18] Altman R, Schwartz R. Emotionally induced hyperhidrosis. *Cutis* 2002 ; 69 : 336-338
- [19] Leung AK, Chan PY, Choi MC. Hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 561-567
- [20] Ghali F, Fine J. Idiopathic localized unilateral hyperhidrosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 25-28
- [21] Bergmann I, Dauphin M, Naumann M, Flachenecker P, Mullges W, Koltzenburg M et al. Selective degeneration of sudomotor fibers in Ross syndrome and successful treatment of compensatory hyperhidrosis with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1998 ; 21 : 1790-1793
- [22] Glogau RG. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg* 2001 ; 20 : 101-108
- [23] Hund M, Kinkelin I, Naumann M, Hamm H. Definition of axillary hyperhidrosis by gravimetric assessment. *Arch Dermatol* 2001 ; 138 : 539-541
- [24] Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 2001 ; 323 : 596-599
- [25] Rempel R, Scholz S. Subcutaneous curettage vs. injection of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 ; 15 : 207-211
- [26] Swinehart JM. Treatment of axillary hyperhidrosis: combination of the starch-iodine test with the tumescent liposuction technique. *Dermatol Surg* 2000 ; 26 : 392-396
- [27] Rayner CR, Ritchie ID, Stark GP. Axillary hyperhidrosis, 20% aluminium chloride hexahydrate, and surgery. *Br Med J* 1980 ; 280 : 1168
- [28] Glent-Madsen L, Dahl JC. Axillary hyperhidrosis. Local treatment with aluminium-chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol with and without supplementary treatment with triethanolamine. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 : 87-89
- [29] Scholes KT, Crow KD, Ellis JP, Harman RR, Saihan EM. Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. *Br Med J* 1978 ; 2 : 84-85
- [30] Benohanian A, Dansereau A, Bolduc C, Bloom E. Localized hyperhidrosis treated with aluminum chloride in a salicylic acid gel base. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 701-708
- [31] Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 488-493
- [32] Odderson IR. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 480-483
- [33] Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin: one-year clinical follow-up. *Eur J Neurol* 2000 ; 7 : 55-62
- [34] Schnider P, Binder M, Kittler H, Birner P, Starkel D, Wolff K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 677-680
- [35] Sinclair MT, Russell W, Toosey N, Manji H, Cameron AE, Osman IS. Prospective double-blind randomized controlled trial of botulinum toxin A in axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 80
- [36] Tan SR, Solish N. Long-term efficacy and quality of life in the treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 495-499
- [37] Wollina U, Karamfilov T, Konrad H. High-dose botulinum toxin type A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 536-540
- [38] Salmanpoor R, Rahmiani MJ. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum-A toxin. *Int J Dermatol* 2002 ; 41 : 428-430
- [39] Whitting PJ, Collin J. Botulinum toxin injection is an effective treatment for axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 814-815
- [40] Heckmann M, Breit S, Ceballos-Baumann A, Schaller M, Plewig G. Side-controlled intradermal injection of botulinum toxin A in recalcitrant axillary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 987-990



- [41] Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin-a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 276-278
- [42] Glogau RG. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 817-819
- [43] Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type A is a safe and effective long-term treatment for axillary hyperhidrosis: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 731-736
- [44] Breach NM. Axillary hyperhidrosis: surgical cure with aesthetic scars. *Ann R Coll Surg Engl* 1979 ; 61 : 295-297
- [45] Borges AF. For axillary hyperhidrosis, W-plastic fusiform excision. *Va Med* 1981 ; 108 : 550-552
- [46] Moran KT, Brady MP. Surgical management of primary hyperhidrosis. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 279-283
- [47] Shenaq SM, Spira M, Christ J. Treatment of bilateral axillary hyperhidrosis by suction-assisted lipolysis technique. *Ann Plast Surg* 1987 ; 19 : 548-551
- [48] Lillis PJ, Coleman WP 3<sup>rd</sup>. Liposuction for treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 1990 ; 8 : 479-482
- [49] Zacherl J, Huber ER, Imhof M, Plas EG, Herbst F, Fugger R. Long-term results of 630 thoracoscopic sympathectomies for primary hyperhidrosis: The Vienna experience. *Eur J Surg [suppl]* 1998 ; 68 : 43-46
- [50] Akins DL, Meisenheimer JL, Dobson RL. Efficacy of the drionic unit in the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 828-832
- [51] Abell E, Morgan K. The treatment of idiopathic hyperhidrosis by glycopyrronium bromide and tap water iontophoresis. *Br J Dermatol* 1974 ; 91 : 87-91
- [52] Grice K, Sattar H, Baker H. Treatment of idiopathic hyperhidrosis with iontophoresis of tap water and poldine methosulphate. *Br J Dermatol* 1972 ; 86 : 72-78
- [53] Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 1998 ; 16 : 863-869
- [54] Jensen O, Karlsmark T. Palmoplantar hyperhidrosis. Treatment with alcohol solution of aluminium chloride hexahydrate: a simple method of transpiration measurement. *Dermatologica* 1980 ; 161 : 133-135
- [55] Stolman LP. Treatment of excess sweating of the palms by iontophoresis. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 893-896
- [56] Dahl JC, Glent-Madsen L. Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 346-348
- [57] Reinauer S, Neusser A, Schauf G, Holzle E. Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC/DC iontophoresis): a new approach for the treatment of hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 166-169
- [58] Shen JL, Lin GS, Li WM. A new strategy of iontophoresis for hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 239-241
- [59] Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Iyer S. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 822-827
- [60] Saadia D, Voustianiouk A, Wang AK, Kaufmann H. Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis: randomized, single-blind, two-dose study. *Neurology* 2001 ; 57 : 2095-2099
- [61] Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 548-552
- [62] Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 1026-1029
- [63] Vadoud-Seyedi J, Heenen M, Simonart T. Treatment of idiopathic palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. Report of 23 cases and review of the literature. *Dermatology* 2001 ; 203 : 318-321
- [64] Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K. Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 301-304
- [65] Schnider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Kranz G, Voller B et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 289-293
- [66] Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum type A: a brief overview and methodology and 2 years experience. *Eur J Neurol* 1999 ; 6 : S117-S120
- [67] Swartling C, Farnstrand C, Abt G, Stalberg E, Naver H. Side-effects of intradermal injections of botulinum A toxin in the treatment of palmar hyperhidrosis: a neurophysiological study. *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 451-456
- [68] de Almeida AR, Kadunc BV, deOliveira EM. Improving botulinum therapy for palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 34-36
- [69] Fujita M, Mann T, Mann O, Berg D. Surgical pearl: use of nerve blocks for botulinum toxin treatment of palmar-plantar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 587-589
- [70] Blaheta HJ, Vollert B, Zuder D, Rassner G. Intravenous regional anesthesia (Bier's block) for botulinum toxin therapy of palmar hyperhidrosis is safe and effective. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 666-672
- [71] Vollert B. Intravenous regional anaesthesia for treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 628-650
- [72] Yamamoto H, Kanehira A, Kawamura M, Okada M, Ohkita Y. Needleless surgery for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 276-279
- [73] Han PP, Gottfried ON, Kenny KJ, Dickman CA. Biportal thoracoscopic sympathectomy: surgical techniques and clinical results for the treatment of hyperhidrosis. *Neurosurgery* 2002 ; 50 : 306-312
- [74] Fox AD, Hands L, Collin J. The results of thoracoscopic sympathetic trunk transection for palmar hyperhidrosis and sympathetic ganglionectomy for axillary hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999 ; 17 : 343-346
- [75] Shachor D, Jedeikin R, Olsfanger D, Bendahan J, Sivak G, Freund U. Endoscopic transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis. A review of 290 sympathectomies. *Arch Surg* 1994 ; 129 : 241-244
- [76] Noppen M, Vincken W. Thoracoscopic sympathectomy for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1660-1664
- [77] Meagher RJ, Narayan RK, Furukawa S, Garza J, Ruchinskas R. Endoscopic thoracic sympathectomy for essential hyperhidrosis: outcomes analysis in 50 patients. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 539
- [78] Kim BY, Oh BS, Park YK, Jang WC, Suh HJ, Im YH. Minimally-invasive video-assisted thoracoscopic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Am J Surg* 2001 ; 181 : 540-542
- [79] Goh PM, Cheah WK, DeCosta M, Sim EK. Needleless thoracic sympathectomy: treatment for palmar hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 240-242
- [80] Yim AP, Liu HP, Lee TW, Wan S, Arifi AA. 'Needlescopic' video-assisted thoracic surgery for palmar hyperhidrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 17 : 697-701
- [81] Chen WF, Fu A, Lin SZ. Limited endoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Neurosurgery* 1998 ; 43 : 694
- [82] Deblier I, Breek JK, Herregodts P, Rutsaert R. Regarding "Upper dorsal thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: improved intermediate-term results. ". *J Vasc Surg* 1997 ; 25 : 961-962
- [83] Kim KT, Kim IH, Sun K, Lee I, Kim HM. Thoracoscopic T-3 sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Cardiopulm Crit Care J* 1999 ; 116 (suppl) : 3735-3745
- [84] Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M, Bahous H, Assalia A. Upper dorsal thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: improved intermediate-term results. *J Vasc Surg* 1996 ; 24 : 194-199
- [85] Lin TS, Kuo SJ, Chou MC. Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillary hyperhidrosis: Analysis of 2000 cases. *Neurosurgery* 2002 ; 51 (suppl 5) : S84-S87
- [86] Chuang KS, Liu JC. Long-term assessment of percutaneous stereotactic thermocoagulation of upper thoracic ganglionectomy and sympathectomy for palmar and craniofacial hyperhidrosis in 1742 cases. *Neurosurgery* 2002 ; 51 : 963-970
- [87] Bouman H. The treatment of hyperhidrosis of hands and feet with constant current. *Am J Phys Med* 1952 ; 31 : 158-169
- [88] Shrivastava SN, Singh G. Tap water iontophoresis in palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 189-195
- [89] Hayes LL, Novack AJ, Worsham JC. The Frey syndrome: a simple, effective treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982 ; 90 : 419-425
- [90] May JS, McGuirt WF. Frey's syndrome: treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck* 1989 ; 11 : 85-89
- [91] Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ. A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 299-301
- [92] Seukeran DC, Hight AS. The use of topical glycopyrrolate in the treatment of hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 204-205
- [93] Kinkelin I, Hund M, Naumann M, Hamm H. Effective treatment of frontal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 824-827
- [94] Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 973-975
- [95] Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otolaryngol* 1997 ; 111 : 839-844
- [96] Laskawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998 ; 108 : 381-384
- [97] Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 ; 125 : 283-286
- [98] Beerens AJF, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg* 2001 ; 89 : 116-119
- [99] Guntinas-Lichius O. Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 746-749
- [100] Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS, Tsai JC. Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 1091-1094
- [101] Chen HJ, Lu K, Liang CL. Transthoracic endoscopic T-2,3 sympathectomy for facial hyperhidrosis. *Auton Neurosci* 2001 ; 93 : 91-94
- [102] Karamfilov T, Konrad H, Karte K, Wollina U. Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 487-490
- [103] Odderson IR. Hyperhidrosis treated by botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1237-1241
- [104] Leung AK. Botulinum toxin therapy for hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 2000 ; 39 : 160
- [105] Naumann M, Hamm H. Treatment of axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 259-261
- [106] Vadoud-Seyedi J, Simonart T, Heenen M. Treatment of plantar hyperhidrosis with dermojet injections of botulinum toxin. *Dermatology* 2000 ; 201 : 179
- [107] Phillips D, Handa A, Collin J. Efficacy and durability of botulinum toxin for hyperhidrosis evaluated by patient initiated re-attendance. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 18-19



# Rosacée

B Cribier

**Résumé.** — La rosacée est une dermatose faciale bénigne très courante, touchant des sujets d'âge moyen et à peau claire. Elle se caractérise par un érythème télangiectasique des joues, du nez, du front et du menton, associé ou non à des bouffées vasomotrices et se compliquant de poussées de papulopustules, voire de rhinophyma dans les stades évolués. La rosacée évolue par poussées avec des phases de rémission et peut s'associer à des migraines. La physiopathologie est encore mal comprise, mais fait probablement intervenir une anomalie primitive de la vascularisation faciale, aboutissant à un œdème dermique permanent qui facilite la survenue d'une réaction inflammatoire et la colonisation par des *Demodex folliculorum*. Le traitement fait appel avant tout aux cyclines et au métronidazole topique pendant 2 à 3 mois. Les récives sont très fréquentes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La rosacée est une dermatose faciale bénigne et très fréquente souvent associée dans l'esprit populaire à une consommation alcoolique excessive. Elle se caractérise par des signes vasculaires et surtout des papulopustules à la phase d'état. Le diagnostic en est avant tout clinique et est assez facile à la phase papulopustuleuse. De multiples travaux ont été menés pour en saisir le mécanisme. Celui-ci est aujourd'hui encore mal compris et la prise en charge thérapeutique de la maladie reste donc empirique. La rosacée doit absolument être distinguée de l'acné avec laquelle elle a longtemps été confondue, ce que le terme aujourd'hui abandonné d'« acné rosacée » a perpétré dans l'esprit des médecins non dermatologues.

## Épidémiologie

La rosacée touche surtout les adultes d'âge moyen, mais des formes pédiatriques sont possibles. Quelques cas de rosacée classique de l'enfant sont publiés [26], mais les formes granulomateuses plus proches de la dermatite périorale semblent plus fréquentes dans le jeune âge [35, 121]. Certaines formes pédiatriques sont de véritables démodécies, même chez des enfants immunocompétents [83]. La rosacée survient principalement chez les sujets à peau claire, alors qu'elle est moins fréquente chez les Asiatiques et rare sur peau noire. La fréquence en serait proche de 10 % en Suède et on estime que la rosacée représente en France 2 à 3 % des consultations chez les dermatologues libéraux [41]. Une étude plus récente a montré que dans une consultation de dermatologie « rhumatologique » 5,1 % d'un groupe de 314 nouveaux malades avaient une rosacée [13]. Le rapport hommes/femmes est probablement plus proche de 1 que ne l'ont suggéré certaines études, mais les femmes consultent plus tôt et plus souvent que les hommes.

## Aspects cliniques

La rosacée évolue en quatre phases qui peuvent être successives ou non. Beaucoup de malades ont une rosacée minimale qu'ils ignorent. Certains au contraire développent d'emblée des lésions hypertrophiques faciales, sans passer par les stades précédents de la rosacée.

### LES QUATRE STADES DE LA ROSACÉE

#### ■ Stade I

Les manifestations de cette phase sont vasculaires : il s'agit de bouffées vasomotrices paroxystiques du visage (fig 1) ou du décolleté (*flushes* des Anglo-Saxons). La rougeur s'accompagne parfois d'un larmoiement et d'une hyperhémie conjonctivale. Les bouffées surviennent souvent lors des repas chauds ou de l'ingestion d'alcool et de boissons chaudes. Les sujets atteints sont souvent thermophobes et les changements de température peuvent entraîner des bouffées vasomotrices, en particulier en entrant dans un endroit chaud. Les bouffées vasomotrices peuvent être inhibées en suçant un glaçon (*ice cheep therapy*) [115].

#### ■ Stade II

Il s'agit d'un état érythémateux permanent du visage associé à des télangiectasies appelé érythrocouperose. Les localisations de cet érythème sont les pommettes, le front, le nez et le menton. On observe une zone de couleur normale autour de la bouche et des yeux, qui semble blanche par contraste avec l'érythème. La zone glabre du cuir chevelu chez les hommes peut être atteinte. La rosacée est le plus souvent bilatérale et symétrique mais des formes unilatérales sont possibles. Dans certains cas, l'érythrocouperose peut s'accompagner d'un œdème dur permanent des zones atteintes par la rougeur. La distinction entre les stades I et II est souvent difficile à faire et les auteurs allemands regroupent ces deux stades initiaux en un seul [54]. Griffiths décrit une forme de bouffées vasomotrices avec sensations de brûlures intenses et hypersensibilité cutanée qu'il

Bernard Cribier : Praticien hospitalier, médecin des Hôpitaux, clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.





**1** Phénomène de bouffée vasomotrice chez une malade ayant une couperose des joues.



**2** Phase d'état (stade III) associant érythrocouperose et papulopustules.



**3** Rhinophyma débutant.

individualise sous le nom d'érythrodysesthésie<sup>[40]</sup>. Il individualise aussi un « syndrome MARSH », mélange de symptômes recouvrant le mélasma, l'acné, la rosacée, la dermite séborrhéique et l'hirsutisme<sup>[40]</sup>.

### ■ **Stade III des papulopustules**

C'est la phase d'état, caractéristique de la rosacée. En plus de l'état érythrotélangiectasique, le visage est parsemé de papules rosées et de pustules en général non folliculaires (fig 2). Leur nombre est très variable, de quelques papules à de très nombreux éléments papulopustuleux couvrant la totalité du visage. L'évolution de la rosacée à sa phase d'état est très chronique, émaillée de poussées de nouvelles lésions qui peuvent guérir spontanément. L'évolution naturelle est très capricieuse et imprévisible. C'est dans ce stade qu'on décrit parfois des localisations extrafaciales<sup>[70]</sup>, c'est-à-dire des papulopustules localisées au décolleté, au dos ou même aux membres. Comme ces lésions sont rarement recherchées de façon systématique, leur prévalence réelle est inconnue. Les formes papulopustuleuses tout à fait unilatérales sont de fréquence mal connue mais ne sont pas exceptionnelles. Elles doivent faire envisager le diagnostic de démodécie<sup>[80]</sup>.

Même en dehors des poussées papulopustuleuses, il peut persister un œdème facial « solide », de traitement très difficile<sup>[59, 73]</sup>. Dans sa forme isolée, cet œdème est parfois qualifié de « maladie du Morbihan ». Jansen et al ont décrit un cas de rosacée avec œdème facial persistant associé à un lymphœdème congénital des membres inférieurs, suggérant le rôle d'une anomalie lymphatique primitive dans les deux symptômes<sup>[59]</sup>.

### ■ **Stade IV de l'éléphantiasis facial**

Il concerne presque exclusivement les hommes. Dans la majorité des cas, le rhinophyma est typique, associé à une rosacée papulopustuleuse d'évolution ancienne, mais peut s'installer parfois sans rosacée préalable. Le volume du nez est augmenté, la peau est érythémateuse et s'épaissit. Les orifices des glandes sébacées deviennent exagérément visibles, pour aboutir à des dilatations majeures (fig 3). La phase d'état offre le tableau classique de la

« trogne » ou « éléphantiasis des buveurs » ou encore du *whisky nose*<sup>[70]</sup>. L'association avec un alcoolisme chronique n'est toutefois pas la règle. Les lésions sont en général symétriques, mais des formes de rhinophyma unilatérales sont possibles. D'autres zones du visage peuvent être touchées par le même processus<sup>[54]</sup>, aboutissant à un otophyma (touchant les oreilles), un métophyma (atteinte du front), un blépharophyma (atteinte des paupières) ou un gnathophyma (atteinte du menton).

## FORMES CLINIQUES

### ■ **Rosacée granulomateuse**

Elle se caractérise par la présence de multiples papules infiltrées jaunâtres à la vitropression ; cette forme est assez rare et concerne moins de 10 % des rosacées à la phase d'état<sup>[41]</sup>. On parle parfois de rosacée lupoiide, décrite initialement par Lewandowsky comme faisant partie des tuberculides. Cette forme touche la femme entre 20 et 50 ans. Les papules ont parfois un reflet brunâtre et peuvent laisser une petite cicatrice érythémateuse. Dans certaines classifications, on regroupe ces maladies dans les « pseudotuberculides »<sup>[70]</sup>. La biopsie cutanée des lésions montre un infiltrat lymphohistiocytaire et des granulomes épithélioïdes dans le derme superficiel<sup>[51]</sup>, pouvant contenir des cellules géantes. C'est dans cette forme que des *Demodex folliculorum* sont souvent observés dans les lésions et peuvent être à l'origine de ces granulomes<sup>[44]</sup>. Globalement, les lésions histologiques de la rosacée granulomateuse ne sont pas très différentes de celles de la rosacée simple<sup>[91]</sup>. On peut toutefois trouver des granulomes centrés par de la nécrose<sup>[82]</sup>, ce qui a entretenu la confusion avec les tuberculides.

Certains auteurs s'accordent aujourd'hui pour inclure dans cette forme le lupus miliare disséminé de la face, ainsi que le syndrome Face (*facial afro-caribbean childhood eruption*) décrit chez des enfants afro-caraïbiens [121]. Le classique « lupus miliaris disseminatus faciei » a été longtemps considéré comme faisant partie du spectre des tuberculides. Cette éruption se rencontre chez de jeunes adultes qui développent pendant 12 à 24 mois de multiples papules brunes à centre jaunâtre, localisées aux joues, au front et aux sourcils, et s'étendant parfois au tronc et aux membres. Les lésions se couvrent de croûtelles ou de pustules et guérissent en laissant une petite cicatrice. Les antituberculeux sont inefficaces et on ne trouve pas de foyer tuberculeux associé. L'examen histologique montre des zones de nécrose de derme superficiel, entourées d'un petit granulome lymphoépithélioïde, ainsi que des dilatations vasculaires et un infiltrat périvasculaire non spécifique. La résolution est en général spontanée.

Une éruption papuleuse périoculaire et péri-buccale survenant chez des enfants noirs a été décrite sous plusieurs termes : « éruption papuleuse et acnéiforme faciale des enfants noirs » [71], « dermite péri-orale granulomateuse infantile » [35] et « Face » ou « éruption faciale des enfants afro-caraïbiens » [121]. Il s'agit d'une éruption très monomorphe de petites papules dont l'image histologique est proche de celle de la rosacée. Les lésions sont parfois un peu hypopigmentées et diffèrent de l'acné par l'absence de pustules et de comédons. La résolution est spontanée après plusieurs mois. On peut raisonnablement penser que cette entité représente une forme originale de rosacée.

### ■ Rosacée fulminans

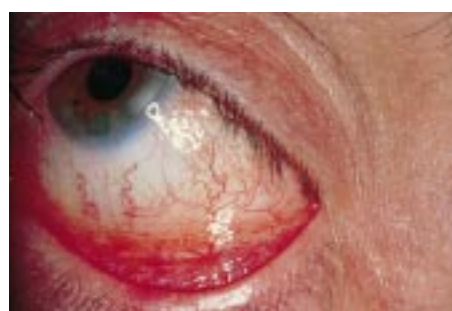
Le terme de « rosacea fulminans » a été introduit par Plewig et Kligman et est parfois remplacé par « pyoderma faciale » dans la littérature américaine [84]. Cette maladie est caractérisée par sa survenue brutale chez des femmes jeunes (âge moyen 25 ans) sans antécédent d'acné, précédée d'une importante séborrhée du visage. Les malades ont une histoire longue d'érythème sombre et persistant, prédominant au centre du visage [58]. Les lésions apparaissent de façon explosive et sont constituées de papules, de pustules formant parfois des placards coalescents et des sinus profonds d'où sort un matériel purulent. Il s'y associe des nodules profonds douloureux à la palpation. Le visage est le siège d'un œdème diffus rouge cyanotique. Les zones atteintes sont celles de la rosacée. Au contraire de l'acné fulminans, il n'y a ni comédons, ni fièvre, ni hyperleucocytose associés. La maladie guérit toutefois avec peu de séquelles, contrairement aux acnés graves et ne récidive en général pas. Il existe aussi dans cette forme des lésions extrafaciales de même nature, sur le tronc ou les mains [50]. Le traitement associe l'isotrétinoïne et les corticoïdes topiques ou systémiques [58].

### ■ Rosacée stéroïdienne

L'application prolongée de corticoïdes sur le visage entraîne une dépendance importante, avec réapparition brutale de lésions inflammatoires dès l'arrêt et des sensations de brûlures. De ce fait, les patients ont tendance à appliquer de plus en plus fréquemment le corticoïde pour garder un bénéfice symptomatique. Après plusieurs mois, on observe des tableaux de rosacée stéroïdienne [42, 66], même sans rosacée préalable. L'érythème est très prononcé et est parsemé de télangiectasies de large calibre, avec des papules rouge violacé et des pustules, situées en particulier dans les zones où le corticoïde a été appliqué. On voit ainsi des rosacées stéroïdiennes localisées aux paupières ou seulement au menton. Ces effets secondaires seraient plus fréquents avec les corticoïdes fluorés. Les corticoïdes en spray nasal peuvent aussi induire des rosacées [27].

### ■ Dermite des écrans

Des auteurs scandinaves ont décrit une dermite faciale très proche de la rosacée et qui surviendrait préférentiellement chez des sujets exposés pendant de longues heures à des écrans d'ordinateur [9] et qui se plaignent de sensations de brûlures, de démangeaisons ou d'inconfort facial. Ces symptômes s'améliorent le week-end et



4 Atteinte oculaire dans une rosacée typique.

pendant les vacances. La plupart de ces malades avaient une dermatose faciale préexistante, mais que les auteurs ont jugée aggravée par l'exposition aux écrans. Toutefois, les mêmes auteurs n'ont pas pu démontrer de différence histologique chez les sujets exposés par rapport à des témoins [10]. Enfin, dans une étude portant sur 3 877 employés de bureau [11], les signes subjectifs étaient plus fréquents chez les personnes exposées aux écrans, mais l'examen objectif ne montrait pas de différence par rapport aux employés ne travaillant pas avec des écrans. La question d'une aggravation de la rosacée par l'exposition aux écrans reste ouverte, dans la mesure où cette hypothèse n'a pas été validée par d'autres équipes.

## COMPLICATIONS

### ■ Complications oculaires

L'atteinte oculaire est extrêmement fréquente dans la rosacée [70, 109] et la prévalence des signes oculaires associés est d'autant plus fréquente qu'on les recherche de façon systématique, soit par un simple examen clinique, soit par un test de Schirmer. Il existe souvent des manifestations à minima de sécheresse oculaire. Il pourrait exister une atteinte oculaire dans 50 % des cas de rosacée, mais la plupart sont peu symptomatiques. Le plus souvent les signes oculaires sont associés à des signes cutanés typiques de rosacée [36], mais on décrit des formes oculaires isolées ou précédant l'apparition des signes cutanés. Le signe le plus fréquent est une gêne à type de prurit.

Parmi les diverses lésions oculaires liées à la rosacée, on trouve des blépharites, des inflammations des glandes de Meibomius, des épisclérites et des chalazions. La conjonctivite est de loin la plus fréquente (fig 4) et elle s'associe à une atteinte cornéenne dans un cas sur trois. Celle-ci se manifeste par des douleurs, un larmoiement et une photophobie relative. Elle peut entraîner un hypopion, voire des ulcérations ou des perforations avec séquelles cornéennes, qui pourraient atteindre 5 % des malades. Les complications oculaires seraient plus fréquentes chez les hommes [70]. L'atteinte des paupières la plus fréquente se caractérise par des télangiectasies marginales. On trouve ensuite des blépharites granulomateuses pouvant évoluer vers des cicatrices atrophiques [109]. Le blépharophyma peut être si important qu'il entraîne parfois une gêne visuelle [79].

### ■ Folliculites à germes à Gram négatif

Il s'agit d'une complication peu fréquente de l'acné et de la rosacée. Jansen et al [55] distinguent les folliculites de type I qui se présentent sous forme de multiples papules et pustules qui semblent sortir du nez et les folliculites de type II caractérisées par des nodules inflammatoires profonds. Les premières sont plutôt dues à *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Escherichia coli*, alors que les secondes sont causées par *Proteus mirabilis*.

### ■ Complications rares

La survenue de carcinome spinocellulaire sur un rhinophyma a été rapportée [93]. Très peu d'autres cas ont été décrits dans la littérature. En revanche, il existe une série de cas de carcinomes basocellulaires sur rhinophyma [1]. Enfin, l'analyse de la pièce chirurgicale d'une réduction de rhinophyma a montré la présence d'un carcinome sébacé [75].

## Diagnostic

### DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la rosacée est avant tout clinique. Il repose sur la notion de bouffées vasomotrices ou de thermophobie à l'interrogatoire, sur les signes cardinaux et sur la localisation des lésions. En cas de doute, on peut réaliser une biopsie, surtout pour éliminer un lupus.

Les signes histopathologiques de la rosacée ne sont toutefois pas pathognomoniques. On observe un infiltrat inflammatoire du derme superficiel et moyen, de topographie périvasculaire et périannexielle. On trouve des capillaires dilatés, voire de véritables télangiectasies. Ces capillaires ont de petites anomalies de paroi, telle qu'une perte du revêtement endothélial et parfois une forme très anormale [76]. Il peut s'y associer quelques modifications spongiotiques de l'épiderme. L'infiltrat est composé en majorité de lymphocytes et de macrophages et parfois de petits granulomes du derme superficiel rarement centrés par des zones de nécrose. Il est fréquent de voir des *Demodex folliculorum* dans les infundibulums pilaires [41] ou dans le derme. Le derme est souvent le siège d'une élastose sénile.

Un dermatopathologiste entraîné peut répondre « rosacée » sur une biopsie cutanée, mais le plus souvent le diagnostic est celui d'une dermite périvasculaire peu spécifique.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

#### ■ Acné

L'acné doit clairement être distinguée de la rosacée et l'appellation « acné rosacée » a été rayée de la terminologie française. L'acné touche en général des sujets plus jeunes. La rosacée ne comprend ni séborrhée, ni comédons, ni kystes superficiels ou profonds. L'extension extrafaciale fréquente dans l'acné est plus rare dans la rosacée. La rosacée est une maladie à composante vasculaire, non folliculaire et dans laquelle les glandes sébacées ne jouent aucun rôle.

#### ■ Lupus érythémateux

Certaines rosacées peuvent être distribuées en « loup » facial, mais il existe souvent une notion de bouffées vasomotrices, une extension au menton ou à la région médiofrontale et surtout des papulopustules qui manquent dans le lupus. L'atteinte des cellules de la couche basale de l'épiderme est caractéristique du lupus et permet de faire le diagnostic différentiel à la biopsie cutanée.

#### ■ Dermite périorale

Cette affection touche principalement des femmes, dans 90 % des cas, à un âge inférieur à celui de la rosacée (20 à 35 ans) [103]. Elle se manifeste sous forme de papules érythémateuses du menton ou de toute la zone péri buccale. Des formes périoculaires sont possibles. Il n'y a pas d'érythème de fond ni de télangiectasies et surtout jamais d'atteinte oculaire. Cette maladie a été fréquemment observée dans les années 1970 après la mise sur le marché de corticoïdes fluorés et sa fréquence a ensuite diminué dans les années 1980 [42]. On voit néanmoins des dermatites périorales hors de toute corticothérapie locale. Le mécanisme en est mal connu : l'occlusion induite par certains cosmétiques ou l'utilisation de dentifrices contenant du fluor pourraient être en cause.

#### ■ Autres causes de visage rouge

Il existe des bouffées vasomotrices banales dans la préménopause ou des poussées beaucoup plus violentes dans les mastocytoses systémiques et les tumeurs carcinoïdes sécrétant des substances vasoactives. On trouve par ailleurs les diverses causes d'érythrose permanente du visage, dont la plus banale est l'alcoolisme chronique ou plus rarement la polyglobulie primitive. De la même façon, les télangiectasies peuvent être une couperose banale sans aucun signe

associé ou entrer dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler. Les télangiectasies de la sclérodermie systémique sont en général bien différentes, par leur petite taille et leur forme plus rectangulaire ou géométrique.

#### ■ Autres diagnostics

Parmi les dermatoses faciales, la dermite séborrhéique est différente de la rosacée, mais il n'est pas rare de pouvoir hésiter entre ces deux diagnostics, quand les lésions semblent appartenir aux deux affections : aspect de squames sur fond d'érythème s'associant à un visage rouge et télangiectasique par exemple. Les deux maladies peuvent en fait être associées [70]. C'est dans ce groupe qu'on peut classer le syndrome MARSH de Griffiths [40]. Les formes œdémateuses peuvent faire discuter la dermatomyosite, mais ceci est plutôt académique.

## Physiopathologie

La physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée, mais aujourd'hui la majorité des auteurs considèrent la rosacée comme une maladie primitivement vasculaire [41, 118].

### THÉORIES ANCIENNES

On n'accorde plus aujourd'hui d'importance aux facteurs alimentaires. S'il est clair que l'absorption d'alcool peut entraîner des bouffées vasomotrices, la majorité des rosacées surviennent chez des sujets non alcooliques. La température du repas ou d'une boisson peut aussi jouer le même rôle, mais la qualité des aliments ingérés n'est pas en cause [115]. On a aussi longtemps discuté des facteurs digestifs (troubles du transit, gastrites) qui auraient pu causer la rosacée, mais ils ne sont pas plus fréquents dans la rosacée [37]. Certaines publications ont suggéré que l'infection par *Helicobacter pylori* pourrait avoir un lien avec la rosacée [56, 81, 92], mais ceci est désormais très controversé (cf infra). Il faut enfin citer une petite série de quatre malades ayant à la fois une rosacée et une rectocolite [112], sans qu'aucune autre étude n'ait confirmé la pertinence d'une telle association. Il existe aussi un cas d'association de rosacée fulminans et de rectocolite [57].

Les facteurs psychologiques ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la genèse de la rosacée, bien qu'il ne soit pas toujours facile d'apprécier le caractère psychosomatique. Au contraire, il semble que des troubles d'ordre psychologique, voire psychiatrique, soient plutôt la conséquence de la maladie et de son caractère affichant [23, 114].

On a aussi suspecté le rôle des glandes sébacées dans la maladie. L'excrétion des cellules sébacées ainsi que la composition du film lipidique de surface ne sont pas modifiés dans la rosacée [87].

### THÉORIE INFECTIEUSE

Par analogie avec l'acné d'une part et en raison de l'efficacité des antibiotiques d'autre part, le rôle potentiel d'un agent infectieux a été envisagé. Les pustules sont stériles et leur mécanisme d'apparition reste mal compris. Il n'y a en tous cas aucun argument pour incriminer des germes comme *Staphylococcus epidermidis* ou *Propionibacterium acnes*.

Plusieurs études ont montré qu'il existe une augmentation du nombre de *Demodex folliculorum* dans les follicules pilosébacés [100, 102] par des comptages sur des biopsies traditionnelles [33] ou par des biopsies de surface [16, 29, 34]. D'autres auteurs ont mis en relation la présence de *Demodex* avec la formation des granulomes dermiques de la rosacée granulomateuse [44, 46, 99]. De plus, on trouve parfois des anticorps anti-*Demodex* chez les malades atteints de formes granulomateuses [43]. Wilkin suggère que l'œdème facial, même cliniquement non visible, pourrait être à l'origine d'une colonisation accrue par ces parasites [118]. Toutefois, l'augmentation de densité du parasite chez les sujets atteints de rosacée ne suffit pas



à prouver qu'il en est la cause. Forton et al pensent que le parasite ne joue un rôle qu'au stade III des papulopustules<sup>[34]</sup>. L'efficacité du métronidazole dans la rosacée ne va pas dans le sens de ces hypothèses, car il n'a pas d'activité sur les *Demodex*<sup>[52]</sup>. De plus, après un traitement par cyclines qui améliore la rosacée, le nombre de *Demodex* n'est pas significativement plus faible qu'avant le traitement<sup>[16]</sup>. Certaines formes semblent être de véritables démodécies, qui ne répondent pas au traitement par métronidazole, mais nécessitent un traitement antiparasitaire spécifique (crotamiton<sup>[80]</sup>, lindane ou perméthrine).

Rebora et al ont les premiers montré dans une petite série la fréquence du portage d'*Helicobacter pylori* chez les malades atteints de rosacée<sup>[92]</sup>. En effet, dans un groupe de 31 malades, ce germe a été isolé dans le suc gastrique de 84 % d'entre eux, ce qui est supérieur à la fréquence attendue de 45 %. La guérison par traitement anti-*Helicobacter pylori* d'un cas spectaculaire de rosacée résistante allait dans le même sens<sup>[64]</sup> et Parish prenait cette hypothèse très au sérieux<sup>[81]</sup>. Plusieurs travaux récents sont venus tempérer cet enthousiasme : Jones et al ont tout d'abord montré que le taux d'examen sérologiques pour la détection de *Helicobacter pylori* était de 23 % dans un groupe de 52 malades atteints de rosacée, contre 22 % chez 133 témoins<sup>[60]</sup>. Ceci a été confirmé par un travail coréen où la prévalence du portage d'*Helicobacter pylori* par le test à l'urée sur biopsie gastrique était de 65 % dans un groupe de 20 sujets atteints de rosacée, contre 75 % dans la population générale coréenne<sup>[123]</sup>. La même absence de différence dans la prévalence du portage a aussi été trouvée dans une étude turque<sup>[108]</sup>. Les résultats de l'éradication du germe sur la rosacée sont contradictoires. Utas et al ont suggéré que les signes de rosacée diminuaient après traitement<sup>[108]</sup>, mais ils n'avaient pas de groupe contrôle traité, ni de groupe placebo. Won et al ont vu une diminution des signes de rosacée plus importante chez les malades porteurs du germe que chez ceux qui en étaient indemnes<sup>[123]</sup>. Au contraire, en comparant 20 patients traités et 22 sous placebo, Bamford et al n'ont pas trouvé de différence sur l'évolution de la rosacée<sup>[7]</sup>, bien que les signes aient diminué dans les deux groupes, montrant une fois de plus la nécessité absolue du placebo dans ce type d'étude. Si l'infection à *Helicobacter pylori* peut dans certains cas exacerber une rosacée, le rôle de ce germe semble désormais accessoire.

### THÉORIE CLIMATIQUE

L'exposition au froid et aux intempéries semble être un facteur d'aggravation de la rosacée, mais l'exposition solaire a aussi été incriminée. On a ainsi décrit un cas de rosacée survenu après PUVAthérapie<sup>[68]</sup>. Une étude histopathologique suggère qu'une élastose actinique précède l'apparition de la vasodilatation et des modifications inflammatoires plus caractéristiques<sup>[91]</sup>. L'amélioration ou l'aggravation de la rosacée après exposition solaire varient en fait considérablement d'un sujet à l'autre. Le seul élément patent au sein des facteurs climatiques est le déclenchement des bouffées vasomotrices par des variations importantes de température, qui surviennent plus fréquemment en hiver. Toutefois, des auteurs scandinaves comme Neuman<sup>[76]</sup> continuent à penser que l'exposition solaire est le facteur déclenchant des anomalies des capillaires.

### FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

L'existence de dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermoépidermique est un phénomène fréquent dans la rosacée, mais qui n'a rien de spécifique. On a décrit aussi des anticorps anticollagène ou des anticorps antinucléaires, dont la synthèse pourrait être induite par les dégâts actiniques du collagène IV du derme papillaire<sup>[78]</sup>.

### THÉORIE VASCULAIRE

#### ■ Arguments cliniques

Les signes élémentaires de la rosacée cutanée et oculaire aux phases de début sont de nature vasculaire : les bouffées vasomotrices, les

télangiectasies, la rougeur permanente du visage. L'examen histologique montre aux stades initiaux des dilatations des capillaires superficiels et un œdème du derme. Des altérations fines comme la modification de forme des capillaires et la rupture de continuité du revêtement endothélial sont les témoins de l'atteinte primitivement vasculaire<sup>[76]</sup>. De plus, la rosacée est significativement associée aux migraines, qui sont aussi une maladie vasculaire<sup>[24, 41, 90]</sup>. Enfin, la rosacée s'accompagne souvent de thermophobie.

Les bouffées vasomotrices se traduisent par une augmentation du flux vasculaire dans le derme superficiel, pouvant entraîner un œdème dermique permanent<sup>[118]</sup>.

#### ■ Arguments pharmacologiques

La clonidine est active chez certains malades dans la réduction de l'intensité des bouffées vasomotrices faciales<sup>[24, 41, 47]</sup>. Cette activité pharmacologique d'un médicament antihypertenseur peut être un argument pour l'origine vasculaire de la rosacée. De plus, le *flush* s'accompagne dans tous les cas d'une augmentation de la bradikinine circulante, laquelle entraîne une vasodilatation importante<sup>[47]</sup>. On trouve aussi une augmentation de la substance P, neuromédiateur aux propriétés vasodilatatrices, autour des capillaires dans des zones atteintes par la rosacée<sup>[65]</sup>, ainsi que dans le sérum des sujets atteints<sup>[85]</sup>. L'interprétation de ces résultats n'est pas univoque, mais elle suggère encore l'intervention d'un mécanisme vasculaire.

#### ■ Arguments expérimentaux

La théorie suivante repose tout d'abord sur la constatation d'une parfaite similitude entre les zones du visage atteintes par la rosacée et le territoire de drainage de la veine faciale. Des physiologistes ont montré que la vascularisation faciale joue un rôle dans le contrôle de la température cérébrale<sup>[18]</sup>. Normalement, le sang de la veine faciale s'écoule vers le bas pour rejoindre la veine jugulaire. En situation de surchauffe provoquée par exemple par un bain chaud ou un effort physique, une inversion du courant de la veine faciale est possible : le sang remonte vers la veine angulaire et va par la veine ophtalmique supérieure vers le sinus caveux où il est en contact étroit avec le siphon carotidien. Le sang veineux refroidi à la surface du visage permet alors un refroidissement du sang artériel<sup>[21]</sup>. Il s'agit d'un mécanisme de protection physiologique contre la « surchauffe cérébrale »<sup>[20]</sup>. Brinnel et al<sup>[19]</sup> ont comparé des volontaires sains à des sujets atteints de rosacée et les ont exposés à une augmentation de la température par des bains chauds ou absorption de boissons chaudes. Chez les malades, il existait un défaut d'inversion du courant de la veine faciale<sup>[19]</sup>, qui se traduisait par une augmentation de la température cérébrale, le sang facial ne jouant pas son rôle de « refroidisseur ». Il pourrait donc exister une anomalie primitive de la vascularisation faciale.

Au total :

- la rosacée se caractérise par des altérations pariétales des capillaires et un œdème dermique ;
- les bouffées vasomotrices sont des dilatations veineuses, avec retard de vidange des plexus veineux ;
- des anomalies primitives de la vascularisation faciale existent chez certains sujets.

Ceci pourrait permettre d'expliquer les autres lésions<sup>[118]</sup> : présence de cellules inflammatoires liée à la stase, libération de facteurs d'angiogenèse par des protéases provenant des cellules inflammatoires, colonisation accrue par les *Demodex*, libération de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires...

## Traitement

Celui de la rosacée repose sur des bases empiriques. Une revue de la littérature fait apparaître le faible nombre d'études contrôlées de bonne qualité méthodologique. Il n'existe aucune grande étude

contrôlée qui puisse être classée dans la catégorie A des essais cliniques définie par Poynard [86]. Bamford [6] a fait remarquer que l'interprétation des essais doit être prudente, car il existe d'importantes variations interobservateurs dans l'évaluation clinique. En France, les seuls traitements ayant une autorisation de mise sur le marché dans cette indication sont le métronidazole topique et la doxycycline.

En raison de l'évolution imprévisible de la maladie, l'évaluation de l'efficacité de tout traitement doit intégrer un groupe contrôle. L'effet placebo ou l'effet de l'excipient seul est de surcroît très important : 40 % de bons résultats sous placebo [2], amélioration dans 61 % des cas avec excipient seul [5], 20 % de répondeurs avec excipient seul [32].

## TRAITEMENTS MINEURS

### ■ Traitements locaux

Le peroxyde de benzoyle a été testé dans une étude sur 58 cas [74] ; bien que l'efficacité soit supérieure à celle de l'excipient, les méthodes utilisées et le manque de précision empêchent de conclure. Il existe une étude *clindamycine topique* versus tétracycline per os, portant sur 43 cas [120] ; des résultats similaires à ceux de la tétracycline ont été obtenus après 12 semaines de traitement, mais les méthodes manquent de précision. De même, une petite étude non détaillée chez 40 malades a évalué un topique contenant 10 % de soufre par rapport à la lymécycline [15]. Des résultats comparables auraient été obtenus dans les deux groupes. La *perméthrine* semble d'un usage logique si on souhaite agir sur *Demodex*. Une petite étude pilote ouverte et non randomisée a comparé une crème à 5 % de perméthrine au métronidazole topique chez six patients [101] : elle suggère tout au plus l'intérêt de réaliser une étude comparative randomisée.

Le seul traitement local qui ait bénéficié d'une étude un peu plus détaillée sur le plan méthodologique est l'*acide azélaïque* à 20 %, qui s'est montré supérieur à son excipient dans un groupe de 33 malades [22]. Cette étude a été confirmée par un essai récent de métronidazole versus acide azélaïque chez 40 malades [69] : dans cette étude, l'efficacité globale n'était pas différente, et semblait même supérieure sur l'érythème avec l'acide azélaïque. Parmi les traitements « non conventionnels », l'acide azélaïque est donc celui qui a été le mieux évalué.

### ■ Traitements généraux

La *naloxone* a été étudiée dans le cadre de *flushes* provoqués et ce travail était une approche purement expérimentale de l'efficacité, qui ne peut être extrapolée à l'utilisation en thérapeutique [12]. En raison de l'association avec des migraines, un bêtabloquant (le nadolol) a été utilisé une fois [117], mais s'est révélé tout à fait inefficace dans le traitement des *flushes*. Parmi les autres curiosités de la littérature, on trouve un essai ouvert portant sur 13 malades traités par *spironolactone* [3] : sept sujets sur les 11 ayant supporté le traitement ont eu une « amélioration ». Il existe un rapport anecdotique de trois femmes traitées par *acétate de cyprotérone* et dont la totalité des papulopustules ont disparu après 3 mois [72]. Récemment, deux cas de malades très améliorés par *ondansétron* (Zophren™) ont été publiés [122]. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces divers articles.

Une étude a comparé la *clarithromycine* 250 mg deux fois par jour pendant 1 mois puis une fois par jour pendant 1 mois à un schéma inhabituel de doxycycline (200 mg/j pendant 1 mois, puis 100 mg/j pendant 1 mois) [106]. La clarithromycine agit un peu plus vite, mais les différences au terme de l'essai ne sont plus significatives. Il est toutefois difficile sur la base de cet essai de recommander la clarithromycine [105].

### ■ Clonidine

Cunliffe et al ont été les premiers à proposer ce traitement dans la rosacée chez des sujets souffrant de rosacée associée à une

migraine [24]. Une réduction de la fréquence et de l'intensité des *flushes* de plus de 50 % a été obtenue chez 16 malades. Une étude plus expérimentale a été conduite ensuite par Wilkin [116], qui a évalué l'efficacité de la clonidine (2 semaines de traitement) sur des bouffées vasomotrices provoquées : aucun bénéfice clinique n'a été observé. Un seul essai contrôlé a été réalisé, mais dont les méthodes ne sont pas détaillées [41] : la clonidine à 0,075 mg/j s'est révélée moins efficace que la tétracycline sur la réduction des papulopustules mais a permis une diminution de la fréquence des *flushes* et de l'intensité de l'érythème facial. L'utilisation en pratique des faibles doses de clonidine (un quart à trois quarts de comprimé par jour) suggère que la réduction du nombre et de l'intensité des bouffées vasomotrices est nette chez certains malades, mais nulle chez d'autres. Au total, l'administration de faibles doses de clonidine peut être tentée en cas de *flushes* fréquents et intenses, mais ceci n'est pas admis par tous les auteurs. Par analogie, la rilmenidine a été testée dans une étude randomisée [45], mais il n'a pas été possible de mettre en évidence une efficacité supérieure au placebo.

### ■ Rétinoïdes

On trouve une série d'études ouvertes qui ont utilisé l'isotrétinoïne à la dose de 0,5 à 1 mg/kg pendant 6 semaines à 6 mois, totalisant plus de 150 malades ayant résisté aux traitements conventionnels [53, 96, 97, 107]. La plus importante est celle de Hoting et al [53] qui ont étudié 92 malades traités par 0,5 mg/kg pendant 20 semaines. La réduction du nombre des papulopustules et des nodules est rapide et majeure après 12 semaines. L'argument « historique » de la résistance aux traitements antérieurs est à prendre en compte mais on sait que les études ouvertes donnent toujours plus de résultats favorables que les études contrôlées. Dans une étude [53] portant sur 47 malades, le taux de récurrences pendant le suivi de 1 an n'a été que de 15 %. Une courte série ouverte (22 cas) suggère enfin que de faibles doses d'isotrétinoïne (10 mg/j) peuvent aussi être efficaces dans la rosacée résistante aux traitements habituels [30].

La trétinoïne topique à 0,025 % n'a été testée que dans une étude ouverte [62] portant sur 19 malades, permettant une réponse complète chez 50 % des sujets. Ici encore, une rémission persistant après 6 mois a été observée. On trouve enfin une série de 22 malades divisés en trois groupes qui ont reçu soit l'isotrétinoïne 10 mg/j, soit la trétinoïne topique à 0,025 %, soit les deux [31]. Les deux traitements se sont révélés efficaces, sans bénéfice supplémentaire de l'association. La taille des groupes étudiés permet toutefois difficilement de conclure. Plus récemment, le rétinaldéhyde a été proposé dans la rosacée. Il semble pouvoir être efficace sur la composante érythémateuse de l'affection, au moins dans un petit groupe de 23 patientes [111]. Il n'y a toutefois pas eu de contrôle avec l'excipient.

En conclusion, l'utilisation des rétinoïdes repose sur des études ouvertes. Leur action semble toutefois spectaculaire dans des cas de rosacée grave et résistante. Certaines écoles utilisent de ce fait couramment l'isotrétinoïne à faible dose. Les conditions de prescription limitent toutefois l'utilisation dans une indication non validée. La seule indication en première intention est la rosacée fulminans [58].

## TRAITEMENTS MAJEURS

### ■ Cyclines

L'efficacité de cette famille (tétracycline, doxycycline, minocycline) est très largement consacrée par l'expérience de plus de 30 années de prescription. Curieusement, ces molécules n'ont pas bénéficié de grands essais, mais les études contrôlées récentes utilisent une cycline comme traitement de référence. Les premiers essais [104, 113] ont montré tout d'abord une efficacité supérieure au placebo [104] et 90 % de bons résultats à 8 semaines dans une série ouverte de 95 malades [113]. Toutefois, dans une autre étude ouverte sur 70 malades [63], dont 97 % ont été « guéris » à 6 mois, 24 % ont récidivé immédiatement à l'arrêt, et plus de 70 % dans un délai de 4 ans.

Depuis que la doxycycline est disponible, cette molécule est largement employée à la dose de 100 mg/j. Certains utilisent aussi la minocycline, sans qu'on dispose de données comparatives de ces diverses molécules. Les cyclines sont le traitement de référence de la rosacée en raison de leur bonne efficacité, qui semble plus rapide que celle du métronidazole topique. La durée moyenne du traitement est de 6 semaines à 3 mois. Le traitement est néanmoins le plus souvent suspensif et des cures répétées sont nécessaires pour maintenir un effet thérapeutique. Seule la doxycycline a obtenu pour le moment l'indication officielle « rosacée » en France.

Les cyclines sont aussi le traitement de référence des formes oculaires [8, 36, 89]. L'acide fusidique en gel semble plus efficace dans les formes avec blépharite prédominante [98]. L'utilisation des corticoïdes en collyre doit absolument être proscrite, car ils entraînent une dépendance extrême.

### ■ Métronidazole

Les premières études ont utilisé le métronidazole per os, qui s'est révélé supérieur au placebo [88] et d'efficacité équivalente à la tétracycline [95]. Il existe au moins cinq études totalisant plus de 250 patients, qui donnent 70 % à 90 % de bons résultats en 6 à 12 semaines [48]. Le travail de Guilhou et al a montré une excellente efficacité du métronidazole per os à la dose de 500 mg/j puis 250 mg/j dans 90 % des cas [48]. Ce médicament pourrait agir par une inhibition de la production de radicaux libres par les polynucléaires [4]. L'utilisation en est toutefois limitée par ses effets secondaires, en particulier l'effet Antabuse. Ce traitement a souvent été proposé en cas d'échec des cyclines [17, 48].

C'est la forme topique du métronidazole qui a été le mieux étudiée. Un essai comparant une préparation à 5 % de métronidazole à l'excipient et à la tétracycline a été le premier à suggérer l'efficacité de la molécule par voie topique [2]. On trouve ensuite trois essais testant l'efficacité d'une préparation à 1 %, versus placebo [38] dans 81 cas, ou versus tétracycline dans 72 cas [110] et 58 cas [77]. Enfin, la forme commerciale moderne en gel à 0,75 % a été bien évaluée dans trois grands essais versus excipient, soit en groupes parallèles [32], soit en comparant une hémiface à l'autre [14]. L'efficacité est clairement supérieure à celle de l'excipient dans la réduction du nombre des papulopustules. L'association de cyclines per os et de métronidazole topique est très répandue chez les dermatologues, mais son intérêt n'a jamais été validé. En revanche, il a été démontré

dans un grand essai que le métronidazole en gel permet de maintenir plusieurs mois le bénéfice obtenu après traitement par cyclines plus métronidazole [25, 119].

La forme en crème à 1 % est plus efficace que son excipient, surtout quand elle est appliquée une fois par jour [61]. La tolérance semble meilleure que pour la forme en gel. En revanche, cette étude a montré une efficacité non négligeable de l'excipient appliqué deux fois par jour sur l'érythème, ce qui se traduit par une absence de différence significative avec le produit actif appliqué deux fois par jour. Une forme de métronidazole en crème est désormais disponible en France.

### TRAITEMENTS PHYSIQUES ET DIVERS

L'électrocoagulation est très utilisée dans le traitement de la couperose, mais la répétition des séances dans le temps est nécessaire en raison des récives. Plus récemment, les lasers, à argon tout d'abord, puis à colorant pulsé, ont été souvent utilisés dans la même indication [67, 94]. Leur efficacité semble acquise et le nombre des séances nécessaires pour le traitement de la totalité des lésions est inférieur à celui de l'électrocoagulation. L'évaluation de l'efficacité comparée de ces diverses méthodes est difficile à réaliser en pratique et n'a pas fait l'objet à notre connaissance d'études contrôlées. Le traitement du rhinophyma fait appel à la chirurgie classique [28], à la cryothérapie ou au laser CO<sub>2</sub> (dioxyde de carbone) [39, 49].

Il ne faut pas négliger les divers cosmétiques proposés comme prise en charge complémentaire de la rosacée, permettant de masquer la rougeur en particulier. On a souvent intérêt à associer une émulsion au gel de métronidazole, qui a souvent un effet irritant ou asséchant.

### Conclusion

*La rosacée est une dermatose fréquente mais bénigne qui peut toutefois avoir un caractère affichant très prononcé. La demande thérapeutique est donc importante, surtout chez les femmes. La prise en charge de la rosacée par les dermatologues est habituellement assez aisée, mais il s'agit d'une maladie récidivante et résistant parfois aux traitements conventionnels. La physiopathologie en est complexe et probablement multifactorielle.*

### Références

- [1] Acker DW, Helwig EB. Rhinophyma with carcinoma. *Arch Dermatol* 1967 ; 95 : 250-254
- [2] Aitken G. Acné rosacée, efficacité d'une crème au métronidazole. *Presse Méd* 1983 ; 12 : 1490-1491
- [3] Aizawa H, Niimura M. Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *J Dermatol* 1992 ; 19 : 293-297
- [4] Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res* 1990 ; 282 : 449-454
- [5] Aronson IK, Rumsfield JA, West DP, Alexander J, Fischer JH, Paloucek FP. Evaluation of topical metronidazole gel in acne therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1987 ; 21 : 346-351
- [6] Bamford JT. Interobserver variation in the assessment of rosacea. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 508
- [7] Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangness DE. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection in rosacea. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 659-663
- [8] Bartolomew RS, Reid BJ, Cheesbrough MJ, MacDonald M, Galloway NR. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double blind trial. *Br J Ophthalmol* 1982 ; 66 : 386-388
- [9] Berg M. Skin problems in workers using visual display terminals. *Contact Dermatitis* 1988 ; 19 : 335-341
- [10] Berg M, Helblad MA, Ehrardt K. Facial skin complaints and work at visual display units. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 216-220
- [11] Berg M, Linden S, Axelsson O. Facial complaints and work at visual display units. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 621-625
- [12] Bernstein JE, Soltani K. Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone. *Br J Dermatol* 1982 ; 107 : 59-62
- [13] Black AA, McCaulliffe DP, Sontheimer RD. Prevalence of acne rosacea in a rheumatic skin disease subspecialty clinic. *Lupus* 1992 ; 1 : 229-237
- [14] Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 609-614
- [15] Blom I, Hornmark AM. Topical treatment with sulfur 10 per cent for rosacea. *Acta Derm Venereol* 1984 ; 64 : 358-359
- [16] Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 443-448
- [17] Braun-Falco O, Korting HC. Metronidazoltherapie der Rosacea. *Hautarzt* 1983 ; 34 : 261-265
- [18] Brinnet H, Cabanac M. Hyperthermia and human brain cooling. In: Shiraki K, Youssef MK eds. Man in stressful environments. Thermal and work physiology. Springfield : CC Thomas, 1987 : 87-97
- [19] Brinnet H, Friedel J, Caputa M, Cabanac M, Grosshans E. Rosacea: disturbed defense against brain overheating. *Arch Dermatol Res* 1989 ; 281 : 66-72
- [20] Brinnet H, Nagasaka T, Cabanac M. Enhanced brain protection during passive hyperthermia in humans. *Eur J Appl Physiol* 1987 ; 56 : 540-545
- [21] Caputa M, Perrin G, Cabanac M. Écoulement sanguin réversible dans la veine ophtalmique: mécanisme de refroidissement sélectif du cerveau humain. *CR Acad Sci* 1978 ; 287 : 1011-1014
- [22] Carmichael AJ, Marks R, Graupe KA, Zaumseil RP. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. *J Dermatol Treat* 1993 ; 4 (suppl 1) : S19-S22
- [23] Cohen CG, Krahn L, Wise TN, Epstein S, Ross R. Delusions of disfigurement in a woman with acne rosacea. *Gen Hosp Psych* 1991 ; 13 : 273-277
- [24] Cunliffe WJ, Tan SG, Tebbes E. Rosacea, migraine, Dicarit. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 (suppl 11) : 11-12
- [25] Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, Milikan LE, Odom RB, Parker F et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 679-683
- [26] Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol* 1992 ; 9 : 22-26
- [27] Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate nasal spray. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 131-144
- [28] Eisen RF, Katz AE, Bhigian RK, Grande DJ. Surgical treatment of rhinophyma with the shaw scalpel. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 307-309
- [29] Erbacgci Z, Özgöztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 421-425
- [30] Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioğlu F. Efficacy of low dose isotretinoin in patients with treatment resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 884-885
- [31] Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 319-324
- [32] Espagne E, Guillaume JC, Archimbaud A, Baspeyras M, Boitier F, Bussière M et al. Étude en double insu contre excipient du métronidazole gel à 0,75 Ann Dermatol Vénéréol 1993 ; 120 : 129-133
- [33] Forton F. Demodex et inflammation périfolliculaire chez l'homme. Revue et observation de 69 biopsies. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 1047-1058



- [34] Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-controlled study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 650-659
- [35] Frieden IL, Prose NS, Fletcher V, Turner ML. Granulomatous perioral dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 369-373
- [36] Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 88-92
- [37] Fry L, Swang JC. Gastrocamera studies in rosacea. *Br J Dermatol* 1968 ; 80 : 737-739
- [38] Gamborg-Nielsen P. Treatment of rosacea with 1 % metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 327-332
- [39] Greenbaum SS, Krull EA, Watnick K. Comparison of CO<sub>2</sub> laser and electrosurgery in the treatment of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 363-368
- [40] Griffiths WA. The red face: an overview and delineation of the MARSH syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 42-47
- [41] Grosshans E. La rosacée. *Presse Méd* 1988 ; 17 : 2393-2398
- [42] Grosshans E. Dermatoses faciales. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier B, Lachapelle JM éd. Dermatologie et vénéréologie. Paris : Masson, 1999 : 783-786
- [43] Grosshans E, Dugler T, Kien TT, Kremer M. *Demodex folliculorum* and Rosacea: expérimentelle und immunologische Studien. *Z Hautkr* 1980 ; 55 : 1211-1218
- [44] Grosshans E, Kremer M, Maleville J. *Demodex folliculorum* und die Histogenese der granulomatösen Rosacea. *Hautartz* 1974 ; 25 : 166-177
- [45] Grosshans E, Michel C, Arcade B, Cribier B. Rilmenidine dans la rosacée : étude en double insu contre placebo. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 687-691
- [46] Grunwald MH, Avinoach I, Halevy S. Granulomatous rosacea associated with *Demodex folliculorum*. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 718-719
- [47] Guarrera M, Parodi A, Cipriani C, Divano C, Rebora A. Flushing in rosacea: a possible mechanism. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 272 : 311-316
- [48] Guilhou JJ, Guilhou E, Malbos S, Meynadier J. Traitement de la rosacée par le métronidazole. *Ann Dermatol Vénéréol* 1979 ; 106 : 127-129
- [49] Haas A, Wheeland RG. Treatment of massive rhinophyma with the carbone dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 ; 16 : 645-649
- [50] Haugstvedt A, Bjerke JR. Rosacea fulminans with extrafacial lesions. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 70-71
- [51] Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathological study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 1038-1043
- [52] Hoekzema R, Hulsebosch HJ. Demodicidosis or rosacea; what did we treat? *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 294-299
- [53] Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986 ; 25 : 660-663
- [54] Jansen T, Kligman G. Klinik und Therapie der Rosazea. *Haut Geschl Krank* 1996 ; 71 : 88-95
- [55] Jansen T, Melnik B, Plewig G. Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. *Akt Dermatol* 1994 ; 20 : 381-384
- [56] Jansen T, Plewig G. Rosazea und *Helicobacter pylori*. *Hautartz* 1995 ; 46 : 675
- [57] Jansen T, Plewig G. Fulminating rosacea conglobata (rosacea fulminans) and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 830-831
- [58] Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. *Dermatology* 1994 ; 188 : 251-254
- [59] Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G. Persistierendes Erythem und Ödem des Gesichts bei Rosazea und Lymphgefäßdysplasie. *Hautartz* 1998 ; 49 : 932-935
- [60] Jones MP, Knable AL, White MJ, Durning SJ. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 511
- [61] Jorizzo JL, Lebwohl M, Tobey RE. The efficacy of metronidazole 1 % cream once daily compared with metronidazole 1 % cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 502-504
- [62] Kligman AM. Topical tretinoin for rosacea: a preliminary report. *J Dermatol Treat* 1993 ; 4 : 71-73
- [63] Knight AG, Vickers CF. A follow-up of tetracycline-treated rosacea. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 577-580
- [64] Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, Filo V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1293
- [65] Kırkçüoğlu N, Alaybeyi F. Sustance P immunoreactivity and rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 725-726
- [66] Litt JZ. Steroid-induced rosacea. *Am Fam Physician* 1993 ; 48 : 67-71
- [67] Lowe NJ, Behr KL, Fitzpatrick R, Goldman M, Ruiz-Esparza J. Flash lamp pumped dye laser for rosacea-associated telangiectasia and erythema. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 ; 17 : 522-525
- [68] Mac Fadden JP, Powles AV, Walker M. Rosacea induced by PUVAtherapy. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 413
- [69] Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20 % cream and topical metronidazole 0,75 % cream in the treatment of patients with papula pustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 961-965
- [70] Marks R. Rosacea, flushing and perioral dermatitis. In : Champion RH, Burton J, Ebling FJ eds. Textbook of dermatology. Oxford : Blackwell scientific publications, 1992 : 1851-1863
- [71] Marten RH, Presbury DG, Adamson JE, Cardell BS. An unusual papular and acneiform facial eruption in the negro child. *Br J Dermatol* 1976 ; 91 : 435-438
- [72] Mauss J. Behandlung der papulopustulösen Rosazea der Frau mit Zyroteronazetat. *Hautartz* 1981 ; 32 : 94-95
- [73] Mazzatenta C, Giorgino G, Rubegni P, De Aloe G, Fimiani M. Solid facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 1011-1031
- [74] Montes LF, Cordero AA, Kriner J, Loder J, Flanagan AD. Topical treatment of acne rosacea with benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis* 1983 ; 32 : 185-190
- [75] Motley RJ, Douglas-Jones AF. Sebaceous carcinoma: an unusual cause of a rapidly enlarging rhinophyma. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 283-284
- [76] Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 263-266
- [77] Nielsen PG. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 63-65
- [78] Nuni E, Rebora A, Hamerlink F. Immunopathologic studies of rosacea. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 543-551
- [79] O'Donnel BF, Foulds IS. Visual impairment secondary to rosacea. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 300-301
- [80] Palotta S, Cianchini G, Martelloni E, Ferranti G, Girardelli CR, DiLella G et al. Unilateral demodicidosis. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 191-192
- [81] Parish LC, Witkowski JA. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 236-237
- [82] Patrinely JR, Font RL, Anderson RL. Granulomatous acne rosacea of the eyelids. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 561-563
- [83] Patrizi A, Neri I, Chieriegato C, Misciali M. Demodicidosis in immunocompetent young children: report of eight cases. *Dermatology* 1997 ; 195 : 239-242
- [84] Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1611-1617
- [85] Powell FC, Corbally N, Powell D. Substance P and rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 132-133
- [86] Poynard T. Évaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques randomisés. *Presse Méd* 1988 ; 17 : 315-318
- [87] Pye JR, Meyrick G, Burton JL. Skin surface lipid composition in rosacea. *Br J Dermatol* 1976 ; 93 : 161-164
- [88] Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976 ; 1 : 1211-1212
- [89] Quateman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 49-56
- [90] Ramelet AA. Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1448
- [91] Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacée : étude histopathologique de 75 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1988 ; 115 : 801-806
- [92] Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 1603-1604
- [93] Ross DA, Davies MP. Squamous cell carcinoma arising in rhinophyma. *J R Soc Med* 1992 ; 85 : 236-237
- [94] Rotteleur G, Catteau B, Modon S, Brunetaud JM, Beacco C, Piette F et al. Place des lasers à émission continue dans le traitement de la couperose. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 200-204
- [95] Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980 ; 102 : 443-445
- [96] Schell H, Vogt HJ, Mack-Hennes A. Behandlung der Rosacea mit isotretinoin. *Z Hautkr* 1987 ; 62 : 1123-1133
- [97] Schmidt JB, Gebhart W, Raff M, Spona J. 13-cis-retinoic acid in rosacea. *Acta Derm Venereol* 1984 ; 64 : 15-21
- [98] Seal DV, Wright P, Hagan K, Troski M, Menday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1955 ; 79 : 42-45
- [99] Shelley WB, Shelley ED. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 915-917
- [100] Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 590-593
- [101] Signore RJ. A pilot study of 5 % permethrin cream versus 0,75 % metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis* 1995 ; 56 : 177-179
- [102] Skrlin J, Richter B, Basta-Juzbasic A, Matica B, Ivacic B, Cvrlje M et al. Demodicosis and rosacea. *Lancet* 1991 ; 337 : 734
- [103] Smith KW. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis* 1990 ; 46 : 413-415
- [104] Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966 ; 78 : 649-652
- [105] Torresani C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 343-349
- [106] Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 938-946
- [107] Turjanmaa K, Reunala T. Isotretinoin treatment of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1987 ; 67 : 89-91
- [108] Utas S, Özbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 433-435
- [109] Valanconnay C, Michel JL, Gain P, Fond L, Tchapyguine F, Maugery J et al. Rosacée oculaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 450-454
- [110] Veien NK, Christiansen JV, Hjorth N, Schmidt H. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 1986 ; 38 : 209-210
- [111] Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology* 1999 ; 199 (suppl 1) : 53-56
- [112] Walton S, Sheth M, Wyatt EH. Rosacea and ulcerative colitis: a possible association. *J Clin Gastroenterol* 1990 ; 12 : 513-515
- [113] Wereide K. Long-term treatment of rosacea with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol* 1969 ; 49 : 176-179
- [114] Whitlock FA. Psychosomatic aspects of rosacea. *Br J Dermatol* 1961 ; 73 : 137-148
- [115] Wilkin JK. Oral thermal induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 15-18
- [116] Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 211-214
- [117] Wilkin JK. Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 202-205
- [118] Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 359-362
- [119] Wilkin JK. Use of topical products for maintaining remission in rosacea. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 79-80
- [120] Wilkin JK, Dewitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 65-67
- [121] Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM. FACE: facial afro-caribbean childhood eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990 ; 15 : 163-166
- [122] Wollina U. The response of erythematous rosacea to ondansetron. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 561-562
- [123] Won SW, Kim IH, Oh CH, Kim JG. The response of rosacea to eradication of *Helicobacter pylori*. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 984-985

# Dermatoses carentielles

Y Scrivener

**Résumé.** – Les déficits en nutriments peuvent résulter d'un apport alimentaire insuffisant, d'une malabsorption intestinale ou de pertes excessives (vomissements ou diarrhées chroniques). Dans les pays occidentaux, les états de malnutrition s'observent essentiellement chez les alcooliques chroniques, les malades souffrant d'un cancer en phase terminale ou chez les vieillards socialement isolés. Les tableaux cliniques qui résultent des déficits nutritionnels ne sont pas stéréotypés et sont dus le plus souvent à des carences multiples, associées de manière variable. Les modifications cutanées des carences en vitamine A (phrynodermie), PP (pellagre), C (scorbut) et des déficits en zinc (acrodermatite chronique entéropathique) sont souvent au premier plan et suffisamment caractéristiques pour en faire évoquer le diagnostic. En revanche, les carences en vitamine B aboutissent à des modifications cutanées le plus souvent non spécifiques, associant de manière variable un aspect de dermite séborrhéique, des troubles pigmentaires, une alopecie, une glossite et une chéilite.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** carence alimentaire, marasme, kwashiorkor, vitamines, oligoéléments, acides gras essentiels.

## Carences globales

### MALABSORPTION INTESTINALE

Les différentes carences - protéiques, vitaminiques et minérales - aboutissent en général à une expression clinique polymorphe. Il peut ainsi y avoir une xérose cutanée, un eczéma sec, une atrophie cutanée, une hyperpigmentation par hypersécrétion de *melanocyte stimulating hormone* (MSH) hypophysaire et une alopecie diffuse. Dans la mucoviscidose, on peut observer des symptômes d'acrodermatite entéropathique<sup>[19]</sup>, du purpura, des œdèmes, un eczéma sec ou des papules érythémateuses et squameuses<sup>[9]</sup> des extrémités, du périnée et des régions périorificielles. Ces dernières confluent en plaques annulaires et constituent parfois l'un des premiers symptômes de la maladie<sup>[10]</sup>. Une hyperpigmentation des zones photoexposées et des cicatrices, des nodules et un érythème noueux peuvent s'observer dans la maladie de Whipple<sup>[15]</sup> ; tandis qu'une dermatite herpétiforme, une ichtyose acquise<sup>[22]</sup> ou un aspect de pellagre<sup>[31]</sup> constituent parfois les symptômes cutanés de la maladie cœliaque. Enfin, la maladie de Cronkhite-Canada, qui associe malabsorption protéique et polyposé intestinale, s'accompagne d'une alopecie, d'une onychodystrophie (ongles fins ou au contraire hypertrophiques) et d'une lentiginose faciale et des extrémités<sup>[14, 7]</sup>.

### PÉNURIES ALIMENTAIRES CHRONIQUES

Les pénuries alimentaires chroniques touchaient en 2000 environ 792 millions de personnes dans le monde, soit 20 % de la population des pays en développement. La malnutrition touche une personne

sur trois, éclipsant la plupart des autres maladies à l'échelle mondiale. Elles aboutissent à deux grands syndromes carentiels, le marasme et le kwashiorkor.

#### ■ Marasme

C'est un déficit calorique global qui résulte d'un jeûne complet. Son nom provient du grec *μαρασμος* (gaspillage). Ce type d'atteinte s'observe dans les pays les plus pauvres et en phase terminale de certaines maladies chroniques.

#### Signes cutanés

Les personnes qui sont atteintes de marasme ont une peau flasque, ridée et sèche, qui apparaît « trop large » par rapport à la surface corporelle. La perte du pannicule adipeux du visage confère aux enfants un faciès « de singe ». Plus rarement, on peut voir un lanugo du visage ou de la nuque.

#### Signes extracutanés

Le premier signe est un arrêt de la croissance staturopondérale des enfants. Progressivement, un état d'amaigrissement avec fonte musculaire, associé à des troubles digestifs et à des troubles de l'humeur.

#### ■ Kwashiorkor

Le kwashiorkor résulte d'une carence protéique, alors même que l'apport calorique global est correct. Il touche les enfants entre 6 mois et 3 ans. Le terme provient d'un dialecte ghanéen et signifie « maladie de l'enfant sevré quand son cadet vient de naître ». En effet, tant que l'enfant est alimenté par le lait maternel apportant une alimentation équilibrée, il n'y a pas de déséquilibre protéique. Après le sevrage, l'enfant adopte la nourriture carencée en protéines des adultes et développe la maladie. Le kwashiorkor touche surtout

Yannis Scrivener : Praticien hospitalier. Service de dermatologie, hôpital civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.



1 Plaques pigmentées, ressemblant à de la peinture écaillée, dans le cadre d'un kwashiorkor.

les populations d’Afrique tropicale et équatoriale dont l’alimentation est principalement basée sur les féculents. Dans les pays développés, la plupart des cas sont le fait de malades ayant une malabsorption et notamment une mucoviscidose. Toutefois, des cas secondaires à un régime alimentaire volontairement déséquilibré ont été récemment rapportés aux États-Unis. Il s’agissait d’enfants atopiques à qui un régime d’exclusion était prescrit, d’enfants suspects d’allergie au lait, ou d’enfants issus de familles végétariennes [16].

Signes cutanés

On observe fréquemment une dépigmentation cutanée qui débute le plus souvent dans la région péri-orale et sur la face antérieure des jambes. Elle est secondaire à la perte de pigment mélanique et à l’atrophie cutanée. On peut aussi voir des plaques violines bien limitées, légèrement surélevées, d’aspect ciréux, siégeant aux endroits de traumatismes préalables et dans les zones de macération telles que la région fessière. Ces plaques évoluent progressivement vers la desquamation [8]. L’alternance de zones de peau claire et pigmentée forme ainsi une mosaïque qui ressemble à un semis de taches de peinture écaillée désigné par l’expression *enamel paint spots* chez les Anglo-Saxons [8] (fig 1). La peau est sèche, craquelée et de larges érosions cutanées sont visibles dans les cas les plus graves. Une chéilite et une perlèche peuvent s’observer. Chez les malades ayant une peau claire, il peut y avoir un érythème diffus. Les diagnostics différentiels possibles sont une dermatite atopique, une staphylococcie cutanée, une épidermolyse bulleuse acquise ou un exanthème viral. Les érosions cutanées peuvent faire penser à des brûlures.

Anomalies des phanères

Il peut y avoir des ongles fins et fragiles, un lanugo de la nuque et des cheveux fins, clairsemés et cassants. Lors des carences nutritionnelles intermittentes, les cheveux sont alternativement sombres et clairs (signe du drapeau).

Signes extracutanés

Les œdèmes par hypoalbuminémie sont souvent au premier plan et touchent en premier lieu les parties déclives. L’abdomen est ballonné par de l’ascite. Il y a souvent une irritabilité, une apathie, des diarrhées et une parotidite bilatérale. Le déficit immunitaire entraîne une susceptibilité accrue aux infections comme la tuberculose, le paludisme et les diarrhées infectieuses.

ALCOOLISME

L’alcoolisme chronique est une cause primaire de dénutrition. Les carences résultent de la combinaison de troubles du régime alimentaire, d’une malabsorption par insuffisance pancréatique et de troubles du stockage hépatique. Enfin, l’alcool accélère la vitesse de

vidange gastrique et la mobilité intestinale. On peut ainsi observer des tableaux de pellagre, d’acrodermatite entéropathique et des carences en acides gras essentiels chez les alcooliques chroniques.

DÉNUTRITION DES PERSONNES ÂGÉES

Les carences nutritionnelles résultent de la combinaison d’un syndrome dépressif, de maladies chroniques, d’un isolement social, de difficultés à la marche, de troubles mnésiques ou d’un mauvais appareillage dentaire. Des cas de scorbut ont ainsi été décrits chez des personnes âgées ne se nourrissant que d’aliments en conserve. Les carences protéiques induisent des retards de cicatrisation qui peuvent retarder la guérison d’ulcères de jambe. Enfin, certains prurits chroniques et certains eczéma secs dont souffrent certaines personnes âgées pourraient résulter de carences en fer ou en acides gras essentiels.

Carences sélectives

CARENCES VITAMINIQUES (tableau I)

■ Vitamine C

Rôle

L’acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble qui intervient comme cofacteur d’un grand nombre d’enzymes et notamment de l’hydroxyprolinase. Celle-ci joue un rôle dans la synthèse du collagène. La vitamine C joue aussi un rôle important dans le métabolisme du fer.

Métabolisme

L’absorption se fait dans les deux tiers proximaux de l’intestin et l’élimination est essentiellement urinaire.

Causes de carences

Dans les pays occidentaux, les personnes ayant un risque de développer une carence en vitamine C sont les hommes célibataires, vivant seuls et qui, pour des raisons budgétaires, de maladie mentale ou de consommation alcoolique, ont un régime alimentaire inadéquat. Ainsi, la prévalence d’une carence en acide ascorbique est estimée à 15 % de la population française de plus de 65 ans [12]. Les adolescents se nourrissant exclusivement dans les « fast food » et dont le régime alimentaire est totalement dépourvu de crudités peuvent aussi en être atteints [21]. Enfin, des observations ont été rapportées chez des individus suivant un régime « macrobiotique », c’est-à-dire uniquement à base de riz. Les besoins journaliers sont accrus chez les fumeurs et les femmes enceintes. Les prises de vitamine C sont généralement limitées chez les dialysés du fait du risque d’hyperoxalose, d’où une carence chez certains.

Dans les pays les plus pauvres de la planète le scorbut atteint parfois 25 % de la population.

Expression clinique

• Altérations cutanées

Il y a une hyperkératose folliculaire associée à une hémorragie périfolliculaire qui touche principalement les faces d’extension des membres et l’abdomen [28]. On peut aussi voir des hémorragies cutanées spontanées qui vont des pétéchies aux hématomes profonds. Les ecchymoses sont multiples, d’âge différent et siègent principalement aux zones de pression comme les fesses ou la face postérieure des cuisses. Elles sont induites par le relâchement du derme comme cela se produit aussi dans le purpura sénile de Bateman. De telles hémorragies peuvent aussi se produire dans les zones sous-périostées, entraînant des douleurs lors des mouvements, ainsi que dans les régions sous-unguéales ou conjonctivales. Les



Tableau I. – Source, apports recommandés des vitamines. Diagnostic biologique et supplémentation des carences.

	Sources alimentaires	Apports quotidiens recommandés	Éléments du diagnostic	Supplémentation en cas de carence
Vitamine C	Fruits et légumes	60 mg/j grossesse : 100 mg/j	ascorbémie < 10 µmol/L (reflète les apports récents) tube sec congelé et protégé de la lumière acide ascorbique leucocytaire plus fiable mais non disponible en pratique	100 à 300 mg/j
Vitamine A	Foie, œufs, beurre, légumes	500 UI/j	< 200 ng/mL	100 à 300 000 UI/j
Vitamine B <sub>12</sub>	Viandes	25 µg/j	150 pg/dL test de Shilling (malabsorption)	1 mg/semaine IM pendant 1 mois puis 1 mg/mois
Vitamine K	Végétaux à feuilles vertes, viande	1 µg/kg/j	Abaissement du taux de prothrombine	5 à 10 mg/j en parentéral
Vitamine B <sub>1</sub>	levure de bière, céréales, foie, viande, œufs, certains légumes	1,2 à 1,5 mg/j	Diminution de l'activité transcétoLasique des hématies	100 à 250 mg/j en parentéral
Vitamine B <sub>8</sub>	Levure, foie, œufs, production endogène	30-100 µg/j	Dosage sérique	
Vitamine B <sub>2</sub>	Lait, viande, poisson, œufs	1 à 2 mg/j	Test thérapeutique uniquement	Enfants 1 à 3 mg/j ; adultes 10 à 20 mg/j
Vitamine B <sub>6</sub>	Œufs et légumes secs	0,6 à 2,2 mg/j	Test thérapeutique Élimination urinaire de l'acide xanthurénique > 20 mg/j	1 g/j en IV
Vitamine B <sub>3</sub>	Céréales	10 à 20 mg/j	Excrétion urinaire des métabolites de la niacine < 2 mg/j	100 mg/j par voie IV ou 500 mg/j per os
Vitamine B <sub>9</sub>	Foie, végétaux, levures, lait	0,4 mg/j	Folates érythrocytaires < 160 µg/L	30 mg/j per os
Vitamine B <sub>5</sub>		3 à 10 mg/j	Excrétion urinaire < 1 mg/j	500 mg/j
Zinc	Crustacés, coquillages, légumes, noix	15 mg/j (adulte), 20 à 25 mg (grossesse), 5 mg/j (nourrisson)	Zinc sérique < 8 µmol/L	0,3 mg/kg/j IV (formes aiguës) ; 2 mg/kg/j per os (formes chroniques)

poils ont une forme de tire-bouchon, en raison d'un nombre réduit de ponts disulfure qui sont indispensables à la cohésion de la kératine. Il y a un retard à la cicatrisation des plaies. Ainsi, l'expression clinique d'une carence en vitamine C chez certaines personnes âgées peut se limiter à des ulcères superficiels et hémorragiques des jambes et par un purpura ecchymotique ressemblant au purpura de Bateman <sup>[6]</sup>.

• Altérations muqueuses

Elles sont fréquentes. Il y a souvent une hypertrophie gingivale avec des érosions hémorragiques et des déchaussements dentaires. Chez les malades édentés, ces signes sont en revanche le plus souvent absents. Les dents sont fragilisées et sont sujettes aux caries et aux infections pulpaireS. Enfin, on peut observer une xérostomie et une xérophtalmie, imitant un syndrome de Gougerot-Sjögren.

• Manifestations extracutanées

Elles associent de manière variable une faiblesse généralisée, de la fatigue, une perte de poids, une dépression, des arthralgies avec œdème articulaire, des épistaxis et une diarrhée. On peut observer des anomalies radiologiques osseuses, telle qu'une bande métaphysaire sombre et des côtes en « bouchon de champagne ». À la longue, une hypotension artérielle fatale peut survenir, en raison d'une réduction du tonus basal des artères et d'une contractilité vasculaire amoindrie lors des stimuli adrénergiques.

• Anomalies biologiques

Il peut y avoir anémie secondaire aux saignements répétés, à la carence martiale et à la carence en folates associées.

Traitement

L'apport vitaminique permet de faire disparaître le saignement spontané en moins de 24 heures. Les anomalies gingivales se corrigent en 2 à 3 jours, les ecchymoses en 10-12 jours et l'anémie en 3 semaines.

■ Vitamine A

Rôle

Cette vitamine liposoluble est nécessaire à la croissance et au développement. Elle joue un rôle dans le fonctionnement normal des yeux, des gonades et de la peau. Elle est aussi impliquée dans les processus de cicatrisation au cours desquels elle permet une activation des macrophages, une augmentation de la synthèse de collagène et de la production de facteurs de croissance épidermique <sup>[23]</sup>.

Métabolisme

Elle est absorbée dans le tube digestif sous forme de rétinol ou de bêta-carotène, passe dans la circulation sanguine où elle est liée à la *retinol binding protein* (RBP), puis est stockée dans le foie d'où elle pourra être redistribuée en fonction des besoins.

Causes de carences

Les carences surviennent principalement dans les pays du tiers-monde. Dans les pays occidentaux, elles sont principalement induites par des malabsorptions intestinales <sup>[3]</sup> ou des maladies hépatiques, au premier rang desquelles il y a la cirrhose alcoolique. Les traitements corticoïdes empêchent en partie la transformation du bêta-carotène en rétinol et diminuent le stockage hépatique. Une carence en zinc peut secondairement aboutir à une hypovitaminose A. Le zinc agit en effet sur la RBP qui est indispensable pour la mobilisation des réserves hépatiques de la vitamine A. Un déficit en zinc peut ainsi servir de révélateur aux symptômes d'une carence en vitamine A

Expression clinique

• Signes cutanés

La carence en vitamine A induit une phrynodermie ou « peau de crapaud », Ce terme a été utilisé par Nicholls en 1933 <sup>[27]</sup> pour décrire les modifications cutanées d'ouvriers indiens carencés. La phrynodermie n'est pas spécifique d'une carence en vitamine A. Elle a aussi été décrite lors de carences en acides gras essentiels, en vitamine B, C et E.

Il s'agit de papules kératosiques folliculaires, distribuées de manière symétrique sur les coudes et les genoux <sup>[26]</sup>. La face dorsale et latérale des avant-bras, les cuisses et les jambes peuvent parfois être touchées. Les plis sont rarement atteints. Chaque papule comporte un bouchon kératosique central, filiforme ou conique, centré ou non par un poil coupé. Une squame ferme l'ostium folliculaire. Ces lésions donnent à la peau un toucher râpeux. Les lésions peuvent parfois être plus grandes, formant des cratères mesurant entre 2 et 6 mm et remplis de kératine <sup>[5]</sup>. D'autres anomalies cutanées peuvent être observées telles qu'une hyperpigmentation diffuse ou une xérose qui est en partie liée à l'atrophie des glandes sudorales et sébacées <sup>[17]</sup>. Une observation fait état d'une élastose serpiginieuse aggravée par une avitaminose A chez un enfant trisomique 21 <sup>[14]</sup>. Sur le plan muqueux, on peut observer une langue décapillée, une chéilite angulaire, une inflammation de la muqueuse jugale.

- *Signes extracutanés*

La rhodopsine oculaire, responsable de la vision crépusculaire n'est plus fabriquée, résultant en l'apparition d'une héméralopie, c'est-à-dire une inaptitude à percevoir les faibles quantités de lumière et d'une nyctalopie, c'est-à-dire d'une aptitude à voir dans l'obscurité. Avec le temps, se développe une xérophtalmie, ainsi que des plaques de kératinisation de l'épithélium conjonctival, appelées plaques de Bitot. L'avitaminose A induit aussi des troubles de la croissance osseuse et de la spermatogenèse. Elle provoque des paralysies des nerfs crâniens et une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien.

#### Traitement

Il permet de résoudre les problèmes visuels en quelques jours. Les modifications cutanées sont plus lentes à disparaître.

### ■ Vitamine K

#### Rôle

C'est une vitamine liposoluble qui intervient comme cofacteur de la carboxylation des résidus d'acide glutamique des facteurs II, VII, IX, X de la coagulation et des protéines C et S.

#### Métabolisme

L'absorption se fait au niveau duodénal et jéjunale. Les sources alimentaires ne constituent que 50 % des apports. L'autre moitié est produite de manière endogène par la flore microbienne intestinale.

#### Causes de carences

Les déficits en vitamine K sont le plus souvent endogènes. On peut ainsi les voir chez les patients en période postopératoire, recevant une nutrition inadéquate et prenant des antibiotiques à large spectre. Une malabsorption digestive des graisses, comme on peut la voir dans la maladie cœliaque, peut aussi aboutir à un déficit de vitamine K. Les syndromes hémorragiques du nouveau-né résultent de l'absence de passage placentaire des vitamines liposolubles et de la stérilité de l'intestin. Le déficit en vitamine K du nouveau-né persiste plusieurs semaines et touche particulièrement les enfants prématurés.

#### Expression clinique

Le déficit en vitamine K est à l'origine de syndromes hémorragiques (gastriques, intestinaux et génito-urinaires). Le purpura, pétéchiail ou ecchymotique, constitue la seule manifestation cutanée.

### ■ Vitamine B<sub>1</sub> (thiamine)

#### Rôle

La vitamine B<sub>1</sub> est hydrosoluble et joue un rôle dans de nombreux métabolismes cellulaires, et notamment dans la décarboxylation de l'acide pyruvique.

#### Métabolisme

Elle est absorbée dans le duodénum, est phosphorylée dans le foie, puis passe dans la circulation générale sous la forme de pyrophosphate de thiamine qui est la seule forme active. L'élimination est urinaire.

#### Causes de carences

La carence en vitamine B<sub>1</sub> entraîne l'apparition d'une maladie appelée béri-béri. Celle-ci a été décrite chez les personnes consommant exclusivement et de façon prolongée du riz raffiné (ou « riz poli », dépourvu de son enveloppe, qui seule contient de la vitamine B<sub>1</sub>).

Dans les pays occidentaux, les carences sont essentiellement de cause alimentaire et se voient notamment chez les alcooliques. Les malabsorptions intestinales constituent la deuxième cause par ordre de fréquence. On voit enfin de telles carences chez les diabétiques, les hypothyroïdiens et chez les femmes enceintes. Les buveurs de bière sont en revanche relativement protégés.

#### Expression clinique

Les signes généraux sont au premier plan et sont caractérisés par une anorexie, une faiblesse générale, une amyotrophie, une polyneuropathie symétrique progressive et une insuffisance cardiaque par myocardite.

Sur le plan cutané, on observe un œdème mou des membres inférieurs, une dermite séborrhéique <sup>[4]</sup> et plus rarement une perlèche ou une chéilite.

### ■ Vitamine B<sub>2</sub> (riboflavine)

#### Rôle

La riboflavine est une vitamine hydrosoluble, constituée de deux coenzymes qui interviennent dans de nombreuses voies métaboliques d'oxydation et de phosphorylation. Elle intervient aussi dans le cycle de Krebs, le métabolisme purinique et la synthèse des acides gras à longue chaîne.

#### Métabolisme

La vitamine B<sub>2</sub> est phosphorylée avant de passer la barrière intestinale puis transportée sous la forme de flavine adénine dinucléotide. Son élimination est rénale.

#### Causes des carences

Les causes principales de carences dans les pays développés sont l'alcoolisme et la cirrhose. Une carence en vitamine B<sub>2</sub> peut aussi se voir en cas de régime alimentaire déséquilibré, comportant essentiellement des lipides et des sucres au détriment des protéines, lors d'ingestions massives d'acide borique et lors de la photothérapie néonatale. De telles hypovitaminoses ont aussi été décrites chez les personnes souffrant d'achlorhydrie, de malabsorption intestinale, d'hypothyroïdie ou traitées par chlorpromazine.

#### Expression clinique

L'apparition des signes cliniques peut survenir après 3 à 5 mois d'un régime alimentaire inadéquat.

- *Manifestations cutanées*

Elles comportent une atteinte faciale, ressemblant à une dermite séborrhéique. Le scrotum est parfois rouge et squameux, avec des croûtes et un aspect de lichénification. Il y a une perlèche macérée. Les lèvres sont érythémateuses, sèches et peuvent comporter une fissure verticale.

- *Manifestations muqueuses*

Il y a une glossite et un aplatissement des papilles linguales. La langue apparaît ainsi rouge violacé et lisse. Une atteinte conjonctivale et une hyperpigmentation vulvaire ont été décrites. Le syndrome oro-oculo-génital qui associe les trois localisations muqueuses a été décrit chez des prisonniers américains pendant la seconde guerre mondiale.

- *Signes extracutanés*

Un retard mental et des modifications de l'électroencéphalogramme ont pu être démontrés chez les enfants carencés en vitamine B<sub>2</sub>. Une anémie normocytaire, normochrome par diminution de l'érythropoïèse est possible.



2 Érythème des zones photoexposées, dans le cadre d'une pellagre.

### ■ Vitamine B<sub>3</sub> ou PP

#### Rôle

Elle est impliquée dans le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire et dans la synthèse des acides gras.

#### Métabolisme

La vitamine PP est constituée de deux coenzymes, l'acide nicotinique (niacine) et le nicotinamide. Elle est obtenue pour un tiers par l'alimentation et pour deux tiers par biosynthèse à partir de la voie du tryptophane. L'absorption se fait au niveau intestinal et l'élimination est urinaire.

#### Causes des carences

Le déficit en niacine provoque un tableau clinique dénommé pellagre. Cette affection a été décrite en 1735 par Casal. De nos jours, les zones d'endémie sont l'Afrique, l'Asie et l'Inde où l'alimentation est basée sur le maïs ou le millet. Le maïs contient en effet de la niacine dans une forme instable que seule l'hydrolyse alcaline peut stabiliser. Ainsi, au Mexique, le lavage du maïs avec de la chaux permet cette stabilisation, permettant ainsi aux populations d'être exemptes de pellagre.

Dans les pays occidentaux, cette affection est devenue rare. Des cas sporadiques ont été rapportés chez des personnes vivant seules, chez les vieillards, les alcooliques ou chez des personnes ayant des troubles psychiatriques. De telles carences sont aussi possibles chez les malades atteints de malabsorption, de maladie de Crohn et chez les gastrectomisés. Les traitements par isoniazide, 6-mercaptopurine ou 5FU peuvent entraîner une carence.

#### Expression clinique

L'acronyme DDD (dermatose, diarrhées, démence) permet de désigner les trois grands groupes de symptômes provoqués par la carence en vitamine PP.

Les signes cutanés comportent des plaques érythémateuses et douloureuses des zones corporelles exposées au soleil ou des zones de friction. Ces lésions ressemblent à un érythème solaire (fig 2). Elles peuvent être bulleuses. Elles touchent de manière symétrique, le dos des mains, les avant-bras, le cou et le visage. Sur le visage, les plaques se disposent en « ailes de papillon ». L'atteinte de la partie centrale du cou et du thorax, forme le « collier de Casal ». À la longue, une hyperpigmentation et une hyperkératose apparaissent. Une chéilite, une glossite, une perlèche, des érosions orales et périanales complètent souvent le tableau.

Les signes extracutanés comportent une faiblesse généralisée, une anorexie, des diarrhées, une aménorrhée et une grande variété de symptômes neuropsychiatriques tels qu'une apathie, un état dépressif, une psychose, un coma, une neuropathie périphérique.

#### Traitement

Il permet une amélioration spectaculaire des symptômes en quelques jours.

### ■ Vitamine B<sub>5</sub> (acide pantothénique)

#### Rôle

Elle est impliquée dans le métabolisme du cholestérol et de certains acides gras, des glucides et acides aminés.

#### Expression clinique

Lorsqu'une carence se produit, on peut voir une alopecie, une canitie, des ulcérations cutanées des extrémités. Il peut y avoir un syndrome dépressif et des paresthésies.

### ■ Vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine)

#### Rôle

La vitamine B<sub>6</sub> joue un rôle dans de nombreuses phases du métabolisme des acides aminés (notamment du tryptophane), des glucides, des acides gras, des transaminases et de l'hémoglobine.

#### Métabolisme

La vitamine B<sub>6</sub> est fortement hydrosoluble. Elle existe sous trois formes actives et de structure proche ; le pyridoxal, la pyridoxamine et la pyridoxine. Elle est absorbée dans l'intestin proximal et transformée en pyridoxal 5-phosphate qui constitue la forme active. Son élimination est urinaire.

#### Cause des carences

La consommation d'aliments riches en protéines augmente les besoins en vitamine B<sub>6</sub> et peut entraîner une carence. Un déficit peut se produire chez des malades atteints de cirrhose en raison d'un stockage hépatique déficient. Enfin, l'alcool, les médicaments comme l'isoniazide, l'hydralazine, la phénelzine, la cyclosérine et la pénicillamine produisent des carences en vitamine B<sub>6</sub>.

#### Expression clinique

##### • Anomalies cutanées

La carence en vitamine B<sub>6</sub> s'exprime sous la forme d'une dermatose ressemblant à la dermite séborrhéique. Les lésions érythématosquameuses peuvent s'étendre aux coudes, aux cuisses et au périnée. On peut voir un intertrigo des grands plis. Plus rarement, l'éruption prend un aspect de pellagre, avec une photosensibilité et une hyperpigmentation de la face dorsale des bras, des jambes et du décolleté. La vitamine B<sub>6</sub> intervient en effet dans la synthèse de la vitamine PP, et joue un rôle dans le métabolisme du tryptophane.

##### • Anomalies muqueuses

Une glossite se développe, entraînant des sensations de brûlures. La muqueuse buccale est érythémateuse de manière diffuse et peut comporter des ulcérations. Une perlèche, une chéilite et une conjonctivite peuvent aussi être présentes.

##### • Autres signes cliniques

Il s'agit d'une altération des fonctions supérieures, avec somnolence et confusion, une anorexie, des nausées ou des vomissements. Des anomalies du système nerveux périphérique sont possibles, associant de manière variable une hyperesthésie, des paresthésies ascendantes, une altération de la pallesthésie et de la kinesthésie. Le réflexe achilléen est souvent aboli.

##### • Anomalies biologiques

Il peut y avoir une anémie normochrome, normocytaire, associée à une lymphopénie ou à une éosinophilie.



### Traitement

Lorsque la carence est suppléentée, les différents symptômes cutanés disparaissent en quelques semaines. En revanche, les symptômes neurologiques sont plus longs à disparaître et des élancements des jambes peuvent persister pendant plusieurs mois.

### ■ Vitamine B<sub>8</sub> ou vitamine H (biotine)

#### Rôle

C'est une vitamine hydrosoluble qui est impliquée dans le métabolisme bactérien et intervient comme coenzyme dans des réactions de carboxylation.

#### Causes des carences

Elles sont rares, du fait de l'ubiquité alimentaire et de son importante production endogène.

Un déficit en biotine résulte donc le plus souvent d'une absence congénitale en holocarboxylase synthétase ou en biotinidase, toutes deux transmises sur un mode autosomique récessif. Des carences en relation avec l'ingestion d'une trop grande quantité de blanc d'œuf cru ont été rapportées. Le blanc d'œuf est en effet riche en avidine qui se lie avec la biotine et la rend peu absorbable [30].

#### Expression clinique

Les carences en biotine s'expriment sur le plan clinique par une xérose cutanée diffuse, avec desquamation fine des extrémités, une pâleur généralisée, un eczéma périorificiel et une alopécie. La langue est souvent atrophique.

Dans les formes congénitales, les signes généraux sont au premier plan. Le déficit en holocarboxylase synthétase s'exprime ainsi par une acidose métabolique grave, accompagnée de vomissements, d'une polypnée et de convulsions. Une dermatite érythémateuse extensive et croûteuse apparaît secondairement. Lors des déficits en biotinidase, il y a des épisodes convulsifs, des myoclonies et une ataxie. Les lésions cutanées ressemblent à celles de l'acrodermatite entéropathique.

### ■ Vitamine B<sub>9</sub> (folates)

#### Rôle

L'acide folinique a un rôle dans le métabolisme des acides aminés, dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques indispensables à la formation de l'ADN et dans la production de globules rouges.

#### Métabolisme

L'acide folique est composé de ptéridine, d'acide aminobenzoïque et d'acide glutamique. Il est absorbé au niveau de l'intestin grêle. Dans l'organisme, l'acide folique est transformé en acide folinique, forme biologiquement active avec l'aide de vitamine C. L'élimination est digestive.

#### Causes des carences

Dans les pays occidentaux, la première cause de carence en vitamine B<sub>9</sub> est l'alcoolisme, puis viennent les malabsorptions intestinales et certains médicaments comme le méthotrexate, la sulfadiazine, certains antituberculeux et anticonvulsivants. Chez les nourrissons, des carences peuvent se produire en cas d'alimentation exclusive d'aliments longuement bouillis. La grossesse, l'hémodialyse, la prématurité, la desquamation diffuse augmentent les besoins quotidiens en folates. Les syndromes myéloprolifératifs, les anémies hémolytiques chroniques entraînent une consommation accrue de vitamine B<sub>9</sub>.

#### Expression clinique

Les symptômes cutanés sont rarement au premier plan et sont très proches de ceux que l'on peut voir dans les carences en vitamine

B<sub>12</sub>. Il peut y avoir une pigmentation brun-gris réticulée des zones corporelles photoexposées [18], pouvant aussi toucher les muqueuses. La pigmentation est plus rarement diffuse. Une carence en folates a pu être incriminée dans la genèse de certains vitiligos [25]. Sur le plan muqueux, on peut observer une chéilite, une glossite ou des érosions buccales. Les anomalies biologiques consistent en une anémie macrocytaire arégénérative.

### ■ Vitamine B<sub>12</sub>

#### Rôle

La cyanocobalamine est un nutriment essentiel à toutes les cellules. Elle intervient notamment dans la synthèse des acides nucléiques et la production de globules rouges.

#### Causes des carences

Un déficit en vitamine B<sub>12</sub> peut survenir lors d'une malabsorption intestinale par synthèse amoindrie de facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption iléale de la vitamine B<sub>12</sub> (anémie de Biermer), lors d'achlorhydries, d'infestations microbiennes du tube digestif, de maladies de Whipple et lors de syndrome de Zollinger-Ellison. Des carences congénitales en transcobalamines ont aussi été identifiées. Des carences en vitamine B<sub>12</sub> ont été décrites chez les végétariens.

#### Métabolisme

Les réserves sont habituellement abondantes (4 mg), en comparaison avec les besoins journaliers. Il y a donc un délai de latence de 3 à 6 mois entre le début d'une carence alimentaire et l'apparition des signes cliniques. L'absorption se fait en milieu acide, au niveau de l'iléon terminal et se fait de manière conjointe avec le facteur intrinsèque d'origine gastrique. Dans le sang, elle est liée à trois protéines appelées transcobalamines I, II et III, de structure proche. L'élimination se fait dans les selles.

#### Manifestations cliniques

##### • Signes cutanés

La carence en vitamine B<sub>12</sub> induit une hyperpigmentation cutanée diffuse, réticulée, accentuée dans les plis de flexion, dans les plis palmaires et en regard des articulations métacarpophalangiennes. Elle peut toucher de manière exclusive les pulpes et les ongles [29]. On peut aussi voir des macules discrètement hyperpigmentées de la nuque et des faces latérales de l'abdomen. Sur le plan histologique, la pigmentation est due à la présence de mélanophages dans le derme et à une augmentation de la quantité de mélanine dans la couche basale de l'épiderme.

##### • Signes muqueux

Il y a une décapillation de la langue, qui touche d'abord la pointe et les bords. Cette glossite, décrite par Hunter n'est pas spécifique de la carence en vitamine B<sub>12</sub>. On voit aussi des macules pigmentées de la muqueuse orale, isolées ou associées aux modifications pigmentaires cutanées.

##### • Signes extracutanés

Les autres symptômes sont la fatigue, l'anémie et la neuropathie des membres inférieurs.

#### Traitement

Un délai de plusieurs mois est souvent nécessaire avant de pouvoir observer une régression des troubles pigmentaires.

## CARENES EN OLIGOÉLÉMENTS

### ■ Zinc

#### Rôle

Le zinc est un élément minéral indispensable au fonctionnement normal de toute cellule. Il permet le fonctionnement de plus de 200 enzymes essentielles que sont les phosphatases alcalines, l'alcool

déshydrogénase et la plupart des enzymes digestives. Le zinc régle le fonctionnement de l'ADN et de l'ARN polymérase. Il intervient comme élément régulateur de l'immunité, de la cicatrisation et de la multiplication cellulaire.

### Métabolisme

L'absorption concerne entre 20 et 30 % du zinc ingéré et se fait principalement dans l'intestin grêle. Certains phytates contenus dans les graines de céréales peuvent inhiber cette absorption. Les aliments riches en fibre ont aussi tendance à diminuer la biodisponibilité du zinc.

### Causes des carences

Il y a des zones endémiques de carence en zinc au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et en Turquie, en raison d'une alimentation basée essentiellement sur du pain complet, à fort contenu en phytates et en fibres. Les carences protéiques s'accompagnent souvent d'une carence en zinc.

Dans les pays occidentaux, les déficits en zinc peuvent se voir chez les nourrissons ayant un régime alimentaire inadapté, les prématurés, les femmes enceintes, les alcooliques, les malades souffrant d'une malabsorption et chez ceux ayant une nutrition parentérale exclusive<sup>[2]</sup>. Des agents chélateurs comme les diurétiques, le valproate de sodium peuvent induire aussi des carences en zinc. L'alcool, en intervenant directement sur le tubule rénal entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de zinc.

Certaines carences sont d'origine génétique. L'acrodermatite entéropathique est due à une malabsorption spécifique du zinc et se transmet de manière autosomique récessive. Elle affecte principalement les enfants d'origine italienne, arménienne ou iranienne. Les symptômes débutent dans les premiers mois de la vie, habituellement peu de temps après le sevrage et s'améliorent la plupart du temps spontanément avec l'âge. Exceptionnellement, cette affection est mortelle.

### Expression clinique

Le déficit en zinc se manifeste cliniquement en 2-3 mois. Chez les enfants atteints d'acrodermatite entéropathique, il se manifeste 4 à 6 semaines après le sevrage.

Les carences aiguës en zinc se manifestent sous forme d'une éruption eczématiforme, parfois bulleuse ou pustuleuse des extrémités, des zones périurificielles et des régions anogénitales. Il y a une inflammation paronychia. Les plis palmaires et les plis de flexion digitaux ont une coloration grise. Certaines des lésions prennent un aspect nécrotique ou ressemblent à des brûlures. Il y a souvent une alopecie diffuse avec présence de cheveux fins. Les symptômes généraux sont souvent au premier plan et associent une photophobie et un syndrome dépressif.

Chez les malades ayant une carence chronique en zinc, les lésions cutanées se disposent aux zones de friction, de traumatisme et de pression répétée, comme les genoux, les coudes, les chevilles et les malléoles. Il s'agit de plaques bien limitées, de couleur brune, pouvant ressembler à une lichénification. Elles comportent peu de desquamation, ce qui les distingue du psoriasis. On peut aussi observer l'existence d'une dermatose faciale ressemblant à une dermite séborrhéique et des poussées d'acné. Une éruption réticulée du tronc a été décrite chez des alcooliques chroniques<sup>[11]</sup>. La vitesse de cicatrisation est ralentie. La chevelure est clairsemée, avec présence de cheveux fourchus et cassés. Lorsque le déficit est profond, il peut y avoir des lignes de Beau sur les ongles, traduisant l'arrêt brutal de la croissance unguéale. Sur le plan général, les malades souffrent parfois d'un état dépressif ou d'un syndrome schizoïde. Ils peuvent avoir une ataxie, des tremblements, des diarrhées, une hépatomégalie ou une splénomégalie. Sur le plan oculaire, il peut y avoir une blépharite, une conjonctivite, une photophobie. L'immunité est souvent altérée et les épisodes infectieux plus nombreux.

Sur le plan biologique, les phosphatases alcalines sont abaissées. Dans la mesure où l'albumine lie 60 à 70 % du zinc corporel, une

hypoalbuminémie profonde s'accompagne toujours d'un taux de zinc abaissé, ne reflétant pas une véritable carence.

### Traitement

L'amélioration clinique survient en 4-5 jours, associée à une normalisation des phosphatases alcalines.

## ■ Acides gras essentiels

### Rôle

Les acides gras essentiels jouent un rôle dans la constitution et la fluidité des membranes cellulaires et dans la régulation de nombreux phénomènes immunitaires et inflammatoires. Au niveau épidermique, l'acide linoléique est essentiel dans la formation des granules lamellaires<sup>[33]</sup>.

### Métabolisme

Les acides gras essentiels sont des acides gras poly-insaturés dont la chaîne de carbone est longue de 18, 20 ou 22 éléments. Ils se définissent par le nombre et la position de la première de leurs doubles liaisons. Trois séries ( $\omega 3$ ,  $\omega 6$ ,  $\omega 9$ ) d'acides gras essentiels existent, utilisant un système enzymatique commun, mais les acides gras  $\omega 6$  sont ceux qui ont l'activité biologique la plus importante<sup>[34]</sup>. Les acides gras  $\omega 9$ , issus de l'acide oléique n'interviennent qu'en cas de carence en acides gras  $\omega 3$ . Leur métabolisme aboutit à la formation d'acide eicosatriénoïque. La série  $\omega 3$  est issue de l'acide alphasélinoléique et aboutit aux acides eicosapentanoïques puis à la prostaglandine  $E_3$  et aux leucotriènes  $B_5$ . La série  $\omega 6$  est issue de l'acide linoléique et aboutit à l'acide arachidonique puis aux leucotriènes  $B_4$  et aux prostaglandines  $E_1$  et  $E_2$ . Le métabolisme de ces chaînes d'acides gras essentiels se fait au niveau hépatique.

### Sources alimentaires

Les acides gras essentiels ne peuvent être obtenus que par apport alimentaire. Les acides gras de la série n-3 sont surtout présents dans les huiles de poisson, ceux de la série n-6 sont contenus dans les huiles végétales. Les besoins en acides gras essentiels sont de 7 à 10 g d'acide linoléique par jour, soit plus de 4 % de l'apport calorique total. Les besoins sont plus élevés chez les femmes enceintes.

### Causes des carences

Les carences isolées en acides gras essentiels sont exceptionnelles. Elles surviennent chez des adultes sous alimentation parentérale exclusive et chez des enfants souffrant de malabsorption.

### Expression clinique

Les signes dermatologiques consistent en une alopecie, avec des cheveux fins, secs et décolorés, des érosions des plis, une perte d'élasticité de la peau, une xérose cutanée diffuse et une éruption érythématosquameuse peu spécifique (fig 3). Il peut aussi y avoir un aspect proche de la dermite séborrhéique<sup>[32]</sup> (fig 4). La vitesse de renouvellement épidermique est en effet multipliée par trois et la perte d'eau transépidermique est accrue<sup>[20]</sup>. Une carence en acides gras essentiels pourrait intervenir dans la pathogénie du prurit des hémodialysés<sup>[35]</sup>.

Les modifications non cutanées incluent des retards de croissance chez les enfants, une stéatose hépatique, une anémie, une thrombopénie, une diminution de la vitesse de cicatrisation des plaies et une augmentation de la susceptibilité aux infections.

### Éléments diagnostiques

Le dosage pondéral des acides gras essentiels sériques est possible, par une technique de chromatographie en phase gazeuse. Il y a carence en acides gras essentiels lorsque le rapport entre l'acide eicosatriénoïque et l'acide arachidonique dépasse 0,4<sup>[24]</sup> ou lorsque le rapport acide linoléique/acide arachidonique est inférieur à 2,3.



**3** Plaques érythémato-squameuses chez un malade souffrant d'une carence en acides gras essentiels.



**4** Aspect proche d'une dermite séborrhéique dans le cadre d'une carence en acides gras essentiels.

### Traitement

L'application transcutanée d'huiles riches en acides gras essentiels, initialement considérée comme efficace en raison d'une absorption accrue dans les zones de peau lésée, doit être abandonnée, car la pénétration est fortement variable<sup>[13]</sup>. On préférera donc une substitution orale. Les spécialités à base d'huile de bourrache, ou d'huile d'onagre (Bionagrol®) permettent de combler les déficits en acides gras  $\omega 6$ , les huiles de poissons (Maxepa®) en acides gras  $\omega 3$ .

### ■ Fer

Le contenu en fer d'un adulte normal est de 4 à 5 grammes, dont 70 % sont contenus dans l'hémoglobine. L'organisme a une capacité

limitée à excréter le fer et l'homéostasie est principalement assurée par modification de l'absorption digestive. Les composants ferriques ont besoin d'être réduits en forme ferrique ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pour pouvoir être absorbés. L'acide ascorbique qui réduit et chélate le fer permet ainsi d'augmenter l'absorption.

Une carence en fer peut s'exprimer par un prurit généralisé et par une perte de cheveux. Il peut aussi y avoir une glossite avec atrophie des papilles linguales, une perlèche et une koïlonychie. L'apport journalier conseillé est de 10 à 15 mg pour un enfant, de 20 mg chez un adulte jeune ou une femme et de 10 mg pour un adulte au-delà de 20 ans. Le diagnostic d'une carence martiale se fait par dosage du fer sérique, tandis que l'on peut évaluer les réserves par le dosage de la ferritine.

### ■ Sélénium

Le sélénium est un oligoélément essentiel. Ses sources alimentaires sont essentiellement les viandes, et notamment le foie et les rognons, les crustacés, les céréales, le lait et les légumes. Une carence peut s'exprimer par une dépigmentation de la peau et des cheveux.



## Références

- [1] Allbritton J, Simmons-O'Brien E, Hutcheons D, Whitmore SE. Cronkhite-Canada syndrome: report of two cases, biopsy findings in the associated alopecia, and a new treatment option. *Cutis* 1998 ; 61 : 229-232
- [2] Arakawa T, Tamura T, Igarashi Y, Suzuki H, Sandstead HH et al. Zinc deficiency in two infants during total parenteral alimentation for diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1976 ; 29 : 197-204
- [3] Barr DJ, Riley RJ, Greco DJ. Vitamin A deficiency associated with bowel bypass surgery. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 919-921
- [4] Barthelemy H, Chouvet B. Signes cutanés des carences vitaminiques. *Ann Dermatol Venereol* 1983 ; 110 : 365-378
- [5] Bleasel NR, Stapleton KM, Lee MS, Sullivan J. Vitamin A deficiency phrynodema : due to malabsorption and inadequate diet. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 322-324
- [6] Boulinguez S, Bouyssou-Gauthier ML, DeVençay P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Scorbut révélé par un purpura ecchymotique et des ulcères hémorragiques des membres inférieurs. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; 127 : 510-512
- [7] Bruce A, Ng CS, Wolfson HC, Smallridge RC, Lookingbill DP. Cutaneous clues to Cronkhite-Canada syndrome : a case report. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 212
- [8] Buno JJ, Morelli JG, Weston WL. The enamel paint sign in the dermatologic diagnosis of early-onset Kwashiorkor. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 107-108
- [9] Darmstadt GL, McGuire J, Ziboh VA. Malnutrition-associated rash of cystic fibrosis. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17 : 337-347
- [10] Darmstadt GL, Schmidt CP, Wechsler DS, Tunnessen WW, Rosenstein BJ. Dermatitis as a presenting sign of cystic fibrosis. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1358-1364
- [11] Ecker RI, Schroeter AL. Acrodermatitis and acquired zinc deficiency. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 937-939
- [12] Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Papoz L, Dupin H. Apports nutritionnels d'un échantillon représentatif de la population du Val de Marne. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1991 ; 39 : 245-261
- [13] Hunt CE, Engel RR, Modler S, Hamilton W, Bissen S, Holman RT et al. Essential fatty acid deficiency in neonates : inability to reverse deficiency by topical applications of EFA-rich oils. *J Pediatr* 1978 ; 92 : 603-607
- [14] Jan V, Saugier J, Arbeille B, Maurage C, Callens A, Lorette G. Élastose perforante serpiginieuse associée à une carence en vitamine A chez un enfant trisomique 21. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 188-190
- [15] Kwee D, Fields JP, King LE. Subcutaneous Whipple's disease. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 188-190
- [16] Liu T, Howard RM, Mancini AJ, Weston WL, Paller AS, Drolet BA et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 630-636
- [17] Logan WS. Vitamin A and keratinisation. *Arch Dermatol* 1972 ; 105 : 748-753
- [18] Marks VJ, Briggaman RA, Wheeler CE. Hyperpigmentation in megaloblastic anemia. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 12 : 914-917
- [19] Mazzocchi C, Michel JL, Chalencon V, Teyssier G, Rayet I, Cambazard F. Zinc deficiency in mucoviscidosis. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 : 1081-1084
- [20] McCullough JL, Schreiber SH, Ziboh VA. Cell proliferation kinetics of epidermis in the essential fatty acid deficient rat. *J Invest Dermatol* 1978 ; 70 : 318-320
- [21] McKenna KE, Dawson JF. Scurvy occurring in a teenager. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 75-77
- [22] Menni S, Boccardi D, Brusasco A. Ichthyosis revealing coeliac disease. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 398-399
- [23] Miller CJ. Nutritional deficiency and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1-30
- [24] Monpoint S, Guillot B, Truchetet F, Grosshans E, Guilhaud JJ. Acides gras en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1992 ; 119 : 233-239
- [25] Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo : a nutritional approach. *Cutis* 1992 ; 50 : 39-42
- [26] Nakjang Y, Yutanavit T. Phrynodema : a review of 105 cases. *J Dermatol* 1988 ; 15 : 531-534
- [27] Nicholls L. Phrynodema. A condition due to vitamin deficiency. *Indian M Gaz* 1933 ; 68 : 681-683
- [28] Ortolí JC, Courville P, Ollivaud L, Chemaly P, Goy B, Goudie G et al. Purpura isolé des 4 membres révélant un scorbut. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 785-787
- [29] Ridley CM. Pigmentation of fingertips and nail in vitamin B12 deficiency. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 105-106
- [30] Roth KS. Biotin in clinical medicine- a review. *Am J Clin* 1981 ; 34 : 1967-1974
- [31] Schattner A. A 70-year-old man with isolated weight loss and a pellagra-like syndrome due to celiac disease. *Yale J Biol Med* 1999 ; 72 : 15-18
- [32] Truchetet E, Brändle I, Grosshans E. Hautveränderungen, pathophysiologie und therapie bei mangel an essentiellen fettsäuren. *Z Hautkr* 1987 ; 63 : 290-301
- [33] Wertz PW, Schwartzendruber DC, Abraham W, Madison KC, Downing DT et al. Essential fatty acids and epidermal integrity. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1381-1384
- [34] Wright S. Essential fatty acids and the skin. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 503-515
- [35] Yoshimoto Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, Saima S, Kikuschi Y, Shay J et al. Effects of oral supplementation in evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uraemic skin symptoms in haemodialysis patients. *Nephron* 1999 ; 81 : 151-159



# Dermatoses de l'aréole et du mamelon

F Cordoliani  
M Rybojad

**Résumé.** – La pathologie cutanée de la région du mamelon et de l'aréole est dominée par la maladie de Paget. Ce carcinome intraépidermique est fréquemment révélateur d'un adénocarcinome intragalactophorique sous-jacent auquel il est presque constamment associé. L'affection se manifeste par des modifications unilatérales du mamelon dont la chronicité doit attirer l'attention et conduire à la biopsie cutanée. L'ectasie galactophorique et l'adénomatose érosive sont des pathologies bénignes comportant aussi des modifications mamelonnaires fréquemment associées à un écoulement mamelonnaire. Toutes ces affections relèvent d'une prise en charge gynécologique. La région aréolomamelonnaire est un site privilégié du lymphocytome cutané bénin secondaire à une morsure de tique. Les mélanomes et carcinomes cutanés sont rares. Les carcinomes basocellulaires sont plus fréquents chez l'homme.

En dehors des tumeurs, la majorité des affections cutanées rencontrées dans cette topographie n'a pas de spécificité, hormis l'hyperkératose idiopathique de l'aréole et du mamelon et l'hyperplasie sébacée aréolaire. Les douleurs mamelonnaires peuvent survenir à l'occasion de certains sports responsables de microtraumatismes ou pendant un allaitement compliqué d'une surinfection staphylococcique ou candidosique. Le mamelon surnuméraire est la présentation la plus fréquente du tissu mammaire accessoire. Le piercing des mamelons peut se compliquer d'infection et d'allergie de contact.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** mamelon, mamelon surnuméraire, aréole, sein, maladie de Paget, adénomatose érosive, tumeur syringomateuse, papillomatose floride, ectasie galactophorique, hyperkératose de l'aréole et du mamelon, maladie de Fox-Fordyce, hyperplasie sébacée aréolaire, lymphocytome cutané bénin, piercing.

## Introduction

L'atteinte dermatologique de la région du mamelon et de l'aréole n'est pas un motif fréquent de consultation dermatologique. La plupart des problèmes dermatologiques rencontrés en pratique courante sont liés à une dermatose sans spécificité dans cette localisation et dont le diagnostic est facilité par l'examen de tout le tégument. Parmi les atteintes spécifiques de cette région, la maladie de Paget doit être évoquée de principe devant toute dermatose unilatérale persistante. Les autres tumeurs, le plus souvent bénignes, sont de diagnostic histologique. La découverte d'un écoulement mamelonnaire ou d'une masse mammaire palpable doit faire recourir sans délai à une prise en charge gynécologique.

## Anatomie et variations anatomiques

L'aréole et le mamelon forment la plaque aréolomamelonnaire. L'aréole est pigmentée et sa surface est bordée de petites élevures liées à de volumineuses glandes sébacées. Les canaux galactophores se terminent dans le mamelon par les pores galactophores. Le derme sous-jacent est riche en glandes sébacées apocrines, en terminaisons nerveuses et en fibres musculaires lisses du muscle aréolaire. Des

cellules épidermiques particulières ont été mises en évidence par Toker dans 10 % des mamelons normaux. Ces cellules à cytoplasme abondant ont tendance à ébaucher des structures glandulaires et sont appelées cellules claires de Toker<sup>[63]</sup>.

Les variations de forme des mamelons sont nombreuses. Ils peuvent être naturellement rétractés, ombiliqués s'ils sont fixés dans cette position ou invaginés s'ils sont extériorisables. Seule la rétraction acquise du mamelon doit faire craindre un cancer mammaire sous-jacent. L'hypertrophie mamelonnaire peut être corrigée chirurgicalement<sup>[20, 43]</sup>.

La présence de tissu mammaire accessoire touche entre 1 et 6 % de la population<sup>[13]</sup> et se présente sous une forme variable : mamelon seul, aréole seule, mamelon et aréole, isolés le plus souvent, parfois associés à une glande mammaire. La présentation la plus courante est le mamelon surnuméraire qui siège sur la ligne mammaire embryonnaire (crête mammaire) allant de la partie antérieure du pli axillaire à la partie interne des plis inguinaux. Il peut être bilatéral. Son siège peut être ectopique, en dehors de la ligne mammaire embryonnaire<sup>[14]</sup> ; cette anomalie est parfois familiale<sup>[13, 58, 66]</sup>. Dans les formes familiales, la présence de tissu mammaire accessoire peut varier selon les sujets d'un simple mamelon surnuméraire au sein surnuméraire complet (polymastie)<sup>[64]</sup>. Une association significative à diverses anomalies morphologiques des voies urinaires (polykystose rénale, sténose congénitale de la jonction pyélo-urétérale, agénésie rénale, kyste rénal unique...), le plus souvent homolatérales, a été retrouvée dans 7 % des cas d'une série<sup>[66]</sup>. Mais cette association est controversée<sup>[13, 35, 42]</sup>. Le risque de cancer urogénital serait peut-être augmenté<sup>[18, 42]</sup>. Le mamelon

Florence Cordoliani : Ancien chef de clinique.

Michel Rybojad : Praticien hospitalier.

Service de dermatologie (professeur Morel), hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France.





**1** Maladie de Paget débutante : croûtelles du mamelon (collection Professeur Aractingi).

surnuméraire peut être ôté comme un *nævus*, avec lequel il est parfois confondu. L'aréole et le mamelon surnuméraires peuvent être le siège des mêmes pathologies que celles de la plaque aréolomamelonnaire [4, 36, 50].

## Tumeurs malignes aréolomamelonnaires

### MALADIE DE PAGET

Il s'agit d'un adénocarcinome intraépidermique de la région aréolomamelonnaire, très fréquemment associé à un adénocarcinome mammaire intragalactophorique sous-jacent qui détermine le pronostic et dont la recherche doit être systématique.

L'affection a été décrite en 1874 par Sir James Paget. Elle représente de 0,7 à 4 % des cancers mammaires [6]. Elle survient surtout chez la femme dans la sixième décennie. Moins de 60 cas ont été rapportés chez l'homme [10, 32]. La maladie de Paget peut aussi survenir sur un sein surnuméraire [36].

#### ■ Description clinique

L'atteinte est toujours unilatérale et débute insidieusement par des modifications cutanées, non prurigineuses, débutant au mamelon (fig 1) et d'extension lente, centrifuge, vers l'aréole. Elle réalise alors une nappe érythémateuse, bien limitée (fig 2), dont la surface peut être érosive, suintante, croûteuse ou encore hyperkératosique. Le mamelon peut être rétracté ; il peut exister un écoulement mamelonnaire sérosanglant. Des améliorations transitoires sont décrites et ne doivent pas faire éliminer le diagnostic [22]. Les formes pigmentées simulent un mélanome malin [32]. Parfois, une maladie de Paget vulvaire lui est associée [27].

#### ■ Description histologique

L'examen anatomopathologique de la biopsie cutanée montre, dans l'épiderme, de grandes cellules claires au cytoplasme abondant, à noyau large et nucléolé (cellules de Paget). Elles sont en nombre variable, isolées ou regroupées en amas. Elles prédominent au niveau des couches basales, mais peuvent envahir l'épiderme sur toute sa hauteur. Ces cellules peuvent contenir des mucopolysaccharides et être colorées par l'acide périodique de Schiff (PAS) ou le bleu alcian. En immunohistochimie, les cellules expriment les cytokératines glandulaires de bas poids moléculaire dans 90 % des cas, notamment la cytokératine 7 [60] – et l'antigène épithélial de membrane (EMA) dans 90 à 100 % des cas [17, 73]. – L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est exprimé dans 30 à 70 % des cas, la protéine S100 entre 0 et 35 % des cas. La *gross cystic disease*



**2** Maladie de Paget évoluée : nappe érythémateuse, croûteuse, bien limitée ; rétraction du mamelon (collection Professeur Aractingi).

*fluid protein* (GCDFP-15), marqueur des glandes apocrines, est positive dans 45 à 55 % des cas. Le marquage de l'oncoprotéine C-erb B2 est retrouvé dans la majorité des cas [31]. L'expression des cytokératines glandulaires, de l'EMA, de l'ACE et la négativité des cytokératines épidermiques de haut poids moléculaire orientent vers la nature glandulaire de la cellule de Paget.

#### ■ Association à un cancer intragalactophorique sous-jacent

Cette association est très fréquente et ne doit pas être récusée si la palpation du sein et la mammographie sont normales. En effet, l'étude histologique des pièces de mastectomie retrouve un carcinome intragalactophorique sous-jacent dans plus de 80 % des cas [22, 39, 75]. Celui-ci est le plus souvent in situ, plus rarement invasif. Il est multifocal dans 20 à 73 % des cas [22, 75]. Cependant, la palpation du sein révèle une masse tumorale, sous l'aréole ou à distance, dans moins de 50 % des cas [53, 75]. La mammographie est anormale dans 60 % des cas en moyenne : 92 % s'il existe une masse palpable et 50 % en l'absence de masse palpable [33].

#### ■ Origine de la cellule de Paget

Elle est encore l'objet de controverses. Il est cependant probable que, dans la majorité des cas, les cellules de Paget proviennent de la migration dans l'épiderme de cellules issues d'un carcinome des canaux galactophoriques contigus. Il n'est pas toujours possible de démontrer une continuité histologique entre la maladie de Paget et le carcinome mammaire sous-jacent [73] mais plusieurs études immunohistochimiques portant sur la lésion de Paget et le carcinome sous-jacent ont permis de mettre en évidence dans 90 à 100 % des cas une bonne concordance pour les marqueurs exprimés : cytokératine 7 et oncoprotéine Her/neu [44], EMA et ACE [17, 73], GCDFP-15 [17]. Les rares cas où le carcinome sous-jacent n'est pas retrouvé sur la pièce de mastectomie font supposer que la cellule de Paget pourrait provenir de l'hyperplasie des cellules de Tokar [67].

#### ■ Diagnostic différentiel

L'eczéma est bien différent par la bilatéralité de ses lésions, le prurit, l'évolution par poussées et l'atteinte d'autres parties du corps.

D'autres tumeurs, comme l'adénomatose érosive le plus souvent et plus rarement le carcinome basocellulaire pagétoïde, la maladie de Bowen, le mélanome (pour les maladies de Paget pigmentées) peuvent être difficiles à distinguer cliniquement et partagent avec la



**3** Extension cutanée à l'aréole d'un adénocarcinome mammaire (collection Professeur Morel).

maladie de Paget le caractère unilatéral et la chronicité de l'évolution. La biopsie cutanée permet d'en faire le diagnostic. Histologiquement, la distinction avec la maladie de Bowen à cellules claires (pagétoïde) et le mélanome in situ peut parfois nécessiter une étude immunohistochimique complémentaire [31, 57, 70].

#### ■ **Pronostic**

Il dépend surtout du caractère invasif ou non du carcinome intragalactophorique associé. La survie à 10 ans est supérieure à 90 % en l'absence de masse palpable et inférieure à 40 % en cas de masse palpable [33]. Le pronostic serait plus sévère en cas de survenue avant la ménopause et chez l'homme [21].

#### ■ **Traitement**

La maladie de Paget relève d'une prise en charge en milieu spécialisé en oncologie ou gynécologie qui n'est pas détaillée ici. Le traitement chirurgical par une mastectomie qui était le traitement de référence, en raison du caractère fréquemment multicentrique de l'adénocarcinome intragalactophorique associé, pourrait être remplacé, pour les formes sans masse palpable et à mammographie normale, par un traitement radiochirurgical plus conservateur [33, 56].

### **CARCINOME BASOCELLULAIRE**

Cette localisation est extrêmement rare, 21 cas seulement étant rapportés en 1993 [8, 72]. La nette prédominance masculine serait liée à la plus grande exposition solaire de la poitrine que chez la femme [8]. L'aspect est celui d'une plaque infiltrée, érythémateuse, croûteuse, bien limitée dans la forme pagétoïde, entourée d'une bordure papuleuse perlée, ou bien d'une ulcération croûteuse ou encore d'une tumeur bourgeonnante et saignotante du mamelon. Le traitement consiste en une excision chirurgicale simple avec une marge de 3 à 5 mm.

### **AUTRES TUMEURS MALIGNES**

Les mélanomes, carcinomes spinocellulaires et maladie de Bowen sont très rares [70]. La maladie de Bowen et les mélanomes posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel histologique avec la maladie de Paget, nécessitant le recours aux immunomarquages [31, 57, 70]. Le léiomyosarcome est exceptionnel. Seuls six cas mammaires étaient rapportés en 1981, dont un seul atteignant le mamelon [16]. Un cas a été rapporté sur une aréole ectopique [4]. L'extension cutanée d'un adénocarcinome mammaire à la plaque aréolomamelonnaire est un signe d'évolution avancée (fig 3).

## **Tumeurs bénignes**

### **ADÉNOMATOSE ÉROSIVE DU MAMELON**

Cette tumeur bénigne, développée aux dépens des canaux galactophores du mamelon, aussi appelée papillomatose floride des canaux mamelonnaires [23, 48, 50], est le principal diagnostic différentiel

de la maladie de Paget. Elle survient chez la femme avant l'âge de la ménopause. L'atteinte est unilatérale et se manifeste par un suintement mamelonnaire. Le mamelon a un aspect érosif, croûteux et peut être augmenté de volume. Parfois, un nodule est palpable sous le mamelon. L'évolution se fait sur des mois, voire des années, parfois émaillée de complications infectieuses locorégionales (abcès du sein, adénopathies). L'affection a aussi été décrite chez l'enfant [3], chez l'homme, sur mamelon surnuméraire [50]. L'examen histologique montre une prolifération ductale bénigne superficielle, ulcérant l'épiderme, composée d'une double assise cellulaire avec une couche interne de cellules épithéliales, dénuées d'atypies cellulaires, bordant la lumière et une couche externe de cellules myoépithéliales. En immunohistochimie, le marquage par l'antiactine des cellules myoépithéliales en périphérie des structures canalaire est un signe de valeur [49].

Cliniquement, le diagnostic différentiel se pose avec la maladie de Paget et l'ectasie galactophorique [50].

Histologiquement, le diagnostic différentiel le plus important est celui de carcinome galactophorique bien différencié dont le marquage par l'antiactine est négatif.

Le risque de carcinome mammaire ne semble pas être augmenté [3]. Le traitement consiste en une mamelonnectomie emportant le tissu sous-aréolaire atteint, suivie d'une reconstruction du mamelon [68]. L'allaitement est ensuite déconseillé en raison du risque d'engorgement [7]. En cas de mamelonnectomie incomplète, la lésion peut récidiver [1].

### **TUMEUR SYRINGOMATEUSE DU MAMELON**

Cette tumeur extrêmement rare est considérée comme bénigne, mais a un comportement local infiltrant [19, 65]. Elle se traduit par un nodule, ou une ulcération ou encore une rétraction du mamelon, unilatérale, associée à un écoulement mamelonnaire. Une excision chirurgicale large est nécessaire pour éviter les récives.

### **LYMPHOCYTOME CUTANÉ BÉNIN**

L'atteinte aréolaire serait la localisation la plus fréquente, chez l'adulte, du lymphocytome cutané bénin de la borréliose de Lyme [62].

C'est un nodule unique érythémateux ou violine de l'aréole ou du mamelon, ferme et sensible, bien limité, survenant au site d'une morsure de tique. Il est rarement précédé ou accompagné d'un erythema chronicum migrans [29]. La biopsie montre un infiltrat lymphocytaire dermique dense organisé en follicules lymphoïdes à centres clairs, sans monotypie en immunohistochimie. La sérologie des borrélioses peut être positive. L'évolution se fait vers la disparition spontanée en plusieurs mois. Elle est accélérée par le traitement antibiotique par cyclines (amoxicilline) prescrit systématiquement pour prévenir les complications tardives de la borréliose.

### **NEUROFIBROME**

Les neurofibromes de l'aréole et du mamelon sont fréquents au cours de la neurofibromatose de Recklinghausen (fig 4).

### **LÉIOMYOME SOLITAIRE DU MAMELON**

Cette tumeur très rare est développée aux dépens des muscles lisses de l'aréole et du mamelon. Moins de 30 cas sont rapportés [30]. La tumeur se présente comme un nodule douloureux du mamelon [51]. Le traitement est chirurgical et peut être suivi d'une récurrence locale.

### **AUTRES TUMEURS BÉNIGNES**

Les tumeurs bénignes cutanées comme les nævus, les verrues séborrhéiques, le molluscum pendulum sont courantes et de diagnostic évident. Un acanthome à cellules claires de siège mamelonnaire a été révélé par une lésion eczématiforme non améliorée par les dermocorticoïdes [38].





4 Neurofibrome du mamelon au cours d'une neurofibromatose de type 1 (collection Professeur Morel).



6 Hyperplasie sébacée : micropapules jaunâtres confluant en une plaque touchant une partie du mamelon et de l'aréole (collection Professeur Bonafé).



5 Hyperkératose idiopathique de l'aréole (collection Professeur Morel).



7 Ectasie galactophorique : suintement mamelonnaire (collection Professeur Aractingi).

## Pathologie non tumorale propre à la plaque aréolomamelonnaire

### HYPERKÉRATOSE NÆVOÏDE DE L'ARÉOLE ET DU MAMELON

Dans sa forme idiopathique, nævoïde, elle touche plus fréquemment la femme et apparaît après la puberté ou lors d'une grossesse [5]. Chez l'homme, elle peut être favorisée par un traitement hormonal féminisant [25] ou être idiopathique [40, 47]. Les modifications sont en général bilatérales et touchent l'aréole et/ou le mamelon [74] et se manifestent par des excroissances hyperpigmentées filiformes, de 5 à 10 mm de hauteur (fig 5). La biopsie montre une hyperkératose, une acanthose et une papillomatose. Le traitement est justifié par la gêne esthétique et fait appel aux rétinoïdes locaux, à la cryothérapie [40, 47], à la chirurgie, au laser CO<sub>2</sub> [12].

### HYPERPLASIE SÉBACÉE ARÉOLAIRE

Il s'agit d'un aspect de connaissance récente, se manifestant par l'apparition de papules ou d'un épaissement diffus, de coloration jaunâtre (fig 6), de l'une ou des deux aréoles, survenant chez la femme ou l'homme en état d'hyperœstrogénie [26]. La biopsie retrouve de nombreuses glandes sébacées dans le derme superficiel. Pour certains, il pourrait s'agir de grains de Fordyce [11].

### ECTASIE GALACTOPHORIQUE

Elle se traduit par un écoulement mamelonnaire crémeux ou sanglant unilatéral, accompagné d'une tuméfaction douloureuse sous-aréolaire [50] (fig 7). La biopsie montre une dilatation des canaux

galactophores dont la lumière est emplie d'une substance amorphe. Cette affection peut aussi survenir dans l'enfance [45].

### MAMELONS DOULOUREUX

Des douleurs mamelonnaires en période d'allaitement doivent faire rechercher une surinfection candidosique [71] ou staphylococcique [55]. Un phénomène de Raynaud peut toucher les mamelons et gêner l'allaitement [41]. Une douleur mamelonnaire est rarement révélatrice d'un cancer mammaire sous-jacent [71].

Des érosions mamelonnaires bilatérales et douloureuses, d'origine mécanique, peuvent être déclenchées par le frottement des vêtements lors de la pratique de la course à pied ou avec la planche chez les adeptes du surf [9]. La prévention repose sur le port de soutien-gorge chez la femme et l'application de vaseline sur les mamelons lors de la course à pied.

## Dermatoses non spécifiques de l'aréole et du mamelon

### ECZÉMA

L'eczéma de la région aréolomamelonnaire est surtout lié à l'atopie. L'atteinte est bilatérale, prurigineuse, sans déformation du mamelon. Les lésions sont mal limitées avec des contours émiétés. L'évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions. Parfois, les lésions





8 « Molluscum contagiosum » du mamelon chez un sidéen (collection Professeur Morel).



9 Morphée du sein respectant l'aréole (collection Professeur Morel).

sont chroniques et lichénifiées. D'autres localisations sont associées, notamment dans les plis. Le traitement repose sur la corticothérapie locale intermittente.

Devant une atteinte unilatérale et chronique, une maladie de Paget est impérativement éliminée par une biopsie.

#### HYPERKÉRATOSES SECONDAIRES

Diverses dermatoses peuvent occasionnellement être responsables d'une hyperkératose aréolaire secondaire comme l'acanthosis nigricans, les lymphomes épidermotropes<sup>[2]</sup>, la gale norvégienne, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier<sup>[28]</sup>. L'atteinte n'est dans ces cas pas simplement limitée à la plaque aréolomamelonnaire. Un hamartome épidermique thoracique atteignant le sein peut aussi être responsable d'une hyperkératose aréolaire.

#### MALADIE DE FOX-FORDYCE

Il s'agit d'une maladie rétionnelle des glandes sudoripares apocrines, rare, d'étiologie inconnue. Elle prédomine nettement chez la femme, après la deuxième décennie. L'atteinte des aisselles est constante et peut s'associer à l'atteinte des aréoles mammaires et de la région anogénitale. Le prurit intense évolue par poussées paroxystiques déclenchées par la sudation. Les lésions sont des petites papules folliculaires. La biopsie montre une accumulation de kératine dans la lumière dilatée de la portion intraépidermique du canal sudoral. En amont, il peut y avoir une rupture de la glande sudorale, avec un infiltrat dermique inflammatoire. Le traitement est décevant et repose sur les dermocorticoïdes, la trétinoïne à 1 %, la clindamycine topique<sup>[46]</sup>, l'isotrétinoïne par voie orale<sup>[24]</sup>.

#### HIDROSADÉNITE ARÉOLAIRE

La région aréolaire comporte des glandes sudorales apocrines annexées aux follicules pilosébacés, qui peuvent être touchées par le processus inflammatoire chez les patients souffrant d'hydrosadénite. Cette localisation est rare et se traduit par des abcès aréolaires récidivants. Un traitement chirurgical radical consistant en l'excision des glandes apocrines aréolaires a été proposé<sup>[15]</sup>.

#### DERMATOSES INFECTIEUSES

Verrues vulgaires, condylomes<sup>[59]</sup>, molluscum contagiosum (fig 8) sont rares et s'accompagnent en général d'autres localisations cutanées.

Une localisation d'une infection herpétique au mamelon peut survenir après un contage sexuel ou pendant l'allaitement d'un nourrisson porteur d'une gingivostomatite herpétique<sup>[54, 76]</sup>.

Chez la femme, la gale donne volontiers un prurit et des lésions de grattage, parfois des sillons, des mamelons et aréoles. Le prurit généralisé est à prédominance nocturne, familial. Les lésions cutanées associées ont une topographie évocatrice du diagnostic : espaces interdigitaux, face antérieure des poignets, flancs, fesses.

Le chancre syphilitique mamelonnaire de la nourrice, contaminée par un nourrisson atteint de syphilis congénitale, est une maladie historique qui ne se voit plus depuis la disparition de cette pratique d'allaitement.

Pendant l'allaitement, la surinfection mamelonnaire candidosique ou staphylococcique est fréquente et peut être prévenue par des soins locaux attentifs.

Le *piercing* des mamelons peut être compliqué d'eczéma de contact par allergie à l'anneau et d'infections staphylococciques. Cette pratique est déconseillée chez les femmes porteuses de prothèses en raison du risque de dissémination de l'infection à la prothèse<sup>[34]</sup>.

#### DIVERS

Des cas anecdotiques de lichen scléroatrophique<sup>[61]</sup>, nécrobiose lipoïdique<sup>[37]</sup>, calcinose<sup>[52]</sup>, mucinose dermique aréolaire précédant un mycosis fongioïde<sup>[69]</sup> ont été rapportés. En revanche, les morphées des seins épargnent la plaque aréolomamelonnaire (fig 9).

### Conclusion

Les tumeurs de l'aréole et du mamelon sont rares. Toute lésion unilatérale persistante doit attirer l'attention du clinicien et faire pratiquer une biopsie cutanée. Les tumeurs malignes épidermiques habituelles (carcinomes spinocellulaires et basocellulaires, mélanomes) sont exceptionnelles dans cette localisation. La maladie de Paget doit bénéficier d'un diagnostic à un stade précoce en raison de son association fréquente à un adénocarcinome mammaire sous-jacent. L'ectasie galactophorique et l'adénomatose érosive sont bénignes mais peuvent simuler une maladie de Paget purement mamelonnaire et sont diagnostiquées après biopsie cutanée. Elles posent un problème thérapeutique en raison des séquelles esthétiques possibles après traitement chirurgical. Dans la pathologie non tumorale, seule l'hyperkératose nævoïde est une affection spécifique de cette région.

## Références

- [1] Adant JP, Paquet P, Bluth F, Nelissen X, Piérard G. Adénomatose érosive du mamelon. *Ann Chir Plast Esthét* 1997 ; 42 : 638-641
- [2] Ahn SK, Chung J, Soo Lee W, Kim SC, Lee SH. Hyperkeratosis of the nipple and areola simultaneously developing with cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 124-125
- [3] Albers SE, Barnard M, Thorner P, Krafchik BR. Erosive adenomatosis of the nipple in an 8-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 834-837
- [4] Alessi E, Sala F. Leiomyosarcoma in ectopic areola. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 165-169
- [5] Alpsoy E, Yilmaz E, Aykol A. Hyperkeratosis of the nipple: report of two cases. *J Dermatol* 1997 ; 24 : 43-45
- [6] Ascensao AC, Marques MS, Capitaomor M. Paget's disease of the nipple. *Dermatologica* 1985 ; 170 : 170-179
- [7] Bashioum RW, Shank J, Kaye V, Kuneck P. Papillary adenoma of the nipple. *Plast Reconstr Chir* 1992 ; 90 : 1077-1078
- [8] Benharroch D, Geffen D, Peiser J, Rosenberg L. Basal cell carcinoma of the male nipple. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ; 19 : 137-139
- [9] Bishoff RO. Surfer's dermatitis. *Contact Dermatitis* 1995 ; 32 : 247
- [10] Bodnar M, Miller F, Tyler W. Paget's disease of the male breast associated with intraductal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 829-831
- [11] Bonafé JL, Pech L, Cambon L, Jous H. Fordyce spot on the areola. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 601-602
- [12] Busse A, Peschen M, Schöpf E, Vandscheit W. Treatment of hyperkeratosis areolae mammae naeviformis with the carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 274-276
- [13] Camacho FM, Moreno-Gimenez J, Garcia-Hernandez MJ. Is aberrant mammary tissue a marker for chronic alcoholism or kidney-urinary tract malformations ? *Dermatology* 1998 ; 197 : 132-136
- [14] Cellini A, Offidani A. Familial supernumerary nipples and breast. *Dermatology* 1992 ; 185 : 56-58
- [15] Chavoïn JJ, Charasson T, Bernard JD. Traitement chirurgical de l'hydrosadénite et de la maladie de Fox-Fordyce aréolaire. *Ann Chir Plast Esthét* 1994 ; 39 : 233-238
- [16] Chen KT, Kuo T, Hoffmann KD. Leiomyosarcoma of the breast. *Cancer* 1981 ; 47 : 1883-1886
- [17] Cohen C, Guarner J, Derosé P. Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1993 ; 117 : 291-294
- [18] Cohen PR. The significance of familial polythelia. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 688
- [19] Corral HP, Garbuio P, Angonin R, Tropet Y. Tumeur syringomateuse du mamelon. *Ann Chir Plast Esthét* 1997 ; 42 : 635-637
- [20] De Fontaine S. Surgical correction of nipple hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1996 ; 97 : 679-680
- [21] Desai DC, Brennan EJ, Carp NZ. Paget's disease of the male breast. *Am Surg* 1996 ; 62 : 1068-1072
- [22] Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 722-723
- [23] Doctor VM, Sirsat MV. Florid papillomatosis (adenoma) and others benign tumours of the nipple and areola. *Br J Cancer* 1971 ; 25 : 1-9
- [24] Effendy I, Ossowski B, Happle R. Fox-Fordyce disease in a male patient-response to oral retinoid treatment. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 67-69
- [25] English JC, Coots NV. A man with nevoid hyperkeratosis of the areola. *Cutis* 1996 ; 57 : 354-355
- [26] Farina MC, Soriano ML, Escalonilla P, Piqué H, Martin L, Barat A et al. Unilateral areolar sebaceous hyperplasia in a male. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 417-419
- [27] Fetissov F, Arbeille-Brassart B, Lansac J, Samgiao M, Granger M, Lorette G. Association d'une maladie de Paget mammaire et vulvaire. Étude optique, ultrastructurale et cytochimique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1982 ; 109 : 43-50
- [28] Fitzgerald DA, Lewis-Jones MS. Darier's disease presenting as isolated hyperkeratosis of the breast. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 290
- [29] Gautier C, Vignolly B, Taïeb A. Lymphocytome cutané bénin de l'aréole mamelonnaire et erythema chronicum migrans : une association pathogénomique de borréliose. *Arch Pédiatr* 1995 ; 2 : 343-346
- [30] Haier J, Haensch W, Schön M. Leiomyoma as a rare differential diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 ; 76 : 490-491
- [31] Hitchcock A, Topham S, Bell J, Gullick W, Elston CW, Ellis IO. Routine diagnosis of mammary Paget's disease. A modern approach. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 58-61
- [32] Ho TC, St Jacques M, Schopflocher P. Pigmented Paget's disease of the male breast. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 338-341
- [33] Jamali FR, Ricci A, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996 ; 76 : 365-381
- [34] Javaig M, Shibu M. Breast implant infection following nipple piercing. *Br J Plast Surg* 1999 ; 52 : 676-677
- [35] Jogart G, Seres E. Supernumerary nipple and renal anomalies. *Int Urol Nephrol* 1994 ; 26 : 141-144
- [36] Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma. *J Cutan Pathol* 1986 ; 13 : 59-66
- [37] Kavanagh GM, Novelli M, Hartog M, Kennedy CT. Necrobiosis lipidica. Involvement of atypical sites. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 543-544
- [38] Kim DH, Kim CW, Kang SJ, Kim TY. A case of clear cell acanthoma presenting as nipple eczema. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 950-951
- [39] Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998 ; 187 : 171-177
- [40] Kubota Y, Koga T, Nayakama J, Kirryu H. Naevoid hyperkeratosis of the nipple and areola in men. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 382-384
- [41] Laylor-Smith LS, Laylor-Smith CL. Vasospasm of the nipple. A manifestation of Raynaud's phenomenon: case reports. *Br Med J* 1997 ; 314 : 644-645
- [42] Lewis EJ, Crutchfield CE, Prawer SE. Accessory nipples and associated conditions. *Pediatr Dermatol* 1997 ; 14 : 333-334
- [43] Liebau J, Machens HG, Berger A. Gynecomastia of the male nipple. *Ann Plast Surg* 1998 ; 40 : 678-681
- [44] Mai KT. Morphological evidence for field effect as a mechanism for tumour spread in mammary Paget's disease. *Histopathology* 1999 ; 35 : 567-576
- [45] Miller JD, Brownell MD, Shaw A. Bilateral breast masses and bloody nipple discharge in a 4-year-old boy. *J Pediatr* 1993 ; 116 : 744-747
- [46] Miller ML, Harford RR, Yeager JK. Fox-Fordyce disease treated with clindamycin topical solution. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1112-1113
- [47] Mitxelena J, Raton JA, Bilbao I, Diaz-Perez JL. Nevoid hyperkeratosis of the areola in men: response to cryotherapy. *Dermatology* 1999 ; 199 : 73-74
- [48] Montemaro AD, Sau P, James WD. Superficial papillary adenomatosis of the nipple: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 871-875
- [49] Moulin G. Superficial adenomatosis of the nipple. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 133
- [50] Moulin G, Darbon P, Balme B, Frappart L. Adénomatose érosive du mamelon. À propos de 10 cas avec étude immunohistochimique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 537-545
- [51] Nascimento AG, Rosen PP, Karas M, Caron AG. Leiomyoma of the nipple. *Am J Surg Pathol* 1979 ; 3 : 151-154
- [52] Oh CK, Kwon KS, Cho SH, Jang HS. Idiopathic calcinosis of the areola of the nipple. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 121-122
- [53] Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981 ; 48 : 825-829
- [54] Parant E, Jubert K, Fraissinet-Gernot B, Escande JP. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 335-336
- [55] Paslin D. *Staphylococcus aureus* induction of inflammatory plaques of the nipples and areolae. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 932-934
- [56] Pierce LJ, Hafty BG, Solin LJ, McCormick B, Vicini FA, Wazer DE et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997 ; 80 : 1065-1072
- [57] Ramashandra S, Gillett CE, Millis RR. A comparative immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease and superficial spreading melanoma, with particular emphasis on melanocytic marker's. *Virchow's Arch* 1996 ; 429 : 371-376
- [58] Schmidt H. Supernumerary nipples: prevalence, size, sex and side predilection. A prospective study. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 821-823
- [59] Smith KJ, Skelton HG, Hawks C, Yeager J, Wagner KF. Concurrent HPV-16 infection of the nipple and perianal area in an HIV1 patient. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 664-667
- [60] Smith KJ, Tuur S, Corvette D, Lupton G, Skelton GP. Cyto-keratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 1997 ; 10 : 1069-1074
- [61] Starzycki Z. Lichen sclerosus and atrophicus confined to the areolae. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 748-749
- [62] Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Jurca T et al. Treatment of borreliolymphocytoma. *Infection* 1996 ; 24 : 80-84
- [63] Tokar C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 1970 ; 25 : 601-610
- [64] Tombis-Ioannou E, Cohen PR. Familial polythelia. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 667-668
- [65] Toyoshima O, Kanou M, Kintaka N, Miyashita M, Shigematsu S, Sano J. Syringomatous tumous adenoma of the nipple: report of a case. *Surg Today* 1998 ; 28 : 1196-1199
- [66] Urbani CE, Betti R. Accessory mammary tissue associated with congenital and hereditary nephrourethral malformations. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 349-352
- [67] Van Der Putte SC, Toonstra J, Hennipman A. Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Tokar cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1995 ; 17 : 487-493
- [68] VanMierlo P, Geelen GM, Neumann HA. Mohs micrographic for an erosive adenomatosis of the nipple. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 681-683
- [69] Vasquès-Doval FJ, Sola MA. Mucinosis of the mammary areola and mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 374-376
- [70] Venkateshan VS, Budd DC, Un Kim D, Hutter RV. Intraepidermal squamous carcinoma (Bowen's disease) of the nipple. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 1371-1374
- [71] Ward KA, Burton JL. Dermatologic disease of the breast in young women. *Clin Dermatol* 1997 ; 15 : 45-52
- [72] Wong SW, Smith G, Thomas WO. Bilateral basal cell carcinoma of the breasts. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 777
- [73] Wood WS, Hegedus C. Mammary Paget's disease and intraductal carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1988 ; 10 : 183-188
- [74] Xifra M, Lagodin C, Wright D, Abbruzzese M, Woscoff A. Nevoid hyperkeratosis of the nipple. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 325-326
- [75] Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 287-292
- [76] Yoshida M. Herpetic pharyngitis with mammary and genital herpes due to sexual contact. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 79 : 250

# Manifestations cutanéomuqueuses du diabète

S Benamor  
P Senet  
O Chosidow

**Résumé.** – Au cours du diabète, les atteintes cutanées, en dehors du pied diabétique, sont fréquentes, touchant 50 à 60 % des patients. On distingue les dermatoses associées au diabète, les complications cutanées du diabète et les dermatoses liées aux traitements antidiabétiques. Les dermatoses associées au diabète comme la nécrobiose lipoidique, le granulome annulaire ou le vitiligo, sont rares dans la population générale mais plus fréquentes chez les diabétiques, justifiant la recherche d'un diabète associé. Les complications cutanées aiguës du diabète sont surtout représentées par les infections mycosiques, particulièrement associées à un mauvais contrôle métabolique. Les infections bactériennes ne semblent pas plus fréquentes au cours du diabète, mais seraient plus résistantes aux traitements. Les complications chroniques cutanées du diabète surviennent chez des diabétiques de longue date. Certaines d'entre elles, comme la sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire et la dermopathie diabétique, sont corrélées à la microangiopathie. Les traitements du diabète peuvent induire des réactions cutanées comme les toxidermies aux sulfamides hypoglycémiants. Les réactions cutanées allergiques locales à l'insuline sont actuellement beaucoup plus rares.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** nécrobiose lipoidique, granulome annulaire, acanthosis nigricans, vitiligo, xanthomatose éruptive, bullose des diabétiques, dermopathie diabétique, états pseudosclérodermiques du diabétique, réactions cutanées aux traitements antidiabétiques.

## Introduction

Dans une étude prospective récente de prévalence <sup>[35]</sup>, 54 % des patients diabétiques insulino-dépendants (DID) et 61 % des patients non insulino-dépendants (DNID) avaient des manifestations cutanées en dehors du pied diabétique. Le vitiligo touche 9 % des patients atteints de DID et les infections 20 % des patients atteints de DNID. Cependant, s'il est aisé d'associer le diabète avec certaines dermatoses rares en raison d'une prévalence anormalement élevée de celles-ci chez les sujets diabétiques, il est plus difficile de l'affirmer pour des pathologies fréquentes comme les dermatophyties unguéales par exemple. Les manifestations cutanées du diabète sont classées en trois grands groupes (tableau I) :

- dermatoses associées à la présence d'un diabète ;
- dermatoses liées aux complications du diabète ;
- dermatoses liées aux traitements du diabète.

Tableau I. – Récapitulatif des manifestations cutanées liées au diabète ou à son traitement.

Dermatoses associées au diabète	Nécrobiose lipoidique Granulome annulaire Acanthosis nigricans Vitiligo Finger pebbles ou épaississement granité des doigts Porphyrie cutanée tardive Angiodermite nécrotique Progeria de l'adulte (syndrome de Werner)
Complications cutanées aiguës	Infections bactériennes et mycosiques Xanthomatose éruptive
Complications cutanées chroniques	Bullose des diabétiques Dermopathie diabétique États pseudosclérodermiques Prurit
Dermatoses liées au traitement du diabète	Éruptions dues aux antidiabétiques oraux Réactions cutanées aux insulines

## Dermatoses associées au diabète

Certaines atteintes dermatologiques ont une prévalence plus élevée chez les sujets diabétiques, mais peuvent se rencontrer également en dehors d'un contexte diabétique. Cependant, la découverte d'une de ces pathologies chez un patient doit faire rechercher l'existence d'un diabète.

Soraya Benamor : Attachée.  
Patricia Senet : Praticien hospitalier.  
Service de gériatrie, pavillon de l'Orbe, hôpital Charles Foix, 7, avenue de la République, 94205 Ivry-sur-Seine, France.  
Olivier Chosidow : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83-87, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.





**1** Nécrobiose lipéidique ulcérée localisée sur la face tibiale antérieure.

### NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

La nécrobiose lipéidique (ou maladie d'Oppenheim-Urbach) est une dermatose rare, survenant chez 0,3 % des diabétiques, mais parmi les patients présentant une nécrobiose lipéidique, 65 % seraient diabétiques [30]. Dans une étude plus récente, le pourcentage de patients diabétiques serait seulement de 11 % [32]. Ces pourcentages restent donc controversés en raison du petit nombre d'études épidémiologiques sur le sujet.

Les lésions, le plus souvent asymptomatiques, surviennent principalement sur la face antérieure de jambe, de façon bilatérale et symétrique. D'autres localisations comme le cuir chevelu, le visage, les bras, le tronc, le gland [12] sont plus rares. Les lésions débutent par des papules ou des nodules rouge-brun, confluent en plaques irrégulières. Le centre devient jaune orangé en raison d'une surcharge graisseuse, atrophique, lisse et télangiectasique. Les bords sont nettement infiltrés, polycycliques, à limites nettes, et restent rouge violacé. Les lésions sont indolentes, de progression lente. Après plusieurs années d'évolution, l'évolution vers une ulcération centrale peut survenir spontanément ou après un traumatisme minime (fig 1).

Des variantes ont été décrites. Les lésions peuvent se limiter à des papules parfois groupées en anneaux autour d'un centre jaunâtre non scléroatrophique simulant un granulome annulaire. Des aspects verruqueux, hypertrophiques, pseudosyphilitiques et à type de nodules profonds ont été également rapportés.

L'évolution est habituellement chronique mais une régression peut s'observer dans un cas sur cinq. La dégénérescence en carcinome épidermoïde est exceptionnelle.

La physiopathologie de la nécrobiose lipéidique est hypothétique. Elle est associée au diabète de type 1 et plus fréquemment au diabète de type 2, rendant peu probable une cause génétique ou auto-immune liée au terrain diabétique. Les altérations du collagène pourraient être primitives ou secondaires à des altérations microvasculaires. Une rétinopathie et/ou une protéinurie liées au diabète seraient significativement plus fréquentes chez les patients diabétiques atteints de nécrobiose lipéidique que chez les patients diabétiques sans nécrobiose lipéidique [26].

L'aspect histologique est variable selon le stade évolutif de la lésion. L'épiderme est atrophique, le derme moyen ou profond est le siège de foyers de nécrose hyaline des fibres collagène et de fragmentation des fibres élastiques. L'infiltrat histiocyttaire, comportant souvent des cellules géantes multinucléées et des cellules épithélioïdes, se dispose en palissade autour des foyers d'altération du tissu conjonctif. Des altérations vasculaires et des dépôts lipidiques extracellulaires caractérisent la nécrobiose lipéidique par rapport au granulome annulaire dont l'histologie est très proche. La sclérose apparaît comme une cicatrice du processus initial.

Aucun traitement n'a démontré son efficacité de façon certaine. En première intention, les dermocorticoïdes de niveau I sous occlusion



**2** Granulome annulaire.

(film de polyuréthane, hydrocolloïde mince) sont utilisés sur les lésions récentes ou sur la bordure pour freiner l'extension des lésions. Leur utilisation sur le centre atrophique des lésions pourrait précipiter l'évolution vers une ulcération. Les corticoïdes par voie générale ont également été proposés dans quelques observations, notamment dans des formes ulcérées avec un bon résultat, mais le rapport bénéfice-risque de ce traitement reste discuté dans cette indication [21]. Dans l'hypothèse du rôle de la microangiopathie, la pentoxifylline ou l'aspirine associées au dipyridamole ont été utilisées dans quelques cas en seconde intention ou dans des formes étendues. Dans les formes ulcérées, l'exérèse chirurgicale suivie de greffe ou une corticothérapie générale sont à discuter. Cependant, les succès thérapeutiques rapportés dans la littérature sont des cas cliniques, de niveau de preuve faible. Aucun traitement n'est clairement efficace dans la nécrobiose lipéidique car il n'existe actuellement aucune étude contrôlée dans la littérature permettant de valider rigoureusement une attitude plus qu'une autre.

### GRANULOME ANNULAIRE

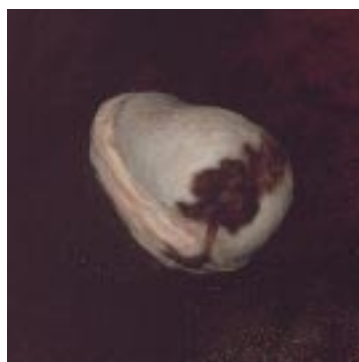
Le granulome annulaire est la plus fréquente des dermatoses du groupe des granulomes palissadiques. L'association au diabète est classique, mal évaluée en termes de fréquence [6, 25] et surtout recherchée dans les formes généralisées ou d'évolution prolongée. Les lésions sont des petites papules, de couleur peau normale, jaunâtres ou érythémateuses, de disposition fréquemment arciforme, d'extension centrifuge. L'évolution est chronique, toujours bénigne. La forme typique du granulome annulaire guérit spontanément en quelques mois. Les lésions sont asymptomatiques et siègent habituellement sur les faces d'extension des membres, particulièrement sur le dos des pieds ou des mains (fig 2). Plus rarement, elles peuvent siéger sur le visage, les oreilles et le cuir chevelu. Les formes généralisées [13], perforantes ou sous-cutanées, sont beaucoup plus rares.

L'examen histologique des lésions trouve une réaction inflammatoire essentiellement histiocyttaire, comportant des éléments épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées, organisés autour de larges plages éosinophiles d'altération du tissu conjonctif dans le derme superficiel et moyen. La physiopathologie est inconnue.

Les modalités thérapeutiques des granulomes annulaires localisés, principalement les dermocorticoïdes sous occlusion, sont identiques à celles de la nécrobiose lipéidique non ulcérée, mais aussi peu satisfaisantes. La rémission spontanée est une modalité évolutive habituelle justifiant dans la plupart des cas l'abstention thérapeutique.

### ACANTHOSIS NIGRICANS

L'acanthosis nigricans se traduit cliniquement par des placards cutanés symétriques épais de pigmentation brune, à surface veloutée ou verruqueuse, localisés préférentiellement dans les plis de flexion,



**3** Vitiligo des organes génitaux externes.

particulièrement les plis axillaires, inguinaux et la nuque. L'atteinte muqueuse serait une particularité des acanthosis nigricans malins<sup>[34]</sup>. Histologiquement, une hyperkératose marquée, une papillomatose et une acanthose épidermique sont observées. L'acanthosis nigricans est un marqueur d'endocrinopathies caractérisées par une insulino-résistance dont font partie le DNID et/ou l'obésité. L'insulino-résistance au cours du diabète de type II ou de l'obésité serait secondaire à une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels à l'insuline. La survenue d'un acanthosis nigricans au cours du DNID résulterait d'une fixation de l'insuline en excès sur les récepteurs à l'*insulin-like growth factor* (IGF) situés sur les kératinocytes, stimulant leur prolifération<sup>[23]</sup>. Une obésité et des signes d'hyperandrogénisme sont souvent retrouvés associés. Enfin, dans quelques rares cas, le syndrome d'insulino-résistance avec acanthosis nigricans et DNID s'associe à une lipoatrophie. Cette forme est congénitale dans 60 % des cas, autosomique récessive.

Il n'existe pas de traitement satisfaisant de cette affection, mais il est conseillé de réduire la surcharge pondérale en recommandant un régime hypocalorique et des exercices physiques pour diminuer l'insulino-résistance périphérique. Les rétinoïdes locaux et la vaseline salicylée peuvent réduire l'hyperkératose, et le calcipotriol peut réduire l'hyperprolifération épidermique<sup>[3]</sup>.

L'utilisation du laser CO<sub>2</sub> ou de l'erbium reste discutée mais semble logique.

### VITILIGO

Le vitiligo est une pathologie dermatologique bénigne, affichante, constituée de larges plaques maculeuses de dépigmentation cutanée. La localisation est le plus souvent péri-orificielle ou sur les faces d'extension des membres (fig 3). Le vitiligo est considéré comme une pathologie auto-immune, liée à une destruction des mélanocytes dans l'épiderme<sup>[27]</sup>, pouvant être associée à d'autres pathologies en raison d'une prédisposition génétique comme le diabète de type I<sup>[22]</sup>. En fait, le vitiligo a également été rapporté en association avec le DNID et ne serait pas simplement un marqueur d'auto-immunité au cours du diabète. De plus, les liens épidémiologiques entre le diabète et le vitiligo semblent difficiles à préciser en l'absence d'études contrôlées<sup>[25]</sup>. Dans une étude récente, sur 1 436 patients atteints de vitiligo, seuls 0,6 % présentaient un diabète<sup>[19]</sup>. Inversement, sur 457 patients diabétiques, 9 % présentaient un vitiligo, ce qui semble une prévalence très élevée<sup>[33]</sup>.

### « FINGER PEBBLES » OU ÉPAISSISSEMENT GRANITÉ DES DOIGTS

Cet aspect de granité des dos des mains associé au diabète et connu sous le nom de papules de Huntley a été décrit pour la première fois en 1986<sup>[24]</sup>. Il s'agit de petites structures papillaires siégeant sur les faces dorsales des mains, principalement en regard des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes. Ces micropapules asymptomatiques peuvent siéger également dans la région périunguéal et parfois tout le long des doigts<sup>[28]</sup> et donner un aspect d'épaississement de la peau.

La biopsie de ces lésions montre une acanthose, une papillomatose et une importante hyperkératose sans composante inflammatoire.

Huntley avait trouvé que, sur les 60 patients diabétiques, 75 % présentaient ces lésions au niveau des mains versus 21 % parmi 52 sujets sains contrôles. Plus récemment, Cabo<sup>[5]</sup> a retrouvé une prévalence des lésions de 72 % chez 202 sujets diabétiques versus 12 % chez 48 sujets contrôles. Les dermocorticoïdes et les crèmes hydratantes n'ont aucune efficacité. Dans un cas isolé, il semble qu'une crème contenant du lactate d'ammonium à 12 % ait pu apporter une amélioration<sup>[28]</sup>.

### ASSOCIATIONS DIVERSES

L'association avec diverses affections comme l'angiodermite nécrotique, la porphyrie cutanée tardive sporadique, l'hépatite C et le syndrome de Werner mérite d'être signalée.

L'*angiodermite nécrotique*, forme particulière d'ulcère de jambe douloureux où le processus nécrotique prédomine, survient en général chez des femmes âgées, soit hypertendues dans 90 % des cas, soit diabétiques dans 28 % des cas<sup>[7]</sup>.

Plusieurs études ont récemment montré une incidence élevée (4 à 28 %) du *virus de l'hépatite C* (VHC) chez les sujets DID ou non en dehors d'antécédents de transfusion et de toxicomanie<sup>[31, 37]</sup>. Une étude comparative récente, portant sur 1 117 patients infectés par le VHC, a trouvé un risque significativement plus élevé (21 %) de diabète chez des sujets VHC positifs par rapport aux sujets virus de l'hépatite B (VHB) positifs (12 %)<sup>[31]</sup>. L'hypothèse d'une atteinte directe du pancréas par le VHC n'a pas été encore démontrée.

Le lien est également solidement établi entre les formes sporadiques de *porphyrie cutanée tardive* et diabète. Une inhibition par des taux élevés de glucose de l'acide delta-amino-lévalinique déshydratase (ALA-D) et de la porphobilinogène désaminase (PBG-D), enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème, a été démontrée in vitro<sup>[10]</sup>. De même, l'activité de ces mêmes enzymes est diminuée chez les souris ayant un diabète induit par la streptozotocine<sup>[14]</sup>. Dans une autre étude, l'activité dans les hématies de ces deux enzymes est diminuée respectivement de 20 et 40 % chez des diabétiques sans différence significative entre le groupe DID et le groupe DNID<sup>[4]</sup>.

Le *syndrome de Werner*, maladie génétique rare, se caractérise par un vieillissement précoce et sélectif de certains organes. Le gène WRN responsable de ce syndrome a été localisé sur le chromosome R et code pour une protéine appartenant à la famille des hélicases, enzymes intervenant dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et impliquées dans d'autres génodermatoses<sup>[41]</sup>.

Ce syndrome associe au vieillissement précoce de l'adulte jeune, une petite taille, une cataracte, un diabète dans 60 % des cas, un hypogonadisme, des ulcérations cutanées, des calcifications vasculaires et une ostéoporose.

## Complications cutanées du diabète

### COMPLICATIONS AIGÜES

#### ■ Infections

Un dysfonctionnement global des polynucléaires est observé chez les diabétiques avec, en particulier, une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose. L'altération des fonctions des polynucléaires est associée au mauvais contrôle du diabète<sup>[8]</sup>, responsable d'une plus grande sensibilité des diabétiques aux infections. Les infections cutanées sont fréquentes au cours du diabète, mais non spécifiques<sup>[25, 33, 38]</sup>. Dans deux études récentes, la prévalence des infections dans une population diabétique a été estimée à 20 %, dominées par les infections mycosiques<sup>[35, 38]</sup>. En dehors des infections à *Candida albicans* et à corynébactéries, les infections ne sont probablement pas plus fréquentes chez les sujets diabétiques équilibrés que dans la population générale. À l'inverse, chez les patients diabétiques dont le diabète est mal contrôlé, des infections à germes opportunistes ont été rapportées comme les sporotrichoses.



### Infections bactériennes

Bien qu'il soit difficile d'affirmer que les infections à cocci à Gram positif soient plus fréquentes chez les diabétiques, il reste de bonne pratique clinique de rechercher ou d'équilibrer un diabète devant des infections cutanées superficielles extensives, récidivantes ou résistantes au traitement, à type de folliculites, furonculose, impétigo et erythrasma [25]. Ces infections cutanées semblent survenir d'autant plus que le diabète est déséquilibré [35] et l'équilibre du diabète semble un paramètre déterminant du traitement. Le diabète seul, contrairement à l'obésité, ne semble pas être un facteur de risque pour les érysipèles, mais c'est un facteur de risque des infections dermohypodermiques bactériennes sévères, notamment les formes nécrosantes [11]. L'erythrasma dû à *Corynebacterium minutissimum* se manifeste par de larges macules bistres, finement squameuses, de fluorescence corail en lumière de Wood. Le traitement fait appel à l'érythromycine orale ou à des traitements locaux dont l'érythromycine locale ou les imidazolés.

### Infections mycosiques

L'association du diabète et des candidoses cutanéomuqueuses est souvent rapportée dans la littérature. Les candidoses oropharyngées sont significativement associées au DID, indépendamment de l'équilibre glycémique [1]. Les autres sites d'infections candidosiques, fréquemment retrouvés chez les diabétiques (perlèches, vulvovaginites, balanites, onychomycoses, paronychies) sont associés au diabète non traité ou déséquilibré [18, 25].

Les onychomycoses ont une prévalence atteignant 26 à 35 % chez les diabétiques, plus élevée que dans la population générale. Les onychomycoses sont le plus souvent associées à un intertrigo interorteils mycosique, dont la fréquence est estimée à 32 % de la population diabétique contre 7 % chez les non-diabétiques [40]. Le risque relatif d'onychomycose est estimé entre 1,5 et 2,8 selon les études chez les diabétiques par rapport à la population générale [18] et le risque d'intertrigo interorteils à 2,1. Les dermatophytes usuels (*Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*) sont les germes les plus souvent responsables, comme chez les sujets non diabétiques, mais les infections à *Candida albicans* semblent bien plus fréquentes que dans la population non diabétique, pouvant atteindre 30 % des onychomycoses. Les onychomycoses des diabétiques contribuent à la morbidité élevée des pieds diabétiques car elles sont la cause de plaies par abrasion ou par ulcération traumatique. Les intertrigos interorteils représentent une porte d'entrée infectieuse pour les dermohypodermes bactériennes [11]. Le traitement des mycoses chez les diabétiques est le même que chez les sujets non diabétiques, mais les indications du traitement sont plus systématiques que chez le sujet sain. Les imidazolés locaux sont le plus souvent suffisants pour la prise en charge des mycoses de la peau glabre. La terbinafine est le traitement de référence pour les atteintes unguéales matricielles à dermatophytes et le fluconazole pour les candidoses muqueuses.

### ■ Xanthomatoses éruptives

Les xanthomes éruptifs sont une manifestation d'une hypertriglycéridémie majeure souvent associée à un diabète non contrôlé. La carence en insuline est responsable d'un déficit en lipoprotéine lipase, et d'une élévation des triglycérides circulants. L'éruption est faite de multiples papules jaunâtres, fermes, entourées d'un halo érythémateux, quelquefois prurigineuses et parfois même douloureuses. Elles siègent sur la face d'extension des membres et des articulations. L'histologie cutanée retrouve des histiocytes spumeux dans le derme et un infiltrat dermique polymorphe. Les lésions disparaissent progressivement avec la normalisation des anomalies métaboliques associées (hyperlipémie, hyperglycémie, acidocétose) après la mise sous insuline.

## COMPLICATIONS CHRONIQUES

Les maux perforants plantaires sont traités dans un chapitre spécifique consacré au pied diabétique.



4 Bullose des diabétiques.

### ■ Bullose des diabétiques

Des bulles tendues, souvent multiples, de taille variable, peuvent survenir chez les diabétiques en dehors de toute pathologie auto-immune, infectieuse, traumatique ou de stase. L'apparition est spontanée, en peau saine, sur les membres, préférentiellement sur la face d'extension des membres inférieurs, de disposition acrale (fig 4). Le liquide de bulle est stérile. L'histologie cutanée retrouve un clivage dermoépidermique ou intraépidermique selon les auteurs et un infiltrat périvasculaire de faible intensité non spécifique. L'immunofluorescence directe est négative [9]. Les lésions sont habituellement asymptomatiques et l'évolution se fait vers la formation d'une croûte et une guérison spontanée en quelques semaines. La plupart des patients atteints sont diabétiques de longue date, porteurs de complications vasculaires liées au diabète. Il a été rapporté récemment un cas avec une bulle unique de taille importante et qui a révélé un diabète de type II chez un patient de 54 ans [9]. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors des soins locaux usuels. La physiopathologie est inconnue, peut-être liée à une fragilité cutanée liée à une altération de la vascularisation cutanée. Le rôle d'éventuels traumatismes associés est peu clair [2]. Le traitement est symptomatique.

### ■ Dermopathie diabétique

C'est une des manifestations cutanées les plus fréquentes chez les diabétiques, bien qu'elle ne soit pas spécifique [35, 38]. Il s'agit de lésions atrophiques, arrondies, hyperpigmentées, bilatérales, siégeant sur la face tibiale des membres inférieurs, survenant chez des diabétiques de longue date (fig 5). Les lésions sont asymptomatiques, probablement cicatricielles postinflammatoires ou post-traumatiques [15]. L'histologie est peu spécifique, retrouvant sur les lésions récentes un œdème dermique, une extravasation sanguine et un infiltrat lymphocytaire modéré. La physiopathologie de ces lésions n'est pas élucidée ; une atteinte de la microcirculation est le plus souvent avancée. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors d'une protection contre les traumatismes.

### ■ États pseudosclérodermiques

Il faut distinguer trois entités correspondant à un épaississement cutané au cours du diabète : le scléroœdème de Buschke, la sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire et l'épaississement isolé de la peau.

Le scléroœdème de Buschke touche environ 2 à 3 % des sujets DNID, obèses. Il se caractérise par un épaississement cutané important débutant au niveau de la nuque et du haut du dos, s'étendant progressivement sur le tronc et quelquefois les membres [16, 25]. Les extrémités sont respectées, il n'y a pas d'atteinte viscérale. La peau est difficilement plissable, indurée, brillante. Les signes fonctionnels sont une limitation des mouvements due à l'épaississement cutané. L'histologie cutanée retrouve un derme épaissi avec des dépôts de glycosaminoglycanes entre les faisceaux de collagène. L'évolution est chronique, sans tendance à la régression. La physiopathologie et le traitement du scléroœdème diabétique sont inconnus.





5 Dermopathie diabétique.

La sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire a été décrite chez 8 à 50 % des diabétiques et est fortement corrélée aux complications microvasculaires comme la rétinopathie et la néphropathie diabétiques [36, 40]. La sclérose des extrémités débute typiquement par le cinquième doigt et s'étend progressivement touchant les articulations interphalangiennes, métacarpophalangiennes et le poignet. La peau est épaissie, de couleur cireuse, les lésions sont mal limitées. Les sujets ne peuvent plus appliquer leurs mains l'une contre l'autre en extension (signe de la prière) ou les apposer à plat sur une table. En dehors de la limitation articulaire en extension, les lésions sont parfaitement asymptomatiques, bilatérales et symétriques, d'extension progressive. Ce syndrome a initialement été décrit chez les adolescents DID, mais semble toucher également les sujets DNID [16, 40].

Par ailleurs, 20 à 30 % des patients diabétiques depuis plus de 10 ans présentent un *épaississement cutané* du dos des mains, mais également des pieds, en comparaison avec des sujets contrôles non diabétiques. Cet épaississement cutané est parfaitement asymptomatique, mesurable par échographie, et se distingue histologiquement du sclérodème [20]. Il n'est pas corrélé à l'atteinte de la microcirculation et ne limite pas les mouvements articulaires, contrairement à la sclérose des extrémités.

### ■ Prurit

Le prurit généralisé chronique a longtemps été considéré comme un symptôme du diabète. En fait, il n'y a pas d'association significative entre le diabète et le prurit. L'apparition d'un prurit généralisé chez un diabétique doit donc faire rechercher les mêmes étiologies que chez les sujets non diabétiques. À l'inverse, les prurits localisés anaux ou génitaux sont fréquents chez les diabétiques et le plus souvent en rapport avec une candidose.

## Dermatoses liées aux traitements du diabète

### ÉRUPTIONS DUES AUX ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (SULFAMIDES, BIGUANIDES)

Les sulfamides hypoglycémiantes sont responsables, dans 2 à 5 % des cas, d'une toxidermie survenant habituellement dans le premier mois de traitement [42]. L'éruption est le plus souvent un exanthème maculopapuleux, bien que des réactions urticariennes soient également possibles. Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent rarement induire des réactions photoallergiques et phototoxiques.

### RÉACTIONS CUTANÉES AUX INSULINES

Les réactions allergiques aux insulines sont rares avec les insulines recombinantes ou purifiées [29]. Des réactions locales retardées peuvent survenir aux sites d'injection dans 1 % des cas lors du premier mois, disparaissant en quelques semaines alors que le traitement est maintenu. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule prurigineux survenant dans les 24 à 48 heures après l'injection.

Des réactions immédiates urticariennes sont également rapportées dans des délais très variables après le début de l'insulinothérapie, même avec les insulines recombinantes humaines [17]. Le traitement consiste à changer de type d'insuline en choisissant des produits plus purifiés.

Les réactions allergiques systémiques à type d'urticaire généralisée ou d'angioœdème sont exceptionnelles.

Les lipoatrophies liées à une synthèse d'anticorps anti-insuline ne surviennent plus avec les nouvelles insulines recombinantes ou purifiées.

Les abcès ou infections aux sites d'injection des insulines sont rares, liés à de mauvaises techniques d'injection sous-cutanée et/ou à de mauvaises conditions d'hygiène.

## Références ➤

## Références

- [1] Bartholemew GA, Rodu B, Bell DS. Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus. A thorough analysis. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 607-612
- [2] Basarab T, Munn SE, McGrath J, Russell Jones R. Bullosis diabeticorum. A case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 218-220
- [3] Bohm M, Luger TA, Metze D. Treatment of mixed type acanthosis nigricans with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 932-934
- [4] Caballero F, Gerez E, Polo C, Mompó O, Vazquez E, Schultz R et al. Changes in the heme metabolic pathway in diabetic patients. *Medicina* 1995 ; 55 : 117-124
- [5] Cabo HA. Thick skin syndrome in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 143-144
- [6] Choudry K, Charles-Holmes R. Are patients with localized nodular granuloma annulare more likely to have diabetes mellitus? *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 451-452
- [7] Debuire C. Angiodermite nécrotique. In : Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B ed. *Thérapeutique dermatologique*. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2001 : 50-52
- [8] Delamaille M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allan H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997 ; 14 : 29-34
- [9] Derighetti M, Hohl D, Kraysenbühl BH, Panizzon RG. Bullosis diabeticorum in a newly discovered type 2 diabetes mellitus. *Dermatology* 2000 ; 200 : 366-367
- [10] Djordjevic V. Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes of diabetic patients. *Arch Int Physiol Biochim* 1985 ; 93 : 285-290
- [11] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case control study. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1591-1594
- [12] El Sayed F, El Badir S, Ferrere J, Marguery MC, Bazex J. Chronic balanitis: An unusual localisation of necrobiosis lipoidica. *Genitourin Med* 1997 ; 73 : 579-580
- [13] Erkek E, Karaduman A, Bukulmez G, Senturk N, Ozkaya O. An unusual form of generalized granuloma annulare in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 48-50
- [14] Fernandez-Cuartero B, Rebollar JL, Batlle A, Enriquez De Salamanca R. Delta aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) activity in human and experimental diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 1999 ; 31 : 479-488
- [15] Francès C. Glandes endocrines. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 851-857
- [16] Freinkel RK. Diabetes mellitus. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI ed. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York : McGraw-Hill, 1999 : 1969-1975
- [17] Grammer LC, Metzger BE, Patterson R. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *JAMA* 1984 ; 251 : 1459-1460
- [18] Gupta AK, Humke S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 379-384
- [19] Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1 436 patients. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 653-657
- [20] Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 546-553
- [21] Hocqueloux L, Gautier JF, Lebbe C, Jellal M, Vexiau P, Morel P et al. Nécrobiose lipoidique ulcérée associée au diabète insulino-dépendant. Effet bénéfique de la corticothérapie par voie orale. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 25-27
- [22] Humbert P, Dupond JL. Multiples auto-immune syndromes. *Ann Méd Interne* 1988 ; 139 : 159-168
- [23] Humbert P, Nguyen NU. Physiopathologie de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 851-855
- [24] Huntley AC. Finger pebbles: a common finding in diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 612-617
- [25] Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 605-617
- [26] Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabetes Med* 1993 ; 10 : 725-728
- [27] Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001 ; 34 : 65-77
- [28] Libecco JF, Brodell RT. Finger pebbles and diabetes: a case with broad involvement of the dorsal fingers and hands. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 510-511
- [29] Linana JJ, Montoro FJ, Hernandez MD, Basomba A. Adverse reactions to insulin. *An Med Interna* 1998 ; 15 : 342
- [30] Lowitt MH. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 735-748
- [31] Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999 ; 29 : 328-333
- [32] O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 283-286
- [33] Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 519-531
- [34] Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Callabero Mendoza E. Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral Pathol Med* 1999 ; 28 : 278-281
- [35] Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre C, Di Cesare E, Russo G et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998 ; 39 : 101-106
- [36] Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 191-194
- [37] Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jordi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 998-1000
- [38] Turki H, Mseddi M, Frikha S, Boudaya S, Rekik N, Abid N, Zahaf A. Les manifestations cutanées au cours du diabète sucré (étude prospective: 200 diabétiques et 100 témoins). *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (suppl 4) : S179-S180
- [39] Vignon-Pennamen MD, Clerici T. Les granulomes palissadiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 615-619
- [40] Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 506-9
- [41] Yu CE, Oshima J, Fu YH. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996 ; 272 : 258-262
- [42] Zurcher K, Krebs A. Cutaneous drug reactions. Basel : Karger, 1992

# Œil et peau

JJ Morand  
P Schauer  
F Carsuzaa

**Résumé.** – Un grand nombre de maladies génétiques ou systémiques, une grande variété de dermatoses peuvent concerner à la fois la peau et l'œil car la plupart des structures de l'appareil oculaire ont une origine ectodermique commune et sont exposées directement aux facteurs environnementaux. Les auteurs décrivent les principales manifestations ophtalmiques et dermatologiques des affections oculocutanées (neurofibromatose, sclérose tubéreuse de Bourneville, pseudoxanthome élastique, angiomatoses, albinisme, syndrome d'Ehlers-Danlos, dermatite atopique, rosacée, ichtyoses, zona, dermatoses bulleuses, maladie de Behçet, sarcoïdose...), énumèrent les pathologies tumorales (mélanome oculaire, carcinome sébacé, lymphome...) et les effets secondaires oculaires des thérapeutiques dermatologiques.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

La dermatologie est une science au carrefour de nombreuses spécialités (gynécologie, proctologie, ophtalmologie...) car l'examen dermatologique porte sur le tissu cutané et les phanères (cheveux, poils, cils, sourcils, ongles), mais aussi sur les semi-muqueuses (lèvres, anus, organes génitaux externes) et les muqueuses (buccales, génitales, conjonctivales). L'origine embryologique commune neuroectodermique du revêtement cutanéomuqueux et de certaines structures oculaires, notamment sclérocornéenne, la similitude des épithéliums de surface et des sites pigmentaires, la contiguïté palpébroconjonctivale et l'exposition identique aux micro-organismes, aux allergènes et aux facteurs environnementaux, les mécanismes de défense similaires avec des cibles d'auto-immunité, tant dans le tissu dermoépidermique que dans la scléroconjonctive et l'uvée, expliquent la fréquence des pathologies communes comportant une symptomatologie à la fois dermatologique et ophtalmologique (génodermatoses, neurofibromatoses, dermatoses bulleuses, vascularites, maladie de Behçet, dermatite atopique, rosacée...).

Le plan adopté pour ce travail est très pragmatique et calqué sur la pratique quotidienne ; il cherche à définir les situations pour lesquelles le dermatologue doit faire appel à l'ophtalmologiste et réciproquement.

Il a fallu naturellement limiter cet exposé aux affections comportant, de façon prédominante, à la fois une symptomatologie dermatologique et des manifestations oculaires sinon la plupart des maladies auraient été abordées (notamment les maladies métaboliques dont le diabète, les maladies de surcharges, les endocrinopathies, dont les dysthyroïdies, de multiples infections : syndrome de l'immunodéficience acquise [sida], lèpre, tuberculose, maladie de Lyme, filarioses, leishmanioses, toxoplasmose, etc).

Jean-Jacques Morand : Spécialiste des Hôpitaux, service de dermatologie.  
Philippe Schauer : Assistant, service d'ophtalmologie (Pr P Daubas).  
Francis Carsuzaa : Professeur agrégé, service de dermatologie.  
Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, 83800 Toulon Naval, France.

## Dermatoses imposant des soins ophtalmologiques urgents

### SYNDROME DE LYELL, SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

#### ■ Surveillance quotidienne [9, 10, 64, 74, 96]

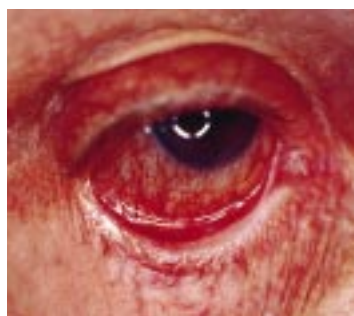
L'érythème polymorphe qui comporte une atteinte cutanée prédominant aux membres supérieurs, à type de cocardes avec deux ou trois anneaux concentriques d'évolution potentiellement bulleuse et une atteinte muqueuse occasionnelle relativement modérée (conjonctivite sur le plan oculaire), guérissant sans séquelles, est plus volontiers d'origine virale, postherpétique. Le syndrome de Stevens-Johnson, anciennement nommé ectodermose pluriorificielle, se traduit par une éruption de cocardes atypiques, maculeuses, confluentes avec des décollements muqueux. Il résulte approximativement des mêmes prises médicamenteuses que le syndrome de Lyell. Les complications oculaires sont aussi sévères et fréquentes dans le syndrome de Stevens-Johnson que dans le syndrome de Lyell, bien qu'il semble exister une corrélation entre leur gravité, le pronostic fonctionnel et l'étendue du décollement cutané. Cependant, la frontière nosologique entre un syndrome de Stevens-Johnson sévère et un syndrome de Lyell modéré est floue. Il existe un spectre clinique entre ces différentes entités. On peut ainsi observer des érythèmes polymorphes postherpétiques ou/et médicamenteux sévères avec une importante atteinte muqueuse, des syndromes de Stevens-Johnson d'origine infectieuse, notamment secondaires à une infection par le *Mycoplasma pneumoniae*... La conjonction d'une infection et d'une prise médicamenteuse est souvent à l'origine du processus toxidermique (réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, accumulation de métabolites réactifs...).

La conjonctivite est la plus fréquente des manifestations oculaires : elle est généralement bilatérale, peut être catarrhale, hémorragique, pseudomembraneuse, membraneuse, purulente lors de surinfection. Elle s'associe à un œdème conjonctival (ou chémosis) et des érosions palpébrales. Une uvéite antérieure, une kératite peuvent également





**1** *Syndrôme de Stevens-Johnson médicamenteux sévère. Notez l'occlusion palpébrale incomplète après quelques jours d'évolution en raison de rétractions cicatricielles (coll Pr Bonrandi, cliché JJM).*



**2** *Pemphigoïde cicatricielle avec symblépharon (coll HIA Ste Anne).*



**3** *Érosions postbulleuses palpébrales d'une pemphigoïde bulleuse (coll HIA Ste Anne).*

s'observer en phase aiguë, bien que plus rarement. La gravité de l'atteinte oculaire repose sur le risque de cicatrisation fibrorétractile des conjonctivites pseudomembraneuses, exposant ensuite à de multiples complications (fig 1) ; le symblépharon (synéchies conjonctivales) favorise l'entropion (retournement en dedans du bord libre de la paupière) avec trichiasis (incurvation des cils frottant sur l'épithélium cornéoconjonctival) pouvant entraîner une ulcération cornéenne d'autant plus que le film lacrymal est instable et qu'il y a souvent une xérophtalmie secondaire, puis une kératinisation cornéoconjonctivale. À la phase aiguë, le suivi ophtalmologique doit être quotidien afin d'assurer la prévention des surinfections par un lavage oculaire au sérum physiologique et l'instillation de collyre antibiotique (n'appartenant pas à la classe médicamenteuse incriminée en cas de toxidermie), le plus souvent de type antistaphylococcique (rifamycine) ou antiseptique sans conservateurs. La limitation des adhérences conjonctivopalpébrales s'obtient en luttant contre la xérophtalmie grâce aux larmes artificielles et à une éventuelle occlusion palpébrale surtout la nuit, en clivant les synéchies avec une baguette de verre à bout mousse, en favorisant la cicatrisation avec des pommades ophtalmiques à la vitamine A.

## DERMATOSES BULLEUSES

### ■ **Risque de synéchies conjonctivales** [3, 5, 15, 29, 45, 47, 54, 62, 64]

La pemphigoïde cicatricielle (anciennement nommée dermite mucosynéchiale et atrophique de Lortat-Jacob) est la dermatose bulleuse qui comporte le plus fréquemment une atteinte oculaire. Sa prévalence varie, selon la spécialité du service recruteur, de 50 à 100 % des effectifs des séries de la littérature. Le symptôme oculaire le plus fréquent et volontiers initial est une conjonctivite chronique, généralement bilatérale, sans caractère spécifique ; les bulles conjonctivales ou cornéennes sont rarement rapportées, probablement du fait de leur fugacité ; les érosions séquellaires peuvent être mises en évidence par la fluorescéine sous le filtre bleu de la lampe à fente. L'évolution se fait progressivement vers une fibrose sous-épithéliale entraînant un raccourcissement des culs-de-sac conjonctivaux, des symblépharons entre la conjonctive bulbaire et tarsale (fig 2), une xérophtalmie (par occlusion du système lacrymal, réduction du nombre de cellules à mucus, diminution du clignement), un entropion avec trichiasis prédominant au tiers interne de la paupière supérieure. Ces anomalies engendrent une kératopathie se traduisant par une néovascularisation cornéenne sous-épithéliale et intrastromale, des opacités cornéennes, une kératite ponctuée superficielle puis des érosions cornéennes. La surinfection à type de blépharoconjonctivite purulente subaiguë et récidivante est ainsi facilitée, a fortiori au décours d'une corticothérapie locale ; elle expose au risque d'ulcération cornéenne. L'« œil de statue » avec absence de larmes, trichiasis douloureux, kératinisation complète du revêtement épithélial cornéoconjonctival, fermeture des culs-de-sac conjonctivaux, ankyloblépharon, constitue le stade terminal de l'atteinte oculaire.

Le diagnostic est posé sur les résultats de l'histologie cutanée et/ou muqueuse (notamment conjonctivale), mais surtout sur les examens

en immunofluorescence directe (dépôts linéaires d'immunoglobulines G [IgG] et/ou de C3 ± IgA ± IgM dans la zone de la membrane basale) et indirecte (présence d'IgG ± IgA dans le sérum) ; car il n'est pas toujours possible d'effectuer la biopsie d'une bulle récente (décollement à la jonction dermoépidermique avec infiltrat inflammatoire comportant des éosinophiles) et l'histologie est souvent peu spécifique. Les techniques d'immunotransfert ont permis de confirmer l'hétérogénéité clinique : il existe ainsi des formes combinées, à la frontière de la pemphigoïde bulleuse (réagissant avec les antigènes 180 et 230 kDa - desmoplakine I) ou de l'épidermolyse bulleuse acquise (145 kDa - collagène VII), et des formes oculaires prédominantes (réagissant avec un antigène de 45 kDa ± épiligrine...).

Les modalités thérapeutiques symptomatiques comportent une hydratation oculaire (l'emploi de « lentilles pansements », l'occlusion des points lacrymaux peuvent être utiles) et une prophylaxie des surinfections par collyres ou pommades antibiotiques et/ou cyclines per os pour lutter contre les méibomites. Le traitement du trichiasis est difficile car il se complique parfois d'aggravation du symblépharon, de kératite ; la cryothérapie semble préférable à l'électrolyse, au laser ou à la chirurgie.

De même, la cure chirurgicale d'entropion peut accélérer le symblépharon. Le traitement de fond peut associer une corticothérapie générale (1 mg/kg/j) à de la dapsone (50 à 150 mg/j) ou à un immunosuppresseur (azathioprine ou cyclophosphamide 0,5 à 2 mg/kg).

Une atteinte oculaire cicatricielle peut également s'observer dans l'épidermolyse bulleuse acquise (avec dépôts d'IgG ou/et d'IgA sur le plancher de la bulle, correspondant à un clivage sous la lamina densa) et dans certaines formes d'épidermolyses bulleuses génétiques (surtout l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée létale de Herlitz et la dermolyse bulleuse dystrophique polydysplasique récessive de Hallopeau-Siemens, mais aussi la dermolyse bulleuse dystrophique hyperplasique dominante de Cockayne-Touraine, la dermolyse bulleuse dystrophique albopapuloïde de Pasini, l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée atrophique bénigne d'Hintner-Wolff et l'épidermolyse bulleuse simple herpétiforme de Dowling-Méara).

Les manifestations ophtalmologiques de la pemphigoïde bulleuse, de la dermatose à IgA linéaire et du pemphigus vulgaire sont peu fréquentes et se traduisent surtout par des conjonctivites d'évolution généralement non cicatricielle et des érosions des marges palpébrales (fig 3). Le pemphigus paranéoplasique qui associe une symptomatologie à type de pemphigus vulgaire, de pemphigoïde bulleuse et d'érythème polymorphe, comporte des lésions oculaires



**4** Ectropion bilatéral dans le cadre d'un eczéma généralisé (coll HIA Ste Anne).



**5** Madarose, œdème et mucinose lors d'un syndrome de Sézary (coll HIA Ste Anne).

dans plus de la moitié des cas : il s'agit d'une kératoconjonctivite volontiers surinfectée dont l'évolution peut être pseudomembraneuse et/ou fibrosante.

### ÉRYTHRODERMIE

#### ■ **Risque d'ectropion** [18, 51]

Certaines étiologies d'érythrodermie, tels le psoriasis, l'eczéma (fig 4), le syndrome de Sézary (fig 5) et les érythrodermies ichtyosiformes congénitales, comportent plus fréquemment une atteinte oculaire et en cas d'évolution suffisamment longue, la complication majeure que constitue l'ectropion. L'ectropion se traduit initialement par une éversion exagérée du bord libre palpébral et des cils, puis il y a perte de contact entre le globe oculaire et la paupière ou diastasis oculopalpébral. Il se complique de kératoconjonctivites à répétition, d'un œdème puis d'une kératinisation de la conjonctive et de la cornée, d'un larmolement par obstruction canaliculaire. Le traitement est essentiellement préventif (collyre antibiotique, larmes artificielles, lunettes protectrices...) ; l'utilisation précoce des corticoïdes locaux peut également jouer un rôle prophylactique lors d'atteinte inflammatoire des paupières et/ou des conjonctives. En cas de chronicité, les techniques de blépharorraphies (diminuant l'exposition oculaire par raccourcissement de la fente palpébrale) et de canthoplasties (retendant la paupière sur ses insertions orbitaires) pourront être proposées, mais elles impliquent la guérison ou la rémission de la dermatose.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée dont le spectre clinique est parfois à la frontière du psoriasis pustuleux ou du syndrome de Lyell et qui résulte d'une prise médicamenteuse (bêta-lactamines, macrolides, carbamazépine, paracétamol...) ou/et d'une infection habituellement virale, comporte exceptionnellement une atteinte oculaire de type conjonctivite.

### ZONA OPHTALMIQUE

#### ■ **Précocité du traitement antiviral** [59]

Le zona ophtalmique (fig 6) correspond à l'atteinte cutanéomuqueuse du territoire du nerf ophtalmique du trijumeau (V1) par le virus varicelle-zona (VZV) ; cette topographie représente près de 15 % des localisations de zona. Elle résulte de la réactivation du virus resté latent dans le ganglion neurosensitif de Gasser, sous l'influence de facteurs déclenchants (cancers notamment hémopathie, traitements immunosuppresseurs ou chimiothérapies, sida, traumatisme...) ou prédisposants (âges extrêmes, grossesse...). Les lésions oculaires s'observent surtout lors d'atteinte de la branche



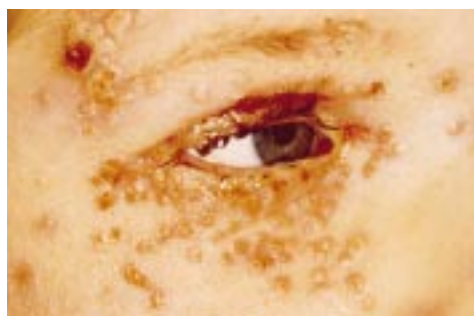
**6** Zona du territoire maxillaire ( $V_2$  et  $V_3$ ) avec vésicules des deux tiers externes de la paupière inférieure et conjonctivite par atteinte probable du nerf sous-orbitaire (coll HIA Ste Anne).

nasale du V1 qui assure l'innervation sensitive de l'œil, du tiers interne de la paupière inférieure, de l'espace intersourcilier, du nez et de la muqueuse des fosses nasales. Mais elles peuvent se rencontrer également lors d'atteinte de la branche frontale (innervant le tiers interne et moyen de la paupière supérieure et de la conjonctive sous-jacente ainsi que le front jusqu'au vertex) et de la branche lacrymale (innervant le tiers externe de la paupière supérieure et de la conjonctive). Les douleurs cutanées à type de brûlures, les adénopathies (notamment prétragiques) précèdent de 24 heures l'éruption typique vésiculeuse, évoluant en poussée, survenant sur un placard érythémateux et œdémateux cuisant, bien délimité, presque toujours unilatéral. Les vésicules translucides se troublent, deviennent pustuleuses ou hémorragiques, s'ombiliquent puis se rompent, sont parfois coalescentes, laissent place à des érosions croûteuses puis des cicatrices déprimées et dyschromiques, guérissant habituellement en une quinzaine de jours. La survenue de manifestations ophtalmologiques est généralement différée par rapport à l'éruption cutanée ; elles peuvent être, de façon exceptionnelle, isolées ; elles sont plus fréquentes et plus sévères chez le malade immunodéprimé. On peut observer des vésicules conjonctivales éphémères avec chémosis, une (épi)sclérite, une atteinte cornéenne (40 %) à type de kératite ponctuée superficielle avec hyperesthésie initiale puis hypoesthésie (dont la surveillance est capitale en raison du risque d'ulcération neuroparalytique), d'ulcérations pseudodendritiques, plus rarement de kératites retardées (10<sup>e</sup> jour), disciformes volontiers hypertensives ou interstitielles, pouvant évoluer vers la formation de taches vascularisées. La surinfection staphylococcique ou streptococcique des lésions est possible. Les uvéites antérieures (10 %) sont volontiers hémorragiques, hypertensives ou synéchiantes et génèrent des glaucomes secondaires. L'atteinte du segment postérieur est plus rare et souvent tardive et peut se traduire par une chorioretinite non spécifique, une rétinite nécrosante surtout chez le sujet immunodéprimé, de rares occlusions vasculaires. Les paralysies oculomotrices, notamment du nerf moteur oculaire commun (III), sont relativement fréquentes (10 %) et généralement régressives. Les paupières peuvent être le siège de cicatrices rétractiles favorisant un entropion avec trichiasis ou bien un ectropion. Les douleurs post-zostériennes, dues à la destruction des gaines de myéline par le virus, sont fréquentes dans cette topographie et de durée plus prolongée chez le sujet âgé.





7 Kératite dendritique herpétique visible à la lampe bleu-cobalt après instillation de fluorescéine (coll HIA Ste Anne).



8 Syndrome de Kaposi-Juliusberg herpétique survenant chez un enfant atopique (coll HIA Ste Anne).

Le diagnostic clinique est conforté par le cytodiagnostics de Tzanck pratiqué sur les vésicules palpébrales ou nasales, révélant un effet cytopathogène. Les techniques d'immunofluorescence directe, d'immunoperoxydase, permettent la mise en évidence de l'antigène VZV ; l'isolement du virus sur culture cellulaire affirme l'infection.

Le zona avec atteinte oculaire doit être systématiquement traité avec, outre la pommade ophtalmique d'aciclovir, un antiviral systémique. L'aciclovir (Zovirax®) (800 mg 5 fois/j durant 7 jours) reste le traitement standard. L'instauration du traitement doit être le plus précoce possible (théoriquement avant la 72<sup>e</sup> heure suivant le début des manifestations cliniques) afin de limiter les complications oculaires et de diminuer le risque de survenue de douleurs post-zostériennes. Chez le sujet immunodéprimé, l'aciclovir doit être introduit en perfusion intraveineuse (IV) à raison de 10 à 15 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte et 500 mg/m<sup>2</sup> chez l'enfant de plus de 3 mois, avec un relais per os, durant 10 à 15 jours au total ; l'élimination rénale nécessite l'adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine. Du fait de la faible biodisponibilité de l'aciclovir per os (20 %), le valaciclovir (Zélitrex®) (absorption à 50 %) (2 comprimés 3 fois/j durant 7 jours) est actuellement préféré. Des antalgiques parfois majeurs sont associés. Localement, on utilise en plus des collyres antibiotiques pour prévenir les surinfections.

En conclusion, la consultation ophtalmologique doit être systématiquement demandée en cas de zona ophtalmique, a fortiori lors d'atteinte de la branche nasale du V1 (se traduisant volontiers par une éruption vésiculeuse de l'aile nasale - signe de Hutchinson - ou/et de la partie interne de la paupière inférieure) car elle peut se compliquer d'une kératoconjonctivite et parfois d'une uvéite zostérienne. La gravité de l'atteinte oculaire et l'importance des séquelles dépendront de la précocité d'instauration du traitement antiviral.

## HERPÈS OCULOPALPÉBRAL/SYNDROME DE KAPOSI-JULIUSBERG

### ■ Kératite dendritique

L'atteinte oculaire par le virus herpès est essentiellement due au type 1 mais peut s'observer également avec le type 2. La primo-infection herpétique est volontiers accompagnée d'hyperthermie, d'une adénopathie prétragienne ; elle se caractérise le plus souvent par une conjonctivite de type folliculaire et, dans la moitié des cas, une kératite dendritique (en « feuille de fougère ») douloureuse, généralement unilatérale (parfois bilatérale chez l'atopique), succédant à une atteinte palpébrale vésiculocœdémateuse (fig 7). La kératite peut être également ponctuée superficielle ou bien interstitielle profonde et se compliquer d'ulcération, de surinfection avec hypopion, d'iridocyclite, de glaucome secondaire. L'herpès récurrent oculaire résulte, comme le zona, d'une réactivation du virus demeuré à l'état latent dans les ganglions sensitifs et très probablement dans la cornée elle-même ; il se traduit habituellement par une kératite superficielle dendritique unique ou multiple, d'extension géographique, qui contre-indique absolument les corticoïdes locaux (risque de perforation cornéenne) ; plus rare, la kératite disciforme, correspondant à un œdème du stroma cornéen d'origine immunologique, peut au contraire bénéficier d'un collyre corticoïde. L'uvéite herpétique est moins fréquente et peut se

traduire par un simple phénomène de Tyndall, par des précipités rétrocornéens associés à une hypertonie oculaire et une dépigmentation irienne tardive très évocatrice. Elle est rarement isolée et s'associe généralement à une kératite, une épisclérite périlimbique. Le traitement antiviral repose sur la pommade ophtalmique à l'aciclovir. En cas de formes graves, on doit recourir à un traitement systémique à raison de 1 g/j (soit 5 comprimés de 200 mg) durant 7 jours ; dans les formes récurrentes sévères ou/et fréquentes (> 1 / mois), on pourra proposer une prophylaxie au long cours (6 à 12 mois) par aciclovir (200 mg) (2 comprimés × 2 fois /j) ; lors d'immunodépression, on préférera la forme IV (5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures).

Le syndrome de Kaposi-Juliusberg (ou eczema herpeticum) (fig 8) correspond à une éruption herpétique ou varicelleuse (ou encore secondaire à la vaccination contre la variole) disséminée, fébrile avec altération de l'état général, surinfectant un eczéma généralement atopique en poussée, ou bien des dermatoses acantholytiques chroniques (maladie de Darier, pemphigus...). L'hospitalisation avec perfusion d'aciclovir et prophylaxie antistaphylococcique est préconisée.

Le cytodiagnostics du plancher vésiculaire coloré au May-Grünwald-Giemsa permet d'objectiver des cellules de Unna évocatrices de l'infection par un *Herpes viridae* ; sa présence est affirmée par la fixation d'anticorps monoclonaux (HSV1 / HSV2, VZV) ou par une mise en culture du contenu des vésicules (l'effet cytopathogène se manifeste en 24 à 48 heures). La sérologie objective en cas de primo-infection une augmentation significative des anticorps IgM dosés à 15 jours d'intervalle.

## ŒDÈME PALPÉBRAL

### ■ Angio-œdème, infections sévères des parties molles (tableau I) <sup>[1, 52]</sup>

Il ne s'agit pas à proprement parler d'un symptôme dermatologique mais plutôt d'une manifestation clinique frontière entre plusieurs spécialités qui peut mener vers l'ophtalmologiste alors qu'il s'agit d'une urticaire (fig 9) ou d'un eczéma, ou vers le dermatologue alors que la cause est ophtalmique (blépharochalasis par exemple). Certaines étiologies (angioœdème, cellulite...) nécessitent un traitement urgent en raison de leur extension possible et d'un risque léthal. Il importe de distinguer l'œdème palpébral de l'exophtalmie et d'analyser ses caractéristiques (bi- ou unilatéralité, inflammation, infiltration, lésions cutanées, prurit, manifestations à distance, modalités évolutives). Il peut se traduire en cas de chronicité par un faux ptosis réversible ou des poches palpébrales avec modification du tissu cutané, notamment par lésions de grattage.

Il importe d'insister particulièrement sur les infections sévères des parties molles, car outre le risque fonctionnel visuel (kératite d'exposition par lagophtalmie, compression du globe oculaire potentiellement responsable d'occlusions vasculaires rétinienues, de neuropathie optique et de complications pressionnelles intraoculaires...), elles peuvent se compliquer d'une thrombose du sinus caverneux mais aussi d'un choc septique, d'où l'urgence de l'antibiothérapie intraveineuse adaptée et d'un éventuel geste chirurgical (drainage d'un abcès, excision des tissus nécrotiques, exérèse d'un corps étranger...).



Tableau I. – Diagnostic d'un œdème palpébral.				
Œdème palpébral	Bilatéralité	Inflammation	Infiltration	Chronicité
Angio-œdème, œdème de Quincke, œdème angioneurotique	+/-	-	-	poussée aiguë récidivante
Hypoalbuminémie, syndrome néphrotique, entérocolopathie exsudative, carences	+	-	-	+
Insuffisance cardiaque, anémie	+	-	-	poussée
Lymphœdème, défaut de drainage lymphatique (psychotropes), syndrome de fuite capillaire	+	-	-	matinal
Syndrome de la veine cave supérieure	+	-	-	+
Eczéma, dermatite atopique, dermite d'irritation, lucite, photosensibilisation	souvent	+	-	+/-
Conjonctivite, (épi)sclérite, kératoconjonctivite	+/-	++	-	+/-
Blépharite, orgelet, chalazion	+/-	+	+/-	+/-
Mononucléose infectieuse, trichinose, filariose, trypanosomiase, toxocarose, fièvre jaune, lèpre, syphilis, onchocercose...	+	-	-	-
Syndrome oculopalpébral de Parinaud (maladie des griffes du chat, tularémie, sporotrichose...)	-	++	+	-
Herpès, zona, mycoses	-	+++	-	-
Érysipèle, cellulite, thrombose du sinus caverneux	-	+++	++	-
Maladie de Basedow, hypothyroïdie, myxoœdème	+	+/-	+	+
Lymphome, hémopathies, plasmocytome, histiocytoses	-/+	+/-	+	+
Amylose systémique	+	-	+	+
Dermatomyosite	+	+/- lilacé	+/-	poussée
Maladie de Wegener	+/-	+	-	+/-
Lupus	+/-	+	+	+
Polychondrite chronique atrophiante	-	+	-	+
Sarcoidose	+/-	+/-	+	+
Syndrome de Gougerot-Sjögren	+	-	-	+
Syndrome de Melkersson-Rosenthal	-	-	-	poussée
Orbitopathie (pseudotumeur) inflammatoire	+/-	++	+	+/-
Inflammations périorbitaires (sinusite, dacryocystite...)	+/-	++	-	+/-
Traumatisme, hématome, brûlure	+/-	++	+	-
Blépharochalasis	+	-	-	+
Idiopathique	+	-	-	+

La cellulite préseptale est une infection des tissus sous-cutanés de la paupière en avant du septum orbitaire qui constitue une barrière anatomique. Elle peut survenir après traumatisme local, orgelet, dacryocystite, érysipèle ou être secondaire à une dissémination hémotogène (notamment lors de sinusite ethmoïdale). Les germes impliqués sont essentiellement *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* chez l'adulte, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant. L'évolution peut se faire vers la cellulite orbitaire rétroseptale et/ou l'abcédation, ou encore vers la fasciite nécrosante plus volontiers due à une co-infection par un streptocoque du groupe A et par *S aureus*.



9 Angio-œdème palpébral lors d'urticaire récidivante (coll HIA Ste Anne).

**Dermatose nécessitant une exploration ophtalmologique systématique contribuant à l'affirmation du diagnostic et au bilan d'extension**

**SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE**

■ **Phacome rétinien** <sup>[19]</sup>

C'est une affection congénitale héréditaire à transmission autosomique dominante, de pénétrance et d'expressivité variables, de fréquence relativement importante (1/30 000 naissances ; 30 % des cas sporadiques). Les phacomes rétiens, présents dans près de la moitié des cas sont asymptomatiques ; découverts au fond d'œil en zone péripapillaire (classiquement aspect d'amas de « grains de tapioca » ou d'« œufs de saumon ») ou à l'angiographie, ils correspondent histologiquement à des hamartomes astrocytaires. On peut également observer des zones hypopigmentées rétiniennes et iriennes.

Tableau II.

Neurofibromatose de type I	Neurofibromatose de type II
<ul style="list-style-type: none"><li>- taches « café au lait » ≥ 6 (diamètre &gt; 5 mm chez l'enfant, &gt; 10 mm chez l'adulte)</li><li>- neurofibrome de tout type ≥ 2</li><li>- <i>névrome plexiforme de la paupière supérieure</i></li><li>- taches lentigineuses des régions inguinales ou axillaires</li><li>- <i>gliome du nerf optique</i></li><li>- <i>nodules iriens de Lisch</i> ≥ 2</li><li>- dysplasie osseuse</li><li>- antécédent héréditaire direct de neurofibromatose de type I</li></ul> L'association de deux critères suffit au diagnostic	<ul style="list-style-type: none"><li>- tumeurs nerveuses bilatérales du VIII</li><li>- tumeur nerveuse unilatérale du VIII + antécédent héréditaire directe de neurofibromatose de type II</li><li>- neurofibrome</li><li>- méningiome</li><li>- <i>gliome</i></li><li>- schwannome</li><li>- <i>cataracte sous-capsulaire postérieure, voire corticale</i></li></ul> Chacun des deux premiers critères suffit au diagnostic ; les autres critères doivent être au moins appariés

NEUROFIBROMATOSE

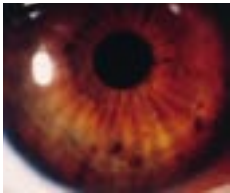
■ **Nodule de Lisch, gliome du nerf optique** [32, 78, 98, 100]

La neurofibromatose, maladie à transmission autosomique dominante mais génétiquement hétérogène, de pénétrance variable et d'expressivité très diverse, de fréquence importante (1/3 000 naissances ; 50 % des cas sporadiques), comporte au moins deux formes :

- le type I, ou forme périphérique, ou maladie de von Recklinghausen, représentant neuf malades sur dix, résulte d'une anomalie du chromosome 17 ;
- le type II, ou forme centrale, est lié à une anomalie du chromosome 22.

Le diagnostic est posé sur la base des critères cliniques indiqués dans le *tableau II*.

Les nodules iriens de Lisch constituent la manifestation oculaire la plus fréquente et pathognomonique de la maladie. Ils correspondent



10 Nodules de Lisch d'une neurofibromatose de von Recklinghausen (coll HIA Ste Anne).



11 Aspect chamois translucide des nodules de Lisch au biomicroscope (coll HIA Ste Anne).



12 Neurofibromatose de von Recklinghausen avec localisation palpébrale (coll HIA Ste Anne).

à des amas de mélanocytes et de cellules gliales. Ils se traduisent par des maculopapules iriennes pigmentées ou transparentes, visibles parfois à l'« œil nu » (*fig 10*) ou sinon objectivables à la lampe à fente (*fig 11*). Inconstants avant l'âge de 6 ans, ils sont presque toujours présents par la suite. Le névrome plexiforme de la paupière supérieure est également fréquent (25 %) et très évocateur de neurofibromatose ; sa palpation caractéristique donne l'impression d'un « paquet de vers » ou d'une « pelote de ficelle » (*fig 12*). Il peut se compliquer d'un ptosis asymétrique par dermatolyse palpébrale et s'associer dans la moitié des cas à un glaucome (qui pourrait résulter d'une gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse, en raison de l'épaississement neurofibromateux du trabéculum ou du corps ciliaire). Une dégénérescence maligne est possible mais exceptionnelle. L'association d'un névrome plexiforme de la paupière à une buphtalmie par glaucome congénital et à une hémihypertrophie du massif facial constitue le syndrome de François. Il importe de savoir dépister un gliome du nerf optique (et/ou du chiasma) (10 %) avant l'apparition de l'exophtalmie, sur une amputation du champ visuel, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème ou une atrophie papillaire au fond d'œil ; le scanner et surtout l'imagerie par résonance magnétique nucléaire visualisent la dilatation du nerf optique ; son traitement reste controversé (abstention, radiothérapie, chirurgie). On peut observer également des hamartomes choroïdiens (élevures jaune-brun). L'incidence du mélanome choroïdien serait plus élevée au cours de la maladie de von Recklinghausen que dans la population générale.

PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE

■ **Stries angioïdes** [58]

Le pseudoxanthome élastique comporte, dans plus de trois quarts des cas, des stries angioïdes visibles au fond d'œil (qui a souvent un aspect irrégulier en « peau d'orange ») ; elles correspondent à des déchiscences de la membrane de Bruch, et apparaissent comme des stries rouge-orange à gris-brun, divergeant de façon radiaire à partir d'un cercle gris péripapillaire sans dépasser l'équateur (*fig 13*) ; elles prédisposent à l'envahissement de l'espace sous-rétinien par des néovaisseaux d'origine choroïdienne, qui favorise une dégénérescence maculaire exsudative et hémorragique précoce. Les stries angioïdes ne sont pas spécifiques du pseudoxanthome élastique et peuvent ainsi s'observer dans le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos, la maladie de Paget, la drépanocytose, l'hyperphosphatémie et le saturnisme. Le traitement par photocoagulation au laser ne fait que retarder la perte de la vision centrale. Le dépistage de cette affection hétérogène de transmission autosomique récessive ou dominante, liée à un déficit moléculaire du tissu élastique, est fondamental en raison du risque léthal vasculaire ischémique ou hémorragique lié à l'atteinte des fibres élastiques des parois des artères.

ANGIOMATOSES NEURO-OCULAIRES

■ **Valeur prédictive du territoire V1**

Le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe se définit par l'association d'une malformation capillaire cutanée de type angiome plan (dit



13 Stries angioïdes (grises) au fond d'œil dans le cadre d'un pseudoxanthome élastique (coll HIA Ste Anne).

« flammeus »), localisée sur le territoire de la branche frontopalpébrale du nerf ophtalmique du trijumeau (V1), d'un angiome leptoméningé homolatéral avec manifestations neurologiques diverses (épilepsie hémicorporelle, hémiparésie controlatérale, retard psychomoteur) et d'une atteinte oculaire (dilatation vasculaire conjonctivale et épisclérale, angiomes choroïdiens ou rétiniens, glaucome, buphtalmie, décollement de rétine...). La radiographie du crâne peut objectiver des calcifications méningées ondulées gyriformes à double contour. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) révèle l'anomalie vasculaire cérébrale souvent occipitale. L'association d'un angiome plan maxillaire supérieur (V2) à un glaucome est également classique. Mais l'atteinte angiomateuse cutanée des territoires V2 ou V3 (maxillaire inférieur) sans atteinte du V1, n'est pas associée à une atteinte leptoméningée. Le syndrome de Blanc-Bonnet-Dechaume comporte un angiome artérioveineux médiofrontal et un anévrysme cirsoïde de la rétine et du tronc cérébral.

HÉMANGIOME ET LYMPHANGIOME  
À LOCALISATION PALPÉBRALE

■ **Risque fonctionnel** [12, 37]

Un hémangiome palpébral peut, même lorsqu'il est de petite taille et ne gêne pas directement la vision, déformer la cornée et créer un astigmatisme. Lorsqu'il est volumineux, il peut entraîner une occlusion visuelle (ou déprivation) avec risque d'amblyopie, gêner l'action des muscles oculomoteurs, créer une diplopie, une

exophtalmie, favoriser des troubles de réfraction, un strabisme, une kératite par lagophtalmie du fait d'une inoclusion palpébrale. Le scanner avec injection et/ou l'angio-IRM facilitent sa délimitation. La plupart des hémangiomes régressent spontanément en quelques années. En cas d'hémangiomes alarmants menaçant la fonction visuelle, une corticothérapie générale à raison de 1 à 2 mg/kg/j de prednisolone est maintenue durant 1 mois à pleine dose puis lentement diminuée sur plusieurs mois. L'interféron alpha 2a semble une alternative en cas d'échec mais une régression n'est observée qu'après plusieurs mois de traitement. La corticothérapie intralésionnelle sous anesthésie générale (combinant l'injection d'acétate de triamcinolone et de phosphate de bétaméthasone) est efficace mais non dénuée de complications à type d'atrophie ou de nécrose palpébrale, plus rarement d'hémorragie rétrobulbaire ou de thrombose vasculaire. L'embolisation et la chirurgie sont périlleuses et doivent être réservées aux formes sévères résistantes et être réalisées par des équipes multidisciplinaires expérimentées. Le lymphangiome n'est pas encapsulé et par conséquent il infiltre les tissus. D'évolution progressive et non régressive, contrairement aux hémangiomes, il peut se traduire par une exophtalmie réductible ou une infiltration palpébrale avec ptosis. Hormis une exérèse chirurgicale large, difficilement possible dans cette localisation, il n'y a pas de thérapeutique efficace.

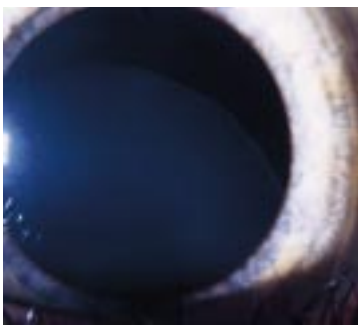
ALBINISMES

■ **Correction du strabisme et photoprotection**  
(tableau III) [78, 89]

La classification des albinismes est basée sur le mode de transmission génétique et sur la capacité de synthèse de la mélanine exprimée par la présence de tyrosinase lors du test d'incubation des bulbes pilaires (dans une solution de tyrosine). L'albinisme peut comporter une dépigmentation cutanée, phanérienne (leucotrichie) et oculaire ou bien toucher de façon prédominante l'œil. Sa prévalence est estimée à 1/15 000 habitants. L'examen ophtalmologique de l'enfant albinos est fondamental en raison du risque majeur d'amblyopie. Mais parfois, du fait de la difficulté d'évocation des albinismes à la naissance, c'est l'absence de réponse aux stimuli visuels qui attire l'attention. Dès l'éveil visuel (6 à 12 mois), un nystagmus, une photophobie, une amblyopie, un strabisme vont se constituer. La transillumination lors de la recherche du réflexe pupillaire donne un reflet rouge diffus à la pupille lorsque l'iris est diaphane ou translucide. L'absence de reflet fovéolaire et de pigmentation maculaire définissent l'hypoplasie fovéale. La démarche thérapeutique est surtout prophylactique avec une photoprotection (verres teintés) et une (ré)éducation oculaire (correction du strabisme, des troubles de réfraction...).

Tableau III. – Classification des albinismes.						
Classification	Albinisme oculo-cutané					Albinisme oculaire
	Tyrosinase négatif type IA	Tyrosinase variable type IB Yellow mutant	Tyrosinase positif			type IA lié à l'X Nettleship-Falls
			type II	type VI A Hermansky-Pudlak	type VI B Chediak- Higashi	
Peau	rose pâle absence de pigment (risque ++ cancers)	blanc crème érythème solaire + bronzage ±	naevi pigmentés érythème solaire +	lentigo érythème solaire + ecchymoses	blanc crème macules ardoisées	claire macules dépigmentées bronzage ±
Cheveux	blanc neige	jaune-roux	blanc à jaune pâle	blanc à brun	blond reflet métallique	normaux
Iris	bleu clair gris	bleu	bleu à jaune-brun	bleu à brun translucide		
Transillumination	diffuse (pupille rouge)	± en rayons de roue		diffuse		
Divers	↓ acuité visuelle, nystagmus pendulaire, photophobie, astigmatisme, strabisme convergent, hypoplasie fovéale (amélioration à l'âge adulte dans le type IB ; atteinte moins sévère et régressive dans le type II)			↓ acuité, nystagmus, photophobie  ↑ temps saignement	nystagmus, déficit immunitaire, lymphoprolifératif, neuromyopathie	↓ acuité, nystagmus, photophobie, strabisme, fond d'œil dépigmenté
Variantes		type IC Platine type ID à tyrosinase thermosensible	type III à pigmentation minimale type IV brun type V roux			type IB Winship (type IA + surdité) type II Witkop type III Lewis





14 Subluxation du cristallin lors de maladie de Marfan (coll HIA Ste Anne).

D’autres syndromes plus rares peuvent comporter une hypopigmentation cutanée et oculaire : l’albinoidisme oculocutané autosomique dominant de Donaldson-Fitzpatrick, ou punctiforme de Bergsma et Kaiser-Kupffer, le syndrome d’Apert, le syndrome de Menkes, le syndrome de Waardenburg (mèche blanche frontale, hypomélanose des cils, des sourcils et parfois de la pilosité corporelle, canitie précoce, dystrophie canthale, hypochromie irienne, surdité), le syndrome de Vogt-Harada-Koyanagi.

SYNDROME D’EHLERS-DANLOS, MALADIE DE MARFAN

■ Ectopie du cristallin

Le syndrome d’Ehlers-Danlos regroupe plusieurs formes d’affection héréditaire du tissu conjonctif. Les types I, II et III comportent surtout des manifestations cutanées à type d’hyperélasticité pouvant concerner les paupières (facilitant leur retournement : signe de Métenier) et articulaires (hyperlaxité avec risque de luxation). Le type IV se caractérise par une importante fragilité vasculaire (pouvant se compliquer notamment d’hémorragie choroidienne) et peut comporter dans sa forme de type acrogéria une proéminence oculaire. Le type VI (fragilitas oculi) se singularise par une importante fragilité oculaire pouvant se traduire par des ecchymoses palpébrales, un ptosis, un épicanthus, un strabisme, un kératocône ou une microcornée, une myopie, des stries angioïdes, une dégénérescence maculaire au fond d’œil. Le risque majeur est la rupture cornéenne post-traumatique et le décollement de rétine. La subluxation du cristallin (fig 14) et les sclérotiques bleues ne sont pas spécifiques puisqu’elles s’observent aussi dans la maladie de Marfan ; cette maladie héréditaire autosomique dominante, due à un déficit en fibrilline, peut comporter également un glaucome secondaire à l’ectopie du cristallin, une myopie, un décollement de rétine, plus rarement une hétérochromie irienne.

Dermatoses et affections systémiques à tropisme ophtalmologique

Les affections systémiques à tropisme dermatologique ou certaines dermatoses chroniques comportent souvent des manifestations oculaires justifiant une consultation ophtalmologique à visée diagnostique (atteinte ophtalmique participant aux critères diagnostiques), thérapeutique ou/et prophylactique (lorsque notamment les thérapeutiques dermatologiques peuvent aggraver la symptomatologie oculaire).

DERMATITE ATOPIQUE [31, 42, 77, 86, 99]

C’est un eczéma constitutionnel évoluant sur un mode chronique ou par poussées récidivantes, survenant sur un terrain génétiquement prédisposé. L’atopie se caractérise par une sécrétion excessive d’IgE en réponse à des stimuli allergéniques « naturels » entrant en contact avec l’organisme par des « voies naturelles ». Ce terrain favorise également le développement d’asthme et/ou d’une rhinite allergique et/ou d’une conjonctivite chez un même malade ou de façon dissociée chez un ou plusieurs membres de sa famille.

Tableau IV. – Critères diagnostiques de la dermatite atopique (Hanifin et Rajka)

Critères majeurs
Prurit Topographie et aspect typique des lésions : - lichénification des plis chez l’enfant ou disposition linéaire chez les adultes - visage et face d’extension des membres chez les enfants et les nourrissons Éruption récidivante et/ou chronique Antécédents personnels et familiaux d’atopie (asthme, rhinite ou conjonctivite allergique, dermatite atopique)
Critères mineurs
Xérose, ichtyose et/ou kératose pilaire et/ou hyperlinéarité palmaire Renforcement périfolliculaire des lésions Dermatite des mains et des pieds Eczéma du mamelon, cheilite, pityriasis alba, plis du cou Pigmentation périorbitaire, double pli palpébral inférieur de Dennie-Morgan Conjonctivite, kératocône, cataracte sous-capsulaire antérieure Pâleur faciale et/ou érythème facial Prurit à la transpiration Crises de sudation paroxystiques Aggravation des lésions sous l’influence des facteurs d’environnement et de l’émotion Intolérance à la laine et aux solvants des lipides Tendance aux infections cutanées Urticaire par réaction de type 1 Allergie alimentaire Élévation du taux sérique des IgE
La présence de trois critères « majeurs » et de trois critères « mineurs » autoriserait le diagnostic de dermatite atopique. Cependant ce score diagnostique n’a pas été statistiquement validé Une simplification de ces critères a été récemment proposée : - le prurit cutané est un critère indispensable - trois ou plus des critères suivants doivent y être associés : - antécédent d’atteinte des plis - antécédent personnel d’asthme ou de rhinite allergique (ou atopie chez un parent du 1 <sup>er</sup> degré ou chez les enfants de moins de 4 ans) - antécédent de peau sèche généralisée - eczéma patent des plis de flexion ou chez l’enfant de moins de 4 ans, eczéma aux joues, au front, à la face externe des membres - début avant l’âge de 2 ans

Le diagnostic de dermatite atopique est donc essentiellement clinique et basé sur des critères comportant notamment des manifestations oculaires (tableau IV).

Le double pli palpébral inférieur, généralement bilatéral (fig 15), décrit par Dennie, repris par Morgan, est de fréquence et de spécificité très variables selon les études ; sa prévalence est d’autant plus grande que la paupière est elle-même touchée par l’eczéma. Il constituerait tout de même un bon marqueur prédictif d’atopie, de même que l’hyperpigmentation périorbitaire ou « regard sombre des atopiques ». Le signe de Hertoghe consistant en un amincissement ou l’absence de bords latéraux des sourcils est plus faiblement corrélé à l’atopie (fig 16). Il faut le distinguer de la dépilation des cils et/ou des sourcils (ou madarose) des kératoses pilaires (notamment de l’ulérythème ophryogène), de la perte de la « queue » des sourcils temporaire de la syphilis secondaire, définitive de la lèpre lépromateuse, ainsi que des dépilations après pelade décalvante (fig 17), folliculite bactérienne, teigne, infiltration (myxoedème de dysthyroïdie, mucinose notamment associée aux lymphomes, lipoprotéinose de Urbach et Wiethe) ou bien après trichotillomanie. L’atteinte conjonctivale allergique à type d’hyperplasie papillofolliculaire tarsale, bien que survenant sur un terrain atopique, n’est pas systématiquement associée à la dermatite atopique. On peut observer des passages de l’une à l’autre de ces manifestations atopiques comme pour l’asthme. Elle apparaît plutôt chez le malade adulte et est associée à une rhinite dans un tiers des cas. Toujours bilatérale, elle associe un prurit ou des brûlures oculaires, un œdème palpébral et conjonctival, un larmolement avec importantes sécrétions mucoïdes, une photophobie, une hyperhémie conjonctivale. Il est difficile de la distinguer de la conjonctivite chronique ou perannuelle, de la conjonctivite aiguë saisonnière ou semi-printanière d’autant plus qu’elles peuvent être rythmées par



**15** Double pli palpébral (signe de Dennie-Morgan) chez un adulte atopique (coll HIA Ste Anne).



**16** Dépilation de la queue du sourcil chez un enfant atopique (signe d'Hertoghe) (coll HIA Ste Anne).



**17** Dépilation sourciliciliaire lors de pelade décalvante (coll HIA Ste Anne).

les mêmes allergènes. Dans tous les cas, on peut observer une élévation des IgE dosées dans les larmes grâce à des bandelettes de papier filtre. L'intérêt des tests allergologiques aux pneumallergènes (pollens, acariens, poussières, poils d'animaux...) repose sur l'éviction de l'allergène ou/et la désensibilisation spécifique. On peut observer plus rarement une hyperhémie limbique avec des nodules de Trantas (chez le sujet mélanoderme), correspondant à des dépôts d'éosinophiles, ou des formes sévères avec fibrose sous-épithéliale de la conjonctive et parfois symblépharon. Le traitement est difficile et associe antiallergiques systémiques et locaux (antihistaminiques, cromoglycate de sodium, corticoïdes locaux et/ou généraux). La kératoconjonctivite printanière de l'enfant (dite « vernale ») se distingue par l'atteinte pavimenteuse bilatérale et souvent asymétrique des conjonctives tarsales, préférentiellement supérieures.

Les lésions palpébrales à type de blépharite chronique, volontiers compliquées de chalazions ou surinfectées par *S aureus*, sont fréquentes chez l'atopique. Après plusieurs poussées de blépharoconjonctivites parfois surinfectées par le virus Herpès, on peut observer une kératite ponctuée superficielle puis des séquelles à type de taie ou leucome vascularisé, de pannus périphérique puis diffus, d'ulcération cornéenne... Le kératocône (correspondant à une ectasie avec amincissement cornéen, en l'absence d'atteinte de la transparence tissulaire) serait favorisé par l'inflammation oculaire chronique et le prurit, et serait observé chez plus de 1 % des adolescents atteints de dermatite atopique. Une cataracte généralement bilatérale, de début sous-capsulaire postérieure ou antérieure, serait observée dans près de 10 % des dermatites atopiques après une dizaine d'années d'évolution. Liée à l'origine ectodermique du cristallin, elle était connue bien avant l'introduction des corticoïdes locaux ou généraux qui peuvent

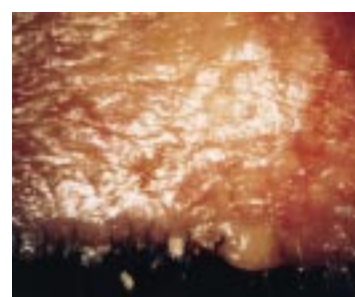
favoriser son apparition ou accélérer son évolution. Le décollement de rétine ne serait pas significativement plus fréquent dans l'atopie.

## ROSACÉE OU/ET DERMITE SÉBORRHÉIQUE

### ■ Blépharite et xérophtalmie [7, 11, 23, 30, 36, 46, 57, 69, 75, 101]

La prévalence de l'atteinte oculaire dans la rosacée est élevée et volontiers sous-estimée en raison de la fréquente modération des symptômes. Généralement, les signes oculaires surviennent plusieurs mois après les manifestations cutanées typiques de rosacée (50 % des cas) ou simultanément (plus d'un quart des cas) et leur fréquence serait corrélée à l'existence de *flush* important ; l'atteinte oculaire précède les lésions cutanées dans moins d'un quart des cas. Il est difficile d'affirmer l'existence de formes purement et durablement oculaires, car la symptomatologie ophtalmique n'est pas spécifique et c'est l'apparition des lésions cutanées qui fait habituellement porter le diagnostic rétrospectivement. La rosacée palpébrale s'exprime par un érythème des paupières et une hyperhémie conjonctivale en cas de *flush*, par l'apparition de télangiectasies, plus rarement par des papulopustules et exceptionnellement par une forme hypertrophique ou blépharophyma. Fréquente, la blépharite chronique s'associe volontiers à une conjonctivite papillaire ; l'inflammation de la glande de Meibomius se traduit par l'accumulation du meibum sur le versant postérieur de la marge palpébrale épaissie et érythémateuse. Elle favorise la survenue de chalazions et prédispose aux infections staphylococciques. On observe souvent une xérophtalmie de degré très variable (se traduisant par un prurit, une gêne lors des mouvements palpébraux ou une sensation de corps étranger) due à une altération quantitative et qualitative du film lacrymal. Le test de Schirmer serait anormal dans près d'un tiers des cas. On note plus rarement une (épi)sclérite, une kératite ponctuée superficielle pouvant se compliquer d'ulcération cornéenne, d'uvéite à hypopion. La kératite interstitielle récidivante se localisant aux deux tiers inférieurs de la cornée, évoluant vers une cicatrice triangulaire à base limbique, serait très évocatrice de rosacée.

Le traitement le plus efficace demeure l'antibiothérapie prolongée (2 à 8 mois) par cyclines aux mêmes doses que celles prescrites dans l'acné ou par macrolides en cas de contre-indication ; l'application palpébrale de compresses chaudes, le lavage quotidien par des lotions oculaires ou un shampooing doux dilué, l'utilisation de pommade antibiotique ophtalmique sont des thérapeutiques classiques mais non validées. La corticothérapie locale ne doit être utilisée, dans les formes mineures, que sur une période courte en phase initiale. Dans les inflammations sévères (kératite interstitielle), son utilisation est licite après exclusion d'un processus infectieux. Le métronidazole topique n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette topographie bien qu'il y semble efficace. Un traitement par kétoconazole par voie orale ou en topique (en évitant cependant le contact direct avec la muqueuse conjonctivale) peut être utile, d'autant plus que le principal diagnostic différentiel est la blépharite de la dermite séborrhéique, l'association ou les formes frontières entre rosacée et dermite séborrhéique n'étant d'ailleurs pas exceptionnelles (fig 18). De même, l'application d'une pommade à l'oxyde de mercure à 1 % et le nettoyage des cils (élimination des manchons) permettent de limiter l'infestation ciliaire par les *Demodex folliculorum*. Il ne faut pas la confondre avec la phthiriasis



**18** Blépharite chronique avec orgelet et chalazion récidivant dans le cadre d'une dermite séborrhéique (coll HIA Ste Anne).



19 *Ptyriase ciliaire* (coll HIA Ste Anne).

ciliaire (les lentes sont fixées sur les cils) (*fig 19*), même si le traitement est identique, car celle-ci peut s’associer à une maladie sexuellement transmissible en raison du mode de contamination.

**ICHTYLOSES ET AUTRES AFFECTIONS GÉNÉTIQUES OU/ET MÉTABOLIQUES À TROPISME OCULOCUTANÉ POTENTIEL**
[51, 78]

Les troubles généralisés de la kératinisation entraînent du fait de l’atteinte palpébrale un ectropion de type cicatriciel avec

lagophtalmie. Le tableau le plus typique est celui du « bébé collodion » avec peau vernissée, tendue, éversion bilatérale des paupières inférieures et supérieures, blépharoconjonctivite érythématosquameuse avec possibilité de kératinisation cornéenne ; l’évolution peut se faire vers l’érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, vers l’ichtyose lamellaire ou, plus rarement, vers la guérison spontanée ou après traitement par rétinoides (*tableau V*). De nombreuses autres affections génétiques ou/et métaboliques rares peuvent comporter des manifestations cutanéomuqueuses, phanériennes et ophtalmiques prédominantes ou non ; il serait trop long de toutes les énumérer et nous nous limiterons à un tableau synthétique (*tableau VI*).

**PSORIASIS**

■ **Rechercher l’HLA B27**
[18, 40, 48, 71]

Les manifestations ophtalmologiques sont peu fréquentes et surviennent surtout dans le cadre du rhumatisme psoriasique, notamment avec atteinte axiale sur un terrain HLA B27 (*human leucocyte antigen*). Par ordre de fréquence décroissante, on décrit une conjonctivite, une iridocyclite, une panuvéite, une épisclérite ou une

Tableau V. – Troubles de la kératinisation : manifestations cutanées et oculaires.				
Ichtyose vulgaire	autosomique dominante	début après troisième mois	squames fines blanches ou grises, respect des grands plis	association atopie 1/3, pas de lésions oculaires spécifiques
Ichtyose liée à l’X	récessive liée à l’X	congénitale ou avant sixième mois	squames polygonales, brunes ou noires, respect visage, paumes et plantes	opacités cornéennes 1/2
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche (EICS)	autosomique récessive	congénitale (± bébé « collodion »)	érythème et squames fines blanches diffus avec atteinte des plis, hyperkératose unguéale	ectropion fréquent
Ichtyose lamellaire	autosomique récessive ou dominante	congénitale (± bébé « collodion »)	érythème moins marqué, squames diffuses plus épaisses, grises	ectropion
Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse (EICB)	autosomique dominante	congénitale (bébé ébouillanté)	érythrodermie avec vastes décollements touchant les plis suivie d’hyperkératose grise, s’épaississant	ectropion possible
Kératome malin	autosomique récessif	bébé « arlequin » (ichtyosis hystrix)	squames épaisses, rigides, crevassées, en « cuirasse » étouffant le nouveau-né ; membres en flexion, lèvres éversées	ectropion sévère
Syndrome de Sjögren-Larsson	autosomique récessif	congénital	aspect de type EICS ; paraplégie spastique, convulsions, dysplasie squelettique	dégénérescence rétinienne
Syndrome KID ( <i>keratosis ichthyosis deafness</i> )	autosomique récessif	congénital	plaques érythrokératosiques peu squameuses palmoplantaires, du visage, des genoux, des plis et du périnée ; alopecie, anhidrose, onychodystrophie possible ; surdité, retard mental, mycoses et néoplasies cutanées fréquentes	kératite : dystrophie fibronéovasculaire de la membrane de Bowman, entropion, sécheresse lacrymale
Syndrome de Netherton	autosomique récessif	précoce, quelques jours après la naissance	plaques circinées, rosées à double colerette desquamative respectant paumes et plantes ; trichorrhexis invaginata (cheveux « bambou »)	anomalies des cils et sourcils possibles
Ichtyose avec trichothiodystrophie	autosomique récessive	variable	ichtyose de type EICS avec cheveux secs et cassants, hypoplasie mandibulaire	cataracte, microphthalmie
Ichtyoses acquises	probable déficit nutritionnel en acides gras essentiels ; cytokines paranéoplasiques ? (lymphomes, cancers...)		squames fines blanchâtres diffuses, aspect parfois craquelé surtout aux membres inférieurs	blépharoconjonctivite, ectropion possibles
Kératose pilaire rouge atrophiante de Brocq	autosomique dominante ; peut s’intégrer au syndrome de Noonan (+ dysmorphie, malformations cardiaques...)		hyperkératose folliculaire avec érythème sur les joues et dans les régions préauriculaires avec absence ou pauvreté de la barbe	sourcils clairsemés ; si atteinte exclusive et symétrique : <i>ulérythème ophryogène</i>
Kératose folliculaire spinulosique décalvante de Siemens	récessive liée à l’X		kératose pilaire étendue, alopecie cicatricielle, hyperkératose calcanéenne ; ± retard mental, surdité	madarose (absence de cils et sourcils), dystrophie cornéenne avec photophobie



Tableau VI. – Autres affections génétiques et/ou métaboliques à tropisme oculocutané.			
Incontinentia pigmenti (syndrome de Bloch-Sulzberger)	dominante liée à l’X	trois phases : bulleuse inflammatoire, verrucolichénoïde puis pigmentaire de disposition linéaire (Blaschko) sur les membres ; ± alopecie en aires, onychodystrophie, anomalies neurologiques, ostéoarticulaires, dentaires	cataracte, strabisme, microphthalmie, fibroplasie rétrolentale avec décollement de rétine, atrophie optique
Dysplasie ectodermique hypohidrotique ou anhidrotique	récessive liée à l’X	hypodontie (persistance de canines et incisives coniques), cheveux clairsemés, secs, grossiers, dysmorphie (nez étroit, lèvres épaisses, front bombé), hypo- ou anhidrose (risque d’hyperthermie d’effort)	cataracte
Dysplasie ectodermique hidrotique de Clouston	autosomique dominante	alopécie diffuse généralisée (absence de cuticule), kératodermie palmoplantaire, dystrophie unguéale	madarose, cataracte, hypertélorisme, nystagmus
Syndrome de Rothmund-Thomson	autosomique récessif	poikilodermie, dyschromie réticulée ; hypogonadisme, petite taille, retard mental, dysmorphie, anomalie dentaire, cheveux fins et cassants	cataracte, hypertélorisme, hyperpigmentation rétinienne
Syndrome de Werner (progeria)	autosomique récessif	prématurité, petite taille, maigreur, atrophie cutanée, ulcérations MI, diabète, hypogonadisme	cataracte, madarose, sclérotiques bleues, ulcérations cornéennes, dégénérescence périmaculaire
Syndrome de Conradi-Hünermann (chondrodysplasie ponctuée)	lié à l’X	érythrodermie ichtyosiforme néonatale, atrophodermie folliculaire, cheveux rares, anomalie de minéralisation des épiphyses	cataracte
Syndrome d’Albright (ostéodystrophie héréditaire)		pigmentation cutanée, fractures spontanées, dysplasie fibreuse, surdité, retard mental, puberté précoce	ptosis, cataracte, atrophie optique
Porphyrie érythropoïétique congénitale de Gunther	autosomique récessif défaut uroporphyrinogène-III-cosynthétase	éruption bulleuse photodéclenchée, cicatrices mutilantes, hypertrichose, hyperpigmentation, urines rouges et érythrodonie, splénomégalie	cicatrices palpébrales postbulleuses, ectropion, kératoconjonctivite, ulcère cornéen, dégénérescence élastosique de la sclère, hypertrichose ciliaire et sourcilière
Maladie de Refsum	autosomique récessive (accumulation d’acide phytanique)	ichtyose de type vulgaire d’apparition tardive et inconstante ; dysmorphie craniofaciale, polynévrite, syndrome cérébelleux, surdité, retard mental	rétinite pigmentaire, cataracte, myosis, ophtalmoplégie externe progressive, héméralopie
Maladie de Fabry	liée à l’X à expressivité variable (déficit en alpha-galactosidase)	acrosyndrome douloureux, angiokératomes, insuffisance rénale avec protéinurie, cardiomégalie, dyslipoidose	cataracte présénile, dépôts cornéens (cornea verticillata), dysplasies vasculaires conjonctive, rétine ; thrombose artérielle rétinienne
Hyperaminoaciduries Alcaptonurie (ochronose)	autosomique récessive, déficit acide homogentisique oxydase	pigmentation cutanée bleu-gris, lithiases rénales et prostatiques, valvulopathie, athérome, spondylarthropathie, ruptures tendineuses	pigmentation ocre sclère, cornée ± conjonctive
Hypertyrosinémie (syndrome de Richner-Hanhart)	autosomique récessive, déficit tyrosine transférase	hyperkératose palmoplantaire, retard mental	kératoconjonctivite bilatérale récidivante pseudo-dendritique, photophobie, nystagmus, cataracte
Maladie de Hartnup	autosomique récessive, défaut transport tryptophane	dermatose pellagroïde, photosensibilisation, retard de croissance, ataxie, cérébellite, troubles psychiatriques	nystagmus, diplopie, strabisme divergent, ptosis, xérosis conjonctival
Cystinose	autosomique récessive, défaut transport cystine	anhidrose, néphropathie précoce, hypothyroïdie, diabète, neuropathie, retard de croissance	dépôts de cystine (cornée, conjonctive, iris, rétine), photophobie, ulcère cornéen
Mucopolysaccharidose Syndrome de Hurler	autosomique récessive, déficit en iduronidase	faciès de « gargouille », hypertrichose, macroglossie, retard mental, cardiopathie ischémique, hépatosplénomégalie, surdité, altération squelettique	opacités cornéennes, glaucome, rétinopathie pigmentaire, neuropathie optique, œdème papillaire
Dyslipoidose fucosidose	autosomique récessive, déficit en fucosidase	faciès de « gargouille », angiodyplasie cutanée, retard psychomoteur, retard de croissance, dysplasie squelettique, hépatosplénomégalie	opacités cornéennes, dystrophie vasculaire conjonctivale et rétinienne
Lipoprotéinose Maladie de Urbach et Wiethe	autosomique récessive, accumulation de protéines non collagéniques	infiltration papulonodulaire de la langue, des lèvres, des sillons nasogéniens, des coudes et des genoux, apparition précoce d’une voix rauque, infiltration des muqueuses respiratoires et digestives, crises comitiales	blépharose moniliforme : chapelet de nodules blanc jaunâtre sur le bord libre palpébral, alopecie ciliaire, trichiasis, conjonctivite pseudomembraneuse, glaucome, drusen maculaires

kératoconjonctivite sèche. L’uvéite avec hypopion résulterait de l’hyperactivation des neutrophiles (fig 20). Les manifestations oculaires du psoriasis sont en fait plus souvent dues aux thérapeutiques utilisées, surtout les rétinoïdes, parfois la PUVAthérapie lorsque les mesures de protection ne sont pas correctement suivies.

Cette association est à rapprocher du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (d’autant plus que le psoriasis est volontiers pustuleux lors d’uvéite). Ce syndrome associe classiquement une uréthrite non gonococcique (le plus souvent à *Chlamydia trachomatis*) ou une diarrhée infectieuse (*Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*...) précédées de 1 à 3 semaines, une arthrite dite réactionnelle (ce qui signifie théoriquement que la ponction



20 Uvéite à hypopion (coll HIA Ste Anne).

articulaire est bactériologiquement stérile) ou/et une enthésopathie ou/et une sacro-iliite (pouvant évoluer vers une pelvispondylite rhumatismale, surtout en présence d'HLA B27), une conjonctivite bilatérale aiguë papillaire et mucopurulente, plus tardive et spontanément résolutive, plus rarement une kératite ponctuée superficielle, une iridocyclite, une (épi)sclérite, une uvéite postérieure. Les manifestations cutanées peuvent comporter une balanite circinée, une hyperkératose surtout plantaire d'aspect psoriasiforme, un érythème noueux en cas de yersiniose. Le traitement comporte une antibiothérapie adaptée, un anti-inflammatoire non stéroïdien ou la sulfasalazine, et sur le plan oculaire une corticothérapie locale.

## EXANTHÈMES FÉBRILES AVEC ÉNANTHÈME

### ■ **Penser au syndrome de Kawasaki** [16, 50, 61, 88]

Les manifestations ophtalmiques des infections congénitales (rougeole, varicelle, rubéole, syphilis...) ne seront pas abordées ; seule l'atteinte oculaire accompagnant les manifestations cutanées à type d'exanthème ou d'éruption diffuse des principaux agents infectieux sera évoquée. La rougeole comporte généralement une catarrhe oculonasale avec photophobie, conjonctivite parfois associée à une kératite superficielle rapidement résolutive ; l'uvéite, la chorioretinite, la névrite optique ou les occlusions veineuses rétinienne sont rares. La rougeole constitue en Afrique la première cause de cécité chez l'enfant en raison des surinfections, de la malnutrition avec carence en vitamine A, favorisant les ulcérations cornéennes suivies d'opacification. La rubéole de l'enfant et de l'adulte peut comporter également une kératoconjonctivite modérée et régressive ; de rares cas de papillites et de rétinopathies ont été décrits. La mononucléose infectieuse ne comporte que rarement un exanthème spontané ; généralement il complique une prise médicamenteuse, notamment de pénicilline A. Elle entraîne volontiers un œdème palpébral (signe de Hoaglang), parfois une conjonctivite, plus rarement des douleurs lors des mouvements oculaires ou une kératite. Si les adénoviroses ayant un tropisme oculaire (syndrome fébrile pharyngoconjonctival et kératoconjonctivite épidémique) comportent rarement un exanthème, les éruptions cutanées maculopapuleuses fébriles liées aux Adénovirus sont fréquemment associées à un énanthème avec notamment conjonctivite. On décrit également des manifestations oculaires lors de mégalérythème lié au Parvovirus B19 (chémosis), de scarlatine (conjonctivite exsudative), d'exanthème subit (œdème des paupières supérieures précoce et fugace), de rickettsiose (à type de conjonctivite notamment lors de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, lors de fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conori*) ou lors de fièvre Q [*Coxiella burnetii*] a fortiori lorsque la conjonctive constitue la porte d'entrée du germe).

La primo-infection du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut être révélée par un exanthème fébrile, fugace maculeux et/ou papuleux, touchant le tronc, la face mais aussi parfois les membres, les paumes et les plantes pouvant simuler une roséole syphilitique. L'énanthème est essentiellement buccal, touchant le palais osseux sans hypertrophie amygdalienne, pouvant comporter des micro-ulcérations gingivolinguales, palatines ou œsophagiennes. Ces ulcérations peuvent s'observer également sur les semi-muqueuses ou le versant cutané des organes génitaux, de l'anus. Une photophobie, des douleurs rétro-orbitaires sont décrites mais généralement dans le cadre d'une méningoencéphalite ou d'un méningisme. En revanche, la conjonctivite n'est paradoxalement pas rapportée dans la littérature. Lors de sida avéré, de nombreuses manifestations oculaires infectieuses parfois opportunistes, des tumeurs à localisation (péri-)orbitaire (sarcome de Kaposi (fig 21), lymphome) ou des anomalies telle l'hypertrichose ciliaire acquise sont décrites, mais ne seront pas développées dans le cadre de ce travail.

La syphilis secondaire comporte outre une riche symptomatologie cutanéophanérienne (roséole, syphilides palmoplantaires, plaques muqueuses génitales ou buccales - glossite dépaillante -, alopecie



**21** Maladie de Kaposi palpébrale chez un sidéen ; rémission sous trithérapie antirétrovirale (coll HIA Ste Anne).

en clairière occipitotemporale...) de nombreuses manifestations oculaires (perte de la « queue » des sourcils, conjonctivite, sclérite nodulaire, dacryoadénite, kératite interstitielle, chorioretinite multifocale disséminée, nécrose rétinienne aiguë, neuropapillite, paralysie oculomotrice). La syphilis tertiaire peut se manifester par des gommès périorbitaires, une sclérite parfois sclérosante, une pseudorétinopathie pigmentaire, une atrophie optique progressive et surtout lors de neurosyphilis, un signe d'Argyll-Robertson (myosis bilatéral avec abolition du réflexe photomoteur et persistance d'un déclenchement par l'accommodation-convergence). Les manifestations ophtalmologiques de la varicelle sont rares ; la blépharite constituée par l'éruption vésiculeuse du bord libre palpébral peut se compliquer de nécrose. La conjonctivite folliculaire, la kératite épithéliale ponctuée ou parfois dendritique peuvent être suivies tardivement d'une kératite disciforme.

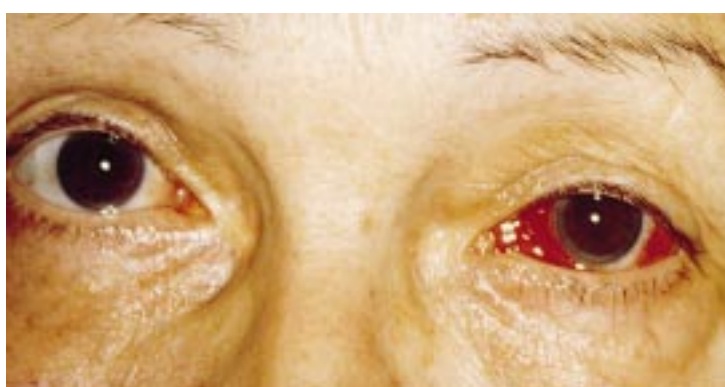
La maladie de Kawasaki, ou syndrome adénocutanéomuqueux, est une vascularite systémique qui résulterait d'une activation du système immunitaire et de l'endothélium par des superantigènes ou des toxines d'origine bactérienne ou bien des agents viraux. Elle se définit par l'apparition surtout chez le jeune enfant (moins de 5 ans), dans un contexte endémoépidémique, d'un accès fébrile inaugural à 39-40 °C durant plus de 5 jours, avec altération de l'état général, d'une conjonctivite bulbaire bilatérale hémorragique (sans exsudat, sans photophobie), d'une chéilite très érythémateuse, fissuraire, hémorragique, avec stomatite framboisée et pharyngite érythémateuse, d'adénopathies cervicales. Un érythème palmoplantaire avec œdème inflammatoire et douloureux apparaît vers le troisième jour, se généralise sur le tronc, la région périnéale, sous forme de maculopapules parfois polymorphes, évolue par *rash* durant 10 à 15 jours, puis est suivi d'une desquamation fine de l'extrémité des doigts. Sur le plan ophtalmologique, on peut observer, durant la première semaine, une uvéite antérieure, plus rarement postérieure, régressant sans séquelles. La gravité de cette affection tient à l'atteinte cardiaque potentielle à type de troubles de la conduction ou du rythme (myocardite avec risque de mort subite), de péricardite ou d'endocardite, d'anévrismes artériels notamment coronariens survenant de façon retardée. Le traitement comporte une perfusion continue durant 10 heures d'immunoglobulines (2 g/kg) à réaliser avant le dixième jour, de l'acide acétylsalicylique (100 mg/kg/j en phase aiguë puis dégression à 5 mg/kg/j jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire, de la thrombocytose, des anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques).

## DERMATOSES NEUTROPHILIQUES

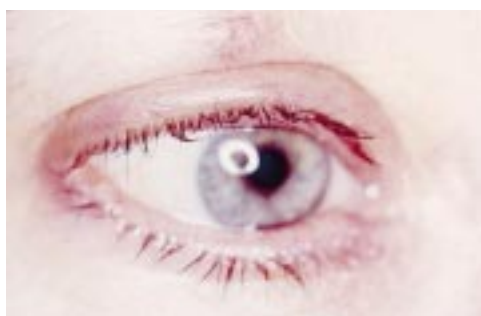
### ■ « Œil rouge et dermatose fébrile » [39, 79]

La conjonctivite fait partie des critères de diagnostic de la maladie de Sweet ou dermatose neutrophilique aiguë fébrile. L'épisclérite (fig 22) qui résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée (responsable des formes granulomateuses subaiguës ou chroniques) ou/et d'une infection pyogénique (conduisant aux formes suppurées) ainsi que l'iritis sont des manifestations méconnues, probablement sous-estimées de la maladie de Sweet. Ces manifestations oculaires peuvent être les symptômes précurseurs de la maladie ; elles régressent avec le traitement de la dermatose (le plus souvent basé sur une corticothérapie générale, des anti-inflammatoires non stéroïdiens - indométacine - ou encore de la





22 Épisclérite et conjonctivite lors de maladie de Sweet (coll HIA Ste Anne).



23 Chémosis et papulonodule palpébral dans le cadre d'une dermatose neutrophilique aiguë survenant lors d'une poussée de rectocolite aiguë hémorragique (coll HIA Ste Anne).

dapsone) et bénéficient d'application de corticoïdes locaux. L'hydradénite neutrophilique ecchrine comporte volontiers des localisations périorbitaires (fig 23). Le pyoderma gangrenosum est rarement localisé à l'appareil oculaire.

### MALADIE DE BEHÇET

#### ■ **Risque thrombotique** [8, 20, 70]

La maladie de Behçet se définit selon les critères internationaux de diagnostic établis en 1990 (sensibilité et spécificité supérieures à 90 %) par la survenue d'ulcérations orales récurrentes (récidivant plus de trois fois en 12 mois) et d'au moins deux des manifestations suivantes : ulcérations génitales récurrentes, lésions oculaires, lésions cutanées, test de pathergie positif. L'atteinte oculaire est très fréquente (plus de 50 %) et conditionne le pronostic fonctionnel, de la même façon que les atteintes neurologiques centrales auxquelles elle est corrélée conditionnent en grande partie le pronostic vital. L'uvéite antérieure à hypopion est classique mais ne constitue pas l'atteinte la plus fréquente (25 %) (fig 19). Rarement observée d'emblée, l'iridocyclite (fig 24) affecte un ou deux yeux, successivement ou alternativement, avec un hypopion volontiers discret, fugace et récidivant ; elle est parfois granulomateuse (15 %) mais souvent asymptomatique. En fait, le signe le plus précoce et probablement le plus fréquent, sous-évalué dans les statistiques, est la hyalite (inflammation vitréenne), secondaire à une uvéite intermédiaire ou postérieure (choriorétinite), à une vascularite ou à une neuropapillite. Les lésions vasculaires rétinienne inflammatoires caractéristiques affectent en priorité les veines sous forme de périphlébites, pouvant se compliquer d'occlusions avec ischémie rétinienne et néovascularisation secondaire. Elles sont à prédominance périphérique, bien objectivées en angiographie rétinienne si la transparence vitréenne le permet. Le nerf optique peut être le siège d'une atteinte inflammatoire ischémique ou œdémateuse. Les atteintes neuro-ophtalmologiques (paralysies oculomotrices, atteintes des voies optiques), la kératite, l'(épi)sclérite, les conjonctivites récidivantes sont plus rares.

Le traitement est difficile et la colchicine (1 à 2 mg/j), la Disulone® (100 mg/j), le thalidomide (100 à 200 mg/j), utiles dans les formes buccales et articulaires, sont souvent insuffisants dans les formes oculaires où il faut recourir à la corticothérapie générale (bolus de



24 Effet Tyndall lors d'uvéite (coll HIA Ste Anne).

méthylprednisolone : 1 g IV sur 3 heures/3 j, initialement dans les formes graves et évolutives puis prednisolone 1 mg/kg/j/6 semaines puis dégression de 10 % toutes les 1 à 2 semaines pour obtenir une dose d'entretien entre 10 et 5 mg/j), aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide 2 mg/kg/j per os ou 750 mg à 1 g en bolus IV mensuel, azathioprine 2,5 mg/kg/j, chlorambucil 0,1 à 0,2 mg/kg/j, ciclosporine 5 mg/kg/j...) et aux anticoagulants en cas de thromboses veineuses ou/et artérielles.

### SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA [66]

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada se caractérise par l'association d'une uvéite postérieure bilatérale avec hyalite (suivie d'uvéite antérieure granulomateuse très exsudative et synéchiante avec parfois décollement de rétine) à une dépigmentation périlimbique et choroïdienne, une poliose (ou poliosis = dépigmentation des cils, des sourcils, des cheveux ou des poils) (fig 25, 26), parfois un vitiligo (prédominant à la face, notamment aux paupières de façon symétrique), une alopécie ou/et une hypoacousie. La survenue après un syndrome méningé fébrile (lymphocytaire à la ponction lombaire) fait évoquer une origine infectieuse plutôt virale, suivie d'une réaction immunitaire antimélanocytaire sur un terrain HLA particulier (population asiatique, hispanique...).

### MALADIES SYSTÉMIQUES [43, 76, 81, 88]

Les manifestations ophtalmiques des maladies systémiques sont très diverses mais assez rarement révélatrices, hormis le syndrome sec.

L'angioscopie conjonctivale est une exploration séduisante des anomalies microcirculatoires et pourrait, au même titre que la capillaroscopie périunguëale, faciliter le diagnostic des vascularites et des connectivites.



25 Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ; la prédominance aux populations de race noire ou asiatiques est classique (coll HIA Ste Anne).





**26** Poliosis ou dépigmentation sourciliociliaire lors d'un vitiligo (coll HIA Ste Anne).

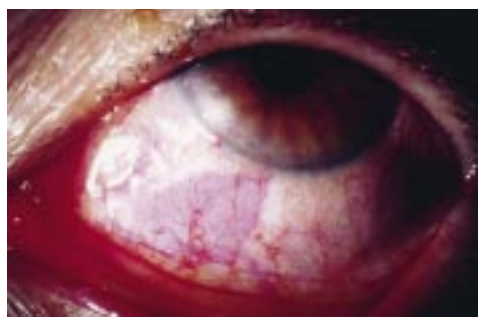
## ■ Xérophtalmie

Un syndrome sec oculaire peut être évoqué devant une impression de corps étranger, une brûlure ou un prurit oculaire, une absence de larmoiement ; le diagnostic est porté grâce à la mesure du temps de rupture du film lacrymal précornéen en arrêt de clignement ou *break up time* (BUT) ou au test de Schirmer (consistant à mesurer l'humidification par les larmes d'un papier filtre, étalonné, déposé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur : la normale est estimée à plus de 5 mm au bout de 5 minutes) ou à l'examen au biomicroscope après instillation de rose Bengale ou plutôt de vert de lissamine, moins douloureux (qui colorent les cellules en voie de kératinisation, les cellules mortes non desquamées et les zones où il existe une altération du film lacrymal) ou de fluorescéine (permettant en éclairage au filtre bleu cobalt, de visualiser les complications de la sécheresse conjonctivale à type de kératite ponctuée superficielle, d'ulcérations ou de taies cornéennes) (fig 27).

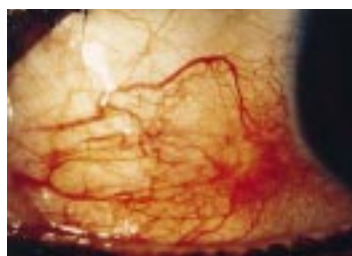
La xérophtalmie peut s'observer dans les pathologies suivantes :

- le syndrome de Gougerot-Sjögren « idiopathique » ;
- la polyarthrite rhumatoïde (30 %) ;
- le lupus érythémateux disséminé (15 %) ;
- la sclérodermie systémique (5 %) ;
- la dermatomyosite, le syndrome de Sharp, le vitiligo, l'anémie de Biermer, la cirrhose biliaire primitive, la thyroïdite, l'anémie hémolytique auto-immune, le purpura thrombopénique idiopathique, les hépatites chroniques...

On les distingue des sécheresses oculaires iatrogènes (psychotropes, anticholinergiques, bêtabloqueurs, anti-inflammatoires, D-pénicillamine, antimitotiques, busulfan, épirubicine, chanvre indien, radiothérapie...), du syndrome sec des sujets âgés (involution sénile ; absence de syndrome inflammatoire), des xérophtalmies séquelles de traumatisme, d'inflammations locales ou d'infections (syndrome de Lyell, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, rosacée, sida, ichtyoses...), de la carence en vitamine A qui associe successivement un xérosis conjonctival, une héméralopie (trouble de la vision nocturne), une kératinisation de l'épithélium malpighien conjonctival (taches de Bitot : dépôts triangulaires, grisâtres, situés



**27** Xérophtalmie avec retard à l'élimination du rose bengale (coll HIA Ste Anne).



**28** Épisclérite lors de connectivite (coll HIA Ste Anne).

sur le méridien horizontal de la conjonctive bulbaire), un xérosis cornéen pouvant se compliquer de perforations et de kératomalacie...

Le traitement symptomatique de la xérophtalmie est basé sur les larmes artificielles sans conservateur ; une thérapeutique de fond comportant des antipaludéens de synthèse, une corticothérapie générale ou des immunosuppresseurs, ne se conçoit que lorsqu'il existe une pathologie auto-immune sous-jacente, une complication sévère, une cryoglobulinémie avec atteinte viscérale ou un syndrome lymphoprolifératif.

## ■ Lupus [4, 33]

L'atteinte cutanée en vespertilio du lupus érythémateux disséminé ou en plaques kératosiques du lupus cutané chronique concerne assez rarement les paupières. Une blépharite « lie de vin » photoaggravée peut être observée. L'hyperhémie conjonctivale est notée lors de syndrome sec avec kératoconjonctivite. La sclérite nodulaire nécrosante évolue par poussée aiguë et est le plus souvent unilatérale. L'uvéïte est rare et s'accompagne généralement de vascularite. Celle-ci comporte une occlusion des artérioles précapillaires (donnant les classiques nodules dysoriques correspondant à des zones d'exclusion capillaire ne se colorant pas en angiofluorographie), des microanévrismes, des décollements exsudatifs, des hémorragies en flammèche. Une neuropathie optique ischémique peut survenir et se traduire par une perte brutale de l'acuité visuelle. Les occlusions artérielles rétinienne multifocales, la thrombose de l'artère centrale de la rétine ou des veines rétinienne peuvent s'observer, notamment lors de présence d'antiphospholipides.

Des atteintes orbitaires (myosite, exophtalmie, ptôsis, paralysie isolée et transitoire du VI) sont également décrites.

## ■ Polychondrite chronique atrophiante [49]

Affection systémique rare, la polychondrite chronique atrophiante associe une inflammation des cartilages ou chondrite (pouvant concerner les oreilles, le nez, le larynx, la trachée, les articulations, la trompe d'Eustache...) et des manifestations cutanées (papulonodules des coudes ; aphtose et pseudofolliculite dans le cadre du *MAGIC syndrome* : *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*), rénales (glomérulonéphrite), neurologiques (névrite) ou volontiers ophtalmiques. L'(épi)sclérite, la (kérato)conjonctivite, l'iritis les plus fréquentes, sont parfois inaugurales et font partie des critères mineurs de diagnostic (fig 28). On décrit plus rarement un œdème palpébral, une exophtalmie avec paralysie oculomotrice, une vasculite rétinienne ou une névrite optique.

## ■ Sclérodermie

En dehors de la xérophtalmie, l'atteinte oculaire de la sclérodermie est peu fréquente et survient généralement lors d'atteinte généralisée ou en cas d'hémiatrophie faciale de Romberg touchant la zone orbitaire. On peut alors observer un rétrécissement des fentes palpébrales ou un ectropion cicatriciel, un poliosis (blanchiment sourciliociliaire), une hémicanitie suivie d'une hémicalvitie.

## ■ Dermatomyosite [53]

De même, les manifestations oculaires de la dermatomyosite, hormis l'érythème lilacé palpébral volontiers photosensible, sont rares et

peu caractéristiques : on décrit une (kérato)conjonctivite, une (épi)sclérite, une iritis, une vascularite rétinienne, des parésies oculomotrices et un nystagmus par myosite.

### ■ **Périartérite noueuse (PAN)**

Bien que ne faisant pas partie des critères de diagnostic, les manifestations oculaires ne sont pas rares (15 %) et sont parfois inaugurales dans la périartérite noueuse. Résultant du même processus périartéritique, elles se traduisent par une choroïdopathie multifocale ischémique, une vascularite rétinienne, une névrite optique ischémique, une sclérite, une conjonctivite nécrosante, une ulcération cornéenne, une iritis ou une pseudotumeur inflammatoire.

### ■ **Embolie des cristaux de cholestérol**

C'est un important diagnostic différentiel de la PAN pour lequel l'exploration ophtalmologique est fondamentale. La localisation rétinienne d'embolies de cristaux de cholestérol peut se traduire par des scotomes périphériques pouvant passer inaperçus, une diminution de l'acuité visuelle, ou lorsque les embolies proviennent directement de la carotide interne et sont alors de grande taille, une quadranopsie ou amputation altitudinale du champ visuel, une cécité définitive après parfois quelques épisodes d'amaurose. La mise en évidence au fond d'œil de formations triangulaires ou arrondies jaunes brillantes, très réfringentes, siégeant aux bifurcations des artérioles rétiniennes de petit calibre, à distance de la papille, est spécifique des embolies systémiques de cristaux de cholestérol. L'angiographie à la fluorescéine permet de préciser l'étendue des territoires non perfusés. Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie de la jonction dermohypodermique cutanée (la biopsie étant pratiquée au croisement des mailles du livedo ou sur un orteil pourpre), du muscle ou du rein : les embolies oblitérant les artérioles sont dissous par les techniques de fixation usuelles et apparaissent ainsi sous forme de lacunes lancéolées biconvexes, biréfringentes en lumière polarisée. Le traitement n'est pas codifié et comporte des antiagrégants plaquettaires, parfois une corticothérapie générale, des mesures symptomatiques (dialyse, lutte contre l'hypertension...).

### ■ **Vascularites granulomateuses**

Les manifestations oculaires observées dans la PAN peuvent se rencontrer également dans la granulomatose de Wegener et le syndrome de Churg et Strauss. La sténose du canal lacrymonasal avec exophtalmie est évocatrice de granulome sinusien. Dans le cadre des autres vascularites, il est toujours utile de pratiquer un examen ophtalmologique complet, notamment un fond d'œil, à la recherche de vascularite rétinienne.

### ■ **Maladie de Horton**

Il est exceptionnel que l'artérite de Horton se révèle par des manifestations cutanées (nécrose du scalp, purpura ou vascularite nécrosante des membres inférieurs, acrosyndrome) ; il s'agit plus souvent de céphalées, d'une claudication intermittente de la mâchoire, d'une pseudopolyarthrite rhizomélique, d'une altération de l'état général avec important syndrome inflammatoire, d'une fièvre prolongée inexpliquée... ; le dermatologue doit savoir palper les artères temporales (diminution ou abolition du pouls temporal imposant une biopsie objectivant l'artérite granulomateuse segmentaire à cellules géantes) en raison du risque de cécité définitive (> 10 %). La cécité, habituellement précédée d'épisodes d'amaurose fugace, de flou visuel régressif, d'amputation du champ visuel ou de paralysie oculomotrice avec diplopie ou ptosis, résulte soit d'une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (dont la survenue brutale sans douleur se fait unilatéralement mais est suivie en quelques jours, dans un tiers des cas, d'une atteinte de l'autre œil en l'absence d'instauration urgente de la corticothérapie générale à plus de 1 mg/kg/j), soit d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine, soit plus rarement d'une neuropathie optique rétrobulbaire aiguë. On décrit également des infarctus choroïdiens.

### ■ **Sarcoïdose** [6, 82]

L'atteinte oculaire de la sarcoïdose est volontiers bilatérale, parfois révélatrice (10 %) et se traduit le plus souvent par une uvéite antérieure granulomateuse chronique (deux tiers des cas) (comportant des nodules iriens correspondant aux granulomes sarcoïdiques et des précipités cornéens en « graisse de mouton ») ou une iridocyclite aiguë non granulomateuse (un tiers des cas). L'infiltration granulomateuse de l'angle iridocornéen ou trabéculette (objectivée par la gonioscopie) qui peut se compliquer d'hypertonie oculaire, est quasi pathognomonique de la sarcoïdose. L'uvéite postérieure (rétinite en « tache de bougie », périphlébites périphériques), l'uvéite intermédiaire, l'(épi)sclérite, les parésies oculomotrices, la névrite optique sont plus rares. Les granulomes conjonctivaux ou palpébraux, la xérophtalmie (par infiltration granulomateuse de la glande lacrymale ; hyperfixation sur la scintigraphie au gallium) sont fréquents. Le recours à la corticothérapie générale (à raison de 0,5 à 1 mg/kg/j) s'impose généralement, d'autant plus que les manifestations ophtalmiques sont très souvent associées à une atteinte médiastinopulmonaire.

Le tableau VII résume les manifestations ophtalmologiques des principales affections à tropisme cutané et oculaire.

## **Pathologie (péri-)oculaire tumorale**

Ne seront abordées succinctement que les « tumeurs » caractéristiques, à la frontière de l'œil et de la peau [1, 2, 24, 27, 35, 38, 55, 56, 60, 65, 68, 72, 73, 80, 83, 87, 90, 91, 92, 93, 95] (tableau VIII).

### **CHALAZION**

C'est une réaction granulomateuse développée aux dépens de glandes de Meibomius détruites par un processus inflammatoire (meibomite chronique) ; il se traduit par un nodule enchâssé, ferme, peu douloureux à la pression, siégeant soit sur le bord libre du tarse, au niveau du canal excréteur de la glande, soit au sein de la conjonctive tarsienne, plutôt à la face interne de la paupière inférieure et à la face externe de la paupière supérieure. L'évolution se fait vers l'enkystement après quelques récives ou l'abcédation après surinfection staphylococcique. Le traitement médical à base de pommade ophtalmique antibiotique et corticoïde, doit précéder le geste chirurgical qui comporte une incision et un curetage.

### **ORGELET**

C'est une infection généralement staphylococcique de la glande pilosébacée, annexée à un cil ; l'évolution est furonculoïde avec nécrose purulente du follicule, réaction œdémateuse palpébrale, collection et douleur à la pression. L'évacuation spontanée du pus s'accompagne d'une chute du cil. Le traitement associe une pommade antistaphylococcique et, en cas de récive, une désinfection des gîtes bactériens (narines, conduits auditifs externes, anus...) et la régulation d'une éventuelle intolérance glucidique.

### **ADÉNOME PLÉIOMORPHE, ONCOCYTOME**

L'adénome pléiomorphe, tumeur épithéliale bénigne la plus fréquente des glandes lacrymales et l'oncocytome ou adénome à cellules oxyphiles, bien plus rare, se traduisent par un nodule (prédominant au canthus interne, ou directement visible sous la conjonctive après éversion palpébrale), ou bien par une exophtalmie.

### **NÉVOMATOSE BASOCELLULAIRE OU SYNDROME DE GORLIN (-GOLTZ)**

C'est une affection héréditaire rare de transmission autosomique dominante à pénétrance élevée, à expressivité variable, qui se caractérise par l'apparition précoce de multiples tumeurs cutanées (parfois télangiectasiques ou pigmentées, touchant volontiers la face

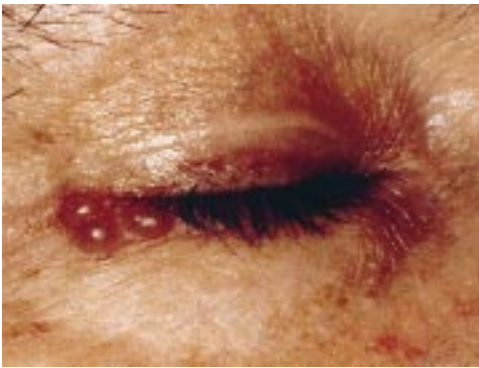
Tableau VII. – Index alphabétique des principales affections à tropisme cutané et oculaire.										
Pathologies à tropisme cutané	Manifestations oculaires diverses	(blépharo)-conjunctivite	(épi)-sclérite	kératite	uvéite antérieure	cataracte	glaucome	rétinite / vascularite	choroïdite	névrite optique
Albinisme	nystagmus, photophobie, amblyopie, strabisme, (acuité visuelle, hypoplasie fovéale									
Dermatite atopique	double pli palpébral, hyperpigmentation périorbitaire, dépilation des sourcils	++++		+ kératocône		+				
Dermatomyosite	érythème lilacé palpébral, parésies oculomotrices	±	±	±				±		
Dermite séborrhéique		++								
Emboles cristaux de cholestérol	acuité visuelle, scotome, amaurose, cristaux réfringents au fond d’œil									
Érythrodermie	ectropion, xérophtalmie	++		++						
Granulomatose de Wegener	sténose du canal lacrymonasal avec exophtalmie	±	±	±	±			±	±	
Hémangiome	astigmatisme, exophtalmie, strabisme, amblyopie									
Herpès		+++	+	++	±		±			
Ichtyose	ectropion	±		+ (KID)		±				
Lupus	xérophtalmie, thromboses veineuses et artérielles	±	+	±	+			+		+
Maladie de Behçet	risque de thromboses veineuses et artérielles				++			+	+	+
Maladie de Sweet		++	+		±					
Maladie de Kawasaki		++			+					
Mononucléose infectieuse	œdème palpébral (signe de Hoaglang)	±		rare						
Neurofibromatose de von Recklinghausen	nodules iriens de Lisch, névrome plexiforme palpébral						+		hamartome, mélanome	gliome
Pemphigoïde bulleuse	érosions palpébrales	rare								
Pemphigoïde cicatricielle	xérophtalmie entropion-trichiasis	++ symblépharon		+ risque d’ulcération						
Pemphigus vulgaire		±								
Pemphigus paranéoplasique		+		++						
Périartérite noueuse	pseudotumeur inflammatoire	±	±	±	±			+	+	
Pseudoxanthome élastique	stries angioïdes dégénérescence maculaire									
Polychondrite atrophiante		+	++	±	±			±		±
Psoriasis		±	±	±	+					
Rosacée	hyperhémie conjonctivale, télangiectasies palpébrales, rares papulo-pustules, exceptionnel blepharophyma, chalazion récidivant	++ xérophtalmie	±	± risque d’ulcération	±					
Rougeole		+++		±	±			±		±
Rubéole		+		+						
Sarcoïdose	granulomes conjonctivaux, palpébraux, lacrymaux xérophtalmie, parésies oculomotrices		±		+++		+ trabéculite		±	±
Sclérodermie	xérophtalmie, ectropion cicatriciel									
Sclérose tubéreuse de Bourneville	phacome rétinien									



Tableau VII. – (Suite.) Index alphabétique des principales affections à tropisme cutané et oculaire.										
Pathologies à tropisme cutané	Manifestations oculaires diverses	(blépharo)-conjonctivite	(épi)-sclérite	kératite	uvéite antérieure	cataracte	glaucome	rétinite / vascularite	choroïdite	névrite optique
Syndrome (S) de Blanc-Bonnet-Dechaume	anévrisme cirsoïde de la rétine									
S d'Ehlers-Danlos	hyperélasticité des paupières, épicanthus, ecchymoses palpébrales, ptosis, myopie		sclérotique bleue	risque de kératocône		subluxation cristallin			hémorragie	
S Fiessinger-Leroy-Reiter		++	+	+	+					
S de Lyell	oedème et érosions palpébrales ; risque de symblépharon, d'entropion-trichiasis	+++ chémosis xérophthalmie		+ risque d'ulcère cornéen	±					
S de Marfan	myopie		sclérotique bleue ±			ectopie cristallin	+	décollement rétine		
S de Sturge-Weber-Krabbe	angiome rétinien, décollement de rétine						+		angiome	
S de Stevens-Johnson		+++		±	rare					
S de Vogt-Koyanagi-Harade	dépigmentation périlimbique et choroïdienne, poliose				++			±	±	
Varicelle		+		±						
Zona ophtalmique	paralysies oculomotrices, risque d'entropion ou d'ectropion, douleurs post-zostériennes	+ ± chémosis	+	++++ risque d'ulcération	+		±	+		



29 Corne cutanée (coll HIA Ste Anne)

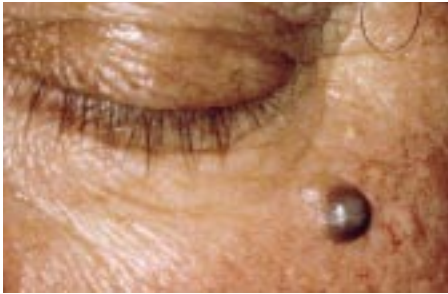


30 Syringomes ou hidrocystomes eccrines (coll HIA Ste Anne)

et les paupières), évoluant vers des carcinomes basocellulaires (fig 32). Des anomalies diverses sont associées selon une fréquence très variable : porokératose palmoplantaire, grains de milium, kystes épidermiques, lipomes, fibromes, malformations maxillo-dentaires, anomalies squelettiques, manifestations neuropsychiatriques, anomalies génitales, hypoparathyroïdie ; les anomalies ophtalmologiques sont assez rares (cataracte, mélanocytome rétinien, strabisme).

CARCINOME SÉBACÉ

C'est un cancer dérivé de l'épithélium annexiel des glandes sébacées ; prédominant à la paupière supérieure, il concerne le plus



31 Hidrocystome apocrine ou tumeur noire de Monfort (coll HIA Ste Anne)

souvent la glande de Meibomius, les glandes de Zeis, les glandes sébacées de la caroncule ou bien les glandes sébacées cutanées. Observé plutôt chez le sujet âgé, il s'exprime par un nodule de taille variable, typiquement jaune orangé, d'évolution volontiers ulcérée à la paupière dont le diagnostic différentiel doit être fait avec un chalazion banal récidivant, un carcinome basocellulaire, un carcinome épidermoïde (fig 33). Il est associé à d'autres tumeurs sébacées et à des kératoacanthomes dans le cadre du syndrome de Muir-Torre qui peut précéder l'apparition de néoplasie colorectale. L'histologie typique comporte une tumeur dermique non encapsulée présentant différents aspects architecturaux (lobulaire, parfois centré par de la nécrose, papillaire...) ou divers degrés de différenciation (épidermoïde-like, basaloïde, adénoïde, fusiforme...) ou encore un



32 Carcinome basocellulaire tatoué (coll HIA Ste Anne).

Tableau VIII. – Pathologie tumorale (péri-)oculaire			
« Tumeur »	Bénigne	« Frontière »	Maligne
épidermique	Kératose séborrhéique Kératose folliculaire inversée Papillome verruqueux (papillomavirus) Molluscum contagiosum (poxvirus)	Naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) Cornes cutanées (fig 29), kératoses actiniques, kératoses pré-épithéliomateuses Kératoacanthome	Carcinome basocellulaire Maladie de Bowen (carcinome in situ) Carcinome épidermoïde Carcinome verruqueux Xeroderma pigmentosum
pilaire	Trichilemmome, trichoépithéliome, trichofolliculome, kyste pilaire, pilomatricome (ou pilomatrixome ou tumeur calcifiée de Malherbe)	Carcinome adénoïde cystique (tumeur de Brooke)	
pilosébacée	Comédon fermé, grains de milium, kyste épidermoïde folliculaire (dit épidermique)		
sébacée	Grains de Fordyce, hyperplasie adénomateuse sénile, adé- nome sébacé, kyste sébacé, kyste meibomien (chalazion)	Hamartome sébacé	Carcinome sébacé
lacrymale	Adénome pleiomorphe, oncocytome		Carcinome adénoïde kystique
« Tumeur »	Bénigne		Maligne
sudorale	<i>eccrine</i> Syringome ou Hydrocystome (fig 30) Hidradénome nodulaire	<i>apocrine</i> Cystadénome ou hydrocystome noir de Montfort (dérivant des glandes de Moll) (fig 31) Hidradénome nodulaire	Carcinome sudoral (hidradénocarcinome)
« Tumeur »	Bénigne	« Frontière »	Maligne
conjonctive	Fibrome, angiofibrome	Fibroxanthome atypique	Fibrosarcome
musculaire	Leiomyome, rhabdomyome		Rhabdomyosarcome
nerveuse	Neurofibrome, névrome plexiforme		Neurofibrosarcome
adipocytaire	Lipome		Liposarcome
vasculaire	Hémangiome, angiomes, lymphangiome Botriomycome	Hyperplasie angiolymphoïde Hémangioendothéliome, hémangiopéricytome	Sarcome de Kaposi Angiosarcome
osseuse	Ostéome		Ostéosarcome
neuroendocrine			Tumeur de Merkel
mélanocytaire	Naevus mélanocytaire commun, naevus congénital, naevus bleu, naevus de Ota	« Mélanose » de Reese ou de Dubreuilh	Mélanome cutané, conjonctival, choroïdien
lymphocytaire	Lymphocytome bénin	Pré-lymphomes (?)	Lymphomes B, T, plasmocytomes
mastocytaire	Mastocytose cutanée diffuse		
histiocytaire	Xanthogranulome juvénile, xanthomatose disséminée	Histiocytoses langerhansiennes	
« Pseudotumeur »			
xanthome	Xanthelasma, xanthome tubéreux		
amylose	Amyloïdose		

type pagétoïde. Du fait du risque métastatique élevé, l'exérèse chirurgicale à 5 mm doit être complétée par une radiothérapie ou une iridium-thérapie (fig 34, 35, 36).

XERODERMA PIGMENTOSUM

Outre les néoplasies palpébroconjonctivales (fig 37), les manifestations oculaires comportent une photophobie avec blépharospasme, une atrophie progressive des paupières entraînant



33 Carcinome sébacé (coll Pr Sayag, cliché JJM).

des kératoconjonctivites avec risque d'ulcération et de symblépharon. Il est essentiel d'assurer une photoprotection absolue et précoce.

NÆVUS DE OTA

C'est un hamartome mélanoblastique congénital, considéré comme non héréditaire, présent dès la naissance ou pouvant apparaître plus tardivement, notamment à la puberté, plus fréquent chez les asiatiques et dans la race noire.

Habituellement unilatéral, de teinte hétérogène bleu-gris ardoisé, il s'étend sur le territoire des branches du nerf trijumeau et s'associe



34 Carcinome épidermoïde du canthus interne (coll Dr JC Pietra, hôpital de la Croix-Rouge. Toulon. Dr JM Hannoun-Levis, institut Paoli-Calmette, Marseille).





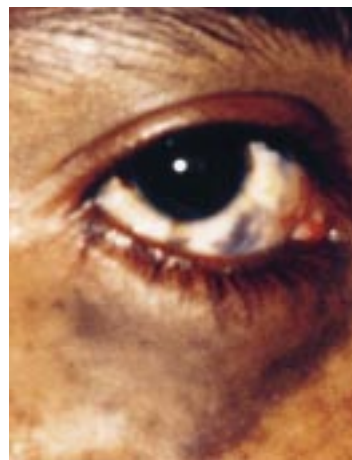
**35** L'iridium - thérapie utilise des vecteurs souples miniaturisés, placés sous anesthésie locale, avec implantation différée de la charge radioactive : cette technique est indiquée dans les tumeurs à risque esthétique ou fonctionnel sur un plan chirurgical (canthus interne, lèvre...) (coll Dr JC Pietra, hôpital de la Croix-Rouge, Toulon. Dr JM Hannoun-Levi, institut Paoli-Calmette, Marseille).



**36** Aspect après iridium-thérapie : absence de séquelle fonctionnelle ou esthétique hormis une cicatrice atrophique et dépigmentée et une dépilation ciliaire (coll Dr JC Pietra, hôpital de la Croix-Rouge, Toulon. Dr JM Hannoun-Levi, institut Paoli-Calmette, Marseille).



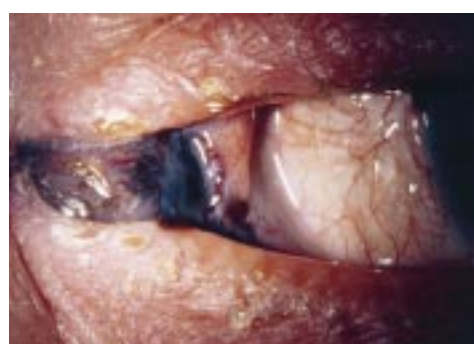
**37** Xeroderma pigmentosum avec carcinome épidermoïde conjonctivopalpébral (coll F Marrot).



**38** Nævus de Ota (coll HIA Ste Anne).



**39** Nævus congénital bénin malgré son aspect tumoral particulièrement inquiétant (coll Pr Bonerandi, cliché UM)



**40** Mélanome choroïdien avec extension périorbitaire (coll HIA Ste Anne).

dans trois quarts des cas à une mélanose oculaire (fig 38). Celle-ci concerne la sclère principalement, l'iris, la conjonctive palpébrale, plus rarement la papille optique et la rétine. Des associations à un hémangiome choroïdien, un glaucome, un kératocône, une rétinopathie pigmentaire, une cataracte, mais surtout à un mélanome de la choroïde et à une tumeur mélanocytaire ou hémangiomateuse des leptoméniges, ont été décrites. Tout type de naevus peut s'observer en région palpébrale, volontiers de façon congénitale (fig 39) avec une extension progressive et exceptionnellement la survenue d'un mélanome.

### MÉLANOME

Les mélanomes de l'uvée, siégeant dans la choroïde, le corps ciliaire ou l'iris, sont les tumeurs intraoculaires primitives les plus fréquentes (fig 40). Ils peuvent également siéger dans la conjonctive

(fig 41). Ils intéressent le dermatologue en raison de la nécessité d'une recherche systématique de métastases pouvant se localiser à la peau, certes bien plus rarement qu'au niveau du foie, du poumon et du cerveau. Il importe aussi de faire la distinction avec la métastase intraoculaire d'un mélanome primitivement cutané, mais il existe alors généralement d'autres localisations secondaires et il s'agit plus volontiers de micrométastases par dissémination hémotogène intravitréenne, choroïdienne et rétinienne. La symptomatologie initiale dépend du siège de la tumeur, les mélanomes choroïdiens périphériques restant longtemps muets, à l'opposé des tumeurs du pôle postérieur (syndrome maculaire, scotome, baisse d'acuité visuelle...). Le mélanome est évoqué par la découverte au fond d'œil d'une formation unilatérale très surélevée, plus ou moins pigmentée, parfois même amélanotique, avec une dilatation vasculaire marquée à sa surface (fig 42) ; l'angiographie fluorescéinique, l'ultrasonographie (fig 43), la tomodensitométrie ou





41 Mélanome conjonctival (coll HIA Ste Anne).



42 Aspect au fond d'œil du mélanome de la choroïde (coll HIA Ste Anne).



43 Aspect échographique de mélanome choroïdien (coll HIA Ste Anne).

plus rarement la biopsie tumorale transrétinienne contribuent à l'affirmation du diagnostic. Le traitement repose sur la radiothérapie, l'irradiation stéréotaxique par un faisceau de protons accélérés ou sur une chirurgie d'exérèse (choroïdectomie ou énucléation) (fig 44).

#### RÉTINOPATHIE AUTO-IMMUNE

C'est un syndrome paranéoplasique de description récente, associé principalement aux carcinomes bronchiques, surtout à petites cellules, aux cancers du col utérin et du sein mais aussi aux mélanomes. Elle se traduit par une baisse de la vision centrale et périphérique, une perte de la vision des couleurs, un scotome annulaire, une héméralopie, des photopsies. Elle résulte de la production d'anticorps se fixant sur un antigène (23 kDa) du neuroépithélium rétinien ; l'évolution vers la cécité peut être retardée par la corticothérapie générale ou les immunosuppresseurs.

#### LYMPHOMES

L'œil et l'orbite peuvent être le siège de lymphomes non hodgkiniens primitivement développés dans cette localisation (le plus souvent de faible malignité) ou de métastases de lymphomes



44 Visualisation du mélanome choroïdien après énucléation (coll HIA Ste Anne).

d'autre origine (plus fréquemment de haut grade), survenant volontiers dans le cadre d'une immunodépression, notamment du sida. Les topographies conjonctivales (surtout au niveau des fornix), lacrymales (se traduisant souvent par une exophtalmie progressive, irréductible, indolore s'accompagnant de gonflement palpébral), intraoculaires (en général cérébro-rétiniennes ; le mode de révélation étant souvent constitué par une choroïdite) sont possibles. En Afrique, le lymphome de Burkitt (ou lymphome diffus à petites cellules non clivées à haut grade de malignité, secondaire à une infection par le virus d'Epstein-Barr) est particulièrement fréquent chez l'enfant (fig 45).

#### HISTIOCYTOSES, PLASMOCYTOME, AMYLOSE

Certaines histiocytoses qualifiées de bénignes peuvent se localiser à l'appareil oculaire. Ainsi, le xanthogranulome juvénile dans sa forme multinodulaire cutanée peut comporter, chez l'enfant (moins de 2 ans), outre une possible exophtalmie et des papulonodules jaune orangé palpébraux, conjonctivaux ou scléraux, une infiltration unilatérale de l'iris responsable d'hyphéma spontané (hémorragie dans la chambre antérieure) ; un glaucome infantile unilatéral secondaire doit faire évoquer ce diagnostic. Le xanthogranulome nécrobiotique a pour siège de prédilection la région périorbitaire ; il se traduit par des papulonodules palpébraux à type de xanthomes (dont l'extension profonde doit être évaluée par tomodensitométrie ; l'histologie associe des zones granulomateuses et des zones nécrobiotiques avec xanthomisation) ; il existe une paraprotéïnémie mais l'évolution vers le myélome est rare. La maladie de Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne rare de l'adulte qui peut comporter une ostéosclérose prédominant aux os longs et une atteinte oculaire avec exophtalmie parfois révélatrice. Une tumeur sous-cutanée orbitaire (surtout du rebord supérieur) avec



45 Lymphome de Burkitt à localisation maxillo-orbitaire chez un enfant africain (coll IMTSSA, Dr Chauveau).



**46** Plasmocytome palpébral, équivalent métastatique d'une lésion primitive sous-cutanée du membre supérieur opérée et radiothérée (coll HIA Ste Anne).



**47** Amyloïdose révélatrice de myélome : notez les dépôts amyloïdes orangés palpébraux et conjonctivaux et le purpura pétéchial périorbitaire (coll HIA Ste Anne).



**48** Métastase palpébrale d'un adénocarcinome mammaire (coll HIA Ste Anne).

ostéolyse sous-jacente peut exceptionnellement constituer la manifestation révélatrice d'un granulome éosinophile ou d'une histiocytose langerhansienne plus agressive qui peut se compliquer d'exophtalmie d'évolution rapide pouvant aboutir à la subluxation du globe oculaire. Le plasmocytome isolé ou multiple sous-cutané ou/et osseux avec ou sans gammapathie monoclonale comporte volontiers une topographie périorbitaire (fig 46). L'amylose systémique primaire associée au myélome peut comporter, outre une macroglossie et des dépôts cutanés, une infiltration palpébrale (se manifestant par des petites papules orangées confluentes) par la substance amyloïde dérivée des chaînes légères des immunoglobulines, qui s'accompagne d'une fragilité cutanée et se traduit par l'apparition d'un purpura périorbitaire après effort de toux, de vomissements ou manœuvre de Valsalva (fig 47).

#### MÉTASTASES LOCALISÉES À L'APPAREIL OCULAIRE

Elles sont rares, de localisation essentiellement palpébrale parfois intraorbitaire et constituent un facteur de mauvais pronostic. Elles proviennent essentiellement d'adénocarcinomes (sein - 40 %, poumon - 20 %, appareil digestif, rein, prostate, thyroïde...), de carcinomes épidermoïdes cutanéomuqueux, de mélanomes, de neuroblastomes, de carcinoïdes... Les métastases palpébrales sont souvent peu spécifiques, d'aspect polymorphe (nodulaire, ulcéré,



**49** Scanner orbitaire d'une exophtalmie tumorale.

infiltré (fig 48), inflammatoire ou non...) et surviennent généralement plusieurs années après le traitement de la tumeur initiale. Les métastases intraorbitaires sont au contraire plus volontiers révélatrices (20 %) et s'expriment par une exophtalmie (fig 49), un ptosis, une diplopie, une baisse de l'acuité visuelle, une douleur...

### Interrelations dermatologie-ophtalmologie par iatrogénie

#### ECZÉMA SECONDAIRE AUX THÉRAPEUTIQUES OPHTALMOLOGIQUES <sup>[41, 94, 97]</sup>

Les collyres et pommades ophtalmiques comportent outre le produit actif, de nombreux additifs et substances modifiant le pouvoir de pénétration ou permettant la conservation (antioxydant, antiseptique...) et de multiples excipients à risque allergisant. La dilution par les larmes et la pénétration dans l'appareil oculaire après instillation du collyre dans les culs-de-sac conjonctivaux, n'empêchent pas une élimination partielle dans le rhinopharynx et une diffusion au tissu cutanéomuqueux palpébral et aux orifices nasaires. On comprend donc la fréquence de la localisation initiale palpébrale et/ou périnarinaire de l'eczéma. Il est volontiers aigu, très oedémateux, entraînant la fermeture de la fente palpébrale. Il existe toujours un prurit intense ou une sensation de cuisson, une hyperhémie conjonctivale, parfois un chémosis ou une véritable conjonctivite allergique pouvant même se compliquer de kératite superficielle. Il peut se constituer de façon plus progressive avec des lésions vésiculeuses des paupières, une réaction eczématiforme sur le trajet des larmes (favorisées par l'irritation conjonctivale) et de la rhinorrhée.

Les allergènes le plus fréquemment mis en cause sont, d'une part, les produits les plus prescrits, d'autre part, ceux pour lesquels existent des allergies croisées avec les thérapeutiques systémiques ou dermatologiques, permettant notamment une sensibilisation préalable. On peut citer quasiment tous les types de médicaments ophtalmiques : antiseptiques (benzalkonium chlorhydrate, chlorhexidine, céthexonium, hexamidine, polyvidone iodée...), antibiotiques (néomycine, framycétine, gentamicine, tobramycine, rifamycine, sulfacétamide...), mydriatiques (phényléphrine, atropine...), antiglaucomeux (bêtabloquants), anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticataracte, anesthésiques locaux (oxybuprocaine...) et même antiviraux (aciclovir) ou corticoïdes (fig 50, 51). Les lentilles de contact et les produits nettoyants dits de « contactologie » peuvent induire des phénomènes d'irritation ou/et des réactions allergiques.





**50** Eczéma périorbitaire après instillation de collyre antibiotique (coll HIA Ste Anne).



**51** Eczéma palpébral, périnarinaire et même péribuccal après instillation d'un collyre antiseptique (coll HIA Ste Anne).



**52** Réaction cutanéomuqueuse sévère après projection de gaz lacrymogène (coll Pr Sayag, cliché JJM).

### DERMITES D'IRRITATION : TOXIQUES, BOMBES D'AUTODÉFENSE <sup>[67]</sup>

De nombreux toxiques peuvent atteindre l'appareil oculaire et simultanément le tissu cutanéomuqueux environnant. Il serait trop long de tous les énumérer ; il faut cependant connaître les modalités thérapeutiques des réactions cutanéomuqueuses aux bombes d'autodéfense, en raison de l'augmentation de leur survenue et de l'atteinte quasi constante de l'œil et de la peau du fait de leur conditionnement en aérosol. Les effets cliniques habituels des agents lacrymogènes (ortho-chlorobenzylidène malononitrile ou « CS », chloracétophénone ou « CN », chlorure de phénacyle, bromacétate d'éthyle) consistent, immédiatement après l'exposition, en une conjonctivite avec sensation de brûlure très douloureuse durant 2 à 5 minutes (c'est l'« effet incapacitant » recherché par les utilisateurs), en un érythème des paupières, un larmoiement et une photophobie disparaissant en 15 à 30 minutes, en des brûlures nasales et buccales avec rhinorrhée et sialorrhée, en un érythème cutané avec prurit, en une dyspnée avec toux traduisant l'inhalation, en des vomissements. Les effets cliniques d'une forte concentration de particules chimiques dans l'atmosphère (espace clos) ou d'une projection directe sur la peau ou les muqueuses, sont plus sévères et consistent, dans les secondes suivant l'exposition, en un blépharospasme incoercible et une dyspnée aiguë ; dans les minutes et les heures qui suivent, on peut observer des brûlures avec décollements cutanés et muqueux à type de vésiculobulles (fig 52), une kératite parfois sévère avec risque d'ulcération cornéenne et de synéchies conjonctivales, une dyspnée pouvant évoluer exceptionnellement vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë fatal. En cas de contact préalable, un eczéma et/ou une crise d'asthme et/ou une dermite urticarienne peuvent survenir en quelques heures avec généralisation érythrodermique possible. On décrit, en outre, des réactions plus tardives (j5-j8), la sensibilisation s'exprimant probablement grâce à la rémanence du toxique (stocké dans les habits ou les cheveux, libéré notamment lors du shampooing et du rinçage à l'eau, en raison de son hydrosolubilité) qui permet un nouveau contact.

La prise en charge thérapeutique doit être conduite précocement ; elle comporte un lavage oculaire abondant et prolongé au sérum physiologique (le métabisulfate de sodium en solution, antagoniste du toxique CS, serait utilisable en instillation oculaire), l'application d'un cicatrisant cornéen, d'un atropinique et d'un collyre antiseptique et/ou antibiotique. Il faut effectuer un déshabillage

complet du sujet, un nettoyage, cuir chevelu compris, avec un lait démaquillant ou une huile cosmétique (afin de fixer le toxique et d'éviter sa dissémination sur l'ensemble du corps) et seulement secondairement, un lavage abondant et répété à l'eau sous une douche, une aseptie cutanée avec des soins du même type que ceux réalisés pour les brûlés en cas d'éruption bulleuse étendue (aspiration des bulles, recouvrement par une pommade antibiotique de type sulfadiazine argentique, réhydratation), un aérosol biquotidien de sérum physiologique tiède grâce à un pulvérisateur de Lucas-Championnière®, la prescription d'antihistaminiques, parfois de dermocorticoïdes et, en cas de surinfection, une antibiothérapie générale après réalisation de prélèvements microbiologiques.

### TOXICITÉ OCULAIRE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN DERMATOLOGIE <sup>[44]</sup>

#### ■ Antipaludéens de synthèse <sup>[25]</sup>

La toxicité oculaire des antipaludéens de synthèse ne survient qu'après l'utilisation de fortes doses de dérivés de la 4-aminoquinoléine (sulfate de chloroquine [Nivaquine®], sulfate d'hydroxychloroquine [Plaquenil®]) et/ou après un traitement de longue durée. Il s'agit généralement d'affections systémiques, volontiers à polarité dermatologique (lupus, dermatomyosite, sclérodermie, porphyrie cutanée tardive...) ou de photodermatoses (lucite polymorphe...). L'atteinte cornéenne survient durant la première année de traitement (parfois plus précocement dès la deuxième semaine). Le malade décrit parfois une diminution de l'acuité visuelle ou la vision de halos colorés, mais le plus souvent l'atteinte est asymptomatique ; à l'examen, on observe des dépôts bilatéraux à la partie inférieure de la cornée, à type de lignes horizontales avec ramifications en « moustaches de chat ». L'évolution est régressive en 1 à 2 mois dès l'arrêt du traitement. L'atteinte rétinienne peut survenir à partir d'une dose cumulée minimale toxique de 100 g, mais le plus souvent pour une dose cumulée supérieure à 300 g, ce qui correspond à des posologies élevées autour de 500 mg/j. La dose quotidienne est un facteur majeur de toxicité : les doses maximales recommandées sont de 4 mg/kg/j pour la chloroquine et de 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine. Il existe cependant une importante susceptibilité individuelle et des observations de maculopathie aux antipaludéens à dose prophylactique, ont été décrites. La rétinopathie apparaît de façon insidieuse : initialement on peut noter une perturbation de la vision des couleurs ou dyschromatopsie dans l'axe bleu-jaune, plus rarement rouge-vert et/ou une altération du champ visuel par abaissement des seuils périfovéolaires sans diminution de l'acuité visuelle. Celle-ci prédomine dans la vision de près, surtout dans la semi-obscurité (héméralopie) et n'est constatée



que lorsque le fond d'œil est déjà altéré (modification de la répartition pigmentaire rétinienne maculaire en « œil de bœuf » : la foveola apparaît plus foncée et est entourée d'une zone plus claire, elle-même cerclée par une bande pigmentée). À un stade avancé, on observe une atrophie de l'épithélium pigmentaire maculaire irréversible (pouvant même s'aggraver après l'arrêt du traitement) ainsi que parfois une atteinte de la rétine périphérique avec un aspect « poivre et sel ». On décrit plus rarement une parésie de l'accommodation bénigne et régressive (après forte dose supérieure à 500 mg/j), des troubles oculomoteurs à type de diplopie ou de parésie, une cataracte sous-capsulaire postérieure. L'examen initial préthérapeutique devrait idéalement comprendre, outre l'évaluation de l'acuité visuelle de loin et de près, un fond d'œil avec exploration minutieuse de l'aire maculaire, un examen du sens chromatique (« vision des couleurs » ; 100 Hue), une étude du champ visuel (grille de Amsler, périmétrie statique Stat 57) explorant la vision maculaire et sur le plan électrophysiologique un électrorétinogramme. Certains auteurs effectuent également un électro-oculogramme (permettant d'apprécier l'état de l'épithélium pigmentaire) et une angiographie rétinienne de référence. Les examens seront renouvelés tous les 3 à 12 mois selon le risque de rétinopathie, en fonction de la posologie quotidienne, de la dose cumulée, du terrain (sujet âgé, insuffisance rénale) ainsi qu'en fonction des éventuelles anomalies constatées. L'angiographie fluorescéinique ne sera contrôlée qu'en cas de modification du fond d'œil. La valeur de dépistage précoce de la rétinopathie par l'électrorétinographie (diminution de l'amplitude de l'onde b) est toujours discutée car, en phase initiale, elle prouve l'imprégnation rétinienne par les antipaludéens mais n'affirme pas le retentissement pathologique.

#### ■ **Corticoïdes** [17, 28, 84]

L'hypertonie oculaire peut survenir chez un malade ayant un angle iridocornéen ouvert, après une corticothérapie par voie générale ou plus souvent locale, quel que soit son mode d'administration (plus précocement après injection sous-conjonctivale, latérobulbaire ou instillation de collyre qu'après application de pommade ou de crème, a fortiori à distance de l'appareil oculaire). Le risque est proportionnel au pouvoir anti-inflammatoire du corticoïde et est majoré chez l'enfant, en cas de diabète ou de myopie (> 5 dioptries) associés, lors d'antécédent familial. L'atteinte est habituellement réversible à l'arrêt du corticoïde lorsque la durée de traitement est inférieure à 2 mois ; au-delà, la normalisation spontanée est aléatoire car le corticoïde ne fait probablement que révéler un terrain glaucomateux qui évolue alors pour son propre compte. Il importe donc de mesurer initialement par tonométrie à aplanation, la pression intraoculaire des malades devant être traités par corticothérapie prolongée, puis de surveiller de façon systématique les sujets à risque. Le délai d'apparition d'une cataracte après corticothérapie est généralement de plusieurs mois ; il est fonction de la posologie du corticoïde, de son pouvoir anti-inflammatoire, de l'âge du malade (les enfants encourant un risque accru) et d'une

certaine prédisposition. Initialement asymptomatique, elle se traduit ensuite par une baisse de l'acuité visuelle prédominant sur la vision de près. À l'examen à la lampe à fente, on objective des opacités le plus souvent bilatérales, sous-capsulaires postérieures et/ou des vacuoles intracrystalliniennes donnant au cristallin un aspect en « mie de pain », dont la réversibilité peut s'observer à l'arrêt du traitement. Le risque infectieux (herpès, conjonctivites bactériennes) est majoré lors de corticothérapie, notamment locale.

#### ■ **Rétinoïdes** [13, 26, 34, 63]

Les effets secondaires des rétinoïdes sont d'autant plus précoces et intenses que la posologie est élevée ; généralement régressifs à la diminution ou à l'arrêt du traitement, ils se traduisent par une xérophtalmie, une fréquence plus élevée de blépharoconjonctivites avec risque d'opacités cornéennes, une héméralopie, plus rarement un œdème papillaire (parfois par hypertension intracrânienne lors de la prise de cyclines associées), une névrite optique. Ils peuvent être partiellement prévenus par l'interdiction du port de lentilles de contact et l'instillation de larmes artificielles sans conservateur.

#### ■ **Caroténoïdes** [21]

La prise de canthaxanthine (Phénoro®) au long cours peut favoriser des dépôts rétiens pérимaculaires en « paillettes d'or » asymptomatiques (dont la disparition se fait plusieurs années après l'arrêt du traitement) et colorer les larmes et les lentilles de contact.

#### ■ **Clofazimine**

Utilisé dans l'érythème noueux lépreux, la lèpre multibacillaire résistante à la dapsona et plus accessoirement dans le pyoderma gangrenosum, la clofazimine (Lamprène®) est responsable, outre d'une coloration jaune orangé de la peau et des sécrétions physiologiques, de dépôts cornéens et rétiens maculaires.

#### ■ **Antihistaminiques**

Par leur effet parasympathicolytique, les antihistaminiques H<sub>1</sub> classiques peuvent être responsables d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et d'une parésie de l'accommodation.

#### ■ **PUVAthérapie** [14, 22, 85]

Elle peut être responsable d'altérations rétiennes lorsque les recommandations de protection par des lunettes opaques durant la photothérapie et par des lunettes de soleil durant 24 heures après la prise de psoralènes, ne sont pas correctement suivies.

Remerciements. – Pr Jacqueline Sayag (faculté de médecine de Marseille), Pr Jean-Jacques Bonerandi (service de dermatologie, CHU Timone, Marseille), Pr Pierre Danbas (service d'ophtalmologie, HIA Ste Anne), médecin principal Luc Pernaud (service d'ophtalmologie, CHA Cherbourg), médecin en chef (CR) Fabrice Marrot.

## Références

- [1] Adenis JP, Morax S. Pathologie orbitopalpébrale. Paris : Masson, 1998
- [2] Adenis JP, Smolik I, Catanzano G. Tumeurs des paupières : aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 1989 ; 21-110-A-10, 1-17
- [3] Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 987-1001
- [4] Asherson RA, Merry P, Acheson JF et al. Antiphospholipid antibodies : a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid syndrome. *Am Rheum Dis* 1989 ; 48 : 358-361
- [5] Aultbrinker EA, Starr MB, Donnenfeld ED. Linear IgA disease: the ocular manifestations. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 340-343
- [6] Badelon I, Chaine G. Manifestations ophtalmologiques de la sarcoidose. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 2042-2045
- [7] Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 1880-1883
- [8] Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986 ; 70 : 589-592
- [9] Benichou C, Brini A, Abensour M, Grosshans E. Lésions oculopalpébrales dans les érythèmes polymorphes graves : prévention du symblépharon. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1988 ; 88 : 391-396
- [10] Binaghi M, Koso M, Saiag P, Roujeau JC, Coscas G. Atteinte oculaire au cours du syndrome de Lyell : incidence, évolution, pronostic. *Ophtalmologie* 1988 ; 2 : 121-122
- [11] Bourrat E, Rybojad M, Deplus S, Morel P. Rosacée de l'enfant avec atteinte oculaire. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 12 : 664-665
- [12] Boyd MJ, Collin JR. Capillary haemangiomas: an approach to their management. *Br J Ophthalmol* 1991 ; 75 : 298-300
- [13] Brown RD, Grattan CE. Visual toxicity of synthetic retinoids. *Br J Ophthalmol* 1989 ; 73 : 286-288
- [14] Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venerol* 1994 ; 186 : 164-165
- [15] Camisa C, Meisler DM. Immunobullous diseases with ocular involvement. *Dermatol Clin* 1992 ; 10 : 555-570
- [16] Carden SM, Kaufman AH, Schoettler PJ, Good WV. Exanthemata and the eye. *Int Ophthalmol Clin* 1997 ; 37 : 1-11
- [17] Castrow FF. Atopic cataracts versus steroid cataracts. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 64-66
- [18] Catsarou-Catsari A, Katsambas A, Theodoropoulos P, Stratigos J. Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Derm Venerol* 1984 ; 64 : 557-559
- [19] Caujolle JP, Grandon M, Gramet C, Guez JE, Lods F. Sclérose tubéreuse de Bourneville : apport de l'ophtalmologiste au travers de deux cas. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989 ; 89 : 473-477
- [20] Chavis PS, Tabbara KF. Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin* 1995 ; 35 : 43-67
- [21] Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M, Boudreault G et al. Maculopathie en paillettes d'or. *Can J Ophthalmol* 1982 ; 17 : 103-106

- [22] Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 145-152
- [23] DeLeener H, Maudgal PC. Blépharite chronique, méibomite et lésions cornéennes. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1993 ; 249 : 101-106
- [24] Ducasse A. Tumeurs de l'orbite de l'adulte. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 1996 ; 21-650-A-20,1-20
- [25] Ducousso F, Ballion JC, Kovalski JL, Labrousse JM, Bazin S, Bourguignon G et al. Complications maculaires des antipaludéens de synthèse. À propos d'une observation. *J Fr Ophtalmol* 1995 ; 18 : 553-558
- [26] Egger SF, Huber-Spitz V, Böhler K, Raff M, Scholda C, Barisani T et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alteration of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand* 1995 ; 73 : 355-357
- [27] Fischmann ML, Tomaszewski MM, Kuwabara T. Malignant melanoma of the skin metastatic to the eye. Frequency in autopsy series. *Arch Ophthalmol* 1976 ; 94 : 1309-1311
- [28] Frandsen E. Glaucoma and cataract as complications to topical steroid therapy. *Acta Ophthalmol* 1966 ; 44 : 307-312
- [29] Frith PA, Venning VA, Wojnarowska I. Conjunctival involvement in cicatricial and bullous pemphigoid: a clinical and immunopathological study. *Br J Ophthalmol* 1989 ; 73 : 52-56
- [30] Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 88-92
- [31] Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984 ; 19 : 21-24
- [32] Goddé-Jolly D. Manifestations oculaires de la maladie de Bourneville et de la maladie de von Recklinghausen. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-470-D-20, 1988 : 1-6
- [33] Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972 ; 56 : 800-804
- [34] Gold JA, Shupack JL, Nemecek MA. Ocular side effects of the retinoids. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 218-225
- [35] Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM, Berke A, Kels BD. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 716-730
- [36] Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 211-214
- [37] Haik BG, Kargioglul ZA, Gordon RA, Pecheus BP. Capillary hemangiomas (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol* 1994 ; 38 : 399-426
- [38] Haim T, Meyer E, Kerner H, Zonis S. Oculodermal melanocytosis (nevus of Ota) and orbital malignant melanoma. *Ann Ophthalmol* 1982 ; 14 : 1132-1136
- [39] Happle R, Schiffer HP, Kovary PM. Ocular involvement in pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1612
- [40] Hatchome N, Tagami H. Hypopyon-iridocyclitis as a complication of pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 828-829
- [41] Herbst RA, Maibach HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis* 1991 ; 25 : 305-312
- [42] Higaki Y, Ogawa Y, Takamura E, Kawashima M. Retinal breaks in patients with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 502-503
- [43] Hoang-Xuan T, Robin H. Pathologie immunologique de la conjonctive (en dehors de l'allergie). *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-130-E-15, 1996 : 1-5
- [44] Hoang-Xuan T, Boudier P. Médicaments et œil. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 415-418
- [45] Hoang-Xuan T, Robin H. Les maladies bulleuses auto-immunes: les manifestations oculaires et leurs traitements. *Inform Dermatol Cosmetol* 1996 ; 21 : 9-12
- [46] Hoang-Xuan T, Rodriguez A, Zaltas MM, Rice BA, Foster CS. et al Ocular rosacea. A histologic and immunopathologic study. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1468-1475
- [47] Hodak E, Kremer I, David M, Hazaz B, Rothen A, Feuerman P et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 615-620
- [48] Iijima S, Iwata M, Otsuka F. Psoriatic arthritis and hypopyon-iridocyclitis: possible mechanism of the association of psoriasis and anterior uveitis. *Dermatology* 1996 ; 193 : 295-299
- [49] Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986 ; 93 : 681-689
- [50] Jacob JL, Polomeno RC, Chad Z, Lapointe N. Ocular manifestations of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Can J Ophthalmol* 1982 ; 17 : 199-202
- [51] Jay B, Black RK, Wells RS. Ocular manifestations of ichthyosis. *Br J Ophthalmol* 1968 ; 52 : 217-226
- [52] Kent D, Atkinson PL, Patel B, Davies EW. Fatal bilateral necrotizing fasciitis of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 95-96
- [53] Lenoble P, Desprez P, Fischbach M, Flament J, Sahel J. Atteinte oculaire au cours de la dermatomyosite. À propos du cas d'une jeune fille de 15 ans. *J Fr Ophtalmol* 1995 ; 18 : 312-316
- [54] Lin AN, Murphy F, Brodie SE, Carter DM. Review of ophthalmic findings in 204 patients with epidermolysis bullosa. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 118 : 384-390
- [55] Lisman R, Jakobiec F, Small P. Sebaceous carcinoma of the eyelids. *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 1021-1026
- [56] Loeffler M, Hornblass A. Characteristics and behavior of eyelid carcinoma (basal cell carcinoma, sebaceous gland and malignant melanoma). *Ophthalmic Surg* 1990 ; 21 : 513-518
- [57] MacCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985 ; 25 : 159-172
- [58] MacDonald HR, Schatz H, Aaberg TM. Reticular-like pigmentary patterns in pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 306-311
- [59] Maille M, Lucas B. Céil et zona. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 1991 ; 21-470-D-15, 1-5
- [60] Mannis MJ, Macsai MS, Huntley AC. Eye and skin disease. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1996 : 1705
- [61] Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990 ; 35 : 145-150
- [62] Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, Camisa C, Wander AH. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1992 ; 114 : 621-624
- [63] Michel JL, Valanconny C, Gain P, Montelimaud N, Tchapyguine F, Cambazard F. Manifestations oculaires des rétinoïdes. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125 : 438-442
- [64] Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 939-952
- [65] Moore AT, Pritchard J, Taylor DS. Histiocytosis X: an ophthalmological review. *Br J Ophthalmol* 1985 ; 69 : 7-14
- [66] Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995 ; 39 : 265-292
- [67] Morand JJ, Abitan R, Carsuzaa F, Marrot F. Réactions cutanéomqueuses aux gaz lacrymogènes. *Med Armees* 1997 ; 25 : 187-190
- [68] Muramatsu T, Takagi K, Yashiki A, Sakurai S, Honoki K, Shirai T. Primary and secondary orbital melanoma. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 820-821
- [69] Nelson ME, Midgley G, Blatchford NR. Ketoconazole in the treatment of blepharitis. *Eye* 1990 ; 4 : 151-159
- [70] Ouazzani B, Benckekroun N, el Aouni A, Hajji Z, Chaoui Z, Berraho-Hamani A. Devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocain. *J Fr Ophtalmol* 1995 ; 18 : 124-127
- [71] Pescetto F, Carlevaro E, Rivara G. Pathologie oculaire dans le psoriasis. Évaluation ophtalmologique sur 150 cas cliniques. *Ophtalmologie* 1996 ; 10 : 46-49
- [72] Pickford MA, Hogg FJ, Fallowfield ME, Webster MH. Sebaceous carcinoma of the periorbital and extraorbital regions. *Br J Plast Surg* 1995 ; 48 : 93-96
- [73] Piest KL. Malignant lesion of eyelids. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 1056-1059
- [74] Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llves J et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1669-1676
- [75] Quaterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 49-56
- [76] Renard JP, Maurin JF. Pathologie de la sclérotique. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-210-A-10, 1992 : 1-10
- [77] Rich LF, Hanifin JM. Ocular complications of atopic dermatitis and other eczemas. *Int Ophthalmol Clin* 1985 ; 25 : 61-76
- [78] Risse JF, Heid E, Saint-Blancat P. Pathologie du revêtement cutanéomuqueux. In : Flament J, Storck D eds. Céil et pathologie générale. Paris : Masson, 1997 : 723-781
- [79] Rodot S, Lacour JP, VanElslande L, Cognard C, Castanet J, Ortonne JP. Manifestations extracutanées des dermatoses neutrophiliques. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 123 : 129-134
- [80] Rougier MB, Hostyn P, Bret-Dibat C, Delaunay MM, Riss I, LeRebeller MJ. Rétinopathie paranéoplasique associée au mélanome cutané. Mise au point à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 1995 ; 18 : 396-403
- [81] Roussat B, Roussat J. Céil et maladies systémiques. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-452-E-10, 1987 : 1-8
- [82] Saraux H. Manifestations oculaires de la sarcoidose. *Ann Med Interne* 1984 ; 135 : 109-112
- [83] Schlienger P, Brunin F, Desjardin L, Laurent M, Haye C, Vilcoq JR. External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cases treated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 34 : 277-287
- [84] Schmutz JL, Weber M, Beurey J. Cataracte et dermatologie. *Ann Dermatol Venerol* 1989 ; 116 : 133-139
- [85] See JA, Weller P. Ocular complications of PUVA therapy. *Aust J Dermatol* 1993 ; 34 : 1-4
- [86] Sehgal VN, Jain S. Atopic dermatitis: ocular changes. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 11-15
- [87] Singh M, Kaur B, Annuar NM. Malignant melanoma of the choroid in a naevus of Ota. *Br J Ophthalmol* 1988 ; 72 : 131-133
- [88] Smolin G. Ocular manifestations of dermatologic disorders. *Ophthalmol Clin* 1997 ; 37 : 93
- [89] Souied E, Cohen SY, Soubrane G, Coscas G. L'albinisme. *J Fr Ophtalmol* 1994 ; 17 : 692-705
- [90] Sugiki H, Ansai S, Imaizumi T. Ocular sebaceous carcinoma. *Dermatology* 1996 ; 192 : 364-367
- [91] Tahery DP, Goldberg R, Moy RL. Malignant melanoma of the eyelid. A report of eight cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 17-21
- [92] Theunissen P, Spincemaille G, Pannebakker M, Lambert J. Meningeal melanoma associated with nevus of Ota: case report and review. *Clin Neuropathol* 1993 ; 12 : 125-129
- [93] Urvoy M, Toulemonat PJ, Le Gall F, Jouan H. Tumeurs de l'orbite de l'enfant. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-650-A-10, 1996 : 1-9
- [94] Valsecchi R, Imberti G, Martino D et al Eyelid dermatitis: an evaluation of 150 patients. *Contact Dermatitis* 1992 ; 27 : 143-147
- [95] Weinstein JM, Kelman SE, Bresnik GH et al. Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 1236-1243
- [96] Wilkins J, Morrison L, White CR. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/ Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin* 1992 ; 10 : 571-582
- [97] Wilson FM. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1989 ; 24 : 57-88
- [98] Wiznia RA, Freedman JK, Mangini AD et al. Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1978 ; 86 : 684-687
- [99] Yoneda K, Okamoto H, Wada Y et al. Atopic retinal detachment: report of four cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 586-591
- [100] Zehavi C, Romano A, Goodman RM. Iris Lisch nodules in neurofibromatosis. *Clin Genet* 1986 ; 29 : 51-55
- [101] Zengin N, Tol H, Guenduez K et al. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 1995 ; 14 : 144-146

# Peau et affections du tube digestif

E Delaporte  
F Piette

**Résumé.** — De nombreuses affections du tube digestif comportent des manifestations cutanées qui peuvent être révélatrices, ce qui place le dermatologue en première ligne pour orienter vers la consultation de gastroentérologie. À l'inverse, le gastroentérologue est souvent confronté à des lésions cutanéomuqueuses pour lesquelles se pose la question d'une éventuelle relation avec une maladie digestive déjà connue. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent l'exemple caractéristique de cette nécessaire collaboration entre les deux spécialités. En effet, les manifestations cutanéomuqueuses sont parmi les plus fréquentes des atteintes extradiigestives. Il s'agit le plus souvent d'aphtes, d'érythème noueux, de dermatoses neutrophiliques, de lésions granulomateuses spécifiques de la maladie de Crohn. L'épidermolyse bulleuse acquise, bien que rare, présente la particularité d'être associée, dans 30 % des cas, à une MICI. D'autres exemples de cette nécessaire collaboration peuvent être cités. Les infections bactériennes digestives, notamment les yersiniozes et la maladie de Whipple, ont fréquemment une expression cutanée dont la plus classique est l'érythème noueux. À côté des nombreux signes peu spécifiques du syndrome de malabsorption, certains aspects cliniques sont très évocateurs de carences sélectives comme celles en zinc et en acides gras essentiels au cours des cirrhoses, mais également des maladies de Crohn. La dermatite herpétiforme représente l'expression cutanée de l'entéropathie au gluten (maladie cœliaque), constamment associée mais le plus souvent infraclinique. Les progrès récents de la génétique moléculaire permettent d'envisager un dépistage et une prise en charge précoce des polyposes digestives à expression dermatologique et d'autres syndromes familiaux dont les signes cutanés sont des marqueurs de néoplasie digestive. Enfin, certaines maladies rares comme les maladies de Degos et de Rendu-Osler peuvent être révélées par des manifestations digestives parfois graves. Dans le contexte de l'urgence, la découverte de signes cutanés permet d'en faire le diagnostic.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** tube digestif, maladie de Crohn, rectocolite, dermatoses neutrophiliques, syndrome de malabsorption, polypose digestive.

## Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections évoluant par poussées et touchant avec prédilection les adolescents et les adultes jeunes. Elles comprennent deux entités distinctes, la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC)<sup>[57]</sup>.

Les manifestations cutanéomuqueuses et ostéoarticulaires sont les plus fréquentes des atteintes extradiigestives de ces MICI<sup>[81]</sup>. Les lésions dermatologiques que l'on peut observer sont très variées. Dans certains cas, elles apparaissent au cours d'une MICI connue, alors que dans d'autres elles précèdent ou accompagnent les manifestations digestives, permettant le diagnostic d'une affection intestinale parfois cliniquement latente.

La fréquence des manifestations cutanéomuqueuses est très variable selon les séries, avec des extrêmes très éloignés : 2 à 85 %. Dans une

étude prospective menée sur 100 patients, nous avons constaté lors de l'examen systématique que 65 % de ceux atteints de MC et 37 % de ceux avec une RCH présentaient des lésions cutanéomuqueuses en rapport avec leur maladie<sup>[25]</sup>. La classification qui prend en compte les circonstances de survenue de celles-ci nous paraît être la plus adaptée, même si elle est plus orientée sur la MC :

- de nombreuses manifestations sont dites « réactionnelles » bien qu'elles n'évoluent pas toujours parallèlement aux poussées digestives ;
- les lésions granulomateuses spécifiques de la MC sont définies par l'image histologique de granulome géantocellulaire ; elles ne sont que très rarement corrélées à l'activité de la maladie digestive ;
- certaines manifestations, exceptionnelles au cours des RCH, sont liées aux diverses carences en rapport avec le syndrome de malabsorption ;
- enfin, il existe des dermatoses, souvent à déterminisme auto-immun, qui ne peuvent être classées dans les trois catégories précédentes ; la valeur de leur association à la maladie digestive est très variable d'une affection à l'autre.

Emmanuel Delaporte : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Frédéric Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique de dermatologie, hôpital Claude Huriez, centre hospitalier régional et universitaire, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France.



## DERMATOSES RÉACTIONNELLES

■ **Aphthose buccale**

Sa prévalence au cours des MICI est considérée par certains comme peu différente de celle notée dans la population générale, soit 5 %. Dans notre étude prospective, l'existence d'aphtes était notée dans plus de 30 % des cas. Une prévalence aux environs de 20 %, comme déjà rapportée dans certaines séries de la littérature, nous semble correspondre plus à la réalité. Sur le plan clinique, il s'agit le plus souvent d'aphtes communs. Parfois, dans les MC, on observe une aphthose miliaire, des aphtes à tendance extensive ou des aphtes bipolaires.

La relation avec l'évolutivité de la MICI est loin d'être constante (ce parallélisme n'était noté que chez 10 % des malades de notre étude). Les aphtes peuvent également précéder les manifestations digestives, aussi doit-on vérifier, devant toute aphthose récidivante, l'absence de tendance diarrhéique, de lésion périanale, de déficit en acide folique, fer ou vitamine B<sub>12</sub> en rapport avec une malabsorption, et pratiquer au moindre doute une exploration digestive, surtout s'il existe une notion d'antécédent familial de MICI. Les lésions aphtoïdes chroniques doivent faire évoquer la possibilité de lésions spécifiques (cf infra). Les aphtes de grande taille, douloureux, peuvent être traités par colchicine (généralement bien tolérée malgré la MICI), dapsone ou thalidomide. La pentoxifylline peut parfois être utile dans cette indication.

■ **Érythème noueux**

Sa prédominance féminine est nette. Depuis l'utilisation de critères plus précis de diagnostic différentiel entre les deux MICI, l'érythème noueux (EN) est une manifestation considérée comme plus fréquente au cours des MC [3]. L'incidence est cependant très variable d'une série à l'autre, allant de 2 à 15 % pour les MC et de 0,5 à 9 % pour les RCH. Parfois récidivant, avec un intervalle entre les poussées variant de quelques semaines à quelques années, l'EN survient souvent pendant la première année d'évolution d'une MICI déjà diagnostiquée. Il est le plus souvent typique mais il peut aussi présenter quelques particularités, surtout au cours des MC : peu d'éléments, atteinte unilatérale, localisation à la face postérieure des jambes et aux membres supérieurs. Non corrélé à la sévérité de la MICI mais parfois à la topographie colique pour la MC, il survient généralement en période d'activité de la maladie. Il s'agit parfois d'une poussée inaugurale et l'existence de manifestations digestives au cours d'un EN doit amener à chercher systématiquement une MICI dès lors qu'une infection intestinale (yersiniose, salmonellose, shigellose, infection à *Campylobacter*...) a été éliminée. Plus rarement, l'EN peut évoluer indépendamment des signes digestifs et même les précéder, mais une exploration intestinale systématique, en l'absence de signes d'appel, apparaît discutable dans la mesure où les MICI ne représentent qu'un faible pourcentage des étiologies des EN.

Le repos associé au traitement de la poussée digestive entraîne souvent la régression des lésions cutanées, mais il est parfois nécessaire de recourir aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cure courte, sous réserve de l'avis du gastroentérologue, ou à la colchicine. En seconde intention, l'iodure de potassium peut également être prescrit, bien qu'il s'agisse d'un traitement ancien non validé.

■ **Dermatoses neutrophiliques****Pyoderma gangrenosum**

Il complique 2 à 5 % des MICI, avec une égale fréquence pour la RCH et la MC dont l'atteinte est plutôt colique ou iléocolique [20]. À l'inverse, les MICI représentent la première étiologie de pyoderma gangrenosum (PG) (20 à 30 % des cas) [85]. Les lésions sont uniques ou multiples (fig 1), récidivent dans un tiers des cas et sont parfois accompagnées d'ulcérations aphtoïdes endobuccales assimilées à un PG muqueux. Le PG apparaît habituellement après une dizaine d'années d'évolution de la MICI, le plus souvent mais non



**1** « Pyoderma gangrenosum » (PG) multiple inaugural d'une maladie de Crohn.

constamment au cours d'une de ses poussées [102]. Il peut cependant précéder la symptomatologie intestinale ce qui justifie, en l'absence d'étiologie hématologique ou rhumatologique, l'exploration digestive systématique de tout malade avec PG, surtout s'il s'agit d'une forme récidivante et a fortiori s'il existe des signes d'appels digestifs.

La localisation péristomale est rare [56]. Il s'agit essentiellement de malades atteints de MC avec iléostomie. Ce type de PG, favorisé par les diverses agressions auxquelles est soumise la peau péristomale, apparaît en moyenne 2 mois après la réalisation de la stomie, mais des périodes plus longues allant jusqu'à 3 ans ont été observées.

Le PG ne répond pas toujours au traitement de la MICI. Les corticoïdes sont souvent nécessaires. La sulfasalazine, la minocycline et les immunosuppresseurs dont la ciclosporine représentent des alternatives thérapeutiques possibles [85].

**Syndrome de Sweet**

L'association à la RCH a été mentionnée dès la description de cette dermatose neutrophilique. L'association à la MC est de connaissance plus récente et, depuis quelques années, plusieurs cas ont été rapportés [8]. Sans tendance à la récurrence, l'éruption cutanée est habituellement typique, tant sur le plan de la topographie des lésions que de leur aspect : celles-ci sont volontiers pustuleuses et il n'y a pas de forme bulleuse ou nécrotique comme dans les syndromes de Sweet (SS) associés aux hémopathies. Lorsque le SS apparaît, la MICI n'est pas toujours connue mais elle est le plus souvent en poussée, incitant comme pour l'EN à réaliser une exploration digestive systématique dès lors qu'une cause infectieuse (yersiniose, salmonellose en particulier) a été éliminée. Plusieurs observations de SS révélateurs de MICI ont ainsi été rapportées [8, 28].

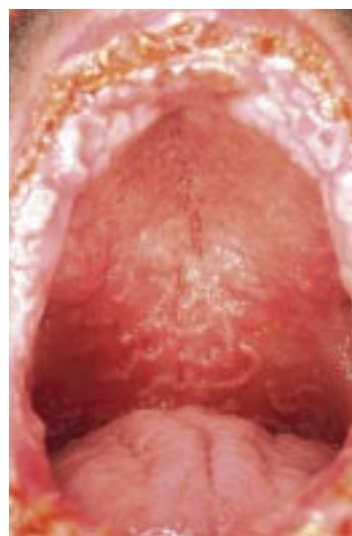
Dans les formes sévères, la corticothérapie générale est le traitement de choix. Les AINS (indométacine) et la colchicine peuvent également être utilisés.

**Autres dermatoses neutrophiliques**

La pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson [31], l'erythema elevatum diutinum [107] ou la pustulose à immunoglobuline A (IgA) intraépidermique [14] ont également été observés au cours des deux types de MICI. Bien que le parallélisme évolutif entre les manifestations cutanées et digestives n'ait pas été toujours constaté, ces associations à caractère exceptionnel ne sont certainement pas fortuites.



**2** Syndrome arthrocutané des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



**3** Pyostomatite-pyodermite végétante. Lésions pustuleuses disposées en « traces d'escargot » typiques.



**4** Pyostomatite-pyodermite végétante. Lésions cutanées végétantes.

### Syndrome arthrocutané lié aux MICI

Rare mais non exceptionnel, il est plutôt observé au cours de la RCH. Cette préférence d'association ne paraît cependant pas évidente dans notre expérience où plusieurs patients étaient atteints de MC. Parfois révélatrice et évoluant parallèlement à l'affection digestive, l'éruption est faite de pustules non folliculaires, reposant sur une base érythémateuse (fig 2), d'une taille variant entre 2 et 8 mm de diamètre et siégeant principalement sur la face externe des membres supérieurs, la face inférieure des jambes mais aussi le tronc, voire le cuir chevelu [73]. Des éléments à type d'EN peuvent être associés de même que des manifestations systémiques : fièvre, myalgies, polyarthralgies, arthrites périphériques, conjonctivite. L'histologie associe des signes de pustulose sous-cornée et de SS sans nécrose fibrinoïde des vaisseaux. Rapportée dans la littérature sous d'autres appellations (éruption vésiculopustuleuse de la RCH, vasculite pustuleuse), cette entité est identique au syndrome du court-circuit digestif, complication classique des dérivations jéjunoléales pratiquées dans le passé pour traiter l'obésité [58]. Le diagnostic différentiel se pose avec les manifestations cutanées des septicémies, la maladie de Behçet en raison de l'aspect de pseudofolliculite, le SS et le PG vis-à-vis desquels le problème est surtout nosologique. En effet, chez certains malades coexistent des lésions pustuleuses et des éléments de plus grande taille, évocateurs de l'une ou l'autre de ces deux dermatoses neutrophiliques. Dans leur description principes de ce syndrome lié aux maladies digestives, Jorizzo et al [58] avaient insisté sur l'aspect de l'éruption proche du SS. Très récemment, du fait de la mise en évidence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans une observation, il a été suggéré que l'éruption vésiculopustuleuse de la RCH pourrait être une variante du SS [92]. Pour d'autres cependant, l'interprétation de cette éruption est différente : considérée pendant longtemps comme des éléments abortifs ou débutants de PG, elle correspondrait en fait à la forme pustuleuse du PG qui doit être individualisée à côté des formes ulcérées, bulleuses ou superficielles [85]. Le traitement est bien sûr celui de la MICI et repose plus souvent, en phase aiguë, sur la corticothérapie générale que sur la sulfasalazine ou la mésalazine. Les antibiotiques (cyclines, sulfaméthoxazole-triméthoprime, métronidazole) actifs sur la pullulation bactérienne intestinale peuvent être efficaces.

### Pyostomatite-pyodermite végétante

Affection rare dont seulement quelques dizaines d'observations ont été rapportées, c'est un marqueur de haute spécificité des MICI [32, 99]. Cliniquement, l'image caractéristique est celle de pustules qui, par coalescence, donnent l'apparence de « traces d'escargots » disposées sur les gencives, la face interne des joues, les lèvres et le

palais (fig 3). La langue et le plancher buccal sont respectés. Ces lésions indolores sont facilement rompues et font place à des érosions à tendance végétante. Les localisations génitales sont possibles, mais exceptionnelles. Dans la moitié des cas, il existe une atteinte pustuleuse et végétante cutanée (fig 4) pouvant retarder le diagnostic si elle survient avant les lésions muqueuses [32]. Histologiquement, les pustules sont intra- et/ou sous-épithéliales et contiennent des éosinophiles, mais surtout des neutrophiles. L'acantholyse est inconstante et, quand elle existe, elle est uniquement focale, tant au niveau de la peau que de la cavité buccale. Dans certaines observations, une immunofluorescence directe (IFD) faible, non spécifique, est observée. Les cas dans lesquels l'IFD est positive correspondent probablement à des pemphigus végétants.

### Abcès aseptiques

De façon exceptionnelle, des abcès sous-cutanés aseptiques, correspondant vraisemblablement à des formes profondes de SS, ont été rapportés au cours de MC et de RCH [2, 90, 102]. Par ailleurs, des abcès viscéraux peuvent également s'observer au cours de MC qu'ils peuvent révéler, voire précéder de plusieurs mois [2]. Il s'agit préférentiellement d'abcès spléniques hépatiques ou ganglionnaires.

### ■ Vasculites

Rares au cours des MICI, elles peuvent être de plusieurs types. Les vasculites leucocytoclasiques superficielles avec ou sans IgA





**5** Hypodermite chronique ulcérée révélatrice d'une maladie de Crohn.



**6** Maladie de Crohn : lésions anopérinéales et génitales spécifiques. Noter les ulcérations linéaires en « coup de couteau » très évocatrices.

surviennent généralement au cours des poussées de la maladie digestive, plutôt de type RCH. Les vasculites granulomateuses profondes se manifestent par des nodules sous-cutanés inflammatoires, des lésions purpuriques et livédoïdes avec myalgies, arthralgies, neuropathie périphérique, et sont rapportées sous l'appellation « périartérite noueuse cutanée ». Survenant au cours de MICI anciennes, essentiellement des MC, et évoluant indépendamment de l'atteinte digestive, ces vasculites posent le problème des formes frontières avec la MC « métastatique ». Dans certains cas, on peut également observer des tableaux d'hypodermite chronique ulcérée (HCU) survenant au cours de MC, indépendamment de l'atteinte digestive et pouvant même la précéder. Bien qu'exceptionnellement signalée<sup>[51]</sup> et non répertoriée parmi les manifestations classiquement associées à la MC, l'HCU n'est pas rare en pratique. Il s'agit de nodules inflammatoires profonds, confluent parfois en « placards » et évoluant vers l'ulcération (fig 5). Ils siègent préférentiellement sur les faces antérieures et/ou postérieures des jambes et sont d'évolution chronique. L'histologie, non spécifique, doit être réalisée pour éliminer une MC « métastatique ». La corticothérapie générale et la Disulone® sont les traitements le plus régulièrement efficaces.

### ■ Érythème polymorphe

Les quelques observations qui ont été rapportées sont anciennes et peu documentées. Dans certaines, la responsabilité d'une prise médicamenteuse, en particulier de la sulfasalazine, apparaît probable. Dans d'autres se pose le problème de l'existence de SS à type d'érythème polymorphe (EP).

### LÉSIONS GRANULOMATEUSES SPÉCIFIQUES

Celles-ci ne concernent que la MC et sont définies par un aspect histologique identique à celui trouvé au niveau intestinal. Lorsque l'atteinte concerne la région anopérinéale ou la sphère orofaciale, il s'agit de lésions par contiguïté. Lorsqu'elles surviennent à distance du tube digestif, les lésions sont dites « métastatiques »<sup>[53]</sup>.

### ■ Lésions anopérinéales

Ce sont les plus fréquentes des manifestations cutanéomuqueuses de la MC puisque observées dans 35 à 40 % des cas, surtout en cas d'atteinte colique<sup>[19]</sup>. Elles précèdent les signes digestifs dans 8 à 30 % des cas, généralement de quelques mois, parfois de quelques années. Les aspects cliniques sont très variés : fissures périanales plus larges que les fissures banales, lésions végétantes

pseudotumorales à type de marisques œdémateuses ou de condylomes, ulcérations linéaires et profondes en « coup de couteau », ulcérations creusantes pouvant entraîner une destruction du sphincter anal, abcès se compliquant de fistules anales, périnéales ou rectovaginales (fig 6). L'évolution de ces lésions est marquée par des successions de poussées et de rémissions, généralement indépendantes de l'activité intestinale de la MC. Ces tableaux de suppuration périnéofessière chez des patients atteints de MC ne correspondent cependant pas toujours à des lésions spécifiques. Il peut s'agir d'authentiques maladies de Verneuil et plusieurs observations ont été rapportées dans la littérature. Le caractère superficiel des lésions, l'absence de communication avec le canal anal, l'atteinte des aisselles, l'absence de récurrence après traitement chirurgical représentent des arguments solides pour admettre qu'il s'agit bien de lésions d'hydrosadénite suppurative. L'association à la MC ne paraît cependant pas fortuite, comme en témoigne l'existence de plusieurs cas d'hydrosadénite chez des parents du premier degré de patients atteints de MC, laissant ainsi penser qu'il pourrait exister un facteur génétique commun aux deux affections<sup>[50]</sup>.

### ■ Lésions génitales

Elles s'observent en général chez des patients dont la MC (en règle colique et/ou rectale) est connue depuis plusieurs années. Pouvant dans certains cas précéder les manifestations intestinales, ces atteintes génitales sont parfois isolées, mais sont plus souvent intégrées dans des atteintes anopérinéales. Chez la femme, le diagnostic doit être évoqué en présence d'ulcérations linéaires vulvaires en « coup de couteau » ou d'un œdème labial induré douloureux, souvent asymétrique (fig 7)<sup>[30, 44]</sup>. Les localisations masculines sont exceptionnelles et se présentent sous la forme d'œdème scrotal et/ou pénien, de phimosis serré acquis, d'ulcérations chancroïdes ou linéaires caractéristiques (fig 8)<sup>[11]</sup>.

### ■ Lésions orofaciales

Plusieurs aspects cliniques peuvent être rencontrés<sup>[40, 83]</sup> :

- des ulcérations linéaires à bords hyperplasiques des sillons gingivogaux ;
- des ulcérations de présentation trompeuse car prenant l'aspect d'aphtes<sup>[87]</sup> ;
- des lésions polypoïdes de la muqueuse vestibulaire ou jugale (fig 9) ;
- une hyperplasie œdémateuse et fissurée de la face interne des joues, des lèvres, réalisant un aspect en « pavé » (cobblestone), proche de celui observé sur la muqueuse intestinale (fig 10) ;





**7** *Maladie de Crohn métastatique : œdème induré et douloureux de la vulve avec vulvite inflammatoire et suintante en rapport avec une carence en zinc.*



**8** *Maladie de Crohn métastatique : ulcérations délabrantes de la base de la verge, chroniques et rebelles aux différents traitements.*



**9** *Maladie de Crohn orale. Lésions œdémateuses polypoïdes de la muqueuse jugale.*



**10** *Maladie de Crohn orale : aspect typique de la muqueuse jugale dit en « pavé ».*

– une chéilite granulomateuse qui se manifeste par un œdème induré d'une ou deux lèvres, épisodique au début, puis permanent [39].

L'atteinte labiale est habituellement asymétrique, fissuraire, et s'accompagne d'une chéilite angulaire. Les biopsies profondes avec réalisation de nombreux plans de coupe sont nécessaires pour mettre en évidence les petits granulomes spécifiques. En l'absence d'arguments pour une sarcoidose, il faut réaliser un bilan digestif au moindre signe d'appel, car cette chéilite granulomateuse est souvent précoce et peut précéder de plusieurs années les manifestations intestinales [6].

### ■ Lésions cutanées

Elles sont rares et extrêmement trompeuses car d'un grand polymorphisme clinique. Des présentations très inhabituelles à type d'érythème facial, de nodules acnéiformes, de pseudoérysipèle, d'intertrigo, ont été rapportées [53, 84]. Des lésions nodulaires ou des plaques érythémateuses indurées, parfois ulcérées, sont peut-être plus évocatrices chez ces patients dont la MC est en règle connue depuis de nombreuses années, mais habituellement quiescente. Les localisations métastatiques inaugurales sont exceptionnelles. Il ne faut donc pas hésiter à biopsier systématiquement toute manifestation dermatologique inhabituelle au cours d'une MC.

Le traitement des lésions spécifiques de MC est souvent difficile et n'est pas codifié. Peuvent être proposés : corticoïdes [48] (intra-lésionnels, topiques ou per os), antibiotiques (métronidazole, cyclines, nouveaux macrolides), sulfasalazine, immunosuppresseurs [65] (azathioprine, méthotrexate et ciclosporine), immunomodulateurs (anticorps anti-tumor necrosis factor [TNF]), voire excision chirurgicale en cas de lésion unique de petite taille, en sachant qu'il existe un risque théorique de récurrence.

### MANIFESTATIONS CARENTIELLES

Exceptionnelles au cours des RCH, elles sont en rapport avec le syndrome de malabsorption. Les carences sont globales ou sélectives (vitamines, folates, fer, protides, surtout acides gras essentiels [AGE] et zinc...) et sont à l'origine de troubles pigmentaires, de pellagre, d'atteinte muqueuse (glossite, chéilite angulaire), de troubles des phanères, de xérodémie, de placards ecchymotiques en rapport avec un scorbut [106], d'état ichtyosiforme, d'hyperkératose folliculaire, d'éruption eczématiforme... Une hypozincémie, liée à la malabsorption mais également à la réduction des apports et à l'augmentation des pertes digestives, est extrêmement fréquente puisque notée dans 35 à 45 % des MC. Les signes cutanés liés à cette carence ne sont cependant pas très fréquents. À côté du tableau classique mais très rarement observé à type d'acrodermatite entéropathique [61], existent des formes trompeuses car survenant en phase de quiescence de la maladie digestive et restant localisées comme un intertrigo de la région génitale [94], une vulvite œdémateuse et suintante (fig 7), un érythème douloureux scrotal [15] ou un eczéma craquelé. Il ne faut pas hésiter à prescrire un traitement d'épreuve en doublant la dose usuelle du fait de la malabsorption.

### AUTRES MANIFESTATIONS

Il s'agit essentiellement de maladies auto-immunes qui sont des entités bien individualisées, n'évoluant pas parallèlement aux poussées digestives, deux raisons pour lesquelles elles sont considérées comme associées et non réactionnelles.

### ■ Épidermolyse bulleuse acquise

Elle est, dans 30 % des cas, associée à une MICI, principalement une MC [9]. Il s'agit toujours de formes classiques non inflammatoires qui ne sont pas aggravées lors des phases d'évolutivité de la maladie digestive. Inversement, lorsque celle-ci est en période de rémission, on constate une persistance de la fragilité tégumentaire. Ces manifestations apparaissent chez des patients dont la MICI est déjà connue, mais elles peuvent aussi la précéder, parfois de plusieurs années, ce qui justifie la réalisation d'un bilan digestif chez tout patient atteint d'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) [64].

### ■ **Autres types de maladies bulleuses auto-immunes observés au cours des MICI**

Il s'agit principalement de RCH [41] et ces associations représentent des arguments en faveur de l'origine auto-immune de cette affection [23]. Les pemphigus rapportés sont principalement de type vulgaire. La pemphigoïde pose en théorie un problème de diagnostic différentiel avec l'EBA inflammatoire, mais celle-ci n'est pas associée aux MICI. La dermatite herpétiforme (DH) est favorisée par l'altération de la barrière digestive, mais il est étonnant de constater que l'association à la MC n'a jamais été rapportée. En revanche, la dermatose à IgA linéaire a été observée dans les deux types de MICI [29, 80].

### ■ **Autres affections auto-immunes non bulleuses rapportées de manière très ponctuelle**

Ce sont le vitiligo [74], la pelade, le lupus érythémateux [98], la sclérodermie, le lichen, la polychondrite, le syndrome de Gougerot-Sjögren...

### ■ **Hippocratisme digital**

Il apparaît fréquent au cours des MICI. Dans certaines séries, il aurait été remarqué dans 30 % des MC et 5 à 10 % des RCH [60]. Dans notre étude prospective, nous n'avons approché ces chiffres que chez les malades atteints de MC : 20 % d'entre eux étaient porteurs de cette anomalie unguéale.

### ■ **Psoriasis**

Il est plus souvent rencontré chez les malades atteints de MICI que dans la population générale, avec une prévalence variant entre 5,7 et 7,5 % pour les RCH, 7 et 11,2 % pour la MC [67, 111]. Il s'agit de psoriasis vulgaires qui n'évoluent pas de façon parallèle aux poussées digestives. Cette dermatose est aussi plus fréquente dans les familles de patients atteints de MICI [111]. Ces données statistiques ainsi que l'existence indiscutable de syndromes de chevauchement (spondylarthropathie, syndrome synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite [SAPHO] et psoriasis) pourraient être expliquées par des facteurs génétiques communs [34].

## Infections bactériennes du tube digestif

### YERSINIOSES ET SALMONELLOSES

Ces deux infections ont en commun le fait de pouvoir donner des manifestations cutanées réactionnelles qui peuvent parfois être révélatrices : EN, SS et EP.

#### ■ **Érythème noueux**

Il est rarement rapporté en association avec les salmonelloses, mais s'observe dans 10 à 30 % des cas de yersiniose au cours desquelles il concerne principalement les femmes (3/1). Il s'observe plus rarement chez les enfants [63]. Il survient brutalement, précédé dans plus de la moitié des cas par une symptomatologie digestive. Le tableau clinique est en règle typique, mais quelques particularités sont parfois notées : nouures très inflammatoires, atteinte des quatre membres comme dans les MICI, association à des lésions d'EP. En l'absence d'arguments en faveur des autres étiologies classiques d'EN, le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie (hémocultures, coprocultures) et la sérologie.

#### ■ **Syndrome de Sweet**

Il est associé, dans 20 à 50 % des cas, à une pathologie sous-jacente qu'il peut révéler. Les infections du tube digestif ne représentent pas une étiologie fréquente du SS, mais quelques observations ont été rapportées avec *Yersinia enterocolitica* [76] et *Salmonella*

*typhimurium* [112]. La symptomatologie digestive précède ou accompagne les signes cutanés, mais peut manquer. Concernant les cas de yersiniose, l'isolement de la bactérie dans les selles est inconstant, mais le sérodiagnostic est toujours positif.

#### ■ **Érythème polymorphe**

Il peut survenir en association avec de très nombreuses infections, parmi lesquelles yersiniose et salmonellose. Les observations sont cependant très rares [16] et la relation entre les deux affections n'est pas toujours évidente.

#### ■ **Autres manifestations**

En dehors de ces trois dermatoses réactionnelles, d'autres manifestations cutanées peuvent également s'observer :

– *dermohypodermite des membres inférieurs* mimant un érysipèle ou une vasculite type périartérite noueuse cutanée dans les yersiniose [45] ;

– *taches rosées lenticulaires* souvent profuses à type de roséole dont la fréquence est estimée entre 15 et 30 %, qui survient habituellement après une antibiothérapie instituée d'emblée à dose totale [16] dans les salmonelloses.

### MALADIE DE WHIPPLE

C'est une maladie systémique d'étiologie infectieuse, à déterminisme intestinal et articulaire prédominant. La bactérie responsable, *Tropheryma whippellii*, est apparentée aux actinobactéries mais le(s) mode(s) de contamination reste(nt) obscur(s) [37]. Le polymorphisme des formes extradiigestives (pleuropulmonaires, cardiovasculaires, neuropsychiatriques, hépatiques, oculaires... et cutanées) explique les retards diagnostiques fréquents.

Il faut évoquer ce diagnostic devant une éruption lichénoïde récidivante ou un tableau d'érythrodermie dont l'histologie peut en imposer pour une sarcoïdose [46, 96], des nodules sous-cutanés spécifiques ou un EN. Une hyperpigmentation brun grisâtre des zones exposées et des cicatrices, probablement d'étiologie carencielle par malabsorption, est notée dans près de la moitié des cas. L'antibiothérapie prolongée par triméthoprime-sulfaméthoxazole ou cyclines est le traitement de la maladie de Whipple.

### INFECTIONS À « *HELICOBACTER PYLORI* »

Cette bactérie dont le rôle pathogène dans l'ulcère duodénal, la gastrite chronique et peut-être aussi l'ulcère gastrique est bien démontré, a été incriminée dans la survenue de nombreuses manifestations cutanées : rosacée papulopustuleuse, urticaire chronique [101, 110], psoriasis, purpura rhumatoïde, phénomène de Raynaud et SS [62]. Cependant, au vu des publications, parfois contradictoires, il est impossible actuellement d'affirmer la relation entre ces diverses dermatoses et *H. pylori*.

## Syndrome de malabsorption

De causes variées, le syndrome de malabsorption associe une diarrhée et un syndrome carenciel plus ou moins complet (protides, vitamines, oligoéléments...), responsable de nombreux signes peu spécifiques : xérose, pigmentation, atteinte de la muqueuse buccale (stomatite, glossite, chéilite, aphtes), koïlonychie, chute des cheveux...

À côté de ces signes divers, des tableaux cliniques plus évocateurs d'une étiologie particulière peuvent être observés, c'est le cas des carences en zinc et en AGE, et de la DH.

### CARENCES EN ZINC

Le déficit en zinc s'observe également au cours des pancréatites chroniques et surtout des cirroses alcooliques [47]. On constate des



lésions érythématosquameuses de siège péri-buccal, palpébral, périnarinaire, génital et périanal où l'évolution est souvent érosive, avec extension à la face interne des cuisses et à la région sacrofessière. Des placards eczématiformes ou psoriasiformes des membres sont parfois associés. Dans les formes sévères, on observe souvent des lésions bulleuses ou nécrotiques superficielles d'évolution centrifuge, réalisant des aspects serpigineux et circinés comparables à ceux observés dans l'érythème nécrolytique migrateur du syndrome du glucagonome. Les manifestations muqueuses (stomatite, glossite, perlèche, conjonctivite parfois) sont très fréquentes et d'un grand intérêt diagnostique dans les formes mineures que l'on observe au cours de la MC.

Le zinc plasmatique ne représentant que 1 % du pool zincique, la zincémie n'est indicative de carence que si elle est nettement abaissée. Le seul critère formel de diagnostic est la réponse spectaculaire au traitement spécifique administré per os dans les formes mineures (Rubozinc®) ou par voie intraveineuse (zinc injectable Aguettant®) en cas de déficit sévère [54].

### CARENCES EN ACIDES GRAS ESSENTIELS

Elles sont rarement isolées. Le plus souvent, il s'agit de polycarences qui surviennent dans un contexte de malnutrition (alcoolisme, cancer évolué), de malabsorption sévère (résection intestinale) ou au cours des alimentations parentérales déséquilibrées. Le tableau clinique est peu spécifique et évoque volontiers une dermatite microbienne ou séborrhéique avec des lésions érythémato-squameuses des grands plis, du visage, du cuir chevelu ou parfois généralisées [75]. La peau est sèche, à tendance atrophique, et des aspects ichtyosiformes ou d'eczéma craquelé, du purpura par fragilité capillaire peuvent être notés. Les atteintes périforificielles sont parfois constatées et soulèvent la question du diagnostic différentiel et/ou de l'association possible avec une carence en zinc. Le diagnostic repose sur le dosage des AGE. Selon l'importance de la carence, le traitement consiste en des applications de topiques à base d'huile d'onagre ou de bourrache, en une supplémentation orale (Eltéans®, Bionagrol®, Maxepa®...) ou intraveineuse (Intralipide®).

### DERMATITE HERPÉTIFORME

La DH représente l'expression cutanée de l'entéropathie au gluten ou maladie cœliaque constamment associée, mais le plus souvent infraclinique. À l'inverse, la DH ne s'observe que dans 3 à 5 % des cas de maladie cœliaque. La DH est une dermatose inflammatoire chronique qui touche surtout les adultes entre 20 et 40 ans [89]. Elle est caractérisée par une éruption prurigineuse composée d'éléments papulovésiculeux souvent groupés en petits placards. L'éruption est symétrique et prédomine sur les faces d'extension des membres et les fesses (fig 11).

Histologiquement, l'image typique est celle de microabcès, composés de neutrophiles et à un moindre titre d'éosinophiles, situés au sommet des papilles dermiques et responsables d'un clivage dermoépidermique. L'IFD révèle des dépôts granulaires d'Ig caractéristiques (IgA le plus souvent) prédominant au sommet des papilles dermiques. On ne sait toujours pas si ces anticorps sont dirigés contre une structure antigénique de la jonction dermoépidermique ou s'il s'agit de complexes immuns à IgA provenant de la muqueuse intestinale et captés dans la peau. La recherche d'anticorps « antipeau » circulants est négative.

En revanche, des anticorps sériques antiendomysium de type IgA ainsi que antigliadine et antiréticuline de types IgG et IgA sont souvent trouvés et sont, surtout pour les premiers, un bon reflet de la sévérité de l'atteinte intestinale (atrophie villositaire). Dans la maladie cœliaque, l'autoantigène endomysial correspond à la transglutaminase tissulaire (TT) [35]. Les malades présentant une DH ont des IgA anti-TT qui sont corrélés à la sévérité de l'entéropathie sous-jacente et disparaissent sous régime sans gluten (RSG).

L'incidence familiale (jusque 10 %) illustre bien l'importance des facteurs génétiques dans la DH dans laquelle on trouve, comme



**11** Dermate herpétiforme : éruption vésiculaire groupée en « bouquets » des genoux.

dans la maladie cœliaque, une fréquence élevée de certains antigènes (*human leucocyte antigen*) HLA : B8, DR3, DQW2, et plus particulièrement les allèles DQA1\*0501 et B1\*0201 [88, 89].

La physiopathologie de la DH reste obscure, mais la participation des éosinophiles à la constitution des lésions cutanées et digestives a été montrée [33].

La dapsone (Disulone®) permet le plus souvent d'obtenir rapidement la disparition du prurit et l'amélioration des lésions cutanées. Néanmoins, c'est le RSG qui constitue la base du traitement et doit être institué à vie. Celui-ci est en pratique quasi impossible à respecter strictement au long cours. Cependant, même suivi partiellement, il permet le contrôle biologique, mais surtout clinique et histologique, des manifestations cutanées et digestives, la diminution de la dose, voire l'arrêt de la dapsone, et, enfin, il prévient l'apparition des lymphomes intestinaux. Ces derniers ont été observés avec une fréquence de 1 à 3 % dans des études rétrospectives chez des malades ne suivant aucun régime [26, 69].

D'autres manifestations cutanées ont été exceptionnellement décrites au cours de la maladie cœliaque. Il s'agit de purpura par vasculite, d'érythème nécrolytique migrateur (syndrome du pseudoglucagonome) et d'erythema elevatum diutinum [100].

## Manifestations cutanées des polyposes digestives

Rapportée au cours des années 1980 dans plusieurs études à la méthodologie critiquable, la corrélation entre l'existence d'un nombre anormal de molluscum pendulum et la présence de polypes coliques n'a en fait jamais été confirmée. En revanche, plusieurs syndromes rentrant dans le cadre des polyposes digestives et évoluant fréquemment dans un contexte familial comportent des lésions cutanées et/ou muqueuses d'autant plus importantes à connaître qu'elles sont parfois, et pendant de nombreuses années, les seuls marqueurs de l'atteinte digestive totalement asymptomatique. En raison des risques évolutifs potentiels, dominés par la transformation maligne dans certains cas, le dépistage précoce de ces polyposes est essentiel.

### SYNDROME DE GARDNER

C'est l'expression la plus complète de la plus fréquente des polyposes héréditaires, la polypose adénomateuse familiale (PAF) qui touche de 1/8 000 à 1/16 000 individus. À l'atteinte rectocolique qui apparaît au moment de la puberté, sont en effet associées des lésions cutanées, osseuses et oculaires.



De transmission autosomique dominante avec une pénétrance de plus de 90 % et une expressivité variable, le syndrome de Gardner est lié à la présence d'une mutation sur le gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*) situé sur le bras long du chromosome 5q<sup>[12, 68]</sup>.

C'est généralement dans l'enfance, entre 4 et 10 ans, que se développent les kystes épidermoïdes, plus souvent sur le visage, le cuir chevelu et les extrémités que sur le tronc. Habituellement multiples, ils sont présents chez la plupart des malades. Des lipomes sont également fréquemment notés. Plus rares sont les fibromes, les tumeurs desmoïdes, localisées en général sur les cicatrices de laparotomie, ainsi que les fibromatoses mésentériques ou rétropéritonéales. Enfin, les pilomatricomes, lorsqu'ils sont multiples et familiaux, pourraient être un marqueur du syndrome<sup>[86]</sup>.

Dans un contexte familial, mais même parfois en dehors de celui-ci puisqu'une mutation génétique de novo est possible, l'existence de ces lésions dermatologiques doit faire rechercher cliniquement et radiologiquement des ostéomes, présents chez plus de 75 % des patients, parfois déjà à la puberté. Généralement petits et multiples, ils siègent préférentiellement sur les maxillaires<sup>[91]</sup>, le sphénoïde et à un degré moindre les os longs. Des malformations dentaires (dents incluses ou surnuméraires) peuvent être associées. Il est enfin indispensable de demander un examen ophtalmologique à la recherche d'une hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine présente chez de nombreux malades, parfois de façon congénitale. Ce serait un marqueur très spécifique de l'affection<sup>[104]</sup>.

La polypose digestive doit être dépistée et prise en charge de façon précoce car, en l'absence de traitement, elle évolue de façon quasi inéluctable vers la transformation maligne entre 20 et 50 ans. Il existe également un risque accru de survenue d'autres néoplasies, en particulier thyroïdiennes, pancréatiques ou surrénaliennes. L'enquête familiale est bien sûr indispensable avec réalisation d'un test génétique chez les sujets à risque.

### SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Transmis sur un mode autosomique dominant, avec une forte pénétrance et une expressivité variable, le syndrome de Peutz-Jeghers est une affection également rare qui associe une polypose surtout jéuno-iléale, mais également rectocolique, duodénale, voire gastrique, et une lentiginose périorificielle<sup>[27, 109]</sup>. Son gène localisé sur le bras court du chromosome 19p<sup>[55]</sup> vient d'être identifié et code la sérine thréonine kinase *STK 11*<sup>[105]</sup>. Parfois déjà présente à la naissance, mais apparaissant le plus souvent dans les premiers mois ou années de la vie, cette lentiginose est constituée d'éléments de couleur brune plus ou moins foncée, de quelques millimètres de diamètre, atteignant de façon quasi constante les lèvres et, dans 80 % des cas, la muqueuse buccale : face interne des lèvres et des joues, gencives, palais, alors que la langue est exceptionnellement touchée. À la différence de la maladie de Laugier, de révélation plus tardive mais identique sur le plan de l'atteinte labiojugale, les lentignes du syndrome de Peutz-Jeghers s'étendent au pourtour de la bouche (fig 12) et peuvent également toucher les régions orbitaires, périnasale, ainsi que les oreilles. D'autres atteintes sont également possibles : paumes, plantes, face dorsale des doigts, région anale. Ces lentignes n'ont aucune tendance à se multiplier et l'on constate parfois une tendance à la décoloration à partir de l'adolescence.

La polypose, quand elle est symptomatique, se manifeste par des douleurs abdominales récurrentes avec parfois véritable syndrome occlusif lié à une invagination. L'atteinte digestive peut également s'exprimer sur un mode hémorragique (anémie hypochrome, melæna, rectorragies). Quant au potentiel dégénératif, il a longtemps été considéré comme faible (2 à 3 %) du fait de la nature hamartomateuse de ces polypes. En réalité, dans les études où un long suivi des malades a été réalisé, ce risque apparaît nettement plus important (10 à 15 %). De plus, ces études ont montré qu'il existait également un risque élevé de cancers extradiigestifs, notamment pancréatiques, mammaires, utérins ou ovariens<sup>[27]</sup>. Le risque exact de développer une tumeur maligne quelle que soit sa localisation n'est pas connu, mais estimé de 9 à 18 fois supérieur à celui de la population générale<sup>[109]</sup>. Le gène *STK 11* pourrait agir



12 Syndrome de Peutz-Jeghers.

comme un gène de susceptibilité au cancer. Ainsi, dans la famille à l'origine de la description du syndrome par Peutz et chez laquelle plusieurs sujets sont porteurs d'une mutation de ce gène<sup>[108]</sup>, le suivi pendant 78 ans, sur six générations, a montré la survenue de cancers digestifs ou d'autres localisations chez sept des 22 membres atteints.

### SYNDROME DE COWDEN

Encore appelé « syndrome des hamartomes multiples », c'est une génodermatose rare transmise sur le mode autosomique dominant, avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Son gène localisé sur le chromosome 10q23<sup>[78]</sup> a été dernièrement identifié. Il s'agit de *PTEN*, un gène suppresseur de tumeur<sup>[70, 79]</sup>, et plusieurs types de mutations ont été rapportés<sup>[77]</sup>.

Cette maladie associe de multiples hamartomes viscéraux avec risque élevé de cancers à des lésions cutanéomuqueuses. Celles-ci apparaissent progressivement à partir de l'adolescence et sont constamment présentes au cours de l'évolution. Le diagnostic de maladie de Cowden doit être évoqué devant :

- des papules lichénoïdes multiples de la région centrofaciale, du pourtour de la bouche, des paupières, des régions périauriculaires, correspondant histologiquement à des trichilemmomes ;
- des lésions papuleuses et/ou papillomateuses, voire verruqueuses, des lèvres et de la muqueuse buccale, avec une atteinte préférentielle du palais et des gencives ;
- une langue plicaturée et recouverte de multiples papules ; des kératoses translucides palmoplantaires, des lésions simulant des verrues planes sur le dos des mains et des pieds.

D'autres signes cutanés peuvent être observés : lentiginose périorificielle, lipomes, fibromes, angiomes... Les hamartomes viscéraux le plus fréquemment observés sont thyroïdiens (adénomes) et mammaires (maladie fibrokystique du sein). Le pronostic de la maladie est lié à l'existence de tumeurs malignes associées : carcinomes mammaires surtout (25 à 50 %), thyroïdiens (3 à 10 %), utérins<sup>[95]</sup>. La relation avec la maladie de Lhermitte-Duclos apparaît de plus en plus probable, une quinzaine d'observations ayant déjà été rapportées<sup>[24]</sup>.

La polypose gastro-intestinale, de type inflammatoire ou plus souvent hamartomateux, serait présente dans 35 % des cas, mais cette atteinte digestive est certainement sous-estimée en raison de son caractère fréquemment asymptomatique. Dans certains cas, les polypes sont cependant de nature adénomateuse, ce qui incite à demander systématiquement une exploration digestive complète avec étude histologique lors de la découverte de lésions cutanéomuqueuses évocatrices de maladie de Cowden. Une atteinte dermatologique identique a été rapportée dans le syndrome de Bannayan-Zonana (anciennement Bannayan-Riley-Ruvalcaba) qui associe une macrocéphalie, des anomalies oculaires, une myopathie, une lentiginose génitale et, dans 45 % des cas, une polypose digestive hamartomateuse<sup>[43]</sup>. Des mutations germinales du gène *PTEN* ont été mises en évidence dans plusieurs familles<sup>[21]</sup> dans lesquelles on observe parfois certains membres atteints de syndrome de Cowden et d'autres présentant un syndrome de Bannayan-Zonana<sup>[22]</sup>, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle ces deux entités ne sont que l'expression phénotypique différente d'une même maladie.

### SYNDROME DE CRONKHTE-CANADA

Non héréditaire, ce syndrome exceptionnel d'étiologie inconnue qui apparaît chez des sujets d'âge moyen associe une polypose gastro-intestinale diffuse, avec tableau clinicobiologique d'entéropathie exsudative, et plusieurs manifestations cutanéophanériennes qui paraissent essentiellement de nature carencielle :

- une pigmentation diffuse de type addisonien plus accentuée sur le visage, le cou et les extrémités (dos des mains, face palmaire des doigts, paumes et plantes) ;
- une alopecie initialement en aires et à évolutivité rapide ;
- une dystrophie de tous les ongles des doigts et des orteils, signe le plus constant de la maladie.

Des lésions bulleuses dont le mécanisme reste à préciser ont également déjà été observées [18]. La régression de ces manifestations durant les phases d'amélioration digestive ou après correction des anomalies biologiques est possible, mais en fait rarement constatée.

Inaugurée habituellement par une diarrhée, des douleurs abdominales, un amaigrissement et des œdèmes, l'affection, dont l'évolution est lentement progressive, peut être stabilisée par une corticothérapie et une assistance nutritionnelle. Bien qu'inflammatoire et hamartomateuse, la polypose comporte un risque de dégénérescence estimé à 15 % [113].

### FIBROMES PÉRIFOLLICULAIRES ET SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ

D'aspect papuleux ou pseudocomédonien et de siège essentiellement cervicofacial, le fibrome périfolliculaire est une tumeur rare, développée aux dépens de la gaine conjonctive du follicule pileux. À côté de la forme à lésion unique, il existe des formes multiples dont l'intérêt réside, quand elles sont familiales, dans l'association possible à une polypose [10], voire un adénocarcinome colique.

Très proche du fibrome périfolliculaire, le fibrofolliculome peut, dans sa forme multiple, s'intégrer dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé où il est associé à d'autres lésions papuleuses de quelques millimètres de diamètre, les trichodiscomes, et à des acrochordons (*molluscum pendulum*). Cette génodermatose à transmission autosomique dominante et à expression clinique souvent incomplète peut, elle aussi, être associée à une polypose colique [7], mais également à un cancer rénal qu'il convient de rechercher systématiquement [103].

## Manifestations cutanées des tumeurs malignes digestives

À côté des métastases cutanées dont l'aspect le plus classique est le nodule ombilical de Sœur Marie-Joseph [38] et des dermatoses paranéoplasiques [71], il faut individualiser plusieurs syndromes familiaux dont les signes cutanés sont des marqueurs de néoplasie digestive. Certains d'entre eux ont déjà été envisagés dans le cadre des polyposes, mais il en existe d'autres dans lesquels une polypose précessive n'est pas retrouvée.

### SYNDROME DE MUIR-TORRE

Ce syndrome de transmission autosomique dominante, de pénétrance et d'expressivité variables, associe au moins une tumeur cutanée de nature sébacée à une ou plusieurs néoplasies de bas grade de malignité, apparaissant à un âge précoce et de localisation colorectale dans plus de 50 % des cas, mais aussi génito-urinaire, mammaire ou hématologique [1, 93]. Il existe fréquemment des polypes coliques, mais la polypose est tout à fait exceptionnelle.

Des adénomes sébacés, des carcinomes basocellulaires à différenciation sébacée et/ou des carcinomes sébacés sont constamment présents au cours de l'évolution et associés dans plus

de 20 % des cas à des kératoacanthomes [1]. Toutes ces lésions, qui sont en général multiples, siègent principalement sur le visage et précèdent le diagnostic de cancer viscéral dans 20 à 40 % des cas, parfois de plusieurs années [1, 93]. De nombreuses études ont montré que ce syndrome était lié à l'existence d'anomalies de l'acide désoxyribonucléique (ADN), caractérisées par une instabilité microsatellitaire [42] et similaires à celles observées dans les familles atteintes de cancers coliques sans polypose (*hereditary non polyposis colorectal cancer* : HNPCC). La responsabilité prédominante du gène *hMSH2* situé sur le bras court du chromosome 2 [49] est maintenant clairement établie. Le syndrome de Muir-Torre et le HNPCC apparaissent comme des expressions phénotypiques différentes d'une même maladie génétique imposant la recherche d'une néoplasie, en particulier colique, chez tous sujets porteurs de tumeurs cutanées évocatrices de syndrome de Muir-Torre et chez les apparentés. S'il y a suffisamment d'arguments, une étude génétique moléculaire devra être proposée [36].

### SYNDROME DE HOWEL-EVANS

Transmis sur un mode autosomique dominant avec un locus morbide situé sur le chromosome 17q24, ce syndrome exceptionnel se manifeste par une kératodermie palmoplantaire à caractère focal [97]. Apparaissant vers l'âge de 7 à 8 ans, elle touche plus les plantes que les paumes et prédomine aux points d'appui. Il s'y associe une hyperkératose buccale, elle aussi d'apparition précoce, ainsi qu'une hyperkératose folliculaire, localisée principalement aux plis de flexion. Chez ces sujets, le risque de développer, parfois dès 40 ans, un cancer œsophagien peut atteindre 95 %. En revanche, il n'y a aucune augmentation significative de la fréquence des autres tumeurs malignes.

## Maladies à expression cutanée et digestive

### MALADIE DE DEGOS

La maladie de Degos ou papulose atrophique maligne (PAM) est une affection systémique très rare, de cause inconnue, touchant préférentiellement l'adulte jeune et d'évolution souvent fatale. Elle est caractérisée par une vasculite thrombotique des petits vaisseaux, responsable de nombreux micro-infarctus de la peau, du tube digestif, du système nerveux central et plus rarement d'autres viscères [5]. Une étude récente portant sur 15 cas a montré l'absence d'anticorps antiphospholipides et anticellules endothéliales dans cette affection [4].

Les lésions cutanées, toujours présentes et souvent révélatrices, sont caractéristiques. Il s'agit initialement de papules érythémateuses non prurigineuses dont la surface devient rapidement atrophique et de teinte blanchâtre, porcelainée. Les lésions, cerclées par un fin liseré érythémateux, évoluent vers une cicatrice atrophique. Elles sont en nombre très variable et d'âge différent du fait de l'évolution par poussées. Elles siègent essentiellement sur le tronc et les membres supérieurs.

Les lésions digestives présentes dans près de 60 % des cas s'observent souvent dans les années qui suivent l'apparition des signes cutanés. Elles se traduisent par des manifestations non spécifiques à type de diarrhée, vomissement, malabsorption, ou un tableau chirurgical qui peut être inaugural. Les infarctus réalisant les mêmes lésions blanchâtres que sur la peau peuvent siéger sur tout le tractus digestif (surtout l'intestin grêle), mais également les autres organes abdominaux.

Il n'existe pas de traitement de cette maladie et le décès des malades intervient assez rapidement après l'apparition des atteintes viscérales, notamment neurologiques. Il existe cependant des formes qui semblent uniquement cutanées et qui, de ce fait, seraient de bon pronostic.

### PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie rare (1/70 000 à 160 000) du tissu conjonctif, autosomique dominante ou récessive selon le type <sup>[66]</sup>, atteignant principalement la peau, les yeux et les vaisseaux (artères de moyen et petit calibre). Le diagnostic est souvent évoqué devant les lésions cutanées assez typiques <sup>[17]</sup> qui apparaissent habituellement au cours de la deuxième décennie. Il s'agit de papules jaunâtres de 1 à 3 mm de diamètre, parfois disposées en placards, prenant un aspect de « peau de poulet ». Elles siègent de façon symétrique dans les zones de flexion (faces latérales du cou, creux axillaires et inguinaux...) et la région périombilicale. Au niveau des lésions, la peau est lâche et légèrement fripée. La biopsie cutanée permet de confirmer le diagnostic en révélant des anomalies de structures des fibres élastiques. Chez le sujet atteint ainsi que chez tous les membres de sa famille, il faut alors réaliser un fond d'œil qui montre des stries angioïdes, constantes mais non pathognomoniques.

Le pronostic est bien sûr conditionné par les atteintes vasculaires responsables d'accidents vasculaires ischémiques (angor d'effort, artériopathies des membres, accident vasculaire cérébral) ou hémorragiques. Les hémorragies digestives, imprévisibles et récidivantes, sont les plus fréquentes et surviennent dans l'enfance. Elles sont la conséquence de la rupture de microanévrismes et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les formes incomplètes du PXE sont fréquentes : cutanées pures, éventuellement associées à des stries angioïdes. Signalons également le rôle aggravant des grossesses sur l'évolution de la maladie, ce qui implique une surveillance particulière <sup>[72]</sup>.

### MALADIE DE RENDU-OSLER

Transmise en dominance et d'expressivité variable, la maladie de Rendu-Osler ne doit plus être considérée comme une affection rare car sa prévalence a été estimée à plus de 1/10 000 habitants en France <sup>[82]</sup>.

Elle se révèle habituellement dans l'enfance par des épistaxis ou des gingivorragies répétitives. C'est plus tardivement, à partir de la trentaine, qu'apparaissent les télangiectasies qui prédominent sur le visage, les lèvres, la muqueuse buccale, la langue, les mains <sup>[52]</sup>. Pour bon nombre de malades, l'affection reste totalement bénigne. D'autres, en revanche, développent des complications liées aux différentes atteintes viscérales possibles de la maladie : angiomatose hépatique dans 70 % des cas, souvent latente, mais pouvant se traduire par une hépatomégalie et se compliquer de fibrose,

d'encéphalopathie portocave, voire de défaillance cardiaque en cas de fistule artérioveineuse ; fistules artérioveineuses pouvant entraîner une polyglobulie, une cyanose, une dyspnée ; atteintes neurologique ou oculaire beaucoup plus rares. Cependant, la plus fréquente des complications est l'anémie hypochrome, présente chez plus d'un malade sur deux. Elle est liée aux épistaxis répétées mais également aux possibles saignements occultes provenant de lésions digestives présentes dans 20 % des cas. Il s'agit de télangiectasies et, plus rarement, de malformations artérioveineuses ou d'angiomes nodulaires, localisés préférentiellement dans l'estomac ou le duodénum. Parfois, les hémorragies digestives peuvent être abondantes, voire même mortelles. Cependant, étant donné l'imprévisibilité des manifestations de la maladie de Rendu-Osler et la relative inefficacité des traitements prophylactiques, la recherche systématique de ces lésions digestives ne doit pas être proposée en l'absence de complications.

### SYNDROME DU « BLUE RUBBER BLEB NAEVUS »

Plus souvent sporadique que transmis en dominance autosomique, ce syndrome isolé par Bean est une angiomatose veineuse cutanéodigestive rare <sup>[59]</sup>. Présentes dès la naissance ou apparaissant dans l'enfance <sup>[13]</sup>, les lésions cutanées sont bleuâtres, saillantes, dépressibles et de consistance élastique, d'où leur comparaison à des tétines de caoutchouc. Pouvant siéger en n'importe quel point du tégument ainsi que sur les muqueuses buccales ou génitales, ces lésions mesurent de 0,5 à 3 cm de diamètre, sont en nombre variable et ont tendance à se multiplier au cours de la vie. Indolores ou sensibles spontanément ou à la pression, elles peuvent être associées à des nappes ou masses de malformations capillaroveineuses, ainsi qu'à des macules bleutées qui traduisent la présence de lésions situées plus profondément dans la peau.

La gravité de ce syndrome tient aux localisations digestives quasi constantes qui peuvent siéger sur l'ensemble du tractus, mais avec une nette prédominance pour l'intestin grêle. Souvent asymptomatique, sans aucune corrélation avec le nombre de lésions cutanées, cette atteinte est à rechercher systématiquement par endoscopie et transit du grêle. Elle peut être responsable d'invaginations intestinales, mais surtout d'hémorragies aiguës ou occultes révélées par une anémie ferriprive. La numération sanguine apparaît ainsi comme un élément de surveillance essentiel. Le traitement de ces lésions digestives est difficile et fait appel à la photocoagulation par laser ou à la chirurgie. Les autres atteintes viscérales (hépatique, cérébrale, urinaire) sont exceptionnelles.



## Références

- [1] Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 : 681-686
- [2] André M, Aumaitre O, Papo T, Kemeny JL, Vital-Durand D, Rousset H et al. Disseminated aseptic abscesses associated with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43 : 420-428
- [3] Areias E, Garcia E Silva L. Érythème noueux au cours de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986; 113 : 197-206
- [4] Assier H, Chosidow O, Piette JC, Boffa MC, Youinou P, Thomas L et al. Absence of antiphospholipid and anti-endothelial cell antibodies in malignant atrophic papulosis: a study of 15 cases. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 : 831-833
- [5] Assier-Bonnet H, Chosidow O, Francès C. La maladie de Degos. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997; 124 : 273-279
- [6] Barrut D, Peix JL, Laine V, Guillaud V, Thomas L, Moulin G. Macrochélite granulomateuse révélatrice d'une maladie de Crohn. A propos de 2 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993; 120 : 362-363
- [7] Bayrou O, Blanc F, Moulounguet I, Millet P, Garrel JB, Civatte J. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Fibrofolliculomes, trichodiscomas et acrochordons. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990; 117 : 37-41
- [8] Becuwe C, Delaporte E, Colombel JF, Piette F, Cortot A, Bergoend H. Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 : 444-445
- [9] Belon M, Lémann M, Caux F, Heller M, Schattenkirchner S, Prost C. Épidermolyse bulleuse acquise et maladie de Crohn - Une série de 8 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996; 123 (suppl 1) : S3-S4
- [10] Binet O, Robin J, Wicart M, Ventura G, Beltzer-Garely E. Fibromes périfolliculaires. Polyposis colique familiale. Pneumothorax spontanés familiaux. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986; 113 : 928-930
- [11] Bloget F, Bisiau S, Delaporte E, Mazeman E, Cortot A, Goselin B. Maladie de Crohn « métastatique » du pénis. *Ann Pathol* 1996; 16 : 296-298
- [12] Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey H Jr, Ellis A, Gorman P et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328 : 614-616
- [13] Boente MD, Cordisco MR, Frontini MD, Asial RA. Blue rubberbled nevus (Bean syndrome): evolution of four cases and clinical response to pharmacologic agents. *Pediatr Dermatol* 1999; 16 : 222-227
- [14] Borradori L, Saada V, Rybojad M, Flageul B, Kuffer R, Lémann M et al. Oral intraepidermal IgA pustulosis and Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1992; 126 : 383-386
- [15] Bottomley WW, Cotterill JA. Acquired zinc deficiency presenting with an acutely tender erythematous scrotum. *Br J Dermatol* 1993; 129 : 501-502
- [16] Boudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A, Bouali O. Les signes cutanés au cours de la fièvre typhoïde. *Nouv Dermatol* 1988; 7 : 69
- [17] Bourgault I, Cosnes A, Revuz J. Le pseudoxanthome élastique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990; 117 : 133-137
- [18] Bruce A, Ng CS, Wolfson HC, Smallridge RC, Lookingbill DP. Cutaneous clues to Cronkhite-Canada syndrome: a case report. *Arch Dermatol* 1999; 135 : 212
- [19] Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5 : 689-695
- [20] Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351 : 581-585
- [21] Celebi JT, Chen FF, Zhang H, Ping XL, Tsou HC, Peacocke M. Identification of PTEN mutations in five families with Bannayan-Zonana syndrome. *Exp Dermatol* 1999; 8 : 134-139
- [22] Celebi JT, Tsou HC, Chen FF, Zhang H, Ping XL, Lebowitz MG et al. Phenotypic findings of Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. *J Med Genet* 1999; 36 : 360-364
- [23] Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998n; 110 : 103-109
- [24] Chapman MS, Perry AE, Baughman RD. Cowden's syndrome, Lhermitte-Duclos disease, and sclerotic fibroma. *Am J Dermatopathol* 1998; 20 : 413-416
- [25] Cocusse-Van Belle E, Pannequin-Schaubroeck C. Étude prospective des manifestations cutanéomuqueuses au cours des maladies inflammatoires du tube digestif. A propos de 100 cas. [thèse], Lille II, 1992 : 1-100
- [26] Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996; 38 : 528-530
- [27] Cuissard L, Blanc P, Larrey D, Michel H. Le syndrome de Peutz-Jeghers. Prise en charge et surveillance des malades. *Concours Méd* 1995; 117 : 2599-2606
- [28] Darvay A. Sweet's syndrome preceding inflammatory bowel disease. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21 : 175
- [29] De Simone C, Guerriero C, Pellicano R. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 1998; 1 : 48-50
- [30] Delaporte E, Catteau B, Desreumaux P, Wendehenne R, Quandalle P, Piette F et al. Maladie de Crohn métastatique des organes génitaux : 5 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996; 123 (suppl 1) : S211-S212
- [31] Delaporte E, Colombel JF, Nguyen-Mailfer C, Piette F, Cortot A, Bergoend H. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1992; 72 : 301-302
- [32] Delaporte E, Viget N, Pasturel-Michon U, Catteau B, Hachulla E, Piette F. Pyostomatite-pyodermite végétante révélatrice d'une maladie de Crohn. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998; 125 : 331-334
- [33] Desreumaux P, Delaporte E, Colombel JF, Capron M, Cortot A, Janin A. Similar IL-5, IL-3, and GM-CSF synthesis by eosinophils in the jejunal mucosa of patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88 : 14-21
- [34] Dharancy S, Talbodec N, Asselah T, Hachulla E, Delaporte E, Cortot A et al. Le syndrome synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite (SAPHO), une manifestation extra-digestive rare de la maladie de Crohn. Présentation d'un cas et revue de la littérature. *Gastroentérol Clin Biol* 1998; 22 : 240-243
- [35] Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Kárpáti S, Zágóni T et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113 : 133-136
- [36] Doré MX, Dieumegard B, Grandjouan S, Avril MF, Martinet C, Ducruex M. Syndrome de Muir-Torre et cancer colorectal familial : deux familles avec étude génétique moléculaire. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999; 126 : 582-586
- [37] Drancourt M. *Tropheryma whipplei*, pathogène émergent à culture intracellulaire responsable de la maladie de Whipple. *Presse Méd* 1999; 28 : 435-439
- [38] Dubreuil A, Dompmartin A, Barjot PH, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. *Int J Dermatol* 1998; 37 : 7-13
- [39] Dummer W, Lurz C, Jeschke R, Meissner N, Rose C, Bröcker EB. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease in a 3-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 1999; 16 : 39-42
- [40] Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease. Clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol* 1999; 135 : 439-442
- [41] Egan CA, Meadows KP, Zone JJ. Ulcerative colitis and immunobullous disease cured by colectomy. *Arch Dermatol* 1999; 135 : 214-215
- [42] Esche C, Kruse R, Lamberti C, Friedl W, Propping P, Lehmann P et al. Muir-Torre syndrome: clinical features and molecular genetic analysis. *Br J Dermatol* 1997; 136 : 913-917
- [43] Fargnoli MC, Orlow SJ, Semel-Concepcion J, Bolognia JL. Clinicopathologic findings in the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132 : 1214-1218
- [44] Fenniche S, Mokni M, Haquet S, BenOsman A. Maladie de Crohn vulvaire : 3 observations. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997; 124 : 629-632
- [45] Francès C, Boissac S, Bosquet F, Piette JC, Goetman S, Papo T et al. Manifestations cutanées rares des infections à *Yersinia enterocolitica*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114 : 1381-1383
- [46] Frenk E, Merot Y, Perez I, Chamot AM, Gerster JC. Maladie de Whipple à présentation cutanée sarcoidosique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991; 118 : 115-118
- [47] Gaveau D, Piette F, Cortot A, Dumur V, Bergoend H. Manifestations cutanées du déficit en zinc dans la cirrhose éthylique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114 : 39-53
- [48] Gilson RT, Elston D, Pruitt A. Metastatic Crohn's disease: remission induced by mesalamine and prednisone. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 : 476-479
- [49] Godard V, Coulet F, Bernaudin JF, Housset M, Soubrier F. Mutation du gène *MSH2* dans le syndrome de Muir-Torre. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999; 126 : 600-603
- [50] Gower-Rousseau C, Maunoury V, Colombel JF, Coulom P, Piette F, Cortot A et al. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease in two families: a significant association? *Am J Gastroenterol* 1992; 87 : 928
- [51] Guibal F, Le Bozec P, Crickx B, Grossin M, Blanchet PH, Belaïch S. Hypodermes chroniques ulcérées associées à une maladie de Crohn : 2 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994; 121 : 359-360
- [52] Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333 : 918-924
- [53] Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1996; 132 : 928-932
- [54] Heimbürger DC, Tamura T, Marks RD. Rapid improvement in dermatitis after zinc supplementation in a patient with Crohn's disease. *Am J Med* 1990; 88 : 71-73
- [55] Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Björkqvist AM et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997; 15 : 87-90
- [56] Hill MP, Vigneaud H, Zukervar P, Perrot H. Pyoderma gangrenosum périostomal. Trois nouveaux cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991; 118 : 121-123
- [57] Hugot JP, Cézard JP, Thomas G. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Presse Méd* 1998; 27 : 29-33
- [58] Jorizzo JL, Apisarnthanarax P, Subrt P, Hebert AA, Henry JC, Raimer SS et al. Bowel-bypass syndrome without bowel bypass. Bowel-associated dermatitis-arthritis syndrome. *Arch Intern Med* 1983; 143 : 457-461
- [59] Jumbou O, Bureau B, Fleischmann M, Litoux P, Stalder JF. Blue rubber bleb naevus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993; 120 : 241-243
- [60] Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: its prevalence and pathogenesis. *Br Med J* 1979; 2 : 825-828
- [61] Krasovec M, Frenk E. Acrodermatitis enteropathica secondary to Crohn's disease. *Dermatology* 1996; 193 : 361-363
- [62] Kürkçüoğlu N, Aksoy F. Sweet's syndrome associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 : 123-124
- [63] Labbé L, Perel Y, Maleville J, Taieb A. Erythema nodosum in children: a study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13 : 447-450
- [64] Labeille B, Gineston JL, Denoeux JP, Capron JP. Epidermolyse bullosa acquisita and Crohn's disease. A case report with immunologic and electron microscopic studies. *Arch Intern Med* 1988; 148 : 1457-1459
- [65] Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med* 1998; 129 : 49-58

- [66] Lebwohl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 103-107
- [67] Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 962-963
- [68] Leppert M, Dobbs M, Scambler, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 1987 ; 238 : 1411-1413
- [69] Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 363-367
- [70] Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z et al. Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 64-67
- [71] Litoux P, Stalder JF, Dreno B. Dermatoses paranéoplasiques. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-575-A-10, 1994 : 1-8
- [72] Mansat-Krzyzanowska E, Sagot P, Le Neel N, Stalder JF. Pseudoxanthome élastique et grossesse. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 391-394
- [73] Matheson BK, Gilbertson EO, Eichenfield LF. Vesiculopustular eruption of Crohn's disease. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 127-130
- [74] McPoland PR, Moss RL. Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 421-425
- [75] Monpoint S, Guillot B, Truchetet F, Grosshans E, Guilhou JJ. Acides gras essentiels en dermatologie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 233-239
- [76] Neau D, Monlun E, Delmas M, Beylot C, Longy-Boursier M, LeBras M. Syndrome de Sweet et infection à *Yersinia enterocolitica*. Deux observations. *Rev Med Interne* 1995 ; 6 : 919-922
- [77] Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, Van Essen AJ, Koch R et al. Novel *PTEN* mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 1999 ; 7 : 267-273
- [78] Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, Van Den Helm B, Frants RR et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 114-116
- [79] Nelen MR, Van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H et al. Germline mutations in the *PTEN/MMAC1* gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1383-1387
- [80] Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 779-782
- [81] Piette F, Colombel JF, Delaporte E. Manifestations dermatologiques des maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 297-306
- [82] Plauchu H, Brunet G, Bideau A, Robert JM. La maladie de Rendu-Osler. *Concours Méd* 1992 ; 114 : 2469-2476
- [83] Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991 ; 13 : 29-37
- [84] Ploysangram T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 697-704
- [85] Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 395-409
- [86] Pujol RM, Casanova JM, Egidio R, Pujol J, De Moragas JM. Multiple familial pilomatricomas: a cutaneous marker for Gardner syndrome? *Pediatr Dermatol* 1995 ; 12 : 331-335
- [87] Rehberger A, Püspök A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolff K. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 274-276
- [88] Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 394-398
- [89] Reunala T, Mäki M. Dermatitis herpetiformis: a genetic disease. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 519-526
- [90] Richard C, Mejjad O, Heron F, Courville P, Joly P, Lauret P. Abcès sous-cutanés aseptiques : manifestations cutanées profondes des dermatoses neutrophiliques. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 3) : 975
- [91] Ruhin B, Raymond De Gentile PF, Rose C, Leclercq A, Ferri J. Syndrome de Gardner. Prise en charge maxillo-faciale d'une forme évolutive extrême. *Rev Stomatol Chir Maxillo-fac* 1998 ; 99 : 235-240
- [92] Sarkany RPE, Burrows NP, Grant JX, Pye RJ, Norris PG. The pustular eruption of ulcerative colitis: a variant of Sweet's syndrome? *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 365-366
- [93] Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospective. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 90-104
- [94] Sercki P, Janssen F, Vignon-Pennamen MD. Manifestations cutanées de la carence en zinc au cours de la maladie de Crohn. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990 ; 117 : 833-834
- [95] Shapiro SD, Lambert WC, Schwartz RA. Cowden's disease. A marker for malignancy. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 232-237
- [96] Steinkraus V, Hoppe-Seyler G, Treske U, Breyne H, Gross G, Mensing H et al. Whipple's disease mimicking generalized sarcoidosis with pronounced skin affection. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 412-416
- [97] Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT, Spurr NK, Weissenbach J et al. Linkage of an american pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 640-651
- [98] Stevens HP, Ostlere LS, Rustin MH. Systemic lupus erythematosus in association with ulcerative colitis: related autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 385-389
- [99] Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 336-341
- [100] Tasanen K, Raudasoja R, Kallioinen M, Ranki A. Erythema elevatum diutinum in association with coeliac disease. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 624-627
- [101] Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 685-686
- [102] Tirpitz CV, Buchwald HJ, Lang GK, Adler G, Reinshagen M. Simultaneous onset of pyoderma gangrenosum and bitemporal abscesses of the upper eyelids during a flare of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1998 ; 4 : 98-100
- [103] Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. A novel defect in the serine theonine kinase gene STK 11. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 257-261
- [106] Vasseur E, Delaunay J, Meyniel D, Cocheton JJ. Scorbut compliquant un régime sans résidus au cours d'une maladie de Crohn. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 214
- [107] Walker KD, Badame AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 948-952
- [108] Westerman AM, Entius MM, De Baar E, Boor PP, Koole R, Van Velthuisen ML. Peutz-Jeghers syndrome: 78 years follow-up of the original family. *Lancet* 1999 ; 353 : 1211-1215
- [109] Westerman AM, Wilson JHP. Peutz-Jeghers syndrome: risks of a hereditary condition. A clinical review. *Scand J Gastroenterol [suppl]* 1999 ; 230 : 64-70
- [110] Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foerster EC. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999 ; 198 : 130-132
- [111] Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982 ; 106 : 323-330
- [112] Zillikens D, Goldstein RK, Elsner P, Hartmann AA, Burg G. Sweet's syndrome associated with *Salmonella typhimurium* infection. *Acta Derm Venereol* 1991 ; 71 : 77-79
- [113] Zigel N, Tannapfel A, Lembcke O, Wittekind C, Witte J. Cronkhite-Canada syndrome. Epidemiology, symptoms, morphology and therapy based on a case report and literature review. *Chirurg* 1997 ; 68 : 710-714

# Pied diabétique

C Debure

L Lalej-Bennis

**Résumé.** – La prise en charge du pied diabétique représente un des axes majeurs de la pratique diabétologique, mais doit s'aider d'autres spécialités pour éviter le risque maximal d'amputation de jambe.

L'examen clinique est amplement suffisant pour faire le bilan des différentes atteintes, pour guider les choix thérapeutiques et évaluer un pronostic en s'aidant des différentes classifications.

Pour améliorer le pronostic de conservation du pied chez un diabétique, il faut porter tous ses efforts sur l'éducation des soignants, des malades, répéter à chaque visite les mêmes messages, être capable de répondre sans délai aux urgences même si les délais excessifs sont de la responsabilité du malade. L'analyse des causes d'échec est une étape indispensable.

La pathologie du pied diabétique est un des volets des programmes prioritaires de santé publique dont les effets pourront être quantifiés par une réduction du nombre des amputations majeures.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** ulcérations, ostéite, amputations, neuropathie diabétique, artériopathie diabétique.

## Introduction

La prise en charge du pied diabétique est un des axes majeurs de la pratique diabétologique en raison de la fréquence des lésions (7 à 15 % des patients diabétiques auront une lésion du pied dans leur vie<sup>[5]</sup>), et de leur gravité. L'incidence annuelle des ulcérations du pied chez le patient diabétique est de 5,6 %, la prévalence de l'amputation est de 1,3 %<sup>[25]</sup>. Le diabète est la première cause d'amputation non traumatique des pieds dans les pays développés (67 000 cas/an aux États-Unis)<sup>[11]</sup>. Le risque d'amputation non traumatique chez le patient diabétique est multiplié par 15 par rapport à celui de la population générale. L'incidence des amputations est plus forte chez les hommes, augmente avec l'âge, la durée du diabète et l'existence d'une atteinte rénale avérée<sup>[15]</sup>. L'amputation est secondaire dans plus de 80 % des cas à une lésion minime négligée ou mal soignée du pied. La morbidité associée à l'amputation du pied chez le diabétique est importante, avec un risque d'amputation controlatérale important (53 % dans les 4 ans qui suivent). La mortalité globale dans une population de patients diabétiques ayant une ou des lésion(s) des pieds est multipliée par 2,4, dans 45 % des cas du fait de maladie cardiovasculaire ou rénale<sup>[4]</sup>.

La consommation médicale associée aux troubles trophiques des pieds chez le diabétique est importante : 20 % des admissions en secteur hospitalier et 50 % de la durée des hospitalisations. Les troubles trophiques des pieds représentent la complication du diabète la plus coûteuse. En France, le coût moyen annuel des hospitalisations pour lésions trophiques du pied diabétique est estimé à 571 millions d'euros par an<sup>[17]</sup>. Les conséquences humaines

de cette pathologie sont également importantes (isolement/exclusion sociale, absentéisme professionnel via des hospitalisations répétées, retentissement psychologique...) et difficiles à évaluer. Une meilleure connaissance des risques par les intervenants médicaux et paramédicaux (infirmières, pédicures, kinésithérapeutes) et, surtout, par les patients eux-mêmes, une surveillance soigneuse et un dépistage des facteurs de risque, pourraient réduire le coût humain et financier de cette pathologie. La réduction de 50 % des amputations de pied par gangrène diabétique à 5 ans dans les pays à haut niveau socioéconomique était un des objectifs de la Déclaration de Saint-Vincent élaborée par l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) en 1989<sup>[13]</sup> ; nous en sommes probablement encore loin...

## Physiopathogénie

La genèse des troubles trophiques des pieds chez le sujet diabétique est la résultante d'une atteinte multifactorielle, impliquant des facteurs vasculaires, neurologiques et ostéoarticulaires.

L'atteinte artérielle des membres inférieurs s'intègre dans le cadre de la maladie vasculaire générale, notamment chez le patient diabétique de type 2. L'incidence de l'artériopathie augmente avec l'âge et la durée du diabète, elle est estimée à 15 % à 10 ans, et 45 % à 20 ans d'évolution de la maladie. On estime qu'environ un diabétique artéritique sur cinq va développer une gangrène. Les facteurs de risque de développer une artérite sont les facteurs de risque vasculaire habituels (hypertension artérielle, dyslipémie, tabac), auxquels il faut ajouter l'insulinorésistance et l'atteinte rénale avérée. La localisation des lésions est différente de celle de l'artérite non diabétique, les lésions se situant entre le genou et la cheville, épargnant les axes proximaux et les artères distales. La médiacalcose est plus fréquente que chez le non-diabétique, sans corrélation entre

**Celia Debure** : Praticien hospitalier, chef de service.

**Lella Lalej-Bennis** : Endocrinologue, diabétologue, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris. Service de rééducation vasculaire, hôpital Broussais, 96, rue Diderot, 75674 Paris cedex 14, France.



Tableau I. – Classification des troubles trophiques selon Wagner.

Stade 0	Pas de trouble trophique mais pied à risque
Stade 1	Ulcère superficiel sans infection
Stade 2	Ulcère profond parfois infecté mais sans atteinte osseuse
Stade 3	Ulcère profond avec ostéite, ou ostéoarthrite ou abcès
Stade 4	Gangrène localisée
Stade 5	Gangrène étendue

son existence et l’importance des lésions athéroscléreuses. La progression des lésions est beaucoup plus rapide que chez le sujet non diabétique [6].

L’atteinte neurologique liée au diabète est pourvoyeuse de troubles trophiques neurologiques purs ou neuro-ischémiques via l’insensibilité à la douleur. Les contraintes mécaniques imposées au pied par des troubles morphostatiques banals présents chez bon nombre de sujets et qui sont responsables de zones d’hyperappui et/ou d’hyperkératose, ne sont plus perçues comme gênantes par le patient diabétique du fait du développement progressif de l’insensibilité. Le symptôme d’appel (la douleur) manquant, les lésions se creusent dans le tissu sous-cutané, par le biais d’un cisaillement des tissus, entraînant la formation d’une cavité sérohématique qui se surinfecte secondairement, et s’ouvre à l’extérieur lorsque la corne se rompt. Le processus d’abcédation peut s’étendre en surface et en profondeur, entraînant une atteinte ostéoarticulaire qui empêche la cicatrisation tant que dure l’infection osseuse.

L’association d’une composante ischémique et neuropathique compromet la cicatrisation d’un trouble trophique.

Bilan du pied diabétique

BILAN CLINIQUE

Il est indispensable de le faire de façon complète lors de la première consultation pour avoir une connaissance claire des différentes atteintes [3], pour proposer un stade de classification (tableau I) et évaluer le pronostic.

■ Bilan des troubles trophiques

Les lésions d’étiologie neurologique débutent au niveau des zones de pressions maximales avec, par ordre de fréquence décroissante [2], la pulpe du 1<sup>er</sup> orteil, la tête des 1<sup>er</sup>, 5<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> métatarses, le talon. Au début, il s’agit d’une zone d’hyperkératose ou durillon qui se complique d’hématome sous-jacent, de fissures puis d’ulcérations [28]. Le mal perforant plantaire s’étend en surface entouré d’une couronne d’hyperkératose, et en profondeur vers les plans osseux [8]. Les lésions ischémiques débutent sur les zones de frottements (faces latérales du pied, orteils) sous forme d’une gangrène cutanée noirâtre à bordure plus ou moins limitée (fig 1) et s’étendent en surface et en profondeur selon l’intensité de l’artérite et la participation infectieuse.

■ Bilan neurologique

L’atteinte neurologique (30 à 40 % des lésions du pied diabétique) est définie par l’absence d’alerte douloureuse en rapport avec le durillon ou le mal perforant plantaire, en cause dans 61 % des cas d’amputations [25]. Il est simple de confirmer cette anesthésie superficielle en utilisant le monofilament de Semmes-Weinstein (10 g), commercialisé en France (Smith Nephew et Novo Nordisk). D’autres signes de neuropathie périphérique peuvent être présents : abolition des réflexes achilléens, dysesthésies du tiers inférieur des jambes, absence de sudation, sécheresse cutanée.

■ Bilan vasculaire

L’atteinte vasculaire (35 à 57 % des plaies du pied diabétique) est confirmée par l’absence des pouls, plus particulièrement poplités et



1 Gangrènes distales sur un pied de diabétique atteint d’une artériopathie distale sévère.



2 Pied d’un diabétique déformé et porteur de deux maux perforants plantaires.

distaux. L’importance de cette atteinte est plus difficile à évaluer sur un pied diabétique : pâleur de surélévation, érythrose de déclivité, refroidissement du pied, la claudication intermittente étant rarement révélatrice [6].

■ Bilan rhumatologique

Les déformations en rapport avec l’ostéoarthropathie et la neuropathie motrice (atrophie des muscles intrinsèques du pied, raideur articulaire, déformation vicieuse des orteils, affaissement du tarse et au maximum pied cubique de Charcot) [21] sont à l’origine de frottements excessifs menant facilement à l’ulcération (fig 2).

■ Bilan infectieux

En cas de trouble trophique, les complications infectieuses (halo érythémateux, hypodermite, ténosynovite) orientent, selon leur intensité, le mode de prise en charge (maintien au domicile ou hospitalisation) (tableau II) [29].

■ Bilan général

L’équilibre glycémique, l’existence d’autres atteintes viscérales (cœur, œil, rein) doivent être évalués régulièrement.

Tableau II. – Les différents stades de l'infection des ulcérations du pied diabétique.

Infection légère	Ulcération superficielle avec cellulite périlésionnelle < 2 cm sans atteinte des structures profondes
Infection modérée	Ulcération plus profonde Cellulite > 2 cm Écoulement purulent abondant
Infection sévère	Dermohypodermite et cellulite extensive, sepsis général avec signes biologiques

BILAN PARACLINIQUE

■ Déterminer l'importance des lésions osseuses

Les radiographies standards du pied constituent un bilan initial à la recherche de l'ostéoarthropathie, d'éventuelles lacunes osseuses en regard des troubles trophiques et de la médiacalcosé des artères interdigitales.

Le diagnostic d'ostéite, rarement détecté par la radiographie simple, s'appuie sur le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de sensibilité (100 %) et de spécificité (80 %) meilleures [9].

■ Déterminer l'importance de l'artériopathie

L'examen doppler simple permet d'évaluer la qualité des flux artériels, souvent incompressibles, et, couplé à l'échographie, de visualiser les sténoses artérielles et leur retentissement en aval. À partir de cet examen et pour une discussion collégiale (chirurgiens vasculaires, médecins), l'artériographie sera réalisée à la recherche d'une solution de revascularisation (cf infra). La mesure de la pression transcutanée d'oxygène au niveau du dos du pied apporte des données objectives pour apprécier les chances de cicatrisation [19].

■ Déterminer la nature de l'infection

Le prélèvement bactériologique simple par écouvillonnage le plus profond possible est une aide au traitement, mais de valeur très modeste en cas d'ostéite, dont seule la biopsie déterminera le germe en cause. Les germes le plus fréquemment retrouvés sont des staphylocoques, des streptocoques, des entérobactéries et, sur les plaies chroniques, des bactéries multirésistantes [32].

Traitements

TRAITEMENTS MÉDICAUX

■ Soins locaux des troubles trophiques

Quelle que soit la nature des plaies, les soins doivent être quotidiens et comporter un temps de lavage (à la compresse ou à la seringue plutôt que dans un bain), de détersion mécanique (bordures kératosiques ou nécrotiques) [22].

Le méchage de la plaie est utile lorsqu'elle est profonde et comporte des fistules, et se fait soit par une mèche de gaze imprégnée de sérum ou de solution de Bétadine®, soit par une mèche d'alginate (non remboursée par la Sécurité sociale).

Le pansement primaire, qui n'est pas officiellement déterminé, dépend de l'état de la plaie : si elle est superficielle et non suintante un pansement gras, voire un pansement adhésif hydrocolloïde, est proposé ; si elle est plus profonde et suintante, l'utilisation de pansement absorbant (alginate ou pansement au charbon) peut être utile.

■ Mise en décharge

En cas de mal perforant plantaire, elle est obligatoirement réalisée par le port d'une chaussure limitant l'appui antérieur (Barouk®) ou l'appui postérieur (Sanital®) ou par double béquillage si le patient



3 Infection majeure (ténosynovite) dont la porte d'entrée se situe au niveau du 2<sup>e</sup> orteil, et qui impose en urgence une mise à plat chirurgicale.

en est capable. Les Anglo-Saxons et certaines équipes entraînées proposent, en l'absence d'artériopathie, l'utilisation de plâtre de marche rembourré qui permet la déambulation tout en supprimant l'appui [16], mais dont la réalisation et la surveillance sont délicates.

■ Antibiothérapie

En cas d'infection modérée, on peut prescrire un seul antibiotique per os couvrant les staphylocoques et les streptocoques (Augmentin®). Sa durée est fonction de l'évolution et ne doit pas excéder une quinzaine de jours. En cas d'infection sévère et menaçante, elle sera réalisée en hospitalisation par voie parentérale en utilisant une double antibiothérapie, souvent probabiliste, avec des schémas variables selon les équipes [24] : quinolone-clindamycine, clindamycine-céphalosporine, vancomycine-aminoglycoside. Si une amputation distale réglée a été réalisée, l'antibiothérapie peut être prolongée 2 à 3 semaines et si une mise à plat a été faite, on propose une antibiothérapie de 4 à 6 semaines. En cas d'ostéite, il n'existe pas de consensus thérapeutique sur la durée précise du traitement (8 à 12 semaines), fonction essentiellement d'un geste chirurgical de curetage ou d'exérèse, de l'évolution clinique et biologique [7].

■ Traitements stimulant la cicatrisation

Les facteurs de croissance utilisés en topique ont, ces dernières années, fait l'objet de multiples essais. Une étude multicentrique [31] réalisée en double aveugle en utilisant un concentré plaquettaire humain recombiné (rh PDGF [Regranex®]), en application une fois par jour au maximum pendant 3 semaines paraît avoir apporté des résultats encourageants (cicatrisation complète 48 % groupe traité versus 25 % du groupe placebo). D'autres facteurs de croissance ont été proposés : *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) (*fibroblast growth factor* [FGF] avec les mêmes réserves sur l'utilisation et l'efficacité au long cours). Des substituts cutanés Dermagraft® et Apligraf® ont été récemment utilisés avec des résultats satisfaisants mais à court terme [10, 33].

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

■ Prise en charge non vasculaire

Différents gestes sont possibles :

- une mise à plat avec un débridement large du tissu sous-cutané, des fascias et des tendons [26] en cas de cellulite (fig 3) ;

Tableau III. – Pied diabétique à risque, éléments du diagnostic clinique.

Risque très élevé	Plaie passée ou présente Amputation antérieure Déformations : pied creux, plat, cubique, orteils en marteau, hallux valgus
Risque élevé	Neuropathie sensitive (monofilament de Semmes-Weinstein) Artériopathie (absence de pouls distaux)
Risque modéré	Pied normal Âge > 40 ans Durée d'évolution du diabète > 10 ans

- une exérèse chirurgicale d’un orteil ou d’une articulation métatarsophalangienne localisée et complétée par un méchage quotidien profond en cas d’ostéoartrite [30] ;
- les amputations qui représentent le risque évolutif majeur de tout trouble trophique sont proposées en cas d’échec du traitement médical et après explorations vasculaires soigneuses afin de juger des possibilités de cicatrisation. Elles réalisent une étape dont le retentissement social et psychologique est parfois dramatique, avec l’angoisse d’une amputation plus haute et de ses difficultés d’appareillage [1].

■ **Prise en charge vasculaire**

La présence d’une artériopathie sévère qui compromet la cicatrisation d’un trouble trophique et favorise l’extension de l’infection, nécessite d’être évaluée par une artériographie unifémorale afin de juger des solutions de revascularisation. D’immenses progrès techniques ont été réalisés ces dernières années permettant par angioplastie endoluminale [12], ou mieux par pontages distaux fémorojambiers ou poplités-pédieux, de diminuer significativement le taux des amputations majeures [18, 27].

Tableau IV. – Conseils aux malades.

ATTENTION	GESTES À FAIRE
NE PAS MARCHER NU-PIEDS  NE PAS PORTER DES CHAUSSURES pointues à talons hauts à brides trop serrées ou abîmées sans chaussettes ou collants	CHAQUE JOUR  Laver au savon ; rincer ; sécher Inspecter la plante, les talons et les espaces interdigitaux (au besoin avec une glace) Désinfecter les zones suspectes, les blessures Changer vos chaussettes (en coton) ou collants
NE PAS SOIGNER SES ONGLES ET SES CORS AVEC une lame tranchante une crème corricide	RÉGULIÈREMENT Consulter un pédicure Vérifier l’intérieur de vos chaussures
NE PAS RÉCHAUFFER SES PIEDS avec une bouillotte ou un appareil électrique	RAPIDEMENT Consulter un médecin en cas de lésion suspecte (croûte, plaie, fissure, ampoules)

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

■ **Identification des facteurs de risque**

Tout médecin qui prend en charge un patient diabétique doit évaluer les facteurs de risque d’ulcérations (tableau III) dont l’importance guide le rythme de la surveillance et les modalités (infirmière, pédicure, médecin podologue). À cette liste, il faut, pour certains auteurs, rajouter la malvoyance et le surpoids [5].

■ **Appareillage**

C’est un traitement obligatoire nécessitant l’intervention d’un médecin podologue, d’un prothésiste, et une surveillance régulière. Il comporte essentiellement la réalisation de chaussures adaptées, de semelles prescrites pour lutter contre les zones d’hyperpression, dont le renouvellement régulier et les matériaux modernes (silicone) offrent une sécurité et une longévité plus intéressantes [23]. Leur utilisation régulière est modeste (22 % des patients) selon une enquête britannique [20]. Des embouts ou des protections digitales par mousse contrôlent les traumatismes sur les saillies osseuses. Tous ces matériels sont remboursés par la Sécurité sociale.

■ **Programme de surveillance et d’éducation**

- Les réseaux de surveillance ont été établis par les grandes équipes de diabétologie, et font appel à deux types d’interventions :
- l’intervention de première ligne qui implique les infirmières, les généralistes, les endocrinologues, les dermatologues et les angiologues pour une surveillance étroite du pied à chaque visite [14]. Sa qualité est dépendante de celle de la formation médicale et paramédicale et de l’éducation du malade (tableau IV) ;
  - l’intervention de seconde ligne réunit les chirurgiens, les radiologues et se fait en milieu spécialisé et en hospitalisation.
- Dans la pratique et en France, ces programmes restent encore insuffisants par rapport aux recommandations publiées, mais constituent de nos jours un objectif prioritaire de santé publique.



## Références

- [1] Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994 ; 235 : 463-471
- [2] Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 855-859
- [3] Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 512-516
- [4] Boyko EJ. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 967-972
- [5] Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle diabetic foot study. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1036-1042
- [6] Capron L. Athérosclérose et complications cardiovasculaires du diabète. *Ann Endocrinol* 1996 ; 57 : 161-165
- [7] Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 854-860
- [8] Combe H, Lasfargues G, Diot E, Guilmot JL. Le pied diabétique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 536-540
- [9] Croll D, Nicholas G, Osborne A, Wasser E, Jones S. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 1996 ; 24 : 266-270
- [10] Edmonds M. "Dermagraft": a new treatment for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1997 ; 14 : 1010-1011
- [11] Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman DE et al. Report of the diabetic foot and amputation group. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 527-542
- [12] Faglia E, Favale F, Quarantiello A, Calia P, Brambilla G, Rampoldi A et al. Feasibility and effectiveness of peripheral percutaneous transluminal balloon angioplasty in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1261-1264
- [13] Gibbons GW, Marcaccio EJ, Burgess AM, Pomposelli FB, Freeman DV, Campbell DR et al. Improved quality of diabetic foot care, 1984 vs 1990. *Arch Surg* 1993 ; 128 : 576-581
- [14] Got I. Sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire du pied diabétique. *J Mal Vasc* 2001 ; 26 : 130-134
- [15] Griffith GD, Wieman TJ. The influence of renal function on diabetic foot ulceration. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 1567-1569
- [16] Ha Van G, Heurtier A, Marty L, Danan JP, Koskas F, Grimaldi A. Pied diabétique. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie - Nutrition, 10-366-L-20, 1997 : 1-11
- [17] Halimi S, Benhamou PY, Charras H. Le coût du pied diabétique. *Diabète Métab* 1993 ; 19 : 518-522
- [18] Isaksson L, Lundgren F. Prognostic factors for failure or primary patency within a year of bypass to the foot in patients with diabetes and critical ischaemia. *Eur J Surg* 2000 ; 166 : 123-128
- [19] Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorreskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 147-151
- [20] Knowles EA, Boulton AJ. Do people with diabetes wear their prescribed footwear? *Diabet Med* 1996 ; 13 : 1064-1068
- [21] Lavery A, Armstrong G, Vela A, Quebedeaux L, Fleschli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 157-162
- [22] Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 692-695
- [23] Mueller MJ, Strube MJ, Allen BT. Therapeutic footwear can reduce plantar pressures in patients with diabetes and transmetatarsal amputation. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 637-641
- [24] Pearson RM, Albert SF. Chronic pedal osteomyelitis: analysis of treatment and outcomes. *Diabetes* 2001 ; 50 (suppl 2) : A16
- [25] Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 513-521
- [26] Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 851-856
- [27] Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Campbell DR, Freeman DV et al. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995 ; 21 : 375-384
- [28] Schoenenweid C. Traitement conservateur du pied diabétique : du pied ulcéré au pied à risque. *Méd Hyg* 1992 ; 50 : 1793-1806
- [29] Somme D, Reny JL, Mainardi JL. Troubles trophiques du pied chez le diabétique : stratégie anti-infectieuse. *Ann Méd Interne* 2001 ; 152 : 305-316
- [30] Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 : 61-64
- [31] Steed L. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995 ; 21 : 71-81
- [32] Tentolouris N, Jude EB, Smirnof L, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin resistant staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999 ; 16 : 767-771
- [33] Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski M. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers. A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 290-295



# Psychiatrie et dermatologie

SG Consoli

**Résumé.** — Le psychisme et la peau entretiennent à plusieurs titres des liens privilégiés. Dans le tissage de ces liens, les échanges tactiles précoces avec le personnage maternel jouent un rôle important. Ces liens s'expriment dans trois grands domaines de la clinique qui, même s'ils sont parfois intriqués dans la pratique, peuvent être individualisés de la façon suivante : les répercussions psychologiques et les complications psychiatriques des dermatoses et des traitements dermatologiques, les expressions dermatologiques des troubles psychiatriques et les complications dermatologiques des psychotropes, le rôle des facteurs psychosociaux dans le déclenchement et/ou le pronostic des dermatoses. Ces trois domaines de la clinique seront successivement explorés ainsi que les mécanismes psychologiques et physiologiques sous-tendant le rôle des facteurs psychosociaux dans la survenue et le pronostic d'une dermatose. Les principales implications thérapeutiques extrêmement variées découlant des liens noués entre la psychiatrie et la dermatologie seront aussi évoquées. Enfin, il faut insister sur l'importance de la collaboration entre les psychiatres et les dermatologues, aussi bien dans le champ de la pratique que dans celui de la recherche.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** psychiatrie, psychosomatique, dermatologie.

## Introduction

Le psychisme et la peau entretiennent à plusieurs titres des liens privilégiés. La peau dérive comme le cerveau de l'ectoderme, la plus externe des couches cellulaires de l'embryon. La peau est un organe sensoriel extrêmement diversifié comme le montre la complexité de son anatomie. La peau est aussi une enveloppe protectrice contre les agressions du milieu, un régulateur thermique et métabolique. Ces éléments contribuent à faire de la peau un organe privilégié de la vie de relation, y compris dans la composante amoureuse de celle-ci. La peau parfumée, maquillée, adoucie, épilée, bronzée est destinée à être regardée, touchée, caressée, participant ainsi de la séduction. La peau exprime, dévoile ou même trahit sentiments et émotions. Sur la peau s'inscrivent les cicatrices indélébiles des blessures, les marques du temps qui passe et les transformations corporelles qui en découlent mais aussi les signes de l'identité du sujet, en particulier de son « identité sexuelle », par l'intermédiaire, par exemple, des poils et des cheveux et des habitudes esthétiques qui s'y rapportent en fonction des modes et des cultures.

Dans ces conditions, on conçoit aisément que la psychiatrie et la dermatologie puissent elles-mêmes entretenir des liens privilégiés.

Ces liens s'expriment dans de nombreux et variés champs de la clinique que nous allons explorer. Nous individualiserons ainsi par souci d'intelligibilité trois domaines qui, dans la pratique, peuvent être plus ou moins intriqués : les répercussions psychologiques et les complications psychiatriques des dermatoses, l'expression

dermatologique des troubles psychiatriques, le rôle des facteurs psychosociaux dans le déclenchement et/ou le pronostic des dermatoses. Auparavant, nous insisterons sur l'importance, dans le tissage des liens entre psychisme et peau, des échanges tactiles précoces avec le personnage maternel.

## Échanges tactiles entre la mère et l'enfant

Les études éthologiques et psychanalytiques se sont attachées à montrer leur importance pour le développement somatopsychique harmonieux de tout individu. Les études psychanalytiques, par exemple, ont montré le caractère fondamental de la relation mère/enfant médiatisée par la peau pour l'intériorisation par chaque individu d'une image de son corps cohérente, c'est-à-dire d'un modèle interne le représentant non fragmenté pourvu de limites assurant bien leur rôle de frontières entre le monde interne et le monde extérieur. Cette image du corps est accompagnée d'un sentiment de sécurité interne physique et psychique et d'un sentiment d'estime de soi. Ce sont ces différents éléments qui fondent le narcissisme de chaque individu.

Dès le début de la vie, la peau et les muqueuses reçoivent de nombreuses stimulations plus ou moins agréables, surtout par l'intermédiaire de la mère, lors du nourrissage, du portage, des soins corporels, de l'habillement. Les manipulations maternelles sont alors à l'origine d'une excitation agréable pour le nourrisson et deviennent l'occasion d'une communication préverbale, témoignage de l'amour que la mère porte à son enfant et qu'elle arrive ainsi à lui faire ressentir. Selon un mot du psychanalyste français Anzieu : « le massage devient message ». À côté des besoins du corps, le

Sylvie G Consoli : Attachée consultante, service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.



petit enfant présente donc des besoins psychiques qui sont satisfaits par une mère « suffisamment bonne » selon l'expression de Winnicott, pédiatre et psychanalyste anglais.

Bowlby, psychanalyste anglais, envisage l'hypothèse d'une pulsion d'attachement, pulsion primaire non sexuelle et indépendante d'une pulsion orale. Cette pulsion d'attachement permettrait à l'enfant de maintenir la mère à une distance qui la laisse cependant accessible. Bien sûr, au fur et à mesure que l'enfant grandit, cet attachement se modifie mais la réaction de désarroi quand l'enfant pense avoir perdu sa mère reste la même [11].

Les travaux de Winnicott insistent beaucoup sur l'importance des expériences de portage et d'agrippement dans la maturation affective de l'enfant. Ces expériences sont l'occasion pour ce dernier de se conforter entre chaque exploration de la réalité extérieure et lui permettent, lorsqu'elles ont été satisfaisantes, de se séparer lentement du support maternel et de s'autonomiser. Selon Winnicott, en effet, la mère est pour le nourrisson, en raison de l'immaturité motrice et affective de ce dernier, l'auxiliaire indispensable qui médiatise ses échanges avec le monde extérieur. C'est elle qui joue un rôle de discrimination, qui filtre les stimuli provenant de l'environnement à un moment où le nourrisson est incapable lui-même d'assurer sa propre protection. La mère joue donc un rôle de barrière « pare-excitation » qui préserve son enfant jusqu'à ce que ce dernier puisse en prendre le relais grâce à la maturation de ses fonctions corporelles. Quand le rôle de pare-excitation est joué correctement par la mère, l'enfant investit ses limites corporelles, c'est-à-dire ses organes sensoriels et sa surface cutanée comme capables de lui assurer la protection dont il a besoin contre toute agression extérieure sans être sous la menace permanente d'une possible effraction.

Winnicott avance aussi l'idée que le précurseur du miroir, dans le développement émotionnel de l'individu, c'est le visage de la mère. C'est ainsi qu'il écrit : « Quand le bébé tourne son regard vers le visage de sa mère, ce qu'il voit c'est lui-même. En d'autres termes, la mère regarde le bébé et ce que son visage exprime est en relation directe avec ce qu'elle voit ». C'est donc sur le visage de sa mère et dans le regard de celle-ci posé sur lui-même que l'enfant découvre qui il est, le bon qu'il renferme en lui, ce qu'il donne à l'autre et comment il peut ainsi le toucher et le transformer. L'enfant se réfléchit sur le visage et dans le regard de sa mère et par là même les modifie. Ainsi, se penser être, depuis le tout début de sa vie, l'objet de la pulsion scopique de sa mère permet au sujet d'acquérir le sentiment harmonieux de son unité et de sa beauté et de construire par là même son narcissisme [99].

Anzieu a beaucoup travaillé sur la peau en tant qu'enveloppe de protection contre les agressions, frontière entre le dedans et le dehors, zone privilégiée d'échange avec autrui. Cet auteur insiste aussi sur la peau en tant qu'organe participant au développement affectif cognitif et social du petit homme. Il soutient l'hypothèse d'un « Moi-peau », rappelant ainsi que le bébé acquiert la perception de sa peau comme surface à l'occasion des expériences de contact de son corps avec le corps de sa mère et dans le cadre d'une relation sécurisante d'attachement avec elle. Par Moi-peau, cet auteur désigne une figuration dont l'enfant se servirait au cours des phases précoces de son développement pour se représenter lui-même comme Moi à partir de son expérience de la surface du corps. Ce Moi-peau serait étayé, principalement, par trois fonctions de la peau :

- celle de sac, de contenant rempli des expériences satisfaisantes que l'allaitement, les soins, les bains de parole y ont accumulées ;
- celle de zone d'échange et de communication avec autrui, d'établissement de relations significatives, de surface d'inscription de traces laissées par ces dernières ;
- celle de surface entre le dedans et le dehors, protégeant l'individu des agressions externes provenant des autres ou des choses [6].

## Répercussions psychologiques et complications psychiatriques des dermatoses

### RETENTISSEMENT SOCIOPROFESSIONNEL ET PSYCHOAFFECTIF DES DERMATOSES

Toute affection organique réalise chez le sujet malade une blessure narcissique plus ou moins importante. La spécificité des affections cutanées est de faire appel au regard et d'altérer inévitablement aussi bien l'image de soi que le sujet a de lui-même que l'image qu'il offre à autrui. Selon les cas, une telle image altérée va être source de curiosité, de dégoût, de répulsion ou encore de gêne ou de honte. Dans l'inconscient collectif, la maladie de peau reste encore synonyme de maladie contagieuse, de maladie vénérienne, de maladie honteuse. La peau est cachée, camouflée, plus rarement exhibée.

Dans ces conditions, on peut comprendre, du moins en partie, pourquoi l'intensité du retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif des dermatoses n'est souvent pas parallèle à la gravité clinique de la maladie.

De nombreuses études montrent l'importance du retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif des affections cutanées. Une étude, par exemple, portant sur 369 malades souffrant d'un psoriasis sévère, a montré que 60 % des 150 malades qui travaillaient avaient dû arrêter leur travail au moins 26 jours l'année précédant cette étude et que 34 % des malades qui ne travaillaient pas attribuaient cette inactivité professionnelle à leur psoriasis [28]. Une autre étude portant sur 104 malades souffrant d'un psoriasis a montré que 50 % d'entre eux pensaient que leur psoriasis avait inhibé leurs relations affectives et sexuelles et que 11 % ne désiraient pas d'enfant à cause du risque de transmission héréditaire de la maladie [78].

Des affects anxieux et dépressifs avec des idées suicidaires, ainsi qu'une grande atteinte de l'estime de soi (avec sentiments de honte et attitudes d'évitement de situations anxiogènes : piscine, relation affective et sexuelle...) sont fréquemment rapportés chez les sujets souffrant d'une dermatose.

Ces différents affects sont principalement constatés en cas d'alopécie, de psoriasis, d'eczéma et d'acné [33, 34, 47, 63]. Une étude a évalué le degré d'anxiété, d'irritabilité, de dépression et d'atteinte de l'estime de soi chez des sujets souffrant d'un mélanome malin et chez des sujets souffrant d'affections cutanées diverses dont une acné du visage, comparés à un groupe témoin sans atteinte cutanée. Ce sont les sujets souffrant d'une acné du visage qui présentaient les plus mauvais scores [12]. Ces affects sont en effet d'autant plus intenses que la dermatose est étendue, chronique et visible. On a ainsi constaté la fréquence des idées suicidaires et des tentatives de suicide en cas de dermatose particulièrement défigurante comme la maladie de Darier (cette maladie peut réaliser sur tout le corps et sur le visage de vastes placards constitués de papules kératosiques folliculaires ou extrafolliculaires donnant à la peau un aspect grisâtre et crasseux) [21].

D'ailleurs, dans une étude très récente, on a constaté que les taux de prévalence de l'idéation suicidaire active parmi les malades atteints de psoriasis ou d'acné étaient plus élevés que les taux de prévalence de l'idéation suicidaire que l'on rencontre parmi les malades souffrant de maladies somatiques autres que dermatologiques [43].

Des états délirants prenant pour point de départ une acné du visage ont aussi été décrits. Il faut noter la possibilité de survenue d'un trouble de l'identité sexuelle chez les femmes qui souffrent d'une alopécie androgénétique.

L'intensité du retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif est augmentée quand la dermatose siège sur des parties visibles du corps et en particulier sur le visage.

L'intensité du retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif est aussi augmentée par les expériences objectives de rejet socioprofessionnel et affectif subies par les sujets souffrant d'une affection cutanée. Une étude a montré que 19 sujets sur 100 souffrant

d'un psoriasis modéré ou sévère avaient subi de multiples rejets sociaux liés au psoriasis et, principalement, au travail, chez le coiffeur, à la piscine et dans les salles de gymnastique. Ces expériences de rejet socioprofessionnel peuvent être associées à une augmentation de la consommation d'alcool [38].

Enfin, il semble que l'atteinte de l'image de soi est surtout importante quand la dermatose concerne un adolescent ou un jeune adulte. Il est vrai que l'adolescence, ce passage de l'enfance à l'âge adulte, est une période délicate de maturation de la sexualité mais aussi de l'affectivité. L'adolescent doit alors découvrir d'autres personnes à séduire que ses parents et des ressources différentes en lui-même et dans son corps de celles de son enfance pour atteindre ce but. À l'adolescence, l'insécurité narcissique est donc extrême puisque la capacité de séduire est battue en brèche. Cette insécurité narcissique peut être augmentée par la moindre imperfection du visage ou du corps et a fortiori par la survenue d'une dermatose.

Quant au retentissement psychoaffectif d'une dermatose chez l'enfant, il dépend évidemment de l'âge de sa survenue et par conséquent du stade libidinal. Il est sûr, en particulier, que l'image que l'enfant a de son corps joue un rôle important dans le sentiment qu'il aura d'être ou non désirable pour le parent du sexe opposé pendant la période oedipienne. Les conséquences de ce phénomène ne sont pas univoques et dépendent de l'histoire des relations affectives précoces et de la personnalité des parents. Quant aux dermatoses congénitales, héréditaires ou non, leur retentissement psychoaffectif peut être intense au niveau de l'enfant et de son entourage familial. Pensons, par exemple, aux anomalies vasculaires congénitales de la face (angiomes) qui vont contraindre enfant et parents à des suivis thérapeutiques longs avec des interventions (chirurgie classique et/ou laser) répétées et parfois douloureuses et des résultats pas toujours à la hauteur des espérances de l'enfant et de ses parents.

Enfin, il ne faut pas négliger le rôle des dermatoses elles-mêmes (comme le psoriasis par exemple) dans la constitution de la personnalité de sujets ayant des difficultés à reconnaître leurs émotions et à les exprimer verbalement. Les dermatoses en effet, qui sont souvent des affections chroniques, ont pu remanier la personnalité de certains sujets par les contraintes thérapeutiques, sociales et affectives qu'elles ont comportées parfois depuis l'enfance. Une étude chez des patients peladiques a par ailleurs montré que la prévalence des phobies sociales, des traits paranoïdes, des conduites à risque était d'autant plus élevée que la pelade avait commencé tôt dans la vie du sujet [14].

Cependant, le caractère particulièrement chronique et affichant d'une dermatose ne doit pas faire minimiser, dans l'intensité du retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif de cette dermatose, le rôle de facteurs psychologiques préexistant à la survenue de la maladie.

### QUALITÉ DE VIE EN DERMATOLOGIE

Malgré l'abondance, depuis de nombreuses années, de la littérature concernant le retentissement socioprofessionnel et psychoaffectif des dermatoses, la mesure de la qualité de vie en dermatologie est très récente. La construction d'index de qualité de vie en dermatologie a été surtout le fait de l'école de Cardiff et particulièrement de Finlay [29]. Les index de qualité de vie sont la plupart du temps utilisés au cours d'essais thérapeutiques. De nombreux auteurs insistent sur l'importance des automesures subjectives, par les malades eux-mêmes, de leur qualité de vie et sa modification en fonction d'un traitement. La mesure de la qualité de vie en dermatologie a surtout concerné l'hirsutisme, le psoriasis, l'eczéma, les alopecies de la femme, les dermatoses chez l'enfant, les ulcères de jambe, les onychomycoses, l'héliodermie, les infections du pied chez le diabétique [81, 94].

Dans le psoriasis, par exemple, une étude tente de valider le *psoriasis disability index* (indice d'incapacité ou d'infirmité liée au psoriasis). Cet index repose sur 15 items ayant trait à divers aspects de la vie : difficultés avec l'habillement, la toilette, les relations sexuelles, le travail ou la prise de médicaments ainsi qu'avec les coiffeurs,

l'utilisation d'appareils communautaires, les relations sportives, la saleté induite dans la maison et enfin avec le fait de boire ou de fumer davantage [52].

La constitution d'échelles, permettant l'appréciation de la qualité de vie des malades souffrant d'affections cutanées et de leur famille, se développe. De nombreuses recherches rigoureuses sont actuellement mises en place. Les résultats de certaines de ces recherches sont souvent très intéressants en raison des perspectives qu'elles découvrent. Par exemple, une étude récente, réalisée chez des malades souffrant d'un psoriasis, a montré l'importance du stress perçu induit par le psoriasis lui-même plus que des caractéristiques cliniques de la maladie dans la qualité de vie des malades souffrant d'un psoriasis, et encourage à proposer aux malades des techniques thérapeutiques appropriées (pour prendre en compte cette dimension). Cette étude souligne également l'importance, quand survient une maladie cutanée, de la cohérence et de la stabilité de l'image de soi que le sujet a construite avant même d'être malade, ainsi que de la qualité des relations nouées avec les autres depuis la toute petite enfance [30].

Enfin il faut noter que, contrairement peut-être à certaines idées reçues, les maladies cutanées peuvent être aussi invalidantes que les autres maladies pouvant mettre le pronostic vital en jeu. Ainsi les résultats d'une étude très récente ont montré que les malades atteints de psoriasis faisaient état d'une réduction de leur autonomie physique et d'une altération de leur fonctionnement psychologique comparables à ce que l'on rencontre dans les maladies cancéreuses, les maladies rhumatologiques, l'hypertension artérielle (HTA), les maladies cardiaques, le diabète et la dépression. Le retentissement du psoriasis sur la qualité de vie semble donc comparable à celui des affections somatiques majeures [79].

## Effets secondaires psychologiques et/ou psychiatriques des traitements dermatologiques

Certains médicaments utilisés en dermatologie ont des effets secondaires sur le plan psychologique et/ou psychiatrique. Ces effets secondaires apparaissent, soit de façon directe, soit de façon indirecte quand des traitements utilisés en dermatologie entraînent eux-mêmes des effets secondaires au niveau de la peau ou de la silhouette. Nous allons évoquer les complications psychologiques et/ou psychiatriques des principaux traitements utilisés en dermatologie.

### TRAITEMENTS LOCAUX (TOPIQUES)

Ils occupent une place très importante en dermatologie. Ils ont un réel pouvoir thérapeutique, ce que les malades ont parfois des difficultés à leur accorder. Il n'est, en effet, pas toujours facile pour un malade d'imaginer, qu'à notre époque, on n'ait rien trouvé de mieux pour traiter sa dermatose qu'une pommade. Une telle pensée peut entraver l'observance thérapeutique. Les progrès faits à propos des topiques sur le plan cosmétologique ont été considérables au cours de ces dernières années. Ces progrès permettent aux dermatologues de prescrire des topiques efficaces et bien tolérés psychologiquement. Le caractère possiblement affichant ou indiscret des traitements locaux, par leur couleur ou leur odeur par exemple (les goudrons dans le psoriasis), peut accentuer l'altération de l'image de soi induite par la dermatose elle-même. Mais de nos jours, de tels topiques sont plutôt utilisés lors des hospitalisations. Cependant, les topiques antiacnéiques, employés quotidiennement et qui sont de loin les principaux traitements de l'acné, entraînent aussi des désagréments inesthétiques (sécheresse cutanée, érythème). Le dermatologue doit donc penser à les prévenir pour une bonne observance du traitement par l'adolescent. Celui-ci en effet, s'il veut guérir, doit appliquer chaque jour son traitement malgré les désagréments de ce dernier. Or, il peut vite se décourager surtout s'il est encore partagé entre deux désirs contradictoires : celui

d'avoir une peau prête à séduire et celui de rester encore, grâce à sa peau acnéique, en dehors des jeux de la séduction.

Les traitements locaux sont souvent longs et coûteux. La plupart des topiques, et en particulier les émollients (qui luttent contre la sécheresse cutanée), ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Or, ces émollients sont indispensables quotidiennement, aussi bien dans la dermatite atopique, y compris en dehors des poussées que, par exemple, dans les ichtyoses héréditaires (dermatoses génétiques et héréditaires parfois gravissimes se traduisant par un état permanent de desquamation de la peau). Toutes les familles d'enfant atopique ou ichtyosique ne peuvent pas engager des sommes d'argent importantes dans ces émollients (et ce d'autant plus si plusieurs enfants de la même famille sont atopiques ou ichtyosiques).

Le traitement local peut aussi rendre très dépendant le malade, enfant ou adulte, d'une personne de son entourage à laquelle il demande, par exemple, chaque jour de le pommader. Ceci ne facilite pas l'établissement de relations affectives matures.

## TRAITEMENTS PAR VOIE GÉNÉRALE

### ■ Corticoïdes

Ils sont utilisés fréquemment et à fortes doses par les dermatologues. Par exemple, en cas de pemphigus (dermatose bulleuse avec anticorps ant substance intercellulaire responsable de la séparation des kératinocytes les uns des autres), les doses journalières peuvent atteindre et dépasser 1,5 mg/kg/j.

Nous ne faisons que mentionner les principales complications psychiatriques de la corticothérapie générale car elles sont bien connues des psychiatres. Citons pour mémoire : la survenue d'un état dépressif, d'une hypomanie, d'un épisode délirant aigu. Ces complications surviennent chez environ 5 % des malades traités par les corticoïdes par voie générale, lors le plus souvent des 10-11 premiers jours de traitement. Quarante-trois pour cent des malades traités par des corticoïdes qui développent des complications psychiatriques les développent dans la première semaine de traitement, 93 % dans les 6 premières semaines. Le sexe féminin, le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) et des doses de prednisone supérieures à 40 mg/j sont des facteurs de risque. Ces complications disparaissent dans 50 % des cas en 2 semaines et dans 90 % des cas en 6 semaines [55, 98].

Les principales complications cutanées de la corticothérapie générale sont maintenant bien connues : acné, folliculite bactérienne et infections cutanées diverses, purpura et ecchymoses, pseudocicatrices spontanées stellaires, telangiectasies, atrophie épidermique, dermique ou hypodermique, vergetures, troubles de la pilosité, de la pigmentation, retard de la cicatrisation [24]. Ces complications, tout comme le syndrome de Cushing, ne doivent pas être négligées et doivent être combattues. Elles augmentent en effet l'atteinte de l'image de soi d'un malade souffrant déjà d'une maladie affichante. Le dommage esthétique éprouvé alors par le malade peut pousser celui-ci à l'inobservance.

### ■ Thalidomide® (N-phthalimidoglutaramide)

Il a d'abord été commercialisé comme tranquillisant avant d'être retiré du marché en 1962 après l'épidémie de phocomélie. Puis les léprologues et les dermatologues ont constaté son action spectaculaire sur les réactions lépreuses (complications immunologiques de la lèpre) et sur un certain nombre de dermatoses (le lupus érythémateux chronique ; le prurigo actinique : éruption papuleuse et prurigineuse liée au soleil ; les aphtoses bipolaires sévères). À la différence de la tératogénicité et des neuropathies sensitives, les complications psychiatriques du thalidomide posent peu de problèmes en pratique courante. Elles sont résolutive à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. Il a été surtout rapporté : une somnolence, des cauchemars, des hallucinations, une irritabilité, des vertiges, des céphalées, une diminution de la libido [24].

### ■ Roaccutane® (isotrétinoïne per os)

Il constitue un progrès considérable, en particulier pour le traitement des acnés nodulokystiques graves ou résistantes aux traitements classiques. Mais le Roaccutane® n'est pas dénué d'effets secondaires importants : effets tératogènes, effets ostéotendineux, aggravation de l'acné. De plus, l'apparition d'une dépression grave accompagnée d'idées suicidaires qui ont abouti parfois à un suicide a été rapportée chez des adolescents et/ou adultes jeunes traités par Roaccutane® pour acné. Ces dépressions graves sont parfois survenues dans un contexte psychologique particulier (personnalité très vulnérable sur le plan narcissique) après l'arrêt du traitement alors même que l'acné avait disparu. Dans d'autres cas, la dépression est apparue en l'absence de tout antécédent psychiatrique personnel ou familial, pendant le traitement de l'acné et a disparu en 2 à 7 jours après l'arrêt du Roaccutane®. La présence de céphalées, de vertiges a été notée dans plusieurs cas. Mais un œdème papillaire n'a jamais été trouvé quand un fond d'œil a pu être pratiqué. Certains auteurs lient la survenue d'une dépression grave sous Roaccutane® au développement d'un syndrome proche de celui-ci décrit lors de l'hypervitaminose. Quoi qu'il en soit, les praticiens, qu'ils soient dermatologues ou psychiatres, doivent donc être attentifs à l'état psychologique de leurs jeunes patients acnéiques traités par Roaccutane® [35, 85].

## Expressions dermatologiques des troubles psychiatriques

Elles sont nombreuses et variées, peut-être parce que la peau, organe privilégié de la vie de relation depuis la naissance, est visible et facilement accessible aux manipulations du sujet.

Il faut rappeler qu'en dehors de toute situation pathologique, la peau est le lieu privilégié de l'expression des émotions. Celles-ci se traduisent par exemple par une pâleur brutale ou un rougissement intempestif, par une érection des follicules pilosébacés (« chair de poule »), par une sudation excessive.

Dans une grande majorité des cas, les malades souffrant de lésions cutanées liées à un trouble psychiatrique consultent en première intention un dermatologue. Aussi, c'est bien souvent à ce dernier qu'incombe le long et délicat travail qui consiste à faire prendre conscience à un malade de l'origine psychologique de ses lésions cutanées.

## TROUBLES DES CONDUITES

### ■ Troubles des conduites prenant directement la peau pour cible

Ils sont très nombreux, on peut citer : la pathomimie, la trichotillomanie, les excoriations dites névrotiques et en particulier l'acné excoriée ainsi que l'onychotillomanie, l'onychophagie, le mordillement des lèvres.

Ces troubles des conduites peuvent entraîner de graves complications cutanées : infections à germes divers à répétition, cicatrices disgracieuses, amputations, actes chirurgicaux itératifs.

Nous insisterons plus particulièrement sur la pathomimie cutanée, la trichotillomanie, les excoriations névrotiques.

#### Pathomimie cutanée

C'est une maladie factice entièrement provoquée dans un état de conscience claire, par le malade lui-même, au niveau de son revêtement cutanéomuqueux et/ou de ses phanères. Cependant, la responsabilité du malade dans l'apparition de ses lésions cutanées est dissimulée par ce dernier aux soignants successivement interpellés. On ne retrouve pas de motif rationnel précis pouvant expliquer une telle conduite. Deux caractéristiques de la pathomimie cutanée sont particulièrement importantes à considérer afin de bien repérer la place de cette affection au sein des dermatoses autoprovoquées.



L'absence de motif rationnel précis à l'origine d'une pathomimie cutanée exclut radicalement la simulation de ce cadre nosologique.

La deuxième caractéristique essentielle des pathomimies cutanées concerne le secret que garde le malade à propos de sa propre responsabilité dans la survenue de sa dermatose.

L'absence d'un tel secret permet d'exclure, par définition, du cadre des pathomimies cutanées, les dermatoses autoprovoquées suivantes :

- les automutilations qui se rencontrent chez des patients psychiatriques avérés ;
- les excoriations dites « névrotiques » ;
- la trichotillomanie.

La pathomimie cutanée est la plus fréquente des pathomimies et elle survient dans l'immense majorité des cas chez les femmes.

#### • Diagnostic

Le diagnostic de pathomimie cutanée est difficile à poser à cause de la multiplicité des aspects cliniques dermatologiques. Cette multiplicité est liée à la grande variabilité des moyens utilisés par les malades pour créer leur dermatose et dans ce domaine, l'ingéniosité de ces derniers est extrême. On peut rapprocher des pathomimies cutanées les dermatoses autoaggravées de diagnostic souvent méconnu mais qui seraient de pronostic plus favorable que les pathomimies cutanées vraies. Elles consistent principalement en des retards de cicatrisation autoprovoqués (ulcères de jambe ou plaies chirurgicales)<sup>[23]</sup> ou en des reproductions par le malade de sa maladie dermatologique primitive : eczéma de contact par réexposition au produit allergisant par exemple. Quant au *syndrome des ecchymoses douloureuses*, il siège surtout sur les cuisses et il se traduit par la survenue spontanée, après une phase inflammatoire douloureuse, d'ecchymoses en « nappe ». La possibilité de reproduction des lésions par des intradermoréactions avec les hématies du sujet est à l'origine de l'autre dénomination : « syndrome d'autosensibilisation aux hématies ». Bien que de nombreux cas aient été rapportés, la pathogénie de ce syndrome n'a jamais pu être clairement précisée. Toutes les tentatives pour définir des critères diagnostiques différenciant le purpura psychogénique ou pathomimique du syndrome d'autosensibilisation aux hématies sont restées infructueuses. Pour cette raison, il nous semble souhaitable de les regrouper au sein du syndrome des ecchymoses douloureuses. Quel que soit le cas, qu'il s'agisse d'une pathomimie cutanée ou d'une conversion hystérique, il est possible que les lésions soient aggravées par une hypersensibilité au sang extravasé<sup>[80]</sup>.

Mais si le diagnostic de pathomimie cutanée est si difficile à poser, c'est surtout parce qu'il n'est pas évident pour un dermatologue d'imaginer que sa malade a provoqué elle-même ses lésions. Envisager le diagnostic de pathomimie, c'est accepter courageusement de mettre en péril la relation que l'on entretient avec une malade et c'est risquer de se sentir désormais manipulé par elle et de lui en vouloir définitivement. En fait, le diagnostic de pathomimie cutanée repose sur la confrontation d'arguments somatiques dermatologiques et d'arguments psychologiques en faveur d'une pathomimie cutanée. Une telle confrontation nécessite une collaboration étroite et cohérente de tous les soignants concernés par cette pathologie.

#### • Arguments psychologiques en faveur d'une pathomimie cutanée

Ils sont de trois ordres :

- les caractéristiques de la personnalité ;
  - l'existence d'un état dépressif ;
  - le flagrant délit ou l'aveu forcé.
- *Personnalité.*

Une pathomimie cutanée ne signe pas une organisation particulière de la personnalité mais le type de personnalité, névrotique,

psychotique ou limite est un des facteurs pronostiques, tout comme l'âge de début de la pathomimie. À l'adolescence, ce symptôme serait un appel au secours plus facilement réversible. La qualité du lien psychothérapique a été aussi reconnue comme étant un facteur de bon pronostic. Chez les rares hommes souffrant d'une pathomimie cutanée, on a le plus souvent affaire à des personnalités de type paranoïaque.

Chez les femmes, si la problématique peut prendre l'allure d'une problématique hystérique, on a le plus souvent affaire à des personnalités organisées sur un mode limite. De toutes les façons, les pathomimes ont en commun :

- un masochisme ;
- une pauvreté des investissements relationnels ou sociaux ;
- une dépendance affective intense. Cette dépendance affective explique la sensibilité des pathomimes aux pertes d'objet d'amour, que cette perte soit réelle (deuil) ou fantasmatique (perte de l'estime d'un proche très investi affectivement). Une telle perte est souvent retrouvée à l'origine d'une pathomimie ;
- une carence affective intense est fréquemment trouvée dans l'histoire infantile des pathomimes : abandon, longue séparation, hospitalisations prolongées. Cette carence a pu être accompagnée de violences infligées à l'enfant par un membre de son entourage ;
- parallèlement à ce climat carenciel, il n'est pas rare qu'une relation affective très investie avec un médecin ait existé.

- *État dépressif.*

Il est très souvent présent chez le pathomime et surtout primitif, précédant le trouble de la conduite. La dépendance affective du pathomime explique sa grande sensibilité aux séparations, aux deuils et aux déceptions affectives, qui ravivent très souvent un abandon ancien. Insistons sur le fait que la recherche d'un état dépressif et son objectivation permettent au médecin d'aborder la vie psychique et émotionnelle du pathomime et de s'appuyer sur la découverte de cet état pour demander l'aide du psychiatre psychothérapeute ou du psychologue.

- *Flagrant délit et aveu forcé.*

Ils représenteraient les seuls arguments diagnostiques irréfutables. Tous les auteurs s'accordent pour souligner leur caractère extrêmement nocif pour le malade. En effet, ils concrétiseraient dans la réalité la terreur fantasmatique de ces malades d'être pénétrés et atteints dans leur intégrité. C'est ainsi que peuvent survenir la surenchère au niveau des lésions, la rupture avec l'équipe soignante et la fuite, la décompensation délirante ou même le suicide. En fait, de telles attitudes, tout comme l'affichage d'un triomphalisme une fois le diagnostic de pathomimie posé, peuvent être interprétées comme des manifestations d'agressivité de la part du médecin envers le patient : il s'agirait pour le médecin de montrer au patient qu'il n'est pas dupe et qu'il a découvert la supercherie, mais ainsi il s'écarterait de sa vocation thérapeutique.

#### • Traitement

Il représente probablement l'un des problèmes thérapeutiques les plus complexes de la psychiatrie et de la dermatologie.

Le principal objectif thérapeutique est psychologique. Il concerne :

- le réaménagement de la personnalité des pathomimes grâce à des psychothérapies analytiques adaptées aux personnalités de ces malades. Ces psychothérapies sont fréquemment et pendant longtemps incapables de faire cesser le trouble de la conduite. Tous les soignants, y compris le médecin et le psychothérapeute, doivent tolérer cette déception. Sinon, celle-ci risquerait de faire surgir des sentiments et des comportements agressifs à l'égard du malade et du collègue ;
- le traitement chimique de la dépression.

Le traitement médical dermatologique ne doit pas passer au second plan. Il doit être articulé au traitement psychologique. C'est grâce à un suivi médical qui demande tact et persévérance qu'un traitement

antidépresseur et que l'aide d'un psychiatre psychothérapeute peuvent être proposés. C'est même parce que le pathomime s'aperçoit que le somaticien ne néglige pas les soins corporels qu'il peut faire confiance à ce dernier et envisager le bien-fondé d'un abord d'ordre psychologique. Par la suite, pendant longtemps, le médecin doit soigner la peau de son patient en tolérant les échecs et les récidives et en évitant tout geste inutile et agressif vers lequel il est souvent poussé par le patient qui répète la mise en acte d'anciennes violences subies.

Une chirurgie plastique et réparatrice ne peut être envisagée qu'en collaboration avec le psychiatre psychothérapeute.

Enfin, pour tout soignant, l'attitude la plus souvent adoptée pour aménager la relation thérapeutique avec un pathomime est une attitude de connivence, de complicité où il s'agit de « montrer » au patient que l'on sait sans lui dire que l'on sait. Il faut cependant remarquer, à ce propos, que l'évocation par le pathomime de ses actes sur sa peau, au cours de sa psychothérapie, est le signe d'un véritable engagement du patient dans sa psychothérapie et de l'importance que représente pour lui le lien psychothérapique

[15, 19, 56].

### Trichotillomanie [2, 20, 91]

Ce trouble des conduites consiste en l'arrachage par le sujet de ses propres cheveux et/ou poils du corps. L'arrachage des cheveux peut être isolé ou associé à l'arrachage des autres poils du corps (cils, sourcils, barbe, poils pubiens, poils des aisselles). Chez l'enfant, l'arrachage des cheveux et celui des poils artificiels des poupées et/ou des animaux en peluche peuvent coexister. De plus, l'enfant, le plus souvent, peut jouer avec ses cheveux arrachés et peut finir par les manger : c'est la trichophagie. Cette trichophagie entraîne parfois un trichobézoard, c'est-à-dire un amas de poils non digérés dans l'estomac. Cet amas de poils risque de provoquer une distension de l'abdomen et des troubles de l'absorption digestive.

La trichotillomanie prédomine nettement dans le sexe féminin. L'âge de début est variable, de 18 mois à l'âge adulte. Ce dernier cas semble rare, mais selon certains auteurs, un début tardif indiquerait une plus grande gravité psychopathologique. Le plus souvent, la trichotillomanie débute dans l'enfance, dans la période de la préadolescence. Les aînés des fratries seraient plus fréquemment concernés, peut-être parce qu'ils sont soumis, en tant qu'aînés, à de plus grandes exigences parentales que leurs cadets. Dans les antécédents des malades souffrant d'une trichotillomanie, de nombreux auteurs notent la fréquence de traumatismes au niveau du cuir chevelu (y compris une coupe de cheveux intempestive et imposée par les parents). Enfin, dans les semaines qui ont précédé le début de la symptomatologie, des événements vitaux tels que des séparations (en particulier perte réelle ou redoutée de la mère) ont été souvent repérés.

Le diagnostic de trichotillomanie est en général facile à poser par le dermatologue. De plus, l'acte d'arrachage est rapidement reconnu par le malade lui-même ou par ses parents quand il s'agit d'un petit enfant. Il suffit pour cela qu'une relation médecin-malade confiante, détendue, dénuée de tout a priori et de tout jugement puisse s'établir entre le médecin et le malade. En effet, ce dernier se sent très souvent coupable et même honteux d'une telle conduite. C'est ce vécu qui empêche le patient de s'exprimer avec confiance.

La trichotillomanie ne signe pas une organisation particulière de la personnalité mais le type de personnalité est un des facteurs pronostiques. Tantôt l'on a affaire à une personnalité névrotique organisée sur un mode obsessionnel compulsif. L'arrachage des cheveux et/ou des poils peut alors être assimilé à un rituel compulsif. La trichotillomanie tient, en effet, des compulsions obsessionnelles, en tant que comportement élémentaire reconnu comme anormal par le patient et difficilement coercible, si ce n'est au prix d'une lutte anxieuse. Elle tient aussi des tics, en tant que geste quasi automatique et souvent involontaire, même s'il survient sur une conscience claire. Tantôt l'on a affaire à une personnalité psychotique. Entre ces deux extrêmes, on rencontre des patients organisés sur un mode que l'on appelle, par convention, « limite ».

De nombreuses études insistent aussi sur la fréquence et l'importance des troubles de l'humeur. Dans un travail portant sur 60 sujets trichotillomanes, 67 % des sujets avaient des troubles de l'humeur, 57 % un trouble anxieux et pour seulement 15 % des sujets la trichotillomanie correspondait à un trouble obsessionnel et compulsif. Mais la trichotillomanie peut aussi survenir en cas de retard mental et enfin, il arrive que la trichotillomanie apparaisse chez une personnalité non ou peu pathologique (en particulier chez le petit enfant) [13].

D'un point de vue psychopathologique, le matériel clinique recueilli lors de psychothérapies analytiques de cas de trichotillomanie met l'accent sur plusieurs déterminismes. Par exemple, l'adolescente trichotillomane peut symboliquement montrer à sa mère qu'elle fait le sacrifice de sa féminité à travers celui de sa chevelure et qu'ainsi elle abandonne son désir de rivaliser avec sa mère auprès de son père.

Beaucoup d'auteurs insistent aussi sur les composantes sadiques et masochiques du symptôme trichotillomanie. Ce dernier est alors l'expression d'une agressivité dirigée d'abord vers le parent maltraitant ou ambivalent puis redirigée contre soi sur la chevelure. À ce propos, l'ambivalence affective de la mère d'une jeune trichotillomane est souvent notée. La mère est alors décrite comme une mère rigide, anxieuse, ne tolérant pas l'expression de l'agressivité, rejetante mais aussi hyperprotectrice et exigeante. En revanche, le père paraît souvent absent et passif. Il en résulte une relation mère/enfant faite de rejet et de fusion, entravant la résolution des conflits et l'autonomisation de l'enfant. Ainsi, l'agressivité contenue dans une chevelure en partie arrachée, exhibée ou plus ou moins bien masquée par des coiffures savantes ou par une perruque, paraît évidente.

La trichotillomanie peut aussi rappeler les activités dites autoérotiques (comme le suçage du pouce) de la petite enfance. Ces activités autoérotiques ont une fonction de rassurement pour lutter contre la séparation d'avec le personnage maternel. Dans ce cadre, la chevelure peut être considérée comme un objet transitionnel au sens établi par Winnicott.

Les possibilités thérapeutiques d'ordre psychologique sont variées et nombreuses et elles peuvent être associées entre elles. Le choix de tel ou tel traitement dépend de la place et de la gravité du symptôme trichotillomanie chez le malade ainsi que du type de personnalité de ce dernier. On insiste sur le rôle des antidépresseurs sérotoninergiques qui agissent plus spécialement sur les symptômes obsessionnels compulsifs (comme la clomipramine ou la fluoxétine). Les neuroleptiques sont réservés aux personnalités psychotiques

[58, 59].

Mais les psychotropes doivent être associés à des psychothérapies, qu'elles soient, principalement, systémiques traitant le groupe familial dans son ensemble, comportementales ou analytiques.

Dans tous les cas et sans jamais négliger, du moins au début, l'approche strictement dermatologique, le rôle psychothérapique du dermatologue est primordial et parfois même suffisant. Des conseils simples et un rassurement donnés par le praticien permettent parfois la guérison d'une trichotillomanie isolée du jeune enfant en favorisant l'établissement de contacts physiques entre la mère et l'enfant et en ramenant sur l'enfant une attention parentale parfois distraite sur d'autres objets.

### Excoriations dites « névrotiques » et acné excoriée

Les excoriations dites « névrotiques », plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, sont des excoriations cutanées réalisées par les sujets eux-mêmes qui ont pris l'habitude d'enlever la plus petite imperfection ou la plus petite irrégularité de leur peau. Cette habitude commence souvent à l'adolescence, au moment, par exemple, de l'apparition d'une acné modérée du visage et/ou du thorax, chez des jeunes filles anxieuses craignant l'exposition à des situations socioprofessionnelles ou psychoaffectives pour lesquelles elles ne se sentent pas en confiance. Cette conduite devient parfois compulsive chez des femmes dont la personnalité névrotique est organisée sur un mode obsessionnel. Ainsi, un certain nombre

d'auteurs considèrent les excoriations dites « névrotiques » avant tout comme de véritables troubles obsessionnels compulsifs. Pour d'autres, les excoriations dites « névrotiques » sont surtout des équivalents dépressifs [32, 91, 96].

### ■ **Troubles des conduites entraînant indirectement des modifications cutanées**

Ces modifications cutanées incitent souvent les malades à consulter en première intention des dermatologues. Elles sont aussi, parfois, les premiers signes d'alerte d'une conduite pathologique ou d'une rechute de cette conduite (alimentaire par exemple) nécessitant une prise en charge psychiatrique et psychothérapique.

#### Troubles obsessionnels compulsifs

En dehors des cas de trichotillomanie correspondant à un trouble obsessionnel compulsif, de nombreuses modifications cutanées peuvent être entraînées par des troubles obsessionnels et compulsifs, en particulier quand ils sont centrés sur des rituels de lavage et/ou de désinfection. L'immersion prolongée dans l'eau, l'utilisation abusive de diverses substances chimiques plus ou moins détergentes, caustiques ou allergisantes, le brossage avec ces substances provoquent, par exemple, xérose, prurit, prurigo nodulaire, dermite d'irritation, eczéma (des mains en particulier).

Une étude a porté sur une population de malades ayant consulté en dermatologie pour l'une des dermatoses prurigineuses suivantes : dermite d'irritation, eczéma, psoriasis, prurigo nodulaire, xérose, lichénification. Elle a montré que 14 % de ces malades souffraient d'un trouble obsessionnel compulsif. Ce pourcentage est significativement plus élevé que celui que l'on retrouve dans la population générale (2 à 3 %) [48].

#### Troubles des conduites alimentaires

L'anorexie et la boulimie entraînent des modifications cutanées liées à différents facteurs [45].

##### • *Malnutrition*

Elle entraîne : un lanugo, la disparition de la graisse sous-cutanée, un œdème pré-tibial et des pieds, une xérose cutanée, une brillance des ongles et des cheveux, une hypercaroténémie, un purpura et des pétéchies.

##### • *Vomissements provoqués répétés*

Ils favorisent l'apparition de callosités ou au contraire de dermabrasions du dos des doigts, une érosion de l'émail dentaire, des gingivites, un purpura facial transitoire, un œdème bilatéral indolore des parotides, des hématomes en relation avec une déficience en vitamine K.

##### • *Prise de laxatifs, diurétiques ou émétiques*

Elle peut entraîner l'apparition de manifestations cutanées pathologiques liées à certains effets secondaires de ces produits. Par exemple, une toxidermie à type d'érythème pigmenté fixe après la prise de phénolphtaléine ou bien une photosensibilisation après la prise d'un diurétique thiazidique.

Dans tous les cas, le prurit est très souvent présent. Sa pathogénie est complexe mais la xérose y joue certainement un rôle important.

#### Intoxication alcoolique et/ou intoxication tabagique

L'intoxication alcoolique entraîne l'apparition de lésions cutanées qui viennent dévoiler et stigmatiser aux yeux d'autrui une conduite parfois tenue secrète, en particulier chez la femme. En outre, les différentes approches cosmétologiques (fond de teint couvrant, électrocoagulation) ne parviennent pas toujours à faire disparaître ou même seulement à masquer ces lésions cutanées. Celles-ci siègent souvent sur le visage et consistent principalement en une érythrose accompagnée de télangiectasies avec parfois des lésions acnéiformes. La survenue de flushs à l'ingestion d'alcool est aussi fréquente. On

peut observer un érythème palmaire, une leuconychie, des angiomes stellaires thoraciques en cas d'atteinte hépatique. Ont été aussi décrites une hyperhidrose et des ecchymoses spontanées, plus rarement une porphyrie cutanée tardive et de façon exceptionnelle une pellagre ou un scorbut [49].

Enfin, il faut savoir que certaines dermatoses, et en particulier l'acné rosacée, peuvent entraîner au niveau du visage des lésions cutanées affichantes à type d'érythrose, de couperose et de lésions acnéiformes, qui peuvent être prises à tort par l'entourage socioprofessionnel, affectif et médical pour des stigmates d'une intoxication alcoolique cachée et niée.

Quant au tabagisme, il est aux côtés d'autres facteurs tels que l'exposition prolongée et répétée au soleil, la consommation excessive d'alcool et la fatigue, un des facteurs qui induisent un vieillissement cutané prématuré. Ce vieillissement cutané est surtout caractérisé par l'apparition de profondes rides péri-orales et aux angles externes des yeux et un aspect atrophique et grisâtre de la peau [31].

## DYSMORPHOPHOBIES ET DÉLIRES CUTANÉS

### ■ **Dysmorphophobies**

Ce sont des préoccupations anormales concernant l'esthétique du corps. Ces préoccupations d'allure obsessionnelle sont relatives à l'ensemble de la morphologie corporelle (poids, taille...) ou à une partie définie du corps. Différentes études indiquent que trois sites sont principalement le siège des dysmorphophobies : le visage, le cuir chevelu, la zone génitale (chez les hommes). Les dysmorphophobies concernant le visage surviendraient préférentiellement chez la femme et seraient particulièrement de mauvais pronostic (trois suicides sur une série de six cas) [17].

Les dysmorphophobies sont actuellement considérées comme des symptômes non spécifiques survenant au cours de syndromes psychiatriques variés. Elles peuvent ainsi correspondre à des préoccupations névrotiques hypocondriaques ou à de véritables convictions délirantes pouvant marquer l'entrée dans une schizophrénie. Dans tous les cas, la dimension dépressive paraît très importante [72].

Proche par certains aspects des dysmorphophobies, l'éreuthophobie est la peur de rougir devant les autres. Mais elle peut aussi être vécue comme la crainte de laisser transparaître des pensées ou des sentiments honteux ou coupables. Les frontières entre le dedans et le dehors et entre la réalité psychique et la réalité externe sont alors fragiles. Dans ces cas, l'éreuthophobie est proche du délire de devinement de la pensée.

Dans l'immense majorité des cas, les dysmorphophobes consultent en première intention un dermatologue pour avoir un avis dermatologique et obtenir un traitement dermatologique et/ou chirurgical tels que, épilation électrique, laser, greffe, acte chirurgical à visée réparatrice ou esthétique.

Le travail de prise en charge le plus ardu revient donc, comme pour les autres expressions cutanées de troubles psychiatriques, au dermatologue.

On constate aussi que, dans ces cas, le chirurgien plasticien est souvent concerné. On ne dira jamais assez combien toute indication d'acte chirurgical plastique doit être mûrement réfléchie.

### ■ **Délires cutanés**

Le délire le plus fréquemment rencontré en dermatologie est le délire d'infestation cutanée. Les autres thèmes délirants se développent principalement autour de la conviction d'émettre une odeur corporelle désagréable ou d'avoir un objet étranger dans la peau ou encore de présenter un aspect inesthétique d'une partie du corps ou du corps tout entier (dysmorphophobie délirante) [96].

Le délire d'infestation cutanée [10] est caractérisé par la conviction délirante d'être infesté par des parasites et il s'accompagne souvent au niveau du revêtement cutané, de sensations variées à type de



prurit, picotement, fourmillement. Classiquement ce délire d'infestation cutanée est monothématique, coexistant avec une adaptation sociale de relativement bonne qualité et survenant chez une femme de plus de 60 ans isolée sur le plan socioaffectif.

De nombreux auteurs s'accordent sur la causalité multiple du délire. Ce dernier est en effet parfois favorisé par des sensations prurigineuses d'origine physiologique (rôle du vieillissement cutané) ou pathologique. Dans ce cas, il peut s'agir d'une pathologie métabolique : insuffisance rénale ou hépatique, diabète ou toxique : corticostéroïdes, surdosage de médicaments à propriétés anticholinergiques (atropine, antidépresseurs tricycliques, antiparkinsoniens) ou dermatologique : xérose, véritable infestation cutanée préexistante ou enfin alimentaire : alimentation pauvre en vitamines B.

Mais ce sont les facteurs psychologiques qui contribuent pour une très large part à la pathogenèse du délire. Celui-ci survient en effet le plus souvent au cours d'un état dépressif et anxieux sévère sur une personnalité de type sensitif. Le délire est d'ailleurs fréquemment sous-tendu par de véritables hallucinations tactiles et une tendance interprétative qui rapprochent ce syndrome du délire paranoïaque et de l'hypocondrie délirante. Divers auteurs invoquent aussi, dans le déclenchement du délire, le rôle des perturbations sensorielles des personnes âgées (atteintes de la vision et de l'audition, carence des échanges tactiles).

Au sens strict du terme, le délire d'infestation cutanée survenant dans le cadre d'un affaiblissement démentiel constitue un diagnostic d'élimination. De même quand un tel délire survient chez un sujet beaucoup plus jeune et s'accompagne d'autres idées délirantes et d'autres troubles de la personnalité, il peut être révélateur d'une schizophrénie.

Le principal problème du délire d'infestation cutanée classique est celui d'amener une malade âgée, délirante, convaincue d'être infestée par des parasites et cherchant de l'aide auprès des médecins généralistes, dermatologues, parasitologues, à prendre un traitement psychotrope (neuroleptique et/ou antidépresseur) et, si cela s'avère nécessaire aux yeux du somaticien, à aller voir un psychiatre. Dans ce but, il est fondamental de ne jamais négliger le traitement local dermatologique, y compris dans sa dimension cosmétologique et le plus souvent antiparasitaire. D'ailleurs, il est fréquemment rapporté qu'un traitement chimique psychiatrique est d'autant mieux suivi par une malade qu'il est prescrit par un dermatologue attentif à soutenir psychologiquement sa malade mais aussi à l'aider à prendre mieux soin de sa peau.

### TROUBLES FONCTIONNELS CUTANÉS ET MUQUEUX

Ces troubles consistent en des plaintes qui ne correspondent à aucun substratum anatomique. Cependant la crainte des praticiens est de poser abusivement le diagnostic de trouble fonctionnel et d'ignorer une maladie organique sous-jacente (de la gale à la maladie de Hodgkin, en passant par l'insuffisance rénale). Dans la majorité des cas, le diagnostic de trouble fonctionnel renvoie au diagnostic de dépression. Il s'agit alors dans ce contexte d'une dépression où les signes somatiques sont au premier plan alors que les signes psychiques demandent une recherche minutieuse.

#### ■ **Prurit**

C'est une sensation cutanée particulière provoquant le besoin plus ou moins incoercible de se gratter. Cette sensation peut être généralisée à tout le revêtement cutané ou bien localisée sur une zone cutanée. Le prurit est présent et parfois même révélateur dans de nombreuses affections organiques, qu'elles soient générales ou dermatologiques. Le problème majeur du prurit est donc celui de la recherche de son étiologie. Certaines particularités cliniques peuvent faire évoquer, lors de l'entretien, l'origine fonctionnelle du prurit :

- la brutalité des accès prurigineux ;
- la disparition du prurit quand l'attention du malade est focalisée par un événement quelconque (par exemple par l'entretien avec un médecin) ;

– l'écart entre une évocation riche et dramatique du prurit et une pauvreté des lésions provoquées par le grattage.

Quant à l'insomnie au cours du prurit fonctionnel, elle est diversement appréciée par les auteurs. Pour certains d'entre eux, cependant, le prurit fonctionnel respecterait le sommeil.

Enfin, l'origine fonctionnelle du prurit est confirmée par l'absence de lésions cutanées spécifiques d'une dermatose, par l'absence d'une maladie générale et par la négativité de tous les examens complémentaires, en dehors d'une surinfection toujours possible des lésions provoquées par le grattage.

En fait, en pratique, dans la genèse d'un prurit, les facteurs organiques et les facteurs psychologiques sont souvent intriqués. Les praticiens doivent donc apprécier la part respective de ces différents facteurs afin d'en tenir compte lors de la démarche thérapeutique.

Ainsi, certaines dermatoses, comme le psoriasis, ont été longtemps considérées comme non ou peu prurigineuses. En fait, récemment, dans le psoriasis par exemple, une enquête auprès de 82 malades a révélé que 67 % d'entre eux souffraient d'un prurit modéré ou sévère. En outre, il a été montré que l'intensité du prurit était corrélée à l'intensité de la dépression, non seulement dans le psoriasis mais aussi dans la dermatite atopique et dans l'urticaire chronique. Il a été suggéré que la dépression abaissait le seuil de perception des sensations prurigineuses <sup>[46]</sup>.

Si le prurit « trouble fonctionnel cutané » est surtout un équivalent dépressif revêtant ou non une signification symbolique, il peut aussi exprimer des affects agressifs et anxieux ainsi que parfois une angoisse de morcellement quand il survient sur une personnalité psychotique.

En cas de prurit génital, aussi bien chez l'homme que chez la femme, on remarque une peur plus ou moins manifeste d'avoir un cancer ou une maladie vénérienne. Cette peur est souvent liée à des relations sexuelles vécues comme très culpabilisantes.

En cas de prurit vulvaire, la dépression s'inscrit la plupart du temps dans une structure de personnalité névrotique le plus souvent hystérique. Des sentiments hostiles et des reproches à l'encontre du partenaire sont souvent exprimés en cours de psychothérapie. Ce sont ces affects négatifs qui empêchent l'émergence de tout désir sexuel et la réalisation de toute vie affective et sexuelle satisfaisante et non pas le prurit et les conséquences somatiques de ce dernier. Cela apparaît de façon évidente quand les symptômes somatiques sont guéris.

Dans le prurit anal, les facteurs dermatologiques ne sont jamais négligeables. Le prurit psychogène a souvent débuté après un véritable problème somatique. De plus, les conditions locales et les multiples traitements n'ont pu qu'aggraver la symptomatologie ; d'ailleurs, le prurit anal psychogène est très souvent insomniant. Il survient généralement chez une personnalité obsessionnelle décompensée sur un mode dépressif.

Quant au prurit sénile, on trouve très souvent aussi à son origine des facteurs somatiques (sécheresse cutanée). Il survient en général chez des personnes âgées déprimées, solitaires, isolées affectivement, souffrant de troubles de la perception (audition, vision) et d'un manque de stimulation et de contact cutanés. Ce prurit sénile est important à repérer et à traiter car il peut favoriser l'éclosion d'un véritable délire parasitaire.

#### ■ **Douleurs muqueuses**

##### Glossodynie

Elle est caractérisée par des douleurs persistantes de la langue. Elles s'installent peu à peu dans la matinée pour s'accroître tout au long de la journée mais elles entravent peu ou pas l'alimentation et le sommeil. Elles surviennent bien plus souvent chez la femme que chez l'homme. Elles peuvent parfois s'étendre au palais, aux lèvres, aux joues et aux gencives (stomatodynie).

En cas de stomatodynie, il faut éliminer une xérostomie (facilement détectée par un test au sucre). Toute xérostomie inciterait à rechercher une xérophtalmie, ces symptômes pouvant alors entrer dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans la très grande majorité des cas, la glossodynie est l'expression somatique d'une souffrance psychique qui n'a cependant pas de signification univoque. Bien au contraire, la glossodynie réalise un symptôme polysémique survenant chez des personnalités diverses.

La glossodynie, comme d'autres manifestations fonctionnelles cutanées, peut être considérée comme un équivalent dépressif révélateur d'un trouble de l'humeur et pouvant revêtir une signification symbolique.

Dans d'autres cas, la glossodynie correspond à une préoccupation hypocondriaque. Cette forme clinique se voit généralement chez une femme plus âgée, plus solitaire, plus profondément déprimée que la précédente : le sens du symptôme glossodynie semble, dans de tels cas, très enfoui. Il arrive enfin que la préoccupation hypocondriaque soit délirante, mais cette éventualité reste peu fréquente <sup>[69]</sup>.

### Vulvodynie

Elle est le plus souvent caractérisée par des douleurs persistantes de la région vulvaire à type de brûlures. Ces sensations de brûlure peuvent s'étendre à tout le périnée et en particulier à l'anus. Elles s'installent peu à peu dans la matinée pour s'accroître tout au long de la journée ou quand la malade quitte la position allongée. Cependant, elles respectent classiquement le sommeil. Les relations sexuelles, quant à elles, sont entravées de façon très variable.

La plainte vulvodinique est fréquemment un équivalent dépressif révélateur d'un trouble de l'humeur survenant sur une personnalité névrotique organisée sur un mode hystérique. Une étude a montré que les femmes souffrant d'une plainte vulvodinique étaient plus anxieuses et plus suggestibles que les femmes souffrant d'une vulvodynie liée à une cause organique. Leur symptomatologie vulvaire retentissait aussi plus sur leur vie sexuelle et elles exprimaient plus de plaintes somatiques variées. Il a été aussi rapporté, chez des malades souffrant d'algies pelviennes chroniques, une fréquence accrue de maltraitances physiques ou de sévices sexuels, comparativement aux données concernant la population générale. Comme la plainte glossodynique, la plainte vulvodinique peut correspondre à une plainte hypocondriaque, délirante ou non <sup>[92]</sup>.

## Complications dermatologiques des psychotropes

On désigne sous le terme de toxidermies l'ensemble des effets secondaires cutanés des médicaments. Les psychotropes sont responsables d'un certain nombre de toxidermies dont le polymorphisme est extrême et les mécanismes physiopathologiques encore inconnus dans une très grande majorité des cas <sup>[58, 62]</sup>.

### LITHIUM <sup>[40]</sup>

Les relations entre le lithium, la peau et certaines dermatoses sont nombreuses et complexes et de mécanismes non encore clairement élucidés. Les complications dermatologiques du lithium peuvent survenir à doses thérapeutiques et contraindre parfois le praticien à diminuer les doses, ou même à arrêter le traitement. Leur incidence est de 3 à 34 % selon les études.

Les femmes seraient plus susceptibles que les hommes de développer des complications cutanées lors d'un traitement par le lithium.

#### ■ Psoriasis

On a décrit l'apparition d'un psoriasis chez des sujets traités par lithium sans aucun antécédent de psoriasis personnel ou familial. Mais il a été plus fréquemment décrit l'aggravation d'un psoriasis préexistant ou l'apparition d'une résistance aux traitements d'un psoriasis auparavant bien équilibré ou même la transformation d'un psoriasis en plaques en un psoriasis pustuleux généralisé, mettant en danger le pronostic vital du sujet.

Après le début d'un traitement par le lithium à doses thérapeutiques habituelles, le délai nécessaire à l'apparition d'un psoriasis ou à l'aggravation d'un psoriasis préexistant varie de plusieurs semaines à plusieurs années. Ces psoriasis paraissent plus résistants aux traitements habituels. Si dans quelques cas la réduction des doses de lithium est suffisante pour faire disparaître ou pour atténuer de façon notable le psoriasis, dans d'autres cas il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par le lithium. Cependant, la présence d'un psoriasis chez un sujet susceptible d'être traité par le lithium n'est pas une contre-indication à ce traitement.

#### ■ Acné

L'aggravation d'une acné préexistante ainsi que la survenue d'une acné ou d'une éruption acnéiforme rapidement après le début d'un traitement par lithium sont relativement fréquentes. Dans les deux cas, l'éruption acnéique diffère de l'acné vulgaire par le siège (elle atteint les avant-bras et les jambes) et par l'aspect clinique (les pustules sont toutes au même stade de développement et il n'existe pas de comédons ou de kystes). L'acné induite par le lithium semble être plus dose-dépendante que les autres effets secondaires dermatologiques induits par le lithium. Elle disparaît aussi rapidement après l'arrêt du lithium. Cependant, cet arrêt n'est pas toujours nécessaire puisque l'acné induite par le lithium peut être efficacement soignée par les traitements habituels utilisés dans l'acné.

L'inhibition de l'activité de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique par le lithium semble être un des facteurs favorisant l'apparition ou l'aggravation d'un psoriasis ou d'une acné.

#### ■ Autres complications dermatologiques du lithium

Il a été aussi décrit, chez les sujets traités par le lithium, des hidrosadénites suppuratives, des folliculites, une décoloration des ongles des orteils, une alopécie, des rashes prurigineux maculopapuleux et même un syndrome de Lyell (cf infra) (dans ce dernier cas, l'arrêt définitif du lithium est obligatoire) ainsi que l'aggravation d'une maladie de Darier et la survenue d'un lupus comportant des signes cutanés et biologiques (vitesse de sédimentation élevée, éosinophilie, anticorps antiacide désoxyribonucléique).

### NEUROLEPTIQUES

Environ 5 % des malades traités par la chlorpromazine développent des complications dermatologiques pendant ce traitement. Ces complications nécessitent souvent l'arrêt du traitement. Après l'arrêt, elles sont en général réversibles mais en un temps variable. Elles consistent principalement en :

– des réactions cutanées urticariennes apparaissant entre la première et la cinquième semaine de traitement ;

– des réactions cutanées de photosensibilité, surtout lors de traitements prolongés à fortes doses (doses supérieures à 600 mg/j). Elles se manifestent par une pigmentation progressive des zones exposées au soleil ne disparaissant pas l'hiver. Dans les cas les plus sévères, les sujets développent une intense et persistante coloration bleu-gris du visage.

Des lupus induits par les phénothiazines ont été aussi décrits lors de traitements prolongés et à fortes doses par ces produits (supérieurs à 600 mg/j).

### ANTICOMITIAUX

La carbamazépine, le phénobarbital, l'hydantoïne sont des produits assez fréquemment incriminés dans toutes les séries de malades présentant des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell. Ces syndromes correspondent à une nécrose de l'épiderme réalisant cliniquement des décollements de l'épiderme en vésicules séparées les unes des autres dans le syndrome de Stevens-Johnson ou en « nappe » dans le syndrome de Lyell. Ces décollements laissent à nu

un derme rouge vif et suintant. La mortalité précoce est de 3 % dans le syndrome de Stevens-Johnson et de 30 % dans le syndrome de Lyell. Ces toxidermies, qui nécessitent bien sûr l'arrêt immédiat du traitement, restent exceptionnelles. Certains facteurs, comme par exemple une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, en augmentent le risque [82].

D'autres complications dermatologiques déclenchées par les anticonvulsivants, en particulier par l'acide valproïque, ont été décrites : des chutes de cheveux de type effluvium télogène, des lupus, des pseudolymphomes, des sclérodermies et des vascularites.

### BENZODIAZÉPINES

Elles ont en général peu d'effets secondaires cutanés. On a surtout décrit, avec le chlórdiazépoxide et l'alprazolam, des réactions cutanées de photosensibilité.

### ANTIDÉPRESSEURS

Si l'on excepte l'hyposialorrhée et la sécheresse oculaire entrant dans le cadre des effets atropiniques des antidépresseurs tricycliques, les effets secondaires cutanés des antidépresseurs ne sont pas très bien connus. On a décrit avec les antidépresseurs tricycliques et en particulier avec la désipramine, l'apparition, lors de la troisième semaine de traitement, de réactions cutanées allergiques (urticaire, angioœdème). Il n'existe pas cependant d'allergie croisée entre les différents antidépresseurs tricycliques.

On a aussi décrit exceptionnellement des toxidermies bulleuses sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), des vascularites leucocytoclasiques se manifestant au niveau de la peau par des lésions purpuriques papuleuses et par des ulcérations mais pouvant atteindre aussi les petits vaisseaux d'autres organes (rein, poumon...), des réactions de photosensibilité, des chutes de cheveux, des pseudolymphomes (avec la fluoxétine et avec l'imipramine) [8, 18, 82, 86].

## Rôle des facteurs psychosociaux dans le déclenchement et/ou l'évolution des dermatoses

De nombreuses dermatoses sont réputées pour être psychosomatiques. Cela signifie que dans le déclenchement et/ou l'évolution de ces dermatoses, comportant des altérations biologiques objectivables, interviennent des facteurs psychosociaux tels que les stress et les caractéristiques de la personnalité des malades, aux côtés des facteurs biologiques tels que, par exemple, l'hérédité. Les psychothérapies d'enfants et d'adultes ont le mérite de rapporter de façon détaillée des cas de malades souffrant de dermatoses pour lesquelles la composante psychosomatique est importante [16, 57]. Ces études de cas mettent souvent l'accent sur certaines caractéristiques de la personnalité de ces malades, de leur constellation familiale et sociale, du type de liens qu'ils entretiennent avec autrui (y compris avec leur psychothérapeute). Ces différentes caractéristiques rendraient ces sujets plus fragiles face aux événements de vie. Ceux-ci deviendraient donc éprouvants en rencontrant une personnalité vulnérable. Dans ces études de cas, la personnalité des sujets est fréquemment décrite comme très fragile sur le plan narcissique. Mais cette fragilité narcissique peut être masquée par une apparente bonne adaptation socioprofessionnelle et affective et par la présence de traits de personnalité psychosomatique telle que la définit Marty (pensée opératoire, relation « blanche » avec l'interlocuteur, reduplication projective) [67]. Dans ces conditions, il n'est pas toujours facile pour un investigateur de repérer des événements de vie éprouvants chez de tels sujets. Un événement de vie éprouvant peut en effet paraître anodin alors que le sujet a surtout des difficultés à reconnaître les émotions que cet événement a fait naître en lui et à exprimer celles-ci. Ou bien un événement de vie éprouvant peut paraître banal ou même heureux

alors qu'il renvoie le sujet à la crainte de décevoir un objet particulièrement investi et donc à la crainte de perdre ce dernier.

### STRESS

De nombreux travaux dans le domaine de la psychosomatique ont tenté de repérer un lien entre des événements vitaux (*life-events*) ou des changements vitaux (*life-changes*) stressants et le déclenchement de diverses catégories de maladies. Ces résultats ont été affinés en tenant compte de la résonance affective de chaque événement pour chaque sujet particulier. La notion de stress ne renvoie pas seulement en effet à une réalité extérieure mais également à la structure de la personnalité et aux capacités défensives du sujet confronté à une réalité contraignante. Un événement n'est stressant, voire traumatique, que s'il prend une place particulière dans l'histoire du sujet. Ceci indique combien il faut être prudent quand on interprète les études portant sur le stress. L'importance du rôle du stress a été mise en évidence dans le déclenchement ou la survenue de récurrences de nombreuses dermatoses aussi différentes les unes des autres que par exemple l'herpès, l'acné ou l'hyperhidrose idiopathique. Ailleurs, les résultats des études sont parcellaires (dans le pemphigus) ou même contradictoires [61, 65, 70, 93].

#### ■ Pelade

Selon les études, un stress est incriminé comme pouvant être à l'origine de cette chute de cheveux et/ou des poils dans 5 à 96 % des cas [95]. Dans une étude portant sur 60 enfants peladiques, on a pourtant repéré la présence d'un événement ou d'un changement stressant dans 75 % des cas ou cours des semaines ou des mois précédant la survenue de la pelade.

Deux catégories principales d'événements stressants ont été retenues :

- des événements ayant entraîné une peur intense chez l'enfant ;
- des événements ayant entraîné une rupture ou ayant signifié une menace de rupture d'un lien relationnel privilégié [64].

Mais le rôle du stress a été surtout étudié dans la dermatite atopique et dans le psoriasis.

#### ■ Dermatite atopique

Le caractère très fluctuant de la dermatite atopique (ou eczéma constitutionnel) a favorisé les études cliniques, en particulier longitudinales, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte jeune. Ces études ont montré le rôle déterminant du stress dans la survenue de poussées de dermatite atopique et le rôle aggravant du stress sur le pronostic de la dermatite atopique. Ainsi, une étude a été réalisée chez 50 sujets atopiques sur une durée de 15 jours grâce à une technique d'autoévaluation basée sur un compte rendu quotidien concernant la dermatite atopique et les facteurs psychologiques. Cette étude a montré que le stress et la dépression étaient significativement liés aux poussées de dermatite atopique. Un stress le jour « j » prédisait une poussée de dermatite atopique le jour j + 1. Cette relation était réciproque. Par ailleurs, une poussée de dermatite atopique le jour « j » prédisait un état dépressif le jour j + 1. Mais cette dernière relation n'était pas réciproque [54].

La valeur prédictive de l'intensité des stress quotidiens et la qualité de l'environnement familial en ce qui concerne la sévérité de la dermatite atopique chez l'enfant ont été aussi montrées [37].

Une étude a par ailleurs indiqué que les sujets atopiques répondaient plus vite par l'action de se gratter à un stimulus provoquant une sensation de démangeaison que les sujets d'un groupe contrôle indemnes de toute affection cutanée [51]. Or, on sait combien le grattage aggrave les lésions de dermatite atopique et favorise même l'apparition de ces dernières.

#### ■ Psoriasis

Une étude portant sur 100 psoriasiques a montré de façon statistiquement significative que les malades qui avaient pu



retrouver, avec la caution de leur médecin, un événement ou un changement stressant à l'origine de leur psoriasis avaient présenté, au cours des 3 années de suivi, des rémissions plus fréquentes et de meilleure qualité que les malades qui n'avaient pas pu rapporter de tels événements. En outre, au sein de la première catégorie de malades, ceux qui, après 3 ans, avaient gardé en mémoire ce lien entre événement stressant et psoriasis, étaient plus souvent en rémission que ceux qui l'avaient oublié [87].

Une autre étude a comparé trois groupes de malades. Le premier groupe était constitué de malades psoriasiques, le deuxième de malades souffrant de dermatoses variées mais pour lesquelles le rôle du stress est souvent incriminé (urticaire, dermatite atopique, acné, alopecie), et le troisième groupe était constitué de dermatoses a priori indépendantes de facteurs psychiques (mycoses cutanées, naevi naevocellulaires, mélanomes). Le rôle du stress dans le déclenchement de la dermatose ou de ses poussées a été invoqué beaucoup plus fréquemment par les malades souffrant d'un psoriasis que par les malades des deux autres groupes. Les principaux événements stressants rapportés par les malades psoriasiques étaient des bouleversements familiaux (en particulier des deuils) ou de fortes contraintes professionnelles ou scolaires [4].

Dans la plupart des études, le délai entre le stress et l'apparition du psoriasis ou d'une des poussées de celui-ci varie entre 2 jours et 4 semaines. Il ne semble pas exister de corrélation entre la longueur du délai et la sévérité du psoriasis. En revanche, une corrélation paraît exister entre la gravité du psoriasis et de la détresse psychologique et l'intensité de l'impact émotionnel des événements stressants subis par le malade [42].

En ce qui concerne les facteurs de risque, la plupart des travaux ont surtout étudié l'association psoriasis et intoxication alcoolique et/ou tabagique. L'expérience clinique a souvent montré que le psoriasis semblait plus résistant aux thérapeutiques habituelles quand il survenait chez un sujet consommant beaucoup d'alcool. Une étude a montré que les psoriasiques de sexe masculin avaient une consommation d'alcool et des taux de gammaglutamyl transpeptidases plus élevés que les hommes d'un groupe contrôle, aussi bien avant le psoriasis qu'après. En revanche, il n'y avait pas de différence significative dans les deux groupes pour le tabagisme. Il a été aussi noté dans cette étude que les psoriasiques, au contraire des malades avec d'autres dermatoses, avaient tendance à boire de plus en plus avec le temps. En outre, il a été montré que l'abstinence pouvait être associée à une rémission du psoriasis [76].

Un autre travail a concerné 55 femmes psoriasiques, leur consommation d'alcool et de tabac et la survenue d'événements de vie stressants. Le groupe contrôle était constitué de 108 femmes présentant une autre dermatose. Il a été trouvé une consommation d'alcool et de tabac avant la survenue de la dermatose significativement plus élevée chez les malades psoriasiques que chez les malades du groupe contrôle. Après le début de la dermatose, le psoriasis était significativement associé à l'alcoolisme, au tabagisme et aux stress. La surface cutanée atteinte par le psoriasis était aussi significativement plus importante chez les psoriasiques dont la consommation d'alcool était plus élevée. Aucune relation de ce type n'a été trouvée dans cette étude pour le tabagisme et le stress [75]. Enfin, il semble que la consommation excessive d'alcool modifierait surtout l'aspect et la distribution du psoriasis plutôt que la sévérité du psoriasis : le psoriasis serait plus inflammatoire et siègerait préférentiellement au niveau des extrémités [49].

### ■ **Lupus érythémateux aigu disséminé**

Les manifestations psychiatriques du LEAD sont nombreuses et variées. On connaît les manifestations liées à une atteinte cérébrale par la maladie (anxiété, dépression, états délirants), les manifestations réactionnelles à la maladie (états anxieux et dépressifs), les manifestations révélant une action iatrogène des médicaments utilisés dans le LEAD (les corticoïdes par exemple).

L'aspect psychosomatique dans le LEAD et en particulier le rôle du stress dans la survenue de la maladie ou de l'une de ses poussées est exploré depuis plusieurs années. Une étude transversale et

longitudinale a eu, par exemple, pour buts d'une part de vérifier les relations existantes entre la survenue d'événements de vie éprouvants et la sévérité de la symptomatologie lupique et d'autre part de considérer la fluctuation quotidienne de la symptomatologie lupique avec les événements de vie éprouvants antérieurs à l'inclusion, avec le poids des stress quotidiens, et avec trois variables émotionnelles mesurées chaque jour (l'anxiété, la dépression, la colère). On a trouvé que l'éruption cutanée et la symptomatologie abdominale (diarrhées, nausées, vomissements, perte de l'appétit et douleurs) étaient prédites par l'impact négatif des événements de vie vécus lors des 12 mois précédant l'inclusion. On a montré aussi que la sévérité de la symptomatologie digestive et des douleurs articulaires ainsi que l'importance de l'éruption cutanée étaient prédites par l'impact des stress quotidiens et par l'intensité de la dépression. De plus, après ajustement sur les événements de vie antérieurs à l'inclusion, il apparaît que le poids des stress quotidiens contribue davantage à la variance de la symptomatologie lupique que les événements de vie antérieurs seuls [3].

### ■ **Mélanome** [27]

Une étude portant sur un essai thérapeutique randomisé a comparé, après ajustement sur les facteurs classiques d'ordre pronostique (indice de Breslow par exemple), deux groupes de 40 malades chacun souffrant d'un mélanome au stade I et âgés d'au moins 18 ans. Les autres critères d'inclusion étaient l'absence, dans les antécédents, de traitement psychiatrique ainsi que de radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie et corticothérapie.

Chez les malades du groupe contrôle ont été pratiqués l'ablation chirurgicale de la tumeur et un suivi médical. Les malades du groupe expérimental ont bénéficié en plus d'une intervention psychocomportementale juste après l'acte chirurgical et ce pendant 6 semaines.

Les effets de cette intervention psychocomportementale, à 5 ans, ont été les suivants :

- dans le groupe expérimental, on a observé une augmentation significative des techniques d'ajustement aux stress et une diminution significative de la détresse psychologique et de l'instabilité émotionnelle ;
- si le taux de récurrences dans le groupe expérimental ne différait pas significativement de celui du groupe contrôle, en revanche, le taux de survies était significativement plus élevé dans le groupe expérimental ;
- enfin, il a été observé que le taux de récurrences et le taux de survies étaient prédits indépendamment par quatre variables :
  - l'indice de Breslow (la variable la plus significative) ;
  - la qualité des stratégies d'ajustement aux stress ;
  - une augmentation des stratégies actives d'ajustement aux stress dans les 6 mois suivant l'inclusion ;
  - l'existence ou non de troubles émotionnels dans les antécédents personnels (dépression, anxiété, hostilité, fatigue).

### FACTEURS DE PERSONNALITÉ

On retrouve fréquemment une comorbidité entre des dermatoses et des facteurs de personnalité. Mais il n'est pas aisé de savoir si ces facteurs de personnalité jouent un rôle étiologique dans la survenue de la dermatose ou s'ils sont la conséquence de celle-ci. Les résultats des études cherchant à objectiver ce rôle sont parfois contradictoires et/ou peu significatifs.

Sifneos a tenté de caractériser le fonctionnement psychique de malades souffrant d'affections organiques chroniques à forte composante psychosomatique. C'est ainsi qu'il a créé le terme d'*alexithymie* qui comporte quatre composantes :

- l'incapacité à reconnaître, identifier et exprimer verbalement ses émotions ;

- la limitation de la vie imaginaire, notamment de l'aptitude à la « rêverie diurne » ;
- la tendance à recourir à l'action pour éviter ou résoudre les conflits ;
- enfin, la description détaillée des faits, événements, ou symptômes physiques <sup>[89]</sup>.

L'alexithymie peut être mesurée au moyen d'échelles d'appréciation remplies par l'investigateur ou au moyen d'autoquestionnaires. Quelques études comparatives ont été menées en dermatologie. Elles ne sont pas toujours très convaincantes. Par exemple, l'une d'elles a mesuré, à l'aide d'un test de Rorschach, le degré d'alexithymie de quatre groupes de malades comparés entre eux et avec un groupe de sujets sains. Le premier groupe de malades était composé de malades souffrant de douleurs dorsales, le deuxième de malades souffrant de colite ulcéreuse, le troisième de migraineux, le quatrième de malades souffrant d'un eczéma ou d'un psoriasis. Les sujets malades étaient significativement plus alexithymiques que les sujets sains. Les malades souffrant de douleurs dorsales et les malades souffrant d'une dermatose étaient significativement plus alexithymiques que les malades des deux autres groupes <sup>[1]</sup>.

Une étude comparative du degré d'alexithymie a été réalisée entre 32 patients psoriasiques et 120 sujets sains appariés. Si les malades psoriasiques avaient plus de traits alexithymiques, la différence entre les deux groupes de malades n'était pas significative <sup>[5]</sup>.

Ces éléments corroborent les données cliniques et le matériel recueilli lors des psychothérapies qui sont loin de trouver fréquemment un fonctionnement mental alexithymique ou une personnalité dite « psychosomatique » chez les malades souffrant d'une dermatose.

Différents travaux ont constaté de façon significative une comorbidité entre anxiété et dépression d'une part et certaines dermatoses telles que le lichen plan, l'urticaire, l'herpès, la pelade, l'acné, la dermatite atopique, le psoriasis.

Dans la pelade, comme pour le stress, le rôle de facteurs de personnalité dans la genèse de la maladie est très discuté. Cependant, la gravité et la fréquence de troubles psychiatriques variés précédant la survenue de la maladie ont été notées dans la littérature. On a mis en évidence aussi un trouble anxieux généralisé plus fréquemment chez les malades souffrant d'une pelade en plaques que chez les malades souffrant d'une pelade décalvante. Ceci soulève différentes questions et en particulier celle de l'aggravation de la pelade par l'anxiété <sup>[60]</sup>.

Dans l'acné, les études mettent l'accent sur l'anxiété comme facteur aggravant de la maladie ainsi que sur l'instabilité émotionnelle et la grande réactivité aux stress des sujets concernés <sup>[61]</sup>. Une étude a, par exemple, montré que les malades souffrant d'une acné sévère selon l'estimation de leur dermatologue étaient significativement plus anxieux et avaient des taux plus élevés de colère ressentie et de colère exprimée que les sujets contrôles <sup>[100]</sup>.

Nous insistons maintenant plus particulièrement sur la dermatite atopique et le psoriasis.

### ■ **Dermatite atopique**

C'est une dermatose inflammatoire chronique évoluant par poussées et caractérisée par un prurit intense associé à des lésions cutanées eczématiformes pouvant être généralisées à tout le revêtement cutané. C'est aussi une dermatose multifactorielle exemplaire pour montrer combien les facteurs psychologiques interviennent dans le déclenchement des poussées d'une dermatose aux côtés des facteurs biologiques tels que le facteur héréditaire ou le facteur infectieux <sup>[39]</sup>.

Les études concernant les sujets souffrant d'une dermatite atopique sont anciennes et nombreuses et se développent beaucoup actuellement.

Certaines études psychanalytiques ont décrit sous le terme de « personnalité allergique » l'association d'une avidité affective et d'une dépendance « orale » aux membres de l'entourage avec à la fois un besoin de protection et une attitude captatrice et

possessive <sup>[66]</sup>. Les sujets allergiques surprennent parfois dès le premier contact par une aisance excessive face à un interlocuteur pourtant non familier. La frontière avec une pathologie névrotique, notamment hystérique, n'est pas toujours franche. Les manifestations allergiques se caractérisent d'ailleurs assez souvent par leur labilité, voire leur sensibilité à la suggestion.

On dit aussi que les mères d'enfants souffrant d'eczéma atopique éviteraient les contacts physiques et limiteraient les caresses. Ces mères cacheraient leur agressivité à l'égard de leur enfant par ce qu'il est convenu d'appeler « une sollicitude anxieuse ». On a critiqué ces déductions faites à partir d'une population de mères célibataires vivant en institution et certaines études semblent même les contredire <sup>[90]</sup>. Il faut faire en effet la part dans le comportement phobique décrit chez la mère de l'enfant atopique, d'une exigence instinctuelle excessive de l'enfant déconcertant la mère, d'une maladresse chez cette dernière, bien compréhensible lorsqu'il s'agit d'un premier-né, enfin d'un rejet de l'enfant plus ou moins refoulé. Par ailleurs, plusieurs études ont été effectuées lorsque la dermatite atopique de l'enfant s'était déjà constituée : surprotection maternelle et phobie du toucher peuvent aussi être interprétées comme une réaction de ces mères à une maladie physique de leur enfant vécu comme endommagé, tout mouvement agressif devant être évité par la mère en raison de sa culpabilité, au profit d'une attitude réparatrice. La culpabilité maternelle se trouve parfois renforcée quand c'est la lignée maternelle qui a transmis l'hérédité atopique.

Plus récemment, différentes études tendent à montrer que par rapport à des malades de groupes contrôles présentant une dermatose ou une maladie organique autre, les sujets atopiques se mettaient plus vite en colère avec des difficultés pour exprimer celle-ci. Ils étaient aussi plus anxieux et moins sûrs d'eux-mêmes. Il a été noté par ailleurs une plus grande fréquence du trouble panique chez ces sujets <sup>[39]</sup>.

Le rôle de la dépression dans la réponse par le prurit, qui aggrave la dermatite atopique, aux frustrations paraît aussi fondamental. Ces frustrations correspondent le plus souvent à la perte de liens (ou à la crainte de perte de liens) avec l'objet dont dépend le sujet atopique.

### ■ **Psoriasis**

Dans le psoriasis, divers auteurs ont tenté de mettre en évidence un profil de personnalité spécifique des malades psoriasiques. Depuis les travaux de Bolgert et Soule <sup>[9]</sup>, les études réalisées dans ce but se sont multipliées, elles restent toutefois peu convaincantes. Cependant, certains auteurs insistent sur la possibilité de survenue d'une angoisse très archaïque à type d'angoisse de morcellement ou d'angoisse d'intrusion quand le psoriasis s'améliore.

Un travail plus récent <sup>[44]</sup> a comparé des sujets psoriasiques fortement réactifs aux stress définis par le fait que ces sujets estimaient qu'il existait un lien fort entre le stress et les poussées de psoriasis et ceux qui étaient faiblement réactifs aux stress définis par le fait que ces sujets estimaient qu'il n'existait pas de lien entre les stress et les poussées de psoriasis. Il faut préciser que chez les sujets très réactifs aux stress, les lésions psoriasiques siégeaient avec prédilection sur les zones visibles du corps et/ou la région génitale. Ces localisations influent probablement sur le vécu psychique du psoriasis. Les sujets très réactifs aux stress rapportaient plus de stress liés à leur psoriasis et en particulier à l'atteinte de l'image de soi et à la stigmatisation sociale provoquées par le psoriasis. Les sujets très réactifs aux stress avaient aussi souffert de plus nombreuses poussées de psoriasis pendant les 2 ans précédant l'inclusion. Enfin, ils présentaient une plus grande désirabilité sociale et des difficultés à exprimer leurs sentiments agressifs. Les auteurs de cette étude concluent en insistant sur le fait que certains traits de personnalité (la désirabilité sociale et la répression de l'hostilité) ainsi que le caractère affichant de certains psoriasis rendaient les sujets psoriasiques plus vulnérables aux stress, qu'ils soient liés au psoriasis lui-même ou bien qu'ils paraissent indépendants du psoriasis.

Enfin, c'est surtout à propos du psoriasis que les psychanalystes ont discuté les rapports complexes entre psychosomatique et hystérie

de conversion. Il est classique d'insister sur les différences entre le symptôme somatique de conversion hystérique, sans lésion anatomique décelable, exprimant et revêtant un sens dont la découverte par le malade peut avoir un effet thérapeutique et le symptôme somatique d'origine psychosomatique, aboutissement d'un processus biologique mystérieux, dénué de sens ou en tout cas utilisant un code encore indéchiffrable pour nous. Cependant, les localisations du psoriasis sur le revêtement cutanéomuqueux, l'aspect morphologique des lésions, ainsi que la date de survenue des poussées posent le problème d'un choix inconscient de certaines caractéristiques du symptôme psoriasis.

### MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES

Les psychanalystes ont suggéré que la peau pouvait jouer tout au long de la vie son rôle de frontière entre le dedans et le dehors si le sujet avait acquis dans son enfance un sentiment de sécurité suffisant, lié à la qualité des échanges libidinaux avec sa mère et à la protection que cette dernière aura pu lui assurer. Les capacités d'individuation et d'autonomisation de l'enfant vont de pair avec la confiance que celui-ci met dans ses ressources corporelles et la solidité de ses limites. Accepter dans ce cas une séparation avec la personne aimée n'est plus une source de danger car il existe alors des possibilités de repli respectant l'intégrité du soi. Dans le cas contraire, toute séparation constitue une menace pour le sujet car elle équivaut à une brèche ouverte dans son système de protection et de défense, dans la mesure où la personne aimée l'est moins comme un individu à part entière que comme un complément de soi indispensable à l'équilibre vital.

La défaillance de la fonction de « pare-excitation » dévolue à la mère, qu'elle soit due à des exigences instinctuelles excessives chez l'enfant ou à un comportement insuffisant ou inadéquat chez la mère, a été rapportée par de nombreux auteurs comme étant à l'origine de plusieurs affections dites « psychosomatiques », en particulier dermatologiques. On sait combien on trouve fréquemment, dans le déroulement de ces affections ou de leurs poussées évolutives, des situations de perte objectale ou des conflits de dépendance à l'égard d'un tiers. Ces situations sont vécues sur le mode de véritables agressions somatiques dont on peut penser qu'elles vont déclencher un système complexe de défenses biologiques prenant appui sur un certain nombre de fragilités constitutionnelles qui auront pu rester jusque-là masquées.

Cependant, les mécanismes physiologiques à l'action dans ces phénomènes complexes et plus précisément ceux sous-tendant le rôle des facteurs psychosociaux dans la survenue d'une dermatose sont loin d'être élucidés, même si les travaux se multiplient dans ce champ de la recherche.

#### ■ Mécanisme hormonal

Il a surtout été étudié lors des manifestations cutanées de l'hyperandrogénie chez la femme (acné, alopecie androgénogénétique, hirsutisme). Chez ces femmes souvent décrites comme anxieuses, instables émotionnellement et très réactives au stress, il existe aussi une réceptivité hormonale accrue. En outre, on sait que des situations de stress physique et/ou psychologique augmentent la production de prolactine ainsi que celle, par le cortex surrénalien, des hormones stéroïdiennes et en particulier des androgènes par l'intermédiaire de l'adrenocorticotrophie hormone (ACTH). La survenue d'un hirsutisme paraît ainsi favorisée. Ces constatations expliqueraient, par exemple, la fréquence du début d'un hirsutisme après un épisode dépressif. D'ailleurs, une étude récente montre une relation très significative entre l'élévation de la testostérone biologiquement active et de la testostérone libre et l'intensité des affects dépressifs [22]. Ainsi, certains troubles émotionnels et certaines particularités de la personnalité peuvent avoir précédé l'installation des troubles hormonaux et ne doivent pas toujours être considérés comme la conséquence de ces derniers.

#### ■ Mécanisme neuro-immunitaire

Un nombre croissant de travaux a tenté de cerner les relations entre événements vitaux, stress, traits de personnalité et fonctions

immunitaires. On a ainsi pu démontrer une altération de l'immunité humorale et surtout cellulaire, en situation de stress aigu, ou à la suite d'un deuil, ou encore chez des malades présentant une dépression sévère. Ces données peuvent conduire à des hypothèses intéressantes en ce qui concerne le mécanisme d'action des facteurs émotionnels dans certaines dermatoses sous-tendues par des phénomènes auto-immuns, vitiligo, pelade, pemphigus par exemple.

Une étude originale a comparé la durée de cicatrisation d'une biopsie cutanée de 3,5 mm faite chez 26 femmes appariées pour l'âge et la situation familiale et réparties en deux groupes de 13 femmes chacun. Les femmes du premier groupe se différencient de celles du deuxième groupe en ce qu'elles soignent un proche atteint d'une maladie d'Alzheimer. La cicatrisation fut significativement plus longue dans le groupe des femmes qui soignent un proche d'une maladie d'Alzheimer. L'étude des leucocytes circulants de ces femmes montrait que ceux-ci, en réponse à une stimulation lipopolysaccharidique, produisaient moins d'acide ribonucléique (ARN) messager pour l'interleukine 1B [53].

On explore beaucoup actuellement le rôle des neuromédiateurs dans la peau [26, 68, 72, 73]. De nombreux neuromédiateurs ont été en effet détectés dans la peau normale. Ils sont produits aussi bien dans le derme que dans l'épiderme par des fibres nerveuses comme par des cellules cutanées (kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules de Merkel). Leurs actions au niveau de la peau concernent principalement les phénomènes immunologiques, de croissance et inflammatoires et la transmission des messages douloureux. Les cellules immunitaires, par exemple, transitoirement présentes dans la peau (macrophages, lymphocytes, polynucléaires) ont des récepteurs aux neuromédiateurs. Beaucoup d'auteurs pensent que les neuromédiateurs jouent un rôle important dans la genèse du prurit et de la douleur ainsi que dans celle des dermatoses inflammatoires. Par exemple, l'injection intradermique de substance P (SP) induit un prurit intense. Par ailleurs, le *vaso-intestinal peptide* (VIP) est augmenté et la SP diminuée dans les lésions cutanées de dermatite atopique, d'eczéma, de psoriasis. On étudie aussi beaucoup la capsaïcine. C'est une neurotoxine qui produit une déplétion des neurones en neuromédiateurs. Son application sur la peau entraîne la disparition des réactions urticariennes et des lésions psoriasiques.

On peut penser que lors de certaines dermatoses inflammatoires, divers stimuli internes et externes peuvent altérer le relargage des neuromédiateurs et participer ainsi à la production de lésions cutanées. Mais le lien existant entre stress, neuromédiateurs et dermatose reste encore obscur. Quoi qu'il en soit, la capsaïcine commence déjà à être étudiée en thérapeutique dermatologique dans les algies postzostériennes qu'elle diminue dans 80 % des cas ainsi que dans le psoriasis, la dermatite atopique et l'eczéma de contact.

### Implications thérapeutiques

L'attention portée à la qualité de vie des malades dermatologiques a permis, entre autres, de développer l'aspect cosmétologique de la prise en charge dermatologique et de répondre de façon plus adaptée aux différentes plaintes esthétiques des malades. En outre, en dehors de toute pathologie, les approches thérapeutiques visant à réduire les phénomènes dus au vieillissement cutané se multiplient (trétinoïne locale, injections de collagène, chirurgie esthétique...). Un essai thérapeutique randomisé a comparé deux groupes de sujets âgés en moyenne de 41 ans  $\pm$  4 ans. Les sujets du premier groupe recevaient un traitement local de trétinoïne. Les sujets du deuxième groupe recevaient seulement l'excipient. Après 24 semaines de traitement, chez les sujets du premier groupe uniquement, on a trouvé une diminution significative de la sensibilité dans les relations interpersonnelles et de l'anxiété phobique [41].

Dans les expressions dermatologiques des troubles psychiatriques, l'utilité des psychotropes et en particulier des neuroleptiques et des antidépresseurs à action sérotoninergique n'est plus à démontrer. Leurs indications respectives dépendent du type, de la place et de



l'importance du symptôme cutané ainsi que des caractéristiques de la personnalité sur laquelle survient ce symptôme<sup>[50, 70]</sup>. Quoi qu'il en soit, ils demandent bien sûr à être associés à d'autres approches thérapeutiques, principalement psychothérapiques d'inspiration analytique ou comportementales. Mais dans ces cas, le problème le plus difficile est celui d'amener un malade à prendre conscience de ses difficultés psychologiques et à bien vouloir suivre un traitement psychologique. Ce problème ne peut être le plus souvent résolu que par le dermatologue, puisque dans l'immense majorité des cas, c'est ce praticien que les malades consultent en première intention. Mais le dermatologue résout d'autant plus facilement ce problème qu'il peut se sentir épaulé par un confrère psychiatre psychothérapeute et ceci même si ce dernier n'a jamais rencontré le malade en question.

La prise en compte des facteurs psychosociaux en dermatologie ouvre un large éventail d'approches thérapeutiques pour lesquelles la dimension psychologique est importante, ou d'approches psychothérapiques au sens plus strict du terme.

Des programmes d'éducation pour la santé se mettent ainsi peu à peu en place. Ils concernent par exemple la protection solaire, l'hygiène des peaux malades, les conditions d'application des traitements locaux non seulement lors des poussées de la maladie cutanée mais aussi en dehors de ces poussées, une meilleure compréhension de la maladie cutanée. Ces programmes d'éducation pour la santé visent non seulement les malades eux-mêmes mais aussi leur entourage familial (par exemple, les parents d'enfants atopiques ou les parents d'enfants atteints d'une génodermatose), ou social (le personnel des écoles par exemple). La plupart des études concernant les facteurs psychosociaux en dermatologie soulignent d'ailleurs l'importance de la qualité du support familial et social pour l'évolution de nombreuses dermatoses (dermatite atopique, psoriasis)<sup>[36]</sup>.

D'autres études insistent aussi, comme nous l'avons indiqué précédemment, sur les différences individuelles face aux stress et donc sur l'importance de l'apprentissage des stratégies de *coping* face aux événements éprouvants de la vie indépendants de la dermatose ou bien liés à la dermatose elle-même. Dans l'apprentissage des stratégies de *coping*, il faut souligner l'importance du rôle des groupes de rencontre de malades ou de parents de malades ainsi que l'importance du rôle des associations de malades.

Quant aux différentes approches psychothérapiques, elles sont indiquées dans de nombreuses dermatoses, soit seules, soit associées entre elles ou à un traitement psychotrope.

L'hypnose est plus particulièrement conseillée en dermatologie dans les affections virales récidivantes ou résistantes (herpès, verrues) et dans les affections allergiques (dermatite atopique, urticaire). L'effet des suggestions hypnotiques sur les phénomènes allergiques est connu depuis longtemps. Des travaux récents ont permis de mettre en évidence, lors d'une sensibilisation au dinitrochlorobenzène et au diphénylcyclopropénone, des réactions cutanées retardées modifiées en intensité de façon significative selon les suggestions hypnotiques proférées<sup>[101]</sup>.

Le massage général peut être indiqué (par exemple en cas de prurit chez une personnalité « limite »). Il permet à l'image du corps de retrouver sa globalité puisque l'ensemble du corps est massé. Grâce au massage, le malade retrouve ou reconnaît sa peau en tant que surface et enveloppe. Enfin, le massage a pour but de mettre en place un premier dialogue malade-thérapeute sur un mode infraverbal.

Chez l'enfant, un travail rigoureux a été effectué chez 20 enfants atopiques âgés de 2 à 8 ans. Ceux-ci ont été répartis après randomisation en deux groupes : un groupe interventionnel et un groupe contrôle, bénéficiant d'un suivi dermatologique standard et de l'application usuelle de topiques cortisonés. Dans le groupe interventionnel, les parents bénéficiaient eux-mêmes, lors d'une session de formation, d'une séance de massages et ils assistaient aux massages de leur enfant par le spécialiste ; une cassette vidéo avec

des instructions leur était ensuite confiée. Les caractéristiques physiques des lésions de dermatite atopique de l'enfant ont été quantifiées avant le début du traitement puis au bout de 1 mois, par des observateurs indépendants, ignorant le groupe d'appartenance de l'enfant. Si le degré de desquamation a diminué significativement dans les deux groupes, seul le groupe interventionnel a permis de constater une diminution de la rougeur, de la lichénification, une diminution de l'anxiété parentale (évaluée sur une échelle autoadministrée) entre le début et la fin du traitement, ainsi qu'une diminution de l'anxiété de l'enfant (évaluée par le parent)<sup>[84]</sup>.

Les techniques de relaxation, qui vont de la relaxation progressive de Jacobson à de véritables psychothérapies analytiques par relaxation, sont surtout indiquées dans les troubles fonctionnels cutanés ou muqueux (prurit, vulvodynie) ainsi que dans la dermatite atopique. Une étude méta-analytique a vérifié l'hypothèse que le stress était plutôt immunosuppresseur alors que la relaxation augmentait les défenses immunitaires. Les résultats de cette étude, portant par exemple sur l'expression des récepteurs de l'interleukine 2 sur les lymphocytes et sur l'effet de la concentration en immunoglobulines A dans le sérum, vont dans ce sens<sup>[97]</sup>.

Les approches cognitivocomportementales sont utilisées avec succès dans des dermatoses variées telles que l'hyperhidrose palmoplantaire, la dermatite atopique, l'urticaire, la trichotillomanie et l'onychophagie, l'acné excoriée, le prurit, le psoriasis.

Un essai thérapeutique randomisé a comparé cinq groupes de sujets atopiques expérimentant cinq traitements différents. Le premier groupe a suivi un programme d'éducation pour la santé, le deuxième une relaxation de type *training* autogène, le troisième une psychothérapie cognitivocomportementale, le quatrième l'association d'un programme d'éducation pour la santé et d'une psychothérapie cognitivocomportementale, le cinquième le traitement médical classique de la dermatite atopique avec, en particulier, une corticothérapie locale. La cible thérapeutique de la relaxation et de la psychothérapie cognitivocomportementale était les sensations de démangeaison et le grattage. Après 1 an de suivi, on a constaté une amélioration de la symptomatologie cutanée significativement plus importante chez les sujets du deuxième, troisième et quatrième groupe accompagnée d'une diminution significative de la quantité de corticoïdes appliqués sur la peau. Il existait aussi une plus grande diminution de l'anxiété dans le premier et le quatrième groupe. Les auteurs de cette étude lient cette diminution de l'anxiété dans le premier et le quatrième groupe au fait que les sujets atopiques étaient mieux informés sur leur maladie dans ces groupes<sup>[25]</sup>.

La psychanalyse et les psychothérapies d'inspiration analytique (dont les psychothérapies de groupe) sont largement utilisées en dermatologie quand les malades désirent modifier en profondeur certains traits de leur personnalité. Elles n'excluent pas d'autres approches thérapeutiques médicamenteuse ou cognitivocomportementale par exemple. L'effet bénéfique qu'elles apportent à la symptomatologie cutanée elle-même est souvent noté dans les comptes rendus de cure<sup>[57]</sup>.

La psychothérapie systémique qui s'appuie sur la théorie générale des systèmes est à distinguer des psychothérapies d'inspiration analytique. Dans la psychothérapie systémique, le symptôme cutané d'un sujet (une pelade par exemple) exprime non seulement une souffrance individuelle mais aussi une souffrance familiale qui ne peuvent être communiquées qu'avec la peau du sujet malade. Les interventions du psychothérapeute concernent donc le système familial tout entier<sup>[77]</sup>.

Dans l'immense majorité des cas, toutes les approches psychologiques que nous venons d'évoquer ne peuvent être mises en place qu'après une prise en charge dermatologique classique. Celle-ci ne doit jamais négliger l'examen clinique et le traitement dermatologique. Bien souvent d'ailleurs, l'approche dermatologique

correcte est suffisante pour diminuer considérablement le retentissement socioprofessionnel et affectif de la dermatose<sup>[83]</sup>.

De toutes les façons, quand le malade a confiance en son dermatologue, il suit les conseils de celui-ci quant à sa souffrance psychique. Par la suite, ces approches psychologiques ont souvent besoin de l'appui discret mais efficace du dermatologue (en particulier dans les moments de plus grande résistance au travail psychothérapique) pour se poursuivre jusqu'à leur terme.

## Conclusion

*Il faut insister sur l'importance en de nombreuses occasions de la collaboration entre les psychiatres et les dermatologues, aussi bien dans le champ de la recherche que dans celui de la pratique. Cette collaboration est d'autant plus aisée que les dermatologues d'une part et les psychiatres, psychologues, psychothérapeutes d'autre part s'intéressent aux travaux respectifs des uns et des autres.*

## Références

- [1] Acklin MW, Alexander G. Alexithymia and somatization. A Rorschach study of four psychosomatic groups. *J Nerv Ment Dis* 1988 ; 176 : 343-350
- [2] Adam BS, Kashani JH. Trichotillomania in children and adolescents: review of the literature and case report. *Child Psychiatry Hum Dev* 1990 ; 20 : 159-168
- [3] Adams SG Jr, Dammers PM, Saia TL, Brantley PJ, Gaydos GR. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* 1994 ; 17 : 459-477
- [4] Al'abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 199-203
- [5] Allegranti I, Gon T, Magaton-Rizzi G, Aguglia E. Prevalence of alexithymic characteristics in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 186 : 146-147
- [6] Anzieu D. Le Moi-peau. Paris : Dunod, 1985
- [7] Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res* 1993 ; 37 : 615-619
- [8] Beer K, Albertini J, Medenica M, Busbey S. Fluoxetine-induced hypersensitivity. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 803-804
- [9] Bolger M, Soule M. Étude psychosomatique de 200 cas de psoriasis. *Sem Hôp Paris* 1955 ; 22 : 1251-1257
- [10] Bourgeois M, Nguyen-Lan A. Syndrome d'Ekbom et délires d'infestation cutanée. Revue de la littérature. *Ann Méd Psychol* 1986 ; 144 : 321-340
- [11] Bowlby J. Attachement et perte. Tome I : L'Attachement. 1969. Paris : PUF, 1978
- [12] Cassileth BR, Lusk EJ, Tenaglia AN. A psychological comparison of patients with malignant melanoma and other dermatologic disorders. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 7 : 742-746
- [13] Christenson GA, Chernoff-Clementz E, Clementz BA. Personality and clinical characteristics in patients with trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 : 407-413
- [14] Colon EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry* 1991 ; 32 : 245-251
- [15] Consoli SG. Artefacta dermatitis: a general review. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 5-11
- [16] Consoli SG. Un cas de psoriasis. La théorie analytique à l'épreuve de la clinique. *Rev Méd Psychosom* 1990 ; 21/22 : 143-152
- [17] Cotteril JA. Dermatological non disease: a common and potentially fatal disturbance of cutaneous body image. *Br J Dermatol* 1981 ; 104 : 611-619
- [18] Crowson AN, Magro CM. Antidepressant therapy. A possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 925-929
- [19] De Lacharrière O, Consoli SG. Pathomimes cutanées. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 12-910-A-10, 1991 : 1-8
- [20] Dean JT, Nelson E, Moss L. Pathologic hair-pulling: a review of the literature and case reports. *Compr Psychiatry* 1992 ; 33 : 84-91
- [21] Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR, Schmidt PJ, Peck GL. Suicidal ideation in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 196-198
- [22] Derogatis LR, Rose LI, Shulman LH, Lazarus LA. Serum androgens and psychopathology in hirsute women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993 ; 14 : 269-282
- [23] Drinker H, Knorr NJ, Edgerton MT. Factitious Wounds. *Plast Reconstr Surg* 1972 ; 50 : 458-461
- [24] Dubertret L. Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion, 1991
- [25] Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995 ; 63 : 624-635
- [26] Farber EM. Psychoneuroimmunology and dermatology. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 93-94
- [27] Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 681-689
- [28] Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 236-244
- [29] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI), a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 210-216
- [30] Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 755-760
- [31] Frances C. Smoking and the skin. *Int J Dermatol* 1992 ; 31 : 779-780
- [32] Fried RG. Evaluation and treatment of « psychogenic » pruritus and self-excoriation. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 993-999
- [33] Fried RG, Friedman S, Paradis C, Hatch M, Lynfield Y, Duncanson C et al. Trivial or terrible ? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 101-105
- [34] Fried RG, Shalita AR. Acné et psychisme : interactions. *Cutis Psyché* 1992 ; 2 : 28-34
- [35] Gatti S, Serri F. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 132
- [36] Gieler U, Kohnlein B, Schauer U, Freiling G, Stangier U. Counseling of parents with children with atopic dermatitis. *Hautarzt* 1992 ; 43 (suppl 11) : 37-42
- [37] Gil KM, Keefe FJ, Sampson HA, McCaskill CC, Rodin J, Crismon JE. The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children. *J Psychosom Res* 1987 ; 31 : 673-684
- [38] Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 587-591
- [39] Ginsburg IH, Prystowsky JH, Kornfeld DS, Wolland H. Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 656-660
- [40] Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 382-386
- [41] Gupta MA, Goldfarb MT, Schork NJ, Weiss JS, Gupta AK, Ellis CN et al. Treatment of mildly to moderately photodamaged skin with topical tretinoin has a favorable psychosocial effect : a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 780-781
- [42] Gupta MA, Gupta AK. The psoriasis life stress inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 240-243
- [43] Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 846-850
- [44] Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990 ; 5 : 21-30
- [45] Gupta MA, Gupta AK, Haberman HF. Dermatologic signs in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1386-1390
- [46] Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994 ; 56 : 36-40
- [47] Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 188-190
- [48] Hatch ML, Paradis C, Friedman S, Popkin M, Shalita AR. Obsessive-compulsive disorder in patients with chronic pruritic conditions: case studies and discussion. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 549-551
- [49] Higgins EM, DuVivier AW. Alcohol and the skin. *Alcohol Alcohol* 1992 ; 27 : 595-602
- [50] Hull SM, Cunliffe WJ, Hughes BR. Treatment of the depressed and dysmorphophobic acne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 210-211
- [51] Jordan JM, Whitlock FA. Atopic dermatitis, anxiety and conditioned scratch responses. *J Psychosom Res* 1974 ; 18 : 297-299
- [52] Kent G, Al-Abadie M. The Psoriasis Disability Index, further analyses. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 414-416
- [53] Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995 ; 346 : 1194-1196
- [54] King RM, Wilson GV. Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 1991 ; 35 : 697-706
- [55] Klein JF. Adverse psychiatric effects of systemic glucocorticoid therapy. *Am Fam Physician* 1992 ; 46 : 1469-1474
- [56] Koblenzer CS. Psychiatric syndromes of interest to dermatologists. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 82-88
- [57] Koblenzer CS. Psychotherapy for intractable inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 609-612
- [58] Koo JY. Psychotropic agents in dermatology. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 215-224
- [59] Koo JY, Pham CT. Psychodermatology. Practical guidelines on pharmacotherapy. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 381-388
- [60] Koo JY, Shellow WV, Hallman CP, Edwards JE. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 849-850
- [61] Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991 ; 8 : 185-187
- [62] Krahn LE, Goldberg RL. Psychotropic medications and the skin. *Adv Psychosom Med* 1994 ; 21 : 90-106
- [63] Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R, Walker R, Bass J, Anglin TM. The psychosocial effects of acne on adolescents. *Pediatr Dermatol* 1991 ; 8 : 332-338
- [64] Le Heuzey MF. Étude psychopathologique de 60 enfants et adolescents peladiques. *Neuropsych Enf Adolesc* 1983 ; 31 : 181-185
- [65] Longo D, Koehn K. Psychosocial factors and recurrent genital herpes: a review of prediction and psychiatric treatment studies. *Int J Psychiatry Med* 1993 ; 23 : 99-117
- [66] Marty P. La relation objectale allergique. *Rev Fr Psychan* 1958 ; 12 : 5-29
- [67] Marty P, De M'Uzan M. La pensée opératoire. *Rev Fr Psychan* 1963 ; 17 : 345-355
- [68] Misery L. Le système neuro-immuno-cutané. *Pathol Biol* 1996 ; 44 : 867-874

- [69] Ott G, Ott C. Glossodynia, psychodynamic basis and results of psychopathometric investigations. *J Psychosom Res* 1992 ; 36 : 677-686
- [70] Panconesi E. Psychosomatic dermatology. Philadelphia : JB Lippincott, 1984
- [71] Perini G, Zara M, Cipriani R, Carraro C, Pre A, Gava F et al. Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study. *Psychother Psychosom* 1994 ; 61 : 195-198
- [72] Phillips KA, McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JL. Body dysmorphic disorder: 30 cases of imagined ugliness. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 302-308
- [73] Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology* 1993 ; 187 : 153-158
- [74] Pincelli C, Fantini F, Magnoni C, Giannetti A. Psoriasis and the nervous system. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1994 ; 186 : 60-61
- [75] Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 473-477
- [76] Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkainen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *Br Med J* 1990 ; 300 : 780-783
- [77] Poot F, Bourlond A. Analyse systémique et dermatologie. Une autre lecture du symptôme et du traitement. *Ther Fam* 1995 ; 16 : 303-309
- [78] Ramsay B, O'Reagan M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 195-201
- [79] Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleisher AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 401-407
- [80] Ratnoff OD. Psychogenic purpura (autoerythrocyte sensitization): an unsolved dilemma. *Am J Med* 1989 ; 87 (suppl 3N) : 16N-21N
- [81] Revuz J. Maladies cutanées et indice de qualité de vie. *Cutis Psyché* 1996 ; 3 : 13-16
- [82] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson's syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1600-1607
- [83] Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 25-32
- [84] Schachner L, Field T, Hernandez-Reif M, Duarte AM, Krasnegor J. Atopic dermatitis symptoms decreased in children following massage therapy. *Pediatr Dermatol* 1998 ; 15 : 390-395
- [85] Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, Di Giovanna JJ, Abangan DL, Ravin PD. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 1112-1114
- [86] Seifritz E, Hatzinger M, Muller MJ, Hemmeter U, Holsboer-Trachsler E. Hair-loss associated with fluoxetine but not with citalopram. *Can J Psychiatry* 1995 ; 40 : 362
- [87] Seville RH. Psoriasis and stress. I and II. *Br J Dermatol* 1978 ; 97 : 297-302, 98 : 151-153
- [88] Shulman LH, De Rogatis L, Spielvogel R, Miller JL, Rose LI. Serum androgens and depression in women with facial hirsutism. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 178-181
- [89] Sifneos PE. The prevalence of « alexithymic » characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973 ; 22 : 255-262
- [90] Spitz R. De la naissance à la parole. L'eczéma infantile. Paris : PUF, 1968
- [91] Stein DJ, Hollander E. Dermatology and conditions related to obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 (2 Pt 1) : 237-242
- [92] Stewart DE, Reicher AE, Gerulath AH, Boydell KM. Vulvodinia and psychological distress. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 587-590
- [93] Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology* 1994 ; 189 : 210
- [94] Van Der Donk J, Hunfeld JA, Passchier J, Knegt-Junk KJ, Nieboer C. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med* 1994 ; 38 : 159-163
- [95] Van Der Steen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 72 : 279-280
- [96] Van Moffaert M. Psychodermatology: an overview. *Psychother Psychosom* 1992 ; 58 : 125-136
- [97] Van Rood YR, Bogaards M, Goulmy E, Houwelingen HC. The effects of stress and relaxation on the in vitro immune response in man: a meta-analytic study. *J Behav Med* 1993 ; 16 : 163-181
- [98] Vanelle JM, Aubin F, Michel F. Les complications psychiatriques de la corticothérapie. *Rev Prat* 1990 ; 40 : 556-558
- [99] Winnicott D. Processus de maturation chez l'enfant. Paris : Payot, 1970
- [100] Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, Fulton JE. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 325-333
- [101] Zachariae R, Bjerring P. Increase and decrease of delayed cutaneous reactions obtained by hypnotic suggestions during sensitization. Studies on dinitrochlorobenzene and diphenylcyclopropenone. *Allergy* 1993 ; 48 : 6-11



# Manifestations cutanéomuqueuses des affections hépatobiliaires et pancréatiques

E. Delaporte  
F. Piette

**Résumé.** – Les manifestations cutanées des affections hépatobiliaires et pancréatiques sont nombreuses et peuvent être révélatrices, ce qui fait tout leur intérêt pour le dermatologiste. Les fréquences d'observation sont très diverses et évoluent avec le temps pour certaines d'entre elles. Ainsi, l'association hépatite B-périartérite noueuse, qui était estimée entre 30 et 45 %, n'est plus actuellement que de 7 % environ suite aux campagnes de vaccination. À l'inverse, les affections liées à l'hépatite C, notamment les vasculites par cryoglobulinémies mixtes, sont en augmentation. En effet, la séroprévalence de l'hépatite C est voisine de 1 % en France d'où un nombre de sujets infectés estimé entre 500 000 et 600 000. Plus de la moitié d'entre eux ignorent cependant leur positivité, et contribuent à la dissémination du virus, surtout dans les milieux toxicomanes. La cirrhose éthylique demeure à l'origine de nombreux signes dermatologiques dont la plupart sont bien connus des hépatologues. Néanmoins, les syndromes carentiels, isolés ou combinés, qui y sont fréquemment associés peuvent être déroutants comme le syndrome du « pseudoglucagonome » observé dans les carences sévères en zinc. Les signes cutanés constatés au cours des autres cirrhoses sont le plus souvent de survenue tardive, sauf le prurit de la cirrhose biliaire primitive qui précède l'ictère cholestatique. Au cours des maladies pancréatiques, les manifestations cutanées sont classiques et souvent très évocatrices. Certaines sont fréquentes mais surtout connues des chirurgiens et des gastroentérologues, comme les hémorragies sous-cutanées des pancréatites aiguës sévères. D'autres comme les panniculites et les syndromes paranéoplasiques sont rares mais doivent absolument être reconnues. C'est ainsi que la nécessaire collaboration entre nos deux spécialités d'organe, sur laquelle nous avons insisté à propos de la prise en charge des affections du tube digestif (EMC, Dermatologie, 98 876-A-10, 2000), vaut également pour les maladies du foie et du pancréas.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Cirrhoses ; Cryoglobulinémies mixtes ; Glucagonome ; Hémochromatose ; Hépatites virales ; Lichen ; Panniculite ; Périartérite noueuse ; Porphyrie cutanée tardive ; Tumeurs pancréatiques

## Maladies hépatiques

### HÉPATITES VIRALES

Les hépatites virales (HV) sont des affections fréquentes qui constituent un réel problème de santé publique. Les manifestations extrahépatiques qui leur sont associées, cutanées et autres, sont désormais bien identifiées, particulièrement dans les infections à VHC (Tableaux 1, 2).<sup>[1, 2]</sup>

Urticaires aiguës, exanthèmes maculopapuleux et plus rarement purpuras vasculaires sont des manifestations classiques mais rares, régulièrement citées dans les traités et les revues<sup>[3]</sup> en association aux HVA mais pour lesquelles les dermatologistes ne sont que très rarement sollicités. Elles ne seront donc pas détaillées. Par ailleurs, on ne connaît pas de manifestations cutanées associées aux hépatites D, E et G.

#### ■ Hépatite B

##### Urticaires

Le plus souvent il s'agit de manifestations à type de vasculite urticarienne s'intégrant dans un tableau de « pseudomaladie

sérique » qui s'observe en phase préictérique (environ 6 semaines) dans 15 à 20 % des cas. S'y associent alors fièvre, arthralgies, protéinurie et/ou hématurie et parfois angio-œdème (4 %). Histologiquement, il existe une vasculite, lymphocytaire ou leucocytoclasique fonction de l'ancienneté de la lésion biopsiée.

Bien que systématiquement mentionnées dans toutes les questions traitant du sujet, il est exceptionnel d'observer une vascularite urticarienne, voire une urticaire commune chronique, au cours d'une infection chronique par le VHB.<sup>[4]</sup> Les références relatant ces associations sont d'ailleurs peu nombreuses et toutes anciennes. Dans une étude publiée en 1992 portant sur 72 cas de vascularite urticarienne, les auteurs ne trouvent aucun cas d'HB.<sup>[5]</sup> Un cas d'urticaire neutrophilique révélateur d'une maladie de Still de l'adulte a récemment été rapporté chez un malade ayant une HB chronique.<sup>[6]</sup>

##### Syndrome de Gianotti-Crosti (SGC)

Le SGC regroupe toutes les éruptions papuleuses à prédominance acrale, d'évolution spontanément favorable, essentiellement observées chez l'enfant (pic entre 2 et 6 ans) et réactionnelles à divers agents infectieux, principalement viraux. Le virus Epstein-Barr est désormais le plus fréquemment isolé, mais les virus des hépatites, surtout B et C doivent toujours être cherchés.<sup>[7]</sup> L'hépatite, en règle anictérique, peut être contemporaine de l'éruption ou décalée de 1 à 2 semaines.

E. Delaporte (Professeur des Universités, praticien hospitalier)  
Adresse e-mail: edelaporte@chru-lille.fr

F. Piette (Professeur des Universités, praticien hospitalier)

Clinique de dermatologie, Centre hospitalier régional et universitaire, hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

Tableau 1. – Manifestations dermatologiques et affections hépatopancréatiques

Manifestations dermatologiques	Affections hépatiques/pancréatiques associées
Urticaire	HA (rare ++)
Vasculite urticarienne	HB (rare) HC
Périartérite noueuse	
forme systémique	HB (< 7 %) HC
forme cutanée	HC
Purpura par cryoglobulinémie	HC
Porphyrie cutanée tardive	HB (rare ++) HC
Prurit	HB (rare) HC (15 %)
Lichen plan	Insuffisance hépatique (cholestase : penser à la cirrhose biliaire primitive [CBP]) HC (variations géographiques ++)
Hyperpigmentation	Vaccination VHB (enfants ++) Hémochromatose CBP
Panniculite	Maladie de Wilson (manifestation tardive) Pancréatite aiguë et chronique (éthylisme chronique > 60 %) Cancer du pancréas
Érythème nécrolytique migrateur	Déficit en alpha-1-antitrypsine Glucagonome Cirrhose éthylique Pancréatite chronique Syndrome de malabsorption HC (forme acrale)

Périartérite noueuse (PAN)

On estime qu’approximativement 4 % malades infectés par le VHB vont développer une PAN. À l’inverse, selon les séries, 30 à 50 % des malades présentant une PAN avaient un test positif pour l’AgHBs. [8] Ce chiffre doit néanmoins être revu à la baisse du fait de la vaccination et actuellement la fréquence de l’association serait aux environs de 7 %. [9] Les relations pathogéniques qui unissent cette angéite nécrosante systémique touchant les artères de petit et moyen



Figure 1 Livedo ramifié (racemosa) diffus au cours d’une périartérite noueuse.

calibres et l’HB ne sont pas totalement élucidées ; la médiation par les dépôts de complexes immuns circulants avec un rôle pathogène direct de l’antigène HBe est toujours évoquée. Les anticorps anticytoplasme des neutrophiles sont en règle générale négatifs et les PAN d’origine virale sont désormais individualisées de la forme commune d’origine essentiellement auto-immune. [9] La PAN se révèle habituellement dans les 6 mois qui suivent la contamination mais peut apparaître simultanément. [10] Les PAN associées au VHB se caractérisent par la fréquence des signes abdominaux, de l’insuffisance rénale, de l’hypertension artérielle maligne et de l’orchite. Les signes cutanés comprenant : purpura vasculaire plus ou moins nécrotique et ulcéré, livedo ramifié (Fig. 1) et nodules sous-cutanés douloureux, ne sont présents que dans 10 à 20 % des cas. Il n’y a pas de corrélation entre la sévérité de la PAN et celle de l’HB qui est souvent peu évolutive.

L’association secondaire d’un traitement antiviral, après contrôle de la maladie par les corticoïdes et immunosuppresseurs, doit être systématique et permet d’obtenir une séroconversion dans plus de

Tableau 2. – Principales caractéristiques des hépatites A, B et C

		A	B	C
1	Type de virus	Parvovirus à ARN	Hepadnavirus à ADN	Togavirus à ARN
2	Mode(s) de contamination	Orofécale	Parentéral Sexuel Maternofœtal	Hétérogénéité génétique ++ Parentéral Nosocomial Sexuel (risque très faible) Maternofœtal 3 % (risque augmenté si co-infection par VIH : 15 - 20 %)
3	Populations exposées	Sujets jeunes – Tous pays	Toxicomanes Transfusés (risque quasi nul depuis 1988)  Personnels de santé	Toxicomanes ++, piercing et tatouages Transfusés (risque résiduel en 2000, 1/860000 dons, risque quasi maîtrisé depuis 2001) Personnels de santé Examens endoscopiques et interventions chirurgicales
4	Durée d’incubation	2 à 6 semaines	1 à 6 mois	2 à 8 semaines
5	Diagnostic sérologique en phase aiguë	Ac anti-HA (IgM)	Ag HBS - Ac anti-HBC (IgM)	Ac anti-VHC (tardif) Prévalence séropositivité : pays européens : 1,1 % population mondiale : 3 % (gradient Nord-Sud) Négativité de la PCR
6	Marqueurs de guérison	Ac anti-HA (IgG)	Ac anti-HBS – séroconversion E avec ADN viral négatif (efficacité du traitement)	
7	Risque d’infection chronique	Non	Oui	Oui
8	Modes évolutifs	Bénigne ++ Hépatite fulminante 1/100000	Chronicité 5 à 10 % - Cirrhose 20 – 30 % - Hépatocarcinome (incidence annuelle 3%)	Chronicité 50 – 70 % - Évolution cirrhogène 30 % - Hépatocarcinome 10 – 20 %
9	Vaccination	Oui	Oui	Non
10	Traitement de l’hépatite aiguë	Non	Non	Oui – Interféron à fortes doses
11	Traitement de l’hépatite chronique	Pas d’HA chronique	Analogues nucléosidiques 2 produits avec l’AMM (lamivudine, adéfovir) Interféron pendant 4 - 6 mois	Interféron pégylé + ribavirine
12	Manifestations cutanées	Rares	? ?	15 – 20 %

50 % des cas. Certains auteurs recommandent même l'abandon des corticoïdes et des immunosuppresseurs au profit de la combinaison traitement antiviral-plasmaphérèses.<sup>[9]</sup>

La forme cutanée de la PAN est très rarement rapportée en association avec le VHB :<sup>[11]</sup> aucun cas trouvé sur les 79 étudiés par Daoud et al. en 1997, qui mentionnaient en revanche 1 cas d'HC.<sup>[12]</sup>

### Manifestations postvaccinales

On estime actuellement que 28 millions de français ont bénéficié de la vaccination anti-HB. Celle-ci a fait couler beaucoup d'encre, non pas tant en raison des effets secondaires cutanés peu nombreux, mais surtout du risque éventuel de déclenchement d'une sclérose en plaques dont on sait désormais qu'il ne diffère pas de celui d'une population témoin.<sup>[13]</sup>

D'un point de vue dermatologique, si l'on fait abstraction des réactions locales transitoires à type d'érythèmes, d'indurations, voire de nodules, et des réactions immunoallergiques communes à l'ensemble des vaccins,<sup>[14, 15]</sup> diverses manifestations cutanées ont été rapportées de façon anecdotique : il s'agit d'érythème polymorphe, d'érythème noueux, de purpura thrombopénique, de lupus systémiques ou cutanés,<sup>[16]</sup> de vasculites systémiques dont deux cas de PAN cutanées,<sup>[17]</sup> de morphées,<sup>[18]</sup> d'un cas de mastocytome apparu sur le site vaccinal,<sup>[19]</sup> d'un cas de pemphigoïde de l'enfant<sup>[20]</sup> et d'un cas de syndrome de Gianotti-Crosti.<sup>[21]</sup> Est-il nécessaire de préciser que dans toutes ces observations, la relation de cause à effet est impossible à affirmer ? Il en va de même pour le lichen plan survenant notamment chez l'enfant, le plus souvent après la deuxième ou la troisième injection dans un délai variant de quelques jours à 3 mois. Une trentaine d'observations ont ainsi été rapportées.<sup>[22]</sup>

### Autres associations

L'association à un lichen plan, exceptionnellement rapportée,<sup>[23]</sup> une porphyrie cutanée tardive (PCT) ou une cryoglobulinémie mixte (CM) est beaucoup plus rare qu'avec l'HC (cf infra). Concernant la PCT, l'implication du VHB ne peut être suspectée qu'après recherche du VHC (co-infection fréquente chez les malades espagnols) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le portage chronique du VHB est très faible au cours de la PCT variant selon les études entre 0 et 18 %.<sup>[24]</sup> La prévalence des CM au cours de l'HB chronique est comprise entre 10 et 15 %, mais l'HB ne représente que 2 % des causes de CM.<sup>[25]</sup>

## ■ Hépatite C

En France, la prévalence de sujets ayant des anticorps anti-VHC est voisine de 1 %. Cependant, les chiffres varient énormément selon les populations étudiées : 25 % chez les sujets infectés par le VIH, 25 % chez les détenus et 60 % chez les toxicomanes. À ce jour, 200 000 sujets sont dépistés, ce qui représente moins de la moitié des porteurs du VHC si l'on considère qu'en France ils sont entre 500 000 et 600 000. Seuls 30 000 à 40 000 d'entre eux sont traités et le nombre des traitements nouvellement institués n'est que de 10 000 à 15 000 par an.

Ces 5 dernières années, de nombreuses revues générales traitant des manifestations extrahépatiques<sup>[26]</sup> et notamment cutanées, ont été publiées.<sup>[2, 27]</sup> Le plus souvent, aucune classification n'est proposée et ces affections sont juste déclinées les unes à la suite des autres, en général par ordre de fréquence. Nous avons ici adopté le plan de P. Cacoub, expert de la conférence de consensus sur l'HC qui s'est tenue en 2002.<sup>[28]</sup>

### Manifestations liées avec certitude à l'infection par le VHC

**Cryoglobulinémies mixtes (CM).** Les cryoglobulines sont des immunoglobulines (Ig) qui précipitent lorsque la température est inférieure à 37 °C. Il en existe trois types : les cryoglobulines de type I sont constituées d'une Ig monoclonale unique alors que les cryoglobulines mixtes sont constituées d'Ig polyclonales associées (type II) ou non (type III) à une Ig monoclonale. Le VHC est la cause des CM dans 80 à 90 % des cas.<sup>[25]</sup>

Il s'agit de la plus fréquente des manifestations extrahépatiques puisqu'elle s'observe chez 40 à 80 % des malades, le risque de développer une CM étant plus élevé chez la femme et en cas de consommation d'alcool supérieure à 50 g/j,<sup>[29]</sup> et augmentant avec la durée d'évolution de l'HC. À l'exception de l'Italie, où l'on observe une prévalence élevée du génotype 2, les liens entre CM et génotype viral sont discutés. Cependant, Cacoub et al. dans leur étude prospective chez 1 614 malades, notent une plus grande fréquence des génotypes 2 et 3.<sup>[29]</sup> L'implication du VHC dans la survenue des CM repose sur plusieurs arguments :

- la prévalence très élevée des CM chez les malades avec HC chronique (56 à 95 %) ;

- la présence d'ARN du VHC dans le cryoprécipité ainsi que dans les cellules endothéliales des vaisseaux des organes lésés dont la peau ;<sup>[30]</sup>

- l'effet de l'interféron.

Les mécanismes physiopathogéniques de l'expansion polyclonale des lymphocytes B induite par l'infection virale commencent à être décryptés.<sup>[31, 32]</sup> Une des premières étapes est la fixation de la protéine E<sub>2</sub> de l'enveloppe virale au CD81 des cellules B, molécule qui forme un complexe avec le CR2, le CD19 et le CMH de classe II. L'activation de ce complexe abaisse le seuil de stimulation antigénique des cellules B et augmente leur durée de vie via l'activation du proto-oncogène bcl-2.<sup>[31]</sup> Par ailleurs, il vient d'être montré que chez les malades présentant une CM symptomatique, le taux des cellules T immunorégulatrices CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> impliquées dans le contrôle de l'auto-immunité, était significativement abaissé comparativement aux malades sans CM ou avec CM asymptomatique.<sup>[32]</sup>

Le tableau clinique qui ne s'observe que chez 20 à 30 % des sujets présentant une CM, comprend purpura nécrotique (Fig. 2), ulcère, livedo, syndrome de Raynaud, arthralgies et asthénie diversement associés à une atteinte rénale, voire du système nerveux périphérique ou central. Dans plus de la moitié des cas, l'évolution clinique est bénigne,<sup>[25]</sup> l'atteinte multiviscérale ne s'observant que chez 2 à 3 % des malades.<sup>[29]</sup>

Le traitement est celui de l'hépatopathie avec une nette supériorité de l'association interféron-ribavirine, par rapport à l'interféron seul, tant sur les signes cutanés (60 à 100 % de réponses) que rénaux (35 à 60 %) et neurologiques (25 à 80 %), pour peu que le malade soit répondeur virologique.<sup>[28]</sup> De même, il existe une relation nette entre les réponses biologique et virologique puisque la CM disparaît chez 60 % des répondeurs contre 30 % des non-répondeurs. En revanche, il n'existe pas de corrélation systématique entre les réponses clinique et biologique puisque l'on peut observer la disparition du purpura malgré la persistance de la CM. À l'arrêt du traitement, le risque de récurrence de la CM et des symptômes qui s'y rapportent est lié à la réapparition de la virémie. L'association à une corticothérapie générale ou à des plasmaphérèses n'apporte rien. Il faut signaler cet article récent qui rapporte pour la première fois l'aggravation d'une vasculite systémique (atteinte cutanée, rénale et neurologique) liée à une CM, par l'interféron pégylé.<sup>[33]</sup> D'autres molécules ont également été utilisées dans quelques cas d'inefficacité ou de contre-indication des anti-viraux, avec des résultats aléatoires pour l'infliximab,<sup>[34]</sup> mais peut-être plus prometteurs pour le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20).<sup>[35]</sup>

Très peu d'études ont en revanche été effectuées pour apprécier la prévalence des CM-VHC positives au cours des vasculites leucocytoclasiques. Les résultats d'une petite étude contrôlée (2 sur 25) plaident en faveur de la recherche du VHC et d'une CM en présence d'une vasculite d'origine indéterminée.<sup>[36]</sup>

**Porphyrie cutanée tardive (PCT).** Caractérisée par un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase, cette porphyrie peut être familiale à transmission autosomique dominante, ou sporadique. Dans cette dernière forme, plus fréquente, le déficit hépatocytaire ne devient symptomatique que sous l'effet de divers facteurs déclenchants dont les infections virales et en particulier l'HC. Cliniquement, il existe une fragilité cutanée prédominant en zones





**Figure 2** Purpura infiltré et nécrotique par cryoglobulinémie.



**Figure 3** Porphyrie cutanée tardive et alcoolisme « mondain ». Hypertrichose majeure et hyperpigmentation des zones temporomallaires.

photoexposées, une hypertrichose associée à une hyperpigmentation des zones temporomallaires (Fig. 3) et dans les formes évoluées, un état sclérodermiforme de la tête et du cou chez 30 % des malades. Les études de prévalence font état d'un gradient Nord-Sud avec des chiffres compris entre 8 et 18 % pour les pays du Nord de l'Europe et allant jusqu'à 95 % pour les pays du Sud de l'Europe. [28] À l'inverse, au sein d'une population infectée par le VHC, la prévalence de la PCT est de 3 à 5 %. Le rôle physiopathogénique du VHC dans la survenue de la PCT n'est pas connu. Des anomalies du métabolisme du fer ainsi que l'action d'autres cofacteurs tels que l'alcool et certains médicaments sont incriminées. À ce propos, l'augmentation de fréquence des mutations génétiques de l'hémochromatose chez les malades PCT-VHC positifs mérite d'être soulignée. En effet, ces mutations (C282Y et H63D) du gène HFE sont des facteurs précipitants et aggravants chez ces malades. [37]

Outre la suppression des facteurs déclenchants et la photoprotection, le traitement de première intention est la déplétion ferrique par saignées répétitives. [38] Le traitement antiviral ne sera discuté qu'en seconde intention, ce d'autant qu'il peut aggraver la PCT [39] mais surtout parce que la PCT semble être un facteur de mauvaise réponse à l'interféron. [40]

**Syndrome sec.** La grande hétérogénéité des critères cliniques et histologiques retenus selon les auteurs explique l'extrême variabilité des chiffres que l'on trouve dans la littérature traitant du sujet. [41] Ainsi, selon la provenance des études, l'association varie de 0 à 57 % et va de la simple atteinte histologique asymptomatique à type de

sialadénite lymphocytaire, au véritable syndrome de Gougerot-Sjögren (G-S). [42] De l'ensemble de ces publications, il ressort que :

- un syndrome sec clinique, plus souvent buccal qu'oculaire, est observé chez 10 à 20 % des malades VHC positifs ; [1]
- la sialadénite lymphocytaire associée au VHC est péri-capillaire et sans destruction des canaux glandulaires contrairement au syndrome de G-S dans lequel elle est péricanalaire et destructrice ;
- le syndrome de G-S est exceptionnellement associé à l'infection par le VHC ;
- le syndrome sec ne s'améliore pas sous traitement antiviral.

#### Manifestations peut-être liées à l'infection par le VHC

**Lymphomes non hodgkiniens (LNH).** Tout comme pour le syndrome sec et le lichen plan (cf infra), il existe une grande discordance de résultats selon les études, le lien épidémiologique entre LNH et VHC ayant principalement été avancé par les auteurs italiens. [25] Ceci n'est pas confirmé en France puisque la prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades ayant un LNH est de 2 à 4 % et donc non significativement différente par rapport aux groupes témoins. [43] Il s'agit de proliférations lymphocytaires B qui pourraient être une conséquence de l'expansion clonale B décrite au cours des cryoglobulinémies mixtes. [31] Les localisations extraganglionnaires (foie, parotide, estomac, cerveau, rate) sont fréquentes tandis que l'atteinte cutanée est beaucoup plus rare. [44]

**Vasculites systémiques.** Dans l'étude prospective de Cacoub portant sur 1 614 malades, les vasculites non cryoglobulinémiques étaient trouvées dans 1 % des cas. [29]

**PAN systémique et cutanée.** La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades ayant une PAN varie de 5 à 12 %. [28] En présence d'une vasculite systémique, les critères suivants permettent de distinguer une vasculite par CM d'une PAN associée au VHC : [45] franche altération de l'état général avec fièvre et amaigrissement, mononeuropathie sensitivomotrice multifocale sévère, hypertension artérielle maligne, angéite cérébrale, douleurs abdominales ischémiques, microanévrismes hépatiques ou rénaux, syndrome inflammatoire et insuffisance rénale. L'atteinte histologique est également différente puisqu'il s'agit, dans la PAN, d'une vasculite nécrosante des artères de moyen calibre et non des petits vaisseaux (veinules, capillaires et artérioles).

Dans l'étude de Cacoub, une rémission complète a été obtenue dans 68 % des cas avec une bithérapie antivirale (interféron-ribavirine) prolongée (18 à 24 mois) précédée d'une corticothérapie (1 mois) associée à des échanges plasmatiques. [45]

La PAN cutanée paraît plus fréquemment associée à l'HC [46] qu'à l'HB. [12] Dans une étude rétrospective, Soufir et al. trouvent cinq malades VHC positifs sur 16 présentant une PAN cutanée. [46] Dans tous les cas, la contamination par le VHC a précédé la survenue de la PAN. Trois cas sur cinq avaient une CM et les auteurs concluaient sur la possibilité que certaines PAN cutanées puissent être une expression d'une CM associée au VHC.

**Vasculite urticarienne.** D'authentiques vasculites urticariennes parfois hypocomplémentémiques ont été décrites en association à l'HC. [3] Elles peuvent être révélatrices de l'infection. [47]

**Prurit.** Outre le fait qu'il puisse être révélateur de l'HC, [48] le prurit peut constituer la principale manifestation de l'hépatopathie. Il s'observe dans approximativement 15 % des cas d'HC chronique et n'est corrélé ni à une cholestase biologique ni au traitement antiviral. [28] Dans 70 % des observations, on note des lésions peu spécifiques associées à type de lésions eczématiformes, de xérose ou de prurigo. [49] Il s'agit d'un symptôme qui requiert toute notre attention car il peut être très invalidant et entraîner un syndrome dépressif réactionnel. [50] En dehors des soins locaux (émollients ++) qui doivent toujours être proposés ainsi que des chélateurs des sels biliaires et des antihistaminiques très souvent prescrits sans grande efficacité, on peut avoir recours à la photothérapie UVB, [51] voire à des systèmes d'épuration extrahépatique dans les cas les plus sévères. [50]

**Lichen plan (LP).** Contrairement à Cacoub qui classe le LP dans les manifestations dont l'association à l'infection par le VHC paraît fortuite (cf infra), nous pensons qu'en dépit des incertitudes qui pèsent encore sur le sujet, le LP a peut-être plus sa place dans ce sous-chapitre.

La fréquence accrue des hépatopathies chroniques chez les malades ayant un lichen est débattue depuis le début des années 1980. [41] Depuis 1992, les très nombreuses publications contradictoires concernant l'association LP-HC n'ont fait qu'alimenter la controverse. Dans une revue très complète, Carrozzo et Gandolfo colligent ainsi pas moins de 33 études émanant de 11 pays et totalisant 2 177 malades. Trois autres études très récentes totalisant 144 malades méritent également d'être répertoriées. [52-54]

La prévalence des anticorps anti-VHC chez les sujets présentant un LP est extrêmement variable en fonction des pays, et d'une étude à l'autre pour un même pays : 0 à 55 % aux États-Unis, 0 pour la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et le Népal, [52] 3,8 % dans l'Est de la France (2,6 % pour le groupe contrôle), 9 à 44 % en Espagne, [54] 9 à 35 % en Italie, 16 % au Nigeria, [53] 21 % en Égypte et jusque 62 % au Japon. On retrouve ici le gradient Nord-Sud de prévalence de l'HC et l'on peut conclure de ces études que l'association LP-HC est dépendante de l'origine géographique des malades et qu'elle doit être systématiquement cherchée dans les pays d'Europe du Sud, en Afrique et au Japon, surtout s'il s'agit d'un lichen buccal érosif (Fig. 4). [41, 54] Cette hétérogénéité géographique pourrait s'expliquer en partie du fait de différences génétiques des populations étudiées. L'allèle HLA-DR6 est ainsi significativement trouvé chez les malades italiens présentant l'association lichen buccal-HC. [41] L'analyse des données expérimentales fait suggérer que le VHC est impliqué dans la pathogénie du LP via l'induction locale d'une réponse immunitaire spécifique. [41] La détection du génome viral dans les lésions qui constituerait un argument de poids en faveur de l'association n'a néanmoins jamais été rapportée.

#### Manifestations dont l'association à l'infection par le VHC paraît fortuite

Ce sous-chapitre concerne toute une série de manifestations qui n'ont été décrites que sous forme de cas cliniques isolés et dont le caractère anecdotique n'est pas discuté. Nous ne ferons donc que les citer et n'en référencerons que quelques-unes. Pour les autres, nous renvoyons les lecteurs aux revues générales récentes : [2, 3, 26, 27] urticaire chronique, [55] syndrome des doigts rouges, [56] malakoplakie, érythème polymorphe, érythème noueux, maladie de Behçet, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet, [57] érythème nécrolytique acral (syndrome du pseudoglucagonome), maladie de Still, panniculite lobulaire...



**Figure 4** Lichen érosif lingual chez une malade VHC positive.

#### Manifestations liées ou associées au traitement antiviral

Dans pratiquement toutes les observations c'est l'interféron, seul ou en association à la ribavirine, qui est impliqué. La ribavirine seule a cependant été incriminée dans la survenue d'éruption maculopapuleuse [58] et de réaction photoallergique. [59]

**Sarcoïdose.** Depuis 1987, date à laquelle a été rapportée la première observation de sarcoïdose survenue après traitement par interféron, une cinquantaine d'observations ont été publiées dont une quarantaine dans le cadre du traitement d'une HC chronique. [60, 61] L'atteinte cutanée, souvent à l'origine du diagnostic, est notée dans la moitié des cas, isolée ou associée à des manifestations systémiques. Le délai d'apparition varie de 15 jours à 30 mois (3 à 4 mois en moyenne) et la régression spontanée des lésions en quelques mois est observée dans la plupart des cas, sans que l'interféron soit nécessairement arrêté ou diminué.

**Divers.** Mis à part les réactions locales aux points d'injection à type d'inflammation, [62] de réactions bulleuses ou de vasculite, diverses manifestations ont été décrites : réactions eczématiformes à prédominance acrale [62] ou nummulaires, [63] hyperpigmentation cutanéomuqueuse, [64] érythème facial, hypertrichose, [65] modifications des cheveux, [66] aggravation ou déclenchement de psoriasis, de LP, de vitiligo ou de lupus érythémateux, [67] et aggravation d'une vasculite systémique liée à une CM par l'interféron pégylé. [33]

Ces effets secondaires peuvent entraîner l'arrêt du traitement, comme cela a été le cas pour la moitié des malades de la série de Dereure, [62] mais sont en général résolutifs en quelques mois à l'arrêt du traitement.

#### INSUFFISANCE HÉPATIQUE ET CIRRHOSSES

Les manifestations cutanées pouvant être observées en cas d'insuffisance hépatique, quelle que soit son étiologie, sont bien connues et particulièrement fréquentes dans la cirrhose éthylique [68] :

- les angiomes stellaires et les télangiectasies sont fréquents et prédominent sur le visage et la partie supérieure du tronc ;
- l'érythème palmaire ;
- les modifications d'origine endocrinienne liées à une hyperœstrogénie relative avec atrophie testiculaire : la peau est fine et dépilée et une gynécomastie peut apparaître ;





**Figure 5** Carence sévère en zinc chez une éthylique chronique. Dermatose érosive étendue à type d'érythème nécrolytique : « pseudoglucagonome ».

– la circulation veineuse collatérale abdominale due à l'hypertension portale ;

– le prurit et l'ictère en rapport avec la présence de sels biliaires dans la peau du fait de la cholestase intra- ou extra-hépatique. Le prurit, noté dans 40 à 50 % des cas est d'intensité variable selon les étiologies (cf infra). Il n'est pas corrélé aux taux plasmatiques des sels biliaires ;

– l'hyperpigmentation, diffuse ou localisée, n'est pas de mécanisme univoque. Hypermélanocytose et/ou hypersidérémie sont diversement associées en fonction des étiologies ;

– l'hippocratisme digital et la leuconychie totale ou signe des ongles blancs de Terry due à un épaissement des tissus du lit unguéal.

En dehors de ces signes communs qui ne sont pas toujours présents, certaines manifestations s'observent plus particulièrement selon qu'il s'agit d'une cirrhose éthylique (principale cause en France), biliaire (cirrhose biliaire primitive) ou métabolique (hémochromatose et maladie de Wilson – le déficit en alpha-1-antitrypsine est traité dans le chapitre des affections pancréatiques).

### ■ Cirrhose éthylique

La liste des signes cliniques en relation avec l'éthylisme chronique est impressionnante [68] et nous n'en détaillerons que quelques-uns.

#### Syndromes carentiels

Les multiples carences (vitamines, protéines, acides gras essentiels [AGE], oligoéléments...) sélectives ou plus souvent combinées sont fréquentes chez l'éthylique chronique. Les manifestations cutanéomuqueuses sont très variées, évocatrices dans certains cas mais parfois trompeuses. La glossite et la chéilite sont communes à plusieurs déficits mais il existe en général une manifestation dominante qui permet d'orienter le diagnostic.

- Éruption photodistribuée dans la pellagre (déficit en vitamine PP) dont le tableau peut se compléter de signes digestifs (diarrhée, épigastalgies) et de façon plus tardive de manifestations psychiques (apathie, démence).

- Hyperkératose folliculaire (HF) dans les déficits en vitamines A et C. Dans la carence en rétinol, l'HF des faces d'extension des membres et des extrémités, ainsi que la xérose généralisée sont évocatrices mais moins spécifiques et précoces que l'atteinte ophtalmologique (baisse de la vision crépusculaire et xérophthalmie). Dans le scorbut, l'HF du tronc, des fesses et des membres s'associe à

un purpura pétéchiol périfolliculaire avec poils en « tire-bouchon ». [69] L'existence d'une gingivite hypertrophique hémorragique est également un signe très évocateur. Les complications hémorragiques, avec en particulier les placards ecchymotiques, surviennent plus tardivement dans un contexte d'asthénie, d'arthralgies et de myalgies.

- Dermite d'aspect séborrhéique et/ou dermite eczématiforme avec atteinte périorificielle dans les carences en vitamines du groupe B, en zinc et/ou en AGE. Dans les déficits en zinc, on observe des lésions érythématosquameuses peribuccales, palpébrales, périnariales, génitales et périanales où l'évolution est souvent érosive avec extension à la face interne des cuisses et à la région sacrofessière. Des placards eczématiformes ou psoriasiformes des membres sont parfois associés. Dans les formes sévères, un tableau d'érythème nécrolytique migrateur (syndrome du pseudoglucagonome) peut être noté (Fig. 5). [70] Les manifestations muqueuses (stomatite, glossite, perlèche, conjonctivite parfois) sont très fréquentes et d'un grand intérêt diagnostique dans les formes mineures où les lésions sont plus discrètes à type d'eczéma craquelé (Fig. 6) ou d'intertrigo des régions génitales. Les carences en AGE sont rarement isolées. Le tableau clinique est peu spécifique et évoque volontiers une dermite microbienne ou séborrhéique avec des lésions érythématosquameuses des grands plis, du visage, du cuir chevelu, voire généralisées. La peau est sèche, atrophique et des aspects ichtyosiformes ou d'eczéma craquelé, du purpura par fragilité capillaire peuvent être notés. Les atteintes périorificielles sont parfois présentes et soulèvent la question du diagnostic différentiel et/ou de l'association possible avec une carence en zinc.

#### Lipomatose de Launois-Bensaude

Bien que le rôle de l'alcool ne soit pas exclusif et demeure mal compris, cette lipomatose multiple symétrique est très fréquemment associée à l'intoxication alcoolique. Il s'agit de volumineuses masses adipeuses siégeant préférentiellement dans la région cervicale postérieure (bosse de bison) (Fig. 7), les creux sus-claviculaires, la racine des bras (aspect en « manches bouffantes ») et la partie supérieure du tronc. Des localisations linguales ont également été décrites. Le préjudice esthétique ainsi que la gêne vestimentaire sont souvent majeurs. Il faut également mentionner la possibilité de complications à type de compressions cervicales, médiastinales ou rachidiennes, et de syndrome d'apnée du sommeil. Le traitement repose sur les liposuccions ou l'exérèse chirurgicale chez un patient sévré et sans trouble de la coagulation car le risque de lésions vasculaires est important surtout avec les liposuccions.





**Figure 6** Eczéma craquelé étendu par carence en zinc chez un éthylique chronique.



**Figure 7** Lipomatose de Launois-Bensaude. Volumineuses masses graisseuses symétriques des régions cervicales et parotidiennes.

### Psoriasis

Bien qu'il n'y ait pas vraiment de consensus sur la question, de nombreuses études font état d'une plus grande prévalence de buveurs excessifs d'alcool chez les malades psoriasiques,<sup>[71]</sup> ce qui est très largement confirmé par notre expérience à Lille. Ceci se traduit par une aggravation et une pérennisation du psoriasis, ainsi qu'une nette résistance aux traitements locaux bien conduits (dans le cadre d'une hospitalisation). À l'inverse, des améliorations franches s'observent en période d'abstinence, en l'absence de tout traitement. Le rôle de l'alcool et celui du tabac dont la consommation importante est souvent associée, ne sont pas connus.<sup>[72]</sup>

### Syndrome du pseudoglucagonome

(cf infra)

### ■ Hémochromatose héréditaire (HH)

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive dont la prévalence en France est de 1/300, ce qui en fait la plus fréquente des maladies génétiques. Elle résulte d'une hyperabsorption du fer alimentaire qui entraîne une surcharge ferrique des organes : foie, pancréas, cœur, glandes endocrines, articulations et peau.<sup>[73]</sup> La découverte en 1996

du gène HFE (H pour hémochromatose et FE pour fer) situé sur le bras court du chromosome 6 et de sa mutation C282Y trouvée à l'état homozygote chez 80 à 96 % des malades nord-européens,<sup>[74]</sup> a transformé la prise en charge diagnostique de l'HH qui reposait initialement sur des critères phénotypiques clinico-bio-histologiques parfois pris en défaut. À côté de la forme HFE 1 correspondant à la mutation C282Y, cinq autres entités ont été individualisées<sup>[75]</sup> et l'on parle désormais des « hémochromatoses génétiques ».

L'affection s'exprime généralement entre 30 et 40 ans chez l'homme et plus tardivement chez la femme relativement protégée par la déplétion ferrique due aux règles et aux grossesses. La maladie évoluée qui était décrite comme une « cirrhose bronzée avec diabète » ne s'observe plus que dans moins de 10 % des cas au moment du diagnostic, en raison des dépistages systématiques des parents des malades. Peuvent s'observer de façon très diversement associée du fait d'une faible expressivité : asthénie (70 %), cirrhose, arthropathies multiples (chondrocalcinose ou arthropathie sous-chondrale), diabète insulino-dépendant, insuffisance gonadotrophique, cardiomyopathie non obstructive et mélanodermie. Cette dernière est observée tardivement mais son aspect gris verdâtre avec accentuation sur les zones photoexposées, les cicatrices, les organes génitaux et les muqueuses est très évocateur. Elle résulte d'une stimulation de la mélanogenèse par l'hémossidérine. À ce stade, les signes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire sont également observés et il existe parfois une koïlonychie.

L'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45 % est le test biologique le plus sensible car il reflète l'hyperabsorption digestive. Il n'est toutefois pas spécifique car il est élevé dans d'autres causes de surcharge en fer comme la cirrhose alcoolique, l'HC chronique et la PCT au cours de laquelle la fréquence des mutations du gène HFE est élevée.<sup>[76]</sup>

Le traitement repose sur la déplétion ferrique par saignées itératives et poursuivies à vie de façon à maintenir la ferritinémie en-dessous de 50 mg/ml,<sup>[73]</sup> et bien sûr l'éviction de l'alcool.<sup>[74]</sup> L'avenir est probablement à l'utilisation de nouvelles molécules chélatrices ou de transporteurs spécifiques du fer comme la ferroportine.<sup>[77]</sup>

### ■ Maladie de Wilson (MW)

La MW ou dégénérescence hépatolenticulaire est une maladie génétique autosomique récessive provoquée par une accumulation de cuivre dans l'organisme résultant d'une anomalie des protéines transporteuses, ATP7A et ATP7B. Les mutations des gènes codant ces deux ATPases de type P ont été récemment identifiées.<sup>[78]</sup>

S'il était classiquement admis qu'il fallait évoquer la MW chez des sujets de moins de 30 ans, on sait désormais qu'elle peut se révéler tardivement, chez des sujets de plus de 60 ans. Les principaux signes cliniques sont neurologiques et hépatiques.<sup>[79]</sup> Les signes d'insuffisance hépatocellulaire peuvent être révélateurs.<sup>[80]</sup> Les troubles de la pigmentation peuvent être marqués mais sont tardifs et ne s'observent plus guère : hyperpigmentation brunâtre prédominant à la face antérieure des jambes liée à un dépôt de mélanine le long de la jonction dermoépidermique, coloration bleutée des lunules par dépôt de cuivre dans les ongles. L'anneau vert périorné de Kayser-Fleischer, pathognomonique mais inconstant (80 % des cas), est révélé par l'examen à la lampe à fente. Les marqueurs biologiques sont la baisse de céruloplasminémie < 0,2 g/l et l'augmentation de la cuprurie présentes respectivement dans 80 % et 85 % des cas. Il faut noter que dans 10 % des cas manquent l'anneau de Kayser-Fleischer et ces deux stigmates biologiques. La D-pénicillamine, chélateur du cuivre et traitement historique de la MW, est progressivement remplacée par le zinc, la trientine et le tétrathiomolybdate<sup>[77]</sup>.

### ■ Cirrhose biliaire primitive (CBP)

Cette maladie est due à la destruction progressive des canaux biliaires portaux de petit et moyen calibre par un processus inflammatoire chronique.



**Figure 8** Cirrhose biliaire primitive. Mélanodermie étendue et lésions de prurit (excoriations et lichénifications) du thorax.

L'asthénie et le prurit, important et permanent, sont les deux symptômes qui doivent faire évoquer le diagnostic chez une femme entre 40 et 50 ans. [81, 82] Ils précèdent parfois de plusieurs mois l'ictère par cholestase intrahépatique. Les autres signes cutanés sont la mélanodermie (Fig. 8) qui prédomine sur les zones photoexposées et les xanthomes plans ou tubéreux et/ou xanthélasma liés à l'hypercholestérolémie secondaire à la cholestase. [83]

La présence d'anticorps antimitochondries dans 90 % des cas, et particulièrement des anti-M2, considérés comme les plus spécifiques, ainsi que l'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes (sclérodémie, vitiligo, lichen plan, pemphigoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren...) sont autant d'arguments en faveur de l'origine auto-immune de la CBP. [83, 84] Le pronostic est conditionné par l'évolution inexorable vers la cirrhose mais aussi les maladies associées, notamment la sclérodémie. [84, 85] La colestyramine et l'acide ursodésoxycholique, chélateurs des sels biliaires, sont les principaux traitements du prurit. La puvathérapie, la rifampicine [82] et les plasmaphérèses ont également été proposées.

## Maladies pancréatiques

### MANIFESTATIONS CUTANÉES DES PANCRÉATITES (Tableau 1)

#### ■ Panniculite pancréatique

Encore appelée cytotéatonécrose d'origine pancréatique ou adiponécrose cutanée nodulaire (le terme « maladie de Weber-Christian d'origine pancréatique » doit être abandonné [86]), cette panniculite décrite en 1883 par Chiari est due à la libération dans la circulation d'enzymes pancréatiques, en particulier de lipase, qui détruisent le tissu graisseux. La trypsine a également une part de responsabilité en altérant la perméabilité des vaisseaux cutanés, ce qui pourrait expliquer la localisation préférentielle des lésions dans



**Figure 9** Panniculite pancréatique. Cicatrices déprimées, cupuliformes et pigmentées.

les zones de pression et de stase. La rareté de l'affection dans les pancréatites aiguës sévères, sa survenue lors d'affections pancréatiques à lipasémie normale montrent cependant que le mécanisme exact de l'atteinte cutanée n'est pas totalement élucidé. [86]

#### Manifestations cliniques

La panniculite pancréatique touche avec prédilection l'homme entre 50 et 70 ans et n'est constatée que chez 2 à 3 % des malades atteints d'affection pancréatique. Les lésions cutanées sont des nodules érythémateux profondément enchâssés dans la peau, de 1 à 3 cm de diamètre, siégeant le plus souvent sur les membres inférieurs et plus particulièrement dans les régions périarticulaires (mais des atteintes disséminées touchant parfois le visage sont possibles). On peut observer également des plaques inflammatoires localisées aux extrémités ou aux points de pression, en particulier les fesses. Ces éléments qui dans 40 % des cas précèdent les manifestations pancréatiques de quelques semaines ou mois sont habituellement très douloureux et peuvent se fistuliser avec émission d'un liquide brun jaunâtre huileux. Ils évoluent sur 2 à 8 semaines et laissent une cicatrice pigmentée parfois déprimée (Fig. 9). [87]

Les poussées de panniculite qui surviennent dans un contexte d'altération de l'état général s'accompagnent souvent de fièvre et d'arthralgies (mono-, oligo- ou polyarthrite). Des atteintes osseuses (cytotéatonécrose médullaire en particulier des os des doigts, du carpe ou des pieds entraînant d'importantes douleurs, nécroses aseptiques des têtes fémorales), des nécroses adipeuses de la sous-muqueuse intestinale, des thromboses vasculaires, des épanchements séreux sont également possibles.

#### Examens paracliniques

Le bilan biologique permet de suspecter l'origine pancréatique de cette panniculite. Il existe un syndrome inflammatoire lors des poussées, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et de façon inconstante une éosinophilie. Celle-ci est considérée comme très évocatrice. Dans 90 % des cas, les taux sanguins de lipase et/ou d'amylase sont élevés (de manière souvent dissociée) et leur excrétion urinaire (lipasurie et amylasurie) est augmentée. Le dosage de l'alpha-1-antitrypsine est normal.

Faite au bistouri, la biopsie large et profonde d'une lésion nodulaire récente montre des foyers de nécrose des cellules graisseuses dont il persiste des fragments de membrane épaissie avec parfois des microcalcifications précoces. C'est l'image caractéristique des cellules « fantômes ». En bordure des foyers de nécrose graisseuse, l'infiltrat inflammatoire neutrophile initial devient secondairement granulomateux avec lipophagie et évolution finale vers la fibrose.

#### Étiologies et pronostic

L'atteinte pancréatique associée est variable. Dans près de deux tiers des cas, il s'agit d'une pancréatite aiguë ou chronique dont les étiologies sont multiples : lithiasie biliaire, traumatisme abdominal,





**Figure 10** Placards ecchymotiques des flancs (signe de Grey Turner) et de la région ombilicale (signe de Cullen) au cours d'une pancréatite aiguë sévère.

ischémie, médicaments, <sup>[88]</sup> pancreas divisum, tumeur intracanalair papillaire et mucineuse, <sup>[89]</sup> primo-infection par le VIH avec syndrome hémophagocytaire mais surtout éthyisme chronique noté chez plus de 60 % des malades. Au cours de ces pancréatites qui peuvent évoluer sans douleurs abdominales et se compliquer de pseudokystes et/ou de fistules (habituellement pancréaticoportales <sup>[90]</sup> et plus rarement pancréaticopleurales), les nodules de cytostéatonecrose sont en règle peu nombreux, généralement moins d'une dizaine. <sup>[87]</sup> L'existence d'une panniculite au cours d'une pancréatite est considérée comme un facteur de mauvais pronostic et la mortalité survient dans plus de 40 % des cas. Lorsqu'un traitement chirurgical étiologique est possible, une guérison cutanée est souvent constatée. Sur le plan symptomatique, on peut proposer des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans 30 % des cas de panniculite, l'affection pancréatique associée est un cancer.

De façon beaucoup plus rare, la pathologie pancréatique associée peut être un pseudokyste post-traumatique.

Enfin, dans certains cas, aucune pathologie pancréatique n'est découverte. Cette situation est cependant exceptionnelle, tout comme celle récemment rapportée de panniculite au cours de laquelle c'est un cancer hépatique primitif qui a été diagnostiqué. <sup>[91]</sup> L'hypothèse d'un processus inflammatoire réactionnel et/ou d'une compression pancréatique ayant entraîné une libération massive d'enzymes a été avancée.

### Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de la panniculite pancréatique est la panniculite par déficit en alpha-1-antitrypsine (A1AT). <sup>[92]</sup> C'est l'un des déficits héréditaires les plus fréquents. La symptomatologie clinique est variable selon les phénotypes homozygotes et hétérozygotes qui ont été décrits dans cette affection. Dans les formes sévères de phénotype homozygote Pi (*protease inhibitor*) ZZ, <sup>[93]</sup> ce sont les atteintes pulmonaires, avec un emphysème panlobulaire débutant précocement et aggravé par le tabac, et hépatiques avec hépatopathie chronique évoluant vers la cirrhose, qui dominent le tableau. C'est également dans ces formes que s'observent la plupart des panniculites dont l'intérêt est qu'elles peuvent être révélatrices du déficit. <sup>[94]</sup>

Les lésions siègent préférentiellement sur le tronc et les parties proximales des membres. L'association à une fièvre et à des douleurs articulaires n'est pas rare et les nodules inflammatoires évoluent classiquement vers l'ulcération. L'image histologique est celle d'une panniculite lobulaire aiguë avec infiltration massive de neutrophiles, évoluant vers la nécrose.

Le diagnostic repose sur le dosage du taux sérique d'A1AT qui peut toutefois être normal dans les déficits qualitatifs qui requièrent alors l'identification de la mutation.

La Disulone® constitue le traitement de première intention à la dose de 100 mg/j pendant 1 à 3 mois. Les cyclines à raison de 200 mg/j peuvent également être efficaces. Néanmoins, les formes sévères peuvent justifier la prescription d'A1AT purifié d'origine humaine <sup>[94]</sup> ou recombinante.

### ■ Hémorragies sous-cutanées

Elles s'observent dans 1 à 3 % des pancréatites aiguës et sont la traduction de la diffusion selon des trajets anatomiques de l'hémorragie par nécrose du pancréas. <sup>[95]</sup> La diffusion à partir de l'espace rétropéritonéal vers les muscles de la paroi abdominale latérale se manifeste par une ecchymose des flancs encore appelée signe de Grey Turner. L'ecchymose peut être également périombilicale (signe de Cullen) lorsque la diffusion s'est faite le long du ligament rond vers l'ombilic. Ces deux signes sont parfois associés chez un même malade (Fig. 10). Ils sont exceptionnellement inauguraux et apparaissent après 2 à 3 jours d'évolution de la pancréatite. Ils sont considérés comme un marqueur de gravité avec une mortalité de l'ordre de 40 %.

Il est à signaler que le signe de Cullen n'est pas spécifique. Il a été décrit initialement au cours d'une rupture de grossesse extra-utérine. Depuis, on l'a rapporté dans de nombreuses circonstances : carcinome hépatique, abcès hépatique, après biopsie hépatique, rupture d'anévrisme aortique, perforation d'ulcère duodénal...

### ■ Livedo réticulaire

L'existence d'un livedo réticulaire asymptomatique latérothoracique et/ou de l'abdomen et des cuisses associé à une pancréatite aiguë est un fait exceptionnellement rapporté. Désigné sous le terme de « signe de Walzel », ce livedo qui est parfois unilatéral a été également remarqué dans les 24 à 48 heures précédant des poussées de pancréatite chronique éthylique. <sup>[96]</sup>

### ■ Syndrome du pseudoglucagonome

Il est traité dans un sous-chapitre (infra).

## MANIFESTATIONS CUTANÉES DES CARCINOMES PANCRÉATIQUES

### ■ Panniculite pancréatique

Les carcinomes pancréatiques peuvent se compliquer d'une panniculite. La tumeur est un adénocarcinome canalaire ou



beaucoup plus souvent un carcinome à cellules acineuses. Bien que ce dernier type tumoral ne représente que 10 % de l'ensemble des carcinomes pancréatiques, il est en effet en cause dans plus de 80 % des cas de panniculite associée au cancer. Celle-ci peut être révélatrice et son expression est souvent diffuse, extensive, volontiers à évolution fistulisante. Les manifestations articulaires et, à un degré moindre, osseuses y sont fréquentes. Sur le plan biologique, on relève habituellement une forte élévation de la lipasémie alors que les taux d'amylase sont normaux. La tumeur parfois difficilement repérable à l'examen tomodensitométrique du fait de sa petite taille est déjà souvent métastasée au moment de l'apparition des signes cutanés.<sup>[97]</sup> De ce fait, le pronostic est constamment péjoratif avec une survie moyenne de 6 mois. Outre les adénocarcinomes et les carcinomes à cellules acineuses, il existe dans la littérature quelques observations de panniculite associée à un carcinome neuroendocrine pancréatique non fonctionnel<sup>[98]</sup> ou de type insulinoïde, dans tous les cas au stade métastatique lors du diagnostic.

### ■ **Syndromes paranéoplasiques**

#### **Dermatoses paranéoplasiques exceptionnellement associées**

Les carcinomes pancréatiques peuvent être responsables de dermatoses paranéoplasiques variées : acanthosis nigricans, hypertrichose lanugineuse acquise, erythema gyratum repens, signe de Leser-Trélat. Pour chacune de ces dermatoses, même s'il y a des associations préférentielles, les néoplasies sous-jacentes sont très diversifiées et la probabilité qu'il puisse s'agir d'une tumeur pancréatique est extrêmement faible. À l'inverse, deux autres syndromes paranéoplasiques imposent la recherche d'une néoplasie du pancréas : les thrombophlébites superficielles migratrices et le syndrome « fasciite palmaire-polyarthralgies ». Il faut signaler également la nécessité de chercher ce type de néoplasme profond dans certaines familles atteintes de syndrome du naevus atypique et présentant une mutation du gène CDKN2A.<sup>[99]</sup>

#### **Thrombophlébites superficielles migratrices**

De physiopathologie multifactorielle (l'une des dernières hypothèses avancées est celle d'une relation possible entre l'état d'hypercoagulabilité et l'hypoxie tumorale<sup>[100]</sup>), elles intéressent un court segment de veine superficielle, le plus souvent des membres inférieurs, sans pathologie variqueuse associée. La localisation au dos du pied est caractéristique. Les membres supérieurs peuvent être intéressés ainsi que plus exceptionnellement la nuque et les parois thoracique et abdominale. L'atteinte unique ou d'emblée multiple est à type de nodules cutanés inflammatoires cylindriques centrés sur la veine ou de cordon induré douloureux de quelques centimètres de longueur. La régression spontanée s'effectue en 2 à 3 semaines. Très rarement associée à une phlébite profonde, l'affection qui est accompagnée de pics fébriles évolue par poussées et peut être révélatrice ou le prélude d'un trouble de l'hémostase, d'une maladie de système (maladie de Behçet ou de Buerger) ou surtout d'une néoplasie.<sup>[101]</sup> Ces thrombophlébites superficielles migratrices et paranéoplasiques, désignées sous le terme de syndrome de Trousseau, sont avant tout en relation avec un carcinome pancréatique (30 % des cas), gastrique ou pulmonaire, plus rarement colique ou génital et peuvent précéder l'apparition de la tumeur de plusieurs mois ou années. Ceci justifie le suivi régulier des thrombophlébites superficielles dites idiopathiques, en particulier chez les sujets de plus de 40 ans.

#### **Syndrome « fasciite palmaire-polyarthralgies »**

Il touche de façon symétrique les paumes et les doigts où, après une phase érythémato-œdémateuse douloureuse, s'installe une rétraction de l'aponévrose palmaire conduisant à une flexion irréductible des doigts en griffe. Une fasciite plantaire est également possible. Une cyanose, une hypersudation peuvent être notées mais il n'y a jamais de phénomène de Raynaud. Sur le plan histologique, il existe une prolifération fibroblastique du derme et du fascia associée à un

infiltrat inflammatoire périvasculaire modéré.<sup>[102]</sup> Les arthrites atteignent surtout les métacarpophalangiennes et les genoux et une capsulite rétractile de l'épaule bilatérale est souvent inaugurale. Dans près de 50 % des cas, ce syndrome révèle un carcinome ovarien généralement au stade métastatique. Parmi les autres néoplasies possibles, les carcinomes pancréatiques et pulmonaires paraissent les plus fréquents et doivent être cherchés en priorité. Notons enfin qu'un autre type d'atteinte des mains a été rapporté en association à un carcinome pancréatique. Il s'agit d'un tableau d'œdème induré touchant initialement la paume et le dos d'une seule main. Il a été considéré comme une variante de l'exceptionnel syndrome « fasciite-panniculite associée au cancer »<sup>[103]</sup>.

### ■ **Métastases cutanées**

Les métastases des carcinomes pancréatiques sont habituellement ganglionnaires, hépatiques, péritonéales mais rarement cutanées, et sur le plan histologique la tumeur primitive est un adénocarcinome. Ainsi, dans l'étude rétrospective portant sur plus de 4 000 patients atteints de carcinome au stade métastatique, 107 d'entre eux avaient une tumeur pancréatique<sup>[104]</sup> et dans deux cas seulement, elle était à l'origine de lésions secondaires cutanées (1,9 %). Une revue très récente de la littérature portant sur 11 observations de métastases cutanées de carcinome pancréatique mentionne que pour sept malades, la lésion était unique et chez six d'entre eux de localisation ombilicale,<sup>[105]</sup> réalisant le classique « nodule de sœur Marie-Joseph ». L'ombilic est une topographie de prédilection pour les métastases des néoplasies intra-abdominales. Celles-ci sont avant tout gastro-intestinales, à l'origine de 55 % des nodules chez l'homme, et gynécologiques dans 45 % des cas féminins.<sup>[106]</sup> Le pancréas est également un site primitif de cancer assez souvent en cause, à l'origine de 18 % des nodules chez l'homme et de 8 % chez la femme. Le caractère révélateur de la métastase ombilicale est variable selon les séries (14 à 45 % des cas) mais il existe une unanimité pour considérer qu'il s'agit d'un facteur de très mauvais pronostic avec une survie qui excède rarement 10 mois.

En dehors de l'ombilic, les métastases cutanées de cancer pancréatique, uniques ou multiples, peuvent être constatées dans des topographies à distance de la tumeur primitive : scalp, visage, région axillaire, membre supérieur, fesse,<sup>[107]</sup> gros orteil. Elles peuvent également siéger sur le site d'implantation percutané d'un cathétérisme biliaire.<sup>[108]</sup>

## **MANIFESTATIONS CUTANÉES DES TUMEURS PANCRÉATIQUES ENDOCRINES**

### ■ **Érythème nécrolytique migrateur, syndromes du glucagonome et du pseudoglucagonome**

Tumeur endocrine la plus souvent maligne du pancréas développée aux dépens des îlots alpha de Langerhans, le glucagonome se manifeste sur le plan cutanéomuqueux par une éruption très caractéristique que Wilkinson en 1973 a proposé d'appeler « érythème nécrolytique migrateur » (ENM). Trente ans auparavant, Becker et al., dans une revue sur les manifestations cutanées des néoplasies internes, avaient déjà décrit l'association d'un carcinome pancréatique et d'une dermatose prurigineuse, érythémateuse, papulovésiculeuse, à disposition annulaire. Ce n'est qu'ultérieurement, en 1966, que McGavran et al. établissent la relation entre cette éruption particulière et une tumeur pancréatique sécrétrice de glucagon.

L'ensemble des signes cliniques et biologiques imputables à cette prolifération tumorale est en 1974 appelé par Mallinson et al. « syndrome du glucagonome ». La même année cependant, Thivolet et al. remettent en cause la spécificité du tableau cutané en décrivant le premier cas d'érythème nécrolytique migrateur sans glucagonome mais associé à une pancréatite chronique. Depuis, d'autres types d'association ont été rapportés. Le diagnostic de pseudo-glucagonome ne doit cependant être envisagé qu'après avoir recherché et éliminé une tumeur pancréatique sécrétante.



**Figure 11** Syndrome du glucagonome. Érythème nécrolytique migrateur.

### Érythème nécrolytique migrateur

Cette dermatose évolue par poussées et rémissions spontanées. Elle est composée de macules érythémateuses au centre desquelles apparaissent rapidement des bulles flaccides, très fragiles, qui après rupture vont laisser place à des érosions et des croûtes (Fig. 11). Les lésions ont une évolution centrifuge avec processus de cicatrisation initialement central, ce qui leur donne un aspect annulaire arciforme parfois serpigneux. L'ensemble de ce processus évolutif qui laisse une pigmentation résiduelle dure de 8 à 15 jours mais l'évolution de l'ensemble des lésions n'est pas synchrone, ce qui confère à la dermatose un aspect polymorphe. Elle est également remarquable par sa topographie qui intéresse les régions péri-orificielles (visage, périnée), les plis où les lésions sont parfois très érosives et douloureuses, [109] la partie basse de l'abdomen, les fesses, les cuisses, les extrémités des membres. Le prurit est très fréquent et souvent intense mais il peut être remplacé par une sensation de cuisson au niveau des zones évolutives.

Dans certains cas, l'éruption peut prendre un aspect d'eczéma craquelé [110] ou de dermite psoriasiforme étendue. [111] La présence d'une kératodermie palmoplantaire a également été rapportée. Des manifestations muqueuses sont en général associées à l'atteinte cutanée : [110] stomatite, glossite atrophique douloureuse, chéilite angulaire, anite, balanite ou vulvite. Des altérations unguéales non spécifiques à type de fragilité, de striations longitudinales ou d'hyperpigmentation, une finesse des cheveux, voire une alopecie sont parfois également notées.

L'examen histologique est hautement évocateur pourvu que la biopsie soit effectuée sur une lésion récente. Sous une parakératose, on observe un processus de nécrose du tiers supérieur de l'épiderme avec dégénérescence vacuolaire et pycnose alors que les assises épidermiques inférieures sont respectées ou parfois le siège d'une discrète spongiose. C'est la très classique image de « tranche napolitaine ». Le décollement bulleux qui apparaît est donc très superficiel, sans acantholyse, et l'immunofluorescence directe est négative.

### Syndrome du glucagonome

Le glucagonome est une tumeur extrêmement rare (incidence estimée à 1 cas pour 20 millions par an) qui touche des sujets dont l'âge moyen se situe entre 50 et 60 ans mais des cas ont été décrits dès la vingtième année. [112] L'atteinte préférentielle des femmes (60 % des malades) notée dans les séries anciennes paraît en réalité très inconstante. [113]

**Manifestations cliniques.** Signe majeur, l'ENM est présent chez la quasi-totalité des malades à un moment de l'évolution et inaugural

dans près de 70 % des cas. [113] L'atteinte cutanée est parfois le seul signe d'appel et lorsque sa présentation est atypique, psoriasiforme par exemple, le diagnostic de glucagonome peut n'être évoqué qu'après plusieurs années. [109, 110, 113, 114] L'altération de l'état général est très fréquente avec amaigrissement chez 70 % des malades lors du diagnostic, le plus souvent sans anorexie. D'autres manifestations sont inconstamment associées : diarrhée dans 15 à 30 % des cas, douleurs abdominales plus rarement, troubles psychiatriques (syndrome dépressif ou confusionnel) dans 20 % des cas, baisse de l'acuité visuelle et surtout thromboses veineuses profondes avec risque d'embolie pulmonaire. Ces manifestations thromboemboliques sont notées d'emblée chez 11 à 14 % des malades et jusqu'à 30 % d'entre eux au cours de l'évolution de leur tumeur. Elles sont par ailleurs une cause fréquente de décès. [115]

**Manifestations biologiques.** Elles font partie des critères diagnostiques. Le diabète (ou parfois l'hyperglycémie modérée à jeun) est présent dans 90 % des cas et inaugural dans près de 40 % des cas, pouvant précéder de plusieurs années l'ENM chez les patients développant ces deux manifestations. [113] Il est classiquement considéré comme modéré mais la nécessité d'un recours à l'insuline a été soulignée dans plusieurs séries. [113] L'apparition d'un trouble glycorégulateur sur un terrain inhabituel, à savoir chez un patient amaigri, âgé, sans antécédents familiaux, en association à des signes cutanés et/ou de la diarrhée doit attirer l'attention et faire penser à la possibilité d'une tumeur pancréatique sous-jacente. L'absence de diabète après plusieurs années d'évolution d'un ENM est rarement rapportée et de physiopathologie toujours très discutée. [109]

Il existe fréquemment une anémie modérée typiquement normochrome normocytaire, proportionnelle à la sévérité du syndrome, ainsi qu'un syndrome inflammatoire. L'hypo-aminoacidémie est quasiment toujours présente. Une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie sont souvent notées. En revanche, la zincémie est habituellement, [112] mais inconstamment, normale. [109, 110, 114]

Le dosage du glucagon plasmatique permet d'établir le diagnostic. Son taux est généralement supérieur à 1000 pg/ml [113] (valeurs normales comprises entre 50 et 150 pg/ml) et peut même dans certains cas dépasser les 50 000 pg/ml (à noter que la glucagonémie peut être légèrement augmentée mais toujours inférieure à 500 pg/ml dans certaines situations : jeûne prolongé, pancréatite, cirrhose, insuffisance rénale, diabète décompensé, hyperglucagonémie familiale...). [112] À l'inverse, dans d'authentiques syndromes du glucagonome, le taux de glucagon peut être normal ou très légèrement élevé. Il est alors nécessaire de

renouveler le dosage car la glucagonémie peut être variable d'un prélèvement à un autre. On peut également demander un dosage des précurseurs mais il ne s'agit pas encore d'un examen de routine. Enfin, les taux plasmatiques d'autres sécrétions hormonales peuvent être augmentés.<sup>[113]</sup>

**Tumeur pancréatique.** Elle est le plus souvent unique, de grande taille (de 2 à plus de 5 cm au moment du diagnostic)<sup>[113, 116]</sup> et localisée généralement dans la queue du pancréas (47 à 75 % des cas).<sup>[112, 117]</sup> Pour la mettre en évidence, on réalise en première intention un examen tomодensitométrique sans et avec produit de contraste. Cet examen permet également d'apprécier un éventuel envahissement des structures adjacentes : adénopathies, métastases hépatiques (celles-ci peuvent être également visualisées par une simple échographie transpariétale). Si la tumeur n'est pas localisée grâce à la tomодensitométrie, on demande en seconde intention une échocœlioscopie. Celle-ci remplace maintenant l'artériographie coeliaque sélective qui est pratiquement abandonnée. Une imagerie par résonance magnétique pourra également être pratiquée. A ces investigations est associée une scintigraphie à l'octréotide marqué qui permet une exploration fonctionnelle en visualisant l'hyperfixation de la tumeur et de ses lésions secondaires éventuelles. Dans l'avenir, la tomographie d'émission de positons aura probablement une place notable dans la prise en charge de ce type de pathologie.<sup>[118]</sup>

Comme la plupart des tumeurs endocrines, le diagnostic de malignité n'est pas toujours aisé à établir, plusieurs caractéristiques histologiques des processus néoplasiques étant souvent manquantes. Aussi, pour certains, seule la mise en évidence de métastases est un critère de certitude. Il existe donc dans la littérature une certaine disparité avec des pourcentages de malignité qui varient de 60 à presque 100 et de métastases lors du diagnostic initial comprises entre 52 et 90.<sup>[112, 117]</sup> Ces données statistiques plaident en faveur de la malignité ou du potentiel malin de tous les glucagonomes et de leur risque métastatique majeur mais non obligatoire. Si ces lésions secondaires apparaissent, elles sont avant tout hépatiques et ganglionnaires, le plus souvent coeliaques. D'autres localisations sont également possibles : osseuses, surrenaliennes, rénales, pulmonaires. La tumeur pancréatique dont la plupart des cellules sont marquées avec l'anticorps dirigé contre le glucagon peut parfois exprimer d'autres peptides. Dans ces tumeurs endocrines mixtes,<sup>[109]</sup> les contingents cellulaires sécrétant ces autres peptides sont cependant le plus souvent silencieux sur le plan clinique et biologique. L'insuline est la sécrétion la plus fréquemment associée à celle du glucagon puis vient ensuite la gastrine qui peut entraîner l'apparition d'ulcères multiples et récidivants, habituellement du duodénum (syndrome de Zollinger-Ellison). Ce syndrome a été trouvé dans 10 % des cas de certaines séries de glucagonomes<sup>[112]</sup> et doit être recherché systématiquement. De façon plus exceptionnelle, la tumeur pancréatique peut exprimer d'autres hormones<sup>[115]</sup> comme l'adrenocorticotrophique hormone (ACTH), la somatostatine, le VIP (*vasoactive intestinal peptide*) ...

Le glucagonome peut enfin s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM1 ou syndrome de Wermer). Ce syndrome héréditaire a souvent une expression cutanée avec présence d'angiofibromes, de collagénomes et plus rarement de macules dyschromiques ou de lipomes. Suite à la découverte d'un glucagonome, la recherche des différentes atteintes endocriniennes possibles de ce syndrome est cependant rarement nécessaire car si elles existent, elles sont en général diagnostiquées avant la tumeur pancréatique.

**Physiopathologie.** Le rôle du glucagon dans la physiopathologie des lésions cutanées est toujours discuté mais l'hypothèse la plus communément admise incrimine son effet catabolique protidique, ce qui induit une hypoaminoacidémie. Celle-ci entraîne une déplétion protidique épidermique responsable des nécroses cellulaires. Deux constatations cliniques plaident en faveur de ce mécanisme : d'une part l'amélioration de l'état cutané chez certains malades après perfusion d'acides aminés,<sup>[119]</sup> et d'autre part la remontée des taux d'acides aminés après traitement du glucagonome. Le glucagon favorise également l'augmentation de l'acide

arachidonique épidermique qui pourrait, par activation des médiateurs de l'inflammation, entraîner des signes cutanés. Il n'est pas exclu par ailleurs qu'il ait une part de responsabilité dans l'apparition des thromboses veineuses. Celles-ci, classiquement en rapport avec une possible sécrétion tumorale de facteur X,<sup>[115]</sup> ont en effet été constatées chez des patients ayant développé un ENM après traitement d'hypoglycémies paranéoplasiques par perfusions de glucagon.<sup>[120]</sup> Il existe néanmoins des glucagonomes totalement asymptomatiques, ce qui laisse penser que si le glucagon a une responsabilité très probable, d'autres facteurs étiologiques doivent être incriminés comme les déficits en zinc et/ou en acides gras essentiels.<sup>[112]</sup> Ceux-ci sont considérés comme des mécanismes majeurs de l'ENM sans tumeur pancréatique mais dans certains cas de glucagonome, la correction de ces éventuels déficits s'est révélée très efficace.

L'hyperglucagonémie est également responsable du diabète. La sévérité du trouble glycorégulateur n'est cependant pas corrélée à l'importance de la sécrétion hormonale tumorale. L'absence de diabète reste une particularité peu rapportée dans la littérature et de physiopathologie toujours obscure. L'hypothèse d'une production par la tumeur d'une forme immature de glucagon qui engendrerait un hypercatabolisme sans induire d'hyperglycémie a été avancée. Dans certains cas, la glycémie à jeun peut même être basse et se révéler trompeuse. Cette situation paradoxale doit conduire à la recherche d'une sécrétion insulinaire ou pro-insulinaire associée à celle du glucagon.<sup>[109]</sup>

**Traitement.** L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur pancréatique est l'unique traitement curatif. Plusieurs types d'intervention sont possibles : pancréatectomie gauche, spléno-pancréatectomie caudale, duodéno-pancréatectomie céphalique, pancréatectomie subtotale ou totale associée à une résection des métastases hépatiques si elle est techniquement possible et/ou exploration peropératoire hépatique et des chaînes ganglionnaires de voisinage avec curage si envahissement.

L'amélioration cutanéomuqueuse est notée dès la 48<sup>e</sup> heure après l'intervention. La résolution complète de l'éruption est généralement obtenue en moins de 15 jours en même temps que se normalise la glucagonémie. Le diabète en revanche disparaît de façon plus inconstante. Dans les cas où la tumeur n'a pu être enlevée en totalité ou s'il s'agit de lésions inopérables ou de récidives ou de métastases, on propose une chimiothérapie par voie générale. La streptozocine (Zanosar®) est de moins en moins utilisée et le traitement de première ligne à l'heure actuelle est la dacarbazine (Déticène®) administrée toutes les 4 semaines pour une durée pouvant atteindre parfois 1 ou 2 ans. Depuis de nombreuses années, on y associe de l'octréotide (Sandostatine®). Cet analogue de la somatostatine qui inhibe la synthèse de nombreuses hormones digestives<sup>[116]</sup> et notamment du glucagon (mais qui n'inhibe cependant pas la croissance tumorale) permet d'envisager des traitements palliatifs de longue durée. L'octréotide peut être également utilisé en préopératoire avec une efficacité rapide (dès le deuxième jour)<sup>[114]</sup> mais inconstante sur l'ENM. Les perfusions d'acides aminés, la supplémentation orale en zinc et acides gras essentiels,<sup>[119]</sup> le régime hyperprotidique représentent un traitement symptomatique d'appoint intéressant. Le contrôle du diabète et la prévention des thromboses veineuses périphériques seront également associés.

**Pronostic.** Bien que la plupart des cas soient diagnostiqués à un stade avancé, le glucagonome a un pronostic variable dépendant de la réponse au traitement. La médiane de suivi après diagnostic est souvent donnée comprise entre 2 et 3 ans.<sup>[115]</sup> En fait, en raison de la lenteur de la croissance tumorale, plus de la moitié des patients ont une espérance de vie qui dépasse les 5 ans et peut même atteindre 10 ans, voire plus, malgré des interventions chirurgicales incomplètes. Des évolutions prolongées sont également possibles en cas de métastases hépatiques.

Les décès sont avant tout dus aux complications thromboemboliques et à un degré moindre aux infections et saignements digestifs.<sup>[112]</sup>

Après traitement, un suivi clinique régulier et prolongé est nécessaire, à la recherche de récidives qui peuvent apparaître après



plusieurs années avec parfois une expression clinique très limitée et trompeuse.<sup>[121]</sup> Ce suivi comprend également un contrôle annuel des taux plasmatiques des différentes hormones sécrétées par le pancréas endocrine (possibilité d'apparition secondaire d'un syndrome de Zollinger-Ellison ou d'un VIPome par exemple) ainsi qu'une recherche d'autres tumeurs endocrines s'intégrant dans une NEM 1<sup>[112]</sup>.

### Syndrome du pseudoglucagonome

Si l'ENM doit faire rechercher un glucagonome, il n'est cependant pas pathognomonique et peut être constaté dans d'autres états pathologiques, le plus souvent carenciels. Leur point commun essentiel est un déficit en zinc<sup>[122]</sup> auquel s'ajoute probablement mais de façon plus marginale une carence en acides gras essentiels.<sup>[123]</sup>

Ces pseudoglucagonomes sont avant tout observés au cours des pancréatites chroniques, des syndromes de malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Crohn) et surtout des cirrhoses éthyliques.<sup>[122]</sup> Dans celles-ci, le déficit en zinc est bien connu<sup>[124]</sup> et lié à la réduction des apports, la majoration des pertes, la baisse de la sérumalbumine, le déficit de stockage hépatique ainsi qu'à la malabsorption. En général cependant, cette carence est asymptomatique ou limitée à un eczéma craquelé et/ou une perlèche angulaire et une glossite.<sup>[70]</sup> Lorsque la carence devient sévère, le tableau d'ENM s'installe rapidement et de façon diffuse avec atteinte des muqueuses buccales et anogénitales. La zincémie plasmatique qui ne représente pourtant qu'1 % du pool zincique est effondrée alors que le zinc érythrocytaire peut rester dans des valeurs normales (longue demi-vie des érythrocytes). La supplémentation zincique parentérale (zinc injectable Aguettant®) se révèle spectaculairement efficace en quelques jours mais ne dispense pas d'une vérification de la normalité de la glucagonémie (rappelons cependant que dans ces causes principales de pseudoglucagonome, le glucagon peut être parfois légèrement augmenté).

D'autres étiologies d'ENM sans glucagonome sont également possibles :<sup>[125]</sup> adénocarcinome jéjunale ou rectal, tumeurs pancréatiques endocrines autres que le glucagonome (insulinome, gastrinome), carcinomes hépatocellulaires ou bronchiques, hémochromatose, pancréatite post-traumatique, toxicomanie à l'héroïne, perfusions de glucagon (traitement d'hypoglycémies paranéoplasiques...).<sup>[120, 125]</sup> Signalons enfin que plusieurs cas d'érythème nécrolytique ont été rapportés au cours d'hépatites C actives.<sup>[126, 127]</sup> Si sur le plan histologique leur aspect est identique à celui de l'ENM, sur le plan clinique la présentation est différente puisque la dermatose ne touche que les extrémités, en particulier le dos des pieds. Cet érythème nécrolytique acral nous semble donc assez éloigné du tableau de pseudoglucagonome et paraît davantage se rapprocher des lésions érosives et localisées parfois constatées en

cas de déficit chronique en zinc chez les cirrhotiques éthyliques.<sup>[124]</sup> L'hypothèse d'une forme limitée d'ENM n'est cependant pas exclue, ce d'autant que chez ces patients atteints d'hépatite C, la zincémie paraît normale et que sous traitement suppléatif, l'amélioration n'est que partielle.

### ■ **Syndrome carcinoïde**

Il est lié à la sécrétion de peptides vasoactifs (sérotonine, histamine, prostaglandine, bradykinine, kallikréine, VIP). Dans ce syndrome, les chances de découvrir la tumeur au niveau pancréatique sont cependant extrêmement faibles (0,55 % dans l'analyse de plus de 8 000 cas de tumeur carcinoïde<sup>[128]</sup>) comparativement à la fréquence des localisations gastro-intestinales (73,7 %) et bronchopulmonaires (25,1 %). Lorsqu'elles sont symptomatiques, ces tumeurs carcinoïdes pancréatiques sont au stade métastatique ou compressif et les signes d'appel sont avant tout des douleurs abdominales ou de la diarrhée. Les épisodes de flush sont inconstamment notés.<sup>[121, 129, 130]</sup>

### ■ **Syndrome de Cushing**

En rapport avec la sécrétion ectopique la plupart du temps de pro-opiomélanocortine (précurseur de l'ACTH) et/ou beaucoup plus rarement de CRH (*corticotrophin releasing hormone*), le syndrome de Cushing paranéoplasique survient le plus fréquemment au cours des carcinomes bronchiques à petites cellules et des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Les tumeurs endocrines pancréatiques sont également souvent en cause. Dans la revue récente de 530 cas de syndrome de sécrétion ectopique de pro-opiomélanocortine rapportés dans la littérature, 16 % sont d'origine pancréatique contre 27 % pour les carcinomes bronchiques à petites cellules et 25 % pour les carcinoïdes bronchiques.<sup>[131]</sup> L'expression clinique du syndrome de Cushing paranéoplasique est généralement différente de la maladie de Cushing avec une dysmorphie qui peut manquer, mais en revanche la présence fréquente d'une mélanodermie.

### ■ **Métastases cutanées**

La majorité des métastases de carcinome pancréatique sont ombilicales et en rapport avec un adénocarcinome (cf supra). De façon rare, il peut s'agir également d'une tumeur endocrine, parfois de type carcinoïde.<sup>[132]</sup>

### ■ **Manifestations non spécifiques**

Les tumeurs de type insulinome, gastrinome, VIPome, somatostatine n'ont pas d'expression cutanée directement liée à leur sécrétion hormonale.<sup>[116]</sup> Les atteintes dermatologiques parfois constatées sont non spécifiques, en rapport avec les carences secondaires aux manifestations diarrhéiques.

## Références ➤

## Références

- [1] Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000; 79: 47-56
- [2] Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002; 20: 449-458
- [3] Jones AM, Warken K, Tying SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002; 20: 233-247
- [4] Cribier B, Noacco G. Urticaire chronique et infections. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2003; 130: 1543-1552
- [5] Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 441-448
- [6] Gambichler T, Paech V, Rotterdam S, Stucker M, Boms S, Altmeyer P. Hepatitis B -associated adult-onset Still's disease presenting with neutrophilic urticaria. *Eur. J. Med. Res.* 2003; 8: 527-530
- [7] Caputo R, Gelmetti C, Ermacora E, Gianni E, Silvestri A. Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 207-210
- [8] Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* 1995; 74: 238-253
- [9] Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J. Autoimmun* 2001; 16: 269-274
- [10] Andreu M, Gordien E, Lhote F, Andre MH, Deny P, Guillevin L. La périartérite noueuse, complication immédiate d'une hépatite aiguë virale B. Trois observations. *Ann. Méd. Interne* 2003; 154: 205-208
- [11] Tang MB, Liew KV, Ng PP, Tan SH, Ng SK. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with precore mutant hepatitis B infection. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 885-886
- [12] Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 706-713
- [13] Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *J. Hepatol.* 2003; 39: 583-588
- [14] Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines - a review. *Vaccine* 1998; 16: 329-334
- [15] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-820
- [16] Grézar P, Chéfaï M, Philippot V, Perrot H, Faisant M. Lupus érythémateux cutané et aphtose buccale après vaccination contre l'hépatite B chez un enfant âgé de 6 ans. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1996; 123: 657-659
- [17] Bourgeois AM, Dore MX, Croue A, Leclech C, Verret JL. Périartérite noueuse cutanée après une vaccination contre l'hépatite B. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2003; 130: 205-207
- [18] Schmutz JL, Posth M, Granel F, Trechot P, Barbaud A. Sclérodémie localisée après vaccination contre l'hépatite B. *Presse Med.* 2000; 29: 1046
- [19] Poulton JK, Kauffman CL, Lutz LL, Sina B. Solitary mastocytoma arising at a hepatitis B vaccination site. *Cutis* 1999; 63: 37-40
- [20] Erbagci Z. Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. *J. Dermatol.* 2002; 29: 781-785
- [21] Andiran N, Sentürk GB, Bükülmez G. Combined vaccination by measles and hepatitis B vaccines: a new cause of Gianotti-Crosti syndrome. *Dermatology* 2002; 204: 75-76
- [22] Limas C, Limas CJ. Lichen planus in children: a possible complication of hepatitis B vaccines. *Pediatr. Dermatol.* 2002; 19: 204-209
- [23] Flageul B, Hassan F, Pinquier L, Blanchet-Bardon C, Dubertret L. Lichen pemphigoid associé à une hépatite B évolutive chez un enfant. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1999; 126: 604-607
- [24] Bessis D, Hellier I, Dereure O, Guilhaud JJ. Porphyrie cutanée tardive. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2001; 128: 1068-1074
- [25] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33: 355-374
- [26] El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabenack L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439-1445
- [27] Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 159-179
- [28] Cacoub P. Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Gastroentérol. Clin. Biol.* 2002; 26: B210-B219
- [29] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC et al. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2204-2212
- [30] Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro CM. The dermatopathologic manifestations of hepatitis C infection: a clinical, histological and molecular assessment of 35 cases. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 573-579
- [31] Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 suppl6: S78-S84
- [32] Boyer O, Saadoun D, Abriol J, Dodille M, Piette JC, Cacoub P et al. CD4+ CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2004; 103: 3428-3430
- [33] Batisse D, Karmochkine M, Jacquot C, Kazatchkine MD, Weiss L. Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon alfa. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 701-703
- [34] Chandresis MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2004; 43: 532-533
- [35] Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1230-1233
- [36] Güngör E, Cirit A, Alli N, Karakayali G, Gür G, Artüz F. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and cryoglobulinemia in patients with leukocytoclastic vasculitis. *Dermatology* 1999; 198: 26-28
- [37] Cruz-Rojas J, Fontanellas A, Moran-Jimenez MJ, Navarro-Ordóñez S, García-Bravo M, Mendez M. Precipitating/aggravating factors of porphyria cutanea tarda in Spanish patients. *Cell. Mol. Biol.* 2002; 48: 845-852
- [38] Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 225-232
- [39] Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L, Maier H, Steindl-Munda P, Gangl A et al. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1301-1302
- [40] Fernandez I, Castellano G, de Salamanca RE, Colina F, Gomez de la Camara A, Moran MJ et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alfa therapy chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 314-319
- [41] Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2003; 14: 115-127
- [42] Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T et al. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18: 258-266
- [43] Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, Thibault V, Amoura Z, Nguyen L et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1,576 patients in France. *Am. J. Hematol.* 2001; 67: 168-171
- [44] Viguier M, Rivet J, Agbalika F, Kerviler E, Brice P, Dubertret L et al. B-cell lymphomas involving the skin associated with hepatitis C virus infection. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41: 577-582
- [45] Cacoub P, Maisonneuve T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 109-118
- [46] Soufir N, Descamps V, Crickx B, Thibault V, Cosnes A, Bécherel PA et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1001-1002
- [47] Kelkar PS, Butterfield JH, Kalaaji AN. Urticarial vasculitis with asymptomatic chronic hepatitis C infection: response to doxepin, interferon-alfa, and ribavirin. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002; 35: 281-282
- [48] Chia SC, Bergasa NV, Kleiner DE, Goodman Z, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43: 2177-2183
- [49] Dega H, Francès C, Dupin N, Lebre C, Simantov A, Callot C et al. Prurit et virus de l'hépatite C. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1998; 125: 9-12
- [50] Doria C, Mandala L, Smith J, Vitale CH, Lauro A, Gruttadauria S et al. Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus related intractable pruritus. *Liver. Transpl.* 2003; 9: 437-443
- [51] Yosipovitch G, Fleischer A. Itch associated with skin disease: advances in pathophysiology and emerging therapies. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4: 617-622
- [52] Garg VK, Karki BM, Agrawal S, Agarwalla A, Gupta R. A study from Nepal showing no correlation between lichen planus and hepatitis C viruses. *J. Dermatol.* 2002; 29: 411-413
- [53] Daramola OO, George AO, Ogunbiyi AO. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? *Int. J. Dermatol.* 2002; 41: 217-219
- [54] Gimenez-Garcia R, Pérez-Castrillon JL. Lichen planus and hepatitis C virus infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003; 17: 291-295
- [55] Tousi P, Rahmati M, Khorshid M. Urticaria and hepatitis C infection: is there a relationship? *Int. J. Dermatol.* 2002; 41: 712-713
- [56] Brouard M, Borradori L. Red fingers syndrome associated with hepatitis C virus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002; 16: 187-188
- [57] Baz K, Yazici AC, Kaya TI, Ikizoglu G, Ulubas B, Apat DD et al. Neutrophilic dermatosis of the hands (localized Sweet's syndrome) in association with chronic hepatitis C and sarcoidosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2003; 28: 377-379
- [58] Okai T, Shirasaki F, Sawabu N. Erythematous maculopapular eruption due to ribavirin administration in a patient with chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 36: 283-284
- [59] Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C, Wolter M, Zeuzem S. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1686-1688
- [60] Wendling J, Descamps V, Grossin M, Marcellin P, Le Bozec P, Belach S et al. Sarcoidosis during combined interferon alpha and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 546-547
- [61] Cogrel O, Dautre MS, Marlière V, Beylot-Barry M, Couzi-gou P, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146: 320-324
- [62] Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhaud JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 1142-1146
- [63] Moore MM, Elperin DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 215-217
- [64] Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Böhm M, Kemmeren MH et al. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 390-394
- [65] Misery L. Diffuse hypertrichosis in the course of hepatitis C treatment by IFN-alpha and ribavirin. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22: 881-882
- [66] Bessis D, Luong MS, Blanc P, Chapoutot C, Larrey D, Guilhaud JJ et al. Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 392-393
- [67] Pouthier D, Theissen F, Humbel RL. Lupus syndrome, hypothyroidism and bullous skin lesions after interferon alfa therapy for hepatitis C in a haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 174
- [68] Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 1-16
- [69] Safa G, Piéto-Le Corvaisier CH, Cadiou C, Pasquier A, Rivoallan N. Scorbut en l'an 2000 : 3 cas. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2001; 128: 1225-1228
- [70] Delaporte E, Catteau B, Piette F. Necrolytic migratory erythema-like eruption in zinc deficiency associated with alcoholic liver disease. *Br. J. Dermatol.* 1997; 137: 1011-1012
- [71] Meyer N, Roman P. Psoriasis et alcool. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2003; 130: 409-412
- [72] Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption. Evidence from an Italian case-control study. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1479-1484
- [73] Bismuth M, Aguilar-Martinez P, Michel H. L'hémochromatose héréditaire. *Presse Méd.* 2003; 32: 1716-1723

- [74] Scotet V, Merour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Ragueneas O et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 129-134
- [75] Le Gall JY. Faut-il dépister systématiquement l'hémochromatose génétique? *Presse Méd.* 2003; 32: 1588-1590
- [76] Skowron F, Bérard F, Grézard P, Wolf F, Morel Y, Perrot H. Rôle du gène de l'hémochromatose (HFE) dans la porphyrie cutanée tardive. *Ann. Dermatol. Vénérol.* 2001; 128: 600-604
- [77] Murray KF, Lam D, Kowdley KV. Current and future therapy in haemochromatosis and Wilson's disease. *Exp. Opin. Pharmacother* 2003; 4: 2239-2251
- [78] Hsi G, Cox DW. A comparison of the mutation spectra of Menkes disease and Wilson disease. *Hum. Genet* 2004; 114: 165-172
- [79] Gitlin JD, Wilson. disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868-1877
- [80] Diris N, Derancourt C, Levy S, Bernardeau K, Durand F, Bernard P. Maladie de Wilson révélée par des signes cutanés. *Nouv Dermatol* 2002; 21: 15-17
- [81] Bergasa NV. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver Dis.* 2003; 7: 879-900
- [82] Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1: 297-302
- [83] Reed JR, De Luca N, McIntyre AS, Wilkinson JD. Localized morphoea, xanthomatosis and primary biliary cirrhosis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 652-653
- [84] Stroehmann A, Dörner T, Lukowsky A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR. Cutaneous T cell lymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis and secondary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol* 2002; 29: 1326-1329
- [85] Szigeti N, Fabian G, Czirjak L. Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002; 16: 276-279
- [86] Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45: 325-361
- [87] Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 413-417
- [88] Echeverria CM, Fortunato LP, Stengel FM, Laurini J, Diaz C. Pancreatic panniculitis in a kidney transplant recipient. *Int. J. Dermatol.* 2001; 40: 751-753
- [89] Le Borgne J, Partensky C, De Calan L, Moussu P, Moyon J, Joubert M. Syndrome de Weber-Christian et tumeur intracanaléaire papillaire et mucineuse du pancréas. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1999; 23: 281-283
- [90] Le Corquillé M, Levy P, Nahon S, Ponsot P, Hammel P, Delas N et al. Syndrome de Weber-Christian dû à une fistule pancréatico-mésentérique supérieure au décours d'une pancréatite aiguë alcoolique. *Gastroentérol. Clin. Biol.* 2003; 27: 660-662
- [91] Corazza M, Salmi R, Strumia R. Pancreatic panniculitis as a first sign of liver carcinoma. *Acta. Derm. Venereol.* 2003; 83: 230-231
- [92] McBean J, Sable A, Maude J, Robinson-Bostom L. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Cutis* 2003; 71: 205-209
- [93] Luisetti M, Seersholm N. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164-169
- [94] Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, Ferguson BJ, McGregor AD, Hedges AR et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin®). *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 1258-1261
- [95] Bem J, Bradley EL3rd. Subcutaneous manifestations of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 16: 551-555
- [96] Gould JW, Helms SE, Schulz SM, Stevens SR. Relapsing livedo reticularis in the setting of chronic pancreatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 1035-1036
- [97] Heykarts B, Anseeuw M, Degreef H. Panniculitis caused by acinous pancreatic carcinoma. *Dermatology* 1999; 198: 182-183
- [98] Preiss JC, Faiss S, Loddenkemper C, Zeitz M, Duchmann R. Pancreatic panniculitis in an 88-year-old man with neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2002; 66: 193-196
- [99] Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, Austin MA. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2003; 98: 798-804
- [100] Denko NC, Giaccia AJ. Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis. *Cancer Res.* 2001; 61: 795-798
- [101] Bessis D, Porneuf M, Dandurand M, Ramos J, Ciurana AJ. Superficial migratory thrombophlebitis. *Eur. J. Dermatol.* 1993; 3: 480-483
- [102] Pfingsraff J, Buckingham RB, Killian PJ, Keister SR, Brereton WF, Weinblatt ME et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 1986; 16: 118-125
- [103] Cox NH, Ramsay B, Dobson C, Comaish JS. Woody hands in a patient with pancreatic carcinoma: a variant of cancer-associated fasciitis-panniculitis syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 995-998
- [104] Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29: 228-236
- [105] Takeuchi H, Kawano T, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yao T et al. Cutaneous metastasis from pancreatic adenocarcinoma: a case report and a review literature. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 275-277
- [106] Dubreuil A, Domp Martin A, Barjot P, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or sister Mary Joseph's nodule. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 7-13
- [107] Florez A, Roson E, Sanchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Solitary cutaneous metastasis on the buttock: a disclosing sign of pancreatic adenocarcinoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000; 25: 201-203
- [108] Fiori E, Galati G, Bononi M, De Cesare A, Binda B, Ciardi A et al. Subcutaneous metastasis of pancreatic cancer in the site of percutaneous biliary drainage. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2003; 22: 151-154
- [109] Marty C, Bennet A, Bayle P, Danjoux M, Lalande T, Marguery MC et al. Érythème nécrolytique migrateur révélateur d'un glucagonome sans diabète. *Ann. Méd. Interne* 2003; 154: 552-556
- [110] Pujol RM, Wang CY, El-Azhary RA, Su WP, Gibson L, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int. J. Dermatol.* 2004; 43: 12-18
- [111] Johnson SM, Smoller BR, Lamps LW, Horn TD. Necrolytic migratory erythema as the only presenting sign of a glucagonoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 325-328
- [112] Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 306-320
- [113] Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996; 75: 53-63
- [114] Adam DN, Cohen PD, Sibbald RG, Ghazarian D. Necrolytic migratory erythema: case report and clinical review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2003; 7: 333-338
- [115] Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36: 81-89
- [116] Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg. Clin. North Am.* 2001; 81: 527-542
- [117] Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J. Hepatobiliary Pancreatic Surg* 1998; 5: 312-319
- [118] Nishiguchi S, Shiomi S, Ishizu H, Iwata Y, Kurooka H, Minamitani S et al. A case of glucagonoma with high uptake on F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann. Nucl. Med.* 2001; 15: 259-262
- [119] Alexander EK, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin. Endocrinol* 2002; 57: 827-831
- [120] Case CC, Vassilopoulou-Sellin R. Reproduction of features of the glucagonoma syndrome with continuous intravenous glucagon infusion as therapy for tumor-induced hypoglycemia. *Endocr. Pract.* 2003; 9: 22-25
- [121] Chao SC, Lee JY. Brittle nails and dyspareunia as first clues to recurrences of malignant glucagonoma. *Br. J. Dermatol* 2002; 146: 1071-1074
- [122] Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 783-785
- [123] Blackford S, Wright S, Roberts DI. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: the role of dietary essential fatty acids. *Br. J. Dermatol.* 1991; 125: 460-462
- [124] Gaveau D, Piette F, Cortot A, Dumur V, Bergoend H. Manifestations cutanées du déficit en zinc dans la cirrhose éthylique. *Ann. Dermatol. Vénérol.* 1987; 114: 39-53
- [125] Mullans EA, Cohen PR. Iatrogenic necrolytic migratory erythema: a case report and review of nonglucagonoma-associated necrolytic migratory erythema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 866-873
- [126] Khanna VJ, Shieh S, Benjamin J, Somach S, Zaim MT, Dörner W et al. Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C. Effective treatment with interferon alfa and zinc. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 755-757
- [127] Hivnor CM, Yan AC, Junkins-Hopkins MJ, Honig PJ. Necrolytic acral erythema: response to combination therapy with interferon and ribavirin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50 suppl5: S121-S124
- [128] Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumours. *Cancer* 1997; 79: 813-829
- [129] Migliori M, Tomassetti P, Lalli S, Casadei R, Santini D, Corinaldesi R et al. Carcinoid of the pancreas. *Pancreatol* 2002; 2: 163-166
- [130] Saint-Marc O, Cogliandolo A, Pozzo A, Pidoto RR. A primary pancreatic carcinoid tumour with unusual clinical complaints: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 3
- [131] Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 191-234
- [132] Zhang Y, Selvaggi SM. Metastatic islet cell carcinoma to the umbilicus: diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn. Cytopathol.* 2003; 29: 91-94





# Antipaludéens de synthèse en dermatologie

S Alexandre  
MT Leccia

**Résumé.** – Les antipaludéens de synthèse, représentés par le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®), ont une efficacité bien démontrée dans le traitement du lupus érythémateux et pour la prévention des lucites, dermatoses pour lesquelles ils ont une autorisation de mise sur le marché. Ils sont par ailleurs prescrits dans de nombreuses autres affections dermatologiques avec des résultats variables. Leurs mécanismes d'action sont multiples et encore mal connus, en rapport avec leurs actions immunosuppressive, anti-inflammatoire et sur l'ADN. Leur importante accumulation tissulaire, en particulier oculaire, explique la vigilance requise vis-à-vis des effets secondaires qui restent cependant rares en dermatologie. Une surveillance biologique et ophtalmologique est de ce fait recommandée en bilan préthérapeutique et lors du traitement.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** antipaludéens de synthèse, lupus érythémateux, lucites idiopathiques, porphyrie cutanée tardive, sarcoïdose, œil.

## Introduction [11, 21]

Les antipaludéens (ou antimalariques) utilisés en dermatologie sont des dérivés de synthèse ou d'hémisynthèse de la quinine. La quinine est le principal alcaloïde, extrait de l'écorce d'un arbuste sud-américain, le quinquina (du genre cinchona). Les vertus thérapeutiques du quinquina sont connues depuis longtemps puisqu'elles sont mentionnées pour la première fois dans un ouvrage religieux publié en 1639. Le terme « cinchona » est probablement dérivé du nom de la comtesse Anna del Chinchon, qui est à l'origine de l'introduction du quinquina en Europe ; après une guérison miraculeuse, elle fit parvenir en Espagne une pleine cargaison de la drogue prodigieuse...

Les principes actifs du quinquina ne seront isolés qu'après un siècle et demi d'utilisation, sous forme de poudre, d'extrait ou d'infusion. En 1820, Pelletier et Caventou identifièrent une vingtaine d'alcaloïdes différents, les plus importants étant la quinine et la cinchonine, et leurs isomères : la quinidine et la cinchonidine. Mais ce n'est qu'au cours du XX<sup>e</sup> siècle que les antipaludéens de synthèse (APS) proprement dits sont mis au point, parallèlement à la première guerre mondiale, fruits de recherches allemandes pour pallier la pénurie de quinine engendrée par le conflit. Ainsi, ont été mis au point des amino-8 quinoléines, puis de la mépacrine et plus tardivement des amino-4 quinoléines. D'abord utilisées pour lutter contre le paludisme, ces molécules ont ensuite montré une efficacité thérapeutique dans des affections variées, en particulier dans le lupus érythémateux suite aux travaux de Page en 1951.

## Pharmacologie [11, 14, 21, 22]

### STRUCTURE

La famille des antipaludéens regroupe la quinine et ses analogues de synthèse (APS) ; ils ont en commun un noyau quinoléine.

Les APS comprennent :

- les amino-8 quinoléines (primaquine, non disponible en France) ;
- la mépacrine (ou quinacrine) qui a été retirée du marché du fait d'un spectre antipaludéen incomplet et de l'importance de ses effets secondaires ;
- les amino-4 quinoléines, les plus utilisés étant :
  - la chloroquine, synthétisée à partir de la mépacrine et commercialisée en France sous forme de sulfate (CH) : Nivaquine® qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du lupus et la prévention des lucites ;
  - l'hydroxychloroquine, dérivée de la chloroquine par bêta-hydroxylation et commercialisée sous forme de sulfate (HCH) : Plaquenil® qui a l'AMM pour les mêmes indications que la Nivaquine® ;
  - l'amodiaquine, disponible sous forme de chlorhydrate : Flavoquine® qui n'a pas d'AMM en dermatologie.

### PHARMACOCINÉTIQUE

Les caractéristiques des antimalariques sont comparables pour la plupart des molécules de la famille. Hydrosolubles, leur absorption digestive est rapide et excellente mais peut tout de même être perturbée par une malnutrition sévère. Un pic sérique est obtenu en 8 à 12 heures. Dans le sang, 55 % du médicament est lié aux protéines plasmatiques. Les APS s'accumulent considérablement

Sophie Alexandre : Interne en dermatologie.  
Marie-Thérèse Leccia : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Dermatologie, département pluridisciplinaire de médecine, CHU Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France.

dans certains tissus : muscle, foie, cerveau, rate, surrénales, rein, hypophyse, poumon, peau (épiderme, derme et mélanocytes) et tissus mélanisés (choroïde, iris, cornée, rétine). Leur affinité pour la mélanine explique, chez le non-albinos, des concentrations épidermiques cinq fois supérieures à celles du derme, et des concentrations dans la choroïde plusieurs milliers de fois supérieures aux taux circulants. Par ailleurs, les taux enregistrés au niveau du tissu adipeux, de l'os et des tendons sont inférieurs aux taux plasmatiques. Concernant la faible distribution graisseuse, il faut donc adapter les posologies en fonction du poids corporel idéal et non pas absolu. Les concentrations sériques sont proportionnelles aux concentrations viscérales. À posologie quotidienne constante, les taux sériques augmentent très rapidement la première semaine puis plus lentement pour s'équilibrer avec l'élimination et atteindre un taux constant après 4 à 6 semaines de traitement. Les APS passent la barrière placentaire et dans le lait maternel.

L'élimination est lente, essentiellement rénale. La chloroquine est excrétée dans les urines à 75 % sous forme inchangée et à 25 % sous forme d'un métabolite. L'hydroxychloroquine se distingue par un métabolisme hépatique préalable à l'élimination rénale. La demi-vie de ces molécules est variable et dose-dépendante. Le stockage tissulaire important explique la présence de taux détectables d'APS dans les organes, le sérum ou les urines jusqu'à 1 an après l'arrêt du médicament.

## Effets biologiques des antipaludéens de synthèse et mécanismes d'action <sup>[11, 14, 21, 22]</sup>

En dehors du paludisme, les mécanismes d'action des APS restent mal connus. Ils seraient liés à des actions variées et synergiques décrites ci-dessous.

### ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

L'effet anti-inflammatoire des APS est lié à une inhibition du chimiotactisme et de la phagocytose des polynucléaires, des macrophages et des monocytes d'une part. D'autre part, les APS exercent une action inhibitrice sur des enzymes protéolytiques et sur la synthèse des prostaglandines impliquées dans l'inflammation. Ils entraînent également une stabilisation des membranes lysosomiales (avec retard de libération de leurs enzymes protéolytiques) du fait de leur accumulation à l'intérieur des lysosomes. Ils exercent par ailleurs in vitro un effet antagoniste des effets de l'histamine et de la sérotonine.

### ACTION IMMUNOSUPPRESSIVE

Les APS entraînent une inhibition de la formation des cellules LE, des anticorps antinucléaires, du facteur rhumatoïde et une dissociation des complexes immuns circulants. Ils interfèrent dans la réaction antigène-anticorps, dépendante du complément. Ces différents phénomènes seraient probablement liés à la diminution de production des cytokines macrophagiques et monocytaires, ainsi qu'à l'inhibition de la transformation lymphoblastique des lymphocytes sous l'influence de mutagène non spécifique. En outre, l'effet des APS sur les maladies auto-immunes pourrait être lié au rétablissement de l'apoptose de certains lymphocytes T.

### ACTION PHOTOPROTECTRICE

La quantité de molécules retrouvées expérimentalement dans l'épiderme ne semble pas suffisante pour permettre aux APS d'agir comme une barrière physique, comme cela a d'abord été postulé. Pourtant, la chloroquine diminue l'érythème actinique après application sur l'oreille d'un lapin albinos. Le spectre d'absorption de la chloroquine présente deux pics dans l'ultraviolet A : l'un à 328 nm et l'autre à 342 nm, donc situés en dehors du spectre UVB

responsable de l'érythème actinique. Il a cependant été démontré in vitro que l'irradiation de la chloroquine pouvait modifier sa structure, déplaçant son spectre d'absorption vers les UVB. L'effet photoprotecteur des APS fait probablement intervenir les mécanismes anti-inflammatoires et immunosuppresseurs discutés ci-dessus et les interactions avec l'ADN.

### LIAISON À L'ADN

La chloroquine se fixe rapidement à l'ADN bicaténaire, en s'intercalant entre deux bases ; elle stabilise ainsi la molécule, inhibant sa dépolarisation enzymatique et les phénomènes de réplication de l'ADN et de transcription de l'ARN. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines qui est sans doute à la base de l'activité antibactérienne des APS. Par ailleurs, la stabilisation de la molécule d'ADN empêcherait l'exposition et la formation d'anticorps anti-ADN. In vitro, la chloroquine préviendrait la formation de dimères de thymine après irradiation UV, mais cette propriété reste incertaine in vivo.

### ACTION ANTIAGRÉGANTE

Les APS inhibent l'agrégation plaquettaire. L'hydroxychloroquine s'est d'ailleurs révélée efficace dans la prévention des thromboses veineuses profondes. Ils s'opposent également à l'agrégation des érythrocytes (effet « sludge ») observée dans certaines circonstances pathologiques.

### ACTION ANTIPALUDÉENNE

Cette action est due à la forte concentration des APS dans l'hématie parasitée et à leur interaction avec les produits de la dégradation de l'hémoglobine par les protéases du plasmodium, aboutissant à la lyse du parasite.

Il est important de noter qu'aux concentrations thérapeutiques habituelles seules sont observées l'action antipaludéenne, l'action sur les lysosomes et la fixation sur l'ADN et les protéines, les autres effets n'ayant été démontrés que pour des doses expérimentales élevées.

## Indications des antipaludéens de synthèse en dermatologie <sup>[5, 11, 14, 21, 22]</sup>

En France, seuls la Nivaquine® et le Plaquenil® ont une AMM pour le traitement du lupus érythémateux chronique, du lupus subaigu et du lupus systémique, et pour la prévention des lésions. Cependant, ces molécules sont prescrites dans de nombreuses autres affections dermatologiques.

### LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

La première utilisation des APS dans cette indication remonte à 1894 avec l'emploi empirique de la quinine par Payre dans le lupus discoïde. Ce n'est qu'en 1951 que cette thérapeutique prend son essor grâce à Page qui recommande leur prescription dans cette pathologie (mépacrine). Dès lors, les antipaludéens vont être largement utilisés dans cette indication, avec des résultats d'autant plus favorables que l'atteinte cutanée est marquée et que l'atteinte systémique l'est moins.

#### ■ *Lupus érythémateux chronique et subaigu* <sup>[13]</sup>

Les APS constituent le traitement de référence du lupus cutané chronique avec une bonne réponse chez 68 à 95 % des patients traités en première intention. En quelques semaines on observe une amélioration clinique cutanée, significative en moins de 3 mois. En revanche, à l'arrêt du traitement on assiste à un taux élevé de rechute, estimé à 46 % à 6 mois. Dans le lupus érythémateux chronique, les APS sont indiqués à partir du moment où la



Tableau I. – Récapitulatif des modalités de prescription des APS en fonction des indications.

Indications	Molécules	Posologies
Lupus érythémateux chronique et subaigu	Hydroxychloroquine : <b>Plaquenil®</b> : cp 200 mg  Chloroquine : <b>Nivaquine®</b> cp 100 mg	1 à 2 cp/j (200 à 400 mg/j) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmentées à 3 cp en cas de non-réponse après 1 à 2 mois de traitement. - Puis diminution progressive après rémission à 100 mg/j pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg/semaine pendant plusieurs années. - 1 à 2 cp/j (100 à 200 mg/j) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmentées à 4 cp/j en cas de non-réponse après 1 à 2 mois de traitement. - Puis 1 cp/j (100 mg/j) une fois la rémission obtenue, pendant plusieurs mois, voire 2 à 4 cp/semaine pendant plusieurs années.
Prévention du lupus érythémateux systémique	Hydroxychloroquine : <b>Plaquenil®</b> cp 200 mg Chloroquine : <b>Nivaquine®</b> cp 100 mg	- 7 mg/kg de poids idéal par jour.  - 5 mg/kg de poids idéal par jour.
Prévention des lucites	Hydroxychloroquine : <b>Plaquenil®</b> cp 200 mg Chloroquine : <b>Nivaquine®</b> cp 100 mg	2 à 3 cp/j, à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis 15 jours, et à poursuivre les 15 premiers jours de l'exposition.

Recommandations :  
- doses quotidiennes inférieures ou égales à 4 mg/kg/j pour la chloroquine (Nivaquine®) ;  
- doses quotidiennes inférieures ou égales à 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ;  
- ces spécialités concernent l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

photoprotection et les dermocorticoïdes sont insuffisants. Ils représentent le traitement systémique de première intention également dans le lupus subaigu et peuvent constituer un véritable test thérapeutique à valeur diagnostique. Les schémas thérapeutiques comportent un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien, adaptés à l'évolution clinique (tableau I).

Les récurrences peuvent être traitées efficacement suivant les mêmes schémas avec la chloroquine ou l'hydroxychloroquine. Une étude récente a permis de mettre en évidence de façon significative que les patients fumeurs atteints d'un lupus érythémateux chronique répondent moins bien à un traitement par APS [12].

■ **Lupus érythémateux systémique**

Les APS y sont prescrits en tant que traitement d'appoint ou pour prévenir les rechutes. Ils ont une efficacité essentiellement sur les manifestations cutanéomuqueuses, avec cependant une amélioration de certaines manifestations extracutanées du lupus systémique (signes articulaires, signes généraux, polysérites, diminution de fréquence des poussées) et jouent alors un rôle d'épargne de la corticothérapie générale. Leur interruption brutale peut déclencher des poussées d'aggravation. Certains auteurs leur attribuent un hypothétique effet antithrombotique et protecteur contre l'athérome [17].

Par ailleurs, des cas de lupus érythémateux profond (panniculite lupique) ont aussi été traités avec succès par les APS. En pédiatrie, les APS peuvent également être prescrits dans les différentes formes de lupus [26].

**LUCITES IDIOPATHIQUES**

Les APS ont démontré dans des petits essais contrôlés qu'ils pouvaient réduire la sévérité des poussées de lucite polymorphe (60 à 80 % de réponses favorables) [19]. Pour certains auteurs, les APS ne sont à utiliser qu'en cas d'échec des caroténoïdes, des photoprotecteurs externes et de la photothérapie (UVB ou PUVAthérapie). Dans les lucites estivales bénignes, une amélioration significative des manifestations cliniques (délais d'apparition plus longs, moindre extension, diminution de l'intensité des signes fonctionnels et de la durée de l'éruption) a pu être constatée sans toutefois observer de changement dans la fréquence des éruptions. Ils sont en général débutés 7 à 15 jours avant l'exposition solaire et poursuivis durant l'exposition. Par ailleurs, l'intérêt des APS est incertain dans de nombreuses éruptions photo-induites comme le prurigo actinique, l'urticaire solaire, l'hydroa vacciniforme et les photosensibilisations rémanentes.

**PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE** [20]

Les APS sont indiqués soit en alternative des saignées (qui restent globalement plus efficaces), soit en complément. Ils agissent par formation de complexes hydrosolubles avec les porphyrines hépatiques, permettant un accroissement de leur excrétion urinaire. Le plus souvent, des doses de 100 à 300 mg par semaine pendant 3 à 18 mois sont préconisées car les APS peuvent déclencher des crises aiguës marquées par une hémolyse massive et une hépatite cytolytique. En pédiatrie, une étude a montré l'efficacité d'un traitement combiné par APS chez deux enfants atteints d'une porphyrie cutanée tardive [4].

**SARCOÏDOSE**

L'efficacité des APS dans cette indication a été découverte de manière fortuite en 1953. Ils entraînent une diminution progressive des lésions cutanées et muqueuses après 1 à 2 mois de traitement pour aboutir à un blanchiment en 6 mois, avec cependant une fréquente hyperpigmentation résiduelle et une efficacité purement suspensive apparaissant très inégale. Il existerait également une efficacité des APS sur les manifestations extracutanées et systémiques de la sarcoïdose (atteinte neurologique, hypercalcémie, adénopathies médiastinales) [25].

**AUTRES INDICATIONS DERMATOLOGIQUES**

Plusieurs publications rapportent un effet bénéfique des APS sur l'érythème réticulé avec mucinose et sur l'infiltration lymphocytaire bénigne de Jessner-Kanoff [18]. Les APS donnent des résultats très satisfaisants dans le traitement des manifestations cutanées de dermatomyosite (érythème facial, rash héliotrope périorbitaire, télangiectasies périunguéales, photosensibilité), y compris chez l'enfant [24, 26]. En outre, l'adjonction des APS dans cette indication permet une diminution progressive des doses de corticoïdes nécessaires pour contrôler l'atteinte musculaire. Les APS ne semblent avoir qu'une efficacité biologique dans le syndrome de Gougerot-Sjögren [8]. Ils sont souvent utilisés en première ligne dans la pseudopelade de Brocq sans toutefois avoir démontré leur efficacité dans cette indication [2] ; dans une étude réalisée chez une enfant après 18 mois de traitement, il n'existait aucune progression de l'alopecie, le traitement a alors été suspendu [26].

Chez l'adulte, comme chez l'enfant, les APS peuvent éviter le recours à la corticothérapie générale dans le pemphigus cicatriciel [10]. On peut y associer de la Disulone®, ce qui permet un effet plus rapide tout en utilisant des doses plus faibles pour chaque molécule.

L'efficacité des APS a également été rapportée de façon anecdotique au cours du purpura hyperglobulinémique, surtout s'il est associé à

un syndrome de Gougerot ou à un lupus, au cours d'affections diverses telles que le lichen scléreux, le granulome annulaire, la stomatite chronique ulcéreuse, les macrochéilites, la réaction du greffon contre l'hôte, la panniculite de Weber-Christian, la sclérodermie, les cryptococcoses et les leishmanioses cutanées, l'épidermolyse bulleuse héréditaire, l'érythème noueux, la fasciite avec éosinophiles... Ces indications restent incertaines et souvent controversées.

## Effets secondaires <sup>[11, 21, 22]</sup>

### EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES

Ils sont principalement représentés par les dyschromies survenant lors des traitements prolongés. Il s'agit le plus souvent de pigmentations allant du gris bleuâtre au mauve noirâtre, indolentes, sous forme de macules souvent confondues avec des ecchymoses (fig 1, 2). Elles apparaissent au niveau des régions pré-tibiales, du lit unguéal, du visage et de la muqueuse buccale. Parfois, il s'agit d'une pigmentation plus diffuse de toutes les zones photoexposées. Enfin, des structures plus profondes peuvent être atteintes puisqu'il a été décrit des pseudo-ochronoses des cartilages du nez, des oreilles, de la trachée et même des tissus articulaires. Les biopsies cutanées réalisées au niveau de ces zones pigmentées objectivent une augmentation non seulement de la mélanine mais aussi de l'hémusidérine dans l'épiderme, la couche basale et le derme. Ces troubles dyschromiques sont réversibles à l'arrêt du traitement (plusieurs mois). Un autre type de pigmentation a été décrit avec la mépacrène et de façon moins spécifique avec la flavoquine. Survenant pour de faibles doses, il s'agit d'une coloration jaune citron généralisée à l'ensemble du tégument simulant un ictère, pouvant toucher les conjonctives, les sécrétions lacrymales, sudorales et nasales. Elle est de nature inconnue et disparaît en quelques mois après l'arrêt du traitement. Les APS peuvent parfois engendrer des phénomènes d'hypopigmentation pilaire surtout chez les phototypes clairs. Les cheveux, d'abord sur leurs racines puis sur toute leur longueur, ainsi que les cils, les sourcils, la barbe, les poils axillaires ou pubiens blondissent, grisonnent ou blanchissent. Cet effet (achromotrichie) est surtout observé avec la chloroquine, qui aurait une action toxique sur les mélanocytes, et est régressif à l'arrêt du traitement <sup>[1, 7]</sup>.

Quelques cas d'alopécie et de dermite exfoliative ont été rapportés avec l'hydroxychloroquine. De rares cas de prurit généralisé ou palmoplantaire (3 à 5 % des patients) ont également été rapportés <sup>[9, 23]</sup>. Cet effet secondaire est surtout décrit chez les Noirs africains et, à notre connaissance, n'a pas été notifié chez les sujets Noirs américains. Cette particularité semble provenir de la liaison de la chloroquine à la mélanine et suggère une origine génétique.



1 Hyperpigmentation d'aspect ecchymotique d'un bras.



2 Hyperpigmentation en nappes gris ardoisé des régions pré-tibiales.

Les toxidermies sont des complications précoces, peu fréquentes qui peuvent survenir avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine mais sont surtout observées avec la quinacrine. Il peut s'agir d'urticaire, de rash maculopapuleux ou morbilliforme, d'érythème pigmenté fixe, de photosensibilisation <sup>[16]</sup>, d'érythème polymorphe ou encore d'érythème annulaire centrifuge. Il ne semble pas exister de risque croisé entre les différents APS.

Enfin, les APS peuvent entraîner l'exacerbation d'un psoriasis et le déclenchement d'une érythrodermie. Ils peuvent également révéler un psoriasis encore latent. Ces risques imposent donc de peser soigneusement les indications des APS chez les patients présentant un psoriasis et d'être particulièrement vigilant dans le dépistage des effets secondaires.

### EFFETS SECONDAIRES OPHTALMOLOGIQUES <sup>[3, 6, 15, 21]</sup>

Ils constituent le principal risque d'utilisation des APS mais sont de plus en plus rares grâce aux posologies actuellement utilisées.

La rétinopathie est la complication la plus redoutée puisqu'elle peut mener à la cécité. Sa fréquence de survenue est relativement faible : moins de 300 cas ont été décrits dans la littérature mondiale, rapportés aux dizaines de patients ayant reçu ces traitements. Elle est liée à l'importante fixation oculaire des APS entraînant la destruction des cônes et des bâtonnets. Elle touche principalement la macula, support de la vision nette et de la vision des couleurs. Cette dystrophie maculaire évolue en trois stades :

- le stade préclinique est réversible (0,45 à 4 % des patients), décelé uniquement par certains examens paracliniques comme l'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme. À ce stade, l'acuité visuelle est normale ;
- le stade de maculopathie confirmée est le plus souvent irréversible et stable, pouvant même s'aggraver malgré l'arrêt du traitement. Des signes subjectifs peuvent apparaître : photophobie, difficultés à la lecture, éclairs ou stries lumineuses, scotomes, baisse de l'acuité visuelle. Le fond d'œil objective une pigmentation granuleuse en anneau péri-maculaire, le champ visuel confirme l'existence d'un scotome annulaire, et la vision des couleurs est très perturbée, de même que l'électrorétinogramme ;
- le stade des séquelles est le dernier stade avec aspect de pseudorétinite pigmentaire au fond d'œil, achromatopsie, champ visuel de type tubulaire, effondrement de l'acuité visuelle puis cécité.

On considère que le risque de rétinopathie est faible lorsque les doses quotidiennes utilisées sont inférieures ou égales à 4 mg/kg/j pour la chloroquine et à 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine. À ces doses, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est également considéré comme faible pendant les 10 premières années de traitement. Il faut en revanche être vigilant lorsqu'il existe des facteurs de risque tels que l'existence d'une atteinte oculaire préalable, d'une insuffisance hépatique ou rénale, ou encore chez les personnes de plus de 65 ans.

Les APS peuvent entraîner des troubles de l'accommodation qui sont dus à un dysfonctionnement du corps ciliaire et se manifestent par un flou visuel et une diplopie. Aigus et transitoires, ils surviennent à l'initiation du traitement et sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

L'atteinte cornéenne est due aux dépôts progressifs d'un matériel constitué par l'APS lui-même dans la partie superficielle de l'épithélium cornéen. Le plus souvent asymptomatique (détectée par la lampe à fente), celle-ci peut parfois occasionner la survenue d'un brouillard visuel transitoire ou, plus rarement, la perception de halos colorés autour des lumières. Ces dépôts surviennent après des traitements prolongés, surtout à fortes doses, et sont réversibles à l'arrêt du traitement ou lors de la diminution des doses. Leur fréquence est en baisse depuis l'utilisation de posologies plus faibles. Les dépôts cristalliniens sont tardifs et bénins.

En pratique, le risque de rétinopathie implique une surveillance ophtalmologique systématique dont les modalités restent toujours très discutées. Un bilan ophtalmologique préthérapeutique doit être réalisé de façon à ne pas imputer à tort la survenue d'une maculopathie aux APS. Ce bilan servira de référence pour la surveillance ultérieure. Il doit comprendre un questionnaire sur les troubles subjectifs visuels, une évaluation de l'acuité visuelle, un fond d'œil, un examen de la vision des couleurs, un examen à la lampe à fente, et éventuellement un électrorétinogramme. Un contrôle ophtalmologique, réalisé par le même praticien si possible et comprenant les mêmes examens, doit être réalisé tous les 6 mois à 1 an (en fonction du terrain et des doses journalières utilisées). D'une manière générale, la survenue de signes de rétinopathie au cours d'un traitement par APS impose son arrêt. Cependant, il faut tenir compte de la spécificité non absolue des tests de dépistage et se référer à l'avis d'un ophtalmologiste expérimenté qui seul peut peser les risques d'une poursuite du traitement sous étroite surveillance. La poursuite, la reprise, ou l'arrêt du médicament dépendront de l'importance de l'anomalie, de son évolutivité et de l'avis de l'ophtalmologiste. Certains recommandent le port de lunettes de soleil durant le traitement, en raison d'un rôle potentiellement aggravant de la lumière sur la rétinopathie.

#### **EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES ET MUSCULAIRES**

Les signes neuropsychiatriques sont rares et d'intensité variable. Ils surviennent habituellement de façon précoce (premières semaines de traitement). Ils ont été décrits avec l'hydroxychloroquine, la chloroquine et la mépacrine. Des manifestations psychiques mineures sont observées en début de traitement et souvent régressives spontanément ou après réduction de dose. Vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, insomnie, difficulté à se concentrer, irritabilité, anxiété constituent le syndrome neuropsychiatrique des APS. Ils peuvent conduire à un changement d'antipaludéen. La psychose toxique, qui a été décrite avec la mépacrine mais aussi avec de fortes doses de chloroquine, est une complication rare. Elle se révèle par des troubles du comportement, des tableaux dépressifs, confusionnels ou délirants (accès maniaque, hallucinations, schizophrénie). L'amélioration est rapide après quelques jours ou semaines d'arrêt du traitement, mais peut parfois nécessiter l'utilisation de neuroleptiques. Les crises comitiales généralisées sont également des complications très rares des APS.

Les neuromyopathies aux APS sont très rares et compliquent le plus souvent des traitements prolongés, même à faibles doses. Elles sont réversibles en quelques semaines ou mois après l'arrêt du

traitement, si le diagnostic est précoce. Des crampes ont été décrites chez 3 % des patients. La neurotoxicité et la neuromyopathie sont caractérisées par l'apparition lente et insidieuse d'une faiblesse musculaire, commençant par les muscles proximaux des membres inférieurs, avec hyporéflexie ostéotendineuse. L'atteinte peut s'étendre aux membres supérieurs et aux muscles d'innervation bulbaire, s'accompagnant parfois d'une fatigabilité de type myasthénique. Il s'y associe une polynévrite ou une multinévrite sensitivomotrice des membres inférieurs. Les anomalies électromyographiques confirment l'atteinte mixte neurogène et myogène et peuvent être accompagnées au niveau biologique d'une augmentation des enzymes musculaires. La biopsie musculaire permet de confirmer le diagnostic en montrant une myopathie vaculaire, avec en microscopie électronique, la présence d'inclusions denses, de corps myéloïdes, et surtout de corps curvilignes au sein du cytoplasme des myocytes. Il est parfois difficile, en cas de maladie systémique associée (dermatomyosite, lupus), de faire la part des choses, surtout si une corticothérapie générale est associée au traitement par APS. Un syndrome spastique des membres inférieurs, des syndromes extrapyramidaux chez les enfants ont également été rapportés avec la chloroquine.

#### **EFFETS SECONDAIRES CARDIOVASCULAIRES**

Rarement et tardivement, la chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent provoquer des troubles cardiaques. Il s'agit en général de modifications de l'ECG (ondes T altérées et allongement de l'espace QT), mais des troubles graves sont possibles en cas d'intoxication chronique ou de surdosage : bloc auriculoventriculaire, défaillance cardiaque, voire arrêt cardiaque, collapsus cardiovasculaire. Exceptionnellement, des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique. L'histologie montre la vacuolisation et les corps d'inclusion précédemment décrits. Ces troubles peuvent avoir une évolution spontanément fatale et nécessitent parfois un transfert en réanimation.

#### **EFFETS SECONDAIRES DIGESTIFS**

Nausées, vomissements, diarrhées, stomatite et ulcérations buccales sont rapportés avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine, surtout en début de traitement. Ces effets sont bénins et en règle générale régressifs avec une simple diminution des posologies quotidiennes. Des modifications de la motricité intestinale sont responsables des diarrhées. Des douleurs abdominales et une anorexie peuvent être associées. Des élévations des transaminases sériques et d'exceptionnelles hépatites aiguës ont été rapportées (en particulier chez les patients porteurs de porphyrie cutanée tardive).

#### **EFFETS SECONDAIRES HÉMATOLOGIQUES**

Majorés pour des posologies élevées, ils peuvent apparaître dès les premiers mois de traitement avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine. La leucopénie est précoce (trois premiers mois), surtout liée à la chloroquine, le plus souvent modérée et réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une surveillance hématologique accrue mais pas l'arrêt systématique du médicament. L'agranulocytose est rare, observée avec tous les APS ; elle peut être grave, voire fatale. Elle est cependant moins fréquente et moins grave avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine à l'inverse des APS plus anciens comme l'amodiaquine et la mépacrine. Des cas d'anémie arégénérative ont été exclusivement décrits après prise prolongée de mépacrine. Des anémies hémolytiques peuvent être observées chez les patients ayant un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD). L'utilisation des APS peut induire l'apparition d'un ictère hémolytique aigu toxique, surtout observé avec les amino-8-quinolines et la mépacrine. Une thrombopénie est décrite chez 3 % des patients sous chloroquine. La pancytopénie est exceptionnelle, par insuffisance médullaire globale.



### TOXICITÉ EMBRYONNAIRE ET FŒTALE

Les APS passent la barrière placentaire et s'accumulent dans les tissus fœtaux. Des cas isolés d'ototoxicité (surdité congénitale) et d'oculotoxicité ont été rapportés avec la chloroquine. En outre, il y a eu naissance d'enfants normaux de mères ayant pris ce médicament lors de leur grossesse.

La grossesse n'est pas une contre-indication absolue des APS. En cas de lupus érythémateux, étant donné les risques de poussées systémiques, il est préférable de poursuivre le traitement s'il a été débuté avant la grossesse. L'introduction des APS en cours de grossesse est justifiée si l'indication en est impérative. En cas de grossesse chez une femme sous APS, il est préférable si possible d'arrêter le traitement, mais en aucun cas il n'est recommandé une interruption thérapeutique de grossesse. Pour chaque situation, il faut donc peser les bénéfices et les risques. Des précautions similaires sont recommandées vis-à-vis de l'allaitement, en préférant la chloroquine dont le passage dans le lait est moins important qu'avec l'hydroxychloroquine.

### Contre-indications et surveillance

Si l'on se réfère au dictionnaire Vidal® 2002, les contre-indications absolues sont représentées par l'existence d'une hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses excipients, d'une rétinopathie préexistante, d'une maladie cœliaque pour la chloroquine en raison de la présence d'amidon de blé comme excipient, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose, d'un déficit en sucrase-isomaltase ou d'une intolérance génétique au fructose en raison de la présence de saccharose comme excipient. Enfin, l'hydroxychloroquine est contre-indiquée en cas d'allaitement en raison d'un passage important dans le lait maternel.

Les contre-indications relatives sont représentées par la grossesse, l'allaitement pour la chloroquine, le psoriasis, la myasthénie, la sclérose en plaques, l'insuffisance rénale ou hépatique, la porphyrie cutanée tardive et les thésaurismoses, maladies lysosomiales

congénitales pouvant être aggravées par l'utilisation des APS. Enfin, par rapport aux indications dermatologiques, les formes galéniques sont inadaptées pour les enfants de moins de 6 ans. Il est par ailleurs indispensable de tenir les médicaments hors de la portée des enfants en raison du risque vital lié à l'intoxication aiguë.

Il n'existe pas de consensus en France concernant la surveillance du traitement par les APS. Seules des recommandations ont été proposées. En plus de la surveillance ophtalmologique précédemment discutée, le bilan préthérapeutique doit comprendre un examen clinique complet, un bilan biologique comprenant  $\beta$ HCG, numération formule sanguine et plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, G6PD chez les sujets prédisposés à un déficit de cette enzyme (Méditerranéens, Africains, Asiatiques) et un électrocardiogramme. Ces examens seront ensuite réalisés à un rythme qui dépend du terrain, de l'âge du patient et des doses journalières utilisées.

### Conclusion

Malgré des effets biologiques et thérapeutiques très étendus, les APS sont utilisés de façon empirique dans la plupart des affections dermatologiques. Le lupus et les lésions idiopathiques sont en effet les seules dermatoses pour lesquelles les APS ont prouvé leur efficacité au travers d'essais randomisés aboutissant à l'obtention d'une AMM. Les APS de référence en dermatologie sont l'hydroxychloroquine et la chloroquine qui, aux posologies habituelles, sont d'efficacité équivalente. Plusieurs enquêtes ont cependant montré que le choix des dermatologues se portait en première intention dans environ 90 % des cas sur l'hydroxychloroquine, réputée moins toxique que la chloroquine. En effet, les effets secondaires potentiellement induits par les APS sont nombreux, les plus redoutés étant les complications oculaires. Cependant, la diminution des doses utilisées, notamment dans les indications dermatologiques, et l'instauration d'une surveillance adaptée ont considérablement réduit l'incidence de ces complications et permis une meilleure maîtrise de leur emploi.

### Références

- [1] Asch PH, Caussade P, Marquart-Elbaz C, Boehm N, Grosshans E. Achromotrichie due à la chloroquine. Étude ultra-structurale. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; 124 : 552-556
- [2] Bergner T, Braun-Falco O. Pseudopelade of Brocq. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 865-866
- [3] Bonnetblanc JM. Surveillance ophtalmologique d'un traitement par antipaludéens de synthèse : selon quelles modalités ? *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; 121 : 440-442
- [4] Bruce AJ, Ahmed I. Childhood-onset porphyria cutanea tarda : Successful therapy with low-dose hydroxychloroquine (Plaquenil). *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 810-814
- [5] Carmichael AJ. Hydroxychloroquine : a guide to usage. *J Dermatol Treatment* 1992 ; 3 : 103-106
- [6] Cox NH, Paterson WD. Ocular toxicity of antimalarials in dermatology : a survey of current practice. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 878-882
- [7] Dupre A, Ortonne JP, Viraben R, Arfeux F. Chloroquine-induced hypopigmentation of hair and freckles. Association with congenital renal failure. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 1164-1166
- [8] Fox RI, Chan ED, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FW. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxy-chloroquine. *Am J Med* 1988 ; 85 (suppl 4A) : 62-67
- [9] Holme SA, Holmes SC. Hydroxychloroquine-induced pruritus. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 458
- [10] Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1462-1464
- [11] Isaacson D, Eigart M, Turner ML. Antimalarials in dermatology. *Int J Dermatol* 1982 ; 21 : 379-395
- [12] Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 983-987
- [13] Kamoun MR, Fazaa B, Khafri M. Traitement du lupus érythémateux chronique. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 951-954
- [14] Koranda FC. Antimalarials. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 4 : 650-655
- [15] Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1482-1486
- [16] Métayer I, Balguerie X, Courville P, Lauret P, Joly P. Toxidermies photo-induites par l'hydroxychloroquine : 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 729-731
- [17] Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002 ; 11 : 356-361
- [18] Mullen RH, Jacobs AH. Jessner's lymphocytic infiltrate in two girls. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1091-1093
- [19] Murphy GM, Hank JLM, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption : a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 379-386
- [20] Perrot H. Traitement des porphyries cutanées. *Ann Dermatol Venereol* 1982 ; 109 : 273-279
- [21] Ribrioux A. Antipaludéens de synthèse et peau. *Ann Dermatol Venereol* 1990 ; 117 : 975-990
- [22] Tanenbaum L, Tuffanelli DL. Antimalarial agents. Chloroquine, hydroxychloroquine and quinacrine. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 587-591
- [23] Tester-Dalderup CBM. Antiprotozoal drugs. In : Dukes MNG ed. *Meyler's side effects of drugs* 13th ed. 1996 ; 799-842
- [24] Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 592-600
- [25] Zic JA, Horowitz DH, Arzubaga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1034-1040
- [26] Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children : indications, toxicities and guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 764-767

# Antiseptiques en dermatologie

L Martin  
C Pléau-Lefer  
I Martin  
L Vaillant

**Résumé.** – Les antiseptiques sont des antimicrobiens d'action rapide, mais brève et non spécifique. Leur spectre d'action et leurs effets indésirables varient en fonction des différentes familles. Les prions sont insensibles à la quasi-totalité des antiseptiques. Les deux seules molécules à connaître et à utiliser en dermatologie pour l'antiseptie de la peau saine sont la chlorhexidine et la povidone iodée. L'intérêt des antiseptiques pour l'antiseptie de la peau lésée est mal documenté et probablement limité aux dermatoses bulleuses ou aux brûlures étendues.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** antiseptiques, chlorhexidine, povidone iodée, résistance microbienne, eczéma.

## Introduction

Les antiseptiques (AS) possèdent une activité antimicrobienne rapide, transitoire et non spécifique qui les oppose aux antibiotiques<sup>[10, 21]</sup>. Le spectre d'activité est propre à chaque famille d'AS et peut inclure les bactéries, les champignons, les spores, les virus et les parasites (*tableau I*). L'activité sur les prions est négligeable pour la grande majorité des AS<sup>[10, 21, 29]</sup>. Les AS peuvent être responsables d'une disparition des agents infectieux sur lesquels ils sont actifs (activité dite « bactéricide », « virucide », etc) ou d'une simple inhibition de leur croissance (activité dite « bactériostatique », « virustatique », etc). L'antiseptie doit être distinguée de l'asepsie, de la désinfection et de la stérilisation<sup>[10]</sup>. L'asepsie est l'ensemble des mesures physicochimiques destinées à prévenir l'apport exogène de micro-organismes. La désinfection est la destruction des micro-organismes sur les surfaces inertes (matériel et locaux à usage médical). La disparition des micro-organismes après stérilisation est par définition maintenue dans le temps.

L'activité des AS a été standardisée par l'Agence française de normalisation (Afnor) pour les différents types de micro-organismes<sup>[14]</sup>. Un AS est ainsi dit bactéricide s'il réduit in vitro la quantité initiale de cinq souches données de bactéries d'un facteur 10<sup>5</sup> après un temps de contact de 5 minutes. L'activité des AS est réduite dans de nombreuses circonstances physiques ou (bio)chimiques, en particulier lors de la présence de matières organiques (sang, sérum, pus). La connaissance de cette limite est essentielle pour appréhender l'activité des AS in vivo. Les AS peuvent être l'objet d'une résistance naturelle ou acquise de la part de certains micro-organismes<sup>[21]</sup>. Certaines bactéries sont à la fois résistantes à des antibiotiques et à des AS<sup>[33]</sup>. Les AS sont souvent

présents comme conservateurs dans des topiques ou cosmétiques (dentifrices, déodorants, etc). Ils peuvent être responsables d'effets secondaires et sont désormais qualifiés d'« excipients à effet notoire ».

Les AS employés autrefois en préparations magistrales ont le plus souvent laissé la place à des spécialités pharmaceutiques industrielles. Les spécialités mentionnées dans ce chapitre (*tableau II*) sont celles utilisées en dermatologie pour l'antiseptie de la peau. Les spécialités utiles pour l'antiseptie de la bouche et des organes génitaux externes y sont associées mais pas celles destinées à l'antiseptie des yeux, des conduits auditifs externes, du nez, du vagin ou de l'anus, ni celles associant AS et antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires ou anesthésiques locaux, en règle peu prisées des dermatologues. Il est impossible d'être exhaustif dans le recensement des spécialités destinées au grand public (spécialités dites *over the counter* « OTC ») et seules les spécialités figurant dans l'édition 2001 du dictionnaire Vidal<sup>[6]</sup> sont ici mentionnées avec un prix indicatif du plus petit conditionnement commercialisé et le taux de remboursement.

## Principales familles, molécules et spécialités antiseptiques

### ACIDES

Les acides sont caractérisés par la présence de la fonction carboxylique -COOH. Le plus utilisé pour l'antiseptie en dermatologie est l'acide borique. Les acides acétique, benzoïque, lactique et tartrique entrent dans la composition de topiques et préparations en qualité de conservateurs, mais sont également associés dans quelques spécialités antiseptiques (Dermacide®, Lactacyd®). Leur spectre d'activité comprend les bactéries à Gram négatif et dans une moindre mesure les bactéries à Gram positif et les champignons. Les acides sont bactériostatiques et fongostatiques. L'utilisation d'un AS acide est toutefois favorable au développement de *Candida albicans*. Les mycobactéries, les spores et la majorité des virus résistent aux acides. L'activité antiseptique des acides est donc globalement faible. Leurs effets secondaires sont essentiellement

Ludovic Martin : Dermatologue, chef de clinique-assistant.

Charlotte Pléau-Lefer : Pharmacienne.

Loïc Vaillant : Dermatologue, professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de dermatologie (professeur Gérard Lorette), centre hospitalier universitaire Trousseau, 37044 Tours cedex 01, France.

Isabelle Martin : Pharmacienne, pharmacie Vrain-Perrin, route de Tours, 37320 Esvres, France.

Tableau I. – Spectre d’action des antiseptiques.

	Cocci à Gram positif	Bacilles à Gram positif	Gram négatif	Champignons	Spores	Virus	Prions
Acides	±	±	+	±	O	O	O
Alcools	++	++	++	++	O	++	O
Ammoniums quaternaires	+	O	+	+	O	±	O
Chlorhexidine	++	++	++	++	O	±	O
Colorants	+	O	O	±	O	O	O
Hexamidine	+	+	O	±	O	±	O
Dérivés iodés	++	++	++	++	++	++	O
Dérivés mercuriels	+	±	+	+	O	O	O
Dérivés argentiques	±	±	+	±	O	±	O
Oxydants chlorés	++	++	++	++	++	++	++
Peroxyde d’hydrogène	+	+	±	+	O	±	+?
KMnO <sub>4</sub>	++	++	++	O	O	O	O
Phénoliques	++	++	++	++	O	O	O
Triclocarban	+	+	O	±	O	O	O

++ : disparition des micro-organismes ; + : inhibition de la croissance des micro-organismes ; ± : activité variable selon les espèces ; O : absence d’activité.

locaux. Compte tenu des concentrations utilisées (0,5 à 5 %) la causticité est rare. Un rinçage soigneux diminue encore ce risque.

■ **Acide borique et borate de sodium (borax)**

Ils sont principalement utilisés en dermatologie dans l’ « eau boriquée » (solution aqueuse d’acide borique à 3 %) pour diminuer la colonisation des plaies chroniques par *Pseudomonas aeruginosa*. La démonstration de leur intérêt clinique n’est pas faite. La toxicité générale (possiblement mortelle), rénale, neurologique et/ou digestive de l’acide borique et de ses dérivés après applications répétées sur peau lésée est à connaître [7, 11]. Un eczéma de contact est rare. L’acide borique et le borax sont présents dans Eau Précieuse®, Hydralin®, Glyco-Thymoline 55® et Borostyrol® solution, mais aussi dans certains talcs, Pâte à l’eau Roche-Posay® et Homéoplasmine® pommade (excipients à effet notoire).

**ALCOOLS**

Les alcools sont des molécules organiques comprenant le radical hydroxyle -OH. Ils peuvent être utilisés comme solvants d’autres AS avec lesquels ils sont synergiques, et comme conservateurs. Les molécules utilisées en dermatologie sont l’alcool éthylique (éthanol) et l’alcool benzylique. Tous deux sont excipients à effet notoire. L’activité antiseptique des alcools repose sur la dénaturation des protéines et la dissolution des membranes lipidiques des micro-organismes en présence d’eau. Les alcools sont très rapidement bactéricides, fongicides et virucides. Leur spectre comprend également les mycobactéries. En revanche, les spores sont insensibles à l’alcool et sont de possibles contaminants des solutions antiseptiques alcooliques. L’activité sur les prions semble nulle. La rémanence des alcools est courte.

■ **Alcool éthylique**

La concentration optimale de l’alcool éthylique pour l’activité antiseptique est de 70 %. Une concentration inférieure à 30 % est inactive. L’alcool éthylique est un excellent et rapide (< 1 min) AS cutané utilisé avant prise de sang ou injection. La principale limite à son utilisation est le dessèchement cutané qu’il entraîne par dissolution des lipides épidermiques. L’application de cet alcool sur les muqueuses ou à proximité des yeux ainsi que sur une peau lésée n’est pas recommandée du fait de sa causticité. L’utilisation chez le prématuré et le jeune nourrisson est déconseillée. À cet âge, l’alcool

a en effet été rendu responsable d’intoxications éthyliques et de nécroses cutanées parfois hémorragiques [13, 31]. L’alcool éthylique modifié pour l’usage médical contient 0,2 % de camphre et est coloré en jaune par la tartrazine. La présence de ces additifs est à connaître en raison de leurs effets indésirables propres : toxicités neurologique et digestive pour le camphre, hypersensibilité de type I pour la tartrazine. L’activité antimicrobienne des dérivés iodés et de la chlorhexidine est augmentée en solution alcoolique.

■ **Alcool benzylique**

C’est un alcool aromatique. Il est présent dans Biseptine®, et comme conservateur dans de nombreux topiques.

**ALDÉHYDES**

Formaldéhyde et glutaraldéhyde ont été utilisés par le passé pour l’antisepsie de la peau. Leur spectre est large, leur activité est rapide et prolongée. Mais ils sont responsables de dermite irritative et d’eczéma fréquents et ne servent donc plus aujourd’hui que pour la désinfection.

**AMMONIUMS QUATERNAIRES**

Les ammoniums quaternaires sont caractérisés par leur bipolarité et leur caractère tensioactif. Les plus utilisés comme AS en dermatologie sont le chlorure de benzalkonium (excipient à effet notoire), le chlorure de miristalkonium et le cétrimide (mélange de bromure de cétrimonium et de dodécyl-triméthyl-ammonium). Ils sont commercialisés sous formes de solutions aqueuses ou alcooliques ou de crèmes à la concentration de 0,5 % environ. Leur activité antimicrobienne repose sur l’existence d’un pôle cationique qui favorise l’adsorption à la surface négative des micro-organismes. Cette adsorption est responsable de lésions membranaires irréversibles. Les ammoniums quaternaires sont plus actifs sur les bactéries à Gram positif que sur celles à Gram négatif. Ils sont bactériostatiques et fongistatiques. L’activité sur les mycobactéries, les spores et la majorité des virus est pratiquement nulle, mais le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) est sensible. Leur spectre est donc étroit, ce d’autant que des résistances acquises ont été décrites pour certains bacilles à Gram négatif et pour des souches de staphylocoque résistant à la méticilline. Les *Pseudomonas* sont des contaminants assez fréquents. Les ammoniums quaternaires sont détergents et peuvent entraîner des nécroses épithéliales après



Tableau II. – Principales spécialités antiseptiques.

Spécialités	Présentations	Composition	Prix	R
Alodont®	Solution bain bouche	Ammonium quaternaire Alcool éthylique	16 F (200 mL)	35 %
Amukine®	Solution	Hypochlorite de sodium	14 F (60 mL)	NR
Bétadine®	Bain bouche 10 % Compresses Dermique solution 10 % Gel 10 % Scrub solution 4 % Tulle	Povidone iodée	19 F (125 mL) 23 F (× 10) 17 F (125 mL) 12 F (30 g) 16 F (125 mL) 29 F (× 10)	NR NR 65 % 65 % 65 % NR
Biseptine®	Solution	Alcool benzylique Benzalkonium Chlorhexidine	30 F (100 mL)	65 %
Borostyrol®	Solution	Acide borique Alcool	29 F (30 mL)	NR
Cétavlon® alcoolique Cétavlon® concentré Cétavlon®	Solution Solution à diluer Crème	Cétrimide Alcool	27 F (100 mL) 30 F (120 mL) 32 F (80 g)	NR NR NR
Cicatryl®	Pommade	Chlorocrésol	35 F (14 × 2 g)	NR
Cutisan®	Pommade Poudre	Triclocarban	20 F (30 g) 32 F (100 g)	NR NR
Cytéal®	Solution moussante	Chlorhexidine Chlorocrésol Hexamidine	27 F (250 mL)	65 %
Dakin Cooper stabilisé®	Solution	Hypochlorite de sodium	20 F (250 mL)	65 %
Dermachrome®	Solution	Thiomersal (Xylocaïne®)	40 F (30 mL)	NR
Dermacide®	Savon Solution moussante	Acides Laurylsulfate de sodium	30 F 27 F (250 mL)	NR NR
Dermaspray® antiseptique	Solution	Alcool benzylique Benzalkonium Chlorhexidine	26 F (50 mL)	NR
Dermocuire®	Pommade	Sulfate de cuivre Oxyde de zinc	33 F (25 g)	NR
Diaseptyl®	Solution	Chlorhexidine	30 F (25 mL)	NR
Dosiseptine®	Solution	Chlorhexidine Alcool	11 F (8 × 5 mL)	65 %
Dosoxygénée®	Solution	Peroxyde d'hydrogène	25 F (16 × 5 mL)	NR
Eau oxygénée®	Solution	Peroxyde d'hydrogène	15 F (120 mL)	NR
Eau Précieuse®	Solution	Acide borique Acide salicylique	44 F (375 mL)	NR
Éludril®	Solution. bain bouche	Chlorhexidine Parahydroxybenzoates	20 F (90 mL)	35 %
Érytéal®	Pommade	Cétrimonium Oxyde de zinc	34 F (82,5 g)	NR
Exoseptoplix®	Solution	Chlorhexidine	27 F (15 mL)	NR
Givalex®	Solution bain bouche	Héxétidine	15 F (125 mL)	35 %
Glyco-Thymoline 55®	Solution bain bouche	Acides	17 F (250 mL)	65 %
Hexaseptine®	Solution	Hexamidine	32 F (75 mL)	NR
Hexomédine®	Gel Solution Spray Transcutanée solution	Hexamidine Alcool éthylique	18 F (30 g) 17 F (45 mL) 20 F (100 mL) 21 F (45 mL)	65 % 65 % 65 % 65 %
Hextril®	Solution bain bouche	Héxétidine	30 F (200 mL)	NR
Hibidil®	Solution	Chlorhexidine Alcool éthylique	90 F (25 × 15 mL)	NR
Hibiscrub®	Solution moussante	Chlorhexidine Alcool éthylique	27 F (125 mL)	NR
Hibisprint®	Solution	Chlorhexidine Alcool	36 F (125 mL)	NR
Hibitane®	Solution à diluer	Chlorhexidine	25 F (125 mL)	NR

Tableau II. – (suite) Principales spécialités antiseptiques.

Spécialités	Présentations	Composition	Prix	R
Hydralin®	Poudre pour solution Savon	Acide borique	46 F 25 F	NR NR
Lactacyd® Derma Lactacyd® Fémina	Émulsion Pain Émulsion	Acide lactique	33 F (250 mL) 31 F 42 F (200 mL)	NR NR NR
Mercryl®	Solution moussante	Benzalkonium Chlorhexidine	37 F (300 mL)	NR
Merfène®	Solution	Chlorhexidine	30 F (10 × 10 mL)	NR
Métacuprol®	Comprimé pour solution	Sulfate de cuivre	26 F (18 cp)	NR
Nisapulvol®	Poudre	Parahydroxybenzoate Oxyde de zinc	16 F (50 g)	35 %
Nisaseptol®	Pommade	Parahydroxybenzoate	22 F (40 g)	35 %
Nisasol®	Solution	Parahydroxybenzoate	20 F (90 mL)	35 %
Nobacter®	Mousse à raser Savon	Triclocarban	50 F 23 F	NR NR
Pansoral®	Gel	Acide salicylique Alcool Ammonium quaternaire	35 F (15 g)	NR
Pharmadose® mercurescéine	Compresses	Merbromine	23 F (10 cp)	NR
Plurexid®	Solution	Chlorhexidine	27 F (250 mL)	65 %
Poliiodine®	Solution	Povidone iodée	23 F (45 mL)	NR
Ramet acide® pain	Savon	Sulfate de cuivre Sulfate de zinc	30 F	NR
Ramet Dalibour Acide®	Solution	Sulfate de cuivre Sulfate de zinc	25 F (250 mL)	NR
Sédaplaie®	Solution	Ammonium quaternaire	39 F (40 mL)	NR
Septéal®	Solution	Chlorhexidine Alcool éthylique	26 F (250 ml)	65 %
Septisept®	Compresses	Cétrimide	30 F	NR
Septivon®	Solution moussante	Triclocarban	20 F (250 mL)	65 %
Solubacter®	Solution	Triclocarban	15 F (150 mL)	65 %
Spitaderm®	Solution	Chlorhexidine Peroxyde d'hydrogène	? (150 mL)	NR
Sterlane®	Solution Crème	Ammonium quaternaire	14 F (125 mL)	65 % 65 %

NR : non remboursé ; cp : comprimé.

application intempestive sur les muqueuses ou sur la peau <sup>[18]</sup>. Ils sont occasionnellement responsables d’hypersensibilité de type I, avec risque de réaction anaphylactoïde croisée lors d’une anesthésie générale utilisant un curarisant ayant également une structure de type ammonium quaternaire <sup>[40]</sup>. Les ammoniums quaternaires sont synergiques avec la chlorhexidine et les alcools mais incompatibles avec les savons anioniques et de nombreux autres AS. Leur action est diminuée par les matières organiques, ce qui limite encore leur intérêt. Les spécialités commercialisées sont toutefois nombreuses et appartiennent aux gammes Biseptine®, Cétavlon®, Dermaspray® antiseptique, Dermobacter®, Erytéal®, Mercryl®, Septisept® et Sterlane®. En stomatologie, Alodont® et Pansoral® sont proposés, sans démonstration de leur utilité, pour le traitement des aphtes.

CHLORHEXIDINE

La chlorhexidine est un biguanide utilisé comme AS sous forme de sels (gluconate ou digluconate) en solution aqueuse ou hydroalcoolique à la concentration de 0,05 à 0,5 %. L’activité antimicrobienne de la chlorhexidine repose principalement sur son caractère cationique qui altère les membranes microbiennes. La

chlorhexidine est rapidement active sur la majorité des bactéries et le plus souvent bactéricide avec une rémanence notable. L’activité est toutefois médiocre sur certains bacilles à Gram négatif tels que *Pseudomonas aeruginosa*. La chlorhexidine n’est pas active sur tous les virus mais elle est virucide pour le VIH. Elle est mycobactériostatique et faiblement sporostatique. Des résistances acquises ont été décrites pour certaines souches de bacilles à Gram négatif et de staphylocoques. L’activité de la chlorhexidine est diminuée en présence de matières organiques. Sa tolérance cutanée est le plus souvent bonne, mais plusieurs observations d’urticaire, voire de choc anaphylactique, après utilisation sur une muqueuse ou sur peau lésée ont été rapportées <sup>[9, 26, 35]</sup>. Un cas de choc après application de chlorhexidine sur peau saine a été récemment décrit <sup>[2]</sup>. Un eczéma de contact n’est pas rare <sup>[15, 28]</sup>. L’emploi de la chlorhexidine à proximité de la conjonctive n’est pas recommandé, ainsi que dans le conduit auditif externe si l’intégrité du tympan n’est pas connue. Des cas de surdités irréversibles ont été publiés chez des porteurs d’une perforation tympanique. Une coloration brune des dents et de la langue, réversible, a parfois été observée. Une toxicité générale existe après ingestion, avec nécrose des muqueuses digestives, hépatite et hémolyse. La chlorhexidine peut

être associée aux alcools et aux ammoniums quaternaires. L'utilisation de la chlorhexidine est possible chez le nouveau-né<sup>[4]</sup> et chez la femme enceinte.

Son large spectre d'action et sa bonne tolérance ont fait de la chlorhexidine l'un des AS majeurs en dermatologie. La concentration nécessaire pour une antiseptie cutanée satisfaisante est de 0,5 %. La chlorhexidine est en outre très utilisée en stomatologie, sous forme de solution pour bains de bouche ou de pâte gingivale, pour ralentir la formation de la plaque dentaire. Les spécialités comprenant la chlorhexidine sont très nombreuses. La chlorhexidine doit être conservée à température ambiante et à l'abri de la lumière. La contamination fréquente des flacons de chlorhexidine aqueuse doit faire préférer les solutions hydroalcooliques.

### COLORANTS

Leur spectre d'action est limité aux bactéries à Gram positif pour lesquelles ils sont bactériostatiques quelle que soit leur concentration. Les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes et fréquemment responsables de contamination. En outre l'activité des colorants est diminuée en présence de sérum. Le bleu de méthylène, le bleu de trypan, le violet de gentiane et les solutions de Milián ne sont donc pratiquement plus utilisés en dermatologie.

#### ■ Éosine

Ce sel dérivé de la fluorescéine utilisé en solution aqueuse à 2 % n'est pas antiseptique mais reste utilisé pour l'assèchement des lésions suintantes. En fait, sa couleur rouge qui masque efficacement les dermatoses en limite vraiment l'utilisation. L'éosine alcoolique est un AS faible dont l'activité est vraisemblablement imputable à l'alcool. Il faut informer les patients de la très rapide contamination bactérienne des flacons entamés. L'éosine peut être photosensibilisante.

### HEXAMIDINE

L'hexamidine est une diamidine aromatique utilisée pour l'antiseptie en solution hydroalcoolique ou aqueuse (moins stable que la précédente) à la concentration de 0,1 ou 0,15 %. Les mécanismes de son activité antimicrobienne incluent vraisemblablement réduction de la synthèse protéique et du métabolisme oxydatif et altération des membranes cellulaires microbiennes. Le spectre de l'hexamidine est étroit et comprend principalement les bactéries à Gram positif pour lesquelles elle est bactériostatique. Des résistances acquises ont été décrites chez le staphylocoque. Spores et mycobactéries sont naturellement résistantes ; les virus ne sont pas tous sensibles. Le délai d'action de l'hexamidine est supérieur à 5 minutes, ce qui rend difficile son utilisation pour l'antiseptie de la peau saine. Sa rémanence est notable. Cette molécule est bien connue des dermatologues pour être parfois responsable d'un eczéma de contact particulier cliniquement par son intensité et sa rapide diffusion au-delà des zones d'application<sup>[32]</sup>. L'utilisation sur les muqueuses n'est pas recommandée. L'hexamidine est commercialisée sous le nom d'Hexaseptine®, dans la gamme Hexomédine® et en association dans Cytéal®. Hexomédine® solution alcoolique est bactéricide.

### HEXÉTIDINE

L'hexétidine est une hexahydropyrimidine utilisée à la concentration de 0,1 à 0,2 %. Elle est bactéricide pour plusieurs espèces aéro- ou anaérobies de la flore buccodentaire, sa cible privilégiée. L'hexétidine est peu active sur les levures. Sa tolérance muqueuse et cutanée est bonne. Un eczéma de contact est très rare<sup>[22]</sup>. L'hexétidine peut altérer temporairement le goût et l'odorat. L'hexétidine est incompatible avec les AS oxydants. Les spécialités commercialisées sont utilisées en stomatologie sous la forme de bains de bouche (Givalex®, Hextril®) ou de gel gingival. L'intérêt de l'hexétidine pour l'hygiène de la cavité buccale et pour le traitement des aphtes n'a jamais été démontré.

### IODE ET DÉRIVÉS IODÉS

L'iode est un oxydant très puissant actif sous forme libre (I<sub>2</sub>), et un excellent AS bactéricide utilisé en solution alcoolique à 2 ou 2,5 %. Les mécanismes de son activité anti-infectieuse rapide restent mal connus, impliquant des altérations des enzymes des chaînes respiratoires et des acides nucléiques. Son spectre d'activité est très large et comprend les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, les mycobactéries, les champignons, les spores et les virus. L'efficacité paraît conservée sur les bactéries multirésistantes<sup>[16]</sup>. L'activité antiseptique est assez brève et diminuée en présence de matières organiques. L'iode est inefficace sur les prions. Les limites à l'utilisation de l'iode sont liées à sa mauvaise tolérance cutanée et muqueuse (dermite caustique) dès que les applications sont répétées. Les eczémas de contact sont peu fréquents ; l'hypersensibilité de type I<sup>[39]</sup> et la photosensibilité sont rares. Enfin, il existe une possible toxicité générale. L'utilisation de l'iode et de ses dérivés est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitant et chez le prématuré, le nouveau-né et le jeune nourrisson en raison du risque d'hypothyroïdie chez l'enfant<sup>[34]</sup>. Exceptionnellement une intoxication aiguë après absorption percutanée importante peut survenir. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë avec acidose métabolique<sup>[30]</sup>. L'iode et ses dérivés sont incompatibles avec les mercuriels (risque de nécrose cutanée ou muqueuse) et avec le peroxyde d'hydrogène. Ils doivent être conservés à l'abri de la lumière et à distance d'une source de chaleur.

#### ■ Alcool iodé

L'utilisation de l'iode à 1 ou 2 % dans l'alcool éthylique est actuellement rare en dermatologie.

#### ■ Polyvinylpyrrolidone iodée (ou povidone iodée)

C'est le principal iodophore de la pharmacopée française. Un iodophore est défini par le complexe de l'iode et d'un véhicule, ici la povidone. La povidone iodée est utilisée en solution de 1 à 10 %. Elle est moins irritante que l'alcool iodé. Elle est commercialisée dans les gammes Bétadine® et Poliodine® et constitue un AS majeur pour les dermatologues. Il est utile de rappeler qu'il n'existe pas d'« allergie croisée » entre hypersensibilité immédiate après injection d'iode pour un examen radiologique et eczéma après application cutanée de povidone iodée. Dans ce dernier cas le responsable de l'eczéma est habituellement la povidone<sup>[1]</sup>.

### LAURYSULFATE DE SODIUM

C'est un surfactif anionique. Son activité antiseptique est faible et son utilisation est rare en dermatologie (Dermacide®). Il est présent dans de nombreux topiques comme émulsifiant et détergent.

### MÉTAUX

Les métaux lourds sont de vieux AS. Leur utilisation s'est singulièrement restreinte depuis quelques années. Leur rapport efficacité/tolérance est globalement défavorable.

#### ■ Dérivés mercuriels

La merbromine (ou mercurochrome), le mercurobotol et le thiomersal sont des dérivés organiques du mercure. Ils sont utilisés en solution à faible concentration. Leur spectre d'activité comprend les bactéries et les champignons pour lesquels ils sont faiblement (et lentement) bactéricides et fongistatiques. Une résistance acquise est assez fréquente pour le staphylocoque, les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*. Les mercuriels sont inactifs sur les mycobactéries, les spores et les virus. Leur activité antiseptique est donc faible et de plus diminuée après contact avec des matières organiques. Ils sont rapidement caustiques, et ne doivent pas être associés à la chlorhexidine, aux ammoniums quaternaires, aux dérivés iodés et chlorés. Le risque d'hypersensibilité ainsi que d'effets systémiques (rénaux, neurologiques) après utilisations



répétées existe. Les mercuriels ne doivent pas être utilisés chez le nourrisson. Les principales spécialités à usage cutané sont Dermachrome® (thiomersal à 0,1 %), Pharmadose® mercurescène (compresses de merbromine à 2 %). Il n'y a plus d'organomercuriel dans Mercryl® solution moussante.

### ■ Dérivés argentiques

Ils sont bactériostatiques avec une activité plus importante sur les bactéries à Gram négatif que sur celles à Gram positif. L'association à la sulfadiazine (Flammazine®, Sicazine®) les rend bactéricides. Ils sont en outre peu actifs sur les virus et les champignons. Leur mode d'action repose sur une inhibition de la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) microbien. Les dérivés argentiques sont incompatibles avec les oxydants. Leur tolérance cutanée est bonne mais les patients doivent être informés de la possible survenue d'un noircissement de la peau après exposition à la lumière. L'argyrie est une complication exceptionnelle [20].

### Nitrate d'argent

Il est utilisé en solution aqueuse de 0,5 à 2 %. Une concentration supérieure est irritante. Son activité antiseptique est faible mais ses propriétés asséchantes font qu'il est toujours une prescription des dermatologues. Le nitrate d'argent doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'air.

### ■ Sels de cuivre et de zinc

Leur activité antiseptique est faible et ils ne sont plus utilisés que pour leurs propriétés astringentes (Métacuprol®, Dermocuisse® pommade, Ramet® Dalibour pain et solution). Des eczémas de contact sont possibles.

## OXYDANTS CHLORÉS

La principale molécule active de cette classe est l'acide hypochloreux, métabolite commun aux AS chlorés. Son activité antimicrobienne rapide repose sur son action sur les membranes cellulaires et sur la dénaturation des enzymes microbiennes. Son spectre est large, incluant les virus (VIH), les spores. Toutefois des résistances ont été décrites pour certaines souches bactériennes. L'activité antiseptique augmente avec la concentration du produit chloré. Leur tolérance cutanée est bonne aux concentrations usuelles. L'utilisation des oxydants chlorés est limitée en dermatologie par leur forte inactivation par les matières organiques et par leur faible rémanence. L'indication des produits chlorés est donc plutôt la désinfection.

### ■ Hypochlorite de sodium (solution de Dakin)

Il s'agit d'une eau de Javel diluée et neutralisée pour l'usage médical. L'hypochlorite de sodium peut être préparée à l'officine (< 0,5 % de chlore actif). Une solution de Dakin prête à l'emploi existe également (Dakin Cooper® stabilisé). L'hypochlorite de sodium est enfin commercialisé sous le nom d'Amukine® en solution aqueuse à 0,06 %. Il doit être conservé à l'abri de la lumière et au frais (< 5°). L'hypochlorite de sodium à 6° chlorométriques pendant 60 minutes à 20 °C paraît pouvoir inactiver les prions [29]. L'eczéma de contact est rare [24, 27].

## OXYDANTS NON CHLORÉS NON IODÉS

### ■ Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Son activité antiseptique repose sur une dénaturation des protéines microbiennes. Elle est brève et limitée à certaines bactéries à Gram positif (bactériostatique) et à certains virus (VIH), et est inhibée par le contact avec les matières organiques qui entraîne une effervescence. Celle-ci peut être utile pour le nettoyage mécanique d'une plaie ou l'hémostase. L'eau oxygénée peut être irritante pour la peau ; son utilisation est proscrite à proximité des conjonctives.

Elle est commercialisée en solution à 3 % (Eau oxygénée Gilbert®, Dosoxygénée®), et associée dans Spitaderm®. Elle doit être conservée à l'abri de la chaleur et de la lumière, et ne pas être associée aux autres AS oxydants.

### ■ Permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>)

Il est très rapidement antibactérien mais sans activité sur les autres micro-organismes. Il est inactivé par les matières organiques et sa rémanence est faible. Il est très caustique et doit donc être dilué au moins au 1/10 000. La solution finale est alors rose pâle.

## DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

Les dérivés du phénol forment une grande famille d'AS, de conservateurs et de désinfectants. Les principales molécules utilisées en dermatologie sont le chlorocrésol et le triclosan. L'acide parahydroxybenzoïque (Nisaseptol®, Nisapulvol®, Nisamol®) et ses dérivés (les parabens) sont des conservateurs bien connus des dermatologues. Leur mode d'action repose sur la dénaturation des membranes microbiennes et des altérations protéiques. Ils sont bactéricides et fongicides. L'activité est faible sur les spores bactériennes, et nulle sur les mycobactéries, les virus et les prions. L'activité des phénoliques est lente mais prolongée ; elle diminue en présence de matières organiques. Ils peuvent être irritants pour la peau. Il existe un possible passage sanguin responsable d'effets systémiques neurologiques.

### ■ Chlorocrésol

Il est utilisé à la concentration de 0,1 à 0,3 %. Il est présent dans la gamme Cytéal® en association avec l'hexamidine et la chlorhexidine. Il faut le conserver au frais et à l'abri de la lumière.

### ■ Triclosan

Il est utilisé à la concentration de 1 à 2 % et est surtout bactériostatique. Son activité est faible sur les *Pseudomonas*. Un eczéma de contact n'est pas rare.

## TRICLOCARBAN

Le triclocarban est un carbanilide utilisé à la concentration de 1 à 2 %. Il est actif sur les bactéries à Gram positif pour lesquelles il est bactériostatique de façon prolongée. Son activité est faible ou nulle sur les bactéries à Gram négatif et sur les levures, et en présence de matières organiques. Il peut être responsable d'une dermatite de contact orthoergique ou allergique et d'une photosensibilité. À température élevée (> 50 °C), le triclocarban est dégradé en chloroanilines qui peuvent entraîner une méthémoglobinémie après absorption cutanée. Il est donc déconseillé d'imprégner de triclocarban les vêtements destinés à bouillir ou à être repassés ou de diluer cette molécule dans de l'eau chaude. Le triclocarban ne doit pas être utilisé chez le nourrisson. Les principales gammes d'AS comprenant du triclocarban sont Cutisan®, Septivon® et Solubacter®. En outre, le triclocarban est présent dans certains pains de toilette dermatologiques (Nobacter®).

## Indications et choix des antiseptiques en dermatologie

Les AS sont utilisés à grande échelle en dermatologie dans deux circonstances majeures : la « préparation » de la peau saine à une effraction cutanée (biopsie ou chirurgie dermatologique) et le « traitement d'appoint des affections cutanées primitivement infectieuses ou susceptibles de se surinfecter ». Cette dernière indication, mal documentée, a soulevé une controverse ces dernières années qui a rompu avec l'empirisme qui prévalait jusqu'alors [41].

Tableau III. – Délai d’action et rémanence des principaux antiseptiques en dermatologie.

	Délai d’action	Rémanence
Alcools	< 1 min	< 5 min
Chlorhexidine	< 5 min	1 h
Hexamidine	> 5 min	> 1 h
Dérivés iodés	< 5 min	> 1 h
Dérivés mercuriels	< 5 min	< 1 h
Oxydants chlorés	< 1 min	< 5 min
Peroxyde d’hydrogène	< 5 min	< 5 min

Le prescripteur doit connaître les effets indésirables locaux (causticité, eczéma de contact) ou plus rarement généraux (toxicité viscérale, anaphylaxie) des molécules qu’il utilise, ainsi que les incompatibilités éventuelles des associations d’AS. D’une manière générale, il est préférable de ne pas associer entre elles, simultanément ou successivement, différentes spécialités antiseptiques. Pour tous les AS, le risque d’effet indésirable local ou systémique augmente en cas d’applications répétées, sur de larges surfaces, sous occlusion, sur une peau lésée, sur une muqueuse, ainsi que sur la peau du prématuré ou du jeune nourrisson. La possible contamination des AS par des micro-organismes doit être également connue [25] afin de pouvoir choisir le conditionnement et les modalités de conservation (température, exposition à la lumière, etc) appropriés. La seule limite au recours systématique à des présentations « pour usage unique » est en fait le prix élevé de celles-ci.

Le choix d’un AS repose sur l’efficacité et la bonne tolérance de la molécule. L’efficacité est appréciée a priori par un spectre antimicrobien large, incluant la flore résidente et les pathogènes cutanés habituels, par un délai d’action bref (moins de 3 minutes), par une action suffisamment rémanente (plusieurs dizaines de minutes), par une activité pas ou peu diminuée par la présence de matières organiques, et éventuellement par une présentation adaptée à l’usage dermatologique (tableau III). Il faut admettre que la rémanence des AS dont nous disposons est toujours trop courte, particulièrement en peau lésée, et que la recolonisation microbienne est inéluctable quelques dizaines de minutes après l’application d’un AS. La bonne tolérance associe une causticité modeste ou absente, un risque d’eczéma faible et des effets systémiques rares ou sans gravité. L’AS idéal n’existe pas et en pratique dermatologique les qualités requises ne sont réunies que pour un petit nombre d’AS : chlorhexidine et povidone iodée pour l’essentiel, qui sont les seuls AS à bien connaître et à prescrire. L’association de ces AS à l’alcool éthylique est synergique et utile.

L’intérêt des AS en peau saine est admis par tous avant une effraction cutanée telle que ponction veineuse ou a fortiori avant chirurgie. Mais la démonstration de l’utilité des AS en peau lésée n’a été que rarement faite [41]. Les études contrôlées bien conduites comparant un AS au savonnage seul, ou un AS au nettoyage mécanique (à la douche par exemple) manquent. Les critères de jugement utilisés dans nombre des travaux publiés ne sont pas adaptés à la pratique clinique. Les seuls critères pertinents nous semblent en effet être la survenue d’une (sur)infection microbienne locale ou d’une infection généralisée, et non pas la quantification du nombre de germes présents aux sites traités, simple reflet de l’intensité de la colonisation microbienne. On dispose en revanche d’études plus nombreuses comparant l’efficacité microbiologique des AS entre eux ou comparant AS et antibiotiques locaux. Il faut garder en mémoire que, quelle que soit la dermatose traitée, c’est la restauration de l’intégrité cutanée qui constitue la meilleure défense contre les germes [37].

Dans l’état actuel de nos connaissances, et compte tenu d’effets indésirables non rares, l’utilisation des AS en peau lésée doit donc être « raisonnablement empirique » c’est-à-dire réservée aux dermatoses bulleuses et aux brûlures étendues où, de façon consensuelle, les AS pourraient limiter le risque de sepsis grave. Dans tous les autres cas, l’évaluation du rapport bénéfice/risque doit être systématique, et le souci de ne pas favoriser l’émergence de souches résistantes toujours présent à l’esprit.

ANTISEPSIE DE LA PEAU SAINE

En l’absence d’études convaincantes tenant compte des spécificités de la chirurgie dermatologique (chirurgie « superficielle » et brève, rareté des complications infectieuses locales et plus encore générales) les procédures sont déduites des études publiées sur l’antiseptie chirurgicale et sur l’antiseptie avant ponction veineuse [23]. Une simplification de ces procédures est possible (consensus professionnel) [8].

L’antiseptie des mains de l’opérateur n’est pas nécessaire, un savonnage de 1 minute avec un savon doux liquide bien rincé suffit. L’antiseptie de la peau du champ opératoire par la chlorhexidine alcoolique à 0,5 % ou la povidone iodée est en revanche utile. Pour une action optimale l’AS doit être appliqué sur une peau aussi propre que possible. Une déterision mécanique et un savonnage antiseptique peuvent donc être nécessaires. Deux applications du même AS (également identique à celui utilisé pour le savonnage) sont faites en respectant un temps de séchage de 2 ou 3 minutes entre les deux applications.

ANTISEPSIE DE LA PEAU LÉSÉE

Avec Wolkenstein et Vaillant, quatre grandes situations correspondant aux circonstances habituelles d’utilisation des AS par les dermatologues ont été retenues [41].

■ Antiseptie des dermatoses bulleuses étendues

Cette situation concerne les dermatoses bulleuses héréditaires, les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, pemphigus) et les toxidermies sévères (nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée). Aucune étude spécifique n’étant disponible, l’intérêt des AS dans ces dermatoses a été extrapolé à partir des résultats obtenus chez les brûlés.

En pratique, pour les bullozes étendues on peut proposer un bain quotidien avec de l’eau additionnée de chlorhexidine. Idéalement, le bain doit être suivi d’un rinçage à la douche qui permet d’éliminer l’AS, et donc de diminuer sa causticité, mais également de faire disparaître les débris cutanés qui sont de redoutables gîtes de pullulation microbienne.

■ Antiseptie des dermatoses suintantes

Cette situation comprend surtout l’eczéma aigu et la dermatite atopique, ainsi que quelques dermatoses plus rares telles que les maladies de Darier et de Hailey-Hailey. Une plaie aiguë traumatique non compliquée pose un problème identique. L’intérêt des AS dans ces dermatoses, c’est-à-dire la prévention d’une surinfection, est non démontré et probablement faible. Dans la dermatite atopique, Stalder et al ont montré la supériorité de la dermocorticothérapie sur la chlorhexidine et le permanganate de potassium, illustrant ainsi que la restauration de la barrière cutanée est le meilleur moyen de diminuer la colonisation bactérienne cutanée [36]. Par extension on peut considérer que l’unique traitement d’un eczéma aigu est la corticothérapie locale. L’utilisation des AS entre les poussées de dermatite atopique est illogique et délétère.

En ce qui concerne les plaies aiguës, l’intérêt des AS pour accélérer la cicatrisation est douteux. Un savonnage soigneux et répété,

l'ablation systématique d'éventuels corps étrangers sont probablement suffisants. En l'absence de (sur)infection patente, le traitement repose ensuite sur les pansements du type hydrocolloïde.

### ■ Antisepsie des (sur)infections cutanées

Ce grand cadre comprend les infections cutanées primitives superficielles (impétigo, folliculites, furoncles) et la surinfection de dermatoses préexistantes (impétiginisation). Les dermohypodermes bactériennes relèvent d'une antibiothérapie générale. La place des AS est ici très difficile à définir car les infections cutanées superficielles guérissent souvent spontanément, et le traitement de la dermatose sous-jacente suffit habituellement pour guérir l'impétiginisation. Dans une étude sur la dermatite atopique impétiginisée, les dermocorticoïdes ont été aussi efficaces que

l'association dermocorticoïdes + antibiothérapie, et supérieurs aux antibiotiques seuls<sup>[38]</sup>. Les études comparant chlorhexidine ou povidone iodée et savonnage seul manquent.

L'acné, qui n'est pas une maladie infectieuse, n'est bien sûr pas une indication à l'antisepsie.

### ■ Antisepsie des plaies chroniques (ulcères et escarres)

L'intérêt des AS dans la prévention du retard de cicatrisation est nul : la majorité des AS sont en effet cytotoxiques et ralentissent la croissance des kératinocytes et des fibroblastes<sup>[3, 5]</sup>. En outre, vouloir « stériliser » une plaie chronique paraît illusoire<sup>[12]</sup>. Compte tenu du risque important de sensibilisation de contact aux antiseptiques chez les patients porteurs de plaies chroniques, l'emploi des AS doit être évité<sup>[17, 19]</sup>.

## Références

- [1] Ancona A, Suarez de la Torre R, Macotela E. Allergic contact dermatitis from povidone iodine. *Contact Dermatitis* 1985; 13 : 66-68
- [2] Autegarden JE, Pecquet C, Huet S, Bayrou O, Leynadier F. Anaphylactic shock after application of chlorhexidine to unbroken skin. *Contact Dermatitis* 1999; 40 : 215
- [3] Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J Trauma* 1991; 31 : 775-784
- [4] Cowen J, Ellis SH, McAinsh J. Absorption of chlorhexidine from the intact skin of newborn infants. *Arch Dis Child* 1979; 54 : 379-383
- [5] Damour O, Hua SZ, Lasne F, Villain M, Rousselle P, Collombel C. Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. *Burns* 1992; 18 : 479-485
- [6] Dictionnaire Vidal. Paris : Éditions du Vidal, 2001
- [7] Domart Y, Nicolas V, Delvoye L, Siffedine S, Lallement PY, Veyssier P. Insuffisance rénale aiguë après ingestion volontaire de comprimés gynécologiques. Attention à l'excipient (acide borique). *Presse Méd* 1992; 21 : 132-133
- [8] Elbaze P, Ortonne JP. Utilisation pratique des antiseptiques en dermatologie. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989; 116 : 63-71
- [9] Fisher AA. Contact urticaria from chlorhexidine. *Cutis* 1989; 43 : 17-18
- [10] Fleurette J, Freney J, Reverdy ME. Antisepsie et désinfection. Paris : éditions ESKA, 1995 : 1-1640
- [11] Gillet-Terver MN, Trechot P, Barbaud A, Netter P, Royer RJ, Schmutz JL et al. Intoxication aiguë percutanée par l'eau boriquée. *Thérapie* 1993; 48 : 1-499
- [12] Hansson C, Faergemann J. The effect of antiseptic solutions on microorganisms in venous leg ulcers. *Acta Derm Venerol* 1995; 75 : 31-33
- [13] Harpin V, Rutter N. Percutaneous alcohol absorption and skin necrosis in a preterm infant. *Arch Dis Child* 1982; 57 : 477-479
- [14] <http://normesenligne.afnor.fr>, 2000
- [15] Knudsen BB, Avnstorp C. Chlorhexidine gluconate and acetate in patch testing. *Contact Dermatitis* 1991; 24 : 45-49
- [16] Kunisada T, Yamada K, Oda S, Hara O. Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species. *Dermatology* 1997; 195 : 145-185
- [17] Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Eczéma de contact et ulcère de jambe. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998; 125 : 694-699
- [18] Lee JY, Wang BJ. Contact dermatitis caused by cetrimide in antiseptics. *Contact Dermatitis* 1995; 33 : 168-171
- [19] Marasovic D, Vuksic I. Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41 : 107-109
- [20] Marshall JP 2<sup>nd</sup>, Schneider RP. Systemic argyria secondary to topical silver nitrate. *Arch Dermatol* 1977; 113 : 1077-1079
- [21] McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 : 147-179
- [22] Merk H, Ebert L, Goerz G. Allergic contact dermatitis due to the fungicide hexetidine. *Contact Dermatitis* 1982; 8 : 216
- [23] Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B, Parker F et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131 : 834-837
- [24] Ng SK, Goh CL. Contact allergy to sodium hypochlorite in Eusol. *Contact Dermatitis* 1989; 21 : -281
- [25] Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antiseptics and disinfectants. *Am J Infect Control* 1996; 24 : 389-395
- [26] Okano M, Nomura M, Hata S. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol* 1989; 125 : 50-52
- [27] Osmundsen PE. Contact dermatitis due to sodium hypochlorite. *Contact Dermatitis* 1978; 4 : 177-178
- [28] Osmundsen PE. Contact dermatitis to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 1982; 8 : 81-83
- [29] Paul J. Le prion, des vaches folles au Creutzfeldt-Jakob iatrogène. Quel risque en laboratoire ou à l'hôpital ? *Pathol Biol* 1995; 43 : 114-120
- [30] Pietsch J, Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients. *Lancet* 1976; i : 280-282
- [31] Plantin P, Guillois B, Sizun J, Guillet G. Placards hémorragiques étendus, conséquence de l'antisepsie alcoolisée chez le grand prématuré. *Presse Méd* 1990; 19 : 432
- [32] Revuz J, Poli F, Wechsler J, Dubertret L. Eczéma de contact à l'hexamidine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1984; 111 : 805-810
- [33] Russel AD. Do biocides select for antibiotic resistance ? *J Pharm Pharmacol* 2000; 52 : 227-233
- [34] Smerdely P, Lim A, Boyages SC, Waite K, Wu D, Roberts V et al. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet* 1989; ii : 661-664
- [35] Snellman E, Rantanen T. Severe anaphylaxis after a chlorhexidine bath. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 : 771-772
- [36] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Allavoine T, Chalamet C, Brosset P et al. Comparative effects of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO<sub>4</sub>) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1992; 176 : 132S-134S
- [37] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131 : 536-540
- [38] Wachs GN, Maibach HI. Cooperative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1976; 95 : 323-328
- [39] Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet* 1995; 345 : -1506
- [40] Weston A, Assem ES. Possible link between anaphylactoid reactions to anesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. *Agents Actions* 1994; 41 : S138-S139
- [41] Wolkenstein P, Vaillant L. Les antiseptiques en peau lésée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996; 123 : 343-348



# Colchicine en dermatologie

B Sassolas  
C Garcia

**Résumé.** – La colchicine est une des plus vieilles drogues que nous connaissons dans la pharmacopée. Elle est reconnue pour son action antalgique et anti-inflammatoire dans la goutte. Cependant, sa pharmacocinétique et son mode d'action font toujours l'objet de travaux, preuve que nos connaissances à son propos dans ce domaine étaient encore insuffisantes. La présentation de ces notions doit permettre au praticien un usage plus sûr et un meilleur contrôle des toxicités éventuelles. Pour le dermatologue, durant ces dernières années, la colchicine a été utilisée dans le traitement de dermatoses multiples, en particulier systémiques, dont la maladie de Behçet et diverses vascularites. La place de la colchicine dans le traitement des dermatoses médiées par le polynucléaire neutrophile est revue, de même que son usage dans différentes dermatoses : maladies bulleuses, sclérodermie, fibromatose, érythème noueux, porphyrie. Cependant, il est essentiel de se souvenir qu'actuellement, aucune indication dermatologique pure n'est enregistrée pour la colchicine en France. Aussi, des études prospectives randomisées sont-elles nécessaires avant d'espérer étendre le champ d'usage de ce médicament en pratique dermatologique quotidienne.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** colchicine, polynucléaire neutrophile, vascularite, dermatose bulleuse auto-immune.

## Histoire de la colchicine : poison ou médicament ?

La traversée des siècles de la colchicine, médicament « vieux comme le monde », suscita longtemps autant d'enthousiasme que de désapprobation<sup>[38]</sup> selon les vertus reconnues à cette drogue : poison fétiche de l'empoisonneuse Médée utilisant le colchique, ou médicament royal de l'accès goutteux reconnu dès le V<sup>e</sup> siècle de notre ère.

Au cours du temps, différentes substances aux propriétés fort éloignées ont été confondues. Dioscoride, médecin et botaniste grec, dans son traité *La matière médicale*, distinguait dès 77 après JC, le petit colchique comestible et le bulbe sauvage. Celui-ci, encore appelé colchicos ou colchique, poussant en Colchide, ancien pays d'Asie au sud du Caucase, était dangereux. Il correspondait à notre colchicum autumnale, aux vertus thérapeutiques et toxiques. Le petit colchique, aux propriétés nutritionnelles et aphrodisiaques, poussait en Afrique ; il n'avait pas de vertu thérapeutique mais était utilisé en art culinaire chez les Égyptiens et les Grecs.

Les propriétés thérapeutiques de colchicum autumnale, individualisées par la médecine byzantine, furent mises à profit par Jacques le Psychriste en 400 après JC : il guérissait les inflammations brûlantes des pieds avec le colchicos. Plus tard, Avicenne, médecin et philosophe iranien du X<sup>e</sup> siècle, désignait le colchique d'automne comme « la panacée des articulations » et reconnaissait les deux

variétés de plante. Les Humanistes de la Renaissance remettront en cause les données acquises, rendant au colchique son statut de poison pour plusieurs siècles avec proscription par la Faculté du XVI<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle. Dès lors, il prospère en cachette en tant qu'amulette ou arcane et ne sera réhabilité que vers 1764 par von Stoerk, médecin viennois.

En 1820, deux chimistes français, Pelletier et Caventou, isolaient du colchique cette plante bizarre qui fleurit en novembre, une substance alcaloïde dont la configuration biochimique tricyclique complète ne sera reconnue qu'en 1955 par Corrodi et Hardegger<sup>[19]</sup>. Geiger et Hesse l'individualisaient comme la colchicine en 1833. En 1857, Oberlin isolait une colchicine, puis en 1861, Hubbler isolait un isomère de cette dernière. Il faudra attendre 1884 pour que Laborde et Houdé obtiennent, de façon reproductible, de la colchicine cristallisée<sup>[38]</sup>.

## Notions de chimie moléculaire

Actuellement obtenue par synthèse chimique ou plus souvent encore par extraction à partir du colchicum autumnale (fig 1) et de la gloriosa superba, la colchicine est un alcaloïde qui possède plusieurs

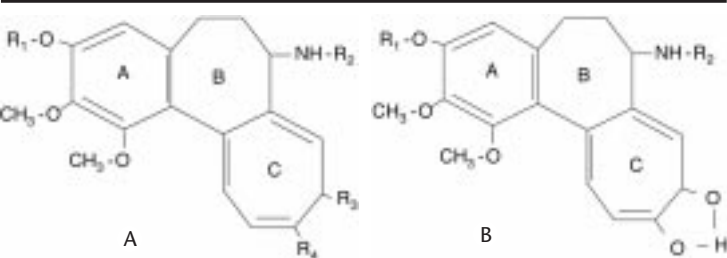


1 Colchique ou colchicum autumnale.

Bruno Sassolas : Praticien hospitalier, chef de service.

Caridad Garcia : Attachée associée.

Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire de Brest, hôpital Morvan, 5, avenue Foch, 29609 Brest cedex, France.



2 Structure chimique de la colchicine (A) et de la colchicine (B).

Tableau I. – Facteurs de variabilité individuelle intervenant dans la pharmacocinétique de la colchicine.

Absorption	Vomissements, diarrhées Origine des comprimés (teneur en colchicine)
Distribution	Modulateur de la P-glycoprotéine
Clairance rénale	Clairance de la créatinine < 50 mL/min Inhibiteurs de la P-glycoprotéine (ciclosporine...)
Clairance hépatique	Biliaire - inhibiteurs de la P-glycoprotéine (ciclosporine) - cirrhose, cholestase Métabolique - inhibiteurs du cytochrome P-450 3A (ciclosporine, érythromycine, cimetidine) - cirrhose hépatique
Âge	Absorption ralentie Diminution du volume de distribution Diminution de la clairance corporelle totale

isomères. La formule générale de la molécule est représentée en figure 2, associée à la colchicine qui représente une forme biologiquement inactive. L’activité biologique de la colchicine tient dans son cycle C. Des analogues de la colchicine sont obtenus en substituant un ou plusieurs radicaux, conférant une efficacité comparable et une toxicité moindre : la désacétylcolchicine, la désacétyl-méthyl-colchicine, l’acide triméthyl-colchicinique, le colchicoside [53].

Pharmacologie

PHARMACOCINÉTIQUE

Les connaissances de la pharmacocinétique et du métabolisme de la colchicine sont assez récentes, liées à l’avènement des techniques radio-immunologiques [18].

Après prise unique de 1 mg par voie orale, l’absorption par le tractus digestif, probablement au niveau du jéjunum et de l’iléon, est rapide, mais la fraction de dose absorbée varie largement d’un patient à l’autre, entre 24 et 88 %, aussi bien chez les volontaires sains que chez les sujets âgés [57]. La variabilité interindividuelle dans l’absorption est la première source de modulation de la réponse thérapeutique (tableau I). Elle peut s’expliquer par les interactions de la colchicine avec les microtubules du cytosquelette des entérocytes, et par l’apparition des effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Cette variabilité de biodisponibilité dépend également de la pureté de la matière première utilisée pour la confection des comprimés [18].

Le pic sérique apparaît entre 30 et 90 minutes. La cinétique d’absorption est d’ordre 0 avec une vitesse proportionnelle à la dose. La demi-vie de distribution est brève, comprise entre 1 et 2,7 heures et le volume de distribution est élevé (7 à 10 L/kg), suggérant que la colchicine est largement distribuée dans les tissus. La fixation protéique est de l’ordre de 50 %, principalement sur l’albumine. Les érythrocytes sont capables de stocker la colchicine, et les leucocytes représentent un microcompartiment profond de cette molécule, siège de ses propriétés biologiques anti-inflammatoires. En effet, la

colchicine s’accumule lentement dans les polynucléaires et les cellules mononucléées (pic à la 48<sup>e</sup> heure) et s’élimine lentement (demi-vie d’élimination d’environ 16 heures), l’ensemble étant corrélé avec la cinétique des effets pharmacodynamiques [18].

Le foie, le cœur, la rate, le rein mais aussi le cerveau constituent des sites d’accumulation de la colchicine dont la demi-vie d’élimination totale est de 14 à 30 heures [57]. Lors des traitements au long cours, la molécule est capable de franchir les barrières fœtoplacentaire et hématoencéphalique et se retrouve dans le lait maternel. Les études de pharmacocinétique en doses multiples par voie orale (1 mg/j pendant 15 jours) ont montré que l’état d’équilibre est atteint en 8 jours, avec des concentrations plasmatiques entre 0,7 à 1,4 ng/mL en conformité avec les valeurs des demi-vies d’élimination.

Son métabolisme est principalement hépatique, par déméthylation oxydative par la voie des cytochromes P-450 avec possibilités d’interactions médicamenteuses. L’élimination des métabolites inactifs est essentiellement biliaire (74 %), avec possible réabsorption intestinale par un cycle entérohépatique. La clairance rénale de la molécule est faible, représentant entre 10 et 20 % de l’élimination totale de cette molécule [42].

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

■ Interactions colchicine-protéines modulant sa pharmacocinétique

Les interactions de la colchicine avec deux types de protéines, la tubuline et la P-glycoprotéine (P-gP), sont des phénomènes essentiels à l’origine des relations pharmacodynamiques spécifiques à cette molécule. La tubuline, protéine ubiquitaire constituant principal des microtubules, joue un rôle fondamental dans le transport et la division cellulaire. L’activité pharmacologique de la colchicine est liée à sa capacité de liaison équimoléculaire à la tubuline, inhibant ainsi sa polymérisation. Les caractéristiques pharmacologiques de cette liaison se reflètent dans les lenteurs des cinétiques de disparition des concentrations et des effets biologiques de la molécule [28].

Les interactions de la colchicine avec la P-gP ont d’autres implications. En effet, la P-gP, protéine membranaire de 170 000 Da, peut lier différentes molécules (colchicine, anticancéreux) et les expulser hors de la cellule. Ceci permet de créer une barrière à la pénétration intracellulaire de ces molécules et une résistance au traitement. Chez le sujet sain, cette protéine se répartit sur de nombreux épithéliums, modulant les propriétés d’absorption, de distribution et d’élimination des ligands, participant au phénomène de résistance pléiotrope ou *multidrug resistance*. Sous l’influence d’inhibiteurs ou de compétiteurs, l’activité de la P-gP peut être modulée, à l’origine d’une accumulation intracellulaire du médicament, avec augmentation associée de l’activité pharmacologique ou toxique.

■ Origines des surdosages

Il n’existe pas de relations directes entre les concentrations plasmatiques et les effets biologiques, mais plutôt avec les concentrations intraleucocytaires. Cependant, la mesure des concentrations plasmatiques au cours des traitements est utile dans deux situations : la mise en évidence d’une faible absorption ou la détection d’un risque de toxicité. La zone thérapeutique de la colchicine fluctue entre 0,3 et 2,5 ng/mL [17], le prélèvement pour le dosage étant effectué au moins 8 heures après la dernière prise, l’idéal étant de prélever juste avant la prise suivante.

Une modification de la clairance au niveau d’une des voies d’élimination de la colchicine, foie ou rein, est un facteur de risque de surdosage. Ainsi, le risque d’accumulation est important lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min [18]. Mais les variations du métabolisme hépatique ont un effet plus significatif sur l’accumulation, le risque se situant à deux niveaux : aptitude métabolique du foie et capacité d’élimination biliaire. Aussi il nous semble que l’insuffisance hépatocellulaire et l’insuffisance rénale chronique constituent deux contre-indications à l’utilisation de cette molécule.

De plus, des interactions médicamenteuses peuvent perturber l'élimination de la colchicine. Elles concernent plus particulièrement la ciclosporine et l'érythromycine, par un mécanisme double : inhibition de la P-gP et compétition métabolique avec le cytochrome P-450 de la sous-famille 3A. L'âge apparaît comme facteur de risque de surdosage par diminution de la clairance corporelle totale et du volume de distribution [57].

## Toxicité et effets secondaires

Ils sont peu fréquents en cas d'utilisation correcte de la molécule, et représentent, à un degré d'intensité moindre, les signes de l'intoxication aiguë [43]. Les incidents graves, les décès imputés à la colchicine sont le plus souvent consécutifs à un surdosage.

### EFFETS SECONDAIRES DIGESTIFS

Les plus fréquents, touchant huit patients traités sur dix, les symptômes digestifs sont le plus souvent mineurs mais gênants : diarrhée dans un premier temps, puis nausées, vomissements et douleurs abdominales. Ce dernier symptôme constitue un signal d'alarme, précédant l'intoxication. Stéatorrhée, malabsorption et déficit enzymatique intestinal ont été rapportés après prise chronique. Ils sont la conséquence directe de la toxicité de la colchicine sur les cellules de la muqueuse digestive.

### EFFETS SECONDAIRES NEUROMUSCULAIRES

Fréquents et souvent méconnus, ils surviennent après un traitement au long cours à posologie adaptée (6 mois) ou lors d'une intoxication aiguë. Les symptômes sont stéréotypés, en partie régressifs à l'arrêt du traitement, avec faiblesse musculaire proximale marquée, discrets troubles sensitifs distaux, aréflexie ostéotendineuse et augmentation franche des enzymes musculaires. Les explorations fonctionnelles confirment une myopathie proximale, de type histologique vacuolaire, associée à une polyneuropathie axonale. Un certain degré d'insuffisance rénale constituerait un facteur de risque [37].

### EFFETS SECONDAIRES HÉMATOLOGIQUES

Ils sont le plus souvent précédés par les effets secondaires digestifs et/ou neuromusculaires. Les risques principaux sont l'agranulocytose, les modifications de la formule sanguine ou la thrombopénie [43, 68]. Le risque de survenue d'anémie aplastique après utilisation prolongée est faible. Cependant, la prudence reste de rigueur lors de l'utilisation concomitante de médicaments potentiellement aplasants : chimiothérapie, immunosuppresseurs, phénylbutazone...

### EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS

Des réactions allergiques de type urticaire sont signalées, de fréquence faible. L'alopécie, effet classique après intoxication, peut survenir à titre exceptionnel lors d'un traitement chronique.

### EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Les effets de la colchicine sur la spermatogenèse, la fécondité masculine et féminine et la tératogénicité de la molécule sont diversement appréciés. Azoospermie, perturbation des performances fonctionnelles des spermatozoïdes réversibles ont été décrites. Aux doses usuelles, la colchicine n'a pas d'impact sur l'ovulation féminine. La molécule qui franchit la barrière fœtoplacentaire n'entraîne pas de malformation fœtale congénitale [23]. L'utilisation pédiatrique de la colchicine est possible, sans risque sur la croissance et le développement des fonctions de reproduction.

### INTOXICATION AIGUË

Volontaire ou accidentelle, par posologie mal adaptée au terrain, l'intoxication par la colchicine se traduit par une atteinte polyviscérale mettant en jeu le pronostic vital du fait de l'absence

de thérapeutique spécifique. Le tableau clinique est marqué initialement par les signes digestifs présents dès les 6 premières heures : diarrhées profuses, douleurs abdominales, vomissements itératifs à l'origine d'une hypovolémie. La défaillance multiviscérale apparaît secondairement avec hypothermie, insuffisance médullaire, coagulation intravasculaire disséminée, acidose métabolique et troubles hydroélectrolytiques, et convulsions. Un sepsis à point de départ digestif peut se greffer, de même qu'un choc cardiogénique de sombre pronostic, en relation avec la toxicité cardiaque directe de la colchicine, majeure dans les 36 à 54 premières heures. La prise en charge de ces intoxications est symptomatique associée depuis peu, dans des centres spécialisés, à une immunotoxicothérapie par administration d'anticorps anticolchicine spécifiques [8].

## Mécanismes d'action biologiques

La majorité des propriétés de la colchicine sont liées à sa capacité à bloquer l'assemblage de la tubuline aux microtubules [45], en équilibre dynamique perpétuel. Ceux-ci sont les constituants universels des cellules, hormis les globules rouges. Ils participent au fonctionnement et à la division cellulaire, à l'origine de l'action antimitotique de la colchicine.

L'inhibition de la tubuline est la base des propriétés biologiques de cette molécule : modifications de la forme et de l'ultrastructure cellulaires ; modification de la structure des mitochondries ; inhibition de la formation du fuseau et perturbation de la distribution des chromosomes dans la division cellulaire ; inhibition de la mobilité des récepteurs de surface des leucocytes et des macrophages ; inhibition de la pinocytose ; inhibition ou diminution des mouvements des cellules, des lysosomes et des granules de sécrétion, réduisant ainsi leur dégranulation et leur libération de facteurs chimotactiques ; inhibition de la synthèse du collagène et stimulation des collagénases [22] ; augmentation de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique ; inhibition de la sécrétion plaquettaire ; stimulation de la sécrétion des prostaglandines. L'ensemble conduit à une diminution de la mobilité et du chimiotactisme des polynucléaires, des monocytes et donc de la phagocytose [56] ; inhibition de la réaction d'Arthus [52] ; inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes [43] conférant à la molécule ses propriétés anti-inflammatoires mises à profit dans le traitement de la crise aiguë de goutte.

D'autres propriétés biologiques de la colchicine sont connues, indépendantes des interactions avec la tubuline : inhibition du transport axonal [11], modification de la morphologie des synapses, inhibition de la neurotransmission ; inhibition de la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) ; diminution de la prolifération lymphoblastique et des cellules non lymphoïdes en présence de mitogènes ; inhibition de la fusion cellulaire ; diminution de l'agrégation plaquettaire par modification des flux calciques ; modification de la mobilité et de la fluidité membranaire ; propriétés immunorégulatrice, par restauration du déficit de la fonction T suppressive, et immunosuppressive [51, 54].

## Indications de la colchicine en dermatologie

L'analyse du Vidal® 2003 permet au dermatologue la prescription de colchicine dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché seulement pour la prise en charge de la maladie de Behçet. Les indications de ce médicament sont en effet limitées à la crise aiguë de goutte et à sa prophylaxie chez le goutteux chronique lors du démarrage d'un traitement hypo-uricémiant, aux autres affections articulaires microcristallines que l'on peut étendre aux poussées inflammatoires de calcinose des dermatomyosites et/ou des sclérodermies, à la maladie périodique avec effet préventif sur le développement d'une amylose et à la maladie de Behçet. Les usages de la colchicine en dermatologie sont malgré tout nombreux et seront développés ultérieurement.



Pour la maladie de Behçet, le bénéfice de la colchicine est diversement apprécié [29, 73]. Cette affection multisystémique chronique évolue par poussées et combine des aphtes des muqueuses orale et/ou génitale, des atteintes cutanées inflammatoires (nouures, papulopustules, lésions de vascularite), des manifestations inflammatoires oculaires au pronostic fonctionnel parfois sévère, des atteintes articulaires et des atteintes vasculitiques systémiques. L’usage de la colchicine dans cette affection est motivé par les multiples manifestations de la maladie mais en réalité, la seule étude contrôlée colchicine (1,5 mg/j pendant 6 mois) versus placebo n’a pas montré de différence significative entre les deux groupes de 14 patients [2]. Une différence non significative se dessinait en faveur de la colchicine pour les arthralgies et les lésions cutanées de vascularite autres que les aphtes. La littérature foisonne de publications d’études thérapeutiques ouvertes, et de cas cliniques où la colchicine est utilisée seule ou en association rendant une évaluation précise difficile [16, 42, 46]. En revanche, des études biologiques ont évalué les modifications constatées dans la maladie de Behçet sous traitement par colchicine, confirmant son action anti-inflammatoire utile dans la maladie [33]. Il est cependant important de savoir recourir aux immunosuppresseurs dans les formes les plus sévères de la maladie, en connaissance de leur supériorité sur la colchicine, notamment lors d’atteinte oculaire [47]. En pratique, un consensus se dégage sur l’intérêt de la colchicine dans les atteintes cutanées de type érythème noueux et dans les arthralgies [73]. Dans les atteintes encore peu sévères de la maladie, en particulier ophtalmologiques, la colchicine peut être encore un médicament de choix pour son rapport efficacité/toxicité [42].

Usages de la colchicine en dermatologie

Ils sont très nombreux et résumés dans le tableau II.

COLCHICINE ET VASCULARITE CUTANÉE

L’utilisation de la colchicine dans la vascularite remonte à la fin des années 1970. Elle repose sur son effet de diminution de la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles, sur le blocage de l’adhésion des leucocytes et sur la stabilisation des membranes

Tableau II. – Indications dermatologiques de la colchicine [24, 64].

Acné
Amylose
Calcinose cutanée
Chéloïde
Cryoglobulinémie
Dermatite herpétiforme et autres dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermoépidermique
Dermatomyosite de l’enfant
Kératoses actiniques
Maladie de Behçet et aphtose buccale
Maladie de Lapeyronie et autres fibromatoses
Polychondrite
Psoriasis et rhumatisme psoriasique
Pustulose palmoplantaire
Réaction lépreuse de type II et érythème noueux lépreux
Sclérodermie, morphée, lichen scléreux et atrophique
Syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum et autres dermatoses neutrophiliques
Urticaire à la pression
Vascularites : leucocytoclasique, rhumatoïde, urticarienne

lysosomiales. Le bénéfice est diversement apprécié. Il est jugé favorablement dans les analyses rétrospectives monocentriques publiées par Callen [13, 15] : dans une série de 13 patients à la posologie de 1,2 mg/j, il constate neuf réponses complètes, trois réponses partielles permettant de réduire les doses de corticostéroïdes utilisées, avec sept rechutes à l’arrêt de la colchicine, sensibles à la reprise du traitement. La littérature foisonne d’observations ponctuelles extrêmement favorables à la colchicine [16, 42], mais une étude contrôlée prospective randomisée, colchicine 1 mg/j versus émollients, chez 41 patients, n’objective pas d’effet thérapeutique significatif [59]. Cependant, devant la diversité étiologique et l’hétérogénéité des situations cliniques de vascularite cutanée chronique, on peut se demander s’il n’existe pas certains sous-groupes de patients plus particulièrement susceptibles de bénéficier de ce traitement. En pratique, le meilleur argument actuel pour son emploi en première intention devant une vascularite de sévérité clinique modérée est son caractère peu toxique comparativement aux corticoïdes et immunosuppresseurs. Ainsi, ce traitement mérite d’être proposé dans la périartérite noueuse cutanée pure [44].

COLCHICINE ET VASCULARITE URTICARIENNE

Les corticoïdes sont considérés comme le traitement de choix de cette affection parfois associés aux immunosuppresseurs, aux antipaludéens de synthèse, aux antihistaminiques ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [15]. Mais des observations ponctuelles rapportent le bénéfice de la colchicine dans cette indication [7, 42, 69, 70]. Dans le cas de vascularite urticarienne hypocomplémentémique, le bénéfice peut se manifester sans correction de l’hypocomplémentémie [70].

Par ailleurs, une étude prospective dans l’urticaire retardée à la pression, randomisée contre placebo, de durée très brève (8 jours de traitement à 1 mg/j) n’a pas révélé de bénéfice thérapeutique [68].

COLCHICINE ET DERMATOSES NEUTROPHILIQUES

Hormis pour l’erythema elevatum diutinum, les corticoïdes sont les traitements usuels des dermatoses neutrophiliques englobant le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum. mais également la pustulose sous-cornée de type pemphigus à immunoglobulines (Ig) A. Dans ces différentes dermatoses, plusieurs écrits relatent un bénéfice thérapeutique obtenu avec la colchicine utilisée d’emblée, ou lors d’échec ou d’intolérance au traitement conventionnel [14, 30, 31, 55, 63, 66, 67]. Cette alternative justifierait une évaluation précise à la faveur d’essai thérapeutique, d’autant plus que les pathologies associées à ces dermatoses neutrophiliques sont parfois des contre-indications à la corticothérapie.

COLCHICINE, SCLÉROSE ET FIBROSE

Dans la sclérodermie systémique ou localisée, aucune thérapeutique spécifique n’a réputation d’être constamment efficace ou bénéfique. Les cibles de ces thérapeutiques répondent à diverses données connues sur la physiopathologie de la maladie : rôle de l’endothélium vasculaire, des cellules mononucléées, des fibroblastes et du collagène. La colchicine, utilisée depuis 1967, bloquerait la synthèse du collagène et augmenterait sa dégradation par l’activité accrue de la collagénase. La littérature lui accorde encore une place parmi les traitements spécifiques de la maladie, malgré des résultats contradictoires [39, 42, 50]. Seul un essai thérapeutique ouvert rapporte un effet favorable du traitement [3]. Depuis, en l’absence d’études prospectives randomisées, on ne lui accorde qu’une place marginale dans la prise en charge des symptômes cutanés de la maladie. De plus, certains proposent la colchicine pour son action anti-inflammatoire, devant les manifestations associées aux calcinoses diffuses rencontrées dans l’évolution de la dermatomyosite, notamment chez l’enfant [26]. Par ailleurs le bénéfice de la colchicine est rapporté dans l’anéodermie primitive [12].

Sur la même hypothèse physiopathologique, l’emploi de la colchicine dans les pathologies fibromateuses semble raisonnable :

chéloïdes, maladie de Dupuytren, maladie de La Peyronie [1, 22, 42]. Mais les résultats prometteurs initiaux n'ont pour l'instant pas été confirmés par des études prospectives randomisées.

### COLCHICINE ET PSORIASIS

L'action inhibitrice de la colchicine sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles offrait des perspectives séduisantes pour le traitement du psoriasis. Son usage en application topique, à la fin des années 1950, s'était vu limité par une mauvaise tolérance locale [36]. Cette mauvaise tolérance clinique est confirmée par l'équipe de Saurat à Genève qui a proposé l'utilisation d'un gel de colchicine à 1 % sur des kératoses actiniques du scalp. Une efficacité rapide (1 mois) est constatée, avec irritation et inflammation locales acceptables pour les patients dans le cadre du traitement de kératoses actiniques [27]. Utilisée par voie générale, la colchicine n'apparaît pas comme un traitement majeur du psoriasis dans ses formes cutanées et/ou articulaires. En effet les résultats favorables présentés lors d'études ouvertes n'ont pas été confirmés par des études comparatives randomisées [49, 61]. De plus, les méta-analyses faites par le groupe Cochrane sur la colchicine dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique donnent à cette drogue une place de deuxième ordre avec des preuves à faire dans cette indication [32]. Dans les formes pustuleuses généralisées de la maladie, le bénéfice de la colchicine affirmé en ouvert [74] devrait être validé par des études randomisées. En effet, les résultats favorables présentés en étude ouverte dans la pustulose palmoplantaire n'ont pas été confirmés dans l'étude contrôlée de Thestrup-Pedersen et al utilisant 1,5 mg quotidien de colchicine [65].

### COLCHICINE ET DERMATOSES BULLEUSES

L'utilisation de la colchicine dans certaines dermatoses bulleuses auto-immunes intervient toujours comme traitement adjuvant : corticoïdes, immunosuppresseurs, sulfapyridine, dapsone. Ainsi elle a été utilisée dans la dermatite herpétiforme, la dermatose à IgA linéaire de l'adulte et de l'enfant, le lupus bulleux et l'épidermolyse bulleuse acquise [5, 6, 10, 20, 40, 75]. Son indication dans cette dernière, réputée pour sa résistance aux traitements, devra être évaluée, Cunningham rapportant quatre succès sur 14 patients [20]. La distinction entre les formes chroniques et les formes inflammatoires de la maladie pourrait être utile pour préjuger de l'efficacité d'une telle thérapeutique. Le mode d'action de la colchicine au cours de l'épidermolyse bulleuse acquise reste inconnu, et les hypothèses nombreuses : action inhibitrice sur la synthèse des autoanticorps et la sécrétion des Ig ; action modulatrice sur certaines fonctions des polynucléaires neutrophiles (chimiotactisme, dégranulation lysosomiale, adhésivité des leucocytes) ; action modulatrice sur certaines fonctions lymphocytaires (diminution de l'expression de l'*human leukocyte antigen* (HLA) DR et de la présentation antigénique) ; action modulatrice sur la synthèse et la dégradation du collagène avec modifications possibles de l'antigénicité du collagène VII [10, 20].

### AUTRES USAGES DE LA COLCHICINE EN DERMATOLOGIE

Par analogie avec l'aphtose bipolaire de la maladie de Behçet, la colchicine est utilisée dans la prise en charge de l'**aphtose buccale récidivante**. Non curative, elle nécessite un traitement d'entretien. Sa faible toxicité la place devant les corticoïdes et le thalidomide [35]. Dans une étude ouverte rétrospective menée chez 54 patients atteints d'aphtose buccale récidivante, Fontes et al retrouvent une efficacité préventive à 3 mois chez 63 % des patients, avec maintien à long terme chez 37 % d'entre eux [25].

De même, son action anti-inflammatoire est mise à profit dans le traitement de l'**érythème noueux** [21] et des **réactions de type 2 de la lèpre** (érythème noueux lépreux) [34, 62]. Une étude contrôlée montre que le bénéfice de la colchicine se limite aux formes modérées d'érythème noueux lépreux [34].

Découverte fortuitement, l'efficacité de la colchicine dans le traitement des douleurs abdominales des **porphyries hépatiques** mérite d'être connue [72]. La colchicine a démontré un effet d'inhibition expérimentale de l'induction de porphyrie dans des modèles de culture d'hépatocytes embryonnaires de poulet et in vivo chez le rat [71]. La colchicine agirait en inhibant l'induction de l'acide delta-amino-lévinulique synthétase et l'accumulation des porphyrines.

Il nous paraît intéressant de signaler l'expérience favorable de la colchicine dans la **pachydermopériostose**, même s'il ne s'agit que d'un cas clinique, les possibilités thérapeutiques étant limitées dans cette affection [48]. Par ailleurs, Ambrosone rapporte une observation clinique d'**amylose primitive cutanée systémique** évoluant favorablement avec un traitement associant colchicine, prednisone et melphalan [4].

Pour être complet, nous mentionnerons la proposition faite par des auteurs iraniens d'utiliser la colchicine dans le traitement de l'**acné** [58]. Ayant observé une amélioration de l'acné chez des patients recevant de la colchicine pour une maladie de Behçet ou une fièvre méditerranéenne, ils présentent des résultats favorables chez 22 patients présentant une acné de sévérité très hétérogène, traités par 1 mg/j pendant 2 mois. Malheureusement, ces résultats ne seront pas confirmés par Schepsis et al [60] qui ont traité 12 patients atteints d'acné sévère, nodulokystique ou conglobata.

## Conclusion

*Les utilisations de la colchicine en dermatologie sont multiples, mais s'appuient principalement sur la publication d'études cliniques ouvertes ou sur des convictions. Les connaissances récentes acquises sur sa pharmacologie et ses propriétés multiples, notamment anti-inflammatoires, justifient de maintenir l'intérêt que l'on porte à cette drogue millénaire. Mais l'évaluation plus objective de ses indications dermatologiques reste à faire, son avantage étant sa relativement bonne tolérance.*

## Références ➤

## Références

- [1] Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994 ; 44 : 291-295
- [2] Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y. A double-blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980 ; 65 : 399-402
- [3] Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez De Kasep G, Alcocer J, Perez-Tamayo R. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979 ; 6 : 705-712
- [4] Ambrosone L, Mansi L, Salvatore T, Marino F, Orabona P, Rambaldi A et al. An unusual case of primary systemic amyloidosis. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1998 ; 10 : 53-57
- [5] Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 50-52
- [6] Aram H. Linear IgA bullous dermatosis. Successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 960-961
- [7] Asherson RA, Buchanan N, Kenwright S, Fletcher CM, Hughes GR. The normocomplementemic urticarial vasculitis syndrome; report of a case and response to colchicine. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16 : 424-427
- [8] Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C et al. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 642-645
- [9] Bedlow AJ, Davies EG, Moss AL, Rebuck N, Finn A, Marsden RA. Pyoderma gangrenosum in a child with congenital partial deficiency of leucocyte adherence glycoproteins. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1064-1067
- [10] Berbis P, Privat Y. Intérêt de la colchicine dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse acquise. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 301-307
- [11] Bosem ME, Harris R, Atherton SS. Optic nerve involvement and viral spread in herpes simplex virus type 1 retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990 ; 31 : 1683-1689
- [12] Braun RP, Borradori L, Chavaz P, Masouyé I, French L, Saurat JH. Treatment of primary anetoderma with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 1002-1003
- [13] Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; 13 : 193-200
- [14] Callen JP. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and the related conditions of "bowel bypass" syndrome and bullous pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 1985 ; 3 : 153-163
- [15] Callen JP, Af Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical experience in 44 patients. *South Med J* 1987 ; 80 : 848-851
- [16] Castanet J, Carmignani S, Lacour JP, Perrin C, Lagrange B, Dor JF et al. Vasculite pustuleuse révélatrice d'une maladie de Behçet. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994 ; 121 : 629-631
- [17] Chappey O, Niel E, Dervichian M, Wautier JL, Cattani D, Scherrmann JM. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *Br J Clin Pharmacol* 1994 ; 38 : 87-89
- [18] Chappey O, Scherrmann JM. La colchicine : données récentes sur sa pharmacocinétique et sa pharmacologie clinique. *Rev Méd Interne* 1995 ; 16 : 782-789
- [19] Corrodi H, Hardegger E. Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen. *Helv Chim Acta* 1955 ; 38 : 2030-2033
- [20] Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 781-784
- [21] De-Coninck P, Baclet JL, Di Bernardo C, Buschges B, Plouvier B. Traitement de l'érythème noueux par la colchicine. *Presse Méd* 1984 ; 13 : 680
- [22] Dominguez-Malagon HR, Alfeiran-Ruiz A, Chavarria-Xicotencatl P, Duran-Hernandez MS. Clinical and cellular effects of colchicine in fibromatosis. *Cancer* 1992 ; 69 : 2478-2483
- [23] Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 1186-1191
- [24] Fivenson DP. Nonsteroidal treatment of autoimmune skin diseases. *Dermatol Clin* 1997 ; 15 : 695-705
- [25] Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 ; 129 : 1365-1369
- [26] Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986 ; 5 : 527-530
- [27] Grimaire M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Colchicine pour le traitement des kératoses actiniques du scalp. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 (suppl 2) : 45-46
- [28] Hastie SB. Interactions of colchicine with tubulin. *Pharmacol Ther* 1991 ; 51 : 377-401
- [29] Hayasaka S, Kawamoto K, Noda S, Kodama T. Visual prognosis in patients with Behçet's disease receiving colchicine, systemic corticosteroid or cyclosporin. *Ophthalmologica* 1994 ; 208 : 210-213
- [30] Henriksson R, Hofer PA, Hornqvist R. Erythema elevatum diutinum; a case successfully treated with colchicine. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; 14 : 451-453
- [31] Hodack E, Lapidoth M, David M. Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of Ig A pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 91-94
- [32] Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (3) : CD000212
- [33] Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC et al. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 205-214
- [34] Kar HK, Roy RG. Comparison of colchicine and aspirin in the treatment of type 2 lepra reaction. *Lepr Rev* 1988 ; 59 : 201-203
- [35] Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 459-461
- [36] Kays HW. Topical colchicine therapy for recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1975 ; 111 : 33
- [37] Kungl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1562-1568
- [38] Laboratoire Houdé. La colchicine, aspects classiques et perspectives nouvelles. In : La colchicine cent ans après. Paris : Laboratoire Houdé, 1984
- [39] Lacour JP, Perrin C, Bodokh I, Ortonne JP. Severe scleroderma-like manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome despite concomitant colchicine therapy. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1732-1733
- [40] Lambert D, Beer F, Godard W, Dalac S, Chavanet P, Portier H. Lupus érythémateux vésiculo-bulleux. Étude immunologique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 665-669
- [41] Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 403-408
- [42] Le Hello C. La colchicine. *Ann Méd Interne* 1996 ; 147 : 185-211
- [43] Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy* 1991 ; 11 : 196-211
- [44] Maillard H, Szczesniak S, Martin L, Garot D, Machet MC, Machet L et al. Périorité nouvelle cutanée. Particularités diagnostiques et thérapeutiques de 9 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 125-129
- [45] Malkinson FD. Colchicine. News uses of an old drug. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 : 453-457
- [46] Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL. Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 745-750
- [47] Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989 ; 1 : 1093-1096
- [48] Matucci-Cerinic M, Fattorini L, Gerini G, Lombardi A, Pignone A, Petrini N, Lotti T. Colchicine treatment in a case of pachydermoperiostosis with acroosteolysis. *Rheumatol Int* 1988 ; 8 : 185-188
- [49] McKendry RJ, Kraag G, Seigel S, al-Awadhi A. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 826-828
- [50] Medsger TA Jr. Treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 (suppl 4) : 877-886
- [51] Mekori YA, Baram D, Goldberg A, Klajman A. Inhibition of delayed hypersensitivity reactions in mice by colchicine. Mechanism of inhibition of contact sensitivity in vivo. *Cell Immunol* 1989 ; 120 : 330-340
- [52] Miyachi Y, Danno K, Imamura S. Suppression active Arthus reaction by colchicine. *Br J Dermatol* 1981 ; 105 : 279-283
- [53] Muzaffar A, Brossi A. Chemistry of colchicine. *Pharmacol Ther* 1991 ; 49 : 105-109
- [54] Ostermann D, Perico N, Imberti O, Barbui C, Bontempelli M, Remuzzi G. Colchicine allows prolonged survival of highly reactive renal allograft in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 1294-1299
- [55] Paolini O, Hebuterne X, Flory P, Charles F, Rampal P. Treatment of pyoderma gangrenosum with colchicine. *Lancet* 1995 ; 345 : 1057-1058
- [56] Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H, Arimori S. Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease; effects of colchicine. *Clin Exp Rheumatol* 1991 ; 9 : 227-233
- [57] Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after IV and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 46 : 351-354
- [58] Sadjadi SJ, Moshir M. Treatment of acne vulgaris with colchicine. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 388
- [59] Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Gallardo F, Peyri J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1399-1402
- [60] Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Guerra AP. Failure of colchicine in the treatment of severe acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 79 : 491
- [61] Seideman P, Fjellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 777-779
- [62] Sharma VK, Kumar B, Kaur I, Singh M, Kaur S. Colchicine in the treatment of type 2 lepra reaction. *Indian J Lepr* 1986 ; 58 : 43-47
- [63] Suehisa S, Tagami H, Inoue F, Matsumoto K, Yoshikuni K. Colchicine in the treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 99-101
- [64] Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 993-999
- [65] Thestrup-Pedersen K, Reyman F. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with colchicine. A double-blind crossover trial. *Acta Derm Venereol* 1984 ; 64 : 76-78
- [66] Torok L, Seres K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome). *Z Hautkr* 1988 ; 63 : 63-65
- [67] Uchida H, Ikari Y, Hashizume S, Tokuhashi I, Tadokoro M. A case of Sweet's syndrome with early gastric cancer. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 224-227
- [68] Vedia C, Mascort JJ, Carrasco I, Olive A. Colchicine and thrombopenia. *Clin Exp Rheumatol* 1993 ; 11 : 458
- [69] Werni R, Schwarz T, Gschnait F. Colchicine treatment of urticarial vasculitis. *Dermatologica* 1986 ; 172 : 36-40
- [70] Wiles JC, Hansen RC, Lynch PJ. Urticarial vasculitis treated with colchicine. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 802-805
- [71] Wysenbeek AJ, Schoenfeld N, Epstein O, Greenblat Y, Atsmon A. Inhibition of experimental porphyria with colchicine. *Int J Biochem* 1985 ; 17 : 937-940
- [72] Wysenbeek AJ, Schoenfeld N, Leibovici L, Atsmon A. Colchicine treatment of abdominal pains in porphyric patients. *Isr J Med Sci* 1989 ; 25 : 95-97
- [73] Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991 ; 42 : 796-804
- [74] Zachariae H, Kragballe K, Herlin T. Colchicine in generalized pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 274 : 327-333
- [75] Zeharia A, Hodak E, Mukamel M, Danziger Y, Mimouni M. Successful treatment of chronic bullous dermatosis of childhood with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 660-661



# Corticothérapie locale

**B Lebrun-Vignes**  
**I Bourgault-Villada**  
**O Chosidow**

**Résumé.** – Les dermocorticoïdes ont révolutionné la thérapeutique en dermatologie depuis le début de l'utilisation topique de l'hydrocortisone dans les années 1950. Par la suite, des composés dérivés plus puissants ont été synthétisés et les indications des dermocorticoïdes se sont multipliées. Il existe actuellement une vingtaine de molécules différentes qui sont classées suivant leur puissance anti-inflammatoire. De nombreuses pathologies cutanées, en particulier inflammatoires ou tumorales, sont améliorées par ces thérapeutiques. En fonction de la dermatose traitée et de sa localisation, le choix du dermocorticoïde (puissance, excipient) et son mode d'application (technique, rythme d'application) doivent permettre une adéquation optimale entre le bénéfice maximal et des effets indésirables minimaux. L'utilisation des dermocorticoïdes doit cependant respecter des règles qui permettent dans l'immense majorité des cas d'éviter les effets indésirables.

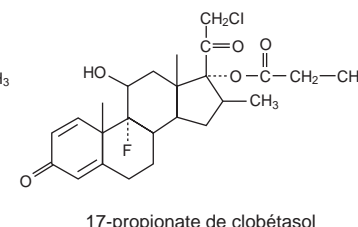
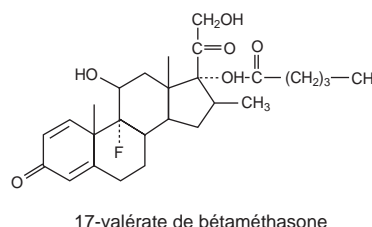
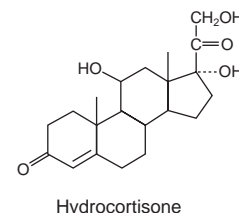
© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** dermocorticoïdes, corticoïdes locaux, corticostéroïdes, corticothérapie locale.

## Introduction

Les dermocorticoïdes ont été utilisés en dermatologie à partir des années 1950, époque à laquelle Sulzberger découvre l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale dans certaines pathologies cutanées inflammatoires ou prolifératives [32]. Le noyau de base de l'hydrocortisone est le cholestérol qui a été modifié pour améliorer la sélectivité, la biodisponibilité et l'activité de la molécule. L'introduction d'une double liaison en position  $\Delta^3$ , une halogénéation en position 6 $\alpha$  et/ou en position 9 $\alpha$  par un atome de chlore ou de fluor ainsi qu'une estérification en position 16, 17 ou 21 augmentent l'efficacité du dermocorticoïde [33] (fig 1).

De nombreuses pathologies dermatologiques inflammatoires, dysimmunitaires ou tumorales sont sensibles aux dermocorticoïdes. Mais l'absence de schéma thérapeutique précis a conduit initialement à une utilisation « anarchique » des dermocorticoïdes, avec apparition d'effets indésirables sévères responsables d'une appréhension tenace des prescripteurs et des malades vis-à-vis de ces traitements. Cette véritable « phobie » ressentie par les malades ou leur entourage conduit fréquemment à une mauvaise observance du traitement, responsable d'échec thérapeutique [6]. Cette mauvaise réputation des dermocorticoïdes n'a pas lieu d'être car ces traitements ont révolutionné la prise en charge de nombreuses dermatoses. Leur utilisation doit cependant respecter des règles qui permettent dans l'immense majorité des cas d'éviter les effets secondaires. Les conditions d'utilisation doivent être clairement expliquées au patient et/ou à son entourage, en s'assurant au fil des consultations qu'elles ont été comprises et qu'elles sont respectées.



**1** Structure chimique de l'hydrocortisone, du valérate de bétaméthasone et du propionate de clobétasol.

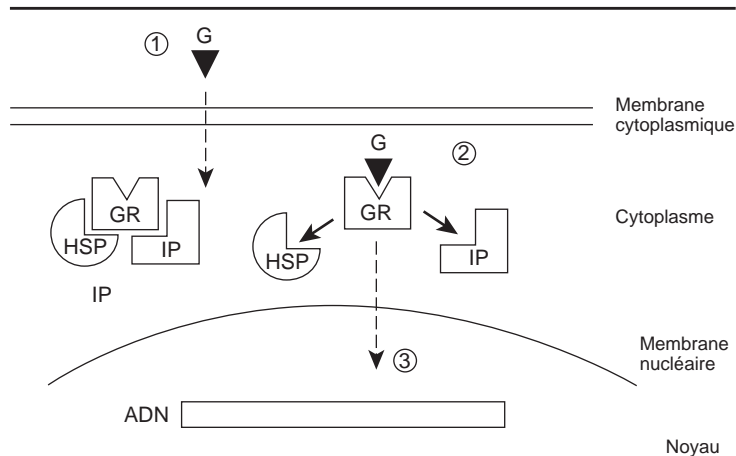
## Mécanismes d'action [1, 2, 4, 5, 8, 12, 27, 30, 33, 37]

Les mécanismes d'action au niveau moléculaire des glucocorticoïdes sont d'une grande complexité et sont peu à peu « disséqués ». Les connaissances dans ce domaine sont en constante évolution et font apparaître de nouvelles voies de recherche à explorer. Il s'agit donc ici de synthétiser (et de simplifier) les connaissances actuelles.

### RÉCEPTEUR AUX GLUCOCORTICOÏDES

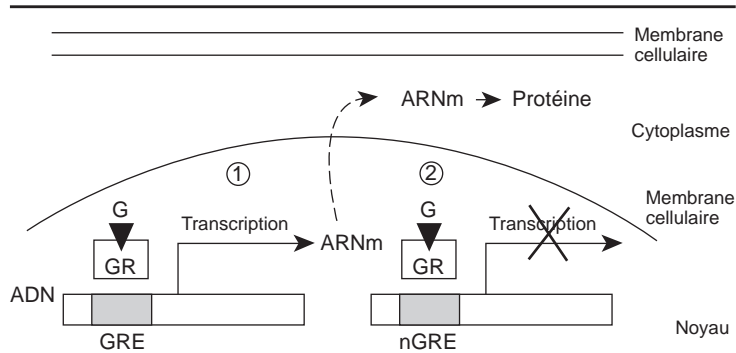
Une fois appliqué sur la peau et après diffusion dans l'excipient, le corticostéroïde traverse la membrane cellulaire par simple diffusion et se lie ensuite à un récepteur spécifique intracytosolique. Ce

**Bénédicte Lebrun-Vignes** : Praticien contractuel, service de pharmacologie, centre de Pharmacovigilance, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.  
**Isabelle Bourgault-Villada** : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de dermatologie, hôpital Ambroise-Paré, 92100 Boulogne-Billancourt, France.  
**Olivier Chosidow** : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.



## 2 Liaison du glucocorticoïde avec le récepteur.

1. Passage transmembranaire du glucocorticoïde (G). 2. Liaison du glucocorticoïde avec le récepteur (GR), entraînant une libération des protéines inhibitrices (HSP et IP) et une activation du récepteur. 3. Translocation nucléaire du complexe activé glucocorticoïde-récepteur.



## 3 Action directe sur la transcription : deux possibilités.

1. Interaction du complexe glucocorticoïde-récepteur avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « glucocorticoid-responsive-elements » ou GRE entraînant ainsi une activation de la transcription avec augmentation de production de protéines anti-inflammatoires.

2. Inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE.

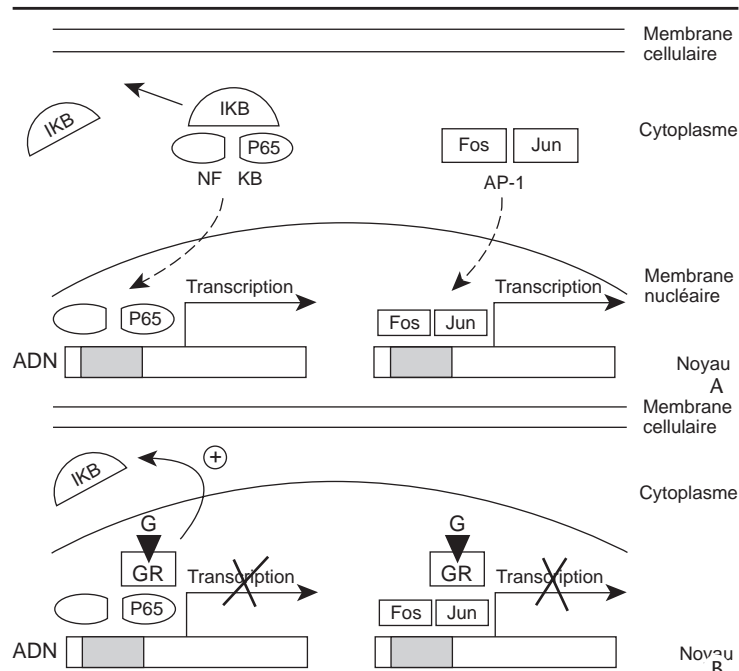
récepteur appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinolique, vitamine D) qui ont en commun une même séquence en acides aminés. Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents. Le récepteur aux glucocorticoïdes comprend trois domaines fonctionnels majeurs, qui sont de N-terminal en C-terminal : le domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), également appelé domaine immunogénique en raison de ses propriétés antigéniques, le domaine de liaison à l'ADN (au niveau des *glucocorticoid-responsive elements* ou GREs) et le domaine de liaison au ligand (c'est-à-dire au glucocorticoïde).

Le récepteur aux glucocorticoïdes est exprimé dans tous les tissus, mais la densité en récepteurs varie selon la cellule et en fonction de la concentration de ligand. Le récepteur est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comportant notamment les deux sous-unités de la « *heat-shock protein* » (HSP) 90 (protéine de choc thermique) et une protéine de la famille des immunophilines appelée p59 (les immunophilines sont des protéines intracellulaires capables de fixer des immunosuppresseurs de la famille de la ciclosporine ou du FK 506 et de la rapamycine).

La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur (ou récepteur activé) migre dans le noyau (translocation nucléaire) (fig 2).

## ACTION DIRECTE SUR LA TRANSCRIPTION (fig 3)

Après la formation de dimères, le récepteur change de configuration lui permettant d'interagir par l'intermédiaire de deux atomes de zinc (2 « doigts de zinc ») avec l'ADN au niveau de sites accepteurs



## 4 Action transcriptionnelle indirecte par l'intermédiaire des facteurs de transcription AP-1 et NF-kB.

A. Action pro-inflammatoire de AP-1 et NF-kB

B. Inhibition de l'action de AP-1 et de NF-kB par le complexe glucocorticoïde-récepteur.

appelés *glucocorticoids-responsive-elements* ou GREs. Il peut ainsi exercer une activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible. De tels sites ont été identifiés dans les promoteurs des gènes de certaines kératines [27] et de la pro-opiomélanocortine [8].

## ACTION SUR LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION AP-1 ET NF-KB (fig 4)

Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de cytokines pro-inflammatoires. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec des protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription. Les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice actuellement bien identifiée, en particulier sur *activator protein-1* (AP-1) et *nuclear factor-kappaB* (NF-kB) (fig 4B). L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

AP-1 est un dimère formé de l'association variable d'une protéine Fos et/ou d'une protéine Jun. Sa fonction principale est d'activer l'expression de multiples gènes comme ceux de cytokines et de collagénases (fig 4A). En interagissant directement avec le facteur AP-1 sous forme d'hétérodimère Fos-Jun (interaction située sur la sous-unité Jun), le complexe glucocorticoïde-récepteur va empêcher sa fixation sur ses sites de liaison et ainsi inhiber la synthèse des cytokines et des collagénases « cibles » (fig 4B). Pour certains autres gènes, le site de liaison du facteur AP-1 est voisin de GRE. La fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur sur ces GRE entraîne un encombrement stérique empêchant l'interaction du facteur AP-1 avec son site de liaison.

NF-kB est un facteur de transcription considéré comme un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress. Il se fixe au sein d'une séquence activatrice du gène de la chaîne légère des

immunoglobulines k. Il existe cinq protéines appartenant à la famille NF-κB. Pour être fonctionnel, NF-κB doit être activé. En effet, il existe sous forme inactive cytoplasmique, couplé à une des sept protéines inhibitrices IκB qui empêchent son entrée dans le noyau. Après phosphorylation par des kinases spécifiques puis dégradation, IκB est éliminé, permettant la migration de NF-κB libre dans le noyau où il va se fixer sur une région d'ADN spécifique. Cette fixation conduit à la production d'ARNm à l'origine d'une synthèse protéique (fig 4A). Les glucocorticoïdes semblent agir de deux manières pour aboutir à un effet inhibiteur du NF-κB. Le premier mécanisme passe par une activation de la transcription du gène de IκB, le deuxième mécanisme implique une interaction directe entre le complexe glucocorticoïde-récepteur et la sous-unité p65 de NF-κB (fig 4B).

### AUTRES ACTIONS

À côté des effets sur la transcription, les corticoïdes ont également des effets non génomiques et pourraient également agir sur la structure chromosomique.

## Propriétés [1, 2, 4, 5, 30, 33, 37]

### CIBLES DE L'ACTION DES CORTICOÏDES À L'ÉCHELON CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

#### ■ Cytokines

Inhibition de la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires : IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL11, IL12, IL15, IL16, TNF-α, interféron-γ, *colony-stimulating factor* (CSF), *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF).

Stimulation de l'expression de *transforming growth factor-β* (TGF-β), cytokine immunosuppressive inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires.

#### ■ Médiateurs de l'inflammation

Synthèse de lipocortine-1 (ou annexine-1), protéine possédant une activité antiphospholipasique A<sub>2</sub> diminuant la synthèse d'acide arachidonique. D'où inhibition de la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines, les leucotriènes et « *platelet-activating factor* » ou PAF).

Effet inhibiteur direct sur la transcription de la phospholipase A<sub>2</sub> et de la cyclo-oxygénase 2.

Action sur le métabolisme de certains médiateurs inflammatoires (système de la bradykinine et de l'endopeptidase neutre).

#### ■ Molécules d'adhésion

Inhibition de l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 (*Intercellular cell adhesion molecule-1*) et ELAM-1 (*Endothelial leukocyte adhesion molecule-1*).

#### ■ Cellules sanguines de la lignée blanche

##### Macrophages

Inhibition de la différenciation, de la myélopoïèse, de l'expression des antigènes HLA de classe II induite par l'interféron-γ, de la production de cytokines (cf supra), de prostaglandines et de leucotriènes, inhibition du chimiotactisme et de la phagocytose, diminution de l'activité tumoricide, fongicide et bactéricide des macrophages activés.

##### Polynucléaires neutrophiles

Inhibition de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales freinant l'afflux des neutrophiles sur les lieux de l'inflammation. Les fonctions de ces cellules ne sont que peu altérées par les corticoïdes.

##### Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes

Inhibition de la libération IgE-dépendante d'histamine et de leucotriène C4 par les basophiles et de la dégranulation des mastocytes.

##### Lymphocytes

Lymphocytes T : induction de lyse cellulaire T par apoptose, inhibition de l'activation des lymphocytes T par diminution de production d'IL2 et inhibition de l'action de l'IL2, diminution de la synthèse des cytokines sécrétées par les lymphocytes T activés. Il en résulte une inhibition de la production, de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T *helper*, suppresseurs et cytotoxiques avec production préférentielle de cellules de la voie Th2 et inhibition des cellules de la voie Th1.

Lymphocytes B (moins sensibles que les lymphocytes T à l'action des corticoïdes) : inhibition de la prolifération des lymphocytes B, mais effets minimes sur les plasmocytes et la sécrétion d'immunoglobulines.

#### ■ Cellules endothéliales

Forte diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'expression des antigènes HLA de classe II ainsi que des molécules d'adhésion comme ELAM-1 et ICAM-1 qui jouent un rôle fondamental dans l'afflux des leucocytes, diminution de la sécrétion de la fraction C3 et du facteur B du complément et de la formation d'IL1, des métabolites de l'acide arachidonique et de la cyclo-oxygénase 2.

#### ■ Fibroblastes

Diminution de la prolifération et de la production de protéines dont le collagène [25].

### ACTIVITÉS OBSERVÉES EN THÉRAPEUTIQUE

Des actions exposées ci-dessus vont découler les différentes activités observées en thérapeutique.

#### ■ Activité anti-inflammatoire

Cette activité est la plus utile en pratique clinique. En plus des mécanismes détaillés ci-dessus, les propriétés vasoconstrictrices des dermocorticoïdes participent à leur effet anti-inflammatoire. La vasoconstriction locale permet en effet de diminuer rapidement l'érythème et l'œdème et donc d'agir sur les manifestations cliniques de l'inflammation. Cette propriété de vasoconstriction sert de support au test de McKenzie [24] mis au point pour comparer sur la peau humaine l'effet vasoconstricteur des différents corticoïdes entre eux. L'intensité de la vasoconstriction est évaluée par la mesure du blanchiment obtenu après application cutanée chez le sujet sain, sous occlusion. Ce test participe, avec les résultats des études cliniques comparatives, à l'établissement d'une échelle de puissance des dermocorticoïdes (cf infra).

#### ■ Activité antimitotique (ou antiproliférative)

Les dermocorticoïdes ont une activité antiproliférative sur tous les composants cellulaires de la peau. Ces propriétés sont à l'origine d'effets indésirables locaux, mais sont aussi utilisées dans un but thérapeutique, par exemple dans les cicatrices chéloïdes (effet atrophiant dermique recherché). En termes d'effets indésirables, les conséquences sur les différentes couches de la peau sont les suivantes :

- épiderme : atrophie épidermique réversible à l'arrêt ;
- mélanocytes : raréfaction provoquant une dépigmentation à long terme ;
- derme : diminution de la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les fibroblastes, altération de la structure des fibres élastiques d'où une atrophie dermique non réversible (vergetures définitives).



Tableau I. – Dermocorticoïdes non associés actuellement disponibles en France <sup>[19]</sup>.

Activité-Niveau	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte I	Clobétasol propionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
		Betneval® Lotion	Émulsion	
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile, crème lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic 0,5 %®	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, émulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Diflucortolone valérate	Nérison®	Crème, pommade	0,10
		Nérison® gras	Pommade anhydre	
Modérée III	Alclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,05
		relais		
	Difluprednate	Epitopic 0,02 %®	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésonit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base + caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Dermaspraid®	Crème, solution	0,50
		démangeaison		0,50
	Hydrocortisone	Mitocortyl®	Crème	0,50
		démangeaison		
	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	0,50

■ **Activité immunosuppressive**

Les dermocorticoïdes exercent une activité immunosuppressive locale, utile dans le cadre de pathologies faisant intervenir le système immunitaire (eczéma par exemple), mais également responsable du risque infectieux associé à l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.

**NOUVELLES MOLÉCULES**

La recherche dans le domaine des dermocorticoïdes s’oriente depuis quelques années vers la production de nouveaux dérivés possédant une activité anti-inflammatoire du même ordre que les dérivés plus anciens, mais induisant moins d’effets secondaires qu’eux. Ce nouveau groupe comprend la fluticasone, le prednicarbate, l’acéponate de méthylprednisolone et le furoate de mométasone. Certaines études in vitro et in vivo semblent montrer que ces dérivés ont des effets indésirables locaux (atrophie) et systémiques (suppression de l’axe corticotrope) moins marqués que les dérivés plus anciens <sup>[28, 29]</sup>. D’autres montrent des résultats plus nuancés pour certaines molécules <sup>[16]</sup>, par exemple un effet atrophiant non différent entre furoate de mométasone, acéponate de méthylprednisolone et hydrocortisone, mais un effet vasoconstricteur plus important pour les deux premières molécules <sup>[10]</sup>. L’intérêt de ces nouvelles molécules en termes d’effet indésirable dans le cadre d’utilisation prolongée dans des pathologies dermatologiques chroniques reste à démontrer.

**Classification** (tableau I)

En ne considérant que les dermocorticoïdes non associés à d’autres molécules (antibactériens, antiseptiques, antifongiques, anesthésiques locaux, acide salicylique), il existe actuellement en France une vingtaine de spécialités, disponibles en général sous plusieurs formes galéniques. La puissance d’un dermocorticoïde

dépend de la structure chimique du corticoïde, de son affinité pour les récepteurs, de sa concentration dans le véhicule et de la nature du véhicule. La classification utilisée est basée d’une part sur le test de vasoconstriction de McKenzie (cf supra) et d’autre part sur les résultats d’essais cliniques comparatifs menés chez des malades. Même si elle reste indicative, cette classification est importante en pratique quotidienne car elle permet de choisir la classe la plus appropriée en termes de rapport bénéfice/risque. Elle comporte en France quatre niveaux de puissance allant d’une activité anti-inflammatoire très forte (classe I), à faible (classe IV) (tableau I). Cette classification n’est pas universelle et peut varier d’un pays à l’autre.

**Pharmacocinétique** <sup>[33, 35, 37]</sup>

**BIODISPONIBILITÉ CUTANÉE**

Le corticoïde relargué à partir de la préparation pénètre ensuite par voie transépidermique et transfolliculaire. La biodisponibilité cutanée dépend des caractéristiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, taille...), mais de nombreux autres facteurs influencent la pénétration cutanée. Ils sont énumérés dans le tableau II et les principaux sont détaillés ci-dessous.

■ **Nature de l’excipient**

L’excipient donne sa forme galénique au dermocorticoïde et participe pour une grande part à l’activité de la spécialité. La modification du seul excipient, sans modification de la concentration en corticoïde peut suffire à faire changer un dermocorticoïde de classe.

- Les pommades sont constituées d’excipients gras, comme la vaseline, qui renforcent la pénétration par un effet occlusif. Les émulsions « eau dans huile » sont proches des pommades avec un effet occlusif important.
- Les émulsions « huile dans eau », correspondant aux crèmes, sont d’emploi plus agréable que les pommades tout en permettant une bonne pénétration avec un effet occlusif moindre.

Tableau II. – Facteurs influençant la pénétration cutanée.

<b>Facteurs liés au dermocorticoïde</b>
- Liposolubilité de la molécule : pénétration favorisée par une forte liposolubilité
- Concentration : augmentation de la pénétration avec l’augmentation de la concentration
- Nature de l’excipient : pénétration favorisée par une pommade (effet occlusif), par le propylène glycol (solubilisant)
- Présence d’adjuvants : l’acide salicylique (kératolytique) et l’urée (agent hydratant de la kératine) favorisent la pénétration
<b>Facteurs liés à la peau</b>
- Altération de l’épiderme : augmentation de la pénétration dans les dermatoses exfoliatrices et inflammatoires et expérimentalement par la méthode du <i>stripping</i>
- Degré d’hydratation : meilleure diffusion dans un épiderme bien hydraté
- Site anatomique : en fonction de l’épaisseur de la couche cornée, principale barrière à la diffusion
- Âge du patient : absorption plus importante chez le sujet âgé et surtout chez le prématuré
- Chez l’enfant le problème est surtout lié à un rapport surface corporelle/poids élevé
- Température cutanée : augmentation de la pénétration avec l’augmentation de la chaleur locale
<b>Facteurs liés au mode d’application</b>
- Surface d’application
- Durée du contact
- Occlusion : multiplie l’absorption cutanée par un facteur 10 en augmentant le degré d’hydratation de la couche cornée, la température locale et le temps de contact

- L’ajout d’excipient comme le polyéthylène glycol augmente la solubilité et favorise la pénétration du corticoïde.
- Les autres formulations sont les gels semi-solides, très agréables d’emploi mais de pouvoir pénétrant inférieur à celui des crèmes, les lotions, le plus souvent sous forme de solutions hydroalcooliques (irritantes) et les mousses qui existent également dans certains pays.

■ Additifs

L’adjonction d’autres molécules au corticoïde peut influencer sa pénétration cutanée. Par exemple, l’adjonction d’un kératolytique comme l’acide salicylique ou d’un agent hydratant de la kératine comme l’urée augmente la pénétration cutanée du corticoïde.

■ Occlusion

L’occlusion favorise de façon importante la pénétration cutanée des dermocorticoïdes (× 10) en augmentant l’hydratation de la couche cornée, la température locale, la durée du contact. Elle peut ne pas être recherchée et être à l’origine d’une apparition rapide des effets indésirables locaux ou systémiques (couches des nourrissons, grands plis, pansements). Mais l’occlusion peut être une aide thérapeutique en augmentant l’efficacité des dermocorticoïdes. Elle est facilement réalisée à l’aide de films plastiques et est indiquée pour les dermatoses particulièrement résistantes couvrant une faible surface telles que les atteintes palmoplantaires et du cuir chevelu. Elle est de prescription spécialisée, doit être limitée dans le temps, et à éviter en cas de surinfection. De nouvelles techniques de types d’enveloppements occlusifs humides sont utilisées, en particulier dans la dermatite atopique, permettant une augmentation de l’efficacité (mais aussi du risque d’effets indésirables) par rapport à une application traditionnelle [9, 26].

■ Localisation

La couche cornée est la barrière principale à l’absorption cutanée. Son épaisseur varie selon la localisation et l’âge. Elle est mince aux paupières, aux plis, au scrotum qui sont des zones de pénétration cutanée accrue, très exposées aux risques d’effets secondaires. Elle est au contraire épaisse aux paumes et aux plantes, zones où la pénétration des dermocorticoïdes est beaucoup plus faible. Les rapports d’absorption de l’hydrocortisone en fonction de la localisation sont indiqués dans le tableau III.

■ Nature de la dermatose traitée

Dans les dermatoses exfoliatrices et/ou inflammatoires (dermatite atopique, psoriasis érythrodermique, pemphigoïde bulleuse), la

Tableau III. – Rapport d’absorption de l’hydrocortisone en fonction de la localisation.

Face antérieure avant-bras	1
Plantes	0,14
Paumes	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/paupières	42

couche cornée est altérée et laisse pénétrer le principe actif beaucoup plus facilement que la peau normale. L’effet réservoir peut donc disparaître dans certaines dermatoses. Dans le psoriasis vulgaire, le passage transdermique ne semble pas augmenté par rapport à un épiderme normal.

■ Âge

L’absorption des dermocorticoïdes est plus importante chez le nouveau-né prématuré (proportionnellement à l’importance de la prématurité) et à un moindre degré chez le sujet âgé (amaigrissement de la couche cornée). Chez le nouveau-né à terme et l’enfant, il semble ne pas exister de différence significative de perméabilité par rapport à la peau de l’adulte. C’est surtout l’importance du rapport surface corporelle/poids, plus élevé chez l’enfant, qui explique la rapidité d’apparition des effets secondaires systémiques.

EFFET RÉSERVOIR

Les dermocorticoïdes ont la capacité de s’accumuler dans la couche cornée de l’épiderme pour être relargués ensuite progressivement vers les couches plus profondes de l’épiderme et le derme. C’est l’effet « réservoir » qui explique qu’une seule application par jour soit largement suffisante dans la grande majorité des cas [17, 33]. L’augmentation du nombre d’applications quotidiennes peut se justifier pour le traitement initial des dermatoses dans lesquelles l’effet réservoir est diminué.

TACHYPHYLAXIE

Ce phénomène se traduit en pratique par l’apparition d’une tolérance, c’est-à-dire d’une résistance de la dermatose au traitement après applications prolongées et ininterrompues. La tachyphylaxie apparaît d’autant plus vite que le corticoïde est plus puissant, et pour une même molécule, que la concentration est plus forte. Ce phénomène ne concerne pas les effets secondaires qui ont tendance à s’accroître.

Modalités d’utilisation

CHOIX DE L’ACTIVITÉ DU DERMOCORTICOÏDE

Le choix de la puissance du dermocorticoïde dépend du type de l’affection et donc de l’état de la peau à traiter, de la surface et du siège des lésions à traiter, de l’âge du patient. Les dermocorticoïdes d’activité très forte doivent être réservés à des dermatoses particulières comme des plaques résistantes de psoriasis, les atteintes palmoplantaires. Les dermocorticoïdes d’activité forte sont à éviter sur le visage en utilisation chronique et chez l’enfant. Les dermocorticoïdes d’activité modérée à faible sont utiles pour les zones de peau très fragiles comme les paupières.

CHOIX DE L’EXCIPIENT

Le choix de l’excipient est lui aussi fonction de la dermatose à traiter. Les pommades sont adaptées aux lésions très sèches, non suintantes et propres ainsi qu’aux dermatoses kératosiques mais sont contre-indiquées dans les plis ou sur les lésions suintantes (risque de

macération) pour lesquelles les crèmes sont préférées. Les lotions et gels alcooliques sont adaptés aux zones pileuses et en particulier au cuir chevelu et sont contre-indiquées en cas de lésions suintantes. Les lésions buccales peuvent être traitées par des tablettes adaptées, par des aérosols ou par des bases fluides.

RYTHME ET TECHNIQUE D'APPLICATION

Compte tenu de l'effet réservoir et du risque de tachyphylaxie, la posologie rationnelle est d'une application quotidienne, rarement de deux applications par jour en cas d'altération de la couche cornée. Une application deux fois par jour n'apporte en règle pas de bénéfice supplémentaire par rapport à une seule application, mais augmente le risque d'effet indésirable [17, 33]. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Dans les dermatoses aiguës, le dermocorticoïde peut être arrêté de façon rapidement progressive, voire brutalement après quelques jours de traitement. Dans les dermatoses chroniques traitées quotidiennement de façon prolongée, l'arrêt doit être progressif en espaçant les applications pour éviter un rebond de la dermatose. La décroissance peut être facilitée par l'utilisation alternée d'un dermocorticoïde de classe plus faible et/ou d'un émollient. La prescription doit toujours être clairement écrite, en mentionnant précisément la décroissance progressive et en indiquant le nombre de tubes à utiliser et son poids (exemple : 2 tubes de 15 g) pour éviter les surdosages. La dose de 30 g par semaine en traitement d'entretien d'un dermocorticoïde de classe II ou III est un maximum acceptable pour un adulte. Chez l'enfant, des auteurs anglais ont proposé récemment une nouvelle unité de mesure : « la phalangette », correspondant à la quantité de crème ou de pommade sortie d'un tube d'un orifice de 5 mm de diamètre et déposée sur la dernière phalange d'un index d'adulte. Cette unité (= 0,5 g) permet de traiter une surface cutanée équivalente à la surface de deux mains [22]. Le port de gants est conseillé pour la personne réalisant des applications répétées et/ou étendues de dermocorticoïdes très puissants.

Indications

Les dermocorticoïdes représentent un traitement symptomatique et non étiologique de nombreuses dermatoses inflammatoires primitives. Les principales indications sont listées dans le tableau IV, en fonction de la puissance des dermocorticoïdes. Les deux indications les mieux étudiées par des essais cliniques sont la dermatite atopique et le psoriasis.

DERMATITE ATOPIQUE

Dans cette indication, 13 essais thérapeutiques randomisés, contrôlés contre véhicule, menés sur de courtes périodes (4 semaines ou moins), le plus souvent chez des malades ambulatoires, sont publiés [3]. Les dermocorticoïdes étudiés sont de puissance variable, les critères d'évaluation sont hétérogènes entre les essais, et les analyses statistiques ne sont jamais faites en intention de traiter.

Malgré cette hétérogénéité, l'utilisation des dermocorticoïdes entraîne une réponse clinique jugée « bonne ou excellente » en moyenne dans 65 à 85 % des cas, cette réponse étant comprise entre 15 et 48 % chez les sujets traités par le véhicule. D'autres essais randomisés ont comparé l'efficacité de différents dermocorticoïdes, sur des périodes courtes et des effectifs réduits, ne permettant pas de conclure quant à la supériorité en termes d'efficacité et de tolérance de tel ou tel produit.

Très peu d'études ont évalué l'utilisation à long terme de la corticothérapie locale dans cette indication, et en particulier l'impact sur l'évolution naturelle de la maladie. Une étude menée chez 54 adultes ayant une dermatite atopique modérée à sévère a évalué un schéma thérapeutique sur 20 semaines : après 4 semaines de traitement quotidien par propionate de fluticasone 0,05 % (activité forte), des applications intermittentes de ce même dermocorticoïde 2 jours consécutifs par semaine pendant 16 semaines permettaient de maintenir l'efficacité initiale et d'espacer ou de prévenir les rechutes de façon significative par rapport au placebo (39 % de rechutes versus 68 %). Ce résultat s'accompagnait d'une absence d'atrophie cutanée ou de retentissement sur le cortisol plasmatique [36].

Une étude randomisée récente a montré, chez 207 enfants ayant une dermatite atopique légère à modérée, qu'un traitement de 3 jours consécutifs par deux applications quotidiennes d'un corticoïde d'activité forte (valérate de bétaméthasone 0,1 %) était aussi efficace sur les signes cliniques de la poussée et sur le nombre de rechutes qu'un corticoïde d'activité faible (acétate d'hydrocortisone 0,1 %) appliqué deux fois par jour pendant 7 jours consécutifs. Ces deux schémas thérapeutiques, repris à chaque nouvelle poussée sur une durée totale de 18 semaines, ne semblaient induire aucune atrophie cutanée.

Depuis quelques années, une technique d'utilisation de dermocorticoïdes d'activité forte sous occlusion par enveloppement de coton humide a montré une efficacité supérieure par rapport à une utilisation traditionnelle dans le cadre de poussée de dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant [26]. Cette technique, intéressante en cas de poussée sévère et difficile à contrôler, s'accompagne d'une augmentation du risque d'effets indésirables locaux et systémiques et ne doit donc être discutée, mise en œuvre et suivie que par une équipe spécialisée [9].

Dans la dermatite atopique, malgré leur effet « pro-infectieux », les dermocorticoïdes permettent de réduire la colonisation par le staphylocoque en restaurant le plus rapidement la barrière épidermique [31]. Dans le cas d'une surinfection staphylococcique patente (suintement purulent, croûtes mélicériques, adénopathies, fièvre), un traitement anti-infectieux (antibiothérapie générale le plus souvent) peut s'avérer nécessaire, mais ne doit pas retarder l'initiation de la corticothérapie locale.

PSORIASIS [23]

Dans le psoriasis également l'efficacité des dermocorticoïdes a été évaluée sur des périodes relativement courtes en regard de la

Tableau IV. – Indications des dermocorticoïdes en fonction de leur niveau d'activité.

Activité très forte	Activité forte et modérée	Activité faible
Utilisation brève sur lésions résistantes et de surface limitée - relais par classe de puissance inférieure :  - Psoriasis (localisation palmoplantaire+++) - Lichénification, névrodermite - Lichen - Cicatrices hypertrophiques, chéloïdes - Pemphigoïde bulleuse - Sclérodermie en plaques - Myxoedème pré tibial - Pelade - Mastocytose	- Eczéma de contact (+ éviction de l'allergène+++) - Dermatite atopique - Psoriasis (localisé, cuir chevelu, visage, psoriasis inversé) - Dermite de stase - Lichen plan - Lichen scléroatrophique génital - Prurigo non parasitaire - Dyshidrose - Eczéma nummulaire - Piqûre d'insectes - Érythème solaire - Lupus discoïde - Granulome annulaire - Sarcoïdose	- Traitement d'entretien/relais des dermocorticoïdes plus puissants  - Dermite séborrhéique - Eczéma (paupières)



chronicité de cette maladie (3 à 8 semaines). Les critères d'évaluation clinique sont des scores composites variables (TSS, PASI, IAGI) prenant en compte les différents aspects cliniques du psoriasis. Les malades inclus sont en règle des adultes atteints de psoriasis vulgaire. La comparaison est soit interindividuelle (étude en parallèle) soit intra-individuelle (randomisation du côté traité chez un même individu). Les dermocorticoïdes de très forte activité ont été comparés au véhicule dans cinq essais randomisés, montrant tous une efficacité significative par rapport au groupe contrôle. Les dermocorticoïdes de forte activité ont été évalués dans 12 essais randomisés, montrant là encore une efficacité supérieure comparativement au véhicule.

L'efficacité des dermocorticoïdes de forte activité a été comparée à celle des dérivés de la vitamine D dans neuf essais randomisés, montrant une absence de différence entre les deux types de traitement topique en termes d'efficacité ou d'événements indésirables. L'association calcipotriol + dermocorticoïde semble plus efficace que le calcipotriol seul.

Deux essais randomisés ont évalué l'intérêt d'un traitement d'entretien par trois applications hebdomadaires de dermocorticoïde de forte activité après blanchiment par un traitement d'attaque. Ces essais montrent globalement que le traitement d'entretien multiplie par trois les chances de rester en rémission [14].

Aucune étude n'a étudié la tolérance à long terme des dermocorticoïdes en cas d'utilisation chronique dans le psoriasis.

CAS PARTICULIER DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Depuis quelques années, la corticothérapie locale de très forte activité est utilisée en France dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. Dans cette indication, les doses d'attaque utilisées sont très importantes (20 à 40 g/j), et ce schéma thérapeutique offre une efficacité non différente par rapport à la corticothérapie générale, avec une meilleure tolérance systémique que celle-ci, mais au prix d'effets indésirables locaux importants [13].

Contre-indications

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses et en particulier au cours des dermatoses virales qui pourraient s'aggraver en évoluant vers la nécrose et l'extension. Ils sont également contre-indiqués sur des lésions d'acné, de rosacée et d'érythème fessier du nourrisson.

Effets indésirables

Ils apparaissent d'autant plus vite et sont d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est puissant, surtout en cas d'utilisation prolongée et/ou sous occlusion.

EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX (tableau V)

Lorsqu'ils sont utilisés pendant des périodes courtes et sans occlusion, les dermocorticoïdes sont sans effet secondaire important. L'effet secondaire local le plus souvent observé est l'atrophie cutanée au site d'application observée cliniquement lors des traitements prolongés. Chez des sujets sains recevant des applications quotidiennes de dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte, un amincissement de l'épiderme mesuré par échographie s'observe entre la première et la troisième semaine et est réversible dans les 4 semaines après l'arrêt. L'atrophie du derme, irréversible, ne se voit que dans de rares cas d'utilisation prolongée de dermocorticoïdes puissants.

EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

Après pénétration dans les différentes couches de la peau, le corticoïde passe dans la circulation systémique. La quantité de principe actif y parvenant dépend donc des facteurs influençant la

Tableau V. – Effets secondaires locaux des dermocorticoïdes.

<b>Atrophie cutanée</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Épidermique (réversible) : épiderme en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme, pseudocicatrices spontanées, retard de cicatrisation</li><li>- Dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies, vergetures (définitives+++ car rupture du derme, précoces chez les adolescents)</li><li>- Hypodermique (surtout en cas d'injection peu profondes)</li></ul>
<b>Dermes rosacéiformes du visage</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Acné induite</li><li>- Aggravation d'une rosacée</li><li>- Dermite périorale</li></ul>
<b>Infections cutanées bactériennes, mycosiques, virales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Modification d'une dermatose infectieuse primitive<ul style="list-style-type: none"><li>Effet de masque par action anti-inflammatoire (dermatophyte, gale...)</li><li>Aggravation d'une infection (herpès+++)</li></ul></li><li>- Infection secondaire sur dermatose suintante (rare)</li></ul>
<b>Effets secondaires oculaires (traitement des paupières)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glaucome</li><li>- Cataracte</li></ul>
<b>Dans les dermatoses d'étiologie non contrôlée</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Phénomène de rebond à l'arrêt (à éviter par une décroissance progressive)</li><li>- Dépendance au traitement</li></ul>
<b>Autres (le plus souvent réversibles à l'arrêt)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hypopigmentation (peaux pigmentées+++)</li><li>- Hypertrichose</li><li>- Granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson)</li><li>- Sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même)</li></ul>

pénétration cutanée. Les effets systémiques sont au maximum les mêmes que ceux de la corticothérapie générale : syndrome de Cushing, retard de croissance chez l'enfant (rattrapé après l'arrêt du traitement), diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, ulcère gastrique, rétention hydrosodée, freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt du traitement. Le cortisol plasmatique peut être abaissé même après une corticothérapie locale brève. Cependant, ces effets systémiques ne se manifestent cliniquement que très rarement, après utilisation prolongée (souvent abusive) de dermocorticoïdes puissants, sur de grandes surfaces et sur des épidermes altérés ou sous occlusion [21]. Les enfants, en particulier les nourrissons, y sont plus exposés en raison d'un rapport surface corporelle/poids élevé.

ALLERGIES DE CONTACT [7, 11, 18, 20]

De 1 à 5 % des malades testés en routine ont un test positif à un ou plusieurs corticoïdes. La sensibilisation aux dermocorticoïdes se voit essentiellement chez des patients ayant des dermatoses chroniques et donc traités séquentiellement par de multiples dermocorticoïdes. Elles doivent être suspectées lors de la résistance au traitement d'une dermatose classiquement corticosensible, d'un eczéma de contact œdémateux, parfois en fausses cocardes ou d'aspect annulaire et centrifuge. Cette sensibilisation peut être due aux excipients, aux produits associés ou aux stéroïdes eux-mêmes. Les dermocorticoïdes peuvent être classés en cinq groupes, A, B, C, D1 et D2 au sein desquels existent des allergies croisées (tableau VI). Les dermocorticoïdes du groupe A sont plus allergisants que ceux du groupe B puis du groupe D, ceux du groupe C donnant rarement des allergies. Le pivalate de tixocortol est un bon marqueur pour tester les allergies aux dermocorticoïdes du groupe A. Le budésonide détecte les hypersensibilités aux dermocorticoïdes du groupe B (isomère D-budésonide) et du groupe D2 (isomère S-budésonide). Les tests de dépistage et de confirmation recommandés sont les suivants [18] :

- 1. groupe A : pivalate de tixocortol 0,1 % dans la vaseline ;
- 2. groupe B et D2 : budésonide 0,01 % dans la vaseline ;
- 3. groupe D2 : 17-butyrate d'hydrocortisone 0,1 ou 1 % dans la vaseline ou l'éthanol ;
- 4. groupe D1 : 17-valérate de bétaméthasone.

Tableau VI. – Groupes des dermocorticoïdes en termes d’allergie.

Activité-Niveau	Dénomination commune	Nom de spécialité	Groupe
Très forte I	Clobétasol propionate	Dermoval®	D1
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	D1
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	D1
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	D1
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	D1
	Acéponate d’hydrocortisone	Efficort®	D2
	Fluticasone	Flixovate®	D1
	Désonide	Locatop®	B
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd®	D2
	Diflucortolone valérate	Nérisone®	C
Modérée III	Alclométasone	Aclosone®	C
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm relais®	D1
	Désonide	Locapred®	B
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	B
	Désonide	Tridésonit®	B
	Fluocortolone base + caproate	Ultralan®	C
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	A
	Hydrocortisone	Dermaspraid® démangeaison	A
	Hydrocortisone	Mitocortyl® démangeaison	A
	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	A

Les lectures des tests épicutanés doivent se faire à 48 et 72 ou 96 heures et également tardivement au 7<sup>e</sup> jour en raison du risque de faux négatifs liés à l’activité pharmacologique du corticoïde <sup>[11]</sup>. Un test d’application itératif (ROAT), réalisé avec un dermocorticoïde du commerce appliqué une fois par jour 7 jours consécutifs suivi d’une lecture durant 10 jours peut être utile. Les intradermoréactions ne sont pas recommandées en raison de faux positifs et du risque d’atrophie dermique.

Injections intralésionnelles

Elles peuvent être utilisées pour des lésions localisées pour lesquelles les topiques les plus puissants sont insuffisants. Leurs principales indications sont les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes. Les dérivés de la triamcinolone sont les plus couramment employés. Les effets indésirables sont les mêmes que ceux qui ont déjà été mentionnés mais l’atrophie peut être plus prononcée avec atteinte de l’hypoderme.

Surveillance du traitement

La surveillance d’une corticothérapie locale prolongée doit être guidée par le risque d’apparition d’effets secondaires (cf supra) locaux ou généraux. La quantification du nombre de tubes utilisés sur une période donnée est un moyen simple de rechercher soit une sous-consommation soit une surconsommation de dermocorticoïde.

Chez les enfants, le suivi systématique de la courbe de croissance permet de dépister un éventuel retard. Dans les cas rares d’utilisation massive de dermocorticoïdes de puissance forte ou très forte, la surveillance se rapproche de celle d’une corticothérapie générale. En cas d’inefficacité de la corticothérapie locale, outre la remise en question du diagnostic de la pathologie traitée, l’observance du traitement doit être évaluée avant de parler de corticorésistance.

Associations et préparations magistrales

Leur utilisation est très controversée. L’utilisation d’associations témoigne d’une incertitude diagnostique. L’association à des anti-infectieux (antiseptique, antibiotique ou antifongique) n’est pas justifiée et expose à des risques de sensibilisation. L’association à l’acide salicylique ou à l’urée peut être utile en augmentant la pénétration du dermocorticoïde. Le risque de pénétration de l’acide salicylique chez l’enfant est important et doit être pris en considération.

Les préparations magistrales ne présentent aucun intérêt en pratique courante car il existe suffisamment de spécialités dans la pharmacopée pour mener un traitement depuis la « dose d’attaque » jusqu’à la fin de la décroissance. En outre, la stabilité des molécules n’est là encore pas garantie après déconditionnement, dilution et/ou association à d’autres molécules.

## Références

- [1] Almawi WY, Abou Jaoude MM, Li XC. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects. *Hematol Oncol* 2002 ; 20 : 17-32
- [2] Almawi WY, Melemedjian OK. Negative regulation of nuclear factor- $\kappa$ B activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol* 2002 ; 28 : 69-78
- [3] Anonyme. Topical steroids for atopic dermatitis in primary care. *Drug Ther Bull* 2003 ; 41 : 5-8
- [4] Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanism. *Clin Sci* 1998 ; 94 : 557-572
- [5] Boumpas DT. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 1198-1208
- [6] Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 931-936
- [7] Coopman S, Degreef H, Doooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 27-34
- [8] Drouin J, Sun YL, Chamberland M, Gauthier Y, De Lean A, Nemer M et al. Novel glucocorticoids receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene. *EMBOJ* 1993 ; 12 : 145-156
- [9] Goodyear HM, Harper JL. "Wet wrap" dressings for eczema: an effective treatment but not to be misused. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 159
- [10] Hoffmann K, Auer T, Stucker M, Hoffmann A, Altmeyer P. Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 ; 10 : 137-142
- [11] Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Camarasa JG, Diepgen T et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicenter study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000 ; 42 : 27-35
- [12] Jenkins BD, Pullen CB, Darimont BD. Novel glucocorticoids receptor coactivator effector mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2001 ; 12 : 122-126
- [13] Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 321-327
- [14] Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Scott JC, Grivna EM. Betamethasone dipropionate in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1308-1311
- [15] Katz HI, Prawer SE, Medansky RS, Krueger GG, Mooney JJ, Jones ML et al. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991 ; 183 : 269-274
- [16] Korting HC, Unholzer A, Schafer-Korting M, Tausch I, Gas-smueller J, Nietsch KH. Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002 ; 15 : 85-91
- [17] Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 763-766
- [18] Le Coz CJ. Hypersensibilité aux corticoïdes. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 ; 129 : 346-347
- [19] Le Dictionnaire Vidal 2003
- [20] Lepoittevin JP, Drieghe J, Doooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 31-37
- [21] Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol* 2002 ; 3 : 141-147
- [22] Long CC, Millsz CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 293-296
- [23] Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 351-364
- [24] McKenzie AW, Stoughton RB. Method comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962 ; 86 : 608-610
- [25] Oikarinen A, Haapasaari KM, Sutinen M, Tasanen K. The molecular basis of glucocorticoid-induced skin atrophy: topical glucocorticoid apparently decreases both collagen synthesis and the corresponding collagen mRNA level in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1106-1110
- [26] Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 343-348
- [27] Radoja N, Komine M, Jho SH, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Novel mechanism of steroid action in skin through glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 1328-1339
- [28] Schackert C, Korting HC, Schäfer-Korting M. Qualitative and quantitative assessment of the benefit-risk ratio of medium potency topical corticosteroids in vitro and in vivo. *Bio Drugs* 2000 ; 13 : 267-277
- [29] Schäfer-Korting M, Schmid MH, Korting HC. Topical glucocorticoids with improved risk-benefit ratio. *Drug Saf* 1996 ; 6 : 375-385
- [30] Solito E, Russo-Marie F. Anti-inflammatoires stéroïdiens. In : Briand P éd. L'inflammation. Paris : John Libbey Eurotext, 1998 : 540-549
- [31] Stadler JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 536-540
- [32] Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952 ; 19 : 101-102
- [33] Täuber U. Dermacorticosteroids: structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 419-429
- [34] Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild or moderate atopic eczema. *Br Med J* 2002 ; 146 : 768-771
- [35] Turpeinen M. Absorption of hydrocortisone from the skin reservoir in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 358-360
- [36] Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 1114-1121
- [37] Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1970 ; 2 : 31-36





# Dérivés de la vitamine D

JJ Guilhou

**Résumé.** – Les dérivés de la vitamine D comportant une double hydroxylation en position 1 et en position 24 ou 25 ont une action remarquable sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes et sont, en outre, capables de moduler la réponse immunitaire locale et générale. Leur intérêt est de plus en plus important en thérapeutique dermatologique et ils ont constitué une avancée remarquable dans le traitement du psoriasis ces dix dernières années. Le calcipotriol et le tacalcitol entraînent une nette régression des lésions chez plus de la moitié des malades et peuvent être associés avec bénéfice à la corticothérapie locale, à la photothérapie et aux traitements systémiques du psoriasis. Les phénomènes irritatifs secondaires en limitent l'utilisation dans 10 à 20 % des cas. D'autres dérivés, comme le maxacalcitol, ou l'hexafluoro-vitamine D, qui ont une action plus importante sur la prolifération, sont actuellement à l'étude. La vitamine D pourrait également être utile dans d'autres troubles de la kératinisation, dans certaines affections cutanées à composante immunitaire, et dans la prévention ou le traitement des cancers cutanés.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** vitamine D, calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, psoriasis.

## Introduction

Isolée en 1936 de l'huile de foie de morue, la vitamine D, pendant plusieurs dizaines d'années, n'a été considérée que comme le principal facteur de l'absorption intestinale du calcium, de la minéralisation osseuse et de prévention du rachitisme. Cependant, dès les années 30, son administration était préconisée dans diverses dermatoses (sclérodermie, eczéma, acné, pemphigus, lupus tuberculeux et psoriasis), mais l'effet thérapeutique modéré et les fortes doses nécessaires ont limité son utilisation. C'est dans les années 1970 que les composés plus actifs, hydroxylés, furent identifiés et leurs récepteurs isolés dans différents tissus, dont la peau. L'effet antiprolifératif et prodifférenciant de ces dérivés était rapidement mis en évidence et, au début des années 1980, des essais thérapeutiques étaient entrepris dans les leucémies et les lymphomes. Là encore, l'administration s'avérait très délicate du fait de l'hypercalcémie induite. D'où la recherche de nouveaux dérivés ayant une action moins importante sur le métabolisme phosphocalcique et pouvant être utilisés par voie locale. C'est dans cet esprit qu'ont été synthétisés le calcipotriol (Daivonex®) dont les premières applications dans le psoriasis seront publiées en 1988, et le tacalcitol (Apsor®) introduit au Japon à la même époque, mais dont l'arrivée en Europe a été plus tardive. D'autres dérivés, actuellement à l'étude, seront sans doute à notre disposition dans les toutes prochaines années. L'introduction de ces nouveaux agents thérapeutiques a révolutionné le traitement local du psoriasis et il ne serait pas étonnant de voir certains analogues offrir de nouvelles perspectives pour les maladies à composante immunitaire et dans les cancers cutanés.

Jean-Jacques Guilhou : Professeur, chef de service. Service de dermatologie-phlébologie, hôpital Saint-Eloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.

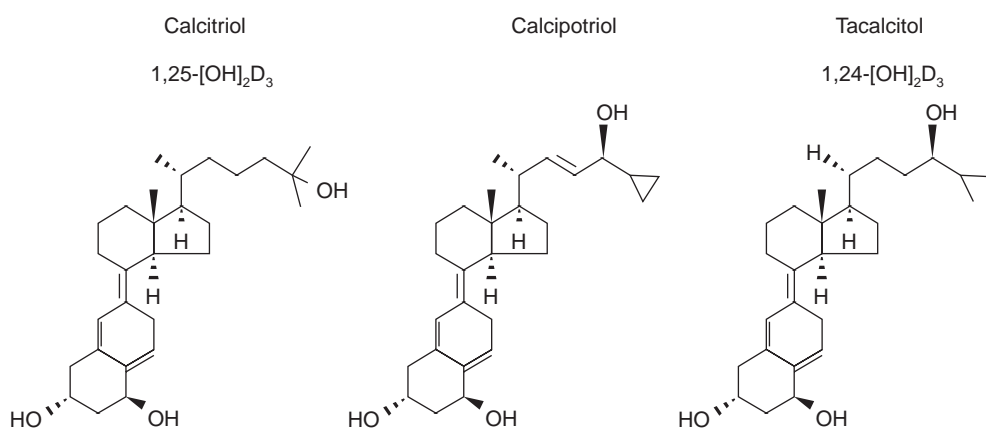
Tableau I. – Appellations des dérivés de la vitamine D.

Principe actif	Dénomination	Nom commercial
Vitamine D	Calciférol	Huile foie de morue
Vitamine D <sub>2</sub>	Ergocalciférol	Stérogyl® Uvestérol®
Vitamine D <sub>3</sub>	Cholecalciférol	Adrigyl® Uvédose®
25 OH vitamine D <sub>3</sub>	Calcifédiol	Dédrogyl®
1α OH vitamine D <sub>3</sub>	Alphacalcidol	Un-alpha®
1-25 OH <sub>2</sub> vitamine D <sub>3</sub>	Calcitriol	Rocaltrol® Silkis® (topique) Apsor® (topique)
1-24 OH <sub>2</sub> vitamine D <sub>2</sub>	Tacalcitol Calcipotriol (dérivé de la 1-24 OH <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	Daivonex® (topique)

## Structure et métabolisme (tableau I) (fig 1)

### ORIGINE EXOGENE ET PHOTOSYNTHESE

La vitamine D (calciférol) peut d'être d'origine animale (vitamine D<sub>3</sub> ou cholecalciférol) ou d'origine végétale (vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol). L'apport exogène par l'alimentation, (poisson, œuf, lait et produits dérivés) représente 10 à 30 % du calciférol selon l'existence ou non d'une supplémentation. L'absorption est réalisée au niveau de l'intestin grêle. Elle est lente et se fait essentiellement par voie lymphatique. Mais la principale source du calciférol chez l'homme est endogène par synthèse cutanée. Sous l'action des ultraviolets B (UVB) (pic à 295 nm), le 7-déhydrocholestérol présent dans la peau est transformé en divers photoproduits : cholecalciférol, mais également lumistérol, tachystérol, suprastérol..., ces derniers n'ayant aucune activité pharmacologique. Vingt centimètres carrés de peau exposés au soleil 3 heures par jour ou bien 15 minutes



**1** Structure chimique du calcitriol ou calcipotriol – et du tacalcitol.

d'exposition solaire des régions normalement exposées suffisent pour une production cutanée suffisante de cholécalférol dont la synthèse s'effectue essentiellement dans les couches basales de l'épiderme.

### HYDROXYLATIONS

Le cholécalférol et l'ergocalciférol n'ont qu'une faible activité métabolique qui va être nettement augmentée par des hydroxylations successives. La vitamine D endogène et exogène est transportée par la vitamine D-binding protein (DBP) vers le foie et le rein. La première hydroxylation est due à la 25-hydroxylase hépatique et conduit à la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25 OH D<sub>3</sub>) ou calcifédiol. Les taux sériques de 25 OH D<sub>3</sub> varient fortement en fonction de l'irradiation (solaire ou artificielle) du revêtement cutané, l'activité de la 25-hydroxylase hépatique étant très peu régulée. La seconde hydroxylation a lieu essentiellement dans le rein par la 1- $\alpha$  hydroxylase mitochondriale et aboutit à la formation de 1-25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) ou calcitriol qui représente le métabolite le plus actif de la vitamine D. Les taux de 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sont très stables chez le sujet normal du fait d'une régulation très stricte de la 1- $\alpha$  hydroxylase rénale. D'autres hydroxylations sont également possibles, conduisant à des dérivés 1-24, 24-25, 25-26, 1-24-25 hydroxylés qui, pour certains, ont une activité voisine de la 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Signalons que le gène de la 1- $\alpha$  hydroxylase est situé sur le chromosome 12 et que sa mutation est responsable de certaines formes de rachitisme [53].

### SYNTHÈSE CUTANÉE DE 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

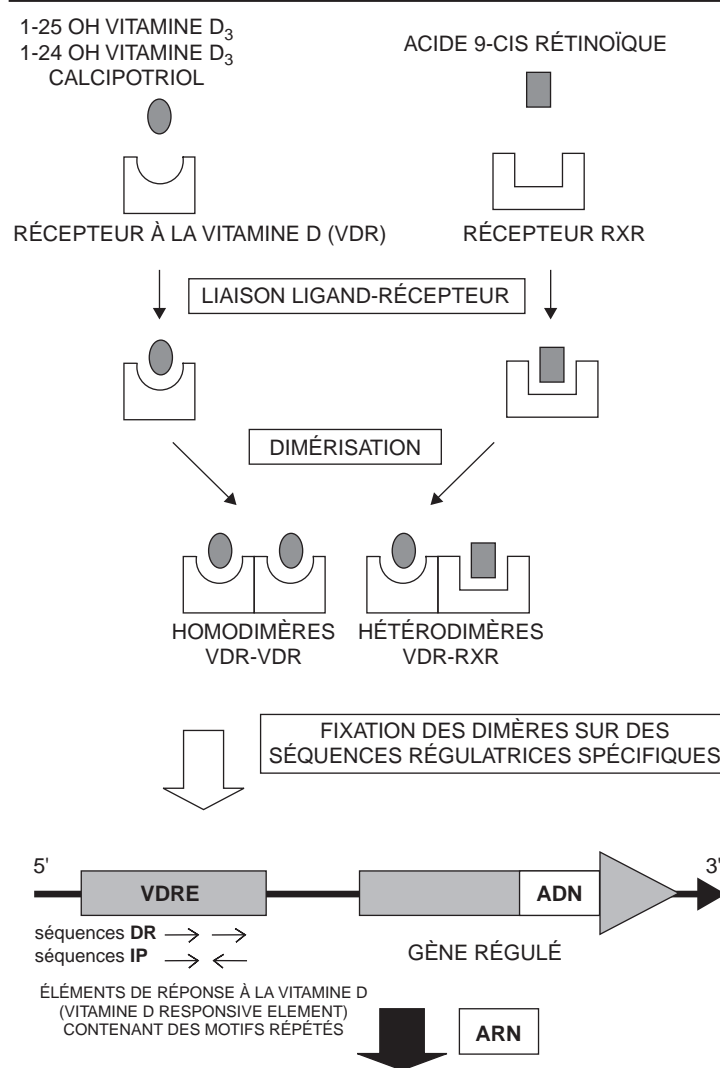
L'existence d'une synthèse extrarénale de 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> était connue en particulier dans les pathologies granulomateuses. Plus récemment, la capacité des kératinocytes normaux à synthétiser la 25 OH D<sub>3</sub> et la 1-25 OH D<sub>3</sub> a été démontrée, stimulée sous irradiation par UVB. La présence de 1- $\alpha$  hydroxylase a été mise en évidence dans les kératinocytes basaux et les follicules pileux [63, 107]. Ces découvertes sont d'une extrême importance dans la compréhension de l'homéostasie épidermique car la vitamine D règle de nombreuses fonctions cellulaires (voir ci-dessous) et peut expliquer l'action bénéfique de la photothérapie dans certaines dermatoses par la synthèse induite de 1-25 OH D<sub>3</sub>.

## Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action le plus classique, et sans doute le plus important, est nucléaire par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques (effets génomiques). Cependant, la vitamine D a aussi une action membranaire et cytoplasmique directe, indépendante de son action sur les gènes.

### MÉCANISMES NON GÉNOMIQUES

Ils sont dus à la capacité de la vitamine D à augmenter les taux de calcium intracellulaire par divers mécanismes : induction d'un influx calcique transmembranaire, stimulation de la phospholipase C avec



**2** Modulation de l'activité transcriptionnelle. ADN : acide désoxyribonucléique ; VDRE : vitamine D responsive element ; ARN : acide ribonucléique.

production de diacylglycérol qui stimule la protéine-kinase C et d'inositol triphosphate qui libère le calcium intracellulaire [9, 105]. L'augmentation du taux de calcium est un élément régulateur de nombreuses fonctions de la cellule, en particulier de la prolifération et de la différenciation. En fait, il est souvent difficile de séparer ces effets non génomiques liés à la libération de calcium de ceux qui sont produits par l'action directe de la vitamine D sur les gènes.

### MÉCANISMES GÉNOMIQUES (fig 2)

Ils font d'abord intervenir des récepteurs spécifiques (VDR) qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires qui regroupe, outre les récepteurs aux divers stéroïdes, ceux des



hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinolique. Le gène du VDR est situé sur le bras long du chromosome 12 et ses mutations sont responsables de rachitisme vitamine D-résistant. Certains polymorphismes du gène ont été décrits dans l'ostéoporose et dans le psoriasis [85]. Le récepteur VDR comporte une partie assurant la liaison spécifique avec la vitamine D et le complexe vitamine D-VDR va se fixer sur une zone de l'acide désoxyribonucléique (ADN) appelée VDRE (*vitamine D responsive element*). Les VDRE sont situés dans la région promotrice de nombreux gènes qui peuvent ainsi être régulés positivement ou négativement par la vitamine D. Parmi ces gènes, on trouve les oncogènes C-fos et c-myc et certains gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire comme l'inhibiteur de la cycline-dépendant-kinase p 21 [21].

En fait, le schéma d'activation génomique par la vitamine D est extrêmement complexe. Les récepteurs VDR n'agissent pas isolément mais doivent être couplés deux à deux ; il s'agit soit d'homodimères (VDR-VDR), soit, le plus souvent, d'hétérodimères, le récepteur VDR étant couplé en particulier avec le récepteur RXR de l'acide rétinolique. Par ailleurs, la structure des éléments de réponse VDRE est constituée de motifs répétés de six nucléotides qui peuvent être arrangés de diverses façons, soit répétés dans le même sens (DR pour *direct repeat*), soit disposés en sens inverse (IP pour *inverted palindromes*) et séparés par un nombre variable de paires de bases. Ainsi, par exemple, on parlera de VDRE de type DR3 (répétition directe séparée par trois paires de bases) ou de type IP9 (répétition inversée séparée par neuf paires de bases). Cela n'a pas qu'un intérêt biochimique, mais est d'une grande importance fonctionnelle. En effet, de ces nombreuses possibilités d'arrangement des éléments de réponse (VDRE) et des récepteurs (VDR) résultent des voies de signalisations multiples ayant des relations étroites avec celles de la vitamine A [16, 17]. Il est probable que certains types d'hétérodimères et certains types d'éléments de réponses correspondent à des actions cellulaires différentes de la vitamine D. Ainsi, la présence de VDRE de type IP serait préférentiellement impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire. La recherche de dérivés de la vitamine D qui activeraient préférentiellement cette voie et auraient de moindres effets sur le métabolisme phosphocalcique serait donc particulièrement intéressante en dermatologie.

### Effets biologiques (hors métabolisme phosphocalcique)

Un grand nombre de types cellulaires possèdent des récepteurs pour la vitamine D, en particulier les kératinocytes et les lymphocytes et il est maintenant établi que la vitamine D, en plus de ses effets classiques sur le métabolisme phosphocalcique, est un important régulateur de la prolifération et de la différenciation cellulaire ainsi que des réponses immunitaires. En outre, elle modifie l'activité des fibroblastes avec augmentation de l'activité collagénase (rôle possible dans la sclérodermie) et induction de la production de *transforming growth factor* (TGF) bêta dont les propriétés antiprolifératives sont bien connues [84]. Une inhibition de la migration des cellules endothéliales a également été décrite [44]. Enfin, la vitamine D pourrait également stimuler la melanogenèse [95], d'où les essais thérapeutiques dans le vitiligo.

#### RÔLE DANS LA PROLIFÉRATION. DIFFÉRENTIATION

La vitamine D inhibe la prolifération et induit la différenciation des kératinocytes normaux et tumoraux en culture, mais peut également induire une hyperplasie épidermique dans certaines conditions expérimentales [33]. Son rôle paraît plus important dans la différenciation avec une augmentation du taux de cellules souches qui se différencient, une induction d'involucrine et de transglutaminase et une formation de l'enveloppe cornée [10, 33]. C'est aussi un inducteur d'apoptose, processus important dans la maturation et le renouvellement des kératinocytes [8].

Récemment, le rôle de la vitamine D dans la croissance du follicule pileux a été démontré, ainsi que ses relations avec le gène *hairless*

dont les mutations sont responsables du syndrome d'atrachie généralisée. En outre, les souris transgéniques qui n'ont pas de récepteurs à la vitamine D ont, en plus des anomalies phosphocalciques, une alopecie par défaut d'initiation des cycles pileux [71, 92]. Ces constatations pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les pathologies pileuses.

#### ACTION SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

La vitamine D a également d'importantes fonctions immuno-modulatrices et agit à des niveaux variés de la réponse immunitaire. Elle réduit la fonction présentatrice de cellules de Langerhans et la production de cytokines par les monocytes et les macrophages, en particulier la production d'interleukine 1, d'interleukine 6 et du *tumour necrosis factor* (TNF) $\alpha$ . Elle inhibe la prolifération des lymphocytes T et la libération d'interleukine 2 et d'interféron  $\gamma$  par ses cellules. Cet effet inhibiteur est plus important sur les lymphocytes activés (CD45RO<sup>+</sup>) dont le rôle est majeur dans de nombreuses affections auto-immunes. Il est également possible qu'elle ait une action directe d'inhibition sur les lymphocytes B. Par ailleurs, elle régule la production de cytokines par les kératinocytes [6, 80].

Au total, la vitamine D a un effet immunosuppresseur pouvant expliquer son activité, non seulement dans le psoriasis, mais dans d'autres affections à composante immunitaire.

### Indications dermatologiques

#### PSORIASIS

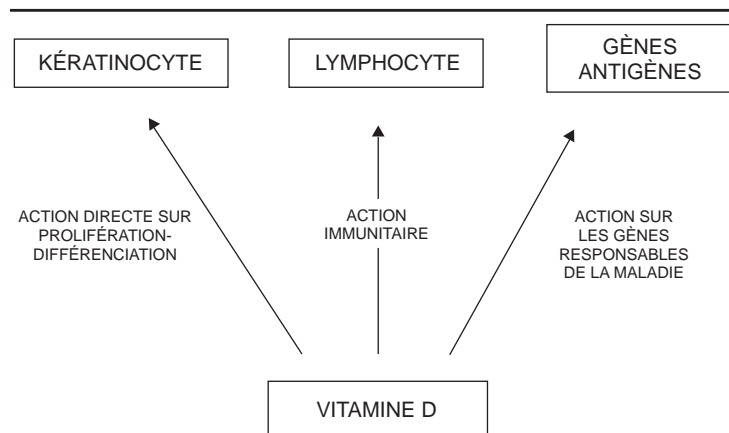
C'est la seule indication dermatologique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'utilisation de la vitamine D par voie locale. C'est pourtant l'administration systémique de 1-alpha puis de 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> qui a permis de façon anecdotique de constater l'amélioration remarquable d'un psoriasis chez un malade japonais traité pour ostéoporose [75]. Étant donné les effets secondaires potentiels de la voie orale, en particulier les risques d'hypercalcémie, la recherche s'est naturellement orientée vers la voie topique et vers des analogues dont l'action était moins importante sur le métabolisme phosphocalcique. Ainsi, le calcipotriol a été synthétisé en 1985 par les laboratoires Léo et commercialisé en France à partir de 1992 en diverses formes galéniques sous le nom de Daivonex®. La 1-24 hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (tacalcitol), qui était utilisée depuis de nombreuses années au Japon, a été introduite en France en 1999 (Apsor® Laboratoire Liphà). Enfin, la 1-25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> elle-même va sans doute faire son apparition dans notre pharmacopée sous le nom de Silkis® (laboratoire Galderma).

#### ■ Bases physiopathologiques

Il est établi depuis plusieurs décennies que la lésion psoriasique comporte une hyperprolifération des kératinocytes associée à des anomalies de leur différenciation mises en évidence par l'expression anormale de kératines (déficit des kératines 1 et 10 et apparition des kératines 6 et 16), ainsi que de nombreux marqueurs de différenciation comme la filaggrine, l'involucrine et les transglutaminases. On estime à l'heure actuelle que ces phénomènes épidermiques sont sous la dépendance de facteurs immunitaires complexes impliquant à la fois les lymphocytes T-CD4 et T-CD8. La responsabilité des anomalies immunitaires qui avait été évoquée de longue date [42], et était suspectée sur l'action remarquable des immunosuppresseurs a été récemment démontrée [31, 104]. L'origine de l'activation des lymphocytes T n'est pas connue, mais le rôle d'antigènes ou de superantigènes d'origine bactérienne ou virale est actuellement discuté. Tout cela sur un terrain génétique complexe impliquant une dizaine de loci chromosomiques différents [25, 39].

Les points d'impact de la vitamine D sur ces mécanismes sont donc multiples :

– action directe sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes ;



3 Chaîne pathogénique du psoriasis et points d'impact de la vitamine D.

- impact sur les phénomènes immunitaires cutanés et généraux ;
- modulation possible de l'expression des gènes impliqués dans la maladie (fig 3).

En outre, des anomalies du métabolisme de la vitamine D ont été rapportées dans le psoriasis par certaines études : diminution du taux de 1-25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dans les psoriasis diffus et augmentation paradoxale sous photothérapie [41]. Ainsi, l'action bénéfique des ultraviolets pourrait être due à une stimulation de la production de calcitriol dans l'épiderme psoriasique qui contient de grandes quantités de 1-alpha hydroxylase [107].

### ■ Calcipotriol (revue in [40])

#### Biochimie et pharmacologie

Le calcipotriol est un dérivé de la 1-24 dihydroxy vitamine D<sub>3</sub>. Il s'en différencie par la présence sur la chaîne latérale d'une double liaison et d'un cycle cyclopropane (fig 1). Le calcipotriol comporte donc la double hydroxylation en 1 sur la chaîne latérale qui caractérise les dérivés les plus actifs de la vitamine D. Chez l'homme, après application unique de pommade au calcipotriol radioactif, la concentration sérique est maximale en 6 heures et disparaît en 48 heures. Cette absorption percutanée serait de l'ordre de 5 à 6 % de la dose appliquée avec transformation rapide du calcipotriol en métabolites inactifs dans le sang. Sa demi-vie est très brève, de l'ordre de quelques minutes. Ces notions expliquent sans doute son impact moins important que celui de la 1-25 dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> sur le métabolisme phosphocalcique. En revanche, de nombreuses études ont démontré des effets équivalents à ceux du calcitriol sur la prolifération et la différenciation.

Dans le psoriasis, sous traitement, on constate une diminution des marqueurs de proliférations cellulaires, une réduction des kératines 6 et 16 avec réapparition des kératines 1 et 10, une diminution du taux de l'interleukine (IL) 8 alors que celui de l'IL 10 est augmenté, ainsi qu'une raréfaction des cellules de l'infiltrat, en particulier des lymphocytes T [49, 97].

Le calcipotriol existe sous trois formes galéniques : pommade, crème et lotion, toutes à la concentration de 5 mg pour 100 g (0,005 %). Une présentation contenant calcipotriol plus bétamétasone a fait l'objet d'études récentes et pourrait être prochainement commercialisée.

#### Essais thérapeutiques [4, 55]

##### • Calcipotriol en monothérapie

Les études contre placebo comportant deux applications par jour sur une durée de 6 ou 8 semaines, chez l'adulte, ont montré une nette supériorité du calcipotriol pommade comparé à son excipient. La réduction du *psoriasis area severity index* (PASI) dans les diverses études varie entre 54,5 et 68,8 %. Les études similaires concernant le calcipotriol crème sont plus rares et donnent des résultats voisins avec toutefois une diminution légèrement inférieure du PASI (47,8 à

53,7 %). Cependant, aucune étude ne s'est, à ce jour, directement adressée à la comparaison calcipotriol crème-calcipotriol pommade. Les études contre dermocorticoïdes de classe 2 ont, pour la plupart, montré une supériorité, parfois modérée (10 % de mieux pour la diminution du PASI), du calcipotriol, qu'il s'agisse de la pommade ou de la crème. Les études comparatives avec les applications de goudron ou de dioxyanthranol en *short contact therapy* sont nettement en faveur du calcipotriol.

Dans ces nombreuses études d'efficacité, le pourcentage de malades nettement améliorés est fonction des critères retenus, mais varie entre 50 et 80 %. Le début de l'amélioration est d'ordinaire constaté dès le 15<sup>e</sup> jour de traitement. La durée des rémissions n'a été qu'exceptionnellement évaluée. Elle serait en moyenne de 40 jours après l'arrêt des applications de calcipotriol, plus courte qu'après l'arrêt du dioxyanthranol [20].

Les études sur le long terme ont montré qu'il n'y avait ni phénomène de rebond à l'arrêt du traitement, ni tachyphylaxie [88].

##### • Calcipotriol en association [54, 62, 83]

- Dermocorticoïdes.

L'application alternée de calcipotriol et de dermocorticoïdes (une application par jour de chaque topique), qu'il s'agisse de la pommade ou de la crème est légèrement plus efficace (10 % de mieux pour le PASI) et mieux tolérée que le calcipotriol en monothérapie. D'autres modalités d'association peuvent être intéressantes dans les traitements prolongés : applications de calcipotriol les jours de semaine et dermocorticoïdes le week-end, ou applications alternées de chaque topique une semaine sur deux.

- Photothérapie [14, 51, 89].

L'association à une photothérapie par UVB à large spectre avec deux ou trois irradiations par semaine entraîne des résultats supérieurs à l'irradiation UVB seule ou au calcipotriol utilisé en monothérapie avec une amélioration plus rapide des lésions et une réduction du nombre de séances nécessaires au blanchiment. Concernant les UVB à spectre étroit (TL01), une étude fait état d'une nette supériorité de l'association (UVB cinq séances par semaine) après 2 semaines de traitement. Cependant dans une étude récente, l'association de la pommade calcipotriol aux UVB TL01 (trois séances par semaine) n'a pas donné de résultat supérieur à la photothérapie TL01 isolée.

L'association à la puvathérapie a été évaluée dans une étude franco-belge dans laquelle les patients ont d'abord reçu un traitement par calcipotriol (ou son excipient) pendant 2 semaines, la puvathérapie étant ensuite effectuée selon les protocoles habituels. Cette étude a démontré la supériorité de l'association avec un plus grand pourcentage de malades améliorés, la diminution du nombre de séances nécessaires et une réduction des doses cumulatives d'ultraviolets A (UVA) d'environ 30 % [29]. Une étude plus récente montre également l'intérêt de l'association du calcipotriol à la puvathérapie topique [36].

- Ciclosporine [35].

L'adjonction de calcipotriol à un traitement par faibles doses de ciclosporine (2 mg/kg/j) entraîne une nette augmentation du pourcentage des rémissions complètes à 6 semaines (50 % contre 11,8 %) et une diminution nettement supérieure du PASI moyen (80,5 contre 57,7 %).

- Autres associations.

L'association du calcipotriol à l'étrétinate (40 mg/j) ou à l'acitrétine (20 à 70 mg/j) améliore nettement les effets thérapeutiques évalués en pourcentage de patients améliorés ou par le PASI et la rémission est obtenue avec des doses cumulatives moindre de rétinoïdes [98]. L'association calcipotriol-méthotrexate est actuellement à l'étude.

On peut conclure de ces nombreuses études que l'association du calcipotriol au traitement systémique du psoriasis permet une amélioration plus importante des lésions et surtout une réduction des posologies ou des doses cumulatives avec, pour conséquence, une diminution des effets secondaires potentiels.

- *Calcipotriol dans les formes particulières de psoriasis*

– Psoriasis du cuir chevelu.

Le calcipotriol en solution a montré une efficacité nettement supérieure à celle du placebo, mais inférieure à celle de la bétaméthasone.

– Psoriasis des plis.

De nombreux auteurs avaient déconseillé l'application de calcipotriol dans les plis à cause des phénomènes irritatifs (voir ci-dessous). Une étude utilisant la forme pommade (étude ouverte non contrôlée) a cependant montré son efficacité au prix de phénomènes irritatifs mineurs [52]. Il serait sans doute préférable d'utiliser la forme crème qui n'a pas été évaluée dans cette indication.

– Psoriasis des ongles.

Dans une étude contrôlée portant sur 58 malades traités pendant 3 à 5 mois, le calcipotriol pommade s'est avéré aussi efficace sur l'hyperkératose unguéale que l'association dipropionate de bétaméthasone-acide salicylique [96].

– Psoriasis pustuleux.

L'efficacité du calcipotriol dans le psoriasis pustuleux n'est pas connue mais trois cas d'acrodermite continue de Hallopeau ont été nettement améliorés [26, 59, 79].

– Psoriasis de l'enfant.

Deux études [23, 82], l'une ouverte, l'autre contrôlée portant sur de larges séries excluant les psoriasis en gouttes, ont démontré l'efficacité du calcipotriol dans le psoriasis de l'enfant. Il s'agissait d'enfants âgés de 2 à 14 ans et les quantités de topiques appliquées étaient identiques à celles préconisées pour l'adulte, mais proportionnelles à la surface cutanée (jusqu'à 50 g/m<sup>2</sup>/semaine). Cependant l'innocuité de traitements prolongés chez l'enfant n'a pas été évaluée.

### Effets secondaires

- *Effets systémiques*

Il s'agit d'effets sur le métabolisme phosphocalcique qui peuvent survenir lors de surdosages (plus de 100 g de topique par semaine) ou lors de non-respect des contre-indications. Aux doses recommandées, aucune manifestation clinique d'hypercalcémie n'est rapportée et les dosages biologiques, même dans les études à long terme, ne montrent pas d'anomalie du métabolisme phosphocalcique. Les densitométries osseuses ne sont pas modifiées au bout de 2 mois de traitement par 120 g de topique par semaine.

- *Effets secondaires cutanés*

Ils sont rencontrés dans 10 à 34 % des cas selon les séries. Ils sont d'ordinaire bénins et ne conduisent à l'arrêt du traitement que dans environ 1 % des cas. Il s'agit essentiellement de phénomènes irritatifs, lésionnels et périlésionnels avec possibilité de desquamation. Ces phénomènes irritatifs sont d'ordinaire transitoires et régressent lors de l'espacement des applications. Ils sont rencontrés aussi fréquemment avec la forme crème qu'avec la forme pommade, mais aucune étude comparative entre ces deux formulations n'a été réalisée. En revanche, leur fréquence diminue lorsque l'on associe au calcipotriol les dermocorticoïdes. Ils pourraient étre dus non pas au calcipotriol lui-même, mais au véhicule. La plupart des publications insistent sur la localisation au visage des phénomènes irritatifs, mais cette notion n'est pas retrouvée dans certaines études qui avaient évité les applications dans cette localisation et demandé au malade de se laver les mains après l'application. L'irritation paraît surtout conditionnée par le caractère inflammatoire initial des lésions psoriasiques, essentiellement sur les membres inférieurs et parfois dans les plis [38]. Quelques cas d'eczéma de contact ont été documentés avec des patch tests positifs [15]. Il faut cependant souligner que l'interprétation des tests est difficile dans la mesure où le calcipotriol et son véhicule ont par eux-mêmes un effet irritatif.

L'association à la photothérapie pose divers problèmes. Les UVA peuvent dégrader le calcipotriol [61]. La pommade et la crème arrêtent les UVB si l'application a lieu moins de 2 heures avant la séance d'irradiation et cet effet pourrait être dû à l'excipient. Par ailleurs, il ne semble pas que l'association aux UVB augmente l'effet irritatif du calcipotriol. En outre, des phénomènes de photosensibilité (brûlures sur les lésions traitées) ont été rapportés lorsque le calcipotriol était introduit au cours de la photothérapie UVB [69]. Il est donc préférable de débiter la photothérapie chez un malade déjà traité par calcipotriol. Enfin, une hyperpigmentation des lésions traitées a été décrite soit après héliothérapie, soit après puvathérapie topique [32].

### Indications et modalités d'administration

En pratique, les indications concernent le psoriasis d'étendue modérée de l'adulte avec une quantité de topique appliquée inférieure à 100 g/semaine, cela afin d'éviter les effets indésirables sur le métabolisme phosphocalcique. Pour ce qui est du psoriasis de l'enfant (non mentionné sur l'autorisation de mise sur le marché [AMM]), le calcipotriol peut être prescrit en respectant la règle de 50 g maximum de produit par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Les psoriasis en gouttes n'ont pas fait l'objet d'évaluation, pas plus que les psoriasis pustuleux.

Les applications sur le visage sont discutées, mais il semble que les premières publications qui faisaient une contre-indication aient été excessives. L'application prudente de calcipotriol crème peut être réalisée dans cette localisation où les dermocorticoïdes présentent davantage d'inconvénients. Il en est de même pour le psoriasis des plis.

Les contre-indications sont représentées par les états d'hypercalcémie quelle qu'en soit l'origine, la grossesse, (bien que les études animales n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène), l'allaitement (le passage du calcipotriol dans le lait maternel n'est pas connu).

En monothérapie, il est préférable d'appliquer le calcipotriol deux fois par jour, les résultats obtenus avec une seule application étant moins nets. La crème peut remplacer la pommade le matin lorsque celle-ci est mal acceptée du fait de son caractère gras. L'association aux dermocorticoïdes lors du traitement d'attaque a la faveur de beaucoup de dermatologues.

Le traitement d'entretien est mal codifié : arrêt du calcipotriol qui sera repris à la prochaine poussée, réduction à une application par jour ou seulement certains jours de la semaine.

### ■ Tacalcitol

La plupart des notions qui ont été exposées pour le calcipotriol sont également valables pour le tacalcitol qui a fait l'objet d'études nombreuses au Japon, mais beaucoup plus rares en Europe.

### Biochimie et pharmacologie

Le tacalcitol a une structure très voisine de celle du calcipotriol puisqu'il s'agit de la 1-24 dihydroxy vitamine D<sub>3</sub> (fig 1). Ses propriétés sont identiques à celles de la 1-25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, en ce qui concerne les capacités de liaison aux récepteurs de la vitamine D, l'induction de la différenciation des kératinocytes et l'inhibition de la prolifération. Ces effets sont retrouvés non seulement sur des cultures de kératinocytes, mais aussi in vivo lors du traitement de plaques psoriasiques [66, 67, 74]. En outre, le tacalcitol réduit l'expression des récepteurs pour l'interleukine 1 et le TNF- $\alpha$  dans l'épiderme psoriasique [73].

Sur le métabolisme phosphocalcique, les effets du tacalcitol, inférieurs à ceux de la 1-25 dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> seraient cependant plus importants que ceux du calcipotriol [77].

Le tacalcitol n'existe que sous forme de pommade dosée à 4  $\mu$ g/g.

### Essais thérapeutiques

- *Tacalcitol en monothérapie*

À la suite des premières études ouvertes japonaises [50], une étude contrôlée menée en Europe a montré la nette supériorité du tacalcitol



sur le placebo<sup>[101]</sup>. Une revue de la littérature portant sur plus de 5 000 patients fait état de 71 % de sujets nettement améliorés selon l'appréciation du dermatologiste<sup>[34]</sup>. Le tacalcitol aurait une activité équivalente à celle de la bétamétasone selon une courte étude japonaise et serait légèrement supérieur au dithranol<sup>[27]</sup>. Une étude comparative entre calcipotriol appliquée deux fois par jour et tacalcitol une application par jour fait état d'une efficacité plus importante et plus rapide du calcipotriol<sup>[103]</sup>.

#### • Tacalcitol en association

Contrairement au calcipotriol, l'association du tacalcitol avec les grands traitements du psoriasis n'est pas documentée dans la littérature. Cependant, il est hautement probable et nous le constatons dans notre pratique, que l'association du tacalcitol à ces thérapeutiques générales soit bénéfique dans des proportions comparables à celles du calcipotriol. L'association à la photothérapie UVBTL01 entraîne une amélioration plus importante et plus rapide du PASI<sup>[70]</sup>. L'association aux dermocorticoïdes n'a pas été étudiée à ce jour.

#### Effets secondaires

L'étude des effets systémiques sur le métabolisme phosphocalcique montre que les taux de calcium ne sont pas modifiés par des applications allant jusqu'à un maximum de 20 g de pommade par jour<sup>[100]</sup>.

Les effets secondaires cutanés sont diversement appréciés. Alors que les auteurs japonais faisaient état de 1 % seulement de phénomènes irritatifs, les études européennes donnent des chiffres beaucoup plus élevés, de l'ordre de 12 % avec prurit et sensations de brûlures<sup>[101]</sup>. La tolérance, lors de l'application sur le visage, serait meilleure que celle du calcipotriol. Les phénomènes de photosensibilité n'ont pas été décrits avec le tacalcitol.

#### Indications et modalités d'administration

En pratique, les indications sont les mêmes que celles du calcipotriol, mais il est préconisé de ne pas dépasser une quantité de topique supérieure à 60 g/semaine au lieu de 100 g pour le calcipotriol. Cela avec une seule application par jour, et le visage n'étant pas exclu. Le traitement d'entretien n'est pas codifié, mais, comme pour le calcipotriol, des applications itératives sont sans doute utiles pour maintenir la rémission obtenue avec le traitement d'attaque.

Les contre-indications sont celles du calcipotriol. (voir ci-dessus).

#### ■ Calcitriol

##### Calcitriol par voie orale

À la suite des premières publications japonaises<sup>[76]</sup>, une étude en double aveugle portant sur 85 patients a montré une régression du PASI d'environ 50 % en 6 mois, alors que 26 % des malades avaient un blanchiment complet de leurs lésions<sup>[87]</sup>. Les doses utilisées étaient de l'ordre de 0,5 µg/j au départ avec une augmentation progressive de 0,5 µg chaque 15 jours jusqu'à un maximum de 2 à 4 µg /j. Une autre étude fait état de l'efficacité du calcitriol chez sept malades atteints de psoriasis grave, certains avec hypocalcémie<sup>[12]</sup>.

En pratique, l'administration de calcitriol (hors AMM), doit être tout à fait exceptionnelle dans le psoriasis du fait des risques d'hypercalciurie et d'hypercalcémie. Ce risque serait diminué par l'administration vespérale du calcitriol et par la réduction de l'apport alimentaire de calcium. La sélection des malades doit être rigoureuse et la surveillance précise : calcémie, calciurie, étude de la fonction rénale.

##### Calcitriol topique

Les études concernant le calcitriol topique sont difficiles à analyser en raison des variations de la concentration des topiques utilisés. Les travaux récents utilisent une pommade dosée à 3 µg/g qui sera sans doute commercialisée dans un proche avenir sous le nom de Silkis® (laboratoire Galderma).

L'efficacité de cette pommade au calcitriol est supérieure au placebo et équivalente à celle du dioxyantranol<sup>[47, 60]</sup>. Cependant, avec un pourcentage de 40 % de malades améliorés, il semble que l'efficacité soit inférieure à celle du calcipotriol ou du tacalcitol, mais aucune étude comparative directe n'a été publiée à ce jour.

La tolérance locale étudiée chez le sujet sain serait meilleure que celle du tacalcitol ou du calcipotriol<sup>[91]</sup>. Cependant, une étude de tolérance lors d'administrations prolongées fait état de 14,6 % d'irritation cutanée transitoire<sup>[30]</sup>. La même étude signale une hypercalcémie modérée observée chez 2 % des patients. Le risque hypercalcémique ne semble cependant pas important au vu des études de pharmacocinétique.

L'association aux UVB (large spectre) permet un meilleur blanchiment et une économie d'environ 30 % de la dose totale d'UVB<sup>[90]</sup>.

#### ■ Autres dérivés

Trois autres dérivés de la vitamine D ont fait l'objet d'études pilotes dans le psoriasis.

##### 1-alpha 25 dihydroxy-22 oxacalcitriol (maxacalcitol)

Il a, in vitro, une activité d'inhibition de la prolifération des kératinocytes dix fois supérieure à celle du calcipotriol et du tacalcitol. Il a été étudié chez 144 malades<sup>[7]</sup>. Il s'est montré égal ou supérieur au calcipotriol avec un début d'amélioration au bout de 2 semaines de traitement. Les phénomènes irritatifs locaux ont été rencontrés chez 11 % des malades.

##### Hexafluoro-1-25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>

In vitro, il a un effet inhibiteur prolongé sur la prolifération des kératinocytes, et a fait, lui aussi, l'objet d'une étude pilote chez 15 malades avec des résultats encourageants et, là encore, quelques phénomènes irritatifs<sup>[24]</sup>. Des études complémentaires sont actuellement mises en place avec ce dérivé.

##### 20 épivitamine D<sub>3</sub> (KH10 60)

Elle a non seulement une forte activité antiproliférative sur des lignées tumorales in vitro, mais également un remarquable effet immunosuppresseur, mais semble avoir des effets plus modérés sur les lésions psoriasiques in vivo<sup>[56]</sup>.

#### ■ Autres troubles de la kératinisation

Le calcipotriol s'est avéré efficace dans diverses ichtyoses, essentiellement l'ichtyose vulgaire, les érythrodermies ichtyosiformes congénitales et l'ichtyose liée au sexe. Un malade atteint d'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse a également été amélioré<sup>[57, 64]</sup>. En fait, le problème qui se pose dans le traitement de ces affections atteignant tout le tégument est celui de la quantité de topique pouvant être appliquée sur une telle surface et la survenue, dans certains cas, de phénomènes irritatifs.

Les kératodermies palmoplantaires ne sont que peu ou pas améliorées et la maladie de Darier peut être aggravée<sup>[57]</sup>.

D'autres troubles de la kératinisation ont fait l'objet d'études ponctuelles : amélioration de la maladie de Grover<sup>[78]</sup>, de la maladie de Hailey-Hailey<sup>[2]</sup>, de la kératose lichénoïde chronique<sup>[37]</sup>, du pytiriasis rubra pilaire<sup>[99]</sup>, du nævus épidermique verruqueux inflammation linéaire (NEVIL) et de la porokératose actinique<sup>[11, 43]</sup>.

#### ■ Affections à composante immunitaire et diverses

Dans la sclérodermie systémique, une étude française, ouverte, portant sur 11 patients traités par calcitriol per os notait une amélioration non seulement clinique, mais également des paramètres échographiques et fonctionnels<sup>[46]</sup>. Cependant, une étude contrôlée en double aveugle récente, mais qui n'incluait que sept malades atteints de sclérodermie systémique, ne permet pas de confirmer ou d'infirmer ces résultats<sup>[45]</sup>.

Dans les sclérodermies localisées (morphée et sclérodermie linéaire), une étude ouverte portant sur 12 patients et d'une durée de 3 mois, fait état de l'efficacité du calcipotriol sous occlusion [22], efficacité non confirmée par une autre étude contre placebo [45]. Il est possible que l'association calcipotriol et ultra-violet A1 soit nettement plus efficace [58].

Dans le vitiligo, une étude anglaise ouverte portant sur 19 patients avait rapporté l'efficacité du calcipotriol en monothérapie [1]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par un travail français récent [19]. En revanche, il est possible que l'adjonction de calcipotriol à la puvathérapie améliore les résultats [18, 86, 106].

### ■ **Cancers. Ultraviolets et photoprotection**

Les propriétés antinéoplasiques de la vitamine D sont liées à ses capacités d'inhiber la prolifération et d'induire une différenciation normale. Ces propriétés ont été démontrées sur divers types cellulaires en culture, mais aussi sur des épidermes reconstruits à partir de kératinocytes transfectés. Ainsi, nous avons pu observer la réversion partielle d'un phénotype tumoral intraépidermique (histologie de maladie de Bowen) lorsque l'on ajoute des dérivés de la vitamine D dans le milieu de culture [72]. Cela indique le potentiel thérapeutique de la vitamine D, essentiellement de ses dérivés les plus puissants en termes d'inhibition de la prolifération, dans les cancers cutanés.

En outre, un polymorphisme des récepteurs VDR qui pourrait altérer la réponse à la vitamine D a été retrouvé dans certaines tumeurs, en particulier dans le mélanome malin [48]. Cependant, les études cliniques concernant l'efficacité des dérivés de la vitamine D dans les cancers cutanés sont presque inexistantes et anecdotiques. Elles concernent les kératoses séborrhéiques [3], les lymphomes T où l'association aux rétinoïdes pourrait être synergique [93], et des métastases avancées de cancer du sein [13]. Il serait intéressant d'évaluer l'action de la vitamine D dans des études plus complètes portant non seulement sur les carcinomes et les états précancéreux, mais aussi les neurofibromes [81] et la maladie de Kaposi [65].

Les propriétés antinéoplasiques de la vitamine D posent un problème plus général aux dermatologues qui est celui de la protection solaire. En effet, si l'exposition prolongée aux rayons ultraviolets est génératrice de cancers cutanés, c'est aussi sous l'action des ultraviolets qu'est synthétisée dans la peau la vitamine D qui, elle, a un effet préventif sur ces tumeurs. Il est possible que la photoprotection par les écrans solaires diminue les concentrations de vitamine D [68], mais ce fait est discuté [94]. Ces notions ont entraîné une controverse quant à l'utilité ou la nocivité des écrans solaires dans la prévention des cancers cutanés et en particulier du mélanome [5].

Le problème se pose de façon plus importante pour les sujets âgés qui s'exposent peu au soleil et ont des concentrations faibles en vitamine D qui peuvent expliquer non seulement les risques d'ostéoporose, mais aussi la recrudescence de certains cancers cutanés et internes [102]. Il serait sans doute raisonnable de proposer à cette population âgée une supplémentation par vitamine D comme chez l'enfant, ou de conseiller des expositions solaires modérées permettant une synthèse suffisante de vitamine D.

## Conclusion

*Les dérivés de la vitamine D constituent donc un net progrès dans la prise en charge du psoriasis et peut-être de certains autres troubles de la kératinisation. Pour ce qui est des affections auto-immunes et du cancer, il faudra attendre l'arrivée de dérivés plus performants et des études plus complètes avant d'en apprécier le bénéfice. La voie topique est intéressante pour nous dermatologues, et pourra même servir de support à une thérapie génique comme le montre un travail tout récent utilisant l'application d'un plasmide contenant le gène de la 1-alpha hydroxylase [28]. Cependant, l'utilisation de dérivés administrés par voie orale permettrait un traitement beaucoup plus simple pour nos malades. Malheureusement, aucune étude n'a été publiée à ce jour pour évaluer l'effet thérapeutique systémique des dérivés à faible impact sur le métabolisme phosphocalcique.*

## Références

- [1] Ameen M, Chu AC. Treatment of vitiligo with topical calcipotriol. [abstract]. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 43
- [2] Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S. 1-alpha, 24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 897-901
- [3] Asagami C, Muto M, Hirota T, Shimizu T, Hamamoto Y. Anti-tumor effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (1, 25 (OH) 2D3) in seborrheic keratosis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 94-96
- [4] Ashcroft DM, Li WanPo A, Williams HC, Griffiths CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *Br Med J* 2000 ; 320 : 963-967
- [5] Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Andry M et al. The sunscreen and melanoma controversy. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1873-1880
- [6] Bagot M, Charue D, Lesco MC, Pamphile R, Revuz J. Immunosuppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 424-431
- [7] Barker JN, Ashton RE, Marks R, Harris RI, Berth-Jones J. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 274-278
- [8] Benassi L, Ottani D, Fantini F, Marconi A, Chiodino C, Giannetti A et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3, transforming growth factor  $\beta$ 1, calcium, and ultraviolet B radiation induce apoptosis in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 276-282
- [9] Bikle DD. 1, 25 (OH) 2D3-modulated calcium induced keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 22-27
- [10] Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1, 25-dihydroxyvitamin D. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 713-718
- [11] Bohm M, Luger TA, Bonsmann G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 479-480
- [12] Boisseau-Garsaud AM, Legrain V, Hahunstre JP, Maleville J, Taieb A. Traitement du psoriasis par le calcitriol per os. Étude de cinq observations et revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 669-674
- [13] Bower M, Colston KW, Stein RC, Hedley A, Gazet JC, Ford HT et al. Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991 ; 337 : 701-702
- [14] Brands S, Brakman M, Bos JD, deRie MA. No additional effect of calcipotriol ointment on low-dose narrow-band UVB phototherapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 991-995
- [15] Bruynzeel DP, Hol CW, Nieboer C. Allergic contact dermatitis to calcipotriol. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 66
- [16] Carlberg C. The concept of multiple vitamin D signaling pathways. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 10-14
- [17] Carlberg C, Polly P. The nuclear receptors superfamily. *Retinoids* 1999 ; 15 : 72-74
- [18] Cherif F, Azaiz MI, Sellami A, El Euch D, Mokni M, Ben Osman Dhahri A. Traitement du vitiligo par calcipotriol et puvathérapie : notre expérience. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 (suppl) : 3S272
- [19] Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Traitement du vitiligo par le calcipotriène topique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 (suppl) : 3S271
- [20] Christensen OB, Mork NJ, Ashton R, Daniel F, Anehus S. Comparison of a treatment phase and a follow-up phase of short-contact dithranol and calcipotriol in outpatients with chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 1999 ; 10 : 261-265
- [21] Combes T, Piquemal D, Marti J. The vitamin D receptor: nuclear signaling pathway and target genes. *Retinoids* 2000 ; 16 : 24-28
- [22] Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 211-215
- [23] Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex®) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 390-393
- [24] Durakovic C, Malabanan A, Holick MF. Rationale for use and clinical responsiveness of hexafluoro-1, 25 dihydroxyvitamin D3 for the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 500-506
- [25] Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia Net al. The genetics of psoriasis 2001. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1447-1454
- [26] Emtestam L, Wedén U. Successful treatment for acrodermatitis continua of Hallopeau using topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 644-646
- [27] Farkas B, Dobozy A, Horvath A, Hunyadi J, Schneider I. Comparison of tacalcitol ointment with short-contact dithranol therapy in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized multicentre, open prospective study on efficacy and safety. *J Dermatol Treat* 1999 ; 10 : 93-99
- [28] Flanagan JN, Whitlatch LW, Chen TC, HongZhu C, Holick MT, Jong XF et al. Enhancing 1 $\alpha$  hydroxylase activity with the 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$  hydroxylase gene in cultured human keratinocytes and mouse skin. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 910-914
- [29] Frappaz A, Thivolet J. calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double-blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 351-354
- [30] Gerritsen MJ, Van de Kerkhof PC, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(-1) ointment. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 (suppl 58) : 17-19
- [31] Gilhar A, David M, Ullmann Y, Berkutski T, Kalish S. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 283-288
- [32] Gläser R, Rödewert J, Mrowietz U. Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 148-151
- [33] Gniadecki R. Influence of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 analogs on keratinocyte growth and differentiation. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 78 : 1-23
- [34] Gollnick H, Menke T. Current experience with tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis. *Curr Med Res Opin* 1998 ; 14 : 213-218



[35] Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhaou JJ, Thomas P et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 68-74

[36] Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Krähn G, Leiter U, Ochsendorf F, Kaufmann R et al. Treatment of psoriasis with calcipotriene plus psoralen-UV-a-bath therapy. *Arch Dermatol* 1999, 135 : 861-862

[37] Grunwald MH, Hallel-Halevy D, Amichai B. Keratosis lichenoides chronica: response to topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 263-264

[38] Guilhaou JJ. Pourquoi le calcipotriol irrite-t-il le visage ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1997 ; 124 : 771-772

[39] Guilhaou JJ. Immunopathogenesis of psoriasis: news in old concept. *Dermatology* 1998 ; 197 : 310-312

[40] Guilhaou JJ. Le calcipotriol. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 229-237

[41] Guilhaou JJ, Colette C, Monpoint S, Lancrenon E, Guillot B, Monnier L. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol* 1990; 70 : 351-354

[42] Guilhaou JJ, Meynadier J, Clot J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978 ; 98 : 585

[43] Harrison PV, Stollery N. Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 95

[44] Hisa T, Taniguchi S, Tsuruta D, Hirachi Y, Ishizuka S, Takigawa M. Vitamin D inhibits endothelial cell migration. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 262-263

[45] Hulshof MM, BouwesBavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld F et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 1017-1023

[46] Humbert P, Dupond JL, Agache P, Laurent R, Rochefort A, Drobacheff C et al. Treatment of scleroderma with oral 1, 25-dihydroxyvitamin D3: evaluation of skin involvement using non-invasive techniques. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73 : 449-451

[47] Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000 ; 201 : 139-145

[48] Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 498-504

[49] Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 77-83

[50] Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D3 analogue, 1 $\alpha$ , 24-dihydroxycholecalciferol. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 431-433

[51] Kersher M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB. *Lancet* 1993 ; 342 : 923

[52] Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 647-650

[53] Kitanaka S, Takeyama KI, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nagami M, Hasegawa Y et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 653-661

[54] Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139 : 649-654

[55] Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 223-230

[56] Kragballe K, Dam TN, Hansen ER, Baadsgaard O, Gronhoj Larsen F, Sondergaard J et al. Efficacy and safety of the 20-epi-vitamin D3 analogue KH 1060 in the topical therapy of psoriasis: results of a dose-ranging study. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 398-402

[57] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, Van de Kerkhof PC, Esmann J, Sorensen LH et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 556-560

[58] Kreuter A, Gambichler T, Averkaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 241-245

[59] Kuijpers AL, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC. Acrodermatitis continua of Hallopeau: response to combined treatment with acitretin and calcipotriol ointment. *Dermatology* 1996 ; 192 : 357-359

[60] Langner A, Ashton P, Van deKerkhof PC, Verjans H. On behalf of a Multicentre Study Group. A long-term multicentre assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 385-389

[61] Lebwohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 93-95

[62] Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 447-450

[63] Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsch J, Meurer M. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1179-1185

[64] Luckner GP, Van de Kerkhof PC, vanDijk MR, Steijlen PM. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyoses. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 546-550

[65] Masood R, Nagpal S, Zheng T, Cai J, Tulpule A, Smith DL et al. Kaposi sarcoma is a therapeutic target for vitamin D (3) receptor agonist. *Blood* 2000 ; 96 : 3188-3194

[66] Matsumoto K, Hashimoto K, Kiyoki M, Yamamoto M, Yoshikawa K. Effect of 1, 24R-dihydroxyvitamin D3 on the growth of human keratinocytes. *J Dermatol* 1990 ; 17 : 97-103

[67] Matsunaga T, Yamamoto M, Mimura H, Ohta T, Kiyoki M, Ohba T et al. 1, 24 (R)-dihydroxyvitamin D3, a novel active form of vitamin D3 with high activity for inducing epidermal differentiation but decreased hypercalcemic activity. *J Dermatol* 1990 ; 17 : 135-142

[68] Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan R, Holick MF. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1802-1804

[69] McKenna KE, Stern RS. Photosensitivity associated with combined UV-B and calcipotriene therapy. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1305-1307

[70] Messer G, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Pretreatment of psoriasis with the vitamin D3 derivative tacalcitol increases the responsiveness to 311-nm ultraviolet B: results of a controlled, right/left study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 628-650

[71] Miller J, Djabali K, Chen T, Liu Y, Ioffreda M, Lyle S et al. Atrichia caused by mutations in the vitamin D receptor gene is a phenocopy of generalized atrichia caused by mutations in the hairless gene. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 612-617

[72] Mills V, Basset-Seguin N, Molès JP, Guilhaou JJ. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its synthetic derivatives MC903 and EB1089 induce a partial tumoral phenotype reversal in a skin-equivalent system. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 87-93

[73] Mizutani H, Nouchi N, Shimizu M. The downregulation of interleukin 1 and tumour necrosis factor receptors by topical tacalcitol 1 $\alpha$ , 25 (OH) D2D3 in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 534-562

[74] Mommers JM, Castelijns FA, Seegers BA, Van Rossum MM, Van Hooijdonk CA, VanErp PE et al. The effect of long-term treatment with tacalcitol on the psoriatic epidermis. A flow cytometric analysis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 468-471

[75] Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K et al. An open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986 ; 54 : 421-429

[76] Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K et al. Treatment of psoriasis vulgaris with oral 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3: report of two cases. *J Dermatol* 1987 ; 14 : 59-62

[77] Mortensen JT, Lichtenberg J, Binderup L. Toxicity of 1, 25-dihydroxyvitamin D3, tacalcitol, and calcipotriol after topical treatment in rats. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 60-63

[78] Mota AV, Correia TM, Lopes JM, Guimaraes JM. Successful treatment of Grover's disease with calcipotriol. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 133-135

[79] Mozzanica N, Cattaneo A. The clinical effect of topical calcipotriol in acrodermatitis continua of Hallopeau. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 544-564

[80] Müller K, Bendtzen K. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 as a natural regulator of human immune functions. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 68-71

[81] Nakayama J, Kokuba H, Terao H, Matsuo S, Ikebe H, Nakagawa H et al. Inhibitory effects of various vitamin D3 analogues on the growth of cells isolated from neurofibromas in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis-1. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 169-172

[82] Orange AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 203-208

[83] Ortonne JP. Psoriasis: nouvelle modalité thérapeutique par le calcipotriol plus le dipropionate de bétaméthasone. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 946-751

[84] Oyama N, Iwatsuki K, Satoh M, Akiba H, Kaneko F. Dermal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3: the possible involvement of transforming growth factor- $\beta$  induction. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1140-1148

[85] Park BS, Park JS, Lee DY, Youn JI, Kim IG. Vitamin D receptor polymorphism is associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 113-116

[86] Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998 ; 197 : 167-170

[87] Perez A, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1, 25 dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 1070-1078

[88] Ramsay CA, Berth-Jones J, Brandin G, Cunliffe WA, Dubertret L, Van deKerkhof PC et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994 ; 189 : 260-264

[89] Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M and other members of the Canadian calcipotriol and UVB Study Group. calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy : a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 2000 ; 200 : 17-24

[90] Ring J, Kowalick L, Christophers E, Schill WB, Schöpe E, Ständer M et al. Calcitriol 3 microg g(-1) ointment in the combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 495-499

[91] Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol: studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 (suppl 58) : 3-10

[92] Sakai Y, Demay MB. Evaluation of keratinocyte proliferation and differentiation in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 1043-1049

[93] Scott-Mackie P, Hickish T, Mortimer P, Sloane J, Cunningham D. calcipotriol and regression in T-cell lymphoma of skin. *Lancet* 1993 ; 342 : 172

[94] Sollitto RB, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: six-years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 942-947

[95] Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol* 1998 ; 90 : 882-884

[96] Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 655-659

[97] Van de Kerkhof PC. Reduction of epidermal abnormalities and inflammatory changes in psoriatic plaques during treatment with vitamin D3, analogs. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 ; 1 : 78-81

[98] Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 (g/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 84-89

[99] Van deKerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 675-678

[100] Van de Kerkhof PC, Van der Vleuten C, Gerritsen M, Glade C, Luger T, Werfel T et al. Long-term efficacy and safety of once daily treatment of chronic plaque psoriasis with tacalcitol ointment. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 421-425

[101] Van de Kerkhof PC, Werfel T, Hausteine UF, Luger T, Czarnetzki BM, Niemann R et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 758-765

[102] Van der Wielen R, Löwik M, Van den Berg H, DeGroot L, Haller J, Moreiras O et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995 ; 346 : 207-210

[103] Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, Jakobsen HB. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 581-586

[104] Wrone-Smith T, Nickoloff B. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1878-1887

[105] Xie Z, Bikle DD. Inhibition of 1,25 dihydroxyvitamin-D-induced keratinocyte differentiation by blocking the expression of phospholipase C  $\gamma$ 1. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1250-1254

[106] Yalçin B, Sahin S, Bükülmez G, Karaduman A, Atakan N, Akan T et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 634-637

[107] Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D (3)-1  $\alpha$ -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 888-894



# Immunoglobulines intraveineuses

O. Dereure

*Les immunoglobulines intraveineuses sont d'origine extractive à partir des dons gratuits de sang humain. Elles doivent répondre à un « cahier des charges » bien précis en termes de sécurité sanitaire. Leurs mécanismes d'action sont probablement multiples et non exclusifs, d'importance variable en fonction de l'affection traitée et incluent essentiellement le blocage des récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines, l'inhibition de l'activation du complément, une modulation des cytokines et des antagonistes cytokiniques, et des effets liés directement à la région variable des immunoglobulines (liaison à l'antigène). Elles sont en général bien tolérées, à l'origine d'effets indésirables le plus souvent transitoires et bénins qui peuvent d'ailleurs être anticipés. Les indications en dermatologie se répartissent en trois groupes selon les niveaux de preuve et concernent essentiellement les vasculites (surtout maladie de Kawasaki), les connectivites et les maladies bulleuses auto-immunes. Leur utilisation dans les nécroses épidermiques toxiques est beaucoup plus controversée.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Immunoglobulines intraveineuses ; Peau ; Dermatomyosite ; Kawasaki ; Maladies bulleuses auto-immunes

## Plan

■ Introduction	1
■ Origine et produits disponibles	1
■ Mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses	2
Blocage des récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines	2
Inhibition de l'activation du complément	2
Modulation des cytokines et des antagonistes cytokiniques	2
Effets liés à la région variable	2
■ Effets indésirables	3
■ Utilisation pratique et indications	3
Indications bénéficiant d'un bon niveau de preuve	3
Indication d'un niveau de preuve intermédiaire	3
Indication de niveau de preuve faible à très faible	4

## ■ Introduction

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) humaines à hautes doses sont utilisées depuis plus de 20 ans en médecine, notamment dans les maladies auto-immunes et/ou inflammatoires avec des succès variables. Un certain nombre de ces affections ont une participation cutanée plus ou moins importante et cette option thérapeutique peut être envisagée dans certaines situations, en cas d'échec, de dépendance ou d'effets indésirables des traitements de première ligne, par exemple les corticoïdes. Toutefois la plupart des indications dermatologiques n'ont pas fait l'objet d'essais contrôlés et cette thérapeutique reste dans bien des cas assez empirique, non dénuée d'effets indésirables potentiels, notamment infectieux.

## ■ Origine et produits disponibles

Les IgIV sont extraites du plasma humain obtenu par les dons anonymes et gratuits. Chaque lot provient d'environ 10 000 à 20 000 donateurs et les immunoglobulines sont extraites du plasma par une méthode de fractionnement à froid. Compte tenu des risques de transmission d'agents infectieux, notamment de type viraux ou prion, un certain nombre de mesures doivent être respectées pour assurer la sécurité sanitaire du produit : sélection soignée des donateurs qui doivent être volontaires et non rémunérés, ce qui est le cas dans les pays dits occidentaux et notamment en France ; vérification de l'absence d'infection par l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH 1 et 2 et la syphilis par les sérologies adaptées ; étude de la biologie hépatique ; mesures systématiques d'inactivation virale, notamment par chauffage, utilisation de pepsine et de détergent. Bien entendu, ces mesures, quoique particulièrement efficaces sur les virus, ne suppriment pas totalement la possibilité de transmission d'un agent pathogène pour l'instant non identifié.

Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les produits disponibles doivent contenir au moins 90 % d'immunoglobulines G intactes avec une distribution en sous-classe (IgG 1 à 4) aussi proche que possible de la distribution physiologique et une quantité aussi faible que possible d'immunoglobulines A. Les produits doivent également être dépourvus de fragments et d'agrégats. Actuellement, les produits disponibles sur le marché remplissent très largement ce cahier des charges. Sept produits sont actuellement disponibles en France (Tableau 1) qui diffèrent par leur solvant plus ou moins riche en saccharose et par leur richesse relative en IgA, deux paramètres importants à prendre en compte pour anticiper la toxicité de ces solutions.

**Tableau 1.**

Spécialités disponibles.

Tégéline®	Excipient : saccharose
Endobuline®	Excipient : pas de saccharose
Gammagard®	Excipient : pas de saccharose
Octagam®	Excipient : pas de saccharose
Sandoglobuline®	Excipient : saccharose
Subcuvia®	Excipient : pas de saccharose
Vivaglobin®	Excipient : pas de saccharose

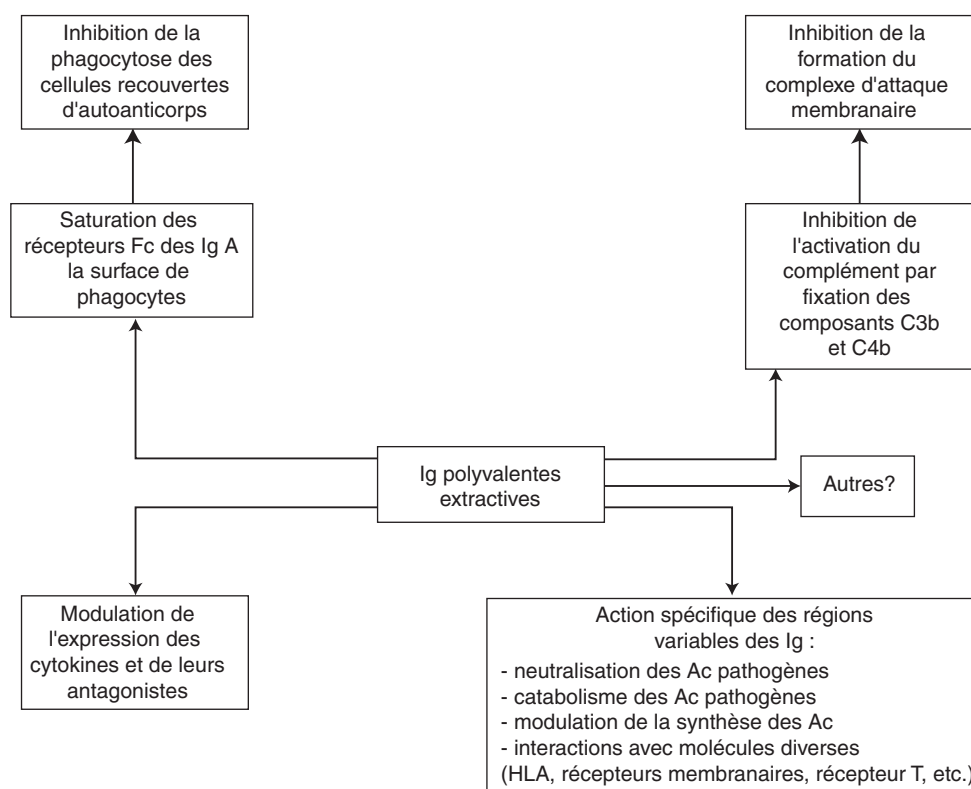
Ces produits répondent à deux indications essentielles : traitement des hypogammaglobulinémies congénitales (posologie de l'ordre de 0,2 g/kg toutes les 2 semaines), ou traitement des maladies inflammatoires, notamment auto-immunes (posologie habituelle d'environ 2 g/kg/mois souvent répartis en 2 à 5 jours).

## ■ Mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses [1-3]

Ces mécanismes ne sont pas complètement élucidés, ne sont pas mutuellement exclusifs et ont une importance variable en fonction de l'affection traitée. Ils peuvent être liés à la fraction constante (Fc) des immunoglobulines G qui interagit avec le récepteur spécifique correspondant à la surface de certaines cellules et avec les fractions du complément ou à la région variable, liée à l'antigène, de l'anticorps (Région F(ab')<sub>2</sub>). Ils sont résumés sur la Fig. 1.

### Blocage des récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines

Ce blocage intéresse les cellules phagocytaires et notamment les macrophages spléniques et semble particulièrement important dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique, et plus largement, des cytopénies auto-immunes.

**Figure 1.** Mécanismes d'action des IgIV.

## Inhibition de l'activation du complément

La fraction Fc des immunoglobulines peut lier les composants C3b et C4b du complément et ainsi empêcher le dépôt des fragments activés, et donc la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce mécanisme semble particulièrement intéressant dans la dermatomyosite, pour interférer avec les lésions vasculaires et se prolonge pendant toute la demi-vie des immunoglobulines injectées au receveur.

## Modulation des cytokines et des antagonistes cytokiniques

Bien que ces modifications soient difficiles à apprécier à l'échelle d'une cytokine individuelle, un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires sont régulées à la baisse, notamment les interleukines 1, 2, 3, 4, 5, 10, le TNFα, tandis que les effets sur interféron gamma sont plus variables. En revanche, l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 serait régulé à la hausse. Parallèlement, le taux de prolifération des lymphocytes en réponse aux mitogènes non spécifiques semble diminuer. Enfin, les IgIV pourraient modifier l'équilibre TH1/TH2, mais ceci reste encore discuté.

## Effets liés à la région variable

Les IgIV peuvent neutraliser un grand nombre d'autres molécules, voire d'autres anticorps notamment autoréactifs, particulièrement en bloquant les sites de liaison à l'antigène de ces autoanticorps. D'autre part la liaison de la fraction F(ab')<sub>2</sub> des IgIV avec les cellules B autoréactives module la synthèse des autoanticorps. Cet effet peut être extrêmement rapide. Par ailleurs, les immunoglobulines IV peuvent se lier par leur région hypervariable à d'autres molécules jouant un rôle important dans la réaction inflammatoire, telles CD4, les molécules HLA, le récepteur T proprement dit, certains agents infectieux, voire des superantigènes d'origine variée, ou encore des récepteurs membranaires extrêmement divers tels que les récepteurs de mort cellulaire Fas. Ces effets peuvent être limités à la demi-vie de la molécule injectée, tandis que d'autres peuvent être plus

prolongés, plus profonds, sur le répertoire immunitaire lui-même en interagissant avec le réseau idiotypique, permettant ainsi des rémissions à long terme de l'affection traitée.

Par ailleurs, il est possible que certains effets des IgIV soient liés à la présence, non pas d'immunoglobulines, mais de molécules solubles, extraites en même temps que les gammaglobulines, notamment CD4, CD8 et molécules HLA qui modifient la reconnaissance de l'antigène par les cellules cibles.

Enfin, il a été démontré récemment que les IgIV à hautes doses entraînaient une hypergammaglobulinémie transitoire saturant les récepteurs de type néonatal aux IgG, protéines de transport des IgG qui les protègent de leur catabolisme lié à une endocytose intracellulaire. Par conséquent, une proportion plus importante d'autoanticorps circulants pathogènes sont catabolisés avec réduction de l'activité de la maladie sous-jacente.

## ■ Effets indésirables [2, 3]

Un certain nombre d'effets indésirables ont été décrits après administration intraveineuse de hautes doses d'IgIV, mais ces réactions sont généralement modérées, autolimitées, et la plupart apparaissent dans les 30 à 60 minutes qui suivent la perfusion. Il s'agit essentiellement de bouffées vasomotrices, de myalgies, de céphalées, fièvre, frissons, lombalgies, nausées, vomissements, impression d'oppressions thoraciques, tachycardie, élévation tensionnelle, notamment par l'effet osmotique des immunoglobulines.

La plupart de ces réactions sont probablement liées à la présence d'agrégats d'immunoglobulines ou à la formation de complexes antigènes-anticorps avec activation transitoire du complément. Le traitement de ces effets indésirables est généralement limité à un ralentissement ou une interruption momentanée de la perfusion suivie d'une reprise plus lente ou encore à l'administration préalable d'hydrocortisone et/ou d'un antihistaminique.

Plus rarement, ont été décrits des épisodes d'anaphylaxie authentique, notamment chez les patients déficitaires en IgA, mais porteurs d'anticorps anti-IgA. En conséquence, un dosage préalable des IgA est nécessaire avant l'utilisation de cette thérapeutique, complétée, en cas de déficit, par la recherche d'anticorps anti-IgA. Cette complication est d'autant plus fréquente que la solution d'Ig est plus riche en IgA, et les spécialités riches en IgA sont donc à proscrire en cas de déficit même modéré en IgA.

Les autres complications sont beaucoup plus rares : hémolyse auto-immune, notamment en cas de perfusions sur 2 jours, neutropénie transitoire ou insuffisance rénale aiguë liée à une précipitation tubulaire du solvant, d'autant plus fréquentes que ce solvant est riche en saccharose (il faut donc impérativement éviter les spécialités riches en saccharose en cas d'altération préalable même modérée de la fonction rénale ou de trouble hémodynamique et de toute façon surveiller attentivement ce paramètre dans les jours qui suivent le traitement) ; même si elle est le plus souvent réversible, la récupération n'est pas toujours complète puisqu'un passage en dialyse est rapporté dans 30 à 40 % des cas dans certaines séries. Des méningites aseptiques survenant dans les 10 heures à 7 jours suivant le traitement ont également été observées, même si la plupart sont vite régressives, sans séquelle, elles sont de pronostic parfois redoutable puisque des décès ont été déplorés dans 10 à 15 % des cas dans certaines séries. Les effets indésirables dermatologiques sont très rares : lésions eczématiformes parfois dyshydrosiformes, alopecie ou érythème polymorphe. Enfin, il semble que des complications rénales plus importantes aient été décrites chez des patients porteurs d'une cryoglobulinémie qui représente donc pour certains une contre-indication à l'utilisation des IgIV, de même d'ailleurs que la présence de titres élevés de facteur rhumatoïde (d'ailleurs parfois témoin de la présence d'une cryoglobulinémie).

## ■ Utilisation pratique et indications

Les IgIV sont de manipulation délicate et doivent être utilisées par des équipes spécialisées connaissant bien les différents produits ainsi que leurs indications, effets indésirables et modalités pratiques d'emploi. Les perfusions s'effectuent sur 24 heures par des appareils assurant un débit faible mais continu et ne peuvent se concevoir qu'au cours d'une hospitalisation le plus souvent de 48 heures. Une surveillance attentive et notamment hémodynamique toutes les 15 minutes est nécessaire au cours des 2 ou 3 premières heures en raison du risque d'anaphylaxie et des effets osmotiques.

### Indications bénéficiant d'un bon niveau de preuve

Seule la maladie de Kawasaki peut être rangée dans cette catégorie puisque plusieurs études cliniques ont démontré que l'utilisation conjointe d'aspirine et d'IgIV, si possible administrée dans les 10 jours qui suivent l'apparition des lésions cliniques, amène une réduction significative de la prévalence des microanévrismes coronariens qui représentent le danger principal de cette vasculite multisystémique qui touche avant tout les enfants [4-8].

La posologie est actuellement bien standardisée : 2 g/kg en une seule perfusion associée à l'aspirine (80 à 100 mg/kg/j sur 10 jours). C'est l'inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires qui serait le principal intermédiaire de l'effet thérapeutique des IgIV dans cette indication avec notamment diminution de la sécrétion d'IL1. Par ailleurs, il a récemment été démontré un effet proapoptotique sur les neutrophiles avec diminution du nombre de neutrophiles circulants.

### Indication d'un niveau de preuve intermédiaire

Ce niveau d'indication concerne essentiellement la dermatomyosite (qui est probablement l'affection à composante cutanée qui a été la mieux étudiée dans ce cadre en dehors de la maladie de Kawasaki) et à un moindre degré les pemphigus.

#### Dermatomyosite [9-13]

Un certain nombre d'études ouvertes ont été réalisées, la plus importante portant sur 35 patients adultes [10]. Le plus souvent, il s'agit de formes corticorésistantes ou corticodépendantes dans lesquelles les IgIV sont associées secondairement à la corticothérapie, éventuellement associée à un immunosuppresseur. Plus rarement, les IgIV sont utilisées en monothérapie. Les études contrôlées en double aveugle comparant un traitement de référence de type corticothérapie au même traitement associé aux IgIV sont beaucoup plus rares et portent sur un nombre de malades moins important puisque la série la plus importante n'inclut que 15 adultes [12].

La plupart de ces études montrent l'efficacité des IgIV en traitement de deuxième intention chez des patients recevant déjà une corticothérapie générale éventuellement associée à un immunosuppresseur et qui sont en échec thérapeutique partiel ou dans des situations de corticodépendance. En revanche, les IgIV en monothérapie sont nettement moins efficaces. Cette activité thérapeutique n'est toutefois pas absolue puisque des observations souvent isolées d'échecs thérapeutiques ont été rapportées.

La posologie n'est pas standardisée, avec des doses d'environ 2 g/kg/mois réparties en 1 à 3 jours le plus souvent, mais la durée du traitement est très variable pouvant aller de 2 à 18 mois.

Par ailleurs, il semble que les IgIV à hautes doses soient particulièrement efficaces dans les situations avec vasculite et/ou ulcères cutanés. Une étude a montré l'intérêt prédictif de la



diminution du récepteur sérique à l'interleukine 2 vis-à-vis de l'efficacité thérapeutique des IgIV [13]. En revanche, la réponse serait plus modérée dans les situations paranéoplasiques et avec autoanticorps circulants.

## Pemphigus

Les pemphigus qu'ils soient vulgaires ou foliacés ont également fait l'objet d'assez nombreuses publications mais qui ne concernent que des séries ouvertes. Globalement, plus de 60 patients atteints de pemphigus vulgaire ont été rapportés à ce jour avec une posologie de 1 à 2 g/kg/mois pendant un temps variable, mais ne dépassant pas en général 6 à 8 mois [14-16]. Il s'agissait pratiquement toujours de patients corticorésistants ou corticodépendants ou confrontés à des complications de la corticothérapie générale éventuellement associée à un immunosuppresseur. Dans l'ensemble, les résultats sont plutôt favorables, permettant la diminution, voire l'arrêt de la corticothérapie générale et/ou des immunosuppresseurs. Ce bon résultat peut persister jusqu'à 18 mois après l'interruption du traitement par IgIV. Toutefois, la place de ces traitements reste encore controversée et nécessiterait des études contrôlées afin d'être mieux définie. Une diminution des taux d'anticorps circulants est souvent notée, parallèlement aux résultats cliniques.

Des patients atteints de pemphigus foliacé ont également été traités par IgIV, à une posologie tout à fait similaire, avec des résultats là aussi en grande partie favorables mais sur des petites séries ouvertes [17, 18].

En résumé, dans ces deux indications, l'utilisation d'IgIV semble prometteuse, notamment en association avec des traitements plus conventionnels de type corticoïdes associés ou non à des immunosuppresseurs, mais leur place exacte reste à mieux définir par des études contrôlées. On ne peut donc recommander pour l'instant leur emploi en routine, mais leur utilisation peut être discutée dans certains cas particuliers en dehors d'une autorisation de mise sur le marché.

## Indication de niveau de preuve faible à très faible

L'utilisation d'IgIV a été tentée dans beaucoup d'affections dermatologiques ou à composante cutanée parfois rares, voire rarissimes.

Pemphigoïde bulleuse : dans des situations de corticorésistance, corticodépendance ou d'effets indésirables sévères des corticoïdes, les IgIV pourraient peut-être permettre de baisser les doses de corticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs. Toutefois, cela n'a été suggéré que dans des cas isolés ou de petites séries non contrôlées [19].

Pemphigoïde cicatricielle où des gammaglobulines intraveineuses ont été utilisées chez 15 patients, avec une posologie de 1 à 2 g/kg/cycle mensuel, dont des formes sévères ne répondant pas aux corticoïdes systémiques à hautes doses associés à des immunosuppresseurs, avec un résultat jugé intéressant par les auteurs chez tous les patients au prix d'un traitement prolongé (25 mois en moyenne) [20].

Épidermolyse bulleuse acquise où huit patients traités par 0,4 g/kg/j toutes les 4 semaines ont montré un effet favorable même quand les IgIV étaient utilisées en monothérapie [21, 22].

Dermatose à IgA linéaire, avec un effet favorable chez deux patients en échec d'une corticothérapie générale [23].

Éczéma atopique avec un certain nombre d'études ouvertes où les IgIV sont essentiellement utilisées en traitement d'appoint d'une corticothérapie locale à une posologie de 2 g/kg/mois sur 2 jours. Les résultats sont variables, mais la plupart des études sont plutôt favorables permettant une diminution des doses de corticoïdes, et parfois des taux d'IgE [24-27]. Toutefois, d'autres études sont beaucoup moins encourageantes. Par ailleurs, l'amélioration est globalement plus importante et plus prolongée chez les enfants où une monothérapie pourrait être efficace alors qu'elle serait régulièrement en échec chez l'adulte.

Scléromyxœdème : un certain nombre de publications isolées ou de toutes petites séries ont rapporté l'efficacité des IgIV dans certaines indications avec un pourcentage de réussite d'environ 100 % à la posologie de 2 g/kg/mois [28].

Vasculites diverses : quelques cas de vasculites leucocytoclastiques, maladie de Churg et Strauss [29], syndrome de Sjögren, et périartérite noueuse ont été traités par IgIV à une posologie de l'ordre de 2 g/kg/j sur 2 jours chez des patients en général corticorésistants, avec une efficacité variable, souvent partielle et transitoire. Neuf patients atteints de vasculite livédoïde ont par ailleurs été traités avec 0,5 g/kg/j pendant 2 à 3 jours par mois avec une amélioration significative du score clinique [30].

Divers : myxœdème pré tibial, pyoderma gangrenosum, urticaire chronique « auto-immun » ou retardé à la pression [31], sclérodermie systémique, dermatopathie sclérosante néphrogénique, connectivites mixtes [32], lupus érythémateux systémique où une petite série ouverte de 14 patients avec atteinte rénale montre l'efficacité des gammaglobulines intraveineuses comparées au cyclophosphamide chez des patients cortisonés par ailleurs, avec une posologie légèrement moins importante de corticoïdes dans le bras traité par IgIV [33]. Par ailleurs, une autre série de 12 patients lupiques considérés comme corticorésistants et présentant une vasculite montrent une amélioration nette du score cutané après 1 g/kg/j 2 jours de suite, puis 400 mg/kg/mois pendant 6 mois [34].

Nécrose épidermique toxique : les résultats thérapeutiques des IgIV dans cette affection engageant le pronostic vital font l'objet d'un vif débat. Le rationnel de l'utilisation des IgIV dans cette indication repose sur l'inhibition de l'apoptose épithéliale induite par l'interaction Fas-Fas Ligand à la surface des cellules concernées en raison d'une hyperexpression brutale de Fas Ligand membranaire, et ce grâce à l'activité anti-Fas « bloquante » de certains anticorps présents dans les IgIV. Les résultats publiés concernent essentiellement des cas cliniques isolés ou des séries ouvertes rétrospectives qui utilisent des doses variables comprises le plus souvent entre 0,25 et 0,75 g/kg/j pendant 4 à 5 jours de suite et des critères d'évaluation souvent contestables et indirects (temps de réépithélialisation, arrêt du processus nécrotique, taux de décès notamment par rapport à celui prédit par le SCORTEN). Néanmoins, les résultats de ces études sont souvent convergents et sont en faveur d'une activité thérapeutique réelle des IgIV, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et ce d'autant plus qu'elles sont utilisées

## “ Points essentiels

Les IgIV sont des produits extractifs d'origine humaine et donc hétérogènes, dont l'efficacité est variable et parfois imprévisible. Leur utilisation est basée sur des concepts biologiques reposant essentiellement sur la modulation du réseau cytokinique et de l'activité des immunoglobulines et du complément du receveur, et se justifie donc surtout dans des affections à composantes immunitaires. Elle se heurte à un certain nombre d'effets indésirables potentiellement sérieux qui doivent faire bien peser leur indication d'autant plus que leur efficacité est loin d'être démontrée avec un bon niveau de preuve dans la majorité des cas. Le plus souvent, il s'agit d'un traitement de deuxième ligne après échec ou intolérance de traitements plus classiques, sauf dans la maladie de Kawasaki où leur utilisation bénéficie d'un bon niveau de preuve et doit être systématiquement en première ligne. En dermatologie, les indications principales sont la dermatomyosite, les maladies bulleuses auto-immunes, la dermatite atopique grave et les connectivites. Leur intérêt dans la nécrose épithéliale toxique est encore un sujet de controverse.

précocement [35-38]. En revanche, la seule étude méthodologiquement plus convaincante, prospective mais monocentrique et non comparative, n'est pas en faveur d'une telle activité [39]. La question reste donc ouverte mais une étude comparative sur ces toxidermies graves sera difficile à mener pour des raisons éthiques. Dans le doute, il est difficile de recommander systématiquement l'emploi des IgIV dans cette indication. Si un tel traitement est engagé, il semble que la posologie de 1 g/j pendant 3 jours serait préférable, éventuellement après vérification de l'activité anti-Fas du lot utilisé en raison des variations de cette activité selon les lots [37].

## ▲ Mise en garde

Faire un inventaire précis des éventuelles contre-indications et facteurs de risque vis-à-vis des différents risques notamment rénaux induits par l'emploi des IgIV (fonction rénale, dosage d'IgA, conditions hémodynamiques, etc.).

Toujours bien peser le rapport bénéfice/risque avant d'utiliser cette thérapeutique d'exception en fonction notamment des niveaux de preuve et des facteurs de risque.

Attention aux solvants riches en saccharose en cas d'altération préalable de la fonction rénale et/ou de troubles hémodynamiques : privilégier des solvants pauvres en saccharose dans ces situations.

Attention aux spécialités riches en IgA en cas de déficit en IgA : risque accru de choc anaphylactique.

Prendre en compte toute symptomatologie même d'apparence bénigne survenant dans les suites même semi-tardives d'une perfusion d'IgIV.

Bien respecter les modalités d'utilisation pratique (équipe entraînée, perfusion continue sur 48 heures, monitoring précis dans les premières heures, etc.).



## ■ Références

- [1] Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;**134**:80-6.
- [2] Ruetter A, Luger TA. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease: current view. *Am J Clin Dermatol* 2004;**5**:153-60.
- [3] Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, Gibson LE, Dahl MV, El-Azhary RA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**:41-7.
- [4] Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;**86**:286-90.
- [5] Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr* 2002;**41**:597-601.
- [6] Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;**140**:450-5.
- [7] Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;**144**:496-9.
- [8] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;**114**:1708-33.
- [9] Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;**329**:1993-2000.
- [10] Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Laraki R, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;**21**:1092-7.
- [11] Beylot-Barry M, Machet L. Dermatomyositis. *Ann Dermatol Venerol* 1997;**124**:37-45.
- [12] Dalakas MC. Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998;**51**(6suppl5):S37-S45.
- [13] Gottfried I, Seeber A, Anegg B, Rieger A, Stingl G, Volc-Platzer B. High dose intravenous immunoglobulin (IVIG) in dermatomyositis: clinical responses and effect on sIL-2R levels. *Eur J Dermatol* 2000;**10**:29-35.
- [14] Sibaud V, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Pemphigus cortico-résistant traité avec succès par immunoglobulines intraveineuses. *Ann Dermatol Venerol* 2000;**127**:408-10.
- [15] Levy A, Doutre MS, Lesage FX, Richard MA, Picard-Dahan C, Beylot-Barry M, et al. Immunoglobulines intraveineuses dans le traitement du pemphigus. *Ann Dermatol Venerol* 2004;**131**:957-61.
- [16] Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:358-63.
- [17] Sami N, Qureshi A, Ahmed AR. Steroid sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 2002;**12**:174-8.
- [18] Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:42-9.
- [19] Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:825-35.
- [20] Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy: long-term follow-up: influence of treatment on antibody titres to human alpha6 integrin. *Clin Exp Immunol* 2002;**129**:533-40.
- [21] Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, Weinlich G, Schuler G, Hintner H, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:331-5.
- [22] Engineer L, Dow EC, Braverman IM, Ahmed AR. Epidermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:943-6.
- [23] Khan IU, Bhol KC, Ahmed AR. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:485-8.
- [24] Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;**81**:153-8.
- [25] Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;**142**:551-4.
- [26] Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevreton S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;**147**:518-22.
- [27] Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venerol* 2003;**83**:433-7.
- [28] Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M. Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2003;**149**:1276-81.
- [29] Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;**92**:80-7.
- [30] Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Bechara FG, Rotterdam S, Stucker M, et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:574-9.

- [31] Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effects of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;**149**:836-40.
- [32] Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, Fierlbeck G. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:123-7.
- [33] Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999;**354**:569-70.
- [34] Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat* 2004;**15**:46-50.
- [35] Viard I, Wehrli P, Bulluni R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;**282**:490-3.
- [36] Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;**112**:1430-6.
- [37] Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Toxic epidermal necrolysis-intravenous immunoglobulin. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;**139**:26-32.
- [38] Neff P, Meuli-Simmen C, Kempf W, Gaspert T, Meyer VE, Kunzi W. Lyell syndrome revisited: analysis of 18 cases of severe bullous skin disease in a burns unit. *Br J Plast Surg* 2005;**58**:73-80.
- [39] Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;**139**:33-6.

O. Dereure, Praticien hospitalier (o-dereure@chu-montpellier.fr).

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, 80 avenue A. Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dereure O. Immunoglobulines intraveineuses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-950-A-60, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



# Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie

N. Meyer, R. Viraben, C. Paul

*Les immunosuppresseurs sont définis par leur capacité à exercer une action inhibitrice sur le fonctionnement du système immunitaire. Ils se sont installés dans l'arsenal thérapeutique du dermatologue tant pour leur effet d'épargne cortisonique que pour intensifier la prise en charge thérapeutique. Les mécanismes d'action exacts et les cibles moléculaires de chaque molécule ne sont qu'imparfaitement connus. Il est cependant possible de distinguer schématiquement plusieurs sous-catégories selon le mécanisme d'action principal de l'agent pharmacologique : les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de mTOR, les agents cytotoxiques (antifoliques, inhibiteurs de la synthèse des bases puriques et inhibiteurs de la réplication de l'ADN), les biomédicaments et les autres agents immunomodulateurs. Le champ de prescription des agents immunomodulateurs en dermatologie est vaste, mais n'est pas toujours étayé par un niveau de preuve suffisant. Cet article traite des propriétés pharmacologiques et des différentes indications des principales molécules immunosuppressives relevant de la pharmacopée du dermatologue, ainsi que des modalités de leur prescription et de leur surveillance dans le cadre de la dermatologie.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Immunosuppresseur ; Inhibiteur de la calcineurine ; Inhibiteur de mTOR ; Agent cytotoxique ; Agent immunomodulateur

## Plan

■ Introduction	1
■ Classes thérapeutiques et pharmacologie des immunosuppresseurs utilisés en dermatologie	1
Classes thérapeutiques	1
Pharmacologie	2
■ Indications, effets secondaires et modalités d'utilisation	3
Ciclosporine	4
Tacrolimus	5
Sirolimus	7
Méthotrexate	8
Azathioprine	9
Mycophénolate mofétil	10
Cyclophosphamide	11
■ Conclusion	12

d'une très lourde morbidité iatrogène, et les immunosuppresseurs se sont installés dans l'arsenal thérapeutique du dermatologue tant pour leur effet d'épargne cortisonique que pour intensifier la prise en charge thérapeutique. Le champ de prescription des immunosuppresseurs en dermatologie est vaste. Il concerne principalement le traitement des maladies auto-immunes à expression cutanée (comme par exemple, les maladies bulleuses ou le lupus) et le traitement des maladies inflammatoires cutanées chroniques (comme le psoriasis et la dermatite atopique). L'objectif de cette revue générale est d'effectuer une mise au point sur les propriétés pharmacologiques, les indications, les modalités pratiques d'utilisation et les effets indésirables des principaux immunosuppresseurs que le dermatologue peut être amené à prescrire.

## ■ Classes thérapeutiques et pharmacologie des immunosuppresseurs utilisés en dermatologie

### Classes thérapeutiques

Les immunosuppresseurs ont tous une action complexe et pléiotrope sur le système immunitaire. Les mécanismes d'action exacts et les cibles moléculaires de chaque molécule ne sont qu'imparfaitement connus. Il est cependant possible de distinguer schématiquement plusieurs sous-catégories selon le mécanisme d'action principal de l'agent pharmacologique (Tableau 1).

## ■ Introduction

Les immunosuppresseurs sont définis par leur capacité à exercer une action inhibitrice sur le fonctionnement du système immunitaire. Leur développement en thérapeutique a d'abord bénéficié au domaine de la transplantation d'organe. Cette catégorie thérapeutique est dominée par les corticostéroïdes, qui sont souvent la première ligne thérapeutique. L'utilisation des corticostéroïdes systémiques au long cours est cependant grevée

**Tableau 1.**

Classification des agents immunomodulateurs en dermatologie en dehors des corticostéroïdes.

Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine, tacrolimus
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus, évérolimus
Agents cytotoxiques	Méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, léflunomide <sup>a</sup> , chlorambucil <sup>a</sup>
Biomédicaments <sup>b</sup>	Anti-TNF $\alpha$ , anti-CD11a, anti-CD52, anti-CD3, anti-LFA3...
Autres agents immunomodulateurs et anti-inflammatoires <sup>b</sup>	Antibiotiques (cyclines, sulfones), thalidomide, antimalariques, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

<sup>a</sup> Le léflunomide n'a pas d'indication en dermatologie et le chlorambucil n'est plus utilisé actuellement comme immunosuppresseur en dermatologie. Ces deux molécules ne sont pas détaillées.

<sup>b</sup> Ces deux dernières catégories n'étant pas directement dans le champ de cette revue, elles ne sont pas détaillées.

## Pharmacologie

### Inhibiteurs de la calcineurine

#### Ciclosporine

La ciclosporine est un polypeptide cyclique lipophile. Ses effets sur le système immunitaire résultent d'une inhibition des voies de transduction intracellulaire essentielles aux lignées lymphoïdes (inhibition de l'activité phosphatase de la calcineurine). La calcineurine est mise en jeu en conséquence de l'activation du récepteur T. La ciclosporine inhibe la déphosphorylation par la calcineurine de *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT), dont la conséquence est une inhibition de sa translocation nucléaire, à l'origine d'une absence de transcription de gènes codant pour de nombreuses cytokines dont l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron gamma [1]. La ciclosporine est active sur les lignées lymphoïdes T et B, mais son action porte principalement sur la lignée T et l'immunité à médiation cellulaire. La ciclosporine n'est pas hydrosoluble, et son absorption est aléatoire, sa biodisponibilité est d'environ 30 % après administration orale, mais soumise à une grande variabilité inter- et intrapatient [2]. Le pic sanguin survient 1 à 2 heures après administration quand la molécule est administrée sous forme de microémulsion. La demi-vie est de 18 heures. Quarante-vingt pour-cent de la dose se lie aux lipoprotéines, et le produit est stocké dans les tissus adipeux, à l'exception du système nerveux central, où la pénétration est négligeable. La ciclosporine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et éliminée dans la bile avec un cycle entérohépatique. Elle est soumise à de très nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires (jus de pamplemousse).

#### Tacrolimus

Le tacrolimus est un polypeptide possédant un noyau macrolide lactone. Son action sur le système immunitaire est similaire à celle exercée par la ciclosporine, mais son ligand intracellulaire, la macrophiline 12, est différent de celui de la ciclosporine [1]. Sa biodisponibilité orale est de 20 à 25 %, et le pic sanguin est obtenu 1 à 3 heures après administration, mais il existe une importante variabilité interindividuelle justifiant un monitoring des taux sanguins [3]. L'absorption de la molécule est diminuée en présence d'aliments, et ceci impose une prise à jeun. La demi-vie est d'environ 12 heures. Le métabolisme est essentiellement hépatique, sous dépendance du cytochrome P450 3A4, et l'élimination est biliaire à 99 %.

### Inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus

Le sirolimus est un agent immunosuppresseur qui, comme le tacrolimus est affilié à la famille des macrolides immunosuppresseurs. L'évérolimus en est chimiquement et pharmacologiquement très proche (40-O- [2OH] éthylrapamycine). Le sirolimus

## “ Point fort

La ciclosporine et le tacrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine, actifs sur les lignées cellulaires T et B, soumis à d'importantes variabilités de la biodisponibilité et à de nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses.

est également connu sous la dénomination de rapamycine (en raison de sa purification initiale à partir de *Streptomyces hygroscopicus*, originaire de l'île de Pâques, Rapa Nui). Le sirolimus et l'évérolimus inhibent l'activation des lymphocytes T et leur prolifération en rapport avec l'IL-2 [4]. Les cibles cellulaires sont cependant différentes. Ces deux molécules forment un complexe avec la macrophiline 12 qui interagit ensuite avec une protéine kinase désignée sous le terme de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), qui est une enzyme clé du cycle cellulaire et dont l'inhibition bloque le passage de la cellule de la phase G1 à la phase S. L'absorption par voie orale est rapide mais peut être modifiée par la prise d'autres médicaments ou d'un repas riche en graisses. Le pic sanguin est obtenu après 2 heures. La biodisponibilité après administration orale est de 15 %. La demi-vie est de 62 heures. Le sirolimus est un substrat de la glycoprotéine P et est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Son élimination est à 99 % par voie biliaire.

### Agents cytotoxiques

Les agents cytotoxiques partagent la propriété d'inhiber le renouvellement cellulaire des cellules en division rapide et notamment des lignées hématopoïétiques. Ils peuvent donc induire des cytopénies en cas de forte exposition ou de susceptibilité individuelle.

#### Antifoliques

Cette classe thérapeutique est dominée en dermatologie par le méthotrexate (MTX). Le MTX est un antimétabolite analogue de l'acide folique. Son action principale est une inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase intracellulaire, enzyme intervenant dans la synthèse de l'acide thymidilique, inhibant ainsi la synthèse des bases puriques. Le MTX est un puissant inhibiteur de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T et B, mais également de la prolifération des lignées monocytaires et kératinocytaires [5].

Le MTX est habituellement prescrit per os. Cependant des variations importantes de la biodisponibilité ont été constatées par voie orale lors du traitement des maladies inflammatoires chroniques et chez certains patients la réponse clinique peut être meilleure par voie intramusculaire [6]. Il existe depuis peu une forme galénique permettant l'administration du MTX par voie sous-cutanée, dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) couvre les indications dermatologiques. Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures et 35 à 50 % de la molécule se lie de façon non covalente à l'albumine. La demi-vie sérique du MTX est de 6 à 7 heures. Quarante-vingt pour-cent de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines en 24 heures.

### Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques

L'azathioprine (AZT) et le mycophénolate mofétil (MMF) sont des prodrogues. Après transformation hépatique, leurs métabolites inhibent la synthèse des bases puriques entrant dans la composition des acides nucléiques. Il en résulte une inhibition principalement de la prolifération des lymphocytes T et B.

L'AZT est un analogue synthétique des bases puriques (dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine [6-MP]). Son métabolisme hépatique met en jeu trois voies enzymatiques : la thiopurine méthyltransferase (TPMT) (S-méthylation de l'AZT en 6-MP), la xanthine oxydase (oxydation de la 6-MP en acide

## “ Points forts

- Le MTX est un antifolique, inhibiteur des fonctions T et B, de la lignée monocyttaire et de la prolifération kératinocytaire. La biodisponibilité orale est variable.
- Il existe des formes injectables sous-cutanées et intramusculaires.

6-thiourique), et l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (conversion de 6-MP en métabolites de la 6-thioguanine) [7]. L'activité de la TPMT est soumise à un polymorphisme génétique et près de 10 % des patients ont une activité réduite ou nulle [8]. Cette activité réduite de la TPMT est corrélée avec la survenue de leucopénies [9]. L'absorption de l'AZT par voie orale est quasi-totale et rapide (taux plasmatique maximal 2 heures après l'administration). La 6-MP est convertie dans la cellule en thiopurines. La demi-vie de l'AZT est de 30 minutes à 1 heure, et la demi-vie de la 6-MP est de 1 à 2 heures. L'élimination se fait par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs. L'AZT et ses métabolites passent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

Le MMF est un ester de l'acide mycophénolique, converti en acide mycophénolique après hydrolyse hépatique. La biodisponibilité orale est de 94 %, mais peut diminuer de 40 % en présence d'aliments ou de cholestyramine. Le médicament se lie à 97 % à l'albumine. L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase qui concourt à la synthèse de novo des bases puriques. Ceci est à l'origine d'une inhibition plus puissante des fonctions lymphocytaires T et B que celle résultant de l'utilisation de l'AZT [10]. La demi-vie plasmatique est de 18 heures et, du fait d'un cycle entérohépatique, on peut observer un pic secondaire 6 à 12 heures après administration. Quatre-vingt-treize pour-cent du MMF est éliminé par voie urinaire sous forme inactive, moins de 1 % sous forme active et 6 % dans les fèces. Le MMF n'est pas épurable par dialyse et ses taux plasmatiques sont 3 à 6 fois plus élevés chez l'insuffisant rénal sévère.

## “ Points forts

- L'AZT et le MMF ont des mécanismes pharmacologiques proches : l'inhibition de la synthèse des bases puriques.
- Ils inhibent la prolifération T et B.

### Inhibiteurs de la réplication de l'ADN

Le cyclophosphamide (CPA) est un agent de la famille des moutardes azotées (forme orale de la chlorethamine). Il inhibe la réplication de l'ADN indépendamment du cycle cellulaire et peut agir sur les cellules en dehors de la phase S. Le CPA est actif sur les populations B et T, ses effets sont prépondérants sur les lignées B et l'immunité humorale [11]. Sur les populations cellulaires T, il a été montré que l'administration du CPA entraînait une déplétion importante des populations T régulatrices CD4+, CD25+, FoxP3+ [12, 13]. Le CPA est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie en 4-hydroxycyclophosphamide et en son tautomère l'aldocyclophosphamide puis en moutarde phosphoramidate (métabolite actif) et en acroléine (métabolite urotoxique). La demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures (plus courte chez l'enfant que chez l'adulte). Le CPA n'est pas lié de façon

## “ Point fort

Le CPA est une moutarde azotée, actif sur la lignée B, et dépléteur des lignées T régulatrices.

significative aux protéines plasmatiques. L'élimination de la forme inchangée de la drogue, mais également de ses métabolites actifs ou urotoxiques se fait par voie urinaire. L'insuffisance rénale ou hépatique ne modifie pas la cinétique du CPA.

## ■ Indications, effets secondaires et modalités d'utilisation

La prise en compte du retentissement important des dermatoses inflammatoires chroniques sur la vie des patients et une plus grande conscience des effets indésirables des traitements topiques (dermocorticoïdes en tête) ont radicalement modifié les habitudes de prescription des dermatologues, et ouvert une voie plus large à l'utilisation des immunosuppresseurs et des immunomodulateurs en dermatologie. Cette modification des prescriptions a pris toute sa signification dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques auparavant considérées comme bénignes en raison de l'absence de mise en jeu du pronostic vital comme ce peut être le cas pour le psoriasis ou la dermatite atopique. L'utilisation des immunosuppresseurs en dermatologie a été rapportée pour de très nombreuses indications, dont la plupart n'entrent pas dans le cadre de l'AMM délivrée aux molécules, et dont certaines ne disposent pas d'un niveau de preuve très élevé. Les principales indications couvertes par le champ de l'AMM sont résumées par molécule dans le **Tableau 2**.

Tous les immunosuppresseurs partagent des effets indésirables liés à leur classe thérapeutique et à leur action sur le système

**Tableau 2.**

Indications dermatologiques couvertes par l'AMM des principaux immunosuppresseurs utilisés en dermatologie (source Vidal 2007).

Molécule	Indication(s) dermatologique(s) incluse(s) dans le champ de l'AMM (Vidal)
Ciclosporine	Psoriasis <sup>a</sup> Dermatite atopique <sup>b</sup> Uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie
Tacrolimus	Par voie systémique : - En applications topiques : dermatite atopique <sup>c</sup>
Sirolimus évérolimus	-
MTX	Formes sévères du psoriasis (étendu, érythrodermique, pustuleux)
AZT	Maladies dysimmunitaires : lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, périartérite noueuse, pemphigus vulgaris <sup>d</sup>
MMF	-
CPA	Granulomatose de Wegener, lupus érythémateux aigu disséminé

MTX : méthotrexate ; AZT : azathioprine ; MMF : mycophénolate mofétil ; CPA : cyclophosphamide.

<sup>a</sup> Formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques.

<sup>b</sup> Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques.

<sup>c</sup> Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

<sup>d</sup> Imurel® est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.



immunitaire : majoration du risque d'infection opportuniste (dont la nature, la fréquence et la sévérité sont fonction du type de molécule et de la dose utilisée) et majoration du risque de cancer (par répression du système d'immunosurveillance antitumorale, avec pour certaines molécules un potentiel carcinogène propre surajouté). Le risque de survenue de cancer cutané est particulièrement accru chez les malades immunodéprimés et chez les malades préalablement exposés à la PUVA-thérapie. L'introduction d'un traitement immunosuppresseur au long cours doit s'accompagner systématiquement d'une éducation aux risques photoinduits et aux moyens de photoprotection [14].

## “ Points forts

- L'absence de mise en jeu du pronostic vital ne doit pas freiner la prescription d'immunosuppresseurs en dermatologie.
- Leurs indications sont guidées par la qualité de vie et la réduction des effets secondaires de la corticothérapie, en balance des risques infectieux et carcinologiques.

## Ciclosporine

### Indications

Les deux indications thérapeutiques validées en dermatologie concernent le traitement des formes graves de psoriasis et de dermatite atopique de l'adulte résistantes au traitement conventionnel. Au-delà de l'utilisation dans le cadre de la prise en charge du psoriasis ou de la dermatite atopique, la ciclosporine est considérée comme la première ligne immunosuppressive mise en jeu pour le traitement des dermatoses neutrophiliques en général et plus particulièrement du pyoderma gangrenosum [15]. La ciclosporine est également un traitement efficace des manifestations oculaires et cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet [16]. L'efficacité de la ciclosporine a été démontrée dans les formes réfractaires d'urticaire chronique et son intérêt a été suggéré dans un très grand nombre de dermatoses par des observations isolées ou de petites séries ouvertes de malades (lichen plan, lichen érosif, dermatomyosite, prurigo nodulaire, granulome annulaire, cellulite à éosinophiles) [7, 17]. La valeur thérapeutique de la ciclosporine dans le cadre de la prise en charge des dermatoses bulleuses auto-immunes semble mineure : une étude comparant prednisone/prednisone et ciclosporine/prednisone et CPA pour le traitement du pemphigus oral ne montrait pas de différence entre les groupes [18]. Une étude plus récente comparant corticoïdes seuls à l'association corticoïdes/ciclosporine n'a pas montré d'effet notable de l'ajout de la ciclosporine [19]. Dans le traitement du psoriasis et de la dermatite atopique de l'adulte, le bénéfice clinique est observé après 4 à 6 semaines de traitement et il est maximum après trois mois. L'efficacité de la ciclosporine est dose-dépendante. Dans le psoriasis en plaques, on estime que 50 % des malades ont une réponse satisfaisante avec des doses de 2,5 mg/kg/j et 90 % avec des doses de 5 mg/kg/j. Certaines formes cliniques de psoriasis comme le psoriasis pustuleux ou le psoriasis des ongles peuvent être traitées avec succès par la ciclosporine bien que les résultats aient été documentés de façon moins rigoureuse que dans le psoriasis en plaques. L'efficacité de la ciclosporine dans l'arthropathie psoriasique est inférieure à celle du méthotrexate ou des inhibiteurs du TNF. Dans la dermatite atopique grave de l'adulte, le taux de réponse avec la ciclosporine semble un peu inférieur à celui observé dans le psoriasis mais un effet bénéfique est également observé sur le prurit et sur l'insomnie.

La ciclosporine doit être réservée aux psoriasis retentissant de façon importante sur la qualité de la vie et après échec de la

photothérapie ou les rétinoïdes. Dans la dermatite atopique sévère de l'adulte, la ciclosporine est indiquée après échec des traitements locaux par corticoïdes et inhibiteurs topiques de la calcineurine. Le but du traitement est de réduire l'intensité des lésions cutanées à un niveau permettant une qualité de vie acceptable. La stratégie thérapeutique préconisée est de privilégier des traitements de courte durée de 3 à 4 mois, périodes entre lesquelles la rémission est maintenue par des traitements locaux. La ciclosporine tend à occuper la place du traitement d'urgence de la crise ponctuelle ou de la corticorésistance, plus que celui du traitement de fond au long cours [20, 21]. Dans les formes graves de psoriasis ou de dermatite atopique de l'adulte à évolution continue, un traitement d'entretien au long cours est envisageable à la plus petite dose efficace. Il est souhaitable de ne pas prolonger le traitement pendant des durées supérieures à 2 ans. Il est toujours recommandé d'associer au traitement général un traitement local afin de réduire la dose de ciclosporine nécessaire pour induire un bénéfice clinique acceptable [22]. Cette approche de l'utilisation de la ciclosporine en dermatologie semble applicable à l'ensemble des dermatoses, bien que l'intérêt de cette molécule dans le cadre des indications hors AMM nécessite d'être évalué avec prudence par le prescripteur.

### Contre-indications et effets secondaires

Les contre-indications formelles à l'utilisation de la ciclosporine sont les suivantes : infection sévère évolutive, hypertension artérielle sévère non contrôlée, insuffisance rénale. Certaines conditions imposent au prescripteur de peser l'intérêt de la prescription de cette molécule sans la contre-indiquer : antécédent de cancer, immunodépression, haut risque de non-adhérence au traitement, affection hépatique, grossesse, antécédent récent de vaccination par un vaccin vivant atténué (de 2 à 4 semaines avant l'initiation du traitement).

Les effets indésirables imputables à la ciclosporine sont nombreux et peuvent pour certains prescripteurs être ressentis comme un frein à l'initiation du traitement. Ils sont dominés par l'insuffisance rénale (qui peut être de deux types : aiguë, réversible et dose dépendante, ou chronique en rapport avec une fibrose interstitielle) et l'hypertension artérielle. Les autres effets secondaires fréquemment observés avec la ciclosporine sont une cholestase biologique transitoire, une hyperuricémie (qui peut être symptomatique), une hypertrichose lanugineuse, une hypertrophie gingivale (favorisée par une hygiène bucco-dentaire déficiente), et des troubles gastro-intestinaux. Certains effets plus rares ont également été rapportés (cytopénies, pancréatites, encéphalopathies). La ciclosporine peut également être à l'origine de manifestations neuromusculaires (paresthésies, tremblements et crampes) faisant suspecter un surdosage. Le risque de syndrome lymphoprolifératif ou de tumeur cutanée en rapport avec la ciclosporine semble, en dermatologie, identique à celui observé avec les autres immunosuppresseurs. Ce risque est cependant supérieur à celui de la population générale : dans une étude de cohorte ayant évalué prospectivement le risque de cancer chez 1 252 patients psoriasiques traités par ciclosporine avec un recul de 5 ans, 47 cas (3,8 %) de cancer étaient retrouvés, dont 49 % de cancers cutanés, soit un risque relatif de 2,1 par rapport à la population générale [14]. Les auteurs retrouvaient une incidence 6 fois plus élevée des carcinomes cutanés dans cette population que dans la population générale et ce pour une exposition à la ciclosporine de plus de 2 ans. Les auteurs ne mettaient pas évidence de risque accru de tumeurs malignes extracutanées dans leur cohorte, en comparaison avec la population générale. L'élévation de l'incidence des cancers cutanés chez les malades psoriasiques semblait majorée par l'exposition à d'autres immunosuppresseurs (MTX) et/ou à un traitement par PUVAthérapie. Cette étude souligne l'importance de la photoprotection chez les malades traités par immunosuppresseurs et pose la question du positionnement de la PUVAthérapie dans la stratégie thérapeutique proposée aux patients psoriasiques.

Les interactions médicamenteuses de la ciclosporine sont très nombreuses, et chaque praticien doit prendre le réflexe de

vérifier systématiquement la compatibilité des prescriptions associées avec la ciclosporine, quelles qu'elles soient. Dans le cadre particulier de la grossesse, à ce jour aucun effet tératogène sur l'animal n'a été mis en évidence, et les cas de grossesse survenus sous ciclosporine n'ont pas donné jour à des enfants malformés. Cependant, des retards de croissance intra-utérins et des accouchements prématurés ont été constatés, et les effectifs des études de pharmacovigilance restent restreints. L'utilisation de la ciclosporine dans le cadre de la grossesse est habituellement réservée aux patientes transplantées d'organe.

## Modalités de prescription

La ciclosporine est une molécule astreinte à une prescription initiale hospitalière d'une durée maximale de 6 mois. Les malades doivent, de plus, être examinés par un médecin hospitalier au moins tous les 6 mois. Cependant, il est recommandé de débiter le traitement par des prescriptions de plus courte durée, et une surveillance rapprochée de la tolérance est nécessaire, laissant une large place aux intervenants médicaux extrahospitaliers dans l'encadrement de cette prescription.

Le bilan préthérapeutique, outre un examen clinique complet (qui doit comprendre une mesure de la tension artérielle au repos), est constitué de 2 mesures sanguines de la créatinine, (qui permettent de définir le chiffre de base servant de référence ultérieurement pour la surveillance biologique de la prescription). Il est donc indispensable de faire effectuer ces dosages dans un laboratoire auprès duquel le sujet peut aisément se référer pour le suivi, plutôt que dans le laboratoire du centre de prescription. Le bilan comporte également une radiographie de thorax visant à éliminer un processus infectieux évolutif, un hémogramme et un dosage sanguin des transaminases et des gamma GT devant servir de référence au suivi.

La dose initiale recommandée varie entre 2,5 et 5 mg/kg/j. Une prescription à 5 mg/kg/j est conseillée pour les affections particulièrement sévères pour lesquelles un effet rapide est souhaité. Le traitement des uvéites inflammatoires corticorésistantes par ciclosporine requiert une posologie initiale de 5 mg/kg/j. Concernant la dermatite atopique, il a été montré que les cures courtes pouvaient être prescrites, selon un schéma indépendant du poids du patient, à une dose initiale de 150 mg/j (sujet adulte), sans majorer le risque de complication ni réduire l'effet thérapeutique [23]. L'effet thérapeutique survient après 2 à 4 semaines, échéance à laquelle il peut être possible de majorer la dose prescrite en cas de non-réponse. Les paliers sont de 0,5 à 1 mg/kg/j toutes les 2 semaines sans dépasser 5 mg/kg/j. Inversement, dès obtention d'une réponse clinique satisfaisante, il est indiqué de réduire la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j toutes les semaines pour atteindre la dose minimale efficace. Dans les indications dermatologiques, le monitoring rapproché des dosages sériques ne se révèle pas pertinent en matière d'évaluation de l'efficacité thérapeutique du traitement, puisque la prescription se fait à des dosages inférieurs à ceux utilisés en transplantation. Ces dosages prennent en revanche tout leur intérêt dans trois situations, lors :

- des ajustements posologiques de façon à vérifier l'absence de surdosage ;
- de l'introduction d'un traitement associé de façon à éliminer une interaction ;
- d'une inefficacité thérapeutique à doses théoriquement efficaces afin d'évaluer une variabilité interindividuelle de la biodisponibilité du traitement.

Les modalités de la surveillance sont résumées dans le [Tableau 3](#).

## Tacrolimus

### Indications

La prescription du tacrolimus oral en dermatologie n'est pas étayée par une AMM, ce médicament étant actuellement réservé à la prévention du rejet de greffe. L'intérêt de la communauté dermatologique à son égard est basé sur sa grande similitude

pharmacodynamique avec la ciclosporine, et l'existence d'une forme galénique permettant son utilisation topique. L'efficacité potentielle du tacrolimus fut découverte de façon fortuite après constatation de la résolution spectaculaire de lésions de psoriasis chez une patiente transplantée [24], constatation désormais confirmée par des études contrôlées [25-27]. Abu-Elmagd et al. [28] rapportent également l'efficacité du tacrolimus administré par voie orale dans le contrôle de pyoderma gangrenosum sévère réfractaire. Une récente publication fait état de l'efficacité du tacrolimus dans la prise en charge de 6 cas de dermatomyosite juvénile [29]. Les données de la littérature sur l'utilisation du tacrolimus par voie systémique en dermatologie sont cependant maigres et son positionnement dans la pharmacopée du dermatologue est difficile à préciser, notamment en raison de son profil d'effets indésirables et de la lourdeur de sa surveillance.

### Effets secondaires

Les effets secondaires du tacrolimus administré par voie systémique sont dominés par sa toxicité rénale (élévation des chiffres de la créatinine et baisse du débit de filtration glomérulaire, avec hyperkaliémie) et le risque de survenue d'une hypertension par vasoconstriction artériolaire rénale (effet de classe de la famille des inhibiteurs de la calcineurine). Le tacrolimus peut également être responsable d'une neurotoxicité centrale et périphérique réversible (paresthésies, photophobie, somnolence, insomnie, mais également encéphalopathie, aphasie, psychose) dans 5 à 10 % des cas [30]. De même qu'avec la ciclosporine, le risque de cancer est accru chez les malades transplantés dans le cadre d'associations d'immunosuppresseurs [31]. Plusieurs cas de cardiomyopathies hypertrophiques ont été rapportés, notamment chez l'enfant. Le tacrolimus peut être à l'origine de coagulopathies et d'anomalies du temps de saignement.

### Modalités d'utilisation

Le bilan préalable à la prescription du tacrolimus doit évaluer les fonctions rénales et hépatiques, ainsi que l'équilibre hydro-électrolytique. La réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) est nécessaire, et en cas d'anomalie ou de facteur de risque cardiovasculaire significatif ou d'antécédent cardiaque, le bilan doit également comprendre une échocardiographie. En outre, le bilan comprend un hémogramme, une évaluation de la crase sanguine et une mesure de la tension artérielle.

Le tacrolimus peut être administré par voie orale ou intraveineuse. La voie orale est préférable dans le cadre d'une utilisation pour le traitement de dermatoses inflammatoires ou dysimmunitaires. La dose initiale n'est pas clairement codifiée. L'essai contrôlé mené par le groupe d'étude du FK506 [26] dans le psoriasis fait état d'une prescription initiale à la dose de 0,05 mg/kg/j avec augmentation progressive des doses à 0,10 puis 0,15 mg/kg/j en cas d'inefficacité après respectivement 3 et 6 semaines. Cependant en raison de la faible biodisponibilité du tacrolimus par voie orale et l'importante variabilité interindividuelle, il est préférable de réaliser des dosages itératifs des taux sanguins de façon à équilibrer le traitement. Le dosage porte sur les concentrations résiduelles (mesurées 12 heures après la dernière administration). Les concentrations recommandées en transplantation d'organe sont situées entre 15 et 25 ng/ml, mais ces valeurs n'ont pas été évaluées en thérapeutique dermatologique.

De même qu'avec la ciclosporine, les interactions du tacrolimus avec d'autres traitements sont nombreuses et peuvent inclure des produits ayant une réputation inoffensive (millepertuis). Il est donc indispensable que tous les prescripteurs amenés à intervenir dans la prise en charge du patient aient pour réflexe de vérifier l'innocuité d'une nouvelle prescription chez ces sujets. Dans cet objectif, la sensibilisation du patient est nécessaire et la prescription doit être accompagnée d'une « notice » de mise en garde que le patient peut présenter à chaque consultation.

Les modalités de la surveillance sont résumées dans le [Tableau 3](#).

**Tableau 3.**

Modalités de la surveillance des immunosuppresseurs systémiques.

Molécules Délai minimal d'efficacité	Examens	Fréquence	Conduite à tenir
Ciclosporine 2 à 4 sem	Hémogramme	1/mois (3 mois) puis 1/3 mois	
	Créatininémie, urémie	1/sem (12 sem) puis 1/mois	Si élévation $\geq 30$ % mesure initiale : diminuer la dose Si persistance sur un second dosage : interrompre le traitement
	Transaminases, bilirubine, gamma GT	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
	Ionogramme sanguin	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
	Mesure de la pression artérielle	2/sem (6 sem) puis 1/mois	Introduction d'un traitement antihypertenseur (éviter diurétiques épargneurs de potassium) Si protéinurie : interrompre le traitement
Tacrolimus 3 à 6 sem	Bandelette urinaire	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
	Hémogramme	1/mois (3 mois) puis 1/3 mois	
	Créatininémie, urémie	1/sem (12 sem) puis 1/mois	Si altération de la fonction rénale : interrompre le traitement
	Transaminases, bilirubine, gamma GT	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
	Ionogramme sanguin	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
	Mesure de la tension artérielle	2/sem (6 sem) puis 1/mois	Introduction d'un antihypertenseur Si contrôle impossible : interrompre le traitement
	Bandelette urinaire	2/sem (2 sem) puis 1/mois	
Sirolimus ND	ECG	Préalable puis 1/3 mois	Si modification (troubles de conduction /HVG) : échocardiographie
	Mesure des taux plasmatiques	1/48h jusqu'à taux efficace, puis 1/mois Et à chaque adaptation posologique Ou introduction de nouveau traitement	Taux efficace : 5-15 ng/ml
	Hémogramme	1/sem (3 mois) puis 1/mois	
	$\beta$ -hCG	Préalable puis à chaque renouvellement	Si grossesse réévaluer l'indication thérapeutique du sirolimus
Sirolimus ND	Kaliémie	1/sem (3 mois) puis 1/mois	Si hypokaliémie : supplémentation
	Cholestérol total, triglycéridémie	1/mois	Si hypertriglycéridémie : mesures hygiénodietétiques, fibrates
	LDH	1/mois	
	Transaminases, bilirubinémie, gamma GT, phosphatases alcalines	1/sem (3 mois) puis 1/mois	
	ECG	Préalable puis tous les 3 mois	
	Bandelette urinaire (protéinurie/infection)	1/sem (3 mois) puis 1/mois	Si protéinurie : interrompre le traitement Si infection urinaire (même asymptomatique) traitement antibiotique
	Taux plasmatiques	1/48h jusqu'à taux efficace, puis 1/mois Et à chaque adaptation posologique Ou introduction de nouveau traitement	Taux efficace : 4-12 ng/ml

ND : non disponible ; sem : semaine ; ECG : électrocardiogramme ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; ECBU : examen cyto bactériologique urinaire ; MTX : méthotrexate.

<sup>a</sup> Ces deux éléments de la surveillance ne sont pas pris en compte par la CCAM/T2A.<sup>b</sup> La place de ces deux éléments de surveillance est en cours d'évaluation et susceptible de se modifier.



**Tableau 3.**

(Suite) Modalités de la surveillance des immunosuppresseurs systémiques.

Molécules Délai minimal d'efficacité	Examens	Fréquence	Conduite à tenir
Méthotrexate 4 à 12 sem	Hémogramme	1/sem (12 sem) puis 1/mois	Si macrocytose : réduire la dose de 30 % et adjoindre acide folique Si persistance : interrompre le traitement Si cytopénie : interrompre le traitement
	Transaminases, gamma GT, bilirubine, albuminémie	1/mois	Si perturbation : interrompre le traitement/bilan étiologique Si origine non en rapport avec MTX certifiée : réintroduction prudente
	Ionogramme sanguin, fonction rénale	1/mois	Si altération de la fonction rénale : interrompre le traitement
	Fibroscan® <sup>a, b</sup> , peptides N terminaux du procollagène III <sup>a, b</sup>	Chez les sujets à risque de fibrose : avant installation du traitement, puis tous les 1,5 g cumulés	Si anomalie : suspendre le traitement, et faire réaliser une biopsie hépatique si le traitement doit être poursuivi
	Biopsie hépatique	En cas d'anomalie au Fibroscan® ou au dosage des peptides N-terminaux du procollagène III	Si fibrose : contre-indication définitive au MTX
Azathioprine 6 à 12 sem	Hémogramme	1/sem (8 sem) puis 1/mois (3 mois) puis 1/3 mois	Interrompre le traitement
Mycophénolate mofétil 4 à 12 sem	Hémogramme	1/sem (4 sem), puis 1/2 sem (8 sem) puis 1/mois	Si leuconéutropénie : interrompre le traitement
Cyclophosphamide Réévaluer l'indication toutes les 12 sem	ECBU/bandelette urinaire	1/sem (12 sem), puis toutes les 2 sem	Si infection urinaire : reporter le traitement Si hématurie : interrompre le traitement
	Hémogramme	1/sem (8 sem) puis 1/mois	Si leucocytes < 4 000/mm <sup>3</sup> : diminution de 50 % de la dose Si leucocytes < 2 500/mm <sup>3</sup> : interrompre le traitement
	Fonction rénale	1/mois	
	Fonction hépatique	1/mois	

ND : non disponible ; sem : semaine ; ECG : électrocardiogramme ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; ECU : examen cytobactériologique urinaire ; MTX : méthotrexate.

<sup>a</sup> Ces deux éléments de la surveillance ne sont pas pris en compte par la CCAM/T2A.

<sup>b</sup> La place de ces deux éléments de surveillance est en cours d'évaluation et susceptible de se modifier.

## “ Points forts

- La ciclosporine permet la gestion des situations de crise aiguë des maladies inflammatoires chroniques (dermatite atopique, psoriasis, urticaire chronique). La première prescription est hospitalière et la délivrance maximale est de 6 mois.
- La surveillance des paramètres biologiques doit se faire dans un laboratoire facilement accessible au patient (variabilité des résultats).
- Les interactions médicamenteuses et alimentaires sont très nombreuses et justifient une grande vigilance de tous les prescripteurs.

## Sirolimus

### Indications

Le sirolimus est prescrit en transplantation d'organes comme traitement immunosuppresseur d'entretien et est connu des dermatologues pour son intérêt dans la prise en charge du sarcome de Kaposi des sujets transplantés (notamment par la modulation de la voie AKT-mTOR et la phosphorylation de P70S6 kinase) [32, 33]. Toujours en transplantation d'organes, le sirolimus peut avoir un intérêt dans la prise en charge des

verrues virales récalcitrantes [34]. L'intérêt de cette molécule dans le cadre des cancers survenant chez les sujets transplantés est grandissant, avec pour ce qui concerne le dermatologue, un probable effet préventif sur la survenue des carcinomes cutanés épithéliaux [35]. Une étude randomisée, multicentrique, contrôlée, menée par Reitamo et al. [36] a évalué l'efficacité du sirolimus seul ou en association avec la ciclosporine dans le cadre du psoriasis sévère non contrôlé. Cette étude a évalué 150 sujets en 3 bras (sirolimus, sirolimus et ciclosporine à la dose de 1,25 mg/kg, et ciclosporine seule aux doses de 1,25 mg/m<sup>2</sup> et 5 mg/m<sup>2</sup>) en administrant le sirolimus à des doses de 0,5, 1,5 et 3 mg/m<sup>2</sup>. Cette étude ne montrait pas de résultats supérieurs entre les groupes ciclosporine à la dose de 5 mg/kg et sirolimus (3 mg/m<sup>2</sup>) en association à la ciclosporine (1,25 mg/kg), et les auteurs concluaient que l'intérêt de cette association peut résider dans la réduction de toxicité engendrée par l'association sirolimus/ciclosporine. En dehors de cette étude, les indications du sirolimus en pratique dermatologique ne sont actuellement pas étayées par des études contrôlées pouvant apporter un niveau de preuve justifiant sa prescription.

### Contre-indications et effets secondaires

La seule contre-indication formelle à l'utilisation du sirolimus est l'existence d'une hypersensibilité connue à la molécule. Cette hypersensibilité se manifeste préférentiellement sous la forme d'une hypersensibilité de Type I avec épisodes d'urticaire profonde pouvant se révéler sévères. Il n'existe pas de données sur le retentissement de cette prescription au cours de la

grossesse. Néanmoins, les études de sûreté préclinique montrent une toxicité sur la reproduction chez les mammifères et une excrétion dans le lait des rates allaitantes. La prescription du sirolimus doit se faire sous le couvert d'une contraception orale efficace qui doit être maintenue 12 semaines après interruption du traitement.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés en cours de traitement se manifestent par une toxicité sur l'hématopoïèse (anémie, leucopénie) ou par des toxicités directes sur les éléments figurés du sang (anémie hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique), les autres manifestations fréquemment observées lors du traitement par sirolimus sont des douleurs abdominales (pouvant être le symptôme de pancréatites, ou de nécroses hépatiques, rares), une hypokaliémie, une hypertriglycéridémie (cause de pancréatite aigue), des arthralgies et des douleurs osseuses (pouvant révéler des cas d'ostéonécrose aseptique), des diarrhées ou des troubles circulatoires veinolymphatiques (œdèmes périphériques). Tous ces effets secondaires sont dose-dépendants et favorisés par une concentration résiduelle de sirolimus élevée. La prescription de sirolimus expose fortement le sujet receveur à un risque accru d'infections, principalement urinaire mais également pulmonaire, avec une forte incidence d'infections opportunistes (fongiques, virales ou mycobactériologiques). Quelques cas de stomatite, de protéinurie, ou de pneumopathie interstitielle ont été rapportés sous sirolimus. De même l'utilisation des vaccins vivants atténués chez les malades recevant du sirolimus est à éviter en raison du risque de maladie vaccinale disséminée. Les effets indésirables graves semblent favorisés par la prescription de la molécule chez des sujets ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/min.

Le sirolimus est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. De très nombreux traitements interagissent avec son métabolisme, et il est nécessaire de soigneusement consulter la liste de ces interactions avant l'installation du traitement, ainsi qu'à chaque modification du traitement chez des patients traités au long cours par sirolimus.

## Modalités d'utilisation

Avant installation du traitement par sirolimus, le prescripteur doit avoir évalué les fonctions rénales et hépatiques du sujet dont l'altération peut élever les taux résiduels de la molécule. L'installation du traitement doit se faire sous le couvert d'une prévention des infections opportunistes par la coprescription de valaciclovir et de triméthoprime-sulfaméthoxazole (ne modifiant pas les taux résiduels de sirolimus). La prévention des infections à cytomégalovirus (CMV) (assurée chez les patients à faible risque par la prescription de valaciclovir et chez les patients à haut risque par la prescription de valganciclovir) est également préconisée pour les 3 premiers mois de traitement dans le cadre de l'immunosuppression des patients transplantés. Il n'est en revanche pas recommandé d'ajouter systématiquement un traitement prophylactique antifongique en raison des interactions majeures entre ceux-ci et le sirolimus. La réalisation d'un électrocardiogramme visant à dépister d'éventuels troubles du rythme est également nécessaire, ainsi que le dépistage d'une éventuelle tuberculose latente. Le prescripteur doit également réaliser une numération des éléments figurés du sang, ainsi qu'une évaluation préalable de l'équilibre hydroélectrolytique du patient. La prescription initiale du sirolimus est réservée aux médecins hospitaliers, mais peut être renouvelée par les médecins extrahospitaliers en réservant une évaluation semestrielle auprès du prescripteur initial. Il est recommandé dans le premier semestre de prescription de la renouveler mensuellement de façon à pouvoir établir une surveillance rapprochée au cours de cette période. L'initiation du traitement en prévention du rejet de greffe nécessite une dose de charge de 6 mg par voie orale, relayée le jour suivant par une posologie de 2 mg/j. Cette posologie est ensuite adaptée aux taux sanguins résiduels pour l'obtention d'un taux de 4 à 12 ng/ml. Les modalités exactes de cette prescription en dermatologie dans le cadre des pathologies inflammatoires et dysimmunitaires ne sont absolument pas

codifiées, peuvent requérir des taux sanguins moindres et ne pas nécessiter l'initiation du traitement par la dose de charge.

Les modalités de la surveillance sont résumées dans le **Tableau 3**.

## Méthotrexate

### Indications

Le méthotrexate (MTX) est probablement l'agent immuno-modulateur le plus communément prescrit par les dermatologues. Dernièrement son utilisation s'est encore accrue en corollaire de l'apparition des biomédicaments pour le psoriasis (anti-TNF- $\alpha$ , et anti-CD11a). L'AMM du MTX autorise sa prescription dans le psoriasis (psoriasis en grandes plaques modéré à sévère et résistant, érythrodermie psoriasique, psoriasis pustuleux généralisé, arthropathie psoriasique), et dans cette indication son efficacité est certaine, souvent prolongée dans le temps et peut concerner jusqu'à 80 % des cas traités [37]. Une étude randomisée d'efficacité du MTX dans le psoriasis, menée en intention de traiter contre ciclosporine sur un total de 88 patients en 2004, conclue à l'absence de différence en termes d'efficacité entre les deux traitements, en montrant une réduction comparable des chiffres du PASI (Psoriasis Assessment Score Index), du PGA (Physician Global Assessment), et des scores de qualité de vie dans les deux groupes [38]. Les indications dans lesquelles il est utilisé sont bien plus larges. Une revue des articles publiés sur le traitement de la dermatomyosite [39] rapporte trois études contrôlées apportant un niveau de preuve suffisant pour justifier la prescription du MTX dans cette pathologie : une contre AZT, une contre ciclosporine A et une comparant MTX seul et l'association MTX/AZT. L'auteur conclue à une efficacité similaire, mais à un profil d'effets secondaires en faveur du MTX. Dans le cadre de la sarcoidose, les études contrôlées sont rares. Dans le cadre de la sarcoidose cutanée, le MTX est considéré comme la seconde ligne thérapeutique, mais les preuves de son efficacité sont maigres et se résument essentiellement à des cas anecdotiques ou des séries ouvertes montrant essentiellement un pouvoir d'épargne cortisonnée, et le nombre cumulé de cas traités par MTX évalués dans la littérature ne dépasse pas 100 [40]. Les publications sur l'utilisation du MTX pour le traitement du lupus sont nombreuses, mais l'utilisation du MTX dans le cadre des manifestations cutanées du lupus est basée sur peu de données tangibles. Il existe cependant deux études contrôlées évaluant la valeur thérapeutique du MTX dans le lupus mais aucune n'était centrée exclusivement sur les manifestations cutanées [41, 42]. Les évaluations rétrospectives tendent cependant à étayer les résultats apportés par les études contrôlées, qui montrent une réduction de l'incidence des lésions cutanées et une épargne cortisonnée sous MTX chez les patients atteints de lupus systémique [43]. Le MTX semble principalement actif sur les manifestations cutanées du lupus (systémique ou cutané chronique), sans présenter un intérêt majeur dans la prise en charge des manifestations systémiques de ceux-ci. La justification du traitement des lymphomes cutanés T épidermotropes et de la papulose lymphomatoïde par le MTX repose sur des cas isolés, des séries ouvertes ou des opinions d'experts. Aucune série contrôlée dans cette indication n'a été rapportée à ce jour [44-47]. Dans le pityriasis rubra pilaris résistant aux rétinoïdes [48], pemphigus auto-immun et pemphigoïde bulleuse [49, 50], le niveau de preuve est similaire. L'utilisation du méthotrexate permet probablement une épargne cortisonnée dans les situations de dermatoses corticodépendantes (pemphigus, dermatomyosite, pemphigoïde bulleuse).

### Contre-indications et effets secondaires

L'introduction d'un traitement par MTX est impossible chez les sujets présentant une insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min), ou une insuffisance respiratoire sévère. L'existence d'une immunodépression (en particulier sida) contre-indique

également sa prescription. Des réversions de virulence avec dissémination des vaccins vivants atténués (fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole) ont été décrites, et ils ne doivent pas être pratiqués au cours du traitement par MTX, et dans les 15 à 30 jours précédant l'initiation du traitement. Le MTX est tératogène et abortif, et ne doit pas être prescrit au cours d'une grossesse ou en cas d'allaitement maternel.

Le MTX est un antifolique présentant une toxicité hématologique potentielle. Cette toxicité peut atteindre jusqu'à 20 % des sujets psoriasiques traités au long cours [37]. Les atteintes myélotoxiques se manifestent sous forme de leucopénie ou de thrombopénie et plus rarement sous la forme d'une pancytopenie qui peut être catastrophique. Le risque est d'autant plus élevé que le sujet est âgé, insuffisant rénal, carencé en folates ou qu'il existe une prescription concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de sulfamides antibactériens ou de pénicillines. La toxicité hématologique est généralement annoncée par la survenue d'une macrocytose qui doit faire interrompre le traitement.

Utilisé au long cours, le MTX peut être à l'origine d'une fibrose hépatique. Il n'existe malheureusement aucune étude de cohorte à grande échelle ayant documenté de manière précise l'incidence et les facteurs de risque de la fibrose hépatique sous MTX. Cette fibrose semble survenir préférentiellement pour des doses cumulées supérieures à 1,5 g. La survenue d'une fibrose est favorisée par l'obésité et la stéatose hépatique, une intoxication alcoolique et un diabète [51] chez des sujets recevant une dose hebdomadaire supérieure à 20 mg [52]. Le dépistage et la prévention de cette fibrose hépatique imposaient jusque récemment la réalisation de biopsies hépatiques avant traitement, et itérativement tout au long de la prise en charge. Cependant la pratique régulière des biopsies hépatiques est progressivement tombée en désuétude en raison des risques associés à cette procédure et en raison de la rareté de la fibrose hépatique si l'on respecte les modalités de surveillance et les contre-indications du MTX. L'évaluation non invasive de la toxicité hépatique du MTX semble devoir être privilégiée actuellement : Fibroscan® et dosage sanguin des peptides N-terminaux du procollagène III [53, 54]. L'apport de ces nouveaux examens semble résider dans leur aptitude à éliminer l'existence d'une fibrose (Fibroscan®) et à prédire sa survenue (dosage des peptides N terminaux du procollagène III) [53], ce d'autant que la survenue d'une toxicité hépatique n'est pas toujours annoncée par une modification du bilan hépatique [55]. L'absence de codification exacte de ces examens dans la CCAM-T2A (Classification commune des actes médicaux, tarification à l'activité) actuelle limite cependant leur diffusion dans la communauté médicale française.

Le MTX est un agent immunosuppresseur qui comme les autres peut être associé à un risque accru de cancer. Le risque relatif de carcinome spinocellulaire chez les malades psoriasiques est de 2,1 et est majoré en cas de PUVAthérapie [14, 56]. Le rôle du MTX a également été suspecté dans la survenue de lymphoproliférations induites par le virus d'Epstein-Barr (EBV) [57, 58]. Cependant les lymphoproliférations associées au méthotrexate sont très rares et le risque est trop faible pour être détecté avec la dimension des cohortes actuelles [59].

Une des complications les plus redoutées dans le cadre de la prescription du MTX est la survenue d'une toxicité pulmonaire. Celle-ci peut être de deux types : aiguë, à type de pneumopathie d'hypersensibilité pouvant survenir dès la première prise et pour des doses très faibles ou retardée, à type de fibrose interstitielle diffuse, survenant plus tardivement au cours du traitement [60]. Ces complications sont cependant rares et peu rapportées, malgré une prescription largement répandue et ne doivent pas faire récuser la prescription. Ces deux types de complications motivent d'une part le contrôle préalable de la fonction respiratoire par explorations fonctionnelles avant installation du traitement chez un patient présentant une pathologie pulmonaire évolutive, mais également l'interruption du traitement et le contrôle de l'image thoracique devant toute manifestation respiratoire non expliquée survenant au cours du traitement.

Dans ce contexte, il est nécessaire de garder à l'esprit que plusieurs cas de pneumopathies à germes opportunistes ont été décrits en rapport avec le MTX. Chez les sujets ne présentant pas d'antécédent ou de risque pulmonaire particulier, le bilan pulmonaire préalable à l'introduction du MTX se limite à une radiographie thoracique.

Le MTX est pourvoyeur de troubles digestifs variés, le plus souvent bénins mais pouvant aller jusqu'à des mucites sévères (favorisées par les carences en folates). Il est recommandé de ne pas introduire le traitement si le patient est connu porteur d'une maladie ulcéreuse digestive évolutive en raison du risque d'aggravation de celle-ci. L'intérêt de la voie d'administration (intramusculaire ou sous-cutané plutôt que per os) ou de l'adjonction d'acide folique en alternance avec les prises de MTX dans la correction d'intolérances digestives mineures a été avancé par certains auteurs et il existe une méta-analyse de Cochrane [61] suggérant l'utilité de l'acide folique en association au méthotrexate en rhumatologie. L'intérêt et les modalités de la supplémentation en acide folique ou en acide folinique au cours du traitement par MTX font cependant l'objet d'une controverse. Une revue des données de la littérature sur ce sujet retrouve 12 études, dont 7 ayant fait l'objet d'une méta-analyse portant au total sur 307 patients. Parmi ces 307 patients, 67 avaient été traités par acide folique et 80 par acide folinique. Cette méta-analyse permet de mettre en évidence une réduction significative des effets secondaires muqueux et gastro-intestinaux de 79 % chez les patients traités par acide folique et une tendance non significative à la réduction de ces effets indésirables chez les patients traités par acide folinique. Cette étude ne met pas en évidence de différence imputable à la dose de folates associée au MTX, et ne permet pas de définir avec exactitude les modalités d'administration [61].

## Modalités d'utilisation

Le MTX est probablement l'immunosuppresseur le plus utilisé par les dermatologues actuellement. La gestion de cette molécule en pratique courante est bien codifiée. Le bilan thérapeutique est assez simple et permet de dépister les principales contre-indications. Il comprend une radiographie thoracique, qui doit être complétée par des explorations fonctionnelles respiratoires et un scanner thoracique si le sujet a déjà présenté une pathologie pulmonaire (dilatation des bronches, fibrose, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], asthme sévère, tabagisme important). Les prélèvements sanguins évaluent la fonction rénale (avec calcul de la clairance de la créatinine), les fonctions hépatocellulaire et hépatobiliaire, l'albuminémie (dont un taux abaissé majore le risque hématologique) et l'hémogramme (en portant une attention particulière au volume globulaire moyen).

La voie d'administration est choisie selon les convenances du patient, en préférant la voie orale. L'initiation du traitement par une dose « test » unique de 2,5 à 10 mg permet de dépister une éventuelle réaction d'idosyncrasie hématologique ou pulmonaire. La dose habituellement prescrite en dermatologie est comprise entre 10 et 30 mg par semaine. L'administration continue quotidienne doit être bannie en raison du risque majeur de toxicité pulmonaire ou hématologique. Elle est atteinte par paliers hebdomadaires de 2,5 à 5 mg sous surveillance des effets indésirables, et en cherchant la dose minimale efficace, sans dépasser 30 mg par semaine.

La surveillance est résumée dans le [Tableau 3](#).

## Azathioprine

### Indications

Les indications de l'azathioprine (AZT) en dermatologie couvertes par le champ de l'AMM sont parmi les plus complètes de l'arsenal des immunosuppresseurs systémiques. Ceci est probablement en rapport avec le fait que l'AZT est une molécule ancienne dont les effets thérapeutiques ont pu être explorés dans de nombreuses indications à une époque où les critères de



## “ Points forts

- Le méthotrexate est un traitement de référence du psoriasis. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- La survenue d'une macrocytose est souvent annonciatrice d'une toxicité hématologique.
- Le dosage des peptides N-terminaux du procollagène III et le Fibroscan® permettent une surveillance efficace du risque de fibrose hépatique, mais ne sont pas pris en charge par la CCAM-T2A.
- L'adjonction d'acide folique permet une réduction des effets indésirables digestifs.

validation des AMM étaient beaucoup moins rigoureux qu'aujourd'hui. Elles regroupent les maladies dysimmunitaires : lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, périartérite noueuse, et pemphigus vulgaire. Cependant l'intérêt de cette molécule ne se limite pas à ces indications. En 1997, une évaluation des indications dans lesquelles l'AZT était prescrit au Royaume-Uni montrait que son intérêt résidait en premier lieu dans la prise en charge des dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, et pemphigus) [62]. Cette indication a été suggérée par les travaux de Lever suggérant par des études ouvertes le pouvoir d'épargne cortisonique de l'AZT dans la prise en charge du pemphigus [63]. Ce pouvoir d'épargne cortisonique semble être également l'intérêt principal de l'utilisation de l'AZT dans le lupus systémique ou de la dermatomyosite de sévérités modérées, plus qu'un traitement des poussées dans les formes sévères de la maladie [64, 65]. Les autres indications potentielles de ce traitement en dermatologie sont le psoriasis, le pyoderma gangrenosum et le lichen plan ou le lichen érosif [7]. Ces indications ne sont cependant soutenues que par un faible nombre d'études contrôlées [64]. Dans la dermatite atopique (DA), une étude contrôlée contre placebo menée par Berth-Jones et al. [66] sur 37 cas de DA sévère de l'adulte retrouvait une décroissance des scores de sévérité de 26 % dans le groupe AZT contre 3 % dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). L'efficacité n'était cependant significative que sur les interruptions de l'activité professionnelle à l'exception du prurit et de la qualité du sommeil et ce au prix d'effets indésirables (troubles digestifs, leucopénie) pouvant conduire à l'interruption du traitement.

### Contre-indications et effets secondaires

La principale contre-indication à la prescription de l'AZT est l'existence connue à une hypersensibilité à la molécule. Les réactions d'hypersensibilité se manifestent entre 3 heures et 42 jours après l'initiation de la prescription (en moyenne 14 jours) le plus souvent sous la forme d'un exanthème maculopapuleux, mais peuvent se révéler plus sévères avec des cas de choc anaphylactique, de syndrome d'hypersensibilité pouvant comprendre des hépatites cytolytiques, des pneumopathies interstitielles, des pancréatites, ou des rhabdomyolyses. L'association avec le méthotrexate a été incriminée dans la survenue de ces hypersensibilités [67]. L'AZT est tératogène chez l'animal, mais plusieurs centaines de grossesses déroulées sous prescription d'AZT n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de celle-ci sur le fœtus. Elle est cependant contre-indiquée dans le cadre de l'allaitement maternel.

L'association de l'AZT avec l'allopurinol est déconseillée en raison du fait que ce dernier inhibe la dégradation de l'AZT et majore le risque myélotoxique. Si cette coprescription n'est pas évitable, les recommandations sont de diminuer la dose d'AZT de deux tiers, tout en surveillant les dosages plasmatiques de 6-thioguanine et en surveillant étroitement le comptage des éléments sanguins. Dans un moindre degré, les associations

avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole, et la sulfasalazine majorent également le risque myélotoxique et sont également déconseillées.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'AZT sont une myélotoxicité (cytopénies, macrocytose, mégalo-blastose, hypoplasie médullaire) et des manifestations gastro-intestinales (nausées, diarrhées) ou hépatiques (cholestase, altération de la fonction hépatique). La surveillance de l'hémogramme doit être maintenue au long cours même si la tolérance initiale est bonne en raison de la possible survenue très tardive (plusieurs années) de myélosuppressions sous traitement. L'AZT peut également entraîner une alopecie diffuse. Ces troubles sont tous réversibles à l'arrêt du traitement.

### Modalités d'utilisation

Le bilan préalable à l'installation d'un traitement par AZT doit éliminer, comme pour tous les immunosuppresseurs, l'existence d'un foyer infectieux sévère évolutif. Plus spécifiquement en rapport avec les effets indésirables et les contre-indications de la molécule, la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS), d'une évaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique permettent d'évaluer les éventuelles adaptations de posologie nécessaires. Il est également intéressant d'évaluer l'activité thiopurine S-méthyltransferase (TPMT) érythrocytaire préalablement à l'initiation du traitement, de façon à dépister d'éventuels métaboliseurs lents, chez qui le risque d'aplasie médullaire est majoré. Cependant la non-reconnaissance de ce test par la CCAM-T2A limite leur prescription en pratique courante. La dose initiale recommandée dans le cadre de la dermatologie est de 3 mg/kg/j (habituellement 150 à 175 mg par jour). La surveillance en cours de traitement est résumée dans le Tableau 3.

### Mycophénolate mofétil

#### Indications

L'AMM du MMF ne reconnaît aucune indication thérapeutique dermatologique. Cependant son mode d'action proche de celui de l'AZT a incité certains auteurs à proposer ce traitement à des patients présentant des pathologies inflammatoires dysimmunitaires ou auto-immunes à expression cutanée, et le MMF est, parmi les molécules immunosuppressives systémiques dont l'AMM ne reconnaît pas d'indication en dermatologie, celle qui a fait l'objet du plus important volume de publications. Les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse et pemphigus auto-immun) sont les premières pathologies pour lesquelles ce traitement a été proposé avec des résultats intéressants en dermatologie [68, 69]. À la suite de ces deux articles, plusieurs pathologies inflammatoires ont fait l'objet de publications rapportant l'efficacité de leur traitement par MMF en association avec les glucocorticoïdes : dermatose à IgA linéaires [70], Psoriasis [71, 72], pyoderma gangrenosum résistant (en combinaison avec la ciclosporine) [73, 74], dermatite atopique (en monothérapie) [75-77], la dermatomyosite [78, 79], lupus cutané chronique et lupus systémique à expression cutanée [80-82], vasculites cutanées [83].

La dermatite atopique, le lupus et les dermatoses bulleuses auto-immunes sont des indications dont le niveau de preuve est suffisant pour étayer l'efficacité du MMF dans leur traitement. L'efficacité du MMF dans le cadre du traitement du lupus est telle que certains auteurs envisagent de le proposer avant le CPA dans le cadre du traitement des glomérulonéphrites lupiques sévères, notamment en raison de son profil d'effets secondaires bien moins lourd que celui du CPA [80]. Un raisonnement similaire conduit actuellement le MMF à être proposé aux patients présentant des vasculites cutanées associées à des atteintes systémiques menaçantes [83]. La place du MMF dans le cadre des pathologies dermatologiques reste à préciser, mais son utilisation semble vouée à s'étendre aux pathologies inflammatoires chroniques rebelles et aux pathologies dysimmunitaires menaçantes.

## Effets secondaires

Le profil de tolérance du MMF est favorable. Cette molécule est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité à l'acide mycophénolique, et chez la femme allaitante. Dans le cadre de la grossesse, il n'existe aucune donnée sur le retentissement fœtal ou obstétrical du MMF. Son utilisation est donc fortement déconseillée, et il est recommandé de n'instaurer le traitement qu'après vérification de la négativité du test de grossesse et en coprescription avec une contraception efficace, qui doit être maintenue jusqu'à 6 semaines après interruption du traitement.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients traités par MMF concernent l'hématopoïèse (leucopénie et thrombopénie réversibles après arrêt du traitement) et le tube digestif (nausée, diarrhée, douleurs abdominales). La tolérance digestive des sels sodiques de l'acide mycophénolique semble meilleure qu'avec ses esters. Le risque de survenue d'infections opportunistes avec le MMF est certain, recouvrant notamment les infections virales (*Herpes simplex virus* [HSV], virus varicelle-zona [VZV], CMV). L'incidence particulière des infections à CMV initialement suspectée avec le MMF est actuellement discutée.

Le MMF n'est pas associé à des interactions médicamenteuses nombreuses et complexes comme cela peut être le cas avec les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de mTOR.

## Modalités d'utilisation

Le mycophénolate mofétil (et son homologue le mycophénolate de sodium) peut indifféremment être administré par voie veineuse ou orale. Cette dernière est préférée en dermatologie. La première prescription doit être réalisée par un médecin hospitalier, pour une durée maximale de 6 mois avant renouvellement. La dose initiale recommandée est de 2 g par jour en une prise, cette dose peut secondairement être majorée à 3 g/j en cas de réponse insuffisante après 4 à 6 semaines de traitement. L'initiation du traitement nécessite d'avoir écarté une pathologie infectieuse évolutive et d'avoir réalisé une évaluation préalable de la numération-formule sanguine. En transplantation, l'initiation du traitement et les 3 premiers mois – au minimum – doivent être associés à la coprescription d'antiviraux et d'antibiotiques en prophylaxie de la survenue d'infections opportunistes (valaciclovir, triméthoprim-sulfaméthoxazole, voire antifongiques). Après obtention d'une rémission clinique, la dose quotidienne peut être progressivement réduite pour atteindre la dose minimale efficace, qui se situe dans la majorité des cas à 1 g/jour.

En cas de mauvaise tolérance digestive, la dose peut être fractionnée en deux prises par jour.

Les modalités de la surveillance sont résumées dans le Tableau 3.

### “ Points forts

- Le mycophénolate mofétil tend à devenir un traitement des pathologies dysimmunitaires sévères, mais ces indications ne sont pas couvertes par le champ de son AMM.
- Son profil d'effets indésirables (hématotoxicité, troubles digestifs, risque infectieux) est plus favorable que celui du CPA.

## Cyclophosphamide

### Indications

L'utilisation du cyclophosphamide (CPA) expose le sujet à des effets indésirables potentiellement sévères ; son positionnement

dans l'échelle thérapeutique s'est organisé autour de la prise en charge de pathologies sévères, résistantes et évolutives. Les indications validées par l'AMM sont les vasculites systémiques (des artères de moyen calibre) et le lupus érythémateux disséminé dans leurs formes graves (glomérulonéphrite lupique). Au-delà de ces indications le CPA est un traitement d'urgence, dont la prescription dans les formes menaçantes de maladies dysimmunitaires est possible (dermatoses bulleuses auto-immunes et plus particulièrement la pemphigoïde cicatricielle [84], polychondrite atrophique). Bien que possible, sa prescription au long cours par voie orale s'est restreinte en raison des risques urologique et carcinogène liés à son utilisation, ce d'autant que de nombreuses autres molécules immuno-modulatrices sont apparues dans l'arsenal du dermatologue au cours des années passées.

## Contre-indications et effets secondaires

L'utilisation du CPA est contre-indiquée chez les sujets présentant une infection urinaire évolutive, une cystite hémorragique, une insuffisance médullaire, ou ayant reçu une vaccination par vaccin vivant atténué moins d'un mois auparavant. La grossesse est également une contre-indication formelle à sa prescription en raison de cas constatés de malformation (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) après exposition au cours du premier trimestre, et du risque d'anémie néonatale ou de toxicité cardiaque fœtale en cas d'exposition au cours du troisième trimestre de grossesse. Le CPA est retrouvé dans le lait maternel et l'allaitement est également contre-indiqué.

L'effet secondaire le plus fréquemment observé lors de l'utilisation du CPA est la survenue d'une myélosuppression. Plus fréquente en cas d'administration intraveineuse, cette myélosuppression survient environ 10 jours après administration et se manifeste plus volontiers sous forme d'une leucopénie que d'une anémie ou d'une thrombopénie.

Les effets secondaires les plus redoutés du CPA sont en rapport avec sa toxicité urinaire : cystite hémorragique, nécrose et fibrose vésicales. La toxicité urologique du CPA peut se manifester pour des dosages faibles, que l'administration se fasse par voie orale ou parentérale, et touche environ 5 à 10 % des sujets traités [85]. La toxicité urinaire du CPA est favorisée par la déshydratation et peut être prévenue par une hyperhydratation et l'administration concomitante de mesna.

Le potentiel oncogénique du CPA est également une des raisons de la prudence qui guide les dermatologues dans son indication. Ce risque est majoré d'un facteur 45 pour les tumeurs urothéliales chez les patients recevant le CPA au long cours [86] et d'un facteur 4 pour les cancers solides chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le CPA per os [87].

Les manifestations digestives sont également fréquentes après administration de CPA. Elles se manifestent essentiellement sous la forme de nausées et de vomissements, dose-dépendants, et aisément prévenus par la prescription d'un inhibiteur de la 5HT3 réductase et/ou de métoclopramide.

Le CPA est incriminé dans des cas de ménopause précoce survenus chez des patientes jeunes. Cet effet secondaire justifie que cette prescription chez la femme en âge et potentiellement désireuse de procréer soit, dans la mesure du possible, associée à des mesures de conservation des ovocytes, qui peuvent être organisées lors d'une consultation au centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS [cryoconservation ovarienne, ovarioprotection par cestroprogestatifs]).

## Modalités d'utilisation

Le CPA est un traitement immunosuppresseur de seconde intention. Son utilisation doit être réservée aux situations de crise et aux pathologies inflammatoires, auto-immunes ou dysimmunitaires sévères non contrôlées par les premières lignes thérapeutiques (vasculites systémiques, lupus systémique, maladies bulleuses auto-immunes, polychondrite atrophique, etc.). Dans

ce contexte, l'administration par voie intraveineuse est préférée. Elle peut être réalisée de façon ambulatoire dans une unité d'hospitalisation de jour.

Le bilan préalable à l'administration du CPA doit éliminer une infection sévère évolutive et plus particulièrement un foyer infectieux urinaire (bandelette urinaire, et, au mieux, examen cytotactériologique des urines [ECBU]). L'évaluation des fonctions hépatiques et rénales est également recommandée (imposant une adaptation des doses), ainsi que le dépistage d'un éventuel diabète ou de désordres hydroélectrolytiques (devant être corrigés avant début du traitement). L'existence d'une leuconéutropénie, d'une anémie ou d'une thrombopénie doit faire adapter les doses et/ou espacer les injections du traitement. L'indication du traitement doit être révisée toutes les 3 à 6 injections. Un dosage des  $\beta$ -hCG doit être réalisé avant chaque injection et la prescription CPA associée à une contraception orale. Une consultation au CECOS peut être proposée aux sujets masculins avant initiation du traitement.

La dose initiale recommandée est de 0,5 à 1 g/m<sup>2</sup> avec une périodicité de 4 semaines. Le mesna est prescrit à la dose de 160 % de la dose de CPA, répartie en 3 injections (à h0, h3, h6), en association avec une hyperhydratation (au mieux par voie intraveineuse) de façon à assurer une diurèse suffisante.

La surveillance est résumée dans le [Tableau 3](#).

## “ Points forts

- Le cyclophosphamide est devenu un traitement des pathologies dysimmunitaires menaçantes et agressives.
- Son profil d'effets secondaires est lourd et impose une révision régulière de son indication.
- Il est préférable de ne plus le prescrire au long cours par voie orale.

## ■ Conclusion

Les immunosuppresseurs occupent une place importante dans la pharmacopée du dermatologue moderne. Leur utilisation n'est cependant pas toujours guidée par un niveau de preuve suffisant, et nécessite une connaissance correcte des modalités d'utilisation des molécules et une évaluation rigoureuse des indications. Il est probable que l'évaluation des pathologies concernées par ce domaine fasse l'objet d'explorations thérapeutiques plus probantes dans les années à venir, et que la place de chacune de ces molécules se précise.



## ■ Références

- [1] Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporine A and FK 506. *Immunol Today* 1992;**13**:136-42.
- [2] Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993;**45**:953-1040.
- [3] Fung JJ, Starzl TE. FK506 in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 1995;**17**:592-5.
- [4] Kuo CJ, Chung J, Fiorentino DF, Flanagan WM, Blenis J, Crabtree GR. Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature* 1992;**358**:70-3.
- [5] Jeffes 3<sup>rd</sup> EW, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995;**104**:183-8.
- [6] Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1996;**30**:194-210.
- [7] Stern DK, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. *Dermatol Clin* 2005;**23**:259-300.
- [8] Holme SA, Duley JA, Sabderon J, Routledge PA, Anstey AV. Erythrocyte thiopurine methyl transferase assessment prior to azathioprine use in the UK. *Q J Med* 2002;**95**:439-44.
- [9] Chocair P, Duley J, Simmonds H, Cammeron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant patients. *Transplantation* 1992;**53**:1051-6.
- [10] Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 1993;**136**:5-28.
- [11] Hemendinger RA, Bloom SE. Selective mitomycin C and cyclophosphamide induction of apoptosis in differentiating B Lymphocytes Compared to T lymphocytes in vivo. *Immunopharmacology* 1996;**35**:71-82.
- [12] Brode S, Raine T, Zaccane P, Cooke A. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2006;**177**:6603-12.
- [13] Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007;**56**:641-8.
- [14] Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:211-6.
- [15] Ruzicka T. Cyclosporin in less common immune-mediated skin diseases. *Br J Dermatol* 1996;**48**:40-2.
- [16] Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked study of cyclosporin and colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989;**1**:1093-6.
- [17] Paul C, Dubertret L. Cyclosporine et inhibiteurs de la calcineurine topiques. In: Sat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editors. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris: Masson; 2004. p. 1077-81.
- [18] Chrisomallis F, Ioannides D, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994;**33**:803-7.
- [19] Ioannides D, Chrisomallis F, Bystryjn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;**136**:868-72.
- [20] Ho V, Cloutier MA, Gratton D, Gulliver W, Lauzon GJ, Papp K, et al. Neoral in the treatment of psoriasis: consensus treatment guidelines. *J Cutan Med Surg* 1997;**1**:209-15.
- [21] Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:643-51.
- [22] Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;**150**(suppl67):11-23.
- [23] Czech W, Brautigam M, Weudinger G, Schopf E. A body-weight-independent dose regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:653-9.
- [24] Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506)--a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;**128**:781-5.
- [25] Gottlieb AB, Griffiths CE, Ho VC, Lahfa M, Mrowietz U, Murrell DF, et al. Oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1219-27.
- [26] The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996;**132**:419-23.
- [27] Lan CC, Yu HS, Wu CS, Kuo HY, Chai CY, Chen GS. FK506 inhibits tumour necrosis factor-alpha secretion in human keratinocytes via regulation of nuclear factor-kappaB. *Br J Dermatol* 2005;**153**:725-32.



- [28] Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N, et al. Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant *Pyoderma Gangrenosum*. *Transplant Proc* 1991;**23**:3328-9.
- [29] Martín Nalda A, Modesto Caballero C, Arnal Guimeral C, Boronat Rom M, Barceló García P. Efficacy of tacrolimus (FK-506) in the treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis: study of 6 cases. *Med Clin (Barc)* 2006;**127**:697-701.
- [30] Manez R, Jain A, Marino IR, Thomson AW. Comparative evaluation of tacrolimus (FK 506) and cyclosporin A as immunosuppressive agents. *Transplant Rev* 1995;**9**:63-76.
- [31] Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De Novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997;**80**:1141-50.
- [32] Di Paolo S, Teutonico A, Ranieri E, Gesualdo L, Schena PF. Monitoring antitumor efficacy of rapamycin in Kaposi sarcoma. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:462-70.
- [33] Campistol JM, Schena FP. Kaposi's Sarcoma in renal transplant recipients. The impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;**22**(suppl1):i17-i22.
- [34] Dharancy S, Catteau B, Mortier L, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Conversion to sirolimus: a useful strategy for recalcitrant cutaneous viral warts in liver transplant recipient. *Liver Transplant* 2006;**12**:1883-7.
- [35] Papadimitrakopoulou V, Adjei AA. The Akt/mTOR and mitogen-activated protein kinase pathways in lung cancer therapy. *J Thorac Oncol* 2006;**1**:749-51.
- [36] Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, and the Sirolimus European Psoriasis Study Group.. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001;**145**:438-45.
- [37] Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;**130**:204-10.
- [38] Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;**349**:658-65.
- [39] Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3) (CD003643).
- [40] Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:69-83.
- [41] Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;**10**:162-4.
- [42] Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005;**153**:157-62.
- [43] Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;**14**:569.
- [44] Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K. Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006;**7**:155-69.
- [45] Blume JL, Stoll HL, Cheney RT. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2006;**54**(suppl5):229-30.
- [46] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:873-8.
- [47] Zackheim HS. Cutaneous T-cell Lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999;**199**:102-5.
- [48] Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG, Fleischer Jr. AB, Williford PM, Feldman SR, et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**(6Pt1):959-64.
- [49] Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol* 2005;**6**:327-42.
- [50] Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer Jr. AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:620-5.
- [51] Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;**46**:1111-8.
- [52] Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology* 2005;**211**:307-8.
- [53] Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Knecht RJ, van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int* 2007;**27**:639-45.
- [54] Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;**6**:357-63.
- [55] Zachariae H, Sogaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, Histological and serological studies: a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996;**192**:343-6.
- [56] Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994;**73**:2759-64.
- [57] Viraben R, Brousse P, Lamant L. Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. *Br J Dermatol* 1996;**135**:116-8.
- [58] Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol* 2006;**142**:1132-5.
- [59] Paul C, Le Tourneau A, Cayuela JM, Devidas A, Robert C, Molinié V, et al. Epstein-Barr Virus associated Lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;**133**:867-71.
- [60] Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;**25**:479-519.
- [61] Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1) (CD000951).
- [62] Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the UK. *Br J Dermatol* 1997;**136**:351-5.
- [63] Lever WF, Schamburg-Lever G. Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;**120**:44-7.
- [64] Dutz J, Ho V. Immunosuppressive agents in skin disorders. *Clin Immunother* 1996;**5**:268-93.
- [65] Villalba L, Adams EM. Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;**8**:544-51.
- [66] Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Dermatol* 2002;**147**:324-30.
- [67] Blanco R, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Armona J, Fernández-Sueiro JL, González-Vela MC, et al. Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:1016-20.
- [68] Enk AH, Knop J. Treatment of Pemphigus Vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;**350**:494.
- [69] Böhm M, Beissert S, Schwarz T, Metz D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;**349**:541.
- [70] Glaser R, Sticherlin M. Successful treatment of linear IgA bullous dermatosis with mycophenolate mofetil. *Acta Dermatol Venereol* 2002;**82**:308-9.
- [71] Lynch W, Roenigk HHJ. Mycophenolic acid in psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;**113**:1203-8.
- [72] Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, Schütte B, Luger TA. Psoriasis Vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998;**138**:179-81.
- [73] Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporine A for recalcitrant *Pyoderma Gangrenosum*. *Lancet* 1997;**350**:1748.
- [74] Noursari HC, Lynch W, Anhalt GJ, Petri M. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory *Pyoderma Gangrenosum*. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1509-11.
- [75] Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;**143**:385-91.
- [76] Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;**137**:870-3.
- [77] Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;**32**:23-7.
- [78] Gelber AC, Noursari HC, Wigley FM. Mycophenolate Mofetil in the treatment of severe cutaneous manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000;**27**:1542-5.

- [79] Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006;**24**: 414-29.
- [80] Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol* 2007;**22**: 1077-82.
- [81] D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;**369**:587-96.
- [82] Dooley MA. Mycophenolate mofetil: what role in the treatment of lupus? *Lupus* 2006;**15**:179-82.
- [83] Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006;**24**:414-29.
- [84] Pandya AG, Warren KJ, Bergstresser PR. Cicatricial pemphigoid successfully treated with pulse intravenous cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1997;**133**:245-7.
- [85] Stillwell TJ, Benson Jr. RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: a review of 100 patients. *Cancer* 1988;**61**:451-7.
- [86] Fairchild WV, Spence CR, Soloman HD. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 1979;**122**:163-4.
- [87] Baker GL, Kahl LE, Zee BC. Malignancy following treatment of Rheumatoid arthritis with cyclophosphamide; long-term case-control follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983;**42**:368-73.

N. Meyer, Praticien hospitalier.

R. Viraben, Praticien hospitalier.

C. Paul, Professeur des universités, praticien hospitalier.

Université Paul Sabatier et dermatologie-CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Université Paul Sabatier et dermatologie-CHU de Toulouse, Hôpital La Grave, place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Meyer N., Viraben R., Paul C. Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-950-A-30, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations

# Pansements. Aide à la cicatrisation

S Meaume  
P Senet

**Résumé.** – Nous savons depuis les années 1960 qu'un milieu humide accélère la guérison des plaies. Les pansements modernes répondent à cet impératif. Les hydrocolloïdes avec une couche interne en carboxyméthyl cellulose et une couche externe en mousse de polyuréthane sont utilisables à tous les stades de la cicatrisation. Lorsque les plaies sont peu exsudatives, de simples films de polyuréthane suffisent. En cas d'exsudat abondant, on choisit les alginates, doués d'un très fort pouvoir absorbant. Les hydrofibres créent un gel cohésif indiqué dans la détersion des plaies exsudatives. Les pansements hydrocellulaires et les mousses ont à peu près les mêmes indications que les alginates. Les hydrogels contiennent plus de 80 % d'eau qu'ils peuvent libérer dans la plaie. Les pansements au charbon réduisent les exsudats et les odeurs. Les tulles et les interfaces de préférence sans antiseptiques ni antibiotiques sont encore utilisés en phase de bourgeonnement. Les pansements osmotiques ne sont indiqués qu'au stade de détersion de la plaie, de même que les enzymes. Aucun pansement n'agit activement sur le phénomène de cicatrisation. Nous espérons disposer dans l'avenir de facteurs de croissance et de substituts cutanés.

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Pour traiter les plaies, les médecins ont utilisé depuis la plus haute Antiquité, nombre de substances d'origine végétale (feuilles) ou animale (graisses, miel, etc). L'opinion selon laquelle l'assèchement de la plaie diminuait les risques d'infection a longtemps prévalu. En conséquence, les pansements étaient choisis en fonction de leur capacité à éliminer toute trace d'exsudat et d'humidité. Cette conception a été remise en cause dans les années 1960 par les travaux de Winter<sup>[26]</sup> et d'Hinman<sup>[14]</sup> qui ont montré les effets bénéfiques d'un environnement humide sur la cicatrisation. À la suite de ces observations, les laboratoires pharmaceutiques ont mis en œuvre depuis une quinzaine d'années des recherches intensives qui ont abouti à la production de pansements modernes. C'est ainsi que l'apparition des hydrocolloïdes a représenté une véritable révolution dans le traitement des plaies de tous types. Cependant, pour certaines plaies très exsudatives, ils ne permettent pas un contrôle optimal de l'exsudat. Il faut alors s'adresser à des polymères plus absorbants : alginates, mousses ou hydrofibres. De même, certaines plaies peu exsudatives nécessitent un apport d'eau externe aujourd'hui possible grâce au développement récent des hydrogels.

Actuellement, pour traiter une plaie, il faut éviter la surinfection, éliminer les tissus nécrosés, contrôler l'exsudat, favoriser le bourgeonnement et ne pas entraver l'épidermisation. Les pansements modernes permettent d'assurer ces différentes phases de façon optimale. Pourtant, aucun de ces pansements n'est réellement actif dans la cicatrisation et ne montre de différence significative par rapport au traitement de référence que constitue le maintien d'un milieu humide sur la plaie par des compresses

imprégnées de sérum physiologique. Les principaux pansements dont nous disposons à ce jour permettent ainsi essentiellement de ne pas entraver le processus naturel de la cicatrisation sans l'accélérer.

## Législation et remboursement

Les pansements et biomatériaux n'étant pas considérés comme des médicaments mais comme des dispositifs médicaux, ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence du médicament. Cette règle ne s'applique cependant pas à tous les produits utilisés pour traiter les plaies. En effet, certains tulles imprégnés de substances dites « cicatrisantes », de corticoïdes, d'antibiotiques et d'antiseptiques, certaines pommades, émulsions et crèmes ont reçu depuis plusieurs années une AMM dans l'indication « cicatrisation » ou « aide à la cicatrisation ». À l'époque de leur mise sur le marché, le législateur n'exigeait pas les mêmes preuves d'efficacité qu'aujourd'hui, aussi n'existe-t-il pas, pour la plupart de ces produits, d'essais cliniques contrôlés. Non soumis à l'AMM, les pansements doivent néanmoins comporter un marquage CE, commun à tous les pays de la Communauté économique européenne (CEE). Les exigences en matière de fabrication et de sécurité sont variables selon trois catégories mais les preuves d'efficacité ne sont pas exigées. Le remboursement est possible pour la majorité des produits sur la base du tarif interministériel des prestations sanitaires (TIPS).

## Différentes classes de pansements et biomatériaux (tableaux I, II)

### QUELQUES DÉFINITIONS

– Pansement primaire : pansement au contact direct de la plaie.

Sylvie Meaume : Praticien hospitalier, service de gériatrie (Pr Moulias), hôpital Charles-Foix, 7, avenue de la République, 94205 Ivry Sur Seine, France.

Patricia Senet : Chef de clinique-assistant, service de dermatologie (Pr Dubertret), hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.



Tableau I. – Tableau des principaux pansements et biomatériaux utilisés dans le traitement des plaies.

Classe de pansement	Produits commercialisés (Laboratoire)
Hydrocolloïdes	Algoplaque™ / Urgoder™ (Urgo) Askina Biofilm™ (Braun-Biotrol) Comfeel™ Plus (Coloplast) Duoderm™ E (Convatec) Hydrocol® (Hartmann) Restore™ (Incare) Sureskin™ (Euromédec) Tegasorb™ (3M)
Hydroactif (?)	Cutinova™ (BDF)
Films semi-perméables	Dermafilm™ (Vygon) Epiview™ (Convatec) Hydrofilm™ (Hartmann) Mefilm (Mölnlycke) Opraflex™ (Lohmann) Opsite™ (Smith et Nephew) Stéridrap™ (3M) Tegaderm™ (3M) Visulin™ (Wuhrling Soplamed)
Hydrocellulaires et mousses	Allevyn™ (Smith et Nephew) Askina transorbent™ (Braun-Biotrol) Combiderm™ (Convatec) Cutinova foam™ (BDF) Lumiderm 6000™ (Sarbach) Lyomousse™ (Seton Health Care Group) Tielle™ (Johnson et Johnson)
Hydrogels	Comfeel Purilon™ (Coloplast) Duoderm hydrogel™ (Convatec) Hydrosorb™ (Hartmann) Intrasite gel™ (Smith et Nephew) Normlgel® (Mölnlycke) Nu-Gel™ (Johnson et Johnson) Urgo hydrogel® (Urgo) 2nd skin™ (Spenco)
Alginates	Algisite® (Smith et Nephew) Algosteril™ (Brothier) Comfeel-Seasorb™ (Coloplast) Dosastéryl™ (LDM) Kaltostat® (Convatec) Melgisorb® (Mölnlycke) Sorbalgon® (Hartmann) Sorbsan™ (Braun-Biotrol) Urgosorb™ (Urgo)
Hydrofibres	Aquacel™ (Convatec)
Pansements au charbon	Actisorb Plus™ (Johnson et Johnson) Carboflex™ (Convatec) Carbonet™ (Smith et Nephew) Lyomousse C™ (Seton Health Care)
Interfaces	Adaptic™ (Johnson et Johnson) Mépitel® (Mölnlycke)
Tulles non médicaux neutres	Vaselitulle™ (Sarbach) Unitulle™ (Cassenne) Lomatuell™ (Lohmann) Jelonet™ (Smith et Nephew)

- Pansement secondaire : recouvre le précédent et sert à le maintenir en place.
- Pansement en « îlot » : partie centrale de nature différente de la périphérie, en général adhésive.

HYDROCOLLOÏDES

■ **Présentation et composition**

Les pansements hydrocolloïdes (HC) se présentent sous forme de :  
– plaques taillées en carrés de tailles diverses, plaques fines (plus ou moins transparentes) ou plaques plus absorbantes (Askina Biofilm S®, Comfeel Plus® (fig 1), Duoderm E®) (fig 2) ;  
– pâte pour combler les plaies creuses avant de les recouvrir d’une plaque ;

Tableau II. – Indication des différents pansements et biomatériaux selon le stade et l’aspect d’une plaie.

Aspect de la plaie	Alternatives thérapeutiques
Présence de nécrose noire et sèche	Hydrogel Enzymes
Présence de fibrine ou nécrose humide	Hydrocolloïde Hydrogel : si peu exsudatif Alginate : si très exsudatif Hydrofibre : si très exsudatif Enzymes
Plaie creuse	Alginate mèche Hydrofibre mèche Hydrocolloïde pâte Hydrocellulaire ou mousse en coussinet
Plaie très exsudative	Alginate Hydrofibre Hydrocolloïde « nouvelle génération » Hydrocellulaire ou mousse
Plaie bourgeonnante	Hydrocolloïde Hydrocellulaire ou mousse Hydrogel (Hydrofibre) (Alginate)
Plaie superficielle ou dermabrasion, brûlure superficielle, site donneur de greffe	Hydrocolloïde Hydrocellulaire ou mousse Hydrogel Film Tulle et interface
Plaie malodorante	Pansements au charbon
Plaie infectée	Alginate Hydrofibre Pansements au charbon



1 Plaque d’hydrocolloïde à renforcement adhésif périphérique.



2 Pansement à base de carboxyméthyl cellulose (CMC) sur une escarre talonnière.

- poudre destinée à traiter les plaies assez exsudatives sous la plaque ;
- certaines présentations sont conçues en fonction de la morphologie des zones où siègent fréquemment les escarres (pour le talon ou le sacrum : Comfeel® Contour, Duoderm® triangulaire, pour le coude ou le talon : Sureskin®).



3 Plaque d'hydrocolloïde épaisse saturée.

La couche interne de tous les HC est absorbante. Elle est composée de carboxyméthyl cellulose (CMC) sodique noyée dans une masse élastique et adhésive qui contient dans certains cas de la pectine ou de la gélatine d'origine porcine. Un film et/ou une mousse de polyuréthane ou une compresse non tissée constituent la couche externe.

#### ■ Mode d'emploi

La plaque est appliquée directement sur la zone où siège la plaie, après nettoyage au sérum physiologique ou à l'eau, en dépassant de 2 à 3 cm sur la peau périphérique à laquelle elle adhère. Dans certaines localisations et lorsque les plaies sont très exsudatives, en phase de détersion en particulier, il est prudent de recouvrir la plaque d'un pansement secondaire qui pourra absorber l'excès d'exsudat au bout de quelques jours et permettra de maintenir la plaque en place en cas de plaie sur une zone de frottement. Dans le cas de plaies moins exsudatives, les plaques transparentes peuvent remplacer les plaques épaisses. Le rythme de changement de pansement se situe entre quelques jours et une semaine, en fonction de l'importance des exsudats. Le pansement ne sera changé que lorsque l'hydrocolloïde est dit saturé et/ou que la plaque se décolle déjà partiellement (fig 3).

#### ■ Indications

De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'utilisation des HC dans le traitement des escarres [1, 28], des ulcères de jambe [5, 10, 12, 20], des brûlures superficielles des premier et deuxième degrés [13, 27] en particulier chez l'enfant, des sites donneurs de greffe, des plaies diabétiques [2], des zones de biopsie cutanée [19, 22] et des maladies dermatologiques comme l'épidermolyse bulleuse [8] et la sclérodermie [17] pour protéger et traiter les zones traumatisées.

#### ■ Avantages

Mis en place uniquement sur une plaie spontanément humide, ces pansements respectent le cycle bactérien de l'escarre qui se caractérise par un remplacement progressif des germes à Gram négatif par une flore à Gram positif [23]. Ils maintiennent un milieu chaud et humide favorable à la cicatrisation. Ils peuvent être utilisés à tous les stades de la cicatrisation : de la détersion à l'épidermisation. Le film qui recouvre les plaques protège la plaie des contaminations bactériennes extérieures (incontinence) et permet aux malades de prendre une douche. Du fait que les HC n'adhèrent pas à la plaie, les changements de pansements sont quasiment indolores.

L'abaissement du prix de ce type de pansement le rend maintenant tout à fait compétitif et le coût total d'un soin d'escarre avec des HC apparaît souvent comme l'un des moins élevés actuellement. En ville, les HC sont remboursés selon le TIPS sur la base de 0,20 F/cm<sup>2</sup>.



4 Délitement de la carboxyméthyl cellulose (CMC) d'une plaque d'hydrocolloïde : substance ressemblant à du pus.

#### ■ Inconvénients

En se délitant, au contact des exsudats, la CMC se transforme en une substance qui ressemble à du pus (fig 4). Médecins, infirmières, malades et famille doivent être informés du caractère normal de cet aspect d'autant que ce liquide est en général très nauséabond. La macération au pourtour de la plaie peut s'observer lorsque la plaie est très exsudative. Le relais doit alors être pris avec des pansements plus absorbants.

Grâce aux HC, le nombre important d'intolérances aux pansements a considérablement diminué chez les patients souffrant d'ulcères chroniques. Les HC, qui pourtant sont largement utilisés depuis de nombreuses années, n'entraînent que très rarement des eczémas de contact. Les rares cas publiés correspondent à des sensibilisations à l'adhésif (colophane) ou plus rarement à d'autres composants. L'apparition d'un simple érythème ou d'un piqueté pétéchial autour de la plaie ne doit pas inquiéter : il s'agit le plus souvent d'une réaction d'irritation non allergique.

#### ■ Contre-indications

En cas de plaie totalement sèche, les HC ne sont pas indiqués, de même il ne faut pas les employer dans les plaies cliniquement infectées, comme d'ailleurs aucun pansement occlusif.

### FILMS DE POLYURÉTHANNE

#### ■ Présentation et composition

Ces pansements sont constitués d'une membrane transparente en polyuréthane enduite sur un côté par un adhésif hypoallergénique (fig 5). Commercialisés en tailles variables de 6 × 6 cm à 15 × 20 cm, ils sont présentés sur un support papier.

#### ■ Mode d'emploi

Un applicateur facilite leur mise en place, soit directement sur la plaie en faisant dépasser le film sur la peau périphérique préalablement séchée, soit sur un autre pansement pour ne constituer alors qu'un pansement secondaire qui assure l'occlusion et l'isolement de la plaie. Ils permettent ainsi de faire les pansements secondaires sur les alginates, les hydrogels ou les hydrocellulaires. Ils sont également utilisés comme champs opératoires à inciser ou comme pansement de maintien des cathéters centraux ou des voies veineuses périphériques.

#### ■ Indications

Les films de polyuréthane possèdent des qualités remarquables de membranes semi-perméables. Perméables à l'oxygène et à la vapeur d'eau, ils évitent la macération ; imperméables à l'eau et aux bactéries, ils maintiennent l'humidité tout en empêchant les



**5** Film de polyuréthane appliqué directement sur une plaie modérément exsudative.

contaminations bactériennes extérieures. Ils assurent une protection physique des plaies contre les frottements et les souillures de toutes sortes. Différentes études ont montré leur intérêt comme pansement primaire dans les brûlures superficielles <sup>[18]</sup>, les sites donneurs de greffe <sup>[3]</sup> et les escarres de décubitus peu profondes <sup>[21]</sup>.

### ■ Avantages

Ils adhèrent sur la peau saine mais pas sur la plaie. Ces pansements entretiennent au niveau de la plaie ouverte un milieu humide favorable à la cicatrisation et évitent la formation d'une croûte. Transparents, ils permettent un contrôle visuel de la plaie. Ils sont souples et bien adaptables. Nombre d'entre eux sont remboursés conformément au TIPS sur la base de 0,06 F/cm<sup>2</sup>.

### ■ Inconvénients

C'est essentiellement leur absence de pouvoir absorbant.

### ■ Contre-indications

On ne doit pas les employer dans les plaies infectées ou très exsudatives.

## ALGINATES

### ■ Présentation et composition

Ces polymères sont essentiellement et parfois exclusivement composés d'acides alginiques (alginate de calcium) obtenus à partir d'algues brunes (laminaires). Ils ont un important pouvoir absorbant et se gélifient plus ou moins au contact des exsudats (selon leur composition en acide mannuronique et guluronique), ce qui leur permet de ne pas adhérer à la plaie. Ils sont parfois mélangés à de la CMC en pourcentage variable. On les trouve dans le commerce sous forme de compresses de tailles variables et de mèches ou « torons » bien adaptés aux plaies creuses (fig 6).

### ■ Indications

Bien connus comme hémostatiques (Coalgan®), ce qui les fait utiliser dans les plaies hémorragiques, les alginates tendent maintenant à trouver une indication supplémentaire dans le traitement des plaies exsudatives, essentiellement au stade de détersion. Les alginates sont indiqués notamment dans le traitement des escarres <sup>[25]</sup>, des sites donneurs de greffe <sup>[4, 7, 15, 24]</sup>, des ulcères de jambe.

### ■ Mode d'emploi

Avant de l'utiliser, la compresse d'alginate doit être découpée approximativement aux dimensions de la plaie mais peut déborder sans danger sur la peau périphérique (fig 7), ce qui pourra aider à son changement. La plaie est nettoyée avec du sérum physiologique,



**6** Mèche d'alginate de calcium dans une escarre creuse.



**7** Compresse d'alginate de calcium débordant sur la peau périphérique d'un ulcère de jambe exsudatif.

la compresse d'alginate est ensuite posée sèche sur la plaie, puis recouverte d'un pansement secondaire et fixée par un bandage élastique, un film ou un adhésif. Lorsque la plaie n'est pas très exsudative, il est également possible d'imbiber la compresse d'alginate avec du sérum physiologique et de la recouvrir d'un film de polyuréthane pour entretenir un milieu humide et éviter qu'elle n'adhère à la plaie.

On renouvelle le pansement en fonction de l'abondance de l'exsudat : chaque jour en phase de détersion, tous les 2 ou 3 jours en phase de granulation. Le pansement peut être retiré de la plaie en une seule fois ou subir un rinçage au sérum physiologique pour éliminer la compresse gélifiée.

### ■ Avantages

Le très grand pouvoir absorbant des alginates représente leur qualité majeure. Indiqués en phase de détersion et de granulation surtout pour les plaies très exsudatives, ils n'adhèrent pas à la plaie et entretiennent un milieu humide favorable à la cicatrisation. Il est possible de les utiliser dans les plaies infectées à condition de ne pas les recouvrir d'un pansement occlusif, mais de compresses de gaze simples.

### ■ Inconvénients

Ils ne constituent que des pansements primaires et doivent être recouverts d'un autre pansement.

### ■ Remboursements

En juillet 1998, tous les pansements à base de fibre d'alginate de calcium sont devenus des dispositifs médicaux selon une circulaire européenne. Algostéryl®, alginate de calcium formé de 100 % de fibre d'alginate, avait jusque-là un statut de médicament, une AMM et un remboursement pour les soins ambulatoires. Certains alginates ne contiennent pas seulement de l'alginate de calcium mais également de la CMC (Urgosorb®, Algisite®, Melgisorb®, Comfeel





8 Compresse d'hydrofibre sous une plaque d'hydrocolloïde laissée 4 jours en place sur une escarre sacrée.

Seasorb®...) et à ce titre sont remboursés en ambulatoire comme des HC (0,20 F/cm<sup>2</sup>). D'autres alginates, ne contenant pas de CMC (Sorbsan®, Kaltostat®...) mais n'ayant pas eu non plus de statut de médicament sont en attente de remboursement (TIPS) à l'heure actuelle pour les soins ambulatoires.

#### ■ Contre-indications

Les plaies sèches ou modérément exsudatives ne représentent pas une indication des alginates.

### HYDROFIBRES

#### ■ Présentation et composition

Il n'existe actuellement qu'un seul représentant de cette toute nouvelle classe de pansement : l'Aquacel®, constitué de fibres non tissées d'HC pur (CMC de sodium) qui se présente sous forme de compresses et de mèches.

#### ■ Mode d'emploi

C'est un pansement très absorbant qui s'utilise presque comme un alginate. Après avoir nettoyé la plaie avec du sérum physiologique, il faut appliquer la compresse en laissant ou non déborder en peau périlésionnelle. Pour les plaies creuses, on utilise des mèches. Dans tous les cas, il faut ensuite recouvrir la compresse par un pansement secondaire (plaque d'HC, film ou compresses simples en cas de plaie infectée par exemple). Le délai entre les changements de pansement varie suivant l'abondance de l'exsudat, la nature du pansement secondaire. Il ne doit jamais dépasser 7 jours, et le plus souvent sous une plaque d'HC peut être maintenu en place 3 à 5 jours (fig 8).

#### ■ Indications

À la surface de la plaie, l'Aquacel® interagit immédiatement avec les exsudats formant un gel cohésif, créant un milieu humide favorable à la cicatrisation tout en contrôlant l'excès de fluide. Ce produit, comme les alginates, est indiqué dans la détersion et le bourgeonnement des plaies exsudatives. Des études contrôlées dans le traitement des escarres, des brûlures et des ulcères de jambe ont été réalisées mais ne sont pas encore publiées.

#### ■ Avantages

Ce pansement n'adhère pas à la plaie et se change de façon indolore. Comme pour les HC, le remboursement s'effectue conformément au TIPS dans le cas du recouvrement des escarres, des ulcères et des brûlures sur la base de 0,20 F/cm<sup>2</sup>.

#### ■ Inconvénients

Ils ne constituent que des pansements primaires et doivent être recouverts d'un pansement secondaire qui augmente le prix du soin.



9 Deux coussinets d'un pansement hydrocellulaire dans une escarre sacrée creuse.

En revanche, comme ils peuvent rester plus longtemps en place, le coût d'un traitement par hydrofibre sera moins cher qu'avec certains alginates.

#### ■ Contre-indications

Les plaies sèches ou peu sécrétantes ne doivent pas recevoir ce type de pansement.

### HYDROCELLULAIRES ET MOUSSES

#### ■ Présentation et composition

Ces pansements se composent d'une couche hydrophile, le plus souvent en polyuréthane, associée à un film ou à une couche externe imperméable aux liquides et dans certains cas une masse adhésive hypoallergénique. On trouve dans le commerce des pansements de tailles variables mais aussi des coussinets (sphériques ou tubulaires) (fig 9) pour les plaies creuses rondes ou oblongues.

#### ■ Mode d'emploi

Présentés sous leur forme sans adhésif, ces pansements peuvent être utilisés même si la peau autour de la plaie n'est pas parfaitement saine (eczéma, irritation, macération). On les recouvre ensuite avec un pansement secondaire (film ou compresse et bande élastique). Quand elles peuvent être supportées, les formes avec adhésifs fournissent des pansements primaires et secondaires. Après nettoyage préalable de la plaie avec du sérum physiologique ou de l'eau, le pansement est découpé pour dépasser la lésion de quelques centimètres en périphérie. Le rythme des changements de pansement est fonction de l'importance de l'exsudat, variant de 3 à 8 jours environ.

#### ■ Indications

Ces pansements, très absorbants comme les alginates, maintiennent l'humidité au niveau de la plaie, respectent l'écosystème de la plaie et empêchent les contaminations par des germes extérieurs. Ils sont indiqués lorsque la plaie est déjà partiellement détergée mais surtout au stade de bourgeonnement des plaies et jusqu'à l'épidermisation complète. Des études ont été réalisées dans les ulcères de jambes et les escarres<sup>[16, 29]</sup>, dans les sites donneurs de greffe<sup>[9]</sup> et dans les plaies chirurgicales suturées.

#### ■ Avantages

Ce sont des pansements très confortables, qui évitent la macération et les odeurs que l'on peut observer avec les HC, car il n'y a pas de délitement du pansement. Il est possible de prendre une douche avec les pansements hydrocellulaires adhésifs. Les changements de pansement sont indolores car le pansement n'adhère jamais à la plaie, même si celle-ci est peu exsudative. Le remboursement est conforme au TIPS sur la base d'environ 0,20 F/cm<sup>2</sup> pour les formes en plaques.

#### ■ Inconvénients

Sous leur forme non adhésive, les hydrocellulaires nécessitent la pose d'un pansement secondaire pour les recouvrir.

### ■ Contre-indications

Comme les pansements précédents, ces matériels ne doivent pas être choisis dans le cas de plaies sèches ou peu sécrétantes.

## HYDROGELS

### ■ Présentation et composition

Les hydrogels sont des polymères insolubles avec des sites hydrophiles, contenant plus de 80 % d'eau. Actuellement, le polymère est essentiellement de la CMC. Les hydrogels se présentent sous forme de plaque translucide ou de gel amorphe, plus ou moins cohésif, incolore ou jaune pâle. Pour les formes en plaque, la quantité d'eau qu'ils peuvent libérer dans la plaie est fonction de leur épaisseur. Les formes en gel semblent plus efficaces pour relarguer de l'eau au niveau des plaies.

### ■ Mode d'emploi

Le gel à base de CMC est appliqué en couche épaisse sur la plaie préalablement nettoyée. L'adjonction d'un pansement secondaire, qui peut être un HC ou un film de polyuréthane, s'avère nécessaire. Les compresses de gaze classiques ne sont pas indiquées car l'eau contenue dans l'hydrogel ira alors s'absorber dans le pansement secondaire et non dans la plaie. Le changement de pansement peut être espacé de quelques jours (3-4 jours).

### ■ Indications

Destinés aux plaies plutôt sèches, les hydrogels sont utilisés pour la détersion et la cicatrisation des plaies peu ou pas exsudatives. Ils comptent parmi les produits les plus efficaces pour ramollir une plaque de nécrose dans le cas d'une escarre et remplacent avantageusement les compresses imbibées de sérum physiologique que l'on changeait trois fois par jour. Des études multicentriques randomisées concernant les hydrogels ont été publiées ou sont en cours de l'être dans les escarres<sup>[6]</sup>, les ulcères de jambe, les sites donneurs de greffe, les brûlures.

### ■ Avantages

Ils apportent de l'eau au niveau des plaies qui ne sont pas spontanément exsudatives, permettant une cicatrisation en milieu humide.

### ■ Inconvénients

Les hydrogels ne possèdent pas un très fort pouvoir absorbant. Leur remboursement par le TIPS est en cours.

### ■ Contre-indications

Les plaies fortement exsudatives ne doivent pas être traitées avec les hydrogels.

## PANSEMENTS AU CHARBON

### ■ Présentation et composition

Ces pansements contiennent une couche de charbon et des métaux (cuivre, argent) qui favorisent le drainage des bactéries. Le charbon est enveloppé dans une feuille de non-tissé, non adhérente aux plaies (Actisorb Plus®) (fig 10), ou associée à un pansement hydrofibre (Carboflex®). Des compresses de taille variable, sont disponibles à l'hôpital et en ville.

### ■ Mode d'emploi

Ces pansements s'appliquent secs ou parfois humidifiés avec du sérum physiologique sur les plaies. Ils doivent être recouverts d'un pansement secondaire.

### ■ Indications

Ils peuvent être indiqués comme pansement primaire ou secondaire pour les plaies en détersion, les plaies infectées ou malodorantes, et



10 Pansement au charbon sur une escarre sacrée nauséabonde.

en particulier les plaies cancéreuses (cancers cutanés, cancers envahissant la peau et métastases cutanées).

### ■ Avantages

Ils « absorbent » les odeurs et réduisent les exsudats modérés ou plus importants quand ils contiennent un hydrofibre.

### ■ Inconvénients

Ils nécessitent une couverture par un pansement secondaire ou un adhésif. En outre, il n'existe pas d'étude contrôlée publiée mais des études de cas cliniques<sup>[11]</sup>.

## TULLES ET INTERFACES

### ■ Présentation et composition

Nous disposons de deux catégories de tulles et interfaces.

Les premiers sont enrichis en antibiotiques, en antiseptiques ou en « facteurs de cicatrisation ». Leur emploi n'est pas sans danger. Ils risquent de créer des sensibilisations à ces antibiotiques. Les antiseptiques, en détruisant les germes banals qui colonisent l'escarre (sans nuire à sa cicatrisation) sélectionnent des germes résistants beaucoup plus nocifs, en outre ils sont in vitro cytotoxiques pour les cellules en croissance. L'iode provoque de fréquentes intolérances et sa résorption perturbe la glande thyroïde. Les seconds, considérés comme « non médicaux » sont des tulles et des interfaces imprégnés de matières grasses neutres hypoallergéniques comme la vaseline ou la paraffine. De conception plus récente, les interfaces en fibres synthétiques ont des mailles plus petites et n'adhèrent pas du tout à la plaie (Adaptic®). Elles sont parfois composées de silicone (Mépitel®).

### ■ Mode d'emploi

Ces pansements sont appliqués directement sur la plaie et recouverts d'un pansement secondaire absorbant (compresses de gaze, pansement américain...). Il faut les changer tous les jours ou tous les 2 jours, quel que soit le stade de la plaie.

### ■ Indications

Leur faible pouvoir absorbant les fait réserver aux plaies peu exsudatives (dermabrasion, plaies des épidermolyses bulleuses, brûlures, plaies superficielles ou en voie d'épidermisation...). On les utilise au cours des phases de bourgeonnement et d'épidermisation, en particulier sur des zones privées d'épiderme ou à la phase ultime de la cicatrisation d'une escarre. Les études contrôlées concernant ces produits n'ont pas encore été effectuées.

### ■ Avantages

Ce sont des produits peu coûteux. Seuls sont actuellement remboursés ceux contenant un « principe actif ». La prise en charge des produits imprégnés de produits neutres est à l'étude.



**11** Gel hyperosmolaire de NaCl avec protection de la peau autour de la plaie pour la détersion d'une escarre.

### ■ Inconvénients

Les mailles de ces tulles sont souvent assez larges et le bourgeonnement se fait au travers de celles-ci, entraînant un risque d'arrachage des bourgeons charnus avec hémorragie lors des changements de pansement. Les tulles se révèlent souvent douloureux lors du changement de pansement en raison de l'adhérence des bourgeons aux mailles de celui-ci.

### ■ Contre-indications

On ne doit pas employer ces produits dans le cas de plaies très exsudatives.

## PANSEMENTS OSMOTIQUES

### ■ Présentation et composition

Le dextranomère (Débrisan®) a obtenu il y a déjà quelques années une AMM pour la détersion des plaies chroniques. Il existe sous forme de poudre ou de pâte. L'Hypergel® initie une nouvelle génération de pansements osmotiques. C'est un gel de CMC contenant du chlorure de sodium hyperosmolaire à 20 %.

### ■ Mode d'emploi

Ces produits doivent être appliqués directement sur la plaie. Il faut impérativement protéger la peau périphérique avec une pâte à l'eau en couche épaisse (fig 11) pour éviter une éventuelle irritation par les produits. Les renouvellements doivent être quotidiens.

### ■ Indications

Ce sont de bons produits de détersion des plaies nécrotiques. L'Hypergel® est indiqué en cas de plaie sèche également.

### ■ Inconvénients

Dans le cas du Débrisan®, le malade ressent parfois douleur ou inconfort local quelques heures après son application. Par ailleurs, ce produit est un peu difficile à retirer de la plaie. Ayant obtenu une AMM, il est remboursé.

L'Hypergel® ne présente pas les mêmes inconvénients, ni douleur, ni difficultés au nettoyage de la plaie. En revanche, il n'est pour l'instant pas remboursé.

Dans les deux cas, les pansements doivent être refaits tous les jours.

### ■ Contre-indications

Le pansement osmotique ne doit pas être employé en dehors de la phase de détersion des plaies.

## ENZYMES

### ■ Présentation et composition

Incorporée dans un excipient gras, l'Elastase® est actuellement l'enzyme protéolytique la plus utilisée en France.

### ■ Mode d'emploi

Il est souhaitable de renouveler deux fois par jour l'application de ce pansement, si l'on tient compte de la demi-vie de l'enzyme. La peau autour de la plaie doit être protégée avec une pâte à l'eau. Un pansement secondaire à base de compresses de gaze suffit en général.

### ■ Indications

La détersion des plaies nécrotiques et fibrineuses. Il n'existe aucune étude publiée sur ce produit qui est très largement utilisé.

### ■ Avantages

Son excipient gras permet de maintenir une atmosphère humide pendant 24 heures au niveau de la plaie. Ce produit a obtenu une AMM et le remboursement pour la détersion des plaies chroniques.

### ■ Inconvénients

Il existe parfois quelques irritations en périphérie de la plaie. Les pansements doivent être refaits tous les jours.

## Conclusion, perspectives d'avenir

Les pansements et biomatériaux dont nous disposons actuellement en France pour le traitement des plaies n'ont aucune action spécifique sur les phénomènes de cicatrisation ni sur le raccourcissement du temps de fermeture des plaies. Ils optimisent en revanche la cicatrisation naturelle en milieu humide, améliorent le confort des malades et aident les infirmières dans la gestion des pansements en permettant leur espacement. Les recherches actuellement en cours nous permettent d'espérer que, dans un avenir proche, nous disposerons de substances qui pourront réellement interférer avec la cicatrisation. Il s'agit en premier lieu des facteurs de croissance (PDGF-bb, GM-CSF...) issus du génie génétique. Le plus souvent incorporés dans des gels, certains sont commercialisés aux États-Unis mais aucun n'a pour l'instant d'AMM en France pour l'indication « cicatrisation ». Des essais cliniques sont conduits actuellement dans différentes indications : plaies diabétiques, ulcères de jambe, escarres. Ils doivent s'appliquer sur des plaies détergées au préalable. En second lieu, des produits contenant de l'acide hyaluronique sont développés en Italie et commercialisés dans différents pays européens. Il s'agit de crèmes, de tulles imprégnés ou de pansements à base d'acide hyaluronique estérifié (Hyafl®). Des essais cliniques sont en cours dans les plaies de cicatrisation difficile. Les substituts cutanés représentent une troisième voie de recherche prometteuse. Il s'agit de matrice de collagène habitée ou non par des cellules cutanées autologues ou hétérologues (fibroblastes et/ou kératinocytes) constituant parfois de véritables équivalents de peau. Il existe également des équivalents d'épiderme avec des kératinocytes autologues cultivés sur des supports variables (Vivoderm® ou autre). Certains de ces produits sont en développement en Europe et aux États-Unis, essentiellement pour le traitement des brûlés dont les pertes de substance sont étendues et qui nécessitent des greffes sans avoir de zone donneuse de surface suffisante. Des essais sont également en cours dans le traitement des ulcères, des escarres et des plaies du pied diabétique sans qu'on puisse pour l'instant conclure sur leur réel bénéfice. Il s'agit peut-être des pansements de demain, mais peut-on encore ici parler de pansement ?

## Références ➤



## Références

- [1] Alm A, Hornmark AM, Fall PA. Care of pressure sores : a controlled study of the use of hydrocolloid dressing compared with wet saline gauze compresses. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1989 ; 149 : 1-10
- [2] Apelqvist J, Larsson J, Stenstrom A. A topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients : a comparative trial of Duoderm and Mezinc. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 787-782
- [3] Barnett A, Berkowitz RL, Mills R, Vitnes LM. Comparison of synthetic adhesive moisture vapor permeable and fine mesh gauze dressings for split skin graft donor sites. *Am J Surg* 1983 ; 145 : 379-381
- [4] Basse P, Slim E, Lohmann M. Treatment of donor sites : calcium alginate versus paraffin gauze. *Acta Chir Plast* 1992 ; 34 : 92-98
- [5] Brandrup F, Menne T, Agren M. A randomized trial of two occlusive dressings in the treatment of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 231-235
- [6] Colin D, Kurring PA, Yvon C. Managing sloughy pressure sores. *J Wound Care* 1996 ; 5 : 444-446
- [7] Dawson C, Armstrong MW, Fulford SC, Fauqi RM, Galland RB. Use of calcium alginate to pack abcess cavities : a control clinical trial. *J R Coll Surg* 1992 ; 37 : 177-179
- [8] Eisenberg M. The effect of occlusiv dressings on reepithelialization of wounds in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr Surg* 1986 ; 21 : 892-894
- [9] Freshwater MF, Su CT, Hoopes JE. A comparison of polyurethane foam dressing and fine mesh gauze in the healing of donor sites. *Plast Reconstr Surg* 1978 ; 61 : 275-276
- [10] Friedman SJ, Daniel SU. Management of leg ulcers with hydrocolloid occlusive dressing. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 1329-1336
- [11] Hampson JP. The use of metronidazole in the treatment of malodorous wounds. *J Wound Care* 1996 ; 5 : 421-426
- [12] Handfield-Jones SE, Grattan CE. Comparison of a hydrocolloid dressing and paraffin gauze in the treatment of venous ulcers. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 425-427
- [13] Hermans MH, Hermans RP. Duoderm, an alternative dressing for smaller burns. *Burns* 1986 ; 12 : 214-219
- [14] Hinman CC. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wound. *Nature* 1963 ; 200 : 377-379
- [15] Lawrence JE, Blake GB. A comparison of calcium alginate and scarlet red dressings in the healing of split thickness skin graft donor sites. *Br J Plast Surg* 1991 ; 44 : 247-249
- [16] Loiterman DA, Byers PH. Effect of a hydrocellular polyurethane dressing on chronic venous ulcer healing. *Wounds* 1991 ; 3 : 178-181
- [17] Milburn PB, Zinger JC, Milburn MA. Treatment of scleroderma skin ulcers with a hydrocolloid membrane. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 200-204
- [18] Neal DE, Whalley PC, Flowers MW, Wilson DH. The effects of an adherent polyurethane film and conventional absorbent dressing in patients with small partial thickness burns. *Br J Clin Pract* 1981 ; 35 : 254-257
- [19] Nemeth AJ, Eaglstein WH, Taylor JR, Peerson LJ, Falanga V. Faster healing and less pain in skin biopsy site treated with occlusive dressing. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1679-1683
- [20] Nielsen PG, Madsen SM, Stromberg L. Treatment of chronic leg ulcers with a hydrocolloid dressing. *Acta Derm Venereol [suppl]* 1990 ; 152 : 1-12
- [21] Oleske DM, Smith XP, White P, Pottage J, Donovan MI. A randomized clinical trial of two dressing methods for treatment of low-grade pressure ulcers. *JET* 1986 ; 13 : 90-98
- [22] Phillips TJ, Kapoor V, Provan A, Ellerlin T. A randomized prospective study of a hydroactive dressing vs conventional treatment after shave biopsy excision. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 859-860
- [23] Pometan JP, Chanut MC, Alla P. Flore bactérienne et escarre. *Monit Hospit* 1989 ; 11 : 3-4
- [24] Porter JM. A comparative investigation of reepithelialization of split skin graft donor areas after application of hydrocolloid and alginate dressings. *Br J Plast Surg* 1991 ; 44 : 333-337
- [25] Sayag J, Meaume S, Bohbot S. Healing properties of calcium alginate dressings. *J Wound Care* 1996 ; 5 : 357-362
- [26] Winter GD. Effect of air drying and dressings on the surface of wounds. *Nature* 1963 ; 197 : 91-93
- [27] Wyatt D, McGowan DN, Najarian MP. Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns. *J Trauma* 1990 ; 30 : 857-865
- [28] Xakellis GC, Chrischillis EA. Hydrocolloid versus saline-gauze dressings in treating pressure ulcers : a cost-effectiveness analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992 ; 73 : 463-468
- [29] Zuccarelli F. A comparative study of the hydrocellular polyurethane dressing Allevyn and the hydrocolloid dressing Duoderm in the treatment of leg ulcers. *Phlebologie* 1992 ; 45 : 529-533

# Photoprotection (interne et externe)

MC Marguery

**Résumé.** — La plupart des effets biologiques induits par les radiations ultraviolettes (UV) au niveau cutané sont néfastes, justifiant des mesures de photoprotection, y compris chez le sujet sain. La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV-induits. La photoprotection artificielle correspond à la photoprotection interne et à la photoprotection externe. La photoprotection interne comprend la photoprotection antiradicalaire du sujet sain, encore du domaine de la recherche, et la photoprotection d'origine médicamenteuse ou la photothérapie utilisée chez le sujet porteur d'une photodermatose. La photoprotection externe correspond à la photoprotection vestimentaire et à celle offerte par les produits antisolaires. L'éducation « solaire » de la population par le biais des campagnes de prévention-information des risques solaires complète très utilement les moyens de photoprotection, les enfants-adolescents étant la cible privilégiée de ces messages.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** rayons ultraviolets, espèces réactives de l'oxygène, photoprotection, antioxydants, photoprotection interne, photothérapie, vêtements, crème solaire, photodermatoses.

## Introduction

La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV-induits. En dehors de la photoprotection naturelle, nous disposons de la photoprotection interne (antiradicalaire, médicamenteuse ou celle offerte par la photothérapie) et de la photoprotection externe (vestimentaire et celle offerte par les produits antisolaires). Les indications de la photoprotection sont fonction de l'état de santé de l'individu, sain ou pathologique (sujet porteur d'une photodermatose).

## Raisons justifiant la photoprotection chez le sujet sain

### RAYONNEMENT SOLAIRE ET ENSOLEILLEMENT AU SOL <sup>[10, 39]</sup>

#### ■ Rayonnement solaire

Il est constitué d'une suite continue de radiations électromagnétiques ou photons caractérisés par leur longueur d'onde, allant des rayons cosmiques aux ondes radioélectriques. Les radiations électromagnétiques sont d'autant plus énergétiques et inductrices d'effets biologiques que leur longueur d'onde est plus courte, selon la relation de Planck. En raison de la filtration atmosphérique (couche d'ozone, poussières et fumées, vapeur d'eau en suspension et nuages), le spectre solaire au sol ne comporte que

les radiations de longueur d'onde comprises entre 290 et 3 000 nanomètres (nm) : une partie des ultraviolets B (UVB, 290-320 nm, arrêtés par le verre de vitre), les UVA (320-400 nm) divisés actuellement en UVA2 ou UVA courts (320-340 nm) et UVA1 ou UVA longs (340-400 nm), la lumière visible (400-780 nm, atténuée par les poussières et fumées) et une partie des infrarouges (780-3 000 nm, absorbés partiellement par la vapeur d'eau en suspension et les nuages de la basse atmosphère). La couche d'ozone arrête les radiations de longueur d'onde inférieure à 290 nm : UVB les plus courts, UVC, rayons X, gamma et rayons cosmiques.

#### ■ Ensoleillement reçu au sol par le sujet

Il est la résultante de trois rayonnements : le rayonnement direct, le rayonnement diffusé et le rayonnement réfléchi par le sol. La quantité d'UVB dans le rayonnement direct est d'autant plus importante que son trajet est court. Ainsi, la quantité d'UVB du rayonnement direct est fonction de plusieurs paramètres : la saison (maximum d'UVB en juillet dans notre hémisphère), la latitude (quantité maximale d'UVB sous les tropiques), l'heure de la journée (quantité d'UVB maximale entre 11 h et 14 h solaire), l'altitude (augmentation de 4 % de la quantité d'UVB par palier de 300 m, à 1 500 m d'altitude : plus 20 % d'UVB par rapport au niveau de la mer). À l'inverse des UVB, les UVA sont présents de façon quasi constante du lever au coucher du soleil. La réflexion du rayonnement est fonction de la nature du sol : la réflexion est maximale sur sol enneigé (82-85 %), encore importante sur le sable (17 %), accessoire sur l'eau (5 %) ou sur l'herbe (3 %).

### BASES DES RÉACTIONS PHOTOCHEMISTIQUES, RÉACTIONS PHOTOCHEMISTIQUES CUTANÉES <sup>[10, 39]</sup>

Dans un atome, les électrons sont groupés par paires de sens de rotation (*spin*) opposé et gravitent sur des orbites à un niveau d'énergie définie. La réaction photochimique primaire est caractérisée

Marie-Claude Marguery : Praticien hospitalier, service de dermatologie, hôpital Purpan, place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse cedex, France.

par l'absorption des photons par certaines molécules de la matière, appelées chromophores. L'absorption photonique par les chromophores conduit à des états atomiques excités (état singulet excité puis état triplet excité) instables et/ou à l'apparition de radicaux libres, définis comme des atomes comportant un électron non apparié, célibataire, sur une orbitale externe. La désactivation des états excités singulet ou triplet constitue la *réaction photochimique secondaire*. Elle se fait selon plusieurs voies : émission thermique, émission d'un rayonnement de fluorescence ou de phosphorescence, surtout transfert d'énergie ou transfert d'électron ou d'hydrogène à des molécules du milieu environnant avec formation de radicaux ou d'ions radicaux. L'oxygène moléculaire qui, à l'état fondamental existe à l'état triplet, occupe ici une place prépondérante conduisant par des réactions en chaîne à la formation des différentes espèces réactives de l'oxygène (ERO) oxydantes et particulièrement agressives pour certains composants cellulaires. Les ERO comprennent l'oxygène singulet, l'anion superoxyde, l'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. Le transfert d'énergie entre une molécule à l'état excité triplet et l'oxygène moléculaire conduit à la formation d'oxygène singulet. L'interaction de radicaux ou ions radicaux (produits par transfert d'électron ou d'hydrogène entre une molécule à l'état excité triplet et une molécule du substrat) avec l'oxygène moléculaire conduit à la formation d'anion superoxyde. L'anion superoxyde en présence d'hydrogène conduit à la formation d'eau oxygénée. L'eau oxygénée en présence de fer à l'état ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  conduit à la formation du radical hydroxyle. La peau normale contient un certain nombre de chromophores<sup>[8]</sup> : l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide urocanique, certaines protéines, les eumélanines, les kératines et les photosensibilisateurs endogènes (riboflavines, flavines, bilirubines, phaeomélanine, porphyrines) à l'origine d'une production massive d'ERO. Les UVB, rayons les plus énergétiques ont une action directe sur l'ADN (formation de dimères de thymine pouvant induire une mutation), sur l'acide urocanique et peuvent aussi générer des ERO. À l'inverse, les UVA sont à l'origine de réactions de photosensibilisation, via les photosensibilisateurs endogènes avec production d'ERO. Les ERO ont pour cibles biologiques les lipides insaturés des membranes cellulaires (phénomène de peroxydation lipidique), l'ADN avec perturbation de l'expression génétique et risque de mutation, les protéines riches en soufre. Les cellules cutanées disposent de systèmes antioxydants endogènes représentés par les vitamines C et E, le bêta-carotène, le glutathion, des oligoéléments (zinc ou sélénium) et des enzymes telles les superoxyde-dismutases et la thiorédoxine-réductase. Ces enzymes transforment l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, transformé secondairement en eau par la catalase et les peroxydases.

#### EFFETS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS SOLAIRES SUR LA PEAU<sup>[10, 39]</sup>

Ils seront abordés schématiquement. Ils sont la conséquence des réactions photochimiques déclenchées par les chromophores cutanés normaux. Ils sont divisés en fonction de leur délai d'apparition, en phénomènes précoces, phénomènes retardés, et effets à long terme. En dehors des phénomènes précoces en général bénéfiques, les effets biologiques des radiations solaires sont le plus souvent délétères, justifiant les mesures de photoprotection.

##### ■ *Phénomènes précoces*

L'action calorique est secondaire aux infrarouges, pénétrant profondément dans le derme, provoquant une vasodilatation avec érythème immédiat et une élévation de la température cutanée. La sécrétion sudorale assure la thermorégulation mais, en cas de surexposition, il existe un risque d'insolation puis de coup de chaleur (hyperthermie, troubles de la conscience) particulièrement chez l'enfant et le vieillard.

L'action antirachitique est liée aux UVB, initiant dans l'épiderme la synthèse de la vitamine D, se terminant dans le foie et le rein. L'exposition des seules zones habituellement découvertes, 10 à

15 minutes, 2 à 3 fois par semaine l'été, suffit à assurer les besoins en vitamine D chez l'adulte, et l'enfant en bas âge est systématiquement supplémenté.

La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirovsky est secondaire à l'action des UVA et du visible (320-700 nm). Elle apparaît quelques minutes après l'exposition et ne dure que quelques heures. Elle correspond à une photo-oxydation des précurseurs de la mélanine et à une dispersion des mélanines dans les kératinocytes. Son rôle est inconnu et elle nécessite une dose seuil d'UVA de  $4 \text{ J/cm}^2$ .

##### ■ *Phénomènes retardés*

L'érythème actinique ou coup de soleil survient quelques heures après une exposition solaire avec une intensité maximale à la 24<sup>e</sup> heure. Son aspect est connu de tous et présente quatre stades de sévérité fonction de la dose solaire reçue et du phototype : érythème rosé, érythème rouge vif, érythème cyanique, œdémateux et douloureux, bulles. Le spectre d'action de l'érythème se situe dans l'UVB. Les UVA sont également érythématogènes mais nécessitent des doses 1 000 fois supérieures pour déclencher un érythème similaire. La réponse érythémale aux UVB est majorée par l'irradiation concomitante aux UVA.

La pigmentation retardée ou bronzage débute 2 à 3 jours après l'exposition et atteint son maximum au bout de 3 semaines. Elle est liée à une néosynthèse de la mélanine par les mélanocytes épidermiques et à un transfert accru de la mélanine aux kératinocytes. Son spectre d'action se superpose à celui de l'érythème et se situe dans l'UVB. Elle joue un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle. Au sein des mélanines, l'eumélanine (prédominant chez le sujet brun) est photoprotectrice. À l'inverse, la phaeomélanine (prédominant chez le sujet roux) est génératrice d'ERO.

L'hyperplasie épidermique : après une inhibition initiale de la synthèse d'ADN épidermique survient une augmentation des mitoses kératinocytaires et un épaississement de la couche cornée correspondant à un autre moyen de photoprotection naturelle.

L'action immunologique ou la photo-immunosuppression : les radiations ultraviolettes ont une action inhibitrice sur le système immunitaire en induisant la suppression de l'hypersensibilité retardée (HSR) et la tolérance des cancers cutanés photo-induits. Chez la souris, l'irradiation préalable aux UVB empêche l'induction d'une sensibilisation de contact à un antigène fort. Les UVA jouent également un rôle non négligeable dans l'induction de la suppression de l'HSR. Des crèmes solaires large spectre, offrant également une photoprotection UVA donnent une meilleure protection contre la suppression UV-induite de l'HSR au nickel chez des sujets allergiques au nickel<sup>[57]</sup>. Cet effet immunosuppresseur est à l'origine de l'utilisation des UV en thérapeutique selon la technique de la photothérapie. Chez la souris, la greffe de tumeurs induites par des expositions UVB, à des animaux receveurs normaux syngéniques est rejetée mais la greffe de ces tumeurs à des animaux syngéniques prétraités par des UVB à doses infracancérigènes se développe. Ces constatations sont en faveur du rôle des UV dans la carcinogenèse cutanée.

##### ■ *Effets à long terme*

Ils sont dose dépendants, cumulatifs au fil des années, fonction de la dose totale de photons reçue et de la qualité de la photoprotection naturelle de l'individu. Ils comprennent le vieillissement cutané photo-induit ou héliodermie UVA dépendant et la photocarcinogenèse (carcinomes cutanés : épithélioma basocellulaire et épithélioma spinocellulaire d'une part, mélanome malin d'autre part). Jusqu'à ces dernières années, nous considérions que le spectre de la carcinogenèse était superposable à celui de l'érythème et donc situé dans l'UVB. Les données actuelles sont différentes, impliquant les UVA pour un tiers dans la survenue des cancers cutanés<sup>[9]</sup>, particulièrement les UVA1 ou UVA longs (340-400 nm). Les UVA1 ont un rendement carcinogène dix fois supérieur à leur rendement



érythémateux. Les UVA induisent des lésions de l'ADN, coupures simple brin, dimères de pyrimidine. Lavker et al [47] ont pu montrer que de faibles doses répétitives infraérythémales d'UVA sont à l'origine de dégâts cutanés chroniques participant à la survenue des cancers supérieurs à ceux obtenus avec des doses équivalentes infraérythémales d'UVB. Les lésions constatées étaient à type d'hyperplasie épidermique, déplétion en cellules de Langerhans, infiltrat inflammatoire dermique, dépôt de lysozyme sur les fibres élastiques. Le rôle des UVA seuls [9] dans l'induction du mélanome a également été démontré chez le poisson xiphophorus hybride (poisson qui a la particularité d'être très sensible à l'induction du mélanome). Une augmentation du risque de mélanome malin a été constatée chez les utilisateurs des lits à bronzer émettant des UVA1 ou UVA longs (1,3 à 8,9 fois). Si les carcinomes cutanés et l'héliodermie sont dose dépendants avec une expression prédominante sur les zones chroniquement exposées non protégées par les vêtements tels le visage et le dos des mains, la relation soleil-mélanome est plus complexe. De nombreuses études épidémiologiques ont examiné la relation exposition solaire-mélanome [16, 44, 50, 66]. Les principaux éléments sont :

- le rôle prépondérant des expositions brutales et intenses (à l'origine de brûlure) reçues dans la petite enfance et jusqu'à la puberté, voire l'âge de 20 ans, dans la survenue ultérieure du mélanome malin à l'âge adulte ;
- la sensibilité actinique de l'individu (facilité à développer un érythème actinique) essentiellement corrélée à la couleur basale de la peau (blanche, claire, mate) ;
- l'enfance par l'intermédiaire de l'accroissement du nombre de naevi pigmentaires communs secondaire à la sensibilité actinique et à l'exposition solaire dans l'enfance (un nombre de naevi supérieur à 20 est un facteur de risque très important de mélanome malin).

L'ensemble de ces données justifie une photoprotection large spectre dirigée contre les effets aigus des radiations solaires, cliniquement apparents tel l'érythème actinique UVB dépendant, mais également dirigée contre les effets chroniques insidieux, initialement cliniquement inapparents, UVA dépendant conduisant aux cancers cutanés. La photoprotection du sujet sain doit débuter très précocement dans la vie, afin d'éviter absolument la brûlure actinique chez l'enfant et de limiter les doses cumulées dès le plus jeune âge, d'autant que l'enfant est surexposé par rapport à l'adulte. Il a pu être estimé que la moitié de la dose d'UV cumulée au cours de la vie est délivrée avant l'âge de 20 ans.

## Moyens de photoprotection

### PHOTOPROTECTION NATURELLE

Elle est représentée par l'ensemble des systèmes ou structures cutanés permettant de s'opposer aux effets biologiques cutanés des radiations ultraviolettes [39].

#### ■ Couche cornée

L'hyperkératinisation UV-induite est un moyen de photoprotection naturelle. Les kératines agissent par trois mécanismes : la réflexion, la diffraction et l'absorption des UV inférieurs à 300 nm. Ce mécanisme est limité, multipliant seulement la dose érythémateuse minimale (DEM : plus petite dose de lumière solaire capable d'induire un érythème net à 24 h de toute la surface cutanée irradiée) par un facteur 3-4.

#### ■ Système pigmentaire

La synthèse de mélanine déclenchée par les UVB permet l'acquisition progressive du bronzage. Les mélanines agissent par leurs capacités d'absorption photonique, de réflexion et de diffraction des photons. Elles captent les radicaux libres formés, en particulier les eumélanines. Ainsi, le bronzage estival multiplie la

DEM par 10. La DEM du sujet noir est 30 fois plus élevée en moyenne que la DEM du sujet blanc. En comparaison avec une peau claire, la DEM d'une peau mate est 3 à 5 fois plus élevée, en moyenne. Le rôle photoprotecteur de la mélanine vis-à-vis des carcinomes cutanés est souligné par le rapport d'observation de patients présentant des kératoses actiniques multiples et des épithéliomas spinocellulaires en zones photoexposées, sur des zones de vitiligo associées caractérisées sur le plan histologique par la disparition des mélanocytes [2, 78]. Ces observations sont cependant rares et surviennent chez des patients porteurs de vitiligo qui n'ont pas assuré de photoprotection externe et éviction solaire malgré la survenue du vitiligo.

#### ■ Systèmes de réparation enzymatique de l'ADN

Ils permettent de réparer les lésions UV-induites de l'ADN. Leur déficit entraîne le tableau de xeroderma pigmentosum caractérisé par la survenue de lésions précancéreuses et de cancers cutanés multiples en zone photoexposée dès les premières années de vie.

#### ■ Acide urocanique

Il est produit par désamination de l'histidine, sous l'influence d'une histidinase activée par les ultraviolets. L'acide urocanique est sécrété par la sueur et absorbe les UVB et les UVC en passant de la forme « trans » à la forme « cis ». Son rôle photoprotecteur est discuté devant l'absence de corrélation entre la concentration cutanée en acide urocanique et la DEM, démontrée aussi bien chez l'adulte [45] que chez l'enfant [20]. L'application d'une crème contenant de l'acide transurocanique à des concentrations 20 à 200 fois supérieures aux quantités naturelles protège, cependant faiblement, contre l'érythème UV-induit [21].

#### ■ Systèmes antioxydants endogènes enzymatiques ou non

L'efficacité de la photoprotection naturelle d'un individu dépend essentiellement de sa pigmentation constitutionnelle ou carnation (blanche, claire ou mate pour la population française) et de sa capacité à développer un bronzage (clair, moyen, foncé) après exposition solaire, représentant deux paramètres du phototype, notion clinique qui qualifie la photosensibilité individuelle. Le troisième paramètre du phototype est la sensibilité aux coups de soleil (toujours, parfois, jamais). Le paramètre le plus pertinent est la carnation.

### PHOTOPROTECTION INTERNE

#### ■ Photoprotection antiradicalaire

C'est une voie de recherche très développée à l'heure actuelle qui vise à déterminer l'efficacité de l'apport exogène par voie systémique (ou locale) de molécules antioxydantes enzymatiques (glutathion peroxydase, catalase ou superoxyde dismutase) ou non enzymatiques (glutathion, alphasévitols ou vitamine E, ascorbate ou vitamine C et bêta-carotène). Les résultats obtenus in vitro sur cultures cellulaires de kératinocytes ou de fibroblastes, et in vivo chez l'animal (souris) sont très prometteurs, mais leurs applications chez l'homme restent à préciser pour déterminer si cette photoprotection peut conduire réellement à une diminution de la photocarcinogénèse, du photovieillessement et de la photo-immunosuppression chez le sujet sain. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les études combinant plusieurs molécules antioxydantes en raison de leur synergie d'action, ce qui est en faveur de leur association [8, 26, 30, 82, 90]. La photoprotection diététique se rapproche de la photoprotection antiradicalaire et repose sur la prise de substances photoprotectrices par le biais de l'alimentation : acides gras polyinsaturés oméga-3 (huiles de poisson), polypodium leucotomos (fougère) et flavonoïdes (thé vert). Différentes études rapportent l'efficacité de ces substances contre la photo-immunosuppression et la photocarcinogénèse chez la souris et chez l'homme [27, 33, 38, 72].

## ■ Photoprotection médicamenteuse <sup>[88]</sup>

Différentes molécules, allant des vitamines aux immuno-suppresseurs, s'accompagnent d'un bon contrôle de la photosensibilité chez les sujets porteurs de photodermatoses, et sont couramment utilisées en pratique dans le traitement préventif des photodermatoses. Leur mode d'action est souvent mal connu.

### Antipaludéens de synthèse (APS)

Les APS utilisés sont le sulfate de chloroquine (Nivaquine<sup>®</sup>, comprimé [cp] à 100 mg, à la posologie de 300 mg/j) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil<sup>®</sup>, cp à 200 mg, de 400 à 600 mg/j). Ils ont une action anti-inflammatoire et immunodépressive. Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte, dans le psoriasis (risque de poussée), chez l'enfant âgé de moins de 7 ans (risque de mort subite). Les effets secondaires sont précoces (asthénie, nausées, céphalées, vertiges, toxidermies, leucopénies) ou tardifs pour les traitements prolongés de 6 mois : pigmentation bleu-gris cutanéomuqueuse, neuromyopathie et surtout atteinte oculaire (dépôts cornéens réversibles ou rétinopathie irréversible). Les complications oculaires nécessitent un bilan ophtalmologique préthérapeutique en cas de prescription de longue durée, à reconduire tous les 4 à 6 mois. L'hydroxychloroquine, dans les études ouvertes, est efficace dans 60 % des cas de lucite estivale bénigne (LEB) <sup>[61]</sup>. Dans une étude contrôlée à la dose de 600 mg/j (3 cp/j) pendant 20 jours en commençant 7 jours avant l'exposition, l'hydroxychloroquine ne prévient pas l'éruption de LEB mais réduit l'importance et la durée de l'éruption <sup>[77]</sup>. Dans la lucite polymorphe, les APS sont prescrits en continu du printemps à la fin de l'automne. Ils réduisent l'intensité de l'éruption et le prurit <sup>[63]</sup>. Ils sont totalement efficaces dans un certain nombre de cas. Ils sont également actifs dans le lupus érythémateux. Dans la porphyrie cutanée tardive, les APS (chloroquine) sont un traitement alternatif aux saignées mais sont utilisés à faible dose 100 mg/j, 2 fois par semaine avec augmentation progressive jusqu'à 100 mg/j. Ils sont inefficaces dans les autres photodermatoses.

### Caroténoïdes

En dermatologie, nous utilisons l'association bêta-carotène (10 mg)-canthaxanthine (15 mg) par gélules de Phénoro<sup>®</sup> Roche à la posologie de 1 gélule/10 kg de poids, en traitement d'attaque à débiter 15 jours avant l'exposition solaire déclenchante, puis passage à demi-dose au début des expositions solaires. Ils ont une action antiradicalaire. Ils s'accumulent dans la peau et sont à l'origine d'une coloration jaune orangé particulièrement visible dans les régions palmoplantaires. Ils peuvent également se déposer au niveau de la rétine avec possibilité de survenue d'une maculopathie en « paillettes d'or » en cas de traitement prolongé, asymptomatique et réversible en plusieurs mois à l'arrêt. Une surveillance ophtalmologique est à réaliser en cas de traitement prolongé, et il convient de ne pas dépasser la dose cumulée de 15 g de canthaxanthine (1 000 gélules de Phénoro<sup>®</sup> Roche). Les caroténoïdes, dans une étude ouverte, permettent d'obtenir 37 % d'absence d'éruption et 29 % d'amélioration dans la LEB <sup>[40]</sup>. Ils sont modérément efficaces dans la lucite polymorphe mais supérieurs au placebo <sup>[88]</sup>. Les caroténoïdes (bêta-carotène) sont très actifs dans la protoporphyrie érythropoïétique mais ils sont utilisés à forte dose (120 à 180 mg/j pour un adulte et 15 à 90 mg/j pour un enfant). La caroténémie doit se maintenir au-dessus de 400 µg/dL, entre 600 et 800 µg/dL. Ils sont inefficaces dans les autres photodermatoses.

### Vitamine PP

Elle est utilisée depuis longtemps dans les lucites idiopathiques. Son utilisation est fondée sur l'hypothèse non prouvée d'une anomalie du métabolisme du tryptophane dans les lucites. Le Nicobion<sup>®</sup> 500 est utilisé à la posologie de 4 à 6 gélules par jour, 15 jours avant l'exposition et pendant la période d'exposition. Dans la LEB, la vitamine PP peut contrôler la photosensibilité chez certains patients <sup>[65]</sup> mais une étude contrôlée montre une efficacité proche de celle placebo <sup>[41]</sup>. Elle est indiquée en cas de pellagre (exceptionnelle en France).

## Acide para-aminobenzoïque

Sous forme de Pabasun<sup>®</sup>, il est utilisé à la dose de 2 à 3 g/j, de façon empirique, dans la LEB, durant la même période que la vitamine PP avec 50 % de très bons ou bons résultats dans les études ouvertes <sup>[67]</sup>.

### Thalidomide

Il est utilisé dans le prurigo actinique devant l'absence d'autres traitements efficaces, à la dose de 100 à 200 mg/j. Des effets secondaires majeurs (tératogénicité et neuropathie) rendent son utilisation difficile, nécessitant une surveillance rigoureuse. Ce médicament n'est délivré que par la pharmacie centrale des Hôpitaux <sup>[88]</sup>.

### Antihistaminiques

Ils sont indiqués dans le traitement préventif des urticaires solaires avec l'efficacité rapportée de certaines molécules : terféndine (Teldane<sup>®</sup>) retiré du marché <sup>[52]</sup>, remplacé par la fexofénadine (Telfast<sup>®</sup>) 180 mg/j <sup>[79]</sup>, cétirizine (Zyrtec<sup>®</sup>) 10 mg/j <sup>[14, 59]</sup>, astémizole (Hismanal<sup>®</sup>) 10 mg/j <sup>[60]</sup>. Dans la LEB, la cétirizine ne présente pas de pouvoir préventif mais curatif si elle est utilisée à 2 cp/j (20 mg/j) <sup>[49]</sup>.

### Immunosuppresseurs

Ils sont indiqués dans les dermatites actiniques chroniques (DAC). L'azathioprine (Imurel<sup>®</sup>) est utilisé à la posologie de 150 mg/j (2,5 mg/kg/j) pendant 1 an au minimum avec un résultat satisfaisant dans 75 % des cas <sup>[64]</sup> mais une amélioration nette qu'au bout de plusieurs mois. La survenue d'hépatite toxique est un facteur limitant son utilisation. La ciclosporine est également efficace dans la DAC à la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/j <sup>[68, 69]</sup>. Un traitement prolongé est nécessaire devant la récurrence fréquente de la photosensibilité à l'arrêt. Les effets secondaires sont hypertensifs, rénaux et cancérogènes. La corticothérapie générale est une indication exceptionnelle pour les auteurs français dans le cadre du traitement préventif de la LEB (40 à 80 mg de Kenacort Retard<sup>®</sup> dans les jours précédant l'exposition déclenchante) mais est plus classique pour les auteurs anglo-saxons, à dose modérée et sur une courte période <sup>[70]</sup>.

## ■ Photothérapie <sup>[15, 18, 28, 42, 43, 48, 51, 74, 76, 88]</sup>

La photothérapie est le traitement préventif de deuxième intention des photodermatoses, indiquée en cas d'inefficacité de la photoprotection interne médicamenteuse associée à la photoprotection externe. La PUVAthérapie (association de 8-méthoxypsoralène [Méladinine<sup>®</sup>] 0,6 mg/kg per os, 2 heures avant l'irradiation UVA) ou la photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm) TL01 s'accompagnent d'un très bon résultat dans les photodermatoses idiopathiques (LEB, lucite polymorphe, DAC avec ici l'association d'une corticothérapie générale dans la phase initiale de la PUVAthérapie, urticaire solaire, prurigo actinique). La PUVAthérapie peut être utilisée dans la protoporphyrie érythropoïétique seule ou associée aux caroténoïdes. La photothérapie UVB à large spectre est abandonnée dans ce cadre devant une efficacité nettement inférieure à la PUVAthérapie ou à la photothérapie UVB à spectre étroit. Le mécanisme d'action de la photothérapie repose sur l'augmentation des défenses naturelles (pigmentation cutanée, épaisseur cutanée) mais surtout sur les effets immunosuppresseurs.

## PHOTOPROTECTION EXTERNE

### ■ Photoprotection vestimentaire

La photoprotection vestimentaire a été longtemps sous-estimée même si des vêtements adaptés offrent une protection simple et efficace contre le soleil <sup>[36]</sup>. Cependant, contrairement à l'opinion publique, certains tissus laissent passer largement les radiations UV procurant une très faible protection. Durant ces dernières années,

différentes études ont concerné les méthodes d'évaluation de la protection UV offerte par les vêtements avec apparition du facteur de protection UV des tissus (*ultraviolet protection factor* : UPF) qui est l'équivalent du coefficient de protection (CP) des crèmes solaires [23]. Les études ont également apprécié les facteurs influençant l'UPF. Il existe deux normes de détermination de l'UPF. La norme australienne (1996) et la norme anglaise [23] plus récente (1998). Une norme européenne est en cours d'élaboration.

#### Facteur de protection UV : UPF

La méthode classique de détermination de l'UPF est une méthode « in vitro » reposant sur la mesure de la transmission UV du tissu par spectrophotométrie. La comparaison de l'UPF déterminé in vitro et de l'UPF déterminé « in vivo » avec détermination de la DEM chez des sujets sains en peau protégée par le tissu et en peau non protégée a également été réalisée [31, 32], avec une bonne concordance si le tissu est placé à quelques millimètres de la peau. Les mesures réalisées « in vivo » avec le tissu en contact direct avec la peau donnent une valeur de l'UPF significativement plus basse en comparaison avec l'UPF « in vitro ». Les méthodes « in vivo » sont de réalisation plus longue et plus coûteuse. Ainsi, la méthode de détermination « in vitro » de l'UPF semble être la plus adaptée.

#### Différents facteurs influençant l'UPF [19, 31, 36, 46, 80]

Les propriétés anti-UV des tissus dépendent de plusieurs facteurs : tissage (serré type jean en coton ou lâche), type de fibre, couleur, degré d'humidité, degré d'étirement et usure. Le caractère serré du tissage est un facteur essentiel pour un UPF élevé. Plus le tissage est serré et moins les radiations UV sont transmises. Le type de fibre est également déterminant. Davis et al [19] ont réalisé l'étude de la transmission UV par spectrophotométrie de 28 tissus blancs : coton (C), laine (L), polyester (P), acétate, acrylique, rayonne et de deux mélanges : P/L, P/C avec détermination de l'UPF. Les UPF du coton, du lin, et de la rayonne étaient bas, situés entre 3 et 5. Les UPF du polyester étaient les plus élevés, situés entre 12 et 77 en fonction du tissage. Le mélange P/C était intéressant, offrant une photoprotection se rapprochant de celle du polyester, supérieure à celle offerte par le coton pur ; le mélange P/C étant plus agréable à porter en été que le polyester [19]. Les tissus foncés (bleus ou noirs) sont les plus efficaces contre les UV mais ils absorbent les infrarouges ce qui les rend inconfortables. L'UPF d'un tissu mouillé est généralement plus bas que celui du même tissu sec. L'UPF d'un T-shirt en coton augmente après un lavage seulement en raison de la diminution de l'espace entre les fibres (réduisant la transmission UV) secondaire au léger degré de rétrécissement. L'UPF de chaussettes de 50 deniers diminue de 868 % quant l'étirement est de 30 % [46]. Les cancers cutanés surviennent plus fréquemment au niveau des jambes chez les femmes en comparaison avec les hommes en raison d'habitudes vestimentaires différentes. Certains auteurs se sont intéressés à la photoprotection offerte par différentes chaussettes de 10 à 40 deniers. Les chaussettes les plus populaires (15 deniers) offrent une faible protection solaire (UPF < 2). L'UPF augmente légèrement à 3 pour des chaussettes de 40 deniers. Ainsi, les femmes qui ont besoin d'assurer une photoprotection au niveau des jambes doivent porter des pantalons ou au moins des chaussettes de 40 deniers [80]. Enfin, la protection offerte vis-à-vis des UVB ou vis-à-vis des UVA est différente en fonction du type de fibre. Ainsi, le polyester donne un haut niveau de protection contre les UVB mais sa perméabilité pour les UVA est significativement plus élevée que pour le coton, la viscose et le lin. Une diminution de la transmission UVA était constatée avec des fibres de polyester traitées par des particules de dioxyde de titane (taille des particules : 200 à 300 nm). La viscose et le lin ont des UPF bas mais un ratio UVA/UVB homogène [31]. D'autres études sont nécessaires pour déterminer quels effets biologiques induits par les radiations ultraviolettes sont quantifiés par l'UPF. La valeur de l'UPF in vitro est bien corrélée à l'érythème UVB-induit in vivo mais qu'en est-il de la corrélation UPF et autres effets biologiques des radiations ultraviolettes (en particulier corrélation UPF et prévention de la photocarcinogénèse) ?

#### Avantages de la photoprotection vestimentaire : sécurité, innocuité

La photoprotection vestimentaire est sûre, et un tissu offrant un UPF de 15 donne réellement ce niveau de protection solaire. À l'inverse, le niveau de photoprotection offert par un produit solaire dépend de plusieurs paramètres : quantité de crème appliquée, type de crème, résistance à l'eau du produit solaire et résistance à l'abrasion par le sable, fréquence d'application, lieu d'application. Ainsi, la photoprotection obtenue par la plupart des individus, à partir d'une crème solaire donnée est égale environ au tiers (ou moins) du coefficient de protection solaire du produit solaire utilisé [23]. La photoprotection vestimentaire est également dénuée d'effets secondaires en dehors de la possibilité de survenue d'une allergie vestimentaire via les colorants [7].

#### En pratique

Le modèle du vêtement photoprotecteur doit être attractif et approprié, recouvrant autant de surface corporelle que possible. La coupe du vêtement doit être large et bien aérée. Les vêtements photoprotecteurs sont spécialement recommandés pour les enfants. L'étiquetage des vêtements avec l'UPF est en cours d'élaboration, nécessitant une législation internationale. La première collection européenne de vêtements photoprotecteurs pour enfants a été appelée "Fun in the sun" (plaisir au soleil) [36].

#### ■ Photoprotection offerte par les produits antisolaires (PAS)

##### Constituants des produits antisolaires et mécanismes d'action

Les PAS sont constitués essentiellement de filtres chimiques organiques et/ou de poudres minérales, et, dans certains cas, d'autres constituants tels molécules antioxydantes ou accélérateurs de bronzage.

##### • Filtres chimiques

Il existe des filtres à spectre étroit absorbants dans l'UVB et des filtres à large spectre efficaces jusque dans les UVA. Ils agissent en absorbant les rayons UV et il existe une relation nette entre la structure chimique du filtre et son absorption des UV. Une légère variation de la structure peut influencer de façon importante le pic d'absorption. La concentration du filtre est importante parce qu'elle détermine le degré de protection du produit fini. L'augmentation de la protection peut être obtenue en augmentant la concentration du filtre (jusqu'à une concentration maximale recommandée pour chaque filtre) ou en associant plusieurs filtres dans le même produit, ce qui améliore la qualité finale du spectre d'absorption du produit solaire [75]. Il existe une trentaine de molécules agréées par la communauté économique européenne (CEE), un plus grand nombre absorbe préférentiellement les UVB, d'autres absorbent également les UVA (*tableaux I, II*). Les filtres chimiques les plus fréquemment utilisés en Europe sont les cinnamates (peu photostables), les dérivés du benzylidène camphre (bonne photostabilité) et le butyl-méthoxy-dibenzoylméthane. Un des derniers filtres mis sur le marché est le Mexoryl XL®. Son spectre d'absorption (UVB + UVA2 ou UVA courts) est similaire à celui du Mexoryl SX®. Il est associé à ce dernier dans les produits finis pour majorer la photoprotection UVA. Le butyl-méthoxy-dibenzoylméthane offre une photoprotection dans les UVA1 ou UVA longs avec une absorption jusqu'à 370 nm et un pic à 356 nm. Il absorbe également dans les UVA courts mais n'absorbe pas les UVB. Il est donc toujours associé à des filtres UVB. L'octocrylène est un filtre issu d'une nouvelle famille, les acrylates. C'est un filtre UVB dont le spectre déborde vers les UVA courts. Il est photostable et potentialise l'action des cinnamates.

##### • Écrans minéraux [75]

Ce sont des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent le rayonnement dans toute la longueur du spectre solaire (UV, visible et infrarouge). Depuis de très nombreuses années, des poudres telles que le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc ont été utilisées dans les



Tableau I. – Filtres UVB.

Famille	DCI	Concentration maximale	Pic d’absorption	Noms commerciaux
Cinnamates	2-éthylhexyl p-méthoxycinnamate (octylméthoxy-cinnamate	10 %	310 nm	Escalol 557 Eusolex 2292 Parsol MCX
	Isoamyl-p-méthoxycinnamate	10 %		Neo heliopan E1000
Dérivés camphrés	3-(4’-méthylbenzylidène) camphre 3-benzylidène camphre	6 % 6 %	290-300 nm	Unisol S22 Ultren BK
Acide para-aminobenzoïque (PABA) et dérivés	PABA	5 %	310 nm	Escalol 507 Eusolex 6007 Padimate O
	2-éthylhexyl p-diméthylamino-benzoate (octyl-diméthyl PABA)	8 %		
	Amyldiméthyl PABA	5 %		
	Monoglycéryl PABA	5 %		
Salicylates	Homomenthyl salicylate (homosalate) Octylsalicylate (2 éthylhexylsalicylate)	10 % 5 %	300 nm	Eusolex HMS Escalol 587
Benzimidazolés	Acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique	8 %	308 nm	Eusolex 232 Parsol HS
Triazolés	Octyltriazone	5 %		Uvinul T150

UVB : ultraviolets B ; DCI : dénomination commune internationale.

Tableau II. – Filtres à large spectre (UVB + UVA).

Famille	DCI	Concentration maximale	Pic d’absorption	Noms commerciaux
Benzophénones (BZP)	Oxybenzone (BZP3 ou 2 hydroxy-4 méthoxybenzophénone)	10 %	288 nm et 330 nm	Eusolex 4360 Escalol 567 Escalol 577
	Sulisobenzone (BZP4 ou Ac 2-hydroxy 4-méthoxy-benzophénone 5-sulfonique)	5 %		
Dibenzoylméthane	Butylméthoxy-dibenzoylméthane Isopropyl-dibenzoylméthane	5 %	356 nm (pas d’absorption UVB)	Parsol 1789 Eusolex 8020 (retiré du marché en 1993)
Acrylates	Octocrylène	10 %		(introduit en 1995)
Benzylidène camphre	Acide terephthalilydène dibornanone (dicamphro) sulfonique Drométrizole trisiloxane (silatrizole)	10 %	345 nm	Mexoryl SX (introduit en 1993)
			303 et 344 nm	Mexoryl XL (introduit en 1998)
Benzotriazoles	Dibenzotriazole		306 nm 348 nm 378 nm	Tinosorb M (introduit en 1999)

UVB : ultraviolets B ; UVA : ultraviolets A ; DCI : dénomination commune internationale.

PAS en association avec des filtres chimiques pour augmenter la photoprotection dans l’UVA long et le visible. Cependant, le résultat cosmétique était peu acceptable avec un aspect blanc des téguments. La réalisation ultérieure de poudres micronisées contenant des particules de taille inférieure a permis d’améliorer l’acceptabilité cosmétique. Plus la taille des particules est petite, meilleur est le résultat cosmétique. Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) micronisé est utilisé depuis 1989 avec une taille des particules variant de 10 à 50 nm contre 200-500 nm pour la forme non micronisée. La petite taille des particules dévie la photoprotection vers les UVB (maximum à 308 nm), avec un effet partiel entre 320 et 340 nm. Pour obtenir une bonne protection dans les UVB, une concentration de 5 % est nécessaire, la blancheur devient visible mais reste acceptable. L’oxyde de zinc micronisé est utilisé depuis 1992, il est moins efficace que le TiO<sub>2</sub> dans les UVB et offre une meilleure protection dans les UVA jusqu’à 380 nm. Ces poudres micronisées peuvent être utilisées isolément ou en association, sans filtres chimiques, particulièrement chez l’enfant en raison de l’absence quasi totale de passage transcutané et chez des patients (photo)allergiques aux filtres chimiques ou présentant une photodermatose idiopathique en poussée. Elles peuvent être utilisées en association avec des filtres

chimiques. La dispersion des particules micronisées dans le PAS est plus difficile, les particules peuvent former des agrégats et deviennent plus grosses, déplaçant alors la protection vers les UVA et le visible, et diminuant l’acceptabilité cosmétique.

- *Autres constituants incorporés dans les PAS*

*Les antioxydants* : leur rôle est de protéger les kératinocytes et les fibroblastes des effets délétères des ERO. Il s’agit essentiellement de l’alpha-tocophérol et de la vitamine C (acide ascorbique) mais également du flavophérol et du sélénium. Il a pu être montré que l’application de ces molécules apportait une protection partielle contre l’érythème lié aux UVB, la formation de *sunburn cells*, de rides et de tumeurs. Il ne faut cependant pas surestimer l’efficacité de ces molécules en application topique car elles ont un très faible pouvoir photoprotecteur en comparaison avec les filtres UV et elles doivent être considérées comme des adjuvants <sup>[75]</sup>.

*Les accélérateurs de bronzage* : leur rôle est d’accélérer le processus naturel de la mélanogenèse. Il s’agit essentiellement de la tyrosine ou de ses dérivés. L’efficacité clinique de ces molécules n’est pas encore démontrée. Elles ne devraient être utilisées que chez les sujets de phototype mat (fabriquant des eumélanines).

Le *véhicule* : il joue un rôle non négligeable dans la photoprotection finale du PAS. Il peut influencer le spectre d'absorption par son pH, il joue sur la substantivité du PAS, et son acceptabilité. Il peut enfin avoir un faible effet photoprotecteur.

Les *anti-inflammatoires* : acide 18 $\beta$ -glycyrrhétinique, biolysat hafnia, extraits de centella asiatica. Ces molécules sont sujets de controverses car elles diminuent le signal d'alarme du coup de soleil.

#### • Nouveauté et perspectives

Le dibenzotriazole est un filtre chimique organique, agréé au comité scientifique de la communauté européenne depuis août 1999. Cette molécule agit par absorption des UV (UVB-UVA courts, UVA longs) comme les autres filtres solaires mais en raison de sa grande taille (130 nm) elle possède également des propriétés de réflexion. Son spectre d'absorption montre trois pics : dans l'UVB à 306 nm et dans l'UVA à 348 puis à 378 nm. Cette molécule est photostable et sa taille importante explique sa non-pénétration cutanée.

Les perspectives sont représentées par l'élaboration de produits solaires contenant une enzyme de réparation de l'ADN, la photolyase encapsulée dans des liposomes. Cette enzyme répare spécifiquement les dimères de cyclobutane (lésions de l'ADN UV-induites) après photoréactivation par les UVA longs [83].

### Méthodes d'évaluation des produits antisolaires

#### • Coefficient de protection solaire (CP) anti-UVB

Le coefficient de protection est déterminé pour tous les PAS. Il évalue la protection du PAS contre la seule réaction inflammatoire aiguë, l'érythème actinique ou coup de soleil induit par les UVB. Il est déterminé en divisant la DEM de la peau protégée par la crème solaire, par la DEM de la peau non protégée, habituellement chez 20 volontaires. Différentes méthodes ont été élaborées : la méthode FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis en 1978, révisée en 1993 ; la méthode allemande (DIN) en 1984, la méthode australienne en 1986, puis la méthode Colipa proposée par l'industrie cosmétique européenne, en 1994 [75]. La méthode Colipa offre une meilleure standardisation de la source lumineuse et de la technique d'application de la crème solaire, utilisée à la dose de 2 mg/cm<sup>2</sup>, la possibilité d'effectuer également une lecture chromamétrique de la DEM en utilisant un chromamètre : colorimètre réfléchant qui quantifie numériquement la couleur, dans un espace à trois dimensions, selon le système, L\*, a\*, b\* (L\* : luminosité, axe noir-blanc, a\* : axe vert-rouge, b\* : axe bleu-jaune). La détermination du CP est réalisée chez 10 volontaires uniquement. La valeur numérique du CP est fonction de la méthode utilisée. En France, nous utilisons actuellement la méthode Colipa.

#### • Indice de protection UVA : IP UVA

La détermination de l'IP UVA n'est pas standardisée. Elle repose sur l'utilisation d'un système phototoxique (prise orale ou application cutanée de 8-méthoxypsoralène suivie d'une irradiation UVA de la peau, à dose croissante pour déterminer la dose phototoxique minimale avec et sans PAS), ou sur l'utilisation de la pigmentation immédiate induite par les UVA à doses croissantes avec détermination de doses pigmentantes minimales, avec ou sans PAS. Deux temps de lecture peuvent être réalisés :

- soit 30 minutes après la fin de l'irradiation avec détermination de la pigmentation immédiate (IPD : *immediate pigmentation darkening*) ;
  - soit 2 heures après la fin de l'irradiation avec détermination de la pigmentation persistante (PPD : *persistant pigmentation darkening*) [62].
- La valeur numérique de l'IP UVA est fonction de la méthodologie suivie et du temps de lecture à 30 minutes ou à 2 heures. En l'absence de standardisation, la comparaison de l'IP UVA de différents PAS est impossible si des méthodes de détermination de l'IP UVA différentes ont été utilisées. De plus, la méthode de détermination de l'IP UVA n'est pas toujours indiquée sur le tube ou le flacon du PAS. L'étude « in vitro » spectrophotométrique de la transmission UVA du PAS, selon la méthode de Diffey [25] est souvent

réalisée avec détermination du pourcentage d'UVA arrêté par le PAS déposé sur peau humaine ou sur plaque de quartz.

#### • Méthodes d'évaluation des PAS contre les effets chroniques des UV (photo-immunosuppression et photocarcinogénèse)

Durant ces dernières années, différentes méthodes permettant d'apprécier l'efficacité des PAS contre les effets chroniques des UV ont été développées, surtout par les laboratoires pharmaceutiques. En effet, le CP UVB et l'IP UVA donnent une indication uniquement sur des effets biologiques aigus (érythème actinique, pigmentation immédiate) et ne donnent aucune indication sur la protection des PAS contre les effets tardifs [93]. Ces méthodes ne sont pas reconnues de façon universelle. Nous les abordons en évoquant uniquement leur principe [55]. Ces différentes méthodes ont un intérêt scientifique élevé.

#### Méthodes évaluant la protection contre les lésions de l'ADN UV-induites

– Étude immunohistochimique ou par *western-blot* de l'expression de la protéine p53 : lorsque l'ADN est altéré, la cellule augmente la synthèse de la protéine p53 par activation du gène *p53*. Cette protéine joue un rôle majeur dans l'intégrité du génome car, soit elle facilite la réparation de l'ADN par ralentissement ou blocage du cycle cellulaire, soit elle induit l'apoptose cellulaire (mort cellulaire programmée, différente de la nécrose cellulaire) si les altérations de l'ADN sont trop importantes. Une absence d'augmentation de la synthèse de la protéine p53 démontre que le PAS protège des altérations de l'ADN [12].

– Étude des mutations UV-induites de la protéine p53 chez la souris et/ou du développement ultérieur de tumeurs cutanées [3, 4] : les mutations de la protéine p53 (C→T et CC→TT) semblent être un événement précoce dans la photocarcinogénèse cutanée humaine et murine. La prévention ou la diminution des mutations de la p53 par une crème solaire peuvent être un marqueur de son efficacité à prévenir la photocarcinogénèse.

– Étude immunohistochimique des dimères de thymine sur peau reconstruite in vitro [13, 92].

– Test des comètes (*Comet assay*) [56]. Il permet la détection des cassures simple brin de l'ADN. Après irradiation, la suspension cellulaire est lysée, puis est placée dans un gel d'électrophorèse et soumise à un champ électrique. La migration des fragments d'ADN cassés se fait vers l'anode. Après marquage fluorescent, une quantification est réalisée par analyse d'image. Un témoin non irradié apparaît comme une sphère. En cas de cassures de brins d'ADN, la migration réalise un aspect en « queue de comète ».

– Étude par immunofluorescence indirecte des protéines de stress ou *heat shock proteins* (HSP). Toutes les cellules exposées à un stress thermique, oxydatif ou UV augmentent la synthèse de molécules appelées HSP. L'HSP 72 est un marqueur de l'agression nucléaire par les UV.

#### Méthodes évaluant la protection contre la photo-immunosuppression

Ces méthodes in vivo reposent sur l'étude de l'hypersensibilité retardée aux allergènes de contact [29] et aux antigènes microbiens.

### Produit antisolaires idéal

Il doit être efficace contre les effets précoces (coup de soleil) mais également contre les effets chroniques, en particulier la photocarcinogénèse. Le CP UVB ne permettant pas de prévoir l'efficacité du PAS contre les effets chroniques infraérythémateux conduisant à la carcinogénèse, et les UVA étant impliqués dans la photocarcinogénèse cutanée [9], il convient de limiter le plus possible la différence entre le CP UVB et l'IP UVA. Les PAS offrant un CP UVB très élevé favorisent la surexposition aux UVA, particulièrement aux UVA1 carcinogènes, même si la photoprotection UVA offerte par les PAS s'est améliorée durant ces dernières années. Un rapport CP UVB/IP UVA inférieur à 2 est recommandé pour limiter la surexposition aux UVA. Le PAS doit avoir une bonne substantivité (capacité de se fixer au niveau de la couche cornée) et être photostable (absence de dégradation de la

molécule filtre solaire lors de l'exposition solaire) pour assurer une photoprotection durable dans le temps. Les filtres photostables in vitro sont les dérivés du méthylbenzylidène camphre (Eusolex® 6300, Mexoryl® SX), les benzimidazolés (Eusolex® 232), l'octyltriazone, alors que le butylméthoxy-dibenzoylméthane (Parsol® 1789) et certains cinnamates sont photo-instables. Cependant, les dérivés du méthylbenzylidène camphre améliorent la photo-instabilité des cinnamates (Parsol® MCX) ou du dibenzoylméthane (Parsol® 1789). Il doit être résistant à l'eau et à la sudation, et cosmétologiquement acceptable. Selon la Colipa, un PAS est dit *water resistant* si le CP UVB résiduel après deux bains de 20 minutes est supérieur ou égal à 50 %. Il est dit *waterproof* si le CP résiduel est supérieur à 80 % du CP initial, toujours après deux bains de 20 minutes. Les PAS de ce type ont une meilleure substantivité que les produits non résistants à l'eau. Les méthodes recommandées par la Colipa pour apprécier le degré de résistance à l'eau des PAS sont des méthodes in vivo sur volontaires, longues à réaliser, chères et posant des problèmes techniques (nécessité d'une baignoire). Ainsi, des méthodes in vitro d'évaluation de la résistance à l'eau des PAS ont été développées, comme celle de Diffey sur épiderme humain excisé et étude de la transmission UV par spectrophotométrie<sup>[85]</sup>. Le PAS ne doit pas être à l'origine d'irritation cutanée, d'allergie ou de photoallergie.

### Effets secondaires des PAS

- *Allergie et photoallergie aux filtres solaires* <sup>[17, 22, 53, 86, 89]</sup>

Durant les années 1990-1995 dans les différentes séries, ce sont les filtres solaires qui occupaient la première place, en particulier l'oxybenzone et l'isopropyl-dibenzoylméthane, avec une prédominance des photoallergies sur les allergies. L'isopropyl-dibenzoylméthane a été retiré du marché devant la fréquence de ces réactions, l'oxybenzone est toujours présente dans de nombreux cosmétiques du visage à visée anti-âge, mais a été retirée de la constitution des PAS vendus en pharmacie. Ainsi, la fréquence de ces réactions a nettement diminué, mais reste toujours possible pour l'oxybenzone. Les autres filtres solaires ont un pouvoir allergisant très faible. D'autres molécules entrant dans la constitution du PAS peuvent être à l'origine de réactions allergiques de contact : certains conservateurs (Kathon CG, méthyl-dibromo-glutaronitrile), certains excipients (armerchol L101) ou parfums (« fragrance mix »). De façon tout à fait récente, une allergie de contact à la triéthanolamine a été rapportée pour la première fois. Cet agent est utilisé comme un émulsifiant dans de nombreux cosmétiques<sup>[17]</sup>.

- *Absorption percutanée et photochimie des filtres*

La possibilité d'une absorption percutanée et d'un passage systémique a été signalée pour certains filtres solaires (PABA<sup>[8]</sup>, oxybenzone<sup>[35]</sup>) et également pour le dioxyde de titane<sup>[87]</sup>. In vitro, le PABA sensibilise la formation de dimères dans l'ADN et le méthyl-cinnamate augmente la mutagénicité UV induite. De plus, certains filtres comme le dibenzoylméthane peuvent engendrer des réactions radicalaires.

- *Inhibition de la synthèse de vitamine D et PAS*

Il s'agit d'un risque théorique, particulièrement chez le sujet âgé, chez qui les capacités de synthèse épidermique de la vitamine D diminuent<sup>[8, 71, 75]</sup>. Les études récentes<sup>[54]</sup> infirment l'hypothèse d'une carence en vitamine D, chez les utilisateurs réguliers de PAS, en zones ensoleillées. D'autre part, chez des patients porteurs de xeroderma pigmentosum et assurant une photoprotection externe rigoureuse, des taux normaux de vitamine D ont été constatés<sup>[81]</sup>.

### Limites des PAS

Plusieurs enquêtes épidémiologiques<sup>[9]</sup> dans les années 1986 -1996 ont analysé la relation usage de PAS et survenue de cancers cutanés, et ont montré une absence de protection et même une augmentation du risque de carcinome et de mélanome chez les utilisateurs de PAS par rapport aux non-utilisateurs. Ces résultats doivent être nuancés

car toutes ces études concernent l'usage de PAS anciens offrant une photoprotection essentiellement contre les UVB. D'autre part, de nombreux facteurs peuvent expliquer le défaut d'efficacité des PAS (cf paragraphe photoprotection vestimentaire) et en particulier la quantité de crème appliquée en pratique par les utilisateurs. Lors de la détermination du CP UVB en laboratoire, il est appliqué une quantité de 2 mg/cm<sup>2</sup> de crème solaire. Durant ces dernières années, plusieurs études ont rapporté des quantités appliquées par les utilisateurs nettement inférieures allant de 0,39 mg/cm<sup>2</sup><sup>[5]</sup> chez les étudiants européens, à 0,5 mg/cm<sup>2</sup><sup>[11, 91]</sup>. Parallèlement, il existe une diminution très importante de la valeur numérique du CP UVB en fonction de l'épaisseur appliquée<sup>[84, 91]</sup>. La diminution est d'autant plus sévère que la valeur du CP UVB est haute. Ainsi un CP UVB à 50 pour 2 mg/cm<sup>2</sup> passe à 18 pour 1,5 mg/cm<sup>2</sup>, à 7 pour 1 mg/cm<sup>2</sup> et à 2,7 pour 0,5 mg/cm<sup>2</sup>. Un CP UVB à 4 pour 2 mg/cm<sup>2</sup> passe à 2,8-2 et 1,4 pour 0,5 mg/cm<sup>2</sup><sup>[91]</sup>. Ainsi, la quantité de PAS appliquée a un effet significatif sur la valeur numérique du CP UVB. La quantité appliquée varie en fonction du territoire (visage > jambes) et de la galénique du PAS (la quantité la plus faible est constatée pour la crème, puis le lait, puis le gel). Diffey a étudié la différence de quantité appliquée entre PAS chimique et PAS minéral chez 25 volontaires. La plupart des sujets appliquaient une quantité de PAS minéral égale à deux tiers de la quantité de PAS chimique, conduisant à un CP du PAS minéral à 50 % de celui obtenu avec un PAS chimique. Il n'y avait pas de différence dans la quantité de produit appliquée entre des PAS chimiques de CP différents, ainsi la protection offerte augmentait de façon linéaire avec le CP de ces produits. Enfin, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la quantité appliquée selon le phototype<sup>[24]</sup>. Azurdia et al ont étudié l'influence de l'éducation concernant la technique d'application du PAS chez six patients photosensibles, sur la quantité appliquée. L'éducation améliorait l'application du PAS avec une quantité moyenne de base de 0,11 mg/cm<sup>2</sup> augmentant à 0,82 mg/cm<sup>2</sup>, 2 semaines après l'éducation et à 1,13 mg/cm<sup>2</sup> 6 mois après. Avant l'éducation, les sites souvent oubliés étaient les oreilles, les tempes et le cou<sup>[6]</sup>. L'ensemble de ces travaux montre l'importance de la quantité de crème solaire appliquée.

### Place des PAS

Les PAS permettent d'éviter l'érythème actinique UVB induit lors des expositions solaires, mais seulement de limiter les effets chroniques (conduisant en particulier aux cancers cutanés) liés aux expositions quotidiennes, infraérythémales de la vie courante. L'utilisation des PAS ne doit pas inciter à augmenter le temps d'exposition solaire en raison de la suppression du signal d'alarme (coup de soleil). Ils viennent compléter les autres moyens de photoprotection, particulièrement la photoprotection vestimentaire, impérative chez l'enfant et l'éducation « solaire » de la population par le biais des campagnes d'information-prévention des risques solaires.

### ÉDUCATION « SOLAIRE » DE LA POPULATION

Devant la fréquence croissante des cancers cutanés, et particulièrement celle du mélanome malin (fréquence double tous les 10 à 15 ans et qui augmente plus rapidement que celle de la plupart des autres tumeurs malignes dans le monde<sup>[44]</sup>), constatée dans les années 1990, différentes campagnes d'information-prévention des risques solaires destinées au grand public se sont organisées dans différents pays. Les enfants et les adolescents sont la cible privilégiée de ces messages devant la surexposition solaire dans cette période de la vie et son risque spécifique de « brûlure » dans la survenue ultérieure du mélanome malin<sup>[73]</sup>. Les études actuelles évaluent le degré de connaissance des risques solaires et les habitudes solaires des parents pour leurs enfants<sup>[1, 73]</sup> ou des enfants<sup>[37]</sup> et adolescents<sup>[58]</sup> eux-mêmes. Les résultats de ces études indiquent que l'éducation solaire de la population doit être poursuivie, que les enfants-adolescents sont très réceptifs aux différents messages, modifiant nettement leur comportement face au soleil après une période d'éducation<sup>[34, 58]</sup>.



Tableau III. – Classification des produits antisolaires.

Classe	Protection offerte/érythème	CP UVB
0	maximale	> 30
I	majeure	> 15
II	élevée	10 à 15
III	moyenne	5 à 9
IV	faible	< 5

CP UVB: coefficient de protection contre les ultraviolets B.

Indications de la photoprotection

Les indications de la photoprotection concernent le choix du PAS chez le sujet sain et chez le sujet présentant une photodermatose, complété d’une photoprotection interne (médicamenteuse ou photothérapie) chez ce dernier.

CLASSIFICATION DES « PAS » ET APPRÉCIATION DU RISQUE SOLAIRE

Différentes classifications des produits antisolaires selon la valeur numérique du CP UVB ont été réalisées. Nous retenons celle présentée dans le tableau III.

L’appréciation du risque solaire tient compte chez le sujet sain du phototype du sujet, surtout de sa carnation (blanche, claire, mate) et des conditions d’ensoleillement. Plus la carnation est faible et plus les conditions d’ensoleillement sont extrêmes (avec une grande richesse en UVB comme sous les tropiques ou en altitude, particulièrement sur sol enneigé), plus le CP du PAS doit être élevé.

CHOIX DU « PAS » CHEZ LE SUJET SAIN

■ Chez l’adulte

Pour les premiers jours d’exposition estivale de plage en France un PAS de CP 15-30 (classe I) peut être proposé car il prévient efficacement l’érythème actinique en limitant la surexposition aux UVA facilitée par des PAS de CP supérieur à 30 (classe O) en raison de la suppression du signal d’alarme (coup de soleil). Lorsque le sujet sera bronzé, le PAS pourra être de classe II ou III. Un PAS de classe II peut être proposé d’emblée aux sujets de phototype mat. Les sujets aux cheveux roux et peau blanche doivent éviter le plus possible les expositions solaires, utiliser au maximum la photoprotection vestimentaire et si ces deux conditions ne peuvent être réalisées, ils doivent utiliser un PAS de classe I ou 0 sans changement ultérieur de classe. Chez l’adulte sain, un PAS chimique est conseillé d’autant que la quantité appliquée est supérieure en comparaison avec l’utilisation d’un PAS minéral. Le PAS doit être appliqué un quart d’heure avant l’exposition, en quantité suffisante, même en présence de nuages et renouvelé toutes les 2 heures et après la baignade.

■ Chez l’enfant

La photoprotection vestimentaire doit rester en première ligne, tout comme la limitation des temps d’exposition et l’absence de séjour

Tableau IV. – Indication de la photoprotection interne dans les principales photodermatoses idiopathiques.

	1 <sup>re</sup> intention	2 <sup>e</sup> intention	3 <sup>e</sup> intention
Lucite estivale bénigne (LEB)	Plaquenil® ou Phénoro® ou Pabasun® ou Nicobion®	Photothérapie UVB à spectre étroit	PUVAthérapie
Lucite polymorphe (LP)	Plaquenil®	Photothérapie UVB à spectre étroit	PUVAthérapie
Urticaire solaire	antihistaminiques	PUVAthérapie ou UVB à spectre étroit	Désensibilisation UVA puis PUVA-thérapie
Dermatite actinique chronique (DAC)	cortico-PUVAthérapie	Imurel®	ciclosporine

UVA : ultraviolets A ; UVB : ultraviolets B.

sur la plage aux heures de risque maximum d’érythème actinique (11 h et 14 h « solaire »). Les PAS complètent utilement ces mesures en choisissant un PAS de CP 15-30. Sur le plan galénique, il convient d’utiliser une crème, résistante à l’eau. Les PAS minéraux sont recommandés car ils offrent une photoprotection homogène dans tout l’UV (UVB + UVA), et car ils sont dénués des risques liés à la présence de filtres chimiques (allergie et photoallergie, risque de passage systémique et d’effets délétères) d’autant que la perméabilité cutanée est supérieure chez le petit enfant par rapport à l’adulte.

■ En conditions d’ensoleillement extrême

Un PAS de classe 0 (CP > 30) est recommandé surtout en cas de peau blanche et claire.

INDICATIONS DE LA PHOTOPROTECTION CHEZ LE SUJET PORTEUR D’UNE PHOTODERMATOSE

■ Choix du PAS

Le PAS doit être de classe 0 (CP > 30) et offrir la meilleure photoprotection UVA, particulièrement en cas de photodermatoses UVA dépendantes (LEB, photosensibilité d’origine médicamenteuse, hydroa vacciniforme, dermatite actinique chronique). Un PAS minéral doit être choisi en cas de photodermatose idiopathique en poussée, l’application de filtres chimiques sur une peau eczémateuse facilitant la survenue d’allergie et photoallergie aux filtres solaires. Cette photoprotection est insuffisante et doit être obligatoirement complétée par la photoprotection vestimentaire et la photoprotection interne (médicamenteuse ou photothérapie).

■ Photoprotection interne

Les indications de la photoprotection interne chez le sujet porteur d’une photodermatose sont abordées dans le chapitre de l’Encyclopédie Médico-Chirurgicale concernant les photodermatoses. Nous nous limiterons à un tableau de synthèse (tableau IV).

Références ➤

## Références

- [1] Abeck D, Feucht J, Schäfer T, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Parental sun protection management in preschool children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 ; 16 : 139-143
- [2] Akimoto S, Suzuki Y, Ishikawa O. Multiple actinic keratoses and squamous cell carcinomas on the sun-exposed areas of widespread vitiligo. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 824-825
- [3] Ananthaswamy HN, Loughlin SM, Cox P, Evans RL, Ullrich SE, Kripke ML. Sunlight and skin cancer: Inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens. *Nat Med* 1997 ; 3 : 510-514
- [4] Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Mascotto RE, Fourtanier A, Loughlin SM, Khaskina P et al. Inhibition of solar simulator-induced p53 mutations and protection against skin cancer development in mice by sunscreens. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 763-768
- [5] Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF, for the european organization for research and treatment of cancer melanoma cooperative group. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 288-291
- [6] Azurdia RM, Pagliaro A, Rhodes LE. Sunscreen application technique in photosensitive patients: a quantitative assessment of the effect of education. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 ; 16 : 53-56
- [7] Balato N, Lembo G, Patruno C, Ayala F. Prevalence of textile dye contact sensitization. *Contact Dermatitis* 1990 ; 23 : 111-126
- [8] Béani JC. La photoprotection. *Rev fr Allergol* 1999 ; 39 : 311-323
- [9] Béani JC. Photoprotecteurs externes et cancers cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 666-674
- [10] Béani JC, Amblard P. Généralités. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 363-369
- [11] Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbather's application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992-93 ; 9 : 242-244
- [12] Berne B, Pontén J, Pontén F. Decreased p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 148-153
- [13] Bernerd F, Vioux C, Asselineau D. Evaluation of the protective effect of sunscreens on in vitro reconstructed human skin exposed to UVB or UVA irradiation. *Photochem Photobiol* 2000 ; 71 : 314-320
- [14] Bisland D, Ferguson J. A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 62-64
- [15] Bisland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 708-712
- [16] Breitbart M, Garbe C, Büttner P, Weib J, Soyer HP, Stocker U et al. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the german central malignant melanoma registry. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 374-378
- [17] Chu CY, Sun CC. Allergic contact dermatitis from triethanolamine in a sunscreen. *Contact Dermatitis* 2001 ; 44 : 41-42
- [18] Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 956-963
- [19] Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: which fabric is most effective? *Int J Dermatol* 1997 ; 36 : 374-379
- [20] De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J, Norval M. Urocanic acid isomers and photosensitivity in healthy children. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 605-609
- [21] De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J, Norval M. The sunscreens effect of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 ; 12 : 95-99
- [22] De Leo VA, Suarez SM, Maso MJ. Photoallergic contact dermatitis. Results of photopatch testing in New York, 1985 to 1990. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1513-1518
- [23] Diffey BL. Sun protection with clothing. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 449-450
- [24] Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 103-105
- [25] Diffey BL, Robson J. A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum. *J Soc Cosmet Chem* 1989 ; 40 : 127-133
- [26] Eberlein-König B, Placzek M, Pryszilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamine C) and alpha-toco-phenol (vitamine E). *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : 45-48
- [27] Elmetts CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 425-432
- [28] Farr PM, Diffey BL. Treatment of actinic prurigo with PUVA: mechanism of action. *Br J Dermatol* 1989 ; 120 : 411-418
- [29] Fourtanier A, Gueniche A, Compan D, Walker SL, Young AR. Improved protection against solar-simulated radiation-induced immunosuppression by a sunscreen with enhanced ultraviolet A protection. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 620-627
- [30] Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. *Free Radic Biol Med* 1998 ; 25 : 848-873
- [31] Gambichler T, Avermaete A, Bader A, Altmeyer P, Hoffmann K. Ultraviolet protection by summer textiles. Ultraviolet transmission measurements verified by determination of the minimal erythema dose with solar-simulated radiation. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 484-489
- [32] Gies HP, Roy CR, Holmes G. Ultraviolet radiation protection by clothing: comparison of in vivo and in vitro measurements. *Radiat Protect Dosimetry* 2000 ; 91 : 247-250
- [33] Gonzalez S, Pathak MA, Cuevas J, Villarubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 50-60
- [34] Haworth AE, Collins M, Hughes BR. How are children's knowledge and attitudes affected by a health promotion campaign - An evaluation using the «draw and write» technique. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 41-42
- [35] Hayden JC, Robert MS, Benson HA. Systemic absorption of sunscreens after topical application. *Lancet* 1997 ; 350 : 863-864
- [36] Hoffmann K, Hanke D, Hoffmann A, Altmeyer P. Clothing as a protection against the sun. In : Altmeyer P, Hoffmann K, Stücker M eds. *Skin cancer and UV radiation*. Berlin : Springer-Verlag, 1997 : 363-370
- [37] Hughes BR, Wetton N, Collins M, Bishop JA. Health education about sun and skin cancer: language, ideas and perceptions of young children. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 624-629
- [38] Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev Med* 1997 ; 26 : 769-775
- [39] Jeanmougin M. Photodermatoses et photoprotection. Paris : Deltacom, 1983 : 11-39
- [40] Jeanmougin M. Caroténoides et lucite estivale bénigne. *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 (suppl 3) : 290-293
- [41] Jeanmougin M, Peyron JL, Roelands R, Noble JP, Marguery MC. Étude contrôlée nicotinamide-placebo dans la prévention de la lucite estivale bénigne. 5<sup>es</sup> Journées de Photobiologie, Reims, 20-21 octobre 1989
- [42] Jeanmougin M, Ribrioux A, Kalis B, Civatte J. Efficacité de la corticopuvathérapie dans les photosensibilisations persistantes. *Nouv Dermatol* 1986 ; 5 (suppl 3) : 219-222
- [43] Journé F, Léonard F, Kalis B. Traitement préventif de la lucite estivale bénigne (LEB) par UVB spectre étroit (pic 312 nm). *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 348-353
- [44] Katsambas A, Nicolaïdou E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 444-450
- [45] Kavanagh G, Crosby J, Norval M. Urocanic acid isomers in human skin : analysis of site variance. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 728-731
- [46] Kimlin MG, Parisi AV, Meldrum LR. Effect of stretch on the ultraviolet spectral transmission of one type of commonly used clothing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999 ; 15 : 171-174
- [47] Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Lardbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythral doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 53-62
- [48] Léonard F, Morel M, Kalis B, Amblard P, Avenel-Audran M, Béani JL et al. Psoralen plus ultraviolet A in the prophylactic treatment of benign summer light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 95-98
- [49] Léonard F, Peyron JL, Billardon M, Fondarai J, Groves S, Kalis B. Étude clinique de la cétirizine versus placebo dans le traitement préventif des lucites estivales bénignes. À propos de 40 sujets. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 354
- [50] Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K et al. Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1473-1478
- [51] Machet L, Vaillant L, Bensard P, Mullet P, Lorette G. Photosensibilité rémanente : traitement par puvathérapie et prednisolone (corticopuvathérapie). *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 737-743
- [52] Manciet JR, Jeanmougin M, Freychet F, Dubertret L. Traitement de l'urticaire solaire. À propos de 18 cas. Place de la terféndine. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 312-316
- [53] Marguery MC. La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration. *Rev fr Allergol* 1998 ; 38 : 394-400
- [54] Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 415-421
- [55] Marrot L, Belaidi JP, Chaubo C, Meunier JR, Perez P, Agapakis-Causse C. An in vitro strategy to evaluate the phototoxicity of solar UV at the molecular and cellular level: application to photoprotection assessment. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 403-412
- [56] Marrot L, Belaidi JP, Meunier JR, Perez P, Agapakis-Causse C. The Human melanocyte as a particular target for UVA radiation and an endpoint for photoprotection assessment. *Photochem Photobiol* 1999 ; 69 : 686-693
- [57] Meunier L. Photoprotection and photo-immunosuppression in man. *Eur J Dermatol* 1998 ; 8 : 207-208
- [58] Michel JL, Magnant E, et le réseau Ligérien du Mélanome. Évaluation de la compréhension du risque solaire chez 241 adolescents. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 371-375
- [59] Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Del Sorbo A. Cetirizine for solar urticaria in the visible spectrum. *Dermatology* 2000 ; 200 : 334-335
- [60] Monfrecola G, Nappa P, Pini D. Solar urticaria in the visible spectrum successfully treated with astemizole. *Dermatologica* 1990 ; 180 : 154-156
- [61] Montpoint S, Peyron JL, Meynadier J. Lucite estivale bénigne et antipaludéens de synthèse (APS) : revue de la littérature et étude rétrospective. *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 (suppl 3) : 287-290
- [62] Moyal D, Chardon A, Kollas N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 ; 16 : 245-249
- [63] Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual monitoring. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 379-386
- [64] Murphy GM, Maurice PD, Norris PG, Norris RW, Hawk JL. Azathioprine treatment in chronic actinic dermatitis: a double-blind controlled trial with monitoring of exposure to ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1989 ; 121 : 639-646
- [65] Neuman R, Rappold E, Puhl-Markl H. Treatment of polymorphic light eruption with nicotinamide: a pilot study. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 77-80
- [66] Nguyen TD, Siskind V, Green L, Frost C, Green A. Ultraviolet radiation, melanocytic naevi and their dose-response relationship. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 91-95
- [67] Noble JP, Jeanmougin M. Acide para-aminobenzoïque et lucites (190 cas). *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 (suppl 3) : 295
- [68] Norris PG, Camp RD, Hawk JL. Actinic reticuloid: response to cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 307-309
- [69] Paquet P, Pierard GE. Dermatitis actinique chronique sévère traitée par ciclosporine : 2 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ; 128 : 42-45
- [70] Patel DC, Bellanayake GJ, Seed PT, McGregor JM, Hawk JL. Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 829-831
- [71] Prystowsky JH. Photoprotection and the vitamin D status of the elderly. A concern for dermatologists. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1844-1848
- [72] Rhodes LE. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in dermatology. *Curr Med Liter* 1996 ; 1 : 63-68
- [73] Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 746-753
- [74] Roelands R. Pre-PUVA UVA desensitization for solar urticaria. *Photodermatology* 1985 ; 2 : 174-176
- [75] Roelands R. Shedding light on sunscreens. *Clin Exp Dermatol* 1998 ; 23 : 147-157
- [76] Ros AM. Puvathérapie for erythropoietic protoporphyria. *Photodermatology* 1988 ; 5 : 148-149

- [77] Rotteleur G, Thomas P, Béani J C, Jeanmougin M et al. Étude prospective multicentrique de l'efficacité de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) contre placebo dans la lécite estivale bénigne (LEB). *Rech Dermatol* 1988 ; 1 : 157-166
- [78] Saarinen KA, Lestringant G G, Masouye I, Frossard P M. Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 219-221
- [79] Schwarze H P, Marguery M C, Journé F, Loche F, Bazex J. Fixed solar urticaria to visible successfully treated with fexofenadine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001 ; 17 : 39-41
- [80] Sinclair S A, Diffey B L. Sun protection provided by ladies stockings. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 239-241
- [81] Sollitto R B, Kraemer K H, Digiovanna J J. Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: six years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 942-947
- [82] Steenvoorden D P, Beijersbergen Van Henegouwen G M. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B* 1997 ; 41 : 1-10
- [83] Stege H, Roza L, Vink A A, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 1790-1795
- [84] Stokes R P, Diffey B L. How well are sunscreen users protected? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 186-188
- [85] Stokes R P, Diffey B L. The water resistance of sunscreen and day-care products. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 259-263
- [86] Szczurko C, Domp Martin A, Michel M, Moreau A, Leroy D. Photocontact allergy to oxybenzone: ten years of experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 144-147
- [87] Tan H, Commens C A, Burnet L, Snitch P J. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol* 1996 ; 36 : 185-187
- [88] Thomas P, Bonneville A. Photoprotection et traitement des photodermatoses. In : Saurat J H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J M éd. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson, 1999 : 378-383
- [89] Trevisi P, Vincenzi C, Chiericato C, Guerra L, Tosti A. Sunscreen sensitization: a three year study. *Dermatology* 1994 ; 189 : 55-57
- [90] Werninghaus K, Meydani M, Bahwan J, Margolis R, Blumberg B, Gilchrist B A. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1257-1261
- [91] Wulf H C, Stender I M, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 129-132
- [92] Young A R, Sheehan J M, Chadwick C A, Potten C S. Protection by ultraviolet A and B sunscreens against in situ dipyrimidine photolysis in human epidermis is comparable to protection against sunburn. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 37-41
- [93] Young A R, Walker S L. Sunscreens: Photoprotection of non-erythema endpoints relevant to skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999 ; 15 : 221-225
-



# Photothérapie et photochimiothérapie par ultraviolets

M Jeanmougin

**Résumé.** – Plusieurs techniques de photothérapie sont utilisées avec succès dans le traitement de nombreuses dermatoses. La PUVAthérapie est une photochimiothérapie associant l'irradiation UVA après utilisation d'agents photodynamiques de la famille des psoralènes. En plus de cette technique, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de nouvelles sources émettant différents rayons ultraviolets : UVB à spectre étroit (TL01), UVB à spectre large, UVAB et UVA1 haute pression. Les effets biologiques des radiations lumineuses expliquent également l'utilisation thérapeutique de la photochimiothérapie extracorporelle ou de la photothérapie de l'ictère néonatal.

Après un bilan préthérapeutique soigneux, le praticien choisira le protocole de photothérapie le plus adapté pour traiter une dermatose donnée. Les indications, initialement cantonnées au psoriasis, se sont progressivement élargies : mycosis fongoïde (MF), parapsoriasis, dermatite atopique (DA), photodermatoses, vitiligo, pelade, eczéma de contact, lichen plan, prurit...

© 1999, Elsevier, Paris.

## Introduction

Depuis plus de 20 ans, plusieurs techniques de photothérapie sont utilisées avec succès dans le traitement de nombreuses dermatoses [22, 33, 41, 43, 83, 89]. Le dermatologue a ainsi à sa disposition plusieurs sources lumineuses (fig 1) qui lui permettent de choisir le protocole de photo(chimio)thérapie le plus adapté pour traiter une dermatose donnée.

## PUVAthérapie

Elle associe l'irradiation UVA après utilisation d'agents photodynamiques de la famille des psoralènes.

### MATÉRIEL D'IRRADIATION

Les lampes utilisées en PUVAthérapie sont des tubes fluorescents à vapeur de mercure basse pression (type Philips TL09, Philips CLEO-UVA, F 85 Sylvania) dont la distribution spectrale s'étale de 320 à 450 nm, avec un pic d'émission à 352 nm (fig 1). Elles équipent les cabines d'irradiation « corps entier » Waldmann ou Dixwell (qui sont actuellement les seules homologuées par le ministère de la Santé français, répondant à un certain nombre de règles de sécurité d'emploi) (fig 2) ou les modules d'irradiation adaptés à une irradiation localisée (mains, pieds, jambes) (fig 3).

La mesure de la dose UVA reçue par le patient dans la cabine est un problème essentiel. La dosimétrie doit être précise et fiable, parfaitement contrôlée par des capteurs adaptés (dont la courbe de réponse coïncide avec le spectre de la lampe), bien placés (double mesure sur plusieurs sites) et régulièrement nettoyés (encrassage par l'accumulation de poussières ou de graisses). L'intensité des lampes fluorescentes chute de 20 % aux extrémités (la tête et les jambes reçoivent moins d'UVA que le reste du corps) et diminue avec la

durée d'utilisation, nécessitant alors des temps d'irradiation beaucoup plus longs pour obtenir la même dose. C'est pourquoi il est fortement recommandé de changer les lampes après 500 heures d'utilisation.

### MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE DU PSORALÈNE

#### ■ PUVAthérapie systémique

Le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) est le psoralène de référence pour la PUVAthérapie. Il est administré par voie orale 2 heures avant l'irradiation UVA (Méladinine comprimés®), à une posologie calculée :

- selon le poids corporel : 0,6 mg/kg [89] ;
- selon la surface corporelle : 25 mg/m<sup>2</sup>, cette dernière méthode permettant une meilleure corrélation avec le volume plasmatique [105].

En cas d'intolérance (notamment digestive) au 8-MOP, le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) peut être utilisé à la dose de 1,2 mg/kg, prise 3 heures avant l'irradiation UVA (Psoraderm-5®). Son potentiel photomutagène et photocarcinogène, son efficacité antipsoriasique [8] apparaissent comparables à celles du 8-MOP.

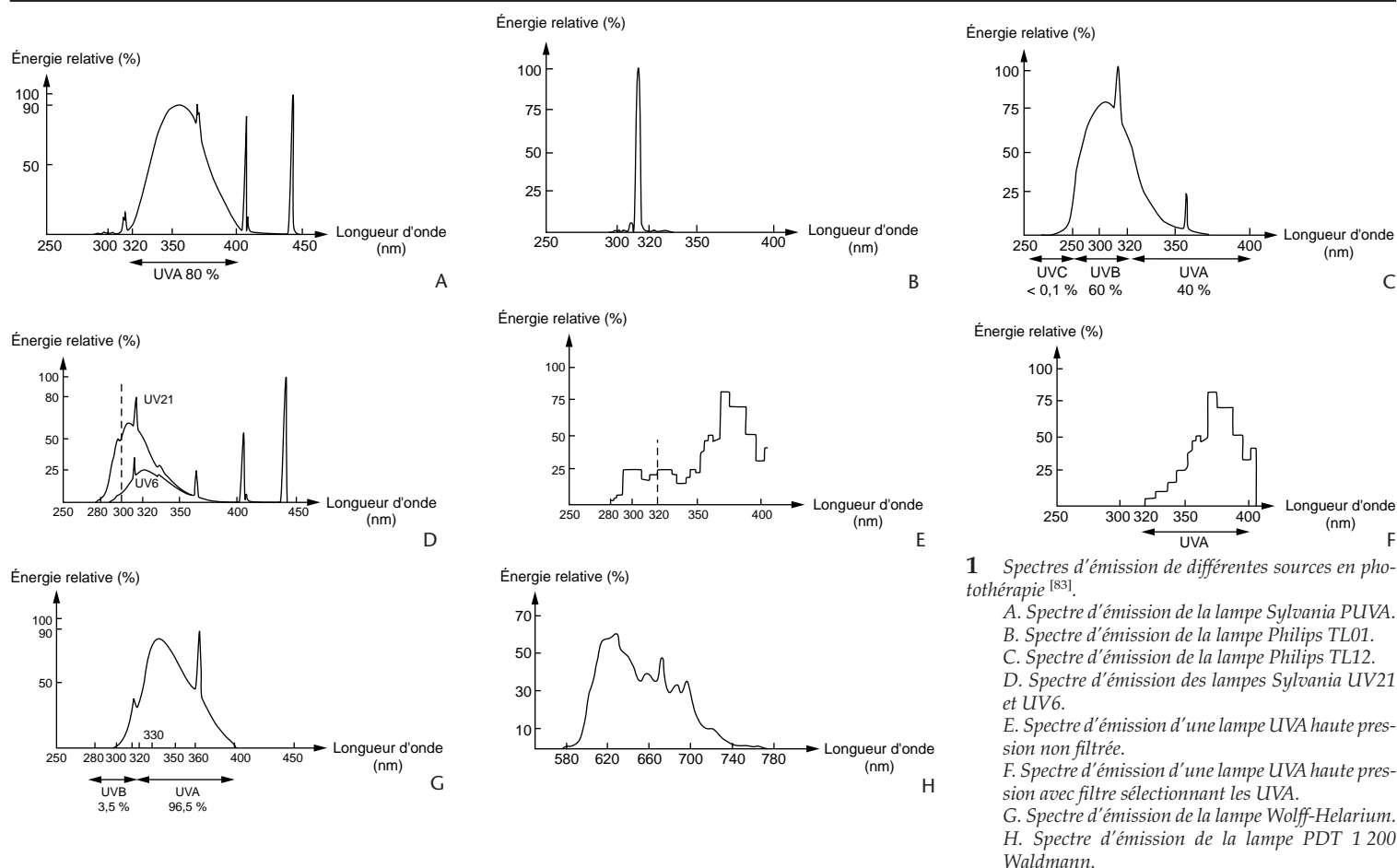
#### ■ PUVAthérapie topique

L'application locale d'une solution de méthoxsalène, suivie 1 heure après par l'irradiation UVA, est une technique peu recommandée du fait du risque très important de phototoxicité (brûlure cutanée).

#### ■ Balnéo PUVAthérapie

Cette technique consiste en l'immersion d'un segment de membre ou du corps entier dans une solution aqueuse de psoralène, suivie d'une irradiation UVA immédiate ou dans les 20 minutes qui suivent. La concentration en 8-MOP est de 3,6 mg/L, obtenue en

Michel Jeanmougin : Dermatologue consultant, unité de photodermatologie, service de dermatologie (professeur Louis Dubertret), hôpital Saint-Louis, 75475 Paris cedex 10, France.



2 Irradiation UVA en cabine.



3 Irradiation UVA en module palmoplantaire.

diluant dans l'eau du bain, selon le volume du patient, soit deux flacons de Méladinine solution forte® pour 100 L d'eau, soit trois flacons pour 150 L d'eau. La durée du bain est de 15 minutes et sa température doit être de 37 °C.

Elle permet une distribution cutanée uniforme du psoralène, tout en nécessitant des doses d'UVA trois à cinq fois plus faibles que celles reçues au cours d'une PUVAthérapie orale (réduction du temps d'irradiation) [15, 19]. Elle nécessite cependant de posséder une baignoire à proximité de la cabine et d'être particulièrement vigilant sur le protocole d'irradiation (risque d'érythème phototoxique).

Du fait d'une mauvaise connaissance du risque carcinologique, cette méthode doit être réservée aux :

- contre-indications des psoralènes per os (cataracte, insuffisance rénale) ;
- intolérances au 8-MOP (nausées, vomissements, céphalées) ;
- sujets nécessitant de trop longs temps d'irradiation en PUVAthérapie classique ( $> 13 \text{ J/cm}^2$ ), notamment les phototypes V et VI.

#### PROTOCOLES ET DOSES D'UVA

Le protocole dépend de la dermatose à traiter et du phototype du sujet. Les protocoles de référence ci-après sont ceux utilisés pour la PUVAthérapie des psoriasis vulgaires étendus.

Tableau I. – Protocole « agressif » de PUVAthérapie-8-MOP (0,6 mg/kg) dans le psoriasis vulgaire.

Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression à chaque séance J/cm²	Dose maximale J/cm²
II	2	0,5	8
III	3	0,5	10
IV	4	1	12
V	5	1	15
VI	6	1,5	20

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

Tableau II. – Protocole « doux » de PUVAthérapie-8-MOP (0,6 mg/kg) dans le psoriasis vulgaire.

Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression à chaque séance J/cm²	Dose maximale J/cm²
II	1	0,25	5
III	1,5	0,25	7
IV	2	0,5	9
V	2,5	0,5	12
VI	3	1	15

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

Tableau III. – Protocole balnéoPUVAthérapie - 8-MOP (3,6 mg/L) dans le psoriasis vulgaire.

Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression à chaque séance J/cm²	Dose maximale J/cm²
II	0,3	0,2	2
III	0,5	0,3	3
IV	1	0,4	4
V	1,5	0,5	5
VI	2	0,6	6

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

Le calcul de la dose d'exposition aux UVA est habituellement basée sur le phototype du sujet. Il peut également être fait, dans des centres spécialisés, après détermination de la dose phototoxique minimale<sup>[103]</sup> ; cependant, cette technique ne permet pas d'obtenir des résultats supérieurs en terme d'efficacité ou de dose totale d'UVA, à la technique basée sur le phototype<sup>[13, 20]</sup>. Lors de chaque séance, la dose d'UVA sera adaptée aux degrés d'érythème et de pigmentation photo-induits en peau non atteinte. Chez les patients qui réagissent peu après 10 à 15 séances, on peut accroître d'un comprimé la dose de psoralène, tout en diminuant la dose d'UVA de 10 à 30 %. Trois exemples de PUVAthérapie pour le psoriasis vulgaire sont indiqués dans les tableaux I, II, III, en sachant que l'efficacité antipsoriasique sera d'autant plus rapide que la dose d'UVA sera subérythémale.

L'érythème induit par la PUVAthérapie étant retardé (apparition 24 à 36 heures après l'irradiation, intensité maximale entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure)<sup>[46]</sup>, les séances seront espacées au minimum de 48 heures. Trois séances par semaine (lundi, mercredi, vendredi) constituent la fréquence la plus souvent utilisée, une fréquence bihebdomadaire paraît aussi efficace<sup>[20, 103]</sup>, mais ne permet pas d'économie en termes de dose totale ou de séances<sup>[13]</sup>.

Pour le psoriasis, la durée d'une cure, à raison de trois séances par semaine, s'étale sur 6 à 8 semaines, ne dépassant pas habituellement 30 séances au maximum. Une fois les lésions blanchies, il est conseillé d'arrêter la PUVAthérapie pour essayer de réduire les risques photo-induits cumulatifs. Le traitement d'entretien sera ainsi limité au minimum : pour certains auteurs<sup>[16, 89]</sup>, il ne présente aucun intérêt, alors que pour d'autres<sup>[16]</sup> l'arrêt progressif (deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis une fois par semaine pendant 4 semaines) permet de mieux contrôler une rechute rapide.

PRÉCAUTIONS ET SURVEILLANCE

■ Précautions générales

Le malade doit être informé des contraintes de la PUVAthérapie, des risques à court et long termes et des moyens de les éviter.

Le malade doit être régulièrement surveillé par le médecin. Pour optimiser l'index efficacité/tolérance, il doit être interrogé et examiné avant chaque séance et le praticien exécute personnellement l'acte médical.

Les directives de la Caisse nationale d'assurance maladie doivent être respectées.

– Après demande d'entente préalable, la cotation K10E est acceptée pour le psoriasis atteignant au moins 40 % de la surface corporelle (cette superficie étant chiffrée par la règle utilisée pour estimer l'étendue des brûlures ; directive du 12 juillet 1995), pour le MF, les états prémycosiques et parapsoriasiques.

– La cotation K3,5E, soumise à l'entente préalable, est réservée aux autres cas pathologiques : DA, vitiligo, pelade, lucites, lichen, urticaire, prurits...

■ Protection oculaire

Les psoralènes étant retrouvés dans le cristallin humain pendant au moins 12 heures après l'ingestion, la protection oculaire est indispensable.

Pendant les séances, la protection doit être complète, par des lunettes « coques » bien ajustées sur les paupières (type lunettes anti-UV Philips 41 Écran rouge). Elles peuvent exceptionnellement être omises, en cas d'extension palpébrale de la dermatose<sup>[22, 89]</sup>, dans la mesure où l'exposition oculaire aux UVA est négligeable quand les paupières sont fermées<sup>[97]</sup>.

Pendant les 24 heures suivant l'ingestion du psoralène, les yeux doivent être protégés par de larges lunettes avec caches latéraux, arrêtant les UVB et les UVA. La plupart des lunettes « garanties 100 % UV » filtrent correctement les UV, les verres clairs devant être préférés aux verres teintés pour des raisons de compliance<sup>[66]</sup>. Elles doivent être portées en cas d'exposition au soleil (direct ou à travers une vitre) ou à un éclairage fluorescent. Les lampes à incandescence, émettant principalement de l'infrarouge, ne nécessitent pas de protection UVA.

■ Protection cutanée

Pendant les séances, les organes génitaux masculins doivent être protégés par un matériel opaque, du fait d'un risque élevé de tumeurs génitales chez les patients ayant reçu de hautes doses de PUVAthérapie<sup>[114]</sup>. Il est souhaitable de recouvrir également la peau du visage (exposée constamment à l'irradiation ambiante), si elle n'est pas atteinte par la dermatose, par un tissu opaque aux UV<sup>[22, 89]</sup>. Les jours de séance, l'exposition solaire doit être interdite et les zones exposées naturellement au soleil doivent être protégées par des vêtements ou par des produits solaires anti-UVA. Les jours sans séance, les patients doivent également être encouragés à se photoprotéger.

Le risque carcinogène de la PUVAthérapie étant dose-dépendant, notamment pour les carcinomes épidermoïdes<sup>[68, 70, 115, 126]</sup>, il est fondamental de respecter les doses cumulées limites, à savoir :

- pour une cure : 100 à 150 J/cm² ;
- pour une année : 30 séances ;
- pour une vie : 150 à 200 séances, soit 1 200 à 1 500 J/cm²<sup>[89]</sup>.

Pour certains psoriasis sévères en poussées subintrantes, et en l'absence d'autres thérapeutiques appropriées, la dose cumulée peut atteindre 2 500 J/cm². Il est essentiel d'enregistrer, de façon permanente et soigneuse, le nombre de séances et les doses d'UVA, d'essayer de blanchir le psoriasis par des doses minimales efficaces. Chez les patients ayant reçu plus de 150 séances, il est essentiel de surveiller leur tégument une fois par an pendant au moins 15 ans<sup>[89]</sup> pour détecter les lésions précancéreuses et les carcinomes cutanés.



### MÉCANISMES D'ACTION

Les psoralènes peuvent s'intercaler entre deux bases pyrimidiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et, après irradiation par les UVA, vont former des photoadduits avec les acides nucléiques, liaisons monofonctionnelles ou bifonctionnelles. L'inhibition de la synthèse d'ADN qui en résulte et la réduction subséquente de la prolifération cellulaire expliquent en partie l'effet antipsoriasique de la PUVAthérapie.

Les autres effets biologiques de la PUVAthérapie sont mal connus. L'action immunosuppressive est certainement importante : réduction du nombre et des fonctions des cellules de Langerhans, diminution des lymphocytes T *helpers* circulants, génération de lymphocytes T suppresseurs spécifiques d'allergènes, production de cytokines par les kératinocytes irradiés, effet cytotoxique sélectif sur certaines cellules... La diversité des effets immunologiques et anti-inflammatoires explique l'usage de la PUVAthérapie dans diverses dermatoses.

Enfin, la stimulation mélanocytaire (pigmentation) et l'épaississement épidermique photo-induits s'ajoutent aux mécanismes d'action précédents et rendent compte en partie de l'efficacité de la PUVAthérapie dans les photodermatoses.

### EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de la PUVAthérapie [89, 127] peuvent être séparés en réactions précoces, habituellement mineures et n'empêchant pas la poursuite du traitement, et en réactions retardées, dominées par le risque carcinogène.

#### ■ Effets secondaires précoces

##### Intolérance digestive (nausées) au 8-méthoxypsoralène

Elle est fréquente et peut être limitée par le fractionnement des doses (prendre le 8-MOP avec un aliment lacté, pour une demi-dose 2,5 heures avant et, pour l'autre demi-dose, 2 heures avant la séance) ou la prise d'un antiémétique. Cet effet secondaire est dose-dépendant et peut être évité par la prise de 5-MOP [8], de suppositoires de Méladinine® ou la pratique d'une balnéo-PUVAthérapie [15].

##### Épaississement de la couche cornée et néomélanogénèse

Ces réactions biologiques photo-induites vont progressivement gêner la pénétration des UV et nécessiter une augmentation des doses au fur et à mesure des séances.

##### Érythème phototoxique

L'érythème induit par la PUVAthérapie est retardé, apparaissant 24 à 36 heures après l'irradiation, et atteint son intensité maximale entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure [38]. Son intensité est variable, pouvant s'accompagner de lésions bulleuses dans les formes sévères [46]. Il est lié soit à un surdosage accidentel (fig 4), plus souvent en dose d'UV (erreur de programmation, défaillance des systèmes de sécurité) qu'en psoralène (fréquent en balnéoPUVAthérapie), soit à la prise concomitante d'un médicament phototoxique (tableau IV), voire à l'ingestion d'aliments très riches en psoralènes [11].

En cas de surdosage en UV, il convient, le plus tôt possible, d'appliquer des dermocorticoïdes de grade I, de prescrire de l'indométacine, voire une courte corticothérapie générale.

On rapproche des réactions phototoxiques la survenue d'altérations unguéales (hémorragies sous-unguéales, photo-onycholyse, pigmentation), ainsi que les quelques observations de pustulose exanthématique [12].

##### Réactions photoallergiques au méthoxypsoralène oral

À l'inverse des réactions phototoxiques, elles sont exceptionnelles et responsables d'érythème généralisé [47]. Des allergies et photo-allergies de contact aux psoralènes topiques sont signalées [82]. D'autres réactions allergiques ont été rapportées lors de la



4 Érythème phototoxique par surdosage.



5 Lucite estivale bénigne déclenchée à la quatrième séance de PUVAthérapie (pour psoriasis).

PUVAthérapie : apparition d'un *rash*, syndrome fébrile, quelques cas de bronchoconstriction (probablement dus à la tartrazine, colorant contenu dans certains comprimés de psoralènes).

##### Xérose cutanée et prurit

La sécheresse cutanée est constante, nécessitant l'application systématique d'émollients. Le prurit est fréquent, habituellement modéré et cédant aux antihistaminiques et aux émoullients. Il peut très rarement être intense et résistant, ne cédant qu'à l'arrêt de la PUVAthérapie.

##### Douleurs cutanées profondes

Exceptionnellement observées mais très sévères, ces causalgies sont localisées spécifiquement à un dermatome et peuvent céder par des manipulations vertébrales ou être plus diffuses, liées à une hyperactivité du système sympathique, pouvant être améliorées par l'électrothérapie, l'injection de lidocaïne ou de bupivacaïne [101].

##### Altérations pilaires

Une hypertrichose, fréquente mais modérée, peut apparaître, disparaissant à l'arrêt du traitement ; rarement, un hirsutisme ou une alopecie peuvent être observés.

##### Photo-induction d'une dermatose

Elle n'est pas exceptionnelle : lucite estivale bénigne (LEB) (fig 5), herpès récurrent, acné, rosacée, dermite séborrhéique, phénomène de Köbner, bulloses auto-immunes (pemphigoïde, lichen plan pemphigoïde, pemphigus vulgaire) [46], exacerbation ou révélation d'un lupus érythémateux aigu disséminé [88].

##### Risque tératogène de la PUVAthérapie

Il peut être considéré comme nul [29] mais il est cependant recommandé d'éviter la grossesse pendant le traitement et d'arrêter la PUVAthérapie en cas de survenue d'une grossesse.

#### ■ Effets secondaires tardifs

##### Cataracte

La cataracte dite sénile est liée à la photo-oxydation des protéines du cristallin par les UVB et les UVA. Les psoralènes étant retrouvés

Tableau IV. – Médicaments systémiques photosensibilisants.							
Agents	Molécule responsable	Potentiel photosensibilisant	Phototoxicité	Photoallergie	Photorémanence	Spectre d'action	
Antidépresseurs	Imipramine	+	+	+		UVB	UVA
	Clomipramine	±		±			
	Désipramine	+		+		UVB	
	Amitryptiline	+		+		UVB	
AINS	Acide tiaprofénique	+	+	±			UVA
	Carprofène	+	+	±			UVA
	Diclofénac	±	±	±			UVA
	Ibuprofène	±	±	±			UVA
	Kétoprofène	+	±	+		UVB	UVA
	Naproxène	±	±				UVA
	Piroxicam	++	+	+	+	UVB	UVA
Antimitotiques	Actinomycine D	+	+			UVB	UVA
	Bléomycine	+	+			UVB	UVA
	Dacarbazine	+	+			UVB	UVA
	Fluorouracil	+	+			UVB	UVA
	Méthotrexate	+	+			UVB	UVA
	Vinblastine	+	+			UVB	UVA
Cyclines	Doxycycline	++	+			UVB	UVA
	Oxytétracycline	+	+			UVB	UVA
	Tétracycline	+	+			UVB	UVA
	Lymécycline	±	±			UVB	UVA
Phénothiazines	Chlorpromazine	++	++	+	+	UVB	UVA
	Prométhazine	++	++	+	+	UVB	UVA
	Alimémazine	+	+			UVB	UVA
	Lévomépromazine	+	+			UVB	UVA
	Pérazines	+	+			UVB	UVA
	Thioridazine	+	+	+	+		UVA
	Cabamazépine	±		±		UVB	UVA
	Diphénhydramine	±		±		UVB	UVA
Psoralènes	8-MOP, 5-MOP, TMP	+++	+++	±			UVA
Quinolones	Acide nalidixique	+	+				UVA
	Acide oxolinique	±	±				UVA
	Acide pipémidique	±	±				UVA
	Fluméquine	±	±				UVA
	Péfloxaxine	+	+				UVA
	Ciprofloxacine	+	+				UVA
	Énoxacine	±	±				UVA
	Norfloxacine	±	±				UVA
	Ofloxacine	±	±				UVA
	Sparfloxacine	++	++		+		UVA
Sulfamides	Sulfonamide	+	+	+	+	UVB	UVA
	Chlorothiazide	±	±			UVB	UVA
	Hydrochlorothiazide	+	+	+	+	UVB	UVA
	Furosémide	±		±		UVB	UVA
	Bumétanide	±	±			UVB	UVA
	Chlortalidone	±		±		UVB	UVA
	Tolbutamide	±		±		UVB	
	Chlorpropamide	±		±		UVB	
	Carbutamide	±		±		UVB	
Divers	Amiodarone	++	++			UVB	UVA
	Captopril	±		±			UVA
	Chlordiazépoxide	±	±				UVA
	Fénofibrate	+		+	+	UVB	UVA
	Flutamide	±		±		UVB	UVA
	Griséofulvine	+	+				UVA
	Hématoporphyrine	+++	++				UVA
	Nifédipine	±		±		UVB	
	Pyrrithinol	±		±			UVA
	Quinidine	+		+			UVA
	Tiopronine	±		±			UVA

± : exceptionnel ; + : rare ; ++ : fréquent ; +++ : constant.  
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TMP : triméthyl-psoralène ; 5-MOP : 5-méthoxypsoralène ; 8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

dans le cristallin au moins 12 heures après l’ingestion, la PUVAthérapie peut être responsable du développement ou de l’aggravation d’une cataracte, ce qui justifie les strictes mesures de protection oculaire (cf supra).

**Héliodermie**  
C’est un effet secondaire à long terme de la PUVAthérapie, responsable d’une atrophie avec dystrophies focales épidermiques, de modifications du conjonctif dermique (réduction de la

prolifération des fibroblastes, augmentation d’activité de la collagénase), de l’apparition de porokératoses actiniques.

Dystrophies mélanocytaires

La PUVAthérapie est susceptible d’induire plusieurs troubles pigmentaires : éphélides ; multiples petites lentigines disséminées, de la taille d’une tête d’épingle ; lentigines étoilées de couleur chamois ; macules gris bleuté ; mélanonychies longitudinales. L’apparition de ces lésions pigmentaires impose habituellement l’arrêt de la PUVAthérapie.

Carcinogénicité de la PUVAthérapie

C’est le problème essentiel à long terme car le risque de cancer cutané photo-induit est bien réel [14, 39, 68, 70, 77, 79, 114-116, 126] et impose des règles strictes de protection (cf supra).

Le risque de *carcinome spinocellulaire* est indiscutablement augmenté par la PUVAthérapie avec une forte association avec les doses cumulées [115]. Les carcinomes épidermoïdes n’apparaissent que chez 6 % des patients ayant reçu moins de 100 séances de PUVA, alors qu’ils atteignent 27 % des sujets ayant dépassé 260 séances, ce qui correspond à un risque relatif (RR) de 42 (par rapport au risque attendu dans la population générale). Ce risque dépasse 50 quand le nombre de séances de PUVA est supérieur à 300, ce qui rejoint le risque observé chez les greffés rénaux.

Pour les *carcinomes basocellulaires*, le risque est plus faible mais toujours dose-dépendant.

Les carcinomes épidermoïdes sont souvent précédés par des *kératoses* [14] dont l’apparition doit impérativement entraîner l’arrêt de la PUVAthérapie.

En dehors de quelques cas sporadiques de *mélanomes* apparus sous PUVAthérapie, le risque ne paraissait jusqu’à présent pas établi. L’étude prospective de Stern [116] infirme cette donnée : dans sa cohorte de 1 380 patients suivis depuis 1975, si le risque de mélanome observé au cours des dix premières années était celui attendu dans la population (RR : 1,1), au bout de 15 ans, ce risque passait à 5,4 et atteignait 8,8 chez les sujets ayant reçu plus de 250 séances.

Photothérapies UV

Leur principal avantage est de s’affranchir de la prise de psoralène avant les séances. La grossesse, l’insuffisance hépatocellulaire ou rénale ne sont plus des contre-indications. Le port de lunettes et la protection solaire ne sont plus nécessaires en dehors des séances.

PHOTOTHÉRAPIE UVB À SPECTRE ÉTROIT

Cette photothérapie, de développement récent [83], a été conçue initialement pour traiter le psoriasis, dans la mesure où le spectre d’action photothérapeutique du psoriasis est maximal entre 305 et 313 nm. Elle utilise ainsi des tubes fluorescents : lampe Philips TL01 dont le spectre d’émission UVB est très étroit, centré sur 313 nm ± 2 nm (fig 1).

Le protocole d’irradiation dépend du phototype du sujet et de la dermatose à traiter. Dans le psoriasis, la dose est progressivement augmentée en dix séances, en fonction du phototype et de la tolérance cutanée (dose infraérythémale), jusqu’à une dose maximale, poursuivie de la 11<sup>e</sup> à la 20<sup>e</sup>, voire 25<sup>e</sup> séance (tableau V).

Outre son efficacité dans le psoriasis [94, 95, 124], la photothérapie à spectre étroit est utilisée dans les DA sévères de l’adulte [30] et de l’enfant [18], dans certaines photodermatoses [10, 17, 51].

Les effets secondaires à court terme sont limités au risque d’érythème phototoxique, dont l’incidence est faible si l’on respecte la progression des doses. À long terme, le risque carcinogène est démontré chez la souris [25, 128], mais est probablement inférieur à celui de la PUVA ou des UVB à large spectre. En attendant les résultats des études prospectives chez l’humain, il paraît raisonnable de limiter à 200 le nombre de séances sur une vie.

PHOTOTHÉRAPIE UVB À SPECTRE LARGE

Elle utilise des tubes fluorescents à vapeur de mercure à basse pression : lampes Philips TL12, Sylvania UV21 ou Sylvania UV6 qui émettent majoritairement des UVB, mais dont les spectres d’émission sont quelque peu différents (fig 1), responsables dès lors d’un potentiel érythématogène inégal [83].

Le protocole d’irradiation dépend de la dermatose et du phototype : dose initiale à 70 % de la dose érythémagène minimale (DEM), soit de 20 à 60 mJ/cm<sup>2</sup> (pour les TL12), progression des doses de 20 % par séance jusqu’à une dose maximale de 200 à 400 mJ/cm<sup>2</sup>.

Dans le psoriasis, l’efficacité de la photothérapie UVB à large spectre est modérée, nécessitant des doses érythématogènes, administrées au moins trois fois par semaine. Des doses infraérythémales entraînent une pigmentation progressive qui gêne la pénétration des UVB [83]. Cette photothérapie a été également utilisée dans la DA [50], les lucites idiopathiques [1, 87], l’eczéma de contact [102, 110], les prurits de l’insuffisance rénale chronique [45], de la cirrhose biliaire [92] ou des sujets positifs au virus de l’immunodéficience humaine (VIH<sup>+</sup>) [81].

Les effets secondaires aigus nécessitent une surveillance étroite : fréquence du prurit et de l’érythème phototoxique, risque de kératoconjonctivite aiguë, xérose cutanée constante, récurrence herpétique. À long terme, le rôle carcinogène des UVB est bien connu [5, 114], mais semble plus faible que celui de la PUVAthérapie [117]. L’immunosuppression cutanée induite par les UVB [5] soulève le problème de leur utilisation chez les sujets infectés par le VIH, cependant la photothérapie UVB n’entraîne pas à court terme de détérioration de la fonction immunitaire chez ces patients [81].

PHOTOTHÉRAPIE UVAB

Utilisant un rayonnement proche du spectre solaire, cette photothérapie utilise :

- soit les tubes Wolff-Helarium émettant des UVB longs et des UVA courts (fig 1), permettant de réaliser la SUP (*selective ultraviolet phototherapy*) ;
- soit l’irradiation simultanée par des tubes UVB à spectre large (Philips TL12, Sylvania UV21, Sylvania UV6) et UVA à spectre large (Philips TL09, Philips CLEO, F85 Sylvania), dans une cabine équipée de ces deux types de lampes.

Le protocole d’irradiation varie selon le phototype (tableau VI). La tolérance est satisfaisante, limitée par les effets secondaires des UVB.

L’indication de la photothérapie UVAB n’est pas tant le psoriasis [125], où l’efficacité est inférieure à celle de la PUVA, que surtout les DA sévères [62, 78], dont plus de 90 % sont nettement améliorées en une

Tableau V. – Protocole photothérapie UVB-TL01 dans le psoriasis.											
Phototype Séance	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Dose maximale J/cm <sup>2</sup>
II	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	1,70
III	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,10
IV	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,50	2,50
V	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,50	3,00	3,00



Tableau VI. – Protocole photothérapie UVB + UVA.				
	Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression à chaque séance J/cm²	Dose maximale J/cm²
UVB	II	0,010	0,010	0,100
UVA		2	0,5	6
UVB	III	0,020	0,010	0,200
UVA		3	0,5	8
UVB	IV	0,030	0,020	0,300
UVA		4	1	10
UVB	V	0,040	0,020	0,400
UVA		5	1	12

vingtaine de séances [50], malheureusement la récidive est observée chez la moitié des sujets 3 mois après l’arrêt. La photothérapie UVAB est également utilisée pour les prurits sévères apparemment idiopathiques (prurigo) avec des résultats inconstants.

PHOTOTHÉRAPIE UVA HAUTE PRESSION OU UVA1

De développement récent, cette photothérapie utilise des lampes à vapeur de mercure haute pression (lampes Heraeus ou Philips) dont l’irradiance est très élevée (75 mW/cm²). Leur spectre d’émission se limite aux UVA1 longs, à condition d’être soigneusement filtrés (fig 1).

Utilisée essentiellement dans les pays germaniques (absence d’appareil homologué pour la photothérapie médicale en France), cette photothérapie UVA1 est indiquée dans :

- la DA, avec une efficacité supérieure à celle de la photothérapie UVAB, à condition d’utiliser de fortes doses (50 à 130 J/cm²) cinq fois par semaine pendant 3 semaines [58, 60] ;
- dans les sclérodermies localisées [53, 112], les UVA1 à fortes doses (130 J/cm²) augmentant l’expression de la collagénase ;
- dans l’urticaire pigmentaire [113].

Les effets secondaires à long terme des fortes doses d’UVA1 méritent d’être précisés : héliodermie et surtout photocarcinogénicité, car les UVA se sont révélés mutagènes sur certaines cellules animales et humaines [23].

MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET DE SURVEILLANCE

La photothérapie UV doit être réalisée par un dermatologue entraîné à la photothérapie, disposant d’une cabine « corps entier » homologuée, équipée de tubes UVB et UVA, d’une dosimétrie précise et fiable.

La sélection des patients pouvant bénéficier d’une photothérapie UV doit être sévère, limitée aux dermatoses très invalidantes, en respectant les contre-indications : enfant de moins de 15 ans, phototype I (roux), antécédents de cancers cutanés, de traitement par les radiations ionisantes ou les immunosuppresseurs, nævi dysplasiques, prise concomitante de médicaments photo-sensibilisants.

La prise en charge par la Sécurité sociale se fera après acceptation de la demande d’entente préalable pour une cotation K3,5 E et une série de 30 séances.

La fréquence des séances est habituellement de trois séances par semaine (toutes les 48 heures) pendant 2 mois environ. Le traitement d’entretien (une séance par semaine) doit être limité au minimum, afin d’épargner le « capital joules » du patient.

Le risque d’effets secondaires à long terme (cataracte photo-induite, carcinomes cutanés) impose pendant les séances :

- la protection des yeux par des lunettes opaques anti-UV et des organes génitaux masculins par un *string* ;

- le respect des doses cumulées limites : pour une année = 30 séances ; pour une vie = 150 à 200 séances.

Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique a pour but de sélectionner de façon stricte les patients pouvant bénéficier d’une photothérapie. Son respect permet d’espérer une réduction des risques photo-induits. Il ne dispense pas d’expliquer soigneusement aux malades le protocole et ses contraintes, le bénéfice potentiel et les éventuels effets secondaires, tout en vérifiant leur compréhension et leur fiabilité, permettant d’obtenir un « consentement éclairé ».

BILAN CUTANÉ

Pour respecter les indications de la photothérapie, il est nécessaire de sélectionner les patients atteints de dermatoses sévères et invalidantes et de ne pas poser d’indication abusive, notamment d’ordre esthétique.

L’indication tiendra également compte des conséquences physiques et/ou psychologiques de la dermatose, des autres possibilités de traitement en comparant le rapport bénéfice-risque des différentes modalités thérapeutiques, de la réponse à une éventuelle photo(chimio)thérapie antérieure, de la prise concomitante de médicaments potentiellement photosensibilisants.

L’examen de tout le tégument est indispensable, permettant d’apprécier le phototype (établi sur les données de l’interrogatoire et la couleur de la carnation actuelle) et le degré d’héliodermie, l’aspect des nævi et de détecter d’éventuelles kératoses actiniques. L’état général du sujet sera pris en compte, notamment les maladies cardiovasculaires sévères (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle).

La disponibilité du sujet doit être établie, en particulier par rapport au lieu de résidence ou de travail, aux horaires.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à une photothérapie, et particulièrement à la PUVAthérapie orale, sont répertoriées dans le tableau VII.

Tableau VII. – Contre-indications à la PUVAthérapie.	
Contre-indications absolues	Syndrome des hamartomes basocellulaires Syndrome des nævi dysplasiques héréditaires Antécédent personnel de mélanome Lupus érythémateux systémique Dermatomyosite Maladies avec troubles de la réparation de l’ADN (xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophie, syndrome de Bloom, syndrome de Cockayne)
Contre-indications relatives majeures	Âge inférieur à 10 ans Grossesse, allaitement Antécédents de carcinome cutané Exposition antérieure aux radiations ionisantes ou à l’arsenic Présence de kératoses actiniques Traitement immunosuppresseur concomitant Porphyries
Contre-indications relatives mineures	Âge inférieur à 16 ans Cataracte Pemphigoïde, pemphigus Traitement antérieur ou concomitant par le méthotrexate ou la ciclosporine Altérations hépatiques biologiques Insuffisance rénale Photosensibilité cutanée, liée ou non à des médicaments photosensibilisants Sujet de phototype I (roux)

Il est conseillé d'exclure les patients de moins de 16 ans. Cependant, la PUVAthérapie ou la photothérapie UVB-TL01 peuvent être utilisées chez des enfants atteints de psoriasis sévère résistant aux autres thérapeutiques.

Un antécédent de carcinome cutané ne constitue pas une contre-indication absolue, particulièrement chez les personnes âgées, à condition que les autres thérapeutiques disponibles soient inefficaces ou inductrices d'effets secondaires potentiels dangereux. Dans ce cas, si le territoire du carcinome cutané siège en peau non atteinte, celui-ci doit être protégé pendant la photothérapie [89].

L'augmentation du risque de mélanome par la PUVAthérapie ayant été notée dans une étude prospective récente [116], il est justifié de traiter les patients ayant un risque élevé de mélanome par d'autres thérapeutiques qu'une photothérapie.

Bien que le risque tératogène de la PUVAthérapie puisse être considéré comme nul [29], il est recommandé aux femmes d'éviter la grossesse pendant ce traitement. Chez les patientes pour lesquelles la photothérapie ne peut être arrêtée du fait de la sévérité de la dermatose, la préférence est donnée à la photothérapie UVB [89].

La PUVAthérapie ne paraît pas modifier le statut immunologique des sujets ayant une sérologie positive pour le VIH [99], en l'état actuel de nos connaissances.

### CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE

Avec une protection oculaire adéquate (cf supra), le risque d'altérations oculaires par la PUVAthérapie est mineur. Cependant, chez les sujets ayant reçu plus de 100 séances de PUVAthérapie, une légère augmentation du risque de cataracte a été observée [2]. Une consultation ophtalmologique est nécessaire avant le début de la PUVAthérapie et sera répétée une fois par an en l'absence d'anomalie, si des cures répétées sont nécessaires.

Pour les autres photothérapies UV (sans psoralène), les risques oculaires sont inexistants, à condition de protéger les yeux pendant les séances par des lunettes opaques (cf supra).

### BILAN BIOLOGIQUE

Avant une PUVAthérapie, un bilan biologique minimal est souhaitable, particulièrement des fonctions rénales (créatininémie) et hépatiques (transaminases). Quelques élévations transitoires des transaminases ont été rapportées [34] au cours de la PUVAthérapie (associées, dans plusieurs cas, à l'ingestion supplémentaire d'alcool), le retour à la normale étant rapidement obtenu après arrêt du psoralène. Si le bilan hépatique initial est normal, il n'est pas justifié de contrôler ultérieurement les transaminases [89].

La possibilité d'exacerbation d'un lupus érythémateux par la PUVAthérapie [88] ou la photothérapie UVB justifie, s'il existe une suspicion de connectivite ou de dermatose photosensible, un dosage des anticorps antinucléaires et anti-RO (SSA) [89]. Un résultat positif nécessitera un bilan complémentaire pour éliminer la possibilité d'un lupus érythémateux.

### ÉVALUATION DES RISQUES

#### ■ Risque photosensibilisant

L'érythème phototoxique lié à la photothérapie est habituellement secondaire à un surdosage UV et s'explique le plus souvent par une mauvaise appréciation du phototype [46], lequel est volontiers surévalué.

Une réaction de photosensibilisation est possible par interaction entre certains médicaments et les UV :

- quand un malade devant bénéficier d'une photothérapie est traité par un médicament potentiellement phototoxique (*tableau IV*), il convient de repousser la photothérapie si la prescription est transitoire et le risque phototoxique élevé, ou de commencer par une faible dose d'UV si le traitement est prolongé et le risque phototoxique faible [46] ;

- quand un malade est traité par un médicament potentiellement photoallergisant (*tableau IV*), il n'y a pas lieu de modifier la photothérapie. En revanche, si une éruption photodistribuée apparaît pendant la cure, il convient d'incriminer le médicament et d'arrêter la photothérapie [46].

Le déclenchement d'une dermatose auto-immune en cours de PUVAthérapie est un phénomène rare : lupus érythémateux [88], pemphigoïde [6], lichen plan pemphigoïde [32], pemphigus [28]. Ces dermatoses constituent des contre-indications à la PUVAthérapie (*tableau VII*).

#### ■ Risque carcinogène

Le risque carcinogène des photothérapies, particulièrement de la PUVAthérapie, étant bien établi [68], la sélection très attentive des patients est de la plus grande importance, en s'enquérant du phénotype, du phototype, de l'intensité de l'exposition solaire naturelle, des antécédents de coups de soleil sévères, de l'utilisation d'appareils de bronzage UV, d'éventuelles photothérapies antérieures par UVB ou PUVA. Il est recommandé de ne pas dépasser les doses cumulatives limites pour une vie : 150 à 200 séances de photothérapie ou 1 200 à 1 500 J/cm<sup>2</sup> de PUVA [43, 89].

L'existence de nævi cliniquement atypiques justifie leur excision ou impose leur couverture pendant l'irradiation.

## Indications en fonction de la dermatose

### PSORIASIS

#### ■ PUVAthérapie

À condition d'administrer des doses subérythémales, un blanchiment du psoriasis vulgaire est obtenu dans 80 à 95 % des cas :

- par la PUVAthérapie orale en 15 à 30 séances, pour une dose totale d'UVA d'environ 100 J/cm<sup>2</sup> (60 à 150 J/cm<sup>2</sup>) (*fig 6A, B*) [8, 13, 20, 103, 107, 118], les modules pour irradiations localisées étant réservés aux psoriasis palmoplantaires (*fig 7A, B*) ;

- par la balnéoPUVAthérapie en 15 à 20 séances, pour une dose totale d'UVA d'environ 25 J/cm<sup>2</sup> (15 à 60 J/cm<sup>2</sup>) [15, 19, 74].

Les limites de la PUVAthérapie sont liées à certaines localisations plus réfractaires (coudes, genoux, jambes) ou inaccessibles aux UV (cuir chevelu, pubis, organes génitaux, sillon interfessier). Le traitement d'entretien augmente les doses cumulées d'UVA et sera limité au minimum [116]. Les psoriasis pustuleux et érythrodermiques ne sont pas de bonnes indications (aggravation possible).

Des traitements locaux peuvent être associés à la PUVAthérapie :

- un émollient qui peut être appliqué quelques minutes avant la séance sur les plaques psoriasiques résistantes, à condition d'utiliser une huile qui augmente la transmission des UVA, comme l'huile de paraffine [57, 67] ;

- une crème dermocorticoïde car elle absorbe très peu les UV [57] et constitue une association synergique [80] ;

- une pommade ou une crème à 50 µg/g de calcipotriol (Daivonex®) qui, à condition d'être appliquée biquotidiennement, entraîne un bénéfice synergique permettant une diminution de la dose cumulée d'UVA et du nombre de séances [27, 111] ; cependant, du fait d'une absorption des UV par le topique au calcipotriol [57], elle ne sera pas appliquée le matin de la séance ;

- les préparations salicylées, nécessaires pour décaper les plaques hyperkératosiques, ne doivent pas être appliquées avant les séances du fait de l'effet photoprotecteur de l'acide salicylique qui absorbe plus les UVB que les UVA [42, 57] ;

- les pommades à base de coaltar ou d'anthraline, qui affectent la transmission des UVA [57], seront soigneusement retirées avant les séances.



6 Psoriasis diffus.  
A. Avant PUVAthérapie.  
B. Après dix séances de PUVAthérapie.



7 Psoriasis pustuleux palmaire.  
A. Avant PUVA.  
B. Après 20 séances de PUVA.

L'association acitrétine-PUVAthérapie est synergique dans le psoriasis, bénéfice démontré par deux études contrôlées [107, 118]. Cette association, qualifiée de l'acronyme RE- (pour rétinolide) PUVA, permet une augmentation du nombre de malades blanchis (95 % des cas), une diminution du nombre de séances (15 séances) et une réduction de la dose cumulée d'UVA (d'environ 40 %), ce qui laisse espérer une diminution de risque photocarcinogène.

L'introduction du rétinolide ne modifie pas le protocole habituel de PUVAthérapie. La posologie du psoralène et l'horaire de la séance d'irradiation UVA restent inchangés dans la mesure où le rétinolide ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du 8-MOP. Les doses d'UVA délivrées sont celles du protocole traditionnel.

Le schéma de RE-PUVA le plus souvent utilisé dans le psoriasis est le suivant : l'acitrétine est débutée à la dose de 35 mg/j, 2 semaines avant la PUVAthérapie, posologie diminuée à 25 mg/j pendant la durée de la photothérapie, puis réduite à la dose minimale efficace pendant une éventuelle phase d'entretien par acitrétine seule [43].

Du fait des effets secondaires des rétinolides et de la nécessité d'un traitement prolongé pendant plusieurs mois, la RE-PUVA doit être considérée comme un traitement de seconde intention des psoriasis sévères et étendus, soit en situation de rechute ou de résistance malgré une photochimiothérapie bien conduite, soit ayant déjà reçu des doses élevées d'UV (dose cumulée supérieure à 1 000 J/cm<sup>2</sup> d'UVA) [43].

La combinaison avec le méthotrexate (15 mg par semaine), utilisé seul pendant 3 semaines puis associé à la PUVAthérapie jusqu'au blanchiment (la photothérapie étant ensuite continuée seule en traitement d'entretien), est une association synergique [85] qui doit

être réservée aux psoriasis très sévères. Elle est cependant plutôt déconseillée du fait de la possibilité d'accidents phototoxiques et de majoration du risque carcinogène.

L'association de ciclosporine à la PUVAthérapie est également synergique, le bénéfice étant cependant inférieur à celui obtenu par la RE-PUVA [93]. Elle n'est pas recommandée du fait de la potentialisation possible du risque carcinogène.

## ■ Photothérapies UVB

### Photothérapie UVB à large spectre

Associée au goudron de houille (technique de Goeckerman), à l'anthraline (technique d'Ingram), aux émollissants [9, 67] ou au calcipotriol [56], elle fournit de bons résultats (60 à 70 %) mais cependant inférieurs à ceux de la PUVAthérapie. Elle est efficace contre le psoriasis des sujets VIH + [26].

L'association d'acitrétine aux UVB (RE-UVB) améliore la réponse au traitement et diminue la dose totale d'UVB reçue [43, 73].

La prise concomitante de 8-MOP n'augmente pas l'efficacité des UVB à spectre large, contrairement aux UVA [84].

### Photothérapie UVB à spectre étroit (TL01)

Elle est plus efficace dans le psoriasis (80 à 90 % de bons résultats) [94, 95, 124], pour une dose cumulée de 20 à 30 J/cm<sup>2</sup> obtenue en 15 à 30 séances, que les UVB à spectre large et mieux tolérée à court terme en raison du risque plus faible d'érythème phototoxique. Si elle constitue une alternative à la PUVAthérapie de par sa simplicité d'emploi (pas de psoralène), ses résultats sont cependant légèrement



inférieurs à ceux obtenus avec la PUVAthérapie [124], qui reste la photothérapie de première intention dans les psoriasis sévères.

L'association avec le calcipotriol topique est synergique [55] mais celui-ci ne doit pas être débuté quand la photothérapie est déjà entamée (risque phototoxique). L'association aux rétinoïdes (RE-TL01) est d'un grand intérêt, les résultats étant cependant légèrement inférieurs à ceux obtenus avec la RE-PUVA [31].

La prise concomitante de 8-MOP (P-TL01) est efficace [90, 104], permettant d'obtenir des résultats identiques à ceux de la PUVAthérapie [21]. L'intérêt de la P-TL01 est néanmoins limité : mêmes effets secondaires, contraintes de l'utilisation des psoralènes oraux, méconnaissance des effets secondaires à long terme (photocarcinogène).

### Photothérapie UVAB

Elle est peu utilisée [125] et d'efficacité inférieure à celle de la PUVA.

## MYCOSIS FONGOÏDE

### ■ PUVAthérapie

L'efficacité de la PUVAthérapie dans les stades initiaux du MF est connue depuis 20 ans [41, 44] et récemment confirmée comme traitement de première intention [40] ; cependant l'amélioration du pronostic vital reste à confirmer. Son mode d'action est mal connu : inhibition de la synthèse de l'ADN, cytotoxicité directe, modulation immunitaire ?

Le protocole de référence est proche du protocole « doux » utilisé dans le psoriasis (*tableau II*), comportant un traitement d'attaque par trois séances par semaine, suivi d'un traitement d'entretien avec espacement progressif des séances : une fois par semaine pendant 1 mois, puis une fois toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis une fois toutes les 3 semaines pendant 3 mois, enfin une fois par mois pendant plusieurs années [40]. Si la nécessité de la photothérapie d'entretien est contestée par certains, il est admis, pour le MF, de dépasser la dose cumulée de 1 500 J/cm<sup>2</sup>, le risque carcinogène à long terme paraissant acceptable.

La PUVAthérapie est un très bon traitement du MF en plaques sans atteinte ganglionnaire, permettant d'obtenir une rémission complète (clinique et histologique) dans 80 % des stades IA (atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée) et dans 60 % des stades IB (atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée). Cette rémission est obtenue après environ 3 mois et 150 J/cm<sup>2</sup> [40] et se maintient à 5 ans dans 58 % des stades IA et dans 25 % des stades IB. Les rechutes sont souvent sensibles à une reprise de la PUVA. Dans les formes tumorales ou érythrodermiques (syndrome de Sézary), la PUVAthérapie est habituellement peu efficace.

Certaines associations thérapeutiques sont d'intérêt :

- corticothérapie générale, permettant de réduire la photosensibilité de certains MF ;
- rétinoïdes (RE-PUVA), permettant d'obtenir un blanchiment plus rapide et d'espérer une prolongation de la durée de rémission [108, 121]. L'acitrétine est débutée à 35 mg/j pendant la phase d'attaque de la PUVAthérapie, puis réduite à 20 mg/j pendant la photothérapie d'entretien [44] ;
- chimiothérapie locale, la méchloréthamine étant appliquée sur les sites sous-irradiés ou en cas de récurrence localisée ;
- interféron alpha, permettant d'augmenter le taux de réponse clinique à la PUVAthérapie [61, 86].

### ■ Photothérapies UVB

Les UVB à large spectre représentent une alternative à la PUVA, bien qu'ils soient théoriquement moins adaptés, ne pénétrant pas jusqu'à la composante profonde de l'infiltrat. Une étude rétrospective fait état d'une rémission complète (73 % des cas) et prolongée dans les stades de début du MF [98].

## PARAPSORIASIS

### ■ Parapsoriasis en grandes plaques

Celui-ci étant considéré comme un état prélymphomateux ou un MF de stade I, la PUVAthérapie est le traitement le plus utilisé dans les formes disséminées. Le protocole est identique à celui du MF (permettant un blanchiment dans 80 % des cas) mais le traitement d'entretien est limité à quelques mois.

### ■ Parapsoriasis digitiforme

Pour cette dermatose chronique bénigne, la PUVAthérapie n'est justifiée que dans les formes étendues, pouvant permettre des rémissions prolongées.

### ■ Parapsoriasis en « gouttes »

Ils peuvent revêtir trois formes cliniques : chronique, leucomélanodermique et aiguë varioliforme. L'amélioration des lésions sur les zones exposées au soleil a fait utiliser, pour les parapsoriasis en « gouttes » chroniques et étendus, la PUVAthérapie [96] ou les UVB à large spectre [63].

## DERMATITE ATOPIQUE

L'amélioration estivale de la DA a fait utiliser plusieurs techniques de la photothérapie : PUVAthérapie, photothérapies UVB, UVA ou mixtes UVAB [78].

### ■ PUVAthérapie

Avec un protocole « doux » (*tableau II*), les résultats du traitement d'attaque sont satisfaisants avec 70 à 93 % de malades blanchis au moins à 95 %, en 15 à 50 séances (25 en moyenne), pour une dose cumulée moyenne d'UVA entre 80 et 280 J/cm<sup>2</sup> d'UVA [100]. C'est environ deux fois le nombre d'irradiations nécessaires pour blanchir un psoriasis.

En revanche, le traitement d'entretien paraissait peu efficace lors des études initiales, la plupart des patients rechutant dès l'espacement des séances. Deux études récentes chez l'enfant remettent en lumière l'intérêt d'un traitement d'entretien : chez des enfants atteints de DA très sévère et handicapante, l'arrêt de la PUVAthérapie sans rechute a pu être obtenu dans 70 % des cas grâce à une diminution très progressive du rythme des séances, au prix d'une durée thérapeutique prolongée (37 semaines) et d'une dose cumulée d'UVA élevée de 371 J/cm<sup>2</sup> [4] à 1 118 J/cm<sup>2</sup> [109]. Si 60 % de ces enfants étaient encore en rémission plus d'une année après l'arrêt de la PUVA, le principe de la photothérapie d'entretien pose le problème des risques à long terme, en particulier chez l'enfant (cf infra).

Si la tolérance est généralement bonne, trois particularités doivent cependant être notées chez l'atopique : l'intensité de la xérose photo-induite (nécessitant l'application d'émollients), une photosensibilité particulière du visage, la possibilité de photodéclenchement d'un herpès facial (risque potentiel de dissémination).

### ■ Photothérapies UV

La photothérapie UVB à large spectre [50] n'est plus utilisée seule dans la DA.

La photothérapie UVB à spectre étroit (TL01) fournit des résultats très intéressants dans les DA sévères de l'adulte [30] et de l'enfant [18], avec 80 % de malades très améliorés après 20 à 30 séances, pour une dose cumulée moyenne d'UVB de 35 J/cm<sup>2</sup> chez l'adulte et de 18 J/cm<sup>2</sup> chez l'enfant. De plus, la consommation de dermocorticoïdes puissants est considérablement diminuée, d'environ 90 %. Dans les 6 mois après l'arrêt de la photothérapie, une rechute est observée chez 28 [30] à 50 % [18] des patients.

La photothérapie UVAB est la thérapeutique de référence [50, 62, 78] : plus de 90 % des patients sont blanchis ou très améliorés en 18 séances en moyenne, pour une dose totale de 1,8 J/cm<sup>2</sup> d'UVB et

de 104 J/cm<sup>2</sup> d’UVA. Trois mois après la fin de la photothérapie, 50 % des sujets présentent malheureusement une récurrence cédant plus rapidement à une deuxième cure.

La *photothérapie UVA1* s’est révélée efficace très rapidement dans la DA en poussée, avec une diminution du score de sévérité de 50 % en six séances seulement [58, 60], à condition d’utiliser des doses très importantes (15 séances journalières de 130 J/cm<sup>2</sup>). Si les effets indésirables sont mineurs (sensation de chaleur, xérose), la longueur de la séance (45 minutes) en limite l’utilisation pratique. De plus, le risque à long terme de cette nouvelle photothérapie doit être précisé, compte tenu des doses élevées d’UVA délivrées.

■ **En pratique**

La photothérapie occupe une place importante dans l’arsenal thérapeutique de la DA, mais n’en reste pas moins un traitement symptomatique qui doit être réservé aux formes sévères et résistant aux thérapeutiques habituelles chez les adultes et les adolescents. Elle permet de passer un cap difficile et de réduire la quantité de corticoïdes locaux appliqués.

Si plusieurs modalités de photothérapie sont en compétition, la technique à choisir en première intention est actuellement la *photothérapie UVB + UVA*, du fait d’une efficacité supérieure [50] et d’une réduction des effets secondaires. Deux techniques peuvent être considérées comme alternatives :

- la PUVAthérapie, qu’il faudrait prolonger par un traitement d’entretien, tout en sachant que son risque carcinogène est bien établi, imposant de ne pas dépasser une dose cumulée d’UVA de 1 500 J/cm<sup>2</sup> ;
- la photothérapie UVB à spectre étroit, dont les modalités doivent être codifiées. L’association TL01 + UVA paraît a priori intéressante, mais nécessite une étude comparative avec la photothérapie UVAB.

PHOTODERMATOSES

■ **Lucite estivale bénigne - lucite polymorphe**

La PUVAthérapie constitue le traitement préventif le plus efficace de la LEB, 80 à 90 % des patients ne présentant pas de poussée lors des expositions solaires ultérieures [1, 65, 87]. Elle est débutée 2 mois avant les vacances d’été, à raison de deux à trois séances par semaine, pour un total de 15 à 20 séances (*tableau VIII*). En cas de déclenchement d’une éruption de LEB sous PUVAthérapie (15 % des cas environ), le traitement est repris à la dose antérieure pendant deux séances, en associant au besoin une corticothérapie locale. Les facteurs limitants à cette photochimiothérapie sont le coût (imposant de réserver la PUVAthérapie aux LEB résistant aux traitements médicaux préventifs), le caractère astreignant, la limitation à une

Tableau VIII. – Protocole de PUVAthérapie -8-MOP (0,6 mg/kg) dans la lucite estivale bénigne.

Phototype	Dose initiale J/cm <sup>2</sup>	Progression	Dose maximale J/cm <sup>2</sup>
II	0,5	0,25 J/cm <sup>2</sup> à chaque séance	4
III	1		4,5
IV	1,5		5
V	2,5		6

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

seule série annuelle et la répétition des cures chaque année. La lucite polymorphe peut nécessiter un traitement plus prolongé, voire un traitement d’entretien.

La *photothérapie UVB à spectre large* est moins efficace (60 à 80 % des cas) et les incidents sont plus fréquents [1, 87].

La *photothérapie UVB-TL01* représente une alternative à la PUVAthérapie, d’efficacité comparable [10, 17, 51] mais permettant de s’affranchir de la prise de psoralène. Une cure préventive de 15 séances est nécessaire (*tableau IX*).

■ **Urticaire solaire**

La PUVAthérapie est un traitement efficace de l’urticaire solaire [1, 41]. Chez chaque patient, la détermination du spectre d’action et de la dose urticarienne minimale (DUM) en cabine est indispensable afin d’éviter le risque d’un choc anaphylactique par une irradiation trop intense. Le protocole doit ainsi être adapté à chaque patient, avec une progression très faible des doses. Quand la DUM est très basse, la PUVAthérapie peut être précédée d’UVAthérapie (six irradiations par jour pendant 3 jours) qui va augmenter le seuil et permettre de débiter la PUVAthérapie à des doses plus fortes. Les résultats sont satisfaisants après trois séances par semaine pendant 8 semaines, mais un traitement d’entretien (une fois par semaine) est le plus souvent nécessaire, par PUVAthérapie ou photothérapie UVA.

La *photothérapie UVB* (spectre large ou TL01) peut être efficace quand le patient est sensible aux UVA [1, 76].

■ **Dermatite chronique actinique**

Dans la dermatite chronique actinique (photosensibilisation rémanente, actinoréticulose), photodermatose sévère extrêmement invalidante, la PUVAthérapie est un traitement de choix, efficace dans plus de 70 % des cas [41, 49, 75]. Pour éviter les exacerbations photo-induites, la PUVAthérapie doit être associée à la corticothérapie orale [49, 75]. La prednisolone est débutée à la dose de 1 mg/kg/j, 1 semaine avant la PUVAthérapie et poursuivie pendant celle-ci. Les doses initiales d’UVA sont très faibles (0,25 J/cm<sup>2</sup>) et l’augmentation très prudente jusqu’à 6 J/cm<sup>2</sup>. La corticothérapie est diminuée progressivement sur 3 mois jusqu’à l’obtention d’une photoprotection efficace. Une PUVAthérapie d’entretien est nécessaire, la fréquence des séances étant espacée pendant l’hiver (deux séances par mois) et plus rapprochée pendant le printemps et l’été (une à deux séances par semaine). La guérison est habituellement obtenue après 2 à 7 ans de PUVAthérapie [41].

La *photothérapie UVB, à spectre large* [122] ou TL01 [17], associée ou non à la corticothérapie générale, a fourni de bons résultats, mais nécessite également un traitement d’entretien très prolongé.

■ **Autres photodermatoses**

Dans la protoporphyririe érythropoïétique, l’hydroa vacciniforme ou le prurigo actinique, la tolérance solaire peut être améliorée par la PUVAthérapie [41] ou les UVB-TL01 [17].

VITILIGO

Si la place de la PUVAthérapie est discutée pour le vitiligo [7] du fait de l’inconstance et de l’instabilité de la repigmentation obtenue, elle peut cependant aider à passer un cap, à permettre une amélioration de la qualité de vie pour quelques malades motivés, chez lesquels la souffrance morale est grave.

Tableau IX. – Protocole de photothérapie UVB-TL01 dans la lucite estivale bénigne.

Phototype	Séance	1 <sup>re</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	11 <sup>e</sup>	12 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	15 <sup>e</sup>	Dose cumulée J/cm <sup>2</sup>
II		0,10	0,13	0,16	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00	1,10	7,50
III		0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,30	1,10	1,20	1,30	1,40	11,00
IV		0,30	0,35	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00	1,10	1,20	1,30	1,40	1,55	1,70	13,80

■ PUVAthérapie

La PUVAthérapie orale reste actuellement la thérapeutique la plus efficace dans les vitiligos étendus et extensifs, malgré des résultats très moyens et bien souvent incomplets. Son protocole est nettement moins agressif que celui utilisé dans le psoriasis :

- chromophore : 0,3 à 0,4 mg/kg de 8-MOP absorbé 2 heures avant la séance ; 0,6 à 0,8 mg/kg de 5-MOP absorbé 3 heures avant ;
- irradiation UVA : en cabine « corps entier » ou par des modules locaux en fonction de la localisation des plaques achromiques ;
- fréquence : trois séances par semaine pendant 3 mois puis, en cas de réponse nette (apparition d’îlots de repigmentation), deux séances par semaine pendant une durée maximale d’une année ;
- dose d’UVA délivrée : variable selon le phototype (*tableau X*), régulièrement augmentée jusqu’à l’obtention d’un discret érythème rosé persistant.

La PUVAthérapie localisée après application de psoralènes topiques est controversée (risque de brûlure phototoxique) et ne s’adresse qu’à d’exceptionnels patients atteints de vitiligo localisé, en utilisant la Méladinine solution faible® à 0,1 % formulée dans la vaseline (concentration finale de 0,01 à 0,05 %), appliquée 30 minutes avant l’irradiation, une à deux séances par semaine.

Les résultats de la PUVAthérapie orale du vitiligo sont globalement décevants [7, 35, 41] avec une repigmentation esthétiquement acceptable (> 90 % de la surface atteinte) pour environ 15 % des patients, des résultats moyens (50 à 90 % de repigmentation) chez 25 % des sujets et des résultats médiocres ou nuls (< 50 % de repigmentation) pour 60 % des patients, et ceci pour des traitements prolongés au-delà de 100 séances.

Les premiers signes de repigmentation, en îlots périfolliculaires, apparaissent après 15 à 20 séances environ. Si aucune repigmentation n’est apparue après 3 mois d’un traitement bien conduit (30 séances environ), il faut conclure à un échec et interrompre la PUVA.

Le taux de réponse dépend du site corporel traité : les vitiligos des lèvres, mamelons, mains et pieds, coudes et genoux sont particulièrement réfractaires à la PUVA, tandis que les lésions du thorax, du cou et de la face répondent mieux. La repigmentation partielle, essentiellement périfolliculaire, est souvent difficilement acceptable sur le plan cosmétique. En cours de traitement, la repigmentation de certaines plaques peut coexister avec l’apparition de nouvelles taches achromiques. Après l’arrêt de la PUVA, la repigmentation complète d’une plaque est généralement définitive, ce qui n’est pas le cas des lésions partiellement repigmentées où le processus de dépigmentation reprendra habituellement.

Les doses d’UVA nécessaires à la repigmentation maximale sont très variables, entre 1 000 et 1 500 J/cm² pour les bons répondeurs. Le maximum admissible est de 150 à 200 séances, ce qui correspond à une durée de traitement de 12 à 18 mois [35].

Les paramètres pronostiques sont mal définis : les vitiligos acraux, segmentaires ou « à poils blancs » (témoignant d’une atteinte des mélanocytes folliculaires) ne répondent pas à la PUVAthérapie ; la survenue d’une repigmentation partielle ne permet pas de préjuger de la qualité du résultat final ; l’âge du malade, l’étendue et l’ancienneté du vitiligo ne semblent pas influencer la réponse au traitement [41], encore qu’il ait été suggéré que les vitiligos récents répondent mieux [35].

Tableau X. – Protocole PUVAthérapie - 8-MOP (0,3 mg/kg) dans le vitiligo.			
Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression	Dose maximale J/cm²
II	0,5	0,25 J/cm² à chaque séance	3
III	0,5		3
IV	1		4
V	1		4

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.

Les inconvénients de la PUVAthérapie, dans le vitiligo, limitent considérablement son utilisation : caractère astreignant de la technique, durée de la cure, violence des réactions phototoxiques sur les plaques achromiques (pouvant être responsables d’un phénomène de Köbner), dose cumulée totale d’UVA très élevée, nature symptomatique de cette thérapeutique, taux de récidence très élevé (d’environ 75 %) dans l’année qui suit l’arrêt de la photochimiothérapie [35], absence d’étude précise sur les effets à long terme, notamment sur le risque carcinogène. Il ne faut ainsi traiter que des malades motivés et informés, dont les plaques sont récentes et situées sur les zones centrales du corps, en excluant les patients de phototype I (préjudice esthétique mineur, risques photobiologiques majeurs).

■ Autres photothérapies

La PUVAthérapie peut être associée à la réalisation de greffes épidermiques sur les zones vitiligineuses, pour accélérer la repigmentation à partir des mélanocytes greffés.

La photothérapie UVB-TL01 pourrait avoir un certain intérêt : l’obtention de 63 % de bons résultats après deux séances par semaine pendant 1 an dans une étude récente demande à être confirmé (Westerhof W, Nieuweboer-Krobotava L. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1525-1528).

La P-héliothérapie est de maniement très délicat car les sources UVA sont remplacées par le soleil naturel dont l’irradiance est très variable en fonction des conditions photoclimatologiques (latitude, saison, horaire, couverture nuageuse...), expliquant le risque majeur de phototoxicité. Cette technique, qui nécessite une parfaite compréhension par un malade motivé, ne doit être utilisée que comme un relais estival de la PUVAthérapie. Les premières expositions n’excéderont pas 10 minutes vers 18 heures et seront augmentées progressivement par paliers de 10 minutes « en remontant » vers 17 heures. Le psoralène (8-MOP ou 5-MOP) sera ingéré 2 à 3 heures avant l’exposition. Le port de lunettes fumées est obligatoire dès l’absorption jusqu’au coucher du soleil. Immédiatement après l’exposition, toutes les zones découvertes seront protégées par une crème de facteur de protection solaire (FPS) supérieur à 30.

Les associations de khelline + UVA (furanochrome utilisé dans les pays germaniques, 100 mg per os 3 heures avant UVA ou par application topique), de phénylalanine + UVA (50 mg/kg per os 1 heure avant UVA ou par application topique) sont d’efficacité médiocre.

PELADE

La PUVAthérapie n’est pas le traitement idéal de la pelade mais constitue une alternative intéressante dans les pelades sévères, au retentissement psychosocial souvent majeur, d’autant qu’elles sont peu accessibles aux autres thérapeutiques (allergénothérapie de contact). Elle permet souvent une repousse acceptable, améliorant la qualité de vie du patient ; malheureusement, la fréquence des rechutes (> 50 % de cas) en limite son intérêt [41].

La PUVAthérapie orale est la plus adaptée, permettant d’obtenir de meilleurs résultats que ceux observés avec un psoralène topique [3]. Son protocole est un peu moins agressif que celui utilisé dans le psoriasis (*tableau XI*) :

- 0,5 mg/kg de 8-MOP, absorbé 2 heures avant la séance ;

Tableau XI. – Protocole PUVAthérapie : 8-MOP (0,5 mg/kg) dans les pelades sévères.			
Phototype	Dose initiale J/cm²	Progression à chaque séance J/cm²	Dose maximale J/cm²
II	1	0,25	4
III	1,5	0,25	5
IV	2	0,50	6
V	2,5	0,50	7

8-MOP : 8-méthoxypsoralène.



- irradiation UVA en cabine « corps entier », qui paraît fournir de meilleurs résultats que l’irradiation limitée au cuir chevelu ;
- deux à trois séances par semaine avec espacement progressif dès la constatation d’une repousse satisfaisante ;
- dose d’UVA régulièrement augmentée jusqu’à l’obtention d’un discret érythème.

L’efficacité varie selon le type de pelade, une repousse cosmétologiquement acceptable étant obtenue, en moyenne, chez 60 % des patients en cas de pelade extensive, 50 % pour les pelades totales et 30 % pour les pelades universelles ; résultats que certains assimilent à des rémissions spontanées [119].

Les meilleures indications sont les pelades en plaques multiples extensives, évoluant depuis moins de 5 ans, ayant bien répondu aux 10 à 30 premières séances. En l’absence de réponse au bout de 30 séances ou de 3 mois, la PUVAthérapie doit être arrêtée. En cas de repousse, la durée thérapeutique ne doit pas dépasser 12 mois.

ECZÉMA DE CONTACT

La PUVAthérapie (psoralène per os ou topique) avec irradiation localisée constitue un traitement d’appoint pour les dermatites eczématiformes chroniques des mains et/ou des pieds, lorsque l’allergène ne peut être évincé ou n’est pas reconnu [36, 41].

Elle entraîne un blanchiment chez plus de 60 % des patients pour une dose cumulative moyenne d’UVA de 100 à 200 J/cm<sup>2</sup>. La rémission après l’arrêt étant variable, un traitement d’entretien peut être justifié.

LICHEN PLAN

La PUVAthérapie est un traitement efficace du lichen plan généralisé, seule ou associée à l’acitrétine, entraînant 60 à 90 % de blanchiment en 20 à 30 séances [37, 41, 54]. La survenue d’hyperpigmentation résiduelle est relativement fréquente. La possibilité de récurrence peut justifier un traitement d’entretien. Les UVB-TL01 pourraient également être indiqués.

Le lichen plan oral érosif est nettement amélioré par quelques séances de PUVAthérapie localisée intrabuccale [41].

AUTRES INDICATIONS

De nombreuses autres dermatoses peuvent être améliorées par certaines photothérapies (PUVA, UVB large spectre, UVB-TL01, UVAB). Si l’efficacité est quelquefois établie par des études contrôlées, elle est le plus souvent rapportée lors d’études ouvertes ou d’observations anecdotiques, rendant critiquable la force de l’indication et la fiabilité du résultat (tableau XII).

PHOTOTHÉRAPIES AU COURS DE L’INFECTION PAR LE VIRUS DE L’IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

La photo-immunosuppression induite par les UV risque théoriquement d’aggraver l’immunosuppression de l’infection par le VIH et ainsi d’augmenter le risque carcinogène [120]. Les nouveaux traitements du syndrome de l’immunodéficience acquise ayant modifié radicalement le pronostic, il est licite de s’interroger sur l’éventuelle action néfaste des UV sur l’activation VIH ou sur le système immunitaire, en partie reconstitué grâce à la trithérapie antivirale.

Contrairement à ce qui a pu être observé in vitro et chez l’animal, où l’exposition aux UV est associée à une activation virale, aucune altération des paramètres immunitaires (nombre de lymphocytes CD4, bêta-2-microglobuline sérique, antigénémie P24) n’a pu être décelée chez les patients séropositifs pour le VIH traités par photothérapie UVB ou PUVA [69, 81].

Il est actuellement admis que la PUVAthérapie et la photothérapie UVB peuvent être utilisés chez les patients séropositifs pour le VIH, non porteurs d’une maladie de Kaposi, sous réserve d’une surveillance clinique et biologique [120]. Chez ces sujets, PUVAthérapie et UVB peuvent être utilisés indifféremment pour traiter efficacement les poussées de psoriasis et le prurit féroce (prurigo, folliculites à éosinophiles) qui affectent considérablement leur qualité de vie.

PHOTOTHÉRAPIE CHEZ L’ENFANT

Chez l’enfant, les photothérapies occupent une place restreinte, cependant certaines dermatoses graves de l’enfant peuvent nécessiter le recours à une photothérapie [72]. Dans cette situation,

Tableau XII. – Réponse de différentes dermatoses aux photothérapies.					
Dermatoses		UVB spectre étroit	UVB-TL01	UVA	PUVA
Urticaires chroniques	Mastocytoses	0 ++		0 ++ [113]	C ++ [91]
	Cholinergique	A +++			A +++
	Physiques	0 ++			C + [71]
	Dermographisme	A +	A ++		A ++
	Idiopathique				
Prurits	Amylose maculeuse	A ++			A ++
	Aquagénique	A +			0 +++
	Cirrhose biliaire primitive	A + [92]		A +	A +
	Hémodialysés	C ++ [45]		C +	
	Polyglobulies				0 +++ [48]
	Sujets VIH+	0 ++ [69]	A ++		0 ++ [120]
	Idiopathique (prurigo)	A +			A ++
Diverses	Capillarites purpuriques				0 +++ [59]
	Darier				A ++
	Dermatite herpétiforme				0 ++
	Dermatose acantholytique (Grover)				A +++ [41]
	Dystrophie des vingt ongles				A ++
	Granulomes annulaires généralisés		A ++		0 +++ [52]
	Histiocytosis X	A ++			A +++
	Ichtyose linéaire circonflexe (Netherton)				A +++
	Papulose lymphomatoïde				0 ++
	Pityriasis rosé de Gibert	C ++ [64]			
	Pityriasis rubra pilaire				A +
	Pustulose sous cornée (Sneddon)	A +++	A +++		A ++
	Réaction du greffon contre l’hôte	A ++		A ++	C ++ [123]
	Sarcoïdose				A ++
	Sclérodermies localisées			0 ++ [112]	A ++
	Scléromyxœdème				A ++

Nature de l’étude : C : contrôlée ; 0 : ouverte ; A : anecdotique.  
Efficacité : réponse +++ : complète ; réponse ++ : partielle ; réponse + : minime.

l'indication ne doit être soigneusement pesée qu'après une évaluation précise du rapport risque/efficacité, du fait des risques à long terme (cataracte, carcinogenèse), ceux-ci étant majorés si la photothérapie est débutée dans le jeune âge, particulièrement chez les enfants de phototype clair. C'est pourquoi les enfants de phototype I et II (avec éphélides) constituent des contre-indications à toute photothérapie.

De plus, la réalisation d'une séance de photothérapie et les mesures de photoprotection annexes nécessitent un minimum de coopération pour surmonter quelques contraintes pratiques. La prise de conscience de ces astreintes fait que l'âge minimal pour entreprendre une photothérapie est de 10 ans. Pour certains auteurs<sup>[72]</sup>, cette limite peut exceptionnellement être ramenée à 7 ans (et même moins) en cas de nécessité absolue, à condition de demander à un adulte volontaire d'accompagner le petit enfant dans la cabine.

La photothérapie ne sera discutée qu'en cas de dermatose très invalidante et après échec des autres moyens thérapeutiques, quand elle constitue la seule alternative à des traitements au moins aussi délétères (corticothérapie générale au long cours, immunosuppresseurs) ou quand il n'existe pas d'autre traitement efficace.

Quand plusieurs techniques de photothérapie sont en compétition, le choix se fera toujours vers celle qui est a priori la moins inductrice de risques à long terme. La préférence va ainsi à la photothérapie UVB-TL01 pour les psoriasis sévères et les parapsoriasis en « gouttes » chroniques, à la photothérapie UVAB dans la DA. Le recours à la PUVAthérapie reste possible chez le grand enfant, mais on essaye de reculer son utilisation, si possible après l'âge de 16 ans.

## **Photothérapies particulières**

### **PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE EXTRACORPORELLE**

La photochimiothérapie extracorporelle (ou photophérèse) est une

nouvelle forme d'immunothérapie reposant sur l'irradiation UVA, en dehors de l'organisme, des cellules mononucléées du patient mises en présence d'une substance photosensibilisante. Les cellules mononucléées circulantes sont collectées par un séparateur cellulaire et incubées en présence de 8-MOP (200 mg/mL), puis irradiées par 2 J/cm<sup>2</sup> d'UVA et réinfusées au patient. Ce traitement est réalisé 2 jours consécutifs par mois pendant au moins 6 mois.

Cette technique est surtout indiquée pour les formes érythrodermiques des lymphomes cutanés à cellules T (syndrome de Sézary) fournissant des réponses cliniques supérieures à 75 %<sup>[24]</sup>. Elle est également utilisée dans des études pilotes pour la sclérodermie systémique, le pemphigus, le scléromyxœdème, l'épidermolyse bulleuse acquise, les réactions aiguës ou chroniques du greffon contre l'hôte...

### **PHOTOTHÉRAPIE DE L'ICTÈRE NÉONATAL**

Chez environ 10 % des nouveau-nés, un ictère plus important que l'ictère physiologique justifie une photothérapie afin de prévenir les complications neurologiques secondaires à la fixation irréversible de bilirubine. Sous l'action de la lumière visible, la bilirubine est isomérisée en lumirubine, photodérivé hydrosoluble qui est excrété très rapidement dans les selles et les urines.

La notion de dose-dépendante a conduit à développer la photothérapie dite intensive (éclairage de 3 à 4 mW/cm<sup>2</sup>), qui permet d'obtenir une réduction de la bilirubinémie plasmatique aussi rapide et importante qu'après une exsanguinotransfusion. Si la théorie privilégie la lumière verte, c'est en pratique un tube fluorescent bleu (TL 20/52) qui s'est révélé être le plus efficace<sup>[106]</sup>.

## Références

- [1] Addo HA, Sharma SC. UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in the treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 539-547
- [2] Andley UP, Chylack LT Jr. Recent studies on photodamage to the eye with special reference to clinical phototherapeutic procedures. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 98-105
- [3] Arnoult E, Leonard F, Kalis B. Traitement des pelades graves par la PUVAthérapie. *Nouv Dermatol* 1986 ; 5 : 223-226
- [4] Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 791-795
- [5] Baadsgaard O. In vivo ultraviolet irradiation of human skin results in profound perturbation of the immune system. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 99-109
- [6] Bastian P, Drobacheff C, Laurent R. Pemphigoides bulleuses déclenchées par la PUVAthérapie. *Ann Dermatol Venerol* 1990 ; 117 : 734
- [7] Bazex J, Ortonne JP, Aitken G, Dubertret L, Umbert P, Lorette G, et al. Quelle est la place de la PUVAthérapie dans le traitement du vitiligo ? *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; 121 : 273-278
- [8] Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 217-220
- [9] Berne B, Blom I, Spangberg S. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. *Acta Derm Venerol* 1990 ; 70 : 474-477
- [10] Bilsland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow-band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 708-712
- [11] Boffa MJ, Gilmour E, Ead RD. Celery soup causing severe phototoxicity during PUVA therapy [letter]. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 334
- [12] Bonnetblanc JM, Combeau A, Dang PM. Pustulose exanthématique aiguë généralisée photodéclenchée par l'association hydroxychloroquine-PUVAthérapie. *Ann Dermatol Venerol* 1995 ; 122 : 604-605
- [13] Buckley DA, Heazy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 417-422
- [14] Buckley DA, Rogers S. Multiple keratoses and squamous carcinoma after PUVA treatment of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21 : 43-45
- [15] Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, de Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994 ; 189 : 256-259
- [16] Castelneau JP, Beretti B, Amblard P, Peyron JL, Leroy D, Jeanmougin M et al. Quand et comment arrêter la PUVAthérapie dans le psoriasis ? *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; 121 : 602-605
- [17] Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventive treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 956-963
- [18] Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 653-655
- [19] Collins P, Rogers S. Bath-water compared with delivery of 8-methoxypsoralen PUVAtherapy for chronic plaques psoriasis. *Br J Dermatol* 1993 ; 127 : 392-395
- [20] Collins P, Wainwright NJ, Amorin J, Takshimipathi T, Ferguson J. MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with skin-type approach. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 248-254
- [21] De Berker DA, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 577-581
- [22] Drake LA, Ceilly RI, Cornelison RL, Dobes WL, Dörner W, Goltz RW et al. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 643-648
- [23] Drobetsky EA, Turcotte J, Chateaufneuf A. A role of ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 2350-2354
- [24] Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 573-579
- [25] Flindt-Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, Thune P. Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venerol* 1991 ; 71 : 245-248
- [26] Fotiades J, Lim HW, Jiang SB, Soter NA, Sanchez M, Moy J. Efficacy of ultraviolet B phototherapy for psoriasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995 ; 11 : 107-111
- [27] Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 351-354
- [28] Fryer EJ, Lebwohl M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 651-653
- [29] Garbis H, Elefant E, Bertolotti E, Serafinis MA, Prapas N. Pregnancy outcome after periconceptional and first trimester exposure to methoxalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 492-433
- [30] George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 49-56
- [31] Green C, Lakshminipathi T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of the efficacy and relapse rates of narrowband UVB (TL-01) monotherapy versus etretinate (RE-TL-01) versus etretinate-PUVA (RE-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 5-9
- [32] Grolleau-Rochiccioli P, Cadilhac H, Boulinguez S, Nicolas JF, Oksmann F, Samalen S et al. Lichen planus pemphigoides. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 295-298
- [33] Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 703-734
- [34] Hann SK, Park YK, Im S, Koo SW, Haam IB. The effect on liver transaminases of phototoxic drugs used in systemic photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 646-648
- [35] Hawk JL, Anstey A. The efficacy of PUVA treatment for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 176
- [36] Hawk JL, Le Grice P. The efficacy of localized PUVA therapy for chronic hand and foot dermatoses. *Clin Exp Dermatol* 1994 ; 19 : 479-482
- [37] Helander I, Jansen CT, Meurman L. Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: comparison of oral and external methoxalen regimens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1987 ; 4 : 265-268
- [38] Helms SE, Pokorney DR, Brodell RT. Prevention of severe acute sunburn in patients receiving phototherapy. *J Dermatol Treat* 1994 ; 5 : 139-142
- [39] Henseler T, Christophers E, Honigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 108-116
- [40] Herrmann JJ, Roegnich H, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker W et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 234-242
- [41] Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 775-790
- [42] Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Photoprotective action of emollients in ultraviolet therapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 361-365
- [43] Jeanmougin M. Photothérapies et rétinoides dans le traitement des psoriasis. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 455-462
- [44] Jeanmougin M. Photothérapie et rétinoides dans le traitement des lymphomes cutanés épidermotropes. *Nouv Dermatol* 1993 ; 12 : 552-558
- [45] Jeanmougin M. Photothérapie du prurit des hémodialysés. *Ann Dermatol Venerol* 1993 ; 120 : 723-725
- [46] Jeanmougin M. Eruptions bulleuses induites par les photothérapies. *Ann Dermatol Venerol* 1995 ; 122 : 124-128
- [47] Jeanmougin M, Manciet JR, Castelneau JP, Smadja J, Dubertret L. Photo-allergie systémique au méthoxalène. *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; 119 : 277-280
- [48] Jeanmougin M, Rain JD, Najean Y. Efficacy of photochemotherapy on severe pruritus in polycythemia vera. *Ann Hematol* 1996 ; 73 : 91-93
- [49] Jeanmougin M, Ribrioux A, Kalis B, Civatte J. Efficacité de la corticoPUVAthérapie dans les photosensibilisations persistantes. *Nouv Dermatol* 1986 ; 6 : 219-222
- [50] Jekler J, Larkö O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 151-156
- [51] Journe F, Leonard F, Kalis B. Traitement préventif de la lucite estivale bénigne (LEB) par UVB spectre étroit (pic 312 nm). *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 348-353
- [52] Kerber BJ, Huang CP, Morison WL. Photochemotherapy of generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 359-361
- [53] Kerschmer M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localized scleroderma by UVA 1 phototherapy. *Lancet* 1995 ; 346 : 1166
- [54] Kerschmer M, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. PUVA-Bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1210-1211
- [55] Kerschmer M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB. *Lancet* 1993 ; 342 : 923
- [56] Kokelj F, Lavaroni G, Guadagnini A. UVB versus UVB plus calcipotriol (MC 903) therapy for psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venerol* 1995 ; 75 : 386-387
- [57] Kornreich C, Zheng ZS, Xue GZ, Prystowsky JH. A simple method to predict whether topical agents will interfere with phototherapy. *Cutis* 1996 ; 57 : 113-118
- [58] Kowalick L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Neuber K, Köhler I, Grosch J et al. Low dose versus medium dose UVA1 treatment in severe atopic eczema. *Acta Derm Venerol* 1995 ; 75 : 43-45
- [59] Kriza J, Hunyadi J, Dobozy A. PUVA treatment of pigmented purpuric lichenoid dermatitis (Gougerot Blum). *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 778-780
- [60] Krutmann J, Diepgen T, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 564
- [61] Kuzel T, Roegnich HH, Samuelson E, Hermann JJ, Huria A, Rademaker AW et al. Effectiveness of IFN alpha 2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 257-263
- [62] Lacoste-Caillet P, Loesche C, Thomas P. Photothérapie de l'eczéma atopique : photothérapie sélective (SUP) versus UVA-UVB. *Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 353-356
- [63] Le Vine MJ. Phototherapy of pityriasis lichenoides. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 378-380
- [64] Leenutaphong V, Jiamton S. UVB phototherapy for pityriasis rosea: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 996-999
- [65] Leonard F, Morel M, Kalis B, Amblard P, Avenel-Audran M, Beani JC et al. Psoralen plus ultraviolet A in the prophylactic treatment of benign summer light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991 ; 8 : 95-98
- [66] Leow YH, Tham SN. UV-protective sunglasses for UVA irradiation protection. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 808-810
- [67] Leroy D, Domp Martin A, Deschamps P. Increased penetration of epidermis by high intensity ultraviolet rays following the application of vaseline oil. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1986 ; 3 : 51-52
- [68] Leyer LR, Farr PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 215-219
- [69] Lim HW, Vallurupalli S, Meola T, Soter NA. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 414-417
- [70] Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991 ; 338 : 91-93
- [71] Logan RA, O'Brien TJ, Greaves MW. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic demographism. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; 14 : 25-28
- [72] Lorette G, Taieb A, Haneke E, Happle R, Prigent F, Pierini AM et al. Utilisation des rayons ultraviolets dans l'enfance. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125 : 71-73.
- [73] Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 591-594
- [74] Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. Puvatherapy for psoriasis: comparison of oral and bath water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14 : 754-760
- [75] Machet L, Vaillant L, Bensaïd P, Muller C, Lorette G. Photosensibilité rémanente : traitement par PUVAthérapie et prednisolone (corticoPUVAthérapie). *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; 119 : 737-743
- [76] Machet L, Vaillant L, Muller C, Henin P, Brive D, Lorette G. Traitement par UVB thérapie d'une urticaire solaire induite par les UVA. *Ann Dermatol Venerol* 1991 ; 118 : 535-537
- [77] Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Honigsmann H. Skin tumor in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996 ; 193 : 185-191
- [78] Marguery MC, Hautier-Mazereeuw J, El Sayed F, Bayle-Lebey P, Bazex J. Photothérapie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venerol* 1995 ; 122 : 729-734
- [79] Mc Kenna KE, Patterson CC, Handley J, McGinn S, Allen G. Cutaneous neoplasia following PUVAtherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 639-642
- [80] Meola T, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1708-1713
- [81] Meola T, Soter NA, Ostreicher R, Sanchez M, Moy JA. The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 216-220
- [82] Moller H. Contact and photocontact allergy to psoralens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 43-44
- [83] Moreau A, Leroy D. Les nouvelles photothérapies. *Ann Derm Venerol* 1996 ; 123 : 510-518
- [84] Morison WL. Combination of methoxsalen and ultraviolet B (UVB) versus UVB radiation alone in treatment of psoriasis: a bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995 ; 11 : 6-8
- [85] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate PUVAtherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982 ; 6 : 46-51



- [86] Mostow EN, Neckel SL, Glerhelman L, Anderson TF, Cooper KD. Complete remission in psoralen and UVA (PUVA) refractory mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma with combined Interferon alfa and PUVA. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 747-752
- [87] Murphy GM, Logan RA, Lovell CR, Morris RW, Hawk JL, Magnus IA. Prophylactic PUVA and UVB therapy in polymorphic light eruption-a controlled trial. *Br J Dermatol* 1987 ; 116 : 531-538
- [88] Neumann C. Induktion eines subakuten kutanen Lupus Erythematodes durch Psoralen UVA-therapie. *Z Hautkr* 1987 ; 62 : 1523-1528
- [89] Norris PG. British Photodermatology Group. Guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 246-255
- [90] Ortel B, Perl S, Kinaciyar T, Calzavara-Pinton PG, Hönigsmann H. Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad-band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 736-740
- [91] Ortonne JP, Berbis P. Photochimiothérapie orale (PUVA) dans le traitement des mastocytoses cutanées. *Nouv Dermatol* 1986 ; 5 : 229-230
- [92] Perlstein SM. Phototherapy for primary biliary cirrhosis. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 608
- [93] Petzelbauer R, Honigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A et al. Cyclosporin A in combination with phototherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 641-647
- [94] Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 509-512
- [95] Picot E, Picot-Debeze MC, Meunier L, Peyron JL, Meynadier J. La photothérapie UVB à spectre étroit (lampes Philips TL01) dans le psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 1992 ; 119 : 639-642
- [96] Powell FC, Muller SA. Psoralens and ultraviolet A therapy of pityriasis lichenoides. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 59-64
- [97] Prystowsky JH, Keens MS, Rabinowitz AD, Stevens AW, De Leo VA. Present status of eyelid phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 607-613
- [98] Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 931-933
- [99] Ranki A, Puska P, Mattinen S, Lagerstedt A, Krohn K. Effect of PUVA on immunologic and virologic findings in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 404-410
- [100] Roelandts R. La photochimiothérapie de la dermatite atopique. *Nouv Dermatol* 1996 ; 15 : 333-334
- [101] Roelandts R, Stevens A. PUVA induced itching and skin pain. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 ; 7 : 141-142
- [102] Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol* 1987 ; 67 : 48-54
- [103] Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol* 1993 ; 127 : 392-395
- [104] Sakuntabhai A, Diffey BL, Farr PM. Response of psoriasis to psoralen-UVB photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 296-300
- [105] Sakuntabhai A, Diffey BL, Farr PM. Calculation of 8-methoxypsoralen dose according to body surface area in PUVA treatment. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 919-923
- [106] Sander A. La photothérapie de l'ictère néo-natal. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 295-299
- [107] Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 218-224
- [108] Serri F, De Simone C, Venier A, Rusciani L, Marchetti F. Combination of retinoids and PUVA (Re-PUVA) in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1990 ; 19 : 252-257
- [109] Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 431-436
- [110] Sjövall P, Christensen OB. Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux (in the clinic and at home. *Contact Dermatitis* 1994 ; 31 : 5-8
- [111] Speight EL, Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 79-82
- [112] Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Becks et al. High dose UVA1 radiation therapy for localised scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 938-944
- [113] Stege H, Schopf E, Ruzicka T, Krutmann J. High dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet* 1996 ; 347 : 64
- [114] Stern RS. and members of the photochemotherapy follow-up study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1093-1097
- [115] Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994 ; 73 : 2759-2764
- [116] Stern RS, Nichol KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1041-1045
- [117] Studniberg HM, Weller P. PUVA, UVB, psoriasis and non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 1013-1022
- [118] Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 682-684
- [119] Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 914-919
- [120] Thomas P, Ehram E. Photosensibilité, photocarcinogénèse et photothérapie au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; 121 : 844-849
- [121] Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (Re-PUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 536-538
- [122] Toonstra J, Henquet CJ, Van Weelden H, VanDer Putte SC, VanVloten WA. Actinic reticuloid. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 205-214
- [123] Torras H, Martin-Ortega E, Carreras E, Granena A, Lecha M, Rozman C et al. UVA and PUVA therapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease (GVHD). *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 447-451
- [124] Van Weelden H, Baart De La Faille H, Young E, Van DerLeun JC. Comparison of narrow-band UVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990 ; 70 : 212-215
- [125] Vochelle D, Thomas P. La photothérapie sélective. *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 : 166-169
- [126] Warin AP, Davies M, Frost T. More than 1000 J/cm<sup>2</sup> for PUVA treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 151-152
- [127] Wolff K. Side effects of psoralen photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 (suppl 36) : 117-125
- [128] Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomsen N. Differences in narrow-band ultraviolet B and broad-spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 192-197

# Rétinoïdes

P Berbis

**Résumé.** — Les rétinoïdes sont des dérivés de synthèse de la vitamine A naturelle ou rétinol. Les années 1960 ont vu le développement de l'acide rétinoïque topique dans le traitement de l'acné. La mise sur le marché dans les années 1980 de l'isotrétinoïne (Roaccutane®) et des rétinoïdes aromatiques (étrétinate, puis acitrétine [Soriatane®]) per os a permis de faire progresser de manière très significative la prise en charge des formes les plus sévères d'acné, de psoriasis et d'ichtyose. La découverte à la fin des années 1980 des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes a permis de progresser de manière déterminante dans la compréhension du mécanisme d'action physiologique des rétinoïdes naturels et donne lieu actuellement au développement de plusieurs molécules agonistes de synthèse de ces récepteurs, certaines ayant un profil différenciant particulièrement intéressant en thérapeutique anticancéreuse. En plus de leur action modulatrice sur la prolifération et la différenciation épidermique, les rétinoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices complexes qui ont conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché récente dans le lichen, dermatose inflammatoire. Les rétinoïdes présenteraient enfin un intérêt dans la prévention du développement de carcinomes cutanés dans des pathologies ou sur des terrains prédisposants, par des mécanismes pharmacodynamiques complexes et encore imparfaitement compris.

Les rétinoïdes sont hautement tératogènes. Ils sont donc contre-indiqués chez la femme enceinte et nécessitent une contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale (devant être poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement concernant l'isotrétinoïne, 2 ans concernant l'acitrétine). Les effets secondaires d'imprégnation cutanéomuqueuse, dose-dépendants, sont divers, au premier rang desquels la cheilite, véritable marqueur de compliance. Les rétinoïdes par voie générale entraînent parfois des hyperlipidémies et/ou des cytolyses hépatiques, rendant nécessaire une surveillance biologique régulière. De nouveaux rétinoïdes topiques ont été récemment développés dans le traitement de l'acné (adapalène), du vieillissement cutané (acide rétinoïque, isotrétinoïne, rétinaldéhyde), du psoriasis (tazarotène).

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** rétinoïdes, acitrétine, isotrétinoïne, tazarotène, acide rétinoïque, adapalène.

## Introduction. Historique

La découverte des rétinoïdes (dérivés de synthèse de la vitamine A) a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique de dermatoses telles que l'acné sévère, le psoriasis et les troubles de la kératinisation (ichtyoses). La structure chimique de la vitamine A naturelle a été découverte en 1931. En 1935, la découverte de son métabolite, le rétinol, ainsi que de son rôle majeur dans la vision, mettait en avant le rôle essentiel de cette vitamine. En 1946, la mise en évidence de la structure de la vitamine A acide ou acide rétinoïque était corrélée à l'importance de cette molécule dans les phénomènes de croissance. De nombreux travaux ont depuis démontré le rôle déterminant de la vitamine A et de ses métabolites dans les phénomènes de différenciation tissulaire, notamment au moment de l'embryogenèse. La carence en vitamine A s'exprime dans le tissu cutané par une xérose, une hyperkératose et une métaplasie squameuse des muqueuses. L'analogie de ces manifestations avec certains états pathologiques cutanés a conduit à

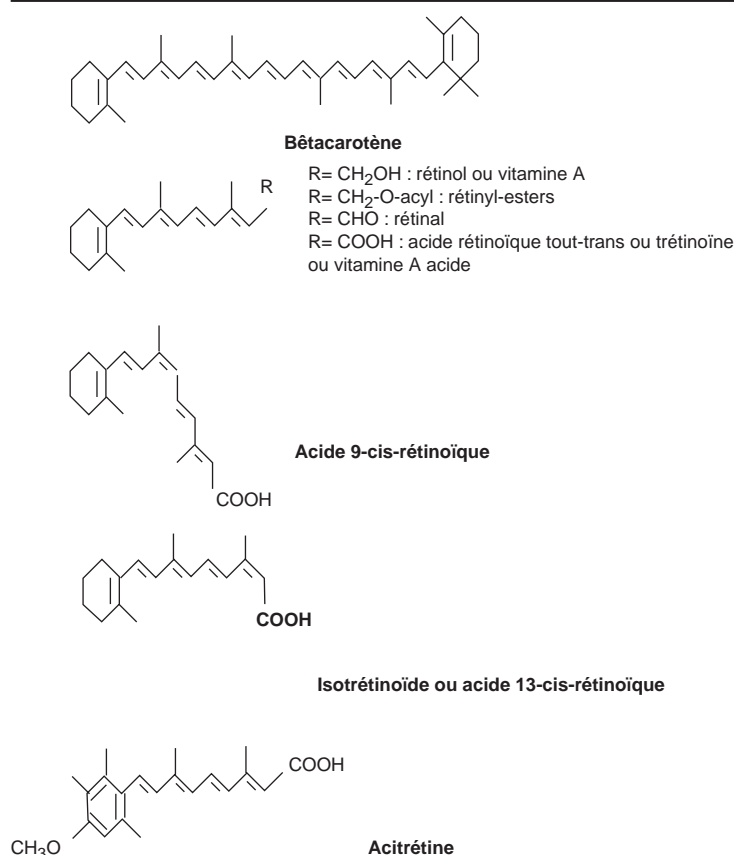
proposer la vitamine A dans le traitement de diverses dermatoses : acné, psoriasis, ichtyoses, maladie de Darier, états précarcinomateux. La nécessité d'utiliser de fortes doses, exposant rapidement à des manifestations cliniques d'hypervitaminose A (fatigue, céphalées, amaigrissement, anorexie) sans offrir de résultats thérapeutiques satisfaisants, a conduit à synthétiser puis à développer des dérivés de synthèse (rétinoïdes) à la fois plus efficaces et moins toxiques.

## Classification des rétinoïdes (fig 1)

### RÉTINOÏDES NATURELS

Ils comprennent la vitamine A naturelle ou rétinol (ROL) et ses métabolites, le rétinaldéhyde (RAL), l'acide rétinoïque tout-trans (ARTT) et l'acide 9-cis-rétinoïque. L'organisme ne peut effectuer la synthèse de novo de rétinol, qui provient donc de l'alimentation (origine animale : esters de ROL [graisses, huiles de foie de poisson] ; origine végétale : bêta-carotène [caroténoïdes, carottes]).

Philippe Berbis : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, service de dermatologie, hôpital Nord, chemin des Bourrellys, 13915 Marseille cedex 20, France.



**1** Structure des rétinolides naturels et des rétinolides de synthèse utilisés par voie générale.

### RÉTINOÏDES DE SYNTHÈSE

Au début des années 1960, la synthèse de la vitamine A acide (ou acide rétinolique) a permis de faire progresser le traitement topique des formes comédoniennes d'acné (cf infra) [79]. Son utilisation par voie systémique n'a pas été développée en dermatologie en raison d'effets secondaires notables.

Dès 1968, des dérivés de synthèse de la vitamine A, moins toxiques que la vitamine naturelle utilisée à doses thérapeutiques, ont été développés. Grâce à des modifications du noyau et de la chaîne latérale, ainsi que du groupement terminal, plus de 2 000 molécules ont été synthétisées. Seules quelques-unes ont été développées en clinique.

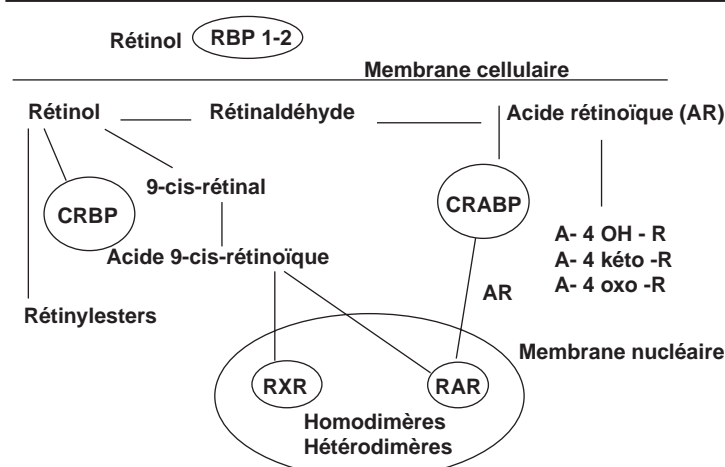
L'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne est disponible par voie générale depuis le début des années 1980 (Roaccutane®), dans l'indication principale des formes sévères d'acné (cf infra). L'isotrétinoïne topique est proposée actuellement dans le traitement de l'héliodermie (cf infra). Les rétinolides aromatiques ont été représentés dans un premier temps par l'étrétinate, remplacé actuellement par l'acitrétine (Soriata®). Les rétinolides aromatiques sont indiqués par voie générale dans le psoriasis et les troubles de la kératinisation.

La découverte des propriétés différenciantes de l'acide rétinolique sur les cellules de leucémie promyélocytaire humaine a conduit à utiliser avec succès ce rétinolide par voie générale dans le traitement de cette forme de leucémie (cf infra) et à positionner les rétinolides en oncologie [15].

L'adapalène (Différine®) est la première molécule d'une nouvelle classe de rétinolides : les diffélines. Elle est indiquée par voie topique dans le traitement de l'acné (cf infra).

Le rétinolaldéhyde (Ysthéal®) est proposé dans le traitement de l'héliodermie (cf infra).

Le tazarotène (Zorac®) est un rétinolide acétylénique indiqué par voie topique dans les formes très localisées de psoriasis. L'acide 9-cis-rétinoïque, métabolite naturel du ROL, est actuellement développé en oncologie (cf infra).



**2** Mécanisme d'action des rétinolides naturels. RBP : « retinol binding protein » ; CRBP : « cellular retinol binding protein » ; CRABP : « cellular retinoic acid binding protein » ; RAR : récepteur à l'acide rétinolique ; RXR : « retinoid X receptor ».

Plusieurs molécules, définies plus par leur affinité avec les récepteurs nucléaires aux rétinolides que par leur structure moléculaire (relativement éloignée de celle du ROL), sont actuellement en cours de développement, principalement en oncologie (cf infra) : bexarotène, fenrétidine, thiazolinediones.

## Métabolisme et mécanisme d'action des rétinolides

### RÉTINOÏDES NATURELS

Les rétinylesters ingérés sont hydrolysés dans l'intestin en ROL, qui est absorbé. Les caroténoïdes (principalement bêtacarotène) subissent également un métabolisme intestinal avec hydrolyse en rétinol (sous l'action d'une bêtacarotène dioxygénase) puis réduction en ROL par une RAL réductase. Le ROL est estérifié (rétinyl palmitate) et transporté lié aux chylomicrons jusqu'au foie où il est stocké. Après hydrolyse intrahépatique, le ROL est lié à une protéine de transport plasmatique, la *retinol binding protein* (RBP), synthétisée par le foie. La régulation de la synthèse de RBP par le foie permet de maintenir constants les taux de ROL circulants. L'ARTT, métabolite naturel actif du ROL (cf infra), est absorbé directement par le système porte, mais la plus grande partie de l'ARTT circulant provient de la métabolisation du ROL au sein des tissus cibles (cf infra).

### MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE DES RÉTINOÏDES NATURELS : SCHÉMA D'ENSEMBLE (fig 2)

Le complexe ROL-RBP circulant se fixe à des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Après fixation, le complexe se dissocie et seul le ROL libre pénètre à l'intérieur de la cellule. La RBP libérée recircule.

À l'intérieur de la cellule cible, le ROL se lie à un récepteur cytosolique (*cellular retinol binding protein* [CRBP]). Le rôle principal de CRBP reste encore à définir (place dans le processus d'estérification intracellulaire du ROL et dans le stockage sous forme inactive ?).

Plusieurs voies métaboliques sont possibles pour le ROL.

### ■ Voie de métabolisation en acide rétinolique tout-trans (ARTT)

Le ROL est initialement transformé en RAL, métabolite intermédiaire, sous l'influence d'une ROL déshydrogénase. Le gène de la ROL déshydrogénase a été cloné. Son expression prédomine au sein des couches les plus différenciées de l'épiderme [72]. Dans le foie, cette transformation est sous la dépendance des cytochromes P450 CYP1A2 et CYP3A4 (CYP1A1 et CYP1B1 au sein des autres tissus) [24]. Le RAL est transformé en ARTT sous l'influence de CYP1A1, 1A2, 1B1 et 3A4 + b5.



L'ARTT se lie à un récepteur soluble cytosolique, la *cellular retinoic acid binding protein* (CRABP) et est transporté jusqu'au noyau où s'exerce son action biologique, après liaison avec des récepteurs nucléaires (cf infra). L'ARTT non utilisé est dégradé au sein de la cellule cible en métabolites polaires moins actifs (4 oxo, 4 OH, 4 kéto, 18 OH ARTT).

Cette dégradation est sous la dépendance d'hydrogénases liées au CYP450.

Très récemment, deux isoformes nommées P450RAI-1 et -2 ont été identifiées [167] comme intervenant dans cette dégradation. En revanche, le rôle de CYP26A1 a été discuté [122].

### ■ Voie de métabolisation en acide 9-cis-rétinoïque

Le ROL présente une deuxième voie métabolique en 9-cis-rétinal. Cette transformation est sous la dépendance d'une cis-ROL déshydrogénase, récemment identifiée [114]. Le 9-cis-rétinal se transforme à son tour en acide 9-cis-rétinoïque.

### ■ Voie d'estérification

Le ROL non métabolisé est stocké sous forme d'esters non actifs au sein de la cellule cible.

## RÉCEPTEURS CYTOSOLIQUES

Le ROL non métabolisé est lié à la CRABP. L'ARTT se lie à la CRABP, dont on connaît deux isoformes (CRABP1 et 2), codées par deux gènes différents [154], régulables par les rétinoïdes naturels et les rétinoïdes de synthèse. Les concentrations en CRABP varient en fonction des phases du développement embryonnaire, en fonction de la nature du tissu et au cours des divers processus pathologiques. Au sein de la peau normale, les concentrations en CRABP sont très significativement plus élevées dans l'épiderme (évaluées à 3,1 pmol/mg de protéine) qu'au sein du derme. La CRABP1 présente une affinité supérieure à la CRABP2 pour l'ARTT. L'acide 9-cis-rétinoïque n'est pas un *ligand* physiologique de CRABP, de même que les dérivés métaboliques de l'ARTT [49].

La CRABP2 est nettement prédominante au sein de l'épiderme, alors que la CRABP1, plus ubiquitaire, est peu exprimée au sein de la peau. L'expression de la CRABP2 est significativement accrue au cours de la différenciation kératinocytaire [23, 43]. L'application d'ARTT topique stimule l'expression épidermique de CRABP2 [120].

Au sein d'un épiderme psoriasique, les concentrations en acide ribonucléique messager (ARNm) de la CRABP2 apparaissent significativement réduites par rapport à un épiderme non lésionnel [153].

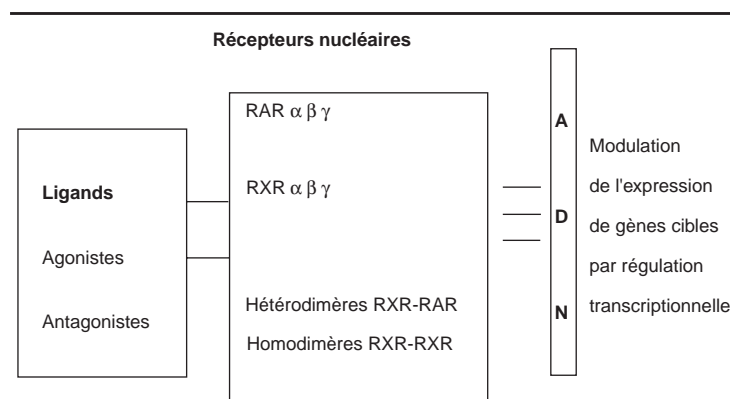
Le rôle physiologique des CRABP n'est pas encore parfaitement connu. Il apparaît en tout cas clair que celui-ci ne se limite pas à un simple « transporteur » de l'ARTT vers son site d'action nucléaire. La CRABP pourrait aussi constituer un véritable régulateur « intracrine » des quantités d'ARTT libres disponibles pour une action biologique, et constituer l'un des mécanismes protecteurs physiologiques contre des concentrations toxiques d'ARTT. Les mécanismes de transfert d'ARTT des CRABP vers les récepteurs nucléaires (cf infra) ont été bien étudiés récemment : dissociation CRABP1-ARTT puis transfert de l'ARTT libre vers le récepteur nucléaire ; interaction CRABP2-récepteur nucléaire [36].

## RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

### ■ Classification

La découverte de l'existence de récepteurs nucléaires à l'ARTT a permis de faire progresser de manière déterminante la compréhension du mécanisme d'action biologique des rétinoïdes [61, 117]. Les récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR) appartiennent à la super-famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine D. Les rétinoïdes exercent donc leur action biologique d'une manière comparable à celle des hormones stéroïdiennes.

On décrit RAR-alpha, RAR-bêta, RAR-gamma. La peau humaine adulte contient RAR-gamma et exprime fortement RAR-alpha, principalement RAR-alpha1, par ailleurs peu exprimé au sein des autres tissus [73].



3 Mécanisme d'action des rétinoïdes : conséquences sur l'expression génique de la liaison ligand-récepteur nucléaire puis de la liaison ligand-récepteur à l'acide désoxyribonucléique (ADN) ; RAR : récepteur à l'acide rétinoïque ; RXR : « retinoid X receptor ».

À l'inverse, RAR-bêta est faiblement exprimé dans la peau [83]. L'application d'ARTT topique induit cependant son expression au niveau du fibroblaste [155].

Plus récemment, des *retinoid X receptors* (RXR) ont été découverts. Ces récepteurs ont comme *ligand* naturel l'acide 9-cis-rétinoïque [94]. RXR est normalement exprimé par la peau humaine normale, notamment par le follicule pileux [10], mais aussi par le kératinocyte, le mélanocyte, le fibroblaste et la cellule de Langerhans. Le gène codant pour le RXR a récemment été cloné [96].

L'épiderme psoriasique lésionnel exprime des quantités d'ARNm réduites pour RAR-alpha et RXR [153]. La progression tumorale de carcinomes induits chez la souris s'accompagne d'une diminution de l'expression des RAR et d'une augmentation de l'expression des RXR [32]. L'interprétation de ce phénomène reste à faire. Des cellules de certains carcinomes mammaires perdent l'expression de RAR-bêta [168], de même que les leucoplasies orales au cours de leur transformation carcinomateuse [104].

Le complexe récepteur nucléaire-*ligand* se lie à des sites précis de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de mieux en mieux étudiés. Cette liaison entraîne une modulation transcriptionnelle de gènes cibles codant pour diverses protéines impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire (facteurs de croissance, oncogènes, kératines, élastine, transglutaminase...). Pour se lier à l'ADN et exercer leur action, les récepteurs aux rétinoïdes doivent interagir sous forme d'hétérodimères dans lesquels les RXR sont constants (RXR-RAR, RXR-RXR, RvitD-RXR...) [166, 174]. Cette modulation de la synthèse protéique sous-tend probablement en grande partie l'action pharmacologique complexe des rétinoïdes de synthèse (cf infra).

### ■ Ligands (fig 3)

L'ARTT et l'acide 9-cis-rétinoïque sont les *ligands* naturels des RAR [46]. L'acide 9-cis-rétinoïque est le *ligand* naturel des RXR. Il apparaît ainsi comme un panagoniste. Les rétinoïdes de synthèse (cf infra) se lient également d'une manière variable et encore imparfaitement connue aux récepteurs nucléaires. Ainsi s'élabore une nouvelle définition des rétinoïdes, en fonction de leur spécificité de liaison aux récepteurs nucléaires. À noter enfin qu'il existe des antagonistes des récepteurs nucléaires.

On connaît de mieux en mieux le dialogue entre les récepteurs nucléaires, ainsi que les conséquences de la liaison des *ligands* (naturels ou de synthèse) avec les hétérodimères [166]. Les hétérodimères RAR-RXR sont sélectivement activés par les ligands RAR mais les ligands RXR peuvent potentialiser l'action transcriptionnelle des ligands RAR. Les agonistes RXR stimulent la croissance folliculaire alors que les agonistes RAR l'inhibent [10].

Les hétérodimères RAR-RXR seraient plus puissants que les homodimères RXR-RXR dans l'inhibition de la croissance de cellules néoplasiques.

On connaît de mieux en mieux, grâce à l'observation d'effets de molécules connues comme agonistes ou antagonistes, la fonction

physiologique des récepteurs nucléaires. De plus, le développement des modèles animaux transgéniques permet d'optimiser cette connaissance [56]. Les RAR-gamma seraient ainsi les médiateurs de l'irritation cutanée imputable aux rétinoïdes. L'utilisation expérimentale des rétinoïdes de synthèse agonistes RAR-alpha n'entraîne pas d'irritation [141]. Les souris déficientes en RAR-gamma ne présentent pas d'effets toxiques de type rétinoïde sous traitement [99]. L'activation des RAR par l'acide 9-cis-rétinoïque et l'ARTT entraîne l'apoptose des lymphocytes T [143].

Au sein du sébocyte, les RAR médieraient les effets antiprolifératifs et antidifférenciants (particulièrement importants concernant l'action pharmacologique de l'isotrétinoïne [cf infra]). Les RAR seraient responsables de l'effet différenciant de l'ARTT sur les cellules de la lignée HL60 (leucémie promyélocytaire humaine) [3].

### RÉTINOÏDES DE SYNTHÈSE : MÉCANISME D'ACTION, INTERACTION AVEC LE MÉTABOLISME DES RÉTINOÏDES NATURELS

Beaucoup d'incertitudes persistent dans la compréhension du mécanisme d'action pharmacologique des rétinoïdes de synthèse.

– *Liaison aux récepteurs nucléaires* : parmi les molécules mises sur le marché, l'ARTT, l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tazarotène et l'adapalène se lient aux RAR. Cependant, seuls l'ARTT et l'isotrétinoïne ont été montrés comme ligands des récepteurs nucléaires [87]. L'acitrétine a en effet une affinité très faible avec les récepteurs nucléaires [152].

– *Liaison aux récepteurs cytosoliques* : tous les rétinoïdes de synthèse ont une affinité de liaison, variable, avec CRABP. L'isotrétinoïne est 30 à 50 fois moins affine que l'ARTT [4].

– *Variation des concentrations de CRABP* [138] : l'administration d'acitrétine au cours du psoriasis entraîne une augmentation de près de 200 % des concentrations de CRABP épidermique en peau non lésionnelle (absence de modification significative en peau psoriasique au sein de laquelle les taux de base sont élevés). L'administration d'isotrétinoïne entraîne une augmentation des concentrations en CRABP2 au sein du sébocyte [139]. In vitro, l'ARTT augmente également très significativement les concentrations cellulaires en CRABP2 [40]. L'ARTT topique augmente l'expression cutanée des ARNm de CRABP2 [149]. La signification de ces modifications n'est pas claire.

– *Interaction avec le métabolisme des rétinoïdes naturels* [156] : l'acide rétinoïque et l'isotrétinoïne diminuent de manière très significative la transformation cutanée du ROL en 3-4 didéshydro-ROL (métabolite qui s'accumule dans certaines circonstances pathologiques), alors que l'acitrétine (rétinoïde aromatique) a peu d'effet sur cette transformation.

## Action pharmacodynamique des rétinoïdes de synthèse

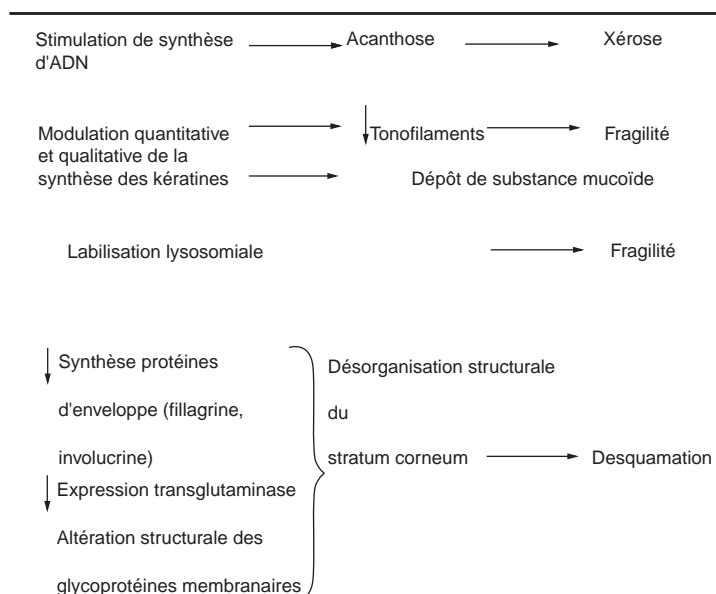
### ACTION SUR L'ÉPIDERME

#### ■ Épiderme normal [41]

La différenciation épidermique normale apparaît significativement modulée par les rétinoïdes de synthèse. Cette modulation est en grande partie responsable des effets secondaires cutanéomuqueux observés en peau saine sous traitement par rétinoïdes de synthèse (cf infra).

#### À l'échelon moléculaire et cellulaire (fig 4)

Sous rétinoïdes, la synthèse de kératines de type I, de haut poids moléculaire, caractéristiques des épithéliums kératinisants, entrant dans la synthèse des tonofilaments, est réduite au profit de celle de kératines de poids moléculaire plus faible, caractéristiques des épithéliums de type sécrétoire. Les rétinoïdes induisent donc une sorte de métaplasie sécrétoire de l'épiderme [16]. Les rétinoïdes diminuent le contenu kératinocytaire total et altèrent le *pattern* de



**4** Action pharmacodynamique des rétinoïdes de synthèse sur un épiderme normal [41]. ADN : acide désoxyribonucléique.

répartition avec induction de kératines fœtales (K19-K13), habituellement non mises en évidence dans un épiderme normal.

Les rétinoïdes inhibent l'expression des transglutaminases et réduisent la synthèse des protéines d'enveloppe (filaggrine, involucrine). L'acide rétinoïde inhibe l'expression des protéines constitutives du desmosome, fragilisant la cohésion kératinocytaire [67].

À forte dose, certains rétinoïdes induisent une labilisation des membranes lysosomiales qui est responsable de la libération enzymatique pouvant en partie expliquer certains effets secondaires [163]. Les rétinoïdes peuvent être des molécules intermédiaires dans les processus de glycosylation (transfert des monosaccharides) et modifier les glycoprotéines présentes à la surface cellulaire, impliquées dans les phénomènes d'adhérence cellulaire et de reconnaissance cellulaire, et ainsi influencer sur la différenciation [77]. Les rétinoïdes entraînent enfin sur certaines cellules une augmentation du nombre des *gap-junctions*, particulièrement impliquées dans la communication intercellulaire, et donc de l'homéostasie (cf infra).

#### Au plan structural

On note un épaississement initial du corps muqueux, un dépôt de substance mucoïde au sein des espaces intercellulaires, une hypergranulose, une diminution de l'épaisseur et de la cohésion du stratum corneum. Ces modifications fragilisent l'épiderme et sont responsables d'une sécheresse cutanée, ainsi que d'un état desquamatif plus ou moins important. Au plan ultrastructural, on note une réduction du nombre de tonofilaments, une diminution de la densité desmosomiale, une accumulation de substance d'allure mucoïde interkératinocytaire, une perte de cohésion intercornéocytaire.

#### ■ Épidermes pathologiques

Les rétinoïdes exercent une action pharmacologique complexe, qui aboutit à une modulation favorisant la différenciation et réduisant la multiplication cellulaire d'épidermes hyperprolifératifs (psoriasis, ichtyoses). Les mécanismes responsables de cette modulation font très probablement intervenir en grande partie l'action régulatrice sur des gènes impliqués dans les phénomènes de prolifération et de différenciation. À partir de la deuxième semaine de traitement, quelle que soit la pathologie traitée, l'observation d'une substance intercellulaire amorphe, mucoïde, apparaît comme le marqueur de l'action pharmacologique du rétinoïde. Des signes de kératinisation normale (normalisation de l'agencement des tonofilaments, réapparition de granules de kératohyaline) sont observés dès la troisième semaine de traitement.

### ACTION SUR LE DERME

Les rétinoïdes stimulent la synthèse de *transforming growth factor* bêta, qui stimule la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste [76]. In vitro cependant, l'action directe de l'acide rétinoïque est freinatrice sur la synthèse de collagène [25].

Les rétinoïdes inhibent la stimulation induite par les ultraviolets (UV) des métalloprotéinases, enzymes qui dégradent le collagène (cf infra). L'acide rétinoïque inhibe la production de *vascular endothelial growth factor* par le kératinocyte.

### ACTION SUR LES MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION

Les rétinoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires [17]. Sur des modèles expérimentaux de macrophages de rats stimulés par des molécules pro-inflammatoires, l'isotrétinoïne inhibe la libération d'acide arachidonique [66].

L'acide rétinoïque et l'isotrétinoïne réduisent in vitro la synthèse des métabolites 20:4 de l'acide arachidonique (voie de la cyclo-oxygénase [prostaglandines]) et de la lipo-oxygénase (leucotriènes), par un mécanisme d'action encore mal connu. L'acide rétinoïque inhibe la synthèse de prostaglandine E<sub>2</sub> [82]. Plusieurs travaux récents indiquent que les rétinoïdes inhibent la stimulation de synthèse de la cyclo-oxygénase 2 en réponse à l'action du phorbol myristate acétate [107].

Les rétinoïdes inhibent la synthèse et stimulent la dégradation de certains leucotriènes [173].

### ACTION IMMUNOMODULATRICE

Les résultats des travaux consacrés à cette question ne permettent pas d'effectuer une synthèse précise, en raison de méthodologies non standardisées et de conditions expérimentales très variables (nature des cellules in vitro, concentration de la molécule dans le milieu de culture, rétinoïde étudié). Peu de travaux d'immunopharmacologie clinique sont disponibles dans la littérature concernant les rétinoïdes.

#### ■ Action sur les polynucléaires neutrophiles

La trétinoïne et l'isotrétinoïne inhibent la production d'anion superoxyde, la libération d'enzymes lysosomiales [20], la réponse chimioluminescente [28] et le chimiotactisme [111] des polynucléaires neutrophiles stimulés. L'isotrétinoïne freine in vivo le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles à travers les barrières biologiques, telles que l'épiderme [170]. Ces propriétés expliquent très probablement l'action spectaculaire des rétinoïdes dans des dermatoses pustuleuses telles que l'acné ou le psoriasis pustuleux (cf infra).

#### ■ Action sur les lymphocytes

In vitro, l'acide rétinoïque et l'acide 9-cis-rétinoïque induisent l'apoptose de lymphocytes T [143].

L'acide rétinoïque inhibe la production d'interféron (IFN) gamma [1] mais stimule la synthèse des récepteurs membranaires à l'interleukine 2 [137]. Les études ayant évalué in vitro l'action des rétinoïdes sur la prolifération lymphocytaire T en présence d'alloantigènes ou de mitogènes ont donné des résultats contradictoires, de même que celles ayant évalué l'action sur la stimulation ou l'inhibition des lymphocytes B [5, 98].

#### ■ Action sur les cellules néoplasiques

Chez l'animal, la carence en vitamine A entraîne une métaplasie squameuse, précancéreuse, des muqueuses, ainsi qu'une susceptibilité accrue à certains carcinogènes [127]. À l'inverse, l'administration de rétinoïdes naturels a pu exercer un certain effet protecteur dans d'autres études expérimentales.

Les rétinoïdes constituent des molécules au profil pharmacodynamique intéressant en oncologie. Ils possèdent une action antiproliférative [50] et une action différenciante.

L'acide rétinoïque induit une différenciation des cellules de la lignée HL60 (leucémie promyélocytaire) qui retrouvent les caractéristiques

fonctionnelles de granulocytes normaux. Cette action différenciante est potentialisée par l'interféron. L'ARTT per os a donné des résultats nets dans le traitement de leucoses promyélocytaires humaines. Cette activité différenciante a été également démontrée sur d'autres lignées néoplasiques (tératocarcinomes notamment).

Les mécanismes pharmacologiques à l'origine de cette action sont complexes et probablement plurifactoriels. Il faut rappeler ici la modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation. In vitro, l'action différenciante de l'acide rétinoïque sur certaines lignées cellulaires néoplasiques est corrélée à l'inhibition de l'expression de certains oncogènes, tels que *c-myc*. Une action membranaire directe est également possible. Les rétinoïdes modulent la glycosylation des glycoprotéines membranaires et pourraient ainsi modifier la structure de récepteurs membranaires impliqués dans la réponse aux facteurs de croissance [172]. Au cours de la transformation néoplasique, il a été observé une diminution du nombre des *gap-junctions*, communications intercellulaires particulièrement importantes dans le dialogue intercellulaire et l'homéostasie tissulaire. Les rétinoïdes entraînent une augmentation significative du nombre des *gap-junctions* au sein des tissus néoplasiques [42].

In vitro, les rétinoïdes s'opposent à la transformation maligne causée par certains carcinogènes chimiques, des radiations ionisantes ou certains virus. Bollag a développé un modèle de papillome induit de la souris ayant servi à calculer l'index thérapeutique des rétinoïdes de synthèse [14].

Les rétinoïdes ont montré un effet chimiopréventif dans l'induction et le développement de cancers variés sur plusieurs modèles animaux (cancer du sein chez le rat, cancer de la vessie chez la souris et le rat). Les rétinoïdes exercent leur action chimiopréventive par une action antipromotrice : diminution de l'activité de l'ornitine décarboxylase intervenant dans la synthèse des polyamines, impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaires ; réduction de l'induction de cette enzyme par des promoteurs tumoraux tels que le phorbol myristate acétate ou l'huile de croton.

Certains arguments expérimentaux indiquent une action également inhibitrice dans la phase d'initiation de la carcinogenèse (particulièrement celle induite par les hydrocarbures). L'acide rétinoïque inhibe la sensibilité de la protéine kinase C (calcium-dépendante), intervenant dans les mécanismes de différenciation, à l'action de certains promoteurs [121].

L'acide rétinoïque, en synergie avec l'interféron, entraîne l'induction d'une apoptose sur certaines cellules néoplasiques [19].

Il est enfin probable que les propriétés immunomodulatrices complexes que possèdent les rétinoïdes interviennent pour partie dans cette action préventive sur la transformation néoplasique.

## Utilisation thérapeutique des rétinoïdes de synthèse

### RÉTINOÏDES PAR VOIE GÉNÉRALE

#### ■ Isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque, Roaccutane®)

En 1976, la constatation d'un dessèchement cutané du visage chez des patients traités par isotrétinoïne pour des troubles de la kératinisation a conduit à évaluer l'intérêt de cette molécule dans la prise en charge de l'acné. Dès 1979, son efficacité spectaculaire dans les formes sévères d'acné est rapportée. L'isotrétinoïne par voie générale (Roaccutane®, gélules à 5 mg, 10 mg, 20 mg) est aujourd'hui l'antiacnéique majeur, qui a transformé le traitement des formes les plus sévères d'acné. Son profil de toxicité rend nécessaires les règles de prescriptions rigoureuses (cf infra) et une surveillance stricte.

#### Pharmacocinétique [18]

L'isotrétinoïne circule liée à plus de 99 % à l'albumine et n'est pas stockée au sein du tissu adipeux. Après administration orale d'une dose unique, l'absorption digestive est rapide, le pic de concentration plasmatique s'observant entre 1 et 4 heures. Il existe



d'importantes variations interindividuelles. L'absorption au cours d'un repas augmente significativement la biodisponibilité, et réduit la variabilité. La biodisponibilité est en moyenne de 25 %. Au cours d'une administration quotidienne itérative, la cinétique reste linéaire, confirmant l'absence d'accumulation dans l'organisme. L'état d'équilibre est atteint en environ 10 jours. L'isotrétinoïne se métabolise en 4-oxo-isotrétinoïne. La demi-vie d'élimination est de 13 à 22 heures pour l'isotrétinoïne, et de 29 heures pour la 4-oxo-isotrétinoïne. L'élimination se fait principalement par voie biliaire.

### Mécanisme d'action

Il est plurifactoriel, mais l'effet séboatrophiante et sébosuppresseur est largement au premier plan<sup>[55, 175]</sup>. Des récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque ont été identifiés au sein des sébocytes.

L'injection sous-cutanée d'isotrétinoïne à des hamsters femelles entraîne une inhibition de la croissance androgéno-induite de l'organe du flanc (volumineuse glande sébacée), puis une atrophie de celle-ci, réversible à partir de la troisième semaine succédant à l'arrêt du traitement.

L'isotrétinoïne inhibe de façon dose-dépendante la prolifération des sébocytes en culture et réduit leur capacité de synthèse des lipides. Chez l'acnéique traité par isotrétinoïne par voie générale, on observe une atrophie des glandes sébacées pouvant aller jusqu'à 90 % du volume initial, ainsi qu'une réduction très significative de la sécrétion sébacée, dose-dépendante (80 à 90 % après 12 à 16 semaines de traitement). Cette action inhibitrice sur la glande sébacée est spécifique à l'isotrétinoïne. À l'arrêt du traitement, cet effet est réversible mais avec une certaine rémanence.

L'isotrétinoïne diminue l'intensité du portage cutané en *Propionibacterium acnes*<sup>[95]</sup> (effet probablement consécutif à l'action sébosuppressive) et en bacilles à Gram négatif. L'isotrétinoïne réduit la cohésion entre les cornéocytes du canal d'excrétion du follicule pilosébacé (action antimédogène favorisant l'excrétion sébacée<sup>[71]</sup>).

L'isotrétinoïne possède une action anti-inflammatoire complexe (inhibition de synthèse des prostaglandines et du leucotriène B4<sup>[82]</sup>). L'isotrétinoïne exerce un effet freinateur significatif sur le chimiotactisme des polynucléaires activés, ainsi que sur la libération des radicaux libres oxygénés et d'enzymes lysosomiales<sup>[111]</sup>. L'isotrétinoïne ne présente pas d'action antiandrogénique, mais certains travaux récents suggèrent une action freinatrice sur la 5-alpha-réductase.

### Indications

L'isotrétinoïne par voie générale est réservée au traitement des acnés nodulokystiques ou conglobata et aux acnés ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique en association à des traitements locaux). L'isotrétinoïne est sans effet bénéfique sur les kystes constitués, qui doivent faire l'objet d'une exérèse complémentaire.

L'acné fulminans n'est pas une bonne indication de traitement par isotrétinoïne en monothérapie. Le traitement recommandé actuellement est la corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j associée à l'isotrétinoïne à faible dose, graduellement augmentée, alors que la corticothérapie est diminuée progressivement dès amélioration significative).

### Posologie

L'administration de l'isotrétinoïne se fait per os, au cours d'un repas, idéalement en une administration quotidienne. La posologie doit être comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j en fonction de la sévérité des lésions, de la topographie (1 mg/kg/j en cas d'atteinte du tronc) et de la tolérance. Cette posologie quotidienne peut être obtenue progressivement, afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets secondaires cutanéomuqueux inéluctables.

Des posologies plus faibles, de l'ordre de 0,1 à 0,5 mg/kg/j peuvent être efficaces dans des formes d'intensité moyenne, mais exposent à des récurrences plus fréquentes. *La dose totale cumulative optimale recommandée par cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu) est de 120 à 150 mg/kg. Au-dessous de 100 mg/kg, il existe un risque élevé de récurrence.*

La chronologie de l'amélioration est la suivante : réduction de l'hyperséborrhée dès la première semaine, exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses à la deuxième semaine, régression des lésions inflammatoires du visage à la quatrième semaine, régression des lésions inflammatoires du tronc entre la sixième et la huitième semaine.

Une amélioration de 50 % est obtenue en moyenne après 2 mois à la face et 3 mois au tronc. Un blanchiment (à l'exception des lésions kystiques) s'observe dans la grande majorité des cas. La présence de nombreux comédons fermés est le principal facteur d'échec<sup>[93]</sup>.

Des aggravations paradoxales sévères peuvent survenir au début du traitement et peuvent être majeures, prenant parfois l'aspect d'acné fulminans, posant des difficultés thérapeutiques. Les principaux facteurs prédisposants sont le sexe (masculin), le jeune âge et surtout l'aspect très rétentionnel avec nombreux comédons fermés<sup>[91]</sup>.

Des récurrences s'observent dans 10 à 40 % des cas<sup>[31]</sup>.

Les facteurs de récurrence sont les suivants : dose cumulée insuffisante, jeune âge, sévérité de l'acné, hyperandrogénie associée (à rechercher de principe chez la femme)<sup>[92]</sup>. En cas de récurrence, la nécessité de prescrire de nouveau de l'isotrétinoïne s'observe dans environ 25 % des cas. La sensibilité de l'acné à une nouvelle cure d'isotrétinoïne est comparable à celle de la première cure. Il ne semble pas y avoir d'échappement thérapeutique.

### Conduite du traitement

Elle obéit à des règles strictes.

#### **Isotrétinoïne (Roaccutane®). Conduite et surveillance du traitement**

*Avant la prescription :*

- **information du risque tératogène ;**
- **remise d'une notice d'information ;**
- **signature d'un document concernant l'accord de soin et de contraception concernant les femmes en âge de procréer ; évaluation du niveau de compréhension du risque tératogène et de la nécessité du suivi ;**
- **mise en place ou poursuite d'une contraception efficace et information de la patiente de la nécessité de poursuivre la contraception pendant toute la durée du traitement et le mois suivant l'arrêt du traitement.**

**Bilan : triglycérides, cholestérol total, transaminases, bêta-human chorionic gonadotropin (hCG) plasmatiques qualitatif (femmes en âge de procréer).**

**NB : la prescription d'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer ne se fera qu'après 1 mois de contraception bien suivie et un contrôle de la négativité du test sérologique de grossesse datant de moins de 3 jours.**

*En cours de traitement :*

- **test de grossesse sérique qualitatif datant de moins de 3 jours ;**
- **au bout de 1 mois de traitement ;**
- **puis tous les mois.**

**Bilan : transaminases, triglycérides, cholestérol total : à la fin du premier mois de traitement puis régulièrement chez les sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique).**

*À la fin du traitement :*

- **test de grossesse sérique qualitatif 5 semaines après l'arrêt du traitement.**

### Autres indications

Elles ne sont pas incluses dans les indications reconnues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'isotrétinoïne.

L'*hidrosadénite* ne répond pas ou que très partiellement à l'isotrétinoïne, même à fortes doses.

L'acné tétrade (association d'une suppuration axillaire et inguinale à une acné sévère du visage et du dos) peut être améliorée par l'isotrétinoïne dans certains cas. Le traitement devra alors être prolongé.

La sébocystomatose est insensible à l'isotrétinoïne.

La cellulite disséquante du cuir chevelu (perifolliculitis capitis abcedens et suffodiens) accompagne souvent une acné conglobata ou une acné tétrade et résiste aux antibiotiques. Une amélioration significative a été rapportée sous isotrétinoïne de manière anecdotique.

La rosacée, dans sa forme hyperplasique à prédominance masculine, bénéficie d'un traitement par isotrétinoïne. Une posologie de 0,5 à 1 mg/kg /j pendant 4 à 6 mois permet de réduire le volume du rhinophyma. L'isotrétinoïne peut également être utile dans le traitement des formes papulopustuleuses de rosacée, après échec de l'antibiothérapie.

La séborrhée fluente et la dermite séborrhéique majeure peuvent bénéficier de l'isotrétinoïne à des doses de l'ordre de 0,5 mg/kg/j.

Les folliculites à Gram négatif (complicant parfois l'évolution d'acnés traitées par de longues cures d'antibiotiques) sont améliorées par l'isotrétinoïne [71].

L'isotrétinoïne a pu entraîner des effets bénéfiques dans des affections inflammatoires variées : sarcoïdose cutanée [53], granulome annulaire, lichen érosif.

### ■ Acitrétine (Soriatane®)

#### Pharmacocinétique [169]

L'absorption digestive de l'acitrétine après administration orale présente une variabilité intra- et interindividuelle significative. La prise d'acitrétine avec un bol alimentaire augmente les concentrations plasmatiques maximales de 70 %. La biodisponibilité moyenne de l'acitrétine est d'environ 60 %. L'acitrétine circule liée à plus de 99 %, principalement à l'albumine. De ce fait, sa distribution dans l'organisme est large. L'acitrétine est le métabolite acide et actif de l'étrétinate (anciennement commercialisé sous le nom de Tigason®). Contrairement à l'étrétinate, il n'y a aucun argument qui indique que l'acitrétine s'accumule dans le tissu adipeux (lipophilie environ 50 fois plus faible). Au cours d'une administration orale itérative, l'état d'équilibre est obtenu en 2 à 3 semaines. La pharmacocinétique reste stationnaire à posologie constante et linéaire (Cmax proportionnelle à la dernière dose administrée), à doses variables. Ces données indiquent clairement l'absence d'accumulation au cours du temps de l'acitrétine dans l'organisme. La demi-vie d'élimination de l'acitrétine est en moyenne de 55 à 60 heures, celle de son métabolite, le 13-cis-acitrétine, d'environ 90 heures en moyenne. Moins de 1 mois après arrêt d'une administration quotidienne d'une durée de 2 à 7 mois, les concentrations plasmatiques d'acitrétine sont au-dessous d'un seuil de détection de 2 ng/mL.

L'acitrétine est éliminée de l'organisme par voie hépatique (glycuronidation) et par voie rénale (bêta-oxydation). L'acitrétine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Une excrétion dans le lait maternel ayant été démontrée, l'administration d'acitrétine est contre-indiquée chez la femme qui allaite. Des études chez des volontaires et des patients psoriasiques ont montré que l'absorption concomitante d'acitrétine et d'alcool conduisait à la formation de quantités significatives d'étrétinate, confirmant in vivo des résultats obtenus sur microsomes hépatiques isolés (estérification de l'acitrétine en présence d'alcool). En conséquence, en raison du profil d'élimination très lent de l'étrétinate (120 jours) et de la tératogénicité des rétinoïdes (cf infra), la durée du maintien de la contraception après l'arrêt du traitement chez la femme en période d'activité génitale doit être la même que celle antérieurement recommandée pour l'étrétinate : 2 ans au moins.

#### Indications. Résultats

##### • Psoriasis

En monothérapie, le pourcentage de rémission est de l'ordre de 30 % et est principalement le fait des formes pustuleuses. Une

#### Acitrétine (Soriatane®). Conduite et surveillance

Avant la prescription :

- information du risque tératogène ;
- information et consentement de la nécessité, chez les femmes en âge de procréer, d'utiliser une contraception efficace sans interruption depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, tout au long du traitement, puis pendant les 2 ans suivant l'arrêt du traitement ;
- information et consentement de la nécessité de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement et les 2 mois qui suivent son arrêt.

**Bilan :** recherche qualitative des bêta-human chorionic gonadotropin (hCG) plasmatiques, cholestérol total, triglycérides, transaminases.

**NB :** la prescription d'acitrétine chez la femme en âge de procréer ne se fera qu'après 1 mois de contraception bien suivie et un contrôle de la négativité des bêta-hCG datant de moins de 3 jours.

En cours de traitement :

- s'assurer, tous les mois, de la négativité des bêta-hCG (test de grossesse) ;
  - transaminases tous les 15 jours au cours des 2 premiers mois de traitement, puis tous les 2 mois (en cas d'élévation à deux fois la normale : contrôle à 8 jours et arrêt + bilan étiologique si non-retour à la normale) ;
  - cholestérol total et triglycérides : surveillance régulière si traitement au long cours, ou si sujet à risque (obésité, diabète, alcoolisme, troubles lipidiques) ;
  - recherche périodique de troubles de l'ossification en cas de traitement au long cours ;
  - surveillance étroite de l'évolution de la croissance et du développement osseux chez l'enfant.
- À l'arrêt du traitement :
- maintien de la contraception pendant 2 ans au moins et surveillance régulière des bêta-hCG.

amélioration très significative est notée dans environ 50 % des cas [51]. L'acitrétine est active principalement sur la composante pustuleuse et hyperkératosique, moyennement sur la composante érythémateuse. Dans les premières semaines de traitement, et chez certains patients, une extension en surface peut survenir parallèlement à une amélioration des signes tels que l'érythème, l'épaisseur, la desquamation (flare up initial) [52].

Chez l'adulte, seules les posologies supérieures ou égales à 25 mg/j sont plus efficaces que le placebo [85]. Des posologies quotidiennes supérieures à 40 mg/j ne semblent apporter aucun bénéfice supplémentaire par rapport à des posologies moyennes et sont responsables d'effets secondaires importants [54]. Une posologie de 30 mg/j permet d'obtenir une amélioration moyenne de plus de 60 % du psoriasis area and severity index (PASI) après 6 semaines de traitement [8].

Il est actuellement admis que la posologie moyenne efficace chez l'adulte est de 35 à 40 mg/j, en une prise quotidienne, idéalement à la fin du petit déjeuner. Un schéma initial adoptant une posologie initialement faible (10 mg/j) progressivement croissante (30 puis 40 mg) par paliers de 2 semaines est celui qui permet la meilleure accoutumance à la survenue des effets secondaires cutanéomuqueux dose-dépendants (cf infra) et est donc recommandé [8].

Après 6 mois de traitement, l'amélioration moyenne du PASI est de 66 % [54]. Les meilleures indications de l'acitrétine en monothérapie sont les formes pustuleuses, généralisées ou localisées, les formes érythrodermiques, les formes à type de kératodermie palmoplantaire. L'acitrétine n'est pas indiquée face à des formes localisées de psoriasis vulgaire, qui répondent en règle générale aux traitements topiques. Les formes en plaques étendues répondent de manière satisfaisante mais souvent incomplète, principalement l'érythème qui persiste et nécessite des traitements associés. L'acitrétine peut être associée de manière synergique avec la

photothérapie ainsi qu'avec divers topiques (dermocorticoïdes, dérivés de synthèse de la vitamine D).

L'association acitrétine-PUVAthérapie est significativement plus efficace que la PUVA seule et permet de réduire les doses totales d'UV nécessaires au blanchiment (blanchiment dans plus de 90 % des cas) <sup>[131, 145]</sup>. L'association balnéoPUVA-acitrétine est efficace, de même que l'association acitrétine-PUVA localisée (formes pustuleuses palmoplantaires) <sup>[89]</sup>.

La même synergie a été rapportée avec les UVB (rémission dans près de 90 % des cas <sup>[68]</sup>), avec le même effet d'épargne de l'acitrétine sur la dose totale d'UVB.

L'association de l'acitrétine aux dermocorticoïdes est efficace, particulièrement sur la composante érythémateuse, dans les formes en plaques ainsi qu'au cuir chevelu.

L'association acitrétine-calcipotriol (dérivé de synthèse de la vitamine D) a également été rapportée comme synergique <sup>[158]</sup>, l'adjonction de calcipotriol permettant de diminuer la dose totale d'acitrétine. L'association avec le méthotrexate est contre-indiquée en raison du risque d'hépatotoxicité potentielle ajouté.

L'acitrétine n'a qu'un effet suspensif et les récurrences sont fréquentes à l'arrêt du traitement, avec une intensité variable selon les cas.

L'efficacité de l'acitrétine sur le rhumatisme psoriasique est significativement inférieure à celle du méthotrexate et de la ciclosporine.

#### • Troubles de la kératinisation

L'acitrétine a prouvé son efficacité dans la plupart des troubles héréditaires de la kératinisation : ichtyose vulgaire, syndrome de Papillon-Lefèvre <sup>[113, 110]</sup>, syndrome de Sjögren et Larsson <sup>[148]</sup>, ichtyose lamellaire <sup>[142]</sup>, kératodermies palmoplantaires <sup>[63]</sup>, dysplasie ectodermique hidrotique, erythrokeratoderma variabilis (Mendez Da Costa) <sup>[159]</sup>, hamartome épidermique verruqueux <sup>[147]</sup>. Au cours de l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse, il est recommandé de débuter le traitement par des doses faibles afin d'éviter un phénomène d'exacerbation de la composante bulleuse. Chez l'adulte, les posologies sont comparables à celles utilisées dans le traitement du psoriasis. Chez l'enfant, la posologie moyenne efficace est de 0,5 mg/kg/j <sup>[84]</sup>. Dans tous les cas, les indications doivent être réservées aux formes sévères, en raison de la nécessité d'un traitement au long cours, source d'effets secondaires potentiels (cf infra), particulièrement chez l'enfant. Des traitements intermittents sont préférés dans la mesure du possible. L'arrêt du traitement s'accompagne dans la plupart des cas de récurrences.

Certaines observations ont rapporté la correction partielle des anomalies ultrastructurales caractérisant ces génodermatoses <sup>[110]</sup>.

Dans la maladie de Darier, l'amélioration n'est pas constante <sup>[26]</sup> et les anomalies ultrastructurales persistent malgré l'amélioration qui porte surtout sur la composante hyperkératosique. Il est recommandé de débuter par une posologie faible, sous peine d'observer une exacerbation parfois érosive.

#### • Dermatoses inflammatoires

L'acitrétine a récemment obtenu une extension de l'AMM pour les formes sévères de lichen cutané. Dans ces formes, une amélioration significative s'observe dans plus de 60 % des cas <sup>[86]</sup>. Une efficacité dans le traitement du lichen scléroatrophique vulvaire a été suggérée au terme d'une étude multicentrique randomisée <sup>[116]</sup>.

Dans le lupus érythémateux discoïde, l'acitrétine présente une certaine efficacité sur l'hyperkératose et sur l'infiltration des lésions, moins nette sur l'érythème (amélioration significative dans un cas sur deux) <sup>[128]</sup>. L'acitrétine s'est montrée efficace dans des observations anecdotiques de dermatoses diverses rares : pustulose sous-cornée (maladie de Sneddon et Wilkinson) <sup>[103]</sup>, folliculite pustuleuse à éosinophiles <sup>[37]</sup>, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter <sup>[12]</sup>, hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie <sup>[102]</sup>, maladie de Cowden <sup>[27]</sup>, épidermodysplasie verruciforme <sup>[69]</sup>, lichen niditus <sup>[100]</sup>. L'acitrétine ne bénéficie pas d'AMM dans ces indications.

## ■ Place des rétinoïdes de synthèse en thérapeutique anticancéreuse

### Carcinomes cutanés

L'intérêt des rétinoïdes par voie générale dans la prise en charge des carcinomes cutanés se place surtout en termes de prévention du développement de nouvelles lésions chez des patients présentant des pathologies (xeroderma pigmentosum, nævomatose basocellulaire, arsenicisme chronique, épithéliomatose familiale type Ferguson Smith), ou des terrains (immunodéprimés) favorisant la multiplication de carcinomes cutanés. Les posologies doivent nécessairement être fortes, de l'ordre de 1 mg/kg/j <sup>[2, 133]</sup>. L'utilisation de doses plus faibles n'a pas fait la preuve d'une efficacité.

L'arrêt du traitement entraîne la reprise évolutive, nécessitant une administration au long cours. Les rétinoïdes aromatiques ont pu entraîner, dans certaines observations, une régression des lésions d'épidermodysplasie verruciforme. Chez ces patients, l'amélioration clinique a été corrélée à une augmentation de la densité en cellules de Langerhans au sein des lésions ainsi qu'à une amélioration des fonctions immunitaires. Le portage viral (*human papilloma virus* 3 et 5) n'est pourtant pas éliminé totalement et les récurrences sont rapides à l'arrêt du traitement <sup>[161]</sup>. L'isotrétinoïne a été proposée dans le traitement des leucoplasies orales <sup>[65]</sup>.

Quelques études récentes ont montré l'intérêt de l'acitrétine à doses moyennes, voire modérées, au long cours dans la réduction du développement de carcinomes cutanés chez des greffés rénaux traités par immunosuppresseurs <sup>[6, 105]</sup>.

### Lymphomes cutanés

L'intérêt des rétinoïdes dans le traitement des lymphomes cutanés a été souligné par quelques auteurs, en monothérapie ou en association avec notamment l'IFN <sup>[123, 140]</sup>, cette association semblant moins efficace que l'association IFN-PUVA.

Les rétinoïdes ont encore une place qui reste à définir dans le traitement des lymphomes, compte tenu du faible nombre d'études publiées.

### Oncologie générale

L'ARTT ou trétinoïne per os est un traitement efficace de la leucémie promyélocytaire humaine. L'ARTT, in vitro, induit la différenciation de cellules de leucémie promyélocytaire humaine (M3 dans la classification franco-américano-britannique, associée à une translocation 15/17 et souvent compliquée de coagulation intravasculaire disséminée). Ces données ont servi de rationnel à l'utilisation de l'ARTT per os dans le traitement de cette leucémie. Des rémissions complètes ont été rapportées <sup>[34]</sup> à la posologie de 45 mg/m<sup>2</sup>/j avec régression des signes de coagulation intravasculaire disséminée et disparition de la translocation 15/17.

Ces travaux ont mis en avant pour la première fois l'intérêt d'une approche « différenciante » en thérapeutique oncologique.

L'ARTT per os a fait la preuve d'une certaine efficacité dans le traitement de la maladie de Kaposi liée au syndrome de l'immunodéficience humaine <sup>[129]</sup> mais les données sont encore préliminaires. Des études de phase I évaluent cette molécule dans le traitement des carcinomes de la tête et du cou <sup>[115]</sup>.

## ■ Effets secondaires

### Térogénicité

Les rétinoïdes sont hautement térogènes. Cet effet se produirait précocement au cours de l'embryogenèse, ne semble pas dose-dépendant et conduit à des avortements spontanés ou à des malformations gravissimes. Les rétinoïdes entraînent une suppression de la chondrogenèse et de l'épidermogenèse, des anomalies du développement (absence de fermeture du tube neural, fentes palatines), des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), des malformations cardiaques (transposition des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot), des arcs



branchiaux, du thymus (ectopie, aplasie), du système craniofacial (anotie, microtie, hypoplasie des os de la face, micrognathie) [33]. En conséquence, les rétinoïdes sont contre-indiqués chez la femme enceinte et il est impératif de s'assurer, chez la femme en période d'activité génitale, d'une contraception efficace 1 mois au moins avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et, compte tenu des données pharmacocinétiques développées plus haut, 2 ans au moins après l'arrêt du traitement pour l'acitrétine, 1 mois pour l'isotrétinoïne (voir encadrés). Il est indispensable de s'assurer d'un test de grossesse négatif moins de 3 jours avant le début du traitement, puis tous les mois. Un contrôle est nécessaire 5 semaines après l'arrêt du traitement pour l'isotrétinoïne (Roaccutane®) et régulièrement pendant les 2 ans de période post-thérapeutique concernant l'acitrétine (Soriatane®). En raison des risques d'inefficacité de la contraception hormonale par inactivation, « la prise concomitante de contraceptifs hormonaux et d'inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, rifampicine, griséofulvine...) est fortement déconseillée chez la femme en âge de procréer traitée par rétinoïdes » (Dictionnaire Vidal®). Enfin, le don de sang est contre-indiqué chez les patients traités par rétinoïdes.

Les mécanismes responsables de la tératogénicité sont mal connus, les travaux les plus récents impliquant préférentiellement certains récepteurs nucléaires [70].

### Effets secondaires cliniques

#### • Cutanéomuqueux

Ils sont dose-dépendants et réversibles à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Il sont inéluctables et traduisent l'imprégnation de l'organisme par la molécule. Leur absence peut faire douter de la prise effective du traitement. Geiger et Czarnetzki [51], à propos de 518 observations de patients psoriasiques traités, compilées au cours de 12 études, ont défini leur nature et leur fréquence pour l'acitrétine :

– effets muqueux : cheilite (82 %), sécheresse buccale (30 %), stomatite (6 %), sécheresse nasale (34 %), épistaxis (1,7 %), sécheresse oculaire, conjonctivite (1,7 %) ;

– effets cutanéophanériens : xérose (30 %), desquamation palmoplantaire (26 %), desquamation cutanée (28 %), defluvium (20 %), prurit (16 %), fragilité unguéale (10 %), fragilité cutanée (5 %), peau collante (2,5 %).

Shalita [136] a établi la même étude concernant l'isotrétinoïne : cheilite (50 à 100 %), xérose (20 %), prurit (15 %), irritation oculaire (75 %), épistaxis (50 %), fragilité cutanée (25 %), desquamation des doigts (36 %), defluvium (20 %), desquamation palmoplantaire (18 %).

Une hyperhidrose palmoplantaire a été rapportée dans moins de 10 % des cas. Il existe clairement une notion de susceptibilité individuelle à la survenue de certains effets secondaires, tel le defluvium.

L'acitrétine, comme l'isotrétinoïne, augmentent l'adhésivité de *Staphylococcus aureus* aux cellules épithéliales [97] et peuvent favoriser un portage microbien.

Certains effets sont propres à l'isotrétinoïne :

– le risque de photosensibilisation doit faire éviter l'utilisation d'isotrétinoïne pendant les périodes ensoleillées ;

– d'autres effets secondaires ont été rapportés de manière assez spécifique à l'isotrétinoïne :

- dermite faciale eczématiforme ;
- aspects à type d'eczéma craquelé des membres ;
- bourgeons charnus survenant en position péri-unguéal ou à l'emplacement d'anciennes lésions acnéiques ;

– des cicatrices chéloïdes ont été rapportées après dermabrasion chez des patients acnéiques antérieurement traités par isotrétinoïne.

#### • Ostéoligamentaires

L'hypervitaminose A entraîne une soudure prématurée des cartilages de conjugaison, des calcifications ligamentaires, une hyperostose périostée, une ostéoporose.

Ces anomalies ont été rapportées avec une fréquence et une intensité variables en fonction de la molécule, des posologies utilisées, de la durée du traitement. Les calcifications ligamentaires peuvent intéresser le ligament vertébral antérieur, la membrane interosseuse des avant-bras, l'aponévrose plantaire (éperon calcanéen). Au niveau du rachis, une ostéophytose vertébrale antérieure supérieure et inférieure, sans anomalies discales, peut être observée. Des tableaux majeurs ont été rapportés avec des posologies très élevées, de l'ordre de 2 mg/kg/j, non utilisées actuellement.

Une progression des anomalies radiologiques (hyperostose squelettique idiopathique diffuse, syndesmophytes) a été observée dans 5 % des cas chez 241 patients psoriasiques traités par acitrétine pendant 1 à 2 ans [74]. Aucune calcification ligamentaire n'a été observée de manière prospective chez 16 patients traités par acitrétine pour des troubles de la kératinisation à des doses variant de 10 à 50 mg/j pendant une période de 7 à 12 mois [64].

Les risques d'ostéoporose sont diversement appréciés en fonction des études, peu nombreuses. Les valeurs moyennes de densité minérale osseuse, comparées à celles des sujets contrôles, étaient significativement plus basses chez 15 patients traités depuis 2 ans ou plus par un rétinoïde aromatique (étrétinate). Aucune différence n'a été notée dans cette étude avec l'isotrétinoïne [35]. À l'inverse, une diminution de la densité minérale osseuse a été rapportée sous isotrétinoïne [88]. Le risque ostéoporotique est probablement plus important sur certains terrains (traitement antérieur par corticoïdes, ménopause) et il existe une possible susceptibilité individuelle. Le mécanisme d'action est inconnu mais ne passe pas par des troubles du métabolisme phosphocalcique.

Chez l'enfant, il convient de surveiller régulièrement l'évolution de la croissance et du développement osseux.

L'ensemble de ces effets secondaires étant probablement durée-dépendant, il faut privilégier, dans des indications où des traitements par rétinoïdes au long cours sont nécessaires (ichtyoses notamment), des traitements séquentiels plutôt que des traitements continus.

#### • Musculaires

Des myalgies avec élévation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase principalement) parfois importante, peuvent être observées, principalement avec l'isotrétinoïne, au décours d'un effort musculaire intense, qu'il faut donc déconseiller. Ces anomalies sont réversibles [136].

#### • Divers

Ils sont rapportés avec une fréquence variable, relativement rares dans l'ensemble [136] : asthénie, hypersudation, céphalées, dysesthésies, arthralgies, myalgies, nausées, anomalies de la vision crépusculaire, entéropathies inflammatoires.

Des tableaux d'hypertension intracrânienne ont été rapportés, principalement avec l'isotrétinoïne, surtout en cas d'association avec les cyclines (association contre-indiquée), de même que l'association acitrétine-cyclines. Des syndromes dépressifs ont été rapportés, principalement avec l'isotrétinoïne.

### Effets secondaires biologiques

#### • Anomalies hépatiques

Chez l'animal, l'administration de très fortes doses de vitamine A entraîne des anomalies du parenchyme hépatique : lésions mitochondriales, altérations lysosomiales, inclusions lipidiques au sein des cellules de Kupffer. Dans les cas extrêmes (intoxication), une fibrose péricusinoïdale, une surcharge lipidique hépatocytaire et une sclérose veineuse sont observées.

Une élévation discrète des transaminases s'observe dans 5 à 10 % des cas des patients traités par rétinoïdes par voie générale. Dans la plupart des cas, ces élévations sont modérées et la normalisation du bilan s'observe à l'arrêt du traitement.

Roenigk et al [126] ont analysé les aspects microscopiques de ponctions-biopsies hépatiques effectuées avant traitement, puis

après 2 ans de traitement par acitrétine (25 à 75 mg/j) chez 128 patients. Dans 59 % des cas, aucune modification n'a été observée. Une amélioration des aspects histologiques a été notée dans 24 % des cas et une aggravation dans 17 % des cas. Les auteurs concluent à une absence d'hépatotoxicité de l'acitrétine et à l'inutilité de pratiquer des biopsies hépatiques systématiques au cours du traitement.

Des hépatites sévères, certaines avec évolution cirrhogène, peuvent cependant s'observer, très rarement, et sont de nature probablement idiosyncrasique [160]. Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant traitement, puis tous les 15 jours au cours des 2 premiers mois, puis régulièrement pendant toute la durée du traitement (voir encadrés). En cas d'anomalie, l'arrêt du traitement s'impose. Des anomalies du bilan hépatique sont une contre-indication au traitement par rétinoides et il convient d'être prudent sur certains terrains (énolisme, obésité, polymédication).

- **Hyperlipidémies** [62, 157]

Des valeurs supérieures aux taux normaux de cholestérol et/ou de triglycérides sont observées dans 10 à 20 % des cas. Ces augmentations sont en règle modérées et régressent après diminution de la posologie et avec régime alimentaire adapté. Dans certains cas, un hypolipémiant est nécessaire. Des élévations majeures, exposant au risque de pancréatite, ont été observés cependant. On note chez certains une élévation significative du *low density lipoprotein-cholesterol* (athérogène) et une diminution du *high-density lipoprotein-cholesterol*. Les rétinoides modifient le métabolisme des lipoprotéines : augmentation significative de la synthèse des *very low density proteins* (véhiculant les triglycérides), diminution de leur élimination de la circulation, diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase musculaire, impliquée dans leur dégradation. Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan lipidique avant traitement, puis 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, ensuite régulièrement pendant toute la durée du traitement (voir encadrés). Une hyperlipidémie est une contre-indication au traitement par rétinoides. La question d'un risque athéromateux majoré par l'utilisation des rétinoides au long cours n'est pas résolue et il faut insister sur la nécessité de surveiller régulièrement les constantes du bilan lipidique en cas d'administration au long cours. La surveillance doit être d'autant plus rapprochée que des facteurs de risque existent (obésité, énolisme, diabète, contraceptifs œstroprogestatifs, tabagisme).

- **Anomalies pancréatiques**

Un cas de pancréatite aiguë sévère révélée par un coma acidocétosique a été rapporté chez un patient traité par acitrétine [118].

## ■ Interactions médicamenteuses

L'association des rétinoides est contre-indiquée avec toute molécule potentiellement hépatotoxique (en particulier le méthotrexate et les rétinoides naturels), avec les cyclines (risque d'hypertension intracrânienne). Un cas d'interaction avec une pilule contraceptive progestative ayant été rapporté [7], ce type de contraception est contre-indiqué avec l'acitrétine. L'acitrétine diminue la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques. Il convient donc d'adapter les posologies de phénytoïne et de surveiller étroitement les patients. L'acitrétine augmente la vitesse de décroissance de la glycémie chez les volontaires sains recevant du glibenclamide (Dictionnaire Vidal®).

## RÉTINOÏDES TOPIQUES

Ils sont tous contre-indiqués chez la femme enceinte.

### ■ Acide rétinoïque (synonymes : vitamine A acide, trétinoïne)

L'acide rétinoïque topique (ART) est disponible sous forme de gels, crèmes, ou tampons ou solutions, à la concentration de 0,025 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 % (ces trois dernières concentrations étant uniquement disponibles sous forme solution).

### Acné

L'ART est utilisé avec succès depuis plusieurs années dans le traitement des acnés d'intensité modérée, principalement dans leur forme comédonienne. L'action pharmacodynamique porte principalement sur un effet desquamatif au niveau de l'infra-fundibulum du follicule pilosébacé (effet desquamatif au niveau du bouchon corné, accélération du *turnover* cellulaire), mais un effet anti-inflammatoire local est également probable (cf supra). La concentration la plus couramment utilisée est 0,05 %.

L'ART doit être appliqué le soir sur les lésions. Un effet irritatif initial est habituel, nécessitant l'association à des topiques émollients, et parfois l'espacement des applications ou l'utilisation d'une plus faible concentration.

Le bénéfice thérapeutique est obtenu en 4 mois en moyenne. Des résultats satisfaisants ont été observés dans 70 à 80 % des cas. L'association à d'autres topiques antiacnéiques est possible, notamment à l'érythromycine.

### Vieillesse cutané. Héliodermie

- **Rationnel pharmacologique**

– *Effets sur l'épiderme.*

L'application d'ART élève l'index mitotique kératinocytaire et entraîne un épaississement de l'épiderme, aminci par le processus de vieillissement. On note une stimulation des marqueurs de différenciation : activité de la transglutaminase, expression de l'involucrine. La synthèse kératinocytaire de *transforming growth factor* (TGF) bêta stimulant la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste est accrue.

Les rétinoides topiques stimulent donc la prolifération et la différenciation de l'épiderme vieillissant, de même que la synthèse par celui-ci de cytokines stimulant l'activité fibroblastique dermique sous-jacente.

– *Effets sur le derme.*

Collagène [134] : l'ART stimule, in vivo, la synthèse du collagène dermique chez les souris *hairless* irradiées par les UVB [75]. Une augmentation significative des taux d'ARNm des collagènes I et III est observée dès la huitième semaine de traitement. L'arrêt des applications s'accompagne d'une diminution progressive de cette néosynthèse de collagène. Le mécanisme d'action repose probablement en grande partie sur la stimulation de la synthèse de TGF-bêta par le kératinocyte (cf supra). L'ART inhibe la stimulation UV-induite des métalloprotéinases dermoépidermiques (collagénase, gélatinase, stromelysine I) responsables de la dégradation du collagène dermique caractérisant l'héliodermie [48].

Élastine : l'accumulation d'un matériel élastosique dermique est l'un des éléments qui caractérisent la peau héliodermique. L'ART inhibe la surexpression UV-induite du gène de l'élastine [90].

- **Utilisation thérapeutique : traitement de l'héliodermie**

– *Études chez l'animal* [78].

L'application d'ART (0,05 %) chez la souris *hairless* irradiée par des UVB (modèle de Kligman reproduisant expérimentalement des modifications comparables à celles observées dans la peau humaine héliodermique) entraîne une réparation de ces altérations UV-induites : épaississement épidermique, apparition d'une couche granuleuse bien structurée, compaction du stratum corneum, réduction des nappes d'élastose dermique, constitution d'une zone sous-épidermique de collagène néoformé (accumulation de collagène III et de collagène VII).

– *Essais chez l'homme.*

L'étude princeps de Kligman [80] (ART 0,05 % une fois par jour pendant 3 mois) a confirmé la réversibilité microscopique des altérations héliodermiques : épaississement épidermique, restauration d'un stratum granulosum et d'un stratum corneum compacts et homogènes, réversibilité des atypies kératinocytaires et des troubles de l'architecture épidermique, diminution de

l'importance des masses élastosiques dermiques, augmentation du taux de collagène dermique superficiel.

Plusieurs études contrôlées ont confirmé le bénéfice clinique de l'ART<sup>[113]</sup>.

Résultats d'ensemble (ART 0,05 % ou 0,1 % une application par jour pendant 6 mois) : l'ART apparaît dans toutes les études significativement supérieur à l'excipient ; amélioration significative chez 76 % des patients traités par ART versus 44 % seulement chez ceux ayant appliqué l'excipient.

#### – Chronologie de l'amélioration.

Les premiers bénéfices s'observent dès la fin de la première semaine de traitement : aspect plus rosé, plus lisse, plus brillant de la peau. À 6 mois, les ridules sont moins profondes et l'épiderme est moins terne, moins rugueux. Aucun effet objectif n'est noté sur les rides profondes et la perte d'élasticité. L'éclaircissement des macules hyperpigmentées n'est noté qu'avec la concentration de 0,1 %<sup>[57]</sup> (traitement prolongé de 40 semaines, concentration non disponible sous forme de crème en France).

#### – Utilisation pratique.

La concentration à 0,05 %, possède le meilleur rapport efficacité-tolérance. Son utilisation est donc recommandée en traitement d'attaque, une fois par jour. La concentration 0,025 % est indiquée en première intention pour les phototypes clairs (sensibles à l'effet irritant initial de l'ART ou en relais dans le cadre du traitement d'entretien) (cf infra).

L'effet bénéfique maximal est obtenu après 6 mois à 1 an d'application quotidienne. Un plateau est ensuite noté, bien que dans certains cas, une amélioration puisse encore se poursuivre<sup>[151]</sup>. Dans de rares cas, l'amélioration objective peut ne débiter qu'après plusieurs mois. Aucun phénomène d'échappement n'a été rapporté, même après plusieurs années de traitement<sup>[9]</sup>.

Un traitement d'entretien adoptant trois applications par semaine est nécessaire, la réapparition progressive des signes d'héliodermie étant constante, sans phénomène de rebond, après arrêt du traitement.

#### – Évaluation microscopique.

Les modifications précoces (< 6 mois) s'observent au sein de l'épiderme : épaississement, compaction du stratum corneum, restauration d'une couche granuleuse, apparition d'un matériel mucineux caractéristique. La densité en granules de mélanine est diminuée<sup>[80, 155]</sup>. Les atypies kératinocytaires régressent. À ce stade, le derme n'apparaît pas modifié.

Les modifications plus tardives (1 à 4 ans)<sup>[9]</sup> s'observent principalement au niveau du derme : apparition d'une zone sous-épidermique riche en collagène néoformé (collagène I principalement) ; diminution des masses élastosiques.

En microscopie électronique, les fibroblastes présentent des signes d'activité métabolique. Les fibres collagènes sont plus nombreuses et les faisceaux mieux agencés.

Les modifications épidermiques sont plus modérées par rapport à la phase précoce.

Les signes d'atypie et de dysplasie épidermique ont totalement régressé, avec restauration d'une polarité des kératinocytes<sup>[170]</sup>. La concentration en mélanine apparaît significativement réduite.

#### – Évaluation objective.

Les analyses profilométriques ont montré la réduction significative de la profondeur des ridules, ainsi qu'un aspect plus régulier de la surface épidermique<sup>[60]</sup>.

Le flux cutané sanguin (études en laser-doppler vélocimétrie) est accru (densification du réseau microvasculaire dermique).

#### – Effets secondaires.

Ils sont dose-dépendants et ont tendance à s'atténuer avec le temps. Leur intensité est en règle modérée, l'arrêt du traitement n'étant nécessaire que dans 5 % des cas<sup>[151]</sup>. Les phototypes clairs sont plus sensibles à la survenue de ces phénomènes.

Ces effets secondaires sont à type d'érythème, de desquamation, de sensation de brûlures superficielles, parfois de prurit. L'espacement

du rythme des applications et l'utilisation d'une concentration plus faible d'ART sont en règle bénéfiques, de même que l'association à des crèmes émollientes. La tolérance au long cours est comparable à celle observée à court terme. Compte tenu du caractère tératogène des rétinoïdes, l'ART est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse. On évite enfin d'appliquer l'ART en période ensoleillée (risque de photosensibilisation).

*En pratique*, le schéma initial du traitement dépend principalement du phototype et de l'intensité de l'héliodermie.

À titre indicatif, on peut proposer une concentration de 0,025 % (une application le soir pendant 1 mois) puis une concentration de 0,05 % (un soir sur deux pendant 1 mois puis tous les soirs jusqu'à 1 an de traitement) ; à l'issue de la première année, un espacement progressif avec maintien d'un traitement d'entretien à raison de une à trois applications par semaine de la concentration à 0,05 %.

On doit éviter les applications au niveau des lèvres, des commissures, des paupières (risque d'irritation majeure). L'association à des écrans solaires le matin, renouvelés dans la journée en période ensoleillée, ainsi qu'à des crèmes hydratantes est recommandée.

Les topiques irritants sont évités, de même que les traitements photosensibilisants.

#### • Vieillesse cutané intrinsèque

Les travaux consacrés à la sénescence cutanée chronologique ou intrinsèque sont peu nombreux, mais montrent que l'ART entraîne des améliorations microscopiques significatives<sup>[81]</sup> : épaississement épidermique, amélioration du réseau vasculaire dermique superficiel, augmentation du nombre des fibroblastes et de leur activité.

#### Dermatoses diverses

L'ART ou l'isotrétinoïne topique ont été proposés, de manière plus ou moins empirique, dans le traitement de dermatoses variées. Le petit nombre de publications, ainsi que leur caractère anecdotique, n'autorisent à aucune recommandation dans l'attente d'études plus structurées.

Citons pour mémoire le lichen buccal, les chéloïdes et cicatrices hypertrophiques, les hyperpigmentations mélaniques, les troubles de la kératinisation (maladie de Darier dans des formes très localisées<sup>[106]</sup>), les verrues planes profuses, la kératose pilaire.

#### ■ Autres rétinoïdes topiques

##### Isotrétinoïne (Isotrex®, Roaccutane gel®)

L'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) topique possède une efficacité comparable à celle de l'ART dans le traitement de l'héliodermie (0,05 % et 0,1 %)<sup>[101, 135]</sup>.

##### Adapalène (Différine®)

L'adapalène est un nouveau rétinoïde appartenant à la classe des diffélines, agonistes des RAR-β et -γ. L'adapalène agit sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire<sup>[108]</sup>.

L'adapalène (gel à 0,1 %, une application quotidienne) est aussi efficace et mieux toléré que l'acide rétinoïque 0,025 % dans le traitement de l'acné d'intensité modérée<sup>[38, 59]</sup>. L'acide rétinoïque à 0,05 % est moins bien toléré mais plus efficace que l'adapalène à 0,1 %, notamment sur la composante comédienne<sup>[119]</sup>.

##### Rétinaldéhyde (Ysthéal®)

Le RAL est le métabolite intermédiaire entre le ROL et l'acide rétinoïque.

Comme l'ART, l'application de rétinaldéhyde sur la peau humaine entraîne une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et une stimulation de la différenciation du kératinocyte<sup>[130]</sup>. Le RAL topique a été évalué dans le traitement de l'héliodermie. Le RAL (crème à 0,05 %)<sup>[112]</sup> améliore la profondeur des ridules, les rougeurs et les télangiectasies, l'éclat cutané. Comme l'ART, son efficacité est significativement supérieure à l'excipient<sup>[30]</sup>.



## Tazarotène (Zorac®) [22]

Le tazarotène est un rétinol acétylénique agoniste des RAR. Il s'agit d'une prodrogue transformée en acide tazaroténique au sein de la peau. Utilisé par voie topique (Zorac® gel, concentration à 0,05 % et à 0,1 %), il est indiqué dans les psoriasis n'excédant pas 10 % de la surface corporelle [164]. Le tazarotène appliqué sur un épiderme psoriasique réduit significativement l'hyperkératose, restaure une couche granuleuse et réduit l'hyperprolifération kératinocytaire par une inhibition de l'activité de l'ornithine décarboxylase qui régule la synthèse des polyamines, et par une réduction de l'expression des récepteurs kératinocytaires à l'*epidermal growth factor*. Son mécanisme d'action est original puisque la liaison du tazarotène aux RAR active l'expression de trois gènes [109] (*tazarotene induced genes*) intervenant dans la synthèse d'une molécule d'adhésion, d'un *ligand* soluble pour les récepteurs de surface et pour un suppresseur tumoral. Le tazarotène s'applique une fois par jour sur les lésions psoriasiques. Son efficacité est significativement supérieure à celle de l'excipient sur la composante squameuse et infiltrée, mais est inférieure à celle des dermocorticoïdes sur la composante érythémateuse. La rémanence de l'effet thérapeutique à l'arrêt du traitement semble supérieure à celle des dermocorticoïdes. Des sensations de prurit et d'irritation s'observent dans 10 à 20 % des cas. L'application sur le visage, le cuir chevelu et les organes génitaux est contre-indiquée (risque d'irritation importante).

## Perspectives. Nouveaux rétinolides

La découverte puis la caractérisation des récepteurs nucléaires aux rétinolides ont permis la mise en évidence de plusieurs agonistes sélectifs. Le profil de liaison au(x) récepteur(s) et/ou aux hétérodimères permet une nouvelle définition des rétinolides. Les relations structure-affinité sont de mieux en mieux étudiées et permettent de définir de façon plus précise les rôles physiologiques respectifs des récepteurs nucléaires [150].

## Références

- [1] Abb J, Abb H, Deinhardt F. Retinoic acid suppression of human leukocyte interferon production. *Immunopharmacology* 1982; 4 : 303-310
- [2] Anolik J, Di Giovanna JJ, Gaspari A. Effect of isotretinoin therapy on natural killer cell activity in patients with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol* 1998; 138 : 236-241
- [3] Apfel C, Bauer F, Crettaz M, Forni L, Kamber M, Kaufmann F et al. A retinoic acid receptor alpha antagonist selectively counteracts retinoic acid effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 7129-7133
- [4] Apfel C, Crettaz M, Siegenthaler G. Synthetic retinoids: differential binding to retinoic acid receptors. In : Saurat JH ed. *Retinoids: 10 years on*. Basel : Karger, 1991 : 110-120
- [5] Ballow M, Xiang S, Wang W, Brodsky L. The effects of retinoic acid on immunoglobulin synthesis: role of interleukin 6. *J Clin Immunol* 1996; 16 : 171-179
- [6] Bavinck JN, Tieben LM, Van Der Woude FJ, Tegzess A, Hermans J, Scheget J et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13 : 1933-1938
- [7] Berbis PH, Bun H, Geiger JM, Rognin C, Durand A, Serradimigni A et al. Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives: interaction study. *Arch Dermatol Res* 1988; 280 : 388-389
- [8] Berbis PH, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica* 1989; 178 : 88-92
- [9] Bhawan J, Olsen E, Lufano L, Thorne E, Schwab B, Gilchrist B. Histologic evaluation of the long term effects of tretinoin on photodamaged skin. *J Dermatol Sci* 1996; 11 : 177-182
- [10] Billoni N, Gautier B, Mahe YF, Bernard BA. Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and its implication in hair growth. *Acta Derm Venereol* 1997; 77 : 350-355
- [11] Bischoff E, Heyman R, Lamph W. Effect of the retinoid X receptor-selective ligand LGD 1069 on mammary carcinoma after tamoxifen failure. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 : 2118
- [12] Blanche P. Acitretin and AIDS-related Reiter's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 : 105-106
- [13] Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puisant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24 : 982-986
- [14] Bollag W. Therapy of chemically induced skin tumors of mice with vitamin A palmitate and retinoic acid. *Experientia* 1971; 27 : 90-92
- [15] Bollag W. The development of retinoids in experimental and clinical oncology and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9 : 797-805
- [16] Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vahakeli K, Vartiainen J et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 : 225-231
- [17] Bradshaw D, Cashin C, Kennedy A. Anti-inflammatory effects of the retinoids. In : Cunliffe W, Miller Aeds. *Retinoid therapy: a review of clinical and laboratory research*. New York : MTP Press Limited, 1984 : 335-343
- [18] Brazzell RK, Vane FM, Ehmann CW, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 : 695-702
- [19] Brodowicz T, Wiltshcke C, Kandoler-Eckersberger D, Grunt T, Rudas M, Schneider S et al. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in soft tissue sarcoma cells by interferon alpha and retinoids. *Br J Cancer* 1999; 80 : 1350-1358
- [20] Camisa C, Eisenstat B, Ragaz A, Weissman G. The effects of retinoids on neutrophil functions in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 : 620-629
- [21] Chan L, Zhang S, Shao J, Waikel R, Thompson E, Chan T. N (4-hydroxyphenyl) retinamide induces apoptosis in T lymphoma and T lymphoblastoid leukaemia cells. *Leuk Lymphoma* 1997; 25 : 3-4
- [22] Chandratana R. Tazarotene-first of a new generation of receptor-selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996; 135 : 18-25
- [23] Chatellard-Gruaz D, Randolph RK, Hagens G, Saurat JH, Siegenthaler G. Differentiation of human epidermal keratinocytes is accompanied by increased expression of CRABP-II and increased cellular concentration of retinoic acids: retention of newly synthesized retinoic acids by CRABP-II. *J Lipid Res* 1998; 39 : 1421-1429
- [24] Chen H, Howald WN, Juchau MR. Biosynthesis of all-trans-retinoic acid from all-trans-retinol: catalysis of all-trans-retinol oxidation by human P-450 cytochromes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28 : 315-322
- [25] Chen M, Goyal S, Cai X, O'Toole E, Woodley D. Modulation of type VII collagen (anchoring fibril) expression by retinoids in human skin cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1351 : 333-340
- [26] Christophersen J, Geiger JM, Danneskiold-Samsøe P, Kragballe K, Larsen FG, Laurberg G et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of Darier's disease. *Acta Derm Venereol* 1992; 72 : 150-152
- [27] Cnudde F, Boulard F, Muller P, Chevalier J, Teron-Abou B. Maladie de Cowden : traitement par acitrétine. *Ann Dermatol Vénéreol* 1996; 123 : 739-741
- [28] Coble BI, Dahlgren C, Molin L, Stendhal OL. Neutrophil function in psoriasis : effects of retinoids. *Acta Derm Venereol* 1987; 67 : 481-490
- [29] Commor MJ, Lowe NJ. Retinoids stimulation of epidermal cell growth in vivo. In : Saurat JH ed. *Retinoids: new trends in research and therapy*. Basel : Karger, 1985 : 198-201
- [30] Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 : 960-965
- [31] Cunliffe W, Norris J. Isotretinoin-an explanation for its long-term benefit. *Dermatologica* 1987; 175 (suppl 1) : 133-137
- [32] Darwiche N, Celli G, Tennenbaum T, Glick AB, Yuspa SH, DeLuca LM. Mouse skin tumor progression results in differential expression of retinoic acid and retinoid X receptors. *Cancer Res* 1995; 55 : 2774-2782
- [33] De Die-Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J, Van Katwijk C, Satrowjoto P, Van der Linden E. Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology* 1995; 52 : 215-219
- [34] Degos L, Chomienne C, Daniel M, Berger R, Castaigne S. All-trans retinoic acid treatment for patients with acute promyelocytic leukemia. In : Saurat JH ed. *Retinoids: 10 years on*. Basel : Karger, 1991 : 121-126

- [35] Di Giovanna J, Solitto R, Abangan D, Steinberg S, Reynolds T. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131 : 1263-1267
- [36] Dong D, Ruuska SE, Levinthal DJ, Noy N. Distinct roles for cellular retinoic acid-binding proteins I and II in regulating signaling by retinoic acid. *J Biol Chem* 1999; 274 : 23695-23698
- [37] Dubost-Brama A, Delaporte E, Catteau B, Warembourg A, Piette F, Bergoend H. Follicle pustuleuse à éosinophiles d'Ofuji : efficacité de l'acitrétine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997; 124 : 540-543
- [38] Dunlap F, Mills O, Tuley M, Baker M, Plott R. Adapalene 0.1 % gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025 % cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol* 1998; 139 (suppl 52) : 17-22
- [39] Ebisawa M, Kawaci E, Fukasawa H, Hashimoto Y, Itai A, Shudo K et al. Novel thiazolidinedione derivatives with retinoid synergistic activity. *Biol Pharm Bull* 1998; 21 : 547-549
- [40] Elder JT, Kaplan A, Cromie MA, Kang S, Voorhees JJ. Retinoid induction of CRABP II mRNA in human dermal fibroblasts: use as a retinoid bioassay. *J Invest Dermatol* 1996; 106 : 517-521
- [41] Elias P. Retinoids effects on the epidermis. *Dermatologica* 1987; 175 (suppl 1) : 28-36
- [42] Elias P, Friend D. Vitamin A-induced muquous metaplasia. An in vitro system for modulating tight and gap-junction differentiation. *J Cell Biol* 1976; 68 : 173-188
- [43] Eller MS, Harkness DD, Bhawan J, Gilchrist BA. Epidermal differentiation enhances CRABP II expression in human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 103 : 785-790
- [44] Ellis C, Varani J, Fisher G, Ziegler M, Pershadsingh H, Benson S et al. Trogilazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease. *Arch Dermatol* 2000; 136 : 609-616
- [45] Fisher G, Astrom A, Elder J, Griffiths C, Higley H, Voorhees JJ. Topical retinoids: pharmacological cellular and molecular aspects. In : Saurat JH ed. Retinoids: 10 years on. Basel : Karger, 1991 : 152-166
- [46] Fisher G, Datta S, Voorhees JJ. Retinoic acid receptor-gamma in human epidermis preferentially traps all-trans retinoic acid as its ligand rather than 9-cis retinoic acid. *J Invest Dermatol* 1998; 110 : 297-300
- [47] Fisher G, Tavakkol A, Griffith C, Elder J, Zang Q, Fink L et al. Differential modulation of transforming growth factor beta1 expression and mucin deposition by retinoic acid and sodium lauryl sulfate in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 98 : 102-108
- [48] Fisher G, Wang Z, Datta S, Vanari J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997; 337 : 1419-1428
- [49] Fogh K, Voorhees JJ, Astrom A. Expression, purification, and binding properties of human cellular retinoic acid-binding protein type I and type II. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300 : 751-755
- [50] Frey JR, Peck R, Bollag W. Antiproliferative activity of retinoids, interferon alpha and their combination in five human transformed cell lines. *Cancer Lett* 1991; 57 : 223-227
- [51] Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (RO 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988; 176 : 182-190
- [52] Geiger JM, Saurat JH. Acitretin and etretinate. How and when they should be used. *Dermatol Clin* 1993; 11 : 117-129
- [53] Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Tsambaos D. Cutaneous sarcoidosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol* 1998; 78 : 457-459
- [54] Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18 : 655-662
- [55] Gomez E. Actions of isotretinoin and etretinate on the pilosebaceous unit. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 (suppl 4) : 746-750
- [56] Goyette P, Feng Chen C, Wang W, Seguin F, Lohnes D. Characterization of retinoic acid receptor-deficient keratinocytes. *J Biol Chem* 2000; 275 : 16 : 497-505
- [57] Griffiths C, Goldfarb MT, Finkel L, Roulia V, Bonawitz M, Hamilton TA et al. Topical tretinoin treatment of hyperpigmented lesions associated with photoaging in chinese and japanese patients: a vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 : 76-84
- [58] Griffiths C, Russman A, Majmudar G, Singer R, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med* 1993; 329 : 530-535
- [59] Grosshans E, Marks R, Mascaro J, Torras H, Meynadier J, Alirezai M et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1 % gel versus tretinoin 0.025 % gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol* 1998; 139 (suppl 52) : 26-33
- [60] Grove G, Grove M, Leyden JJ. Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21 : 531-537
- [61] Guiguerre V, Ong E, Segui P, Evans R. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature* 1987; 330 : 624-629
- [62] Gustafson S, Vahlquist C, Sjoblom L, Eklund A, Vahlquist A. Metabolism of very low density lipoproteins in rats with isotretinoin (13-cis retinoic acid)-induced hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1990; 31 : 183-190
- [63] Hesse S, Berbis PH, Privat Y. Keratoderma palmo-plantaris papulosa (Buschke-Fischer's disease): efficacy of acitretin. *Br J Dermatol* 1993; 128 : 104-105
- [64] Hohl D, Pelloni F, Sigg C, Gilardi S, Jung T. A prospective study of skeletal changes during short-term acitretin therapy. *Dermatology* 1992; 185 : 23-26
- [65] Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R et al. cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986; 315 : 1501-1505
- [66] Hope WC, Patel BJ, Fiedler-Nagy C, Wittreich B. Retinoids inhibit phospholipase A2 in human synovial fluid and arachidonic acid release from rat peritoneal macrophages. *Inflammation* 1990; 14 : 543-559
- [67] Humphries J, Parry E, Watson R, Garrod D, Griffiths C. All-trans retinoic acid compromises desmosome expression in human epidermis. *Br J Dermatol* 1998; 139 : 577-584
- [68] Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989; 120 : 665-670
- [69] Iraj F, Faghihi G. Epidermodysplasia verruciformis: association with isolated IgM deficiency and response to treatment with acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25 : 41-43
- [70] Jiang H, Gyda M, Harnish D, Chandraratna R, Soprano K, Kochhar D et al. Teratogenesis by retinoic acid analogs positively correlates with elevation of retinoic acid receptor-beta 2 mRNA levels in treated embryos. *Teratology* 1994; 50 : 38-43
- [71] Jones DH, Cunliffe WJ, King K. Treatment of Gram-negative folliculitis with 13-cis-retinoic acid. *Br J Dermatol* 1982; 107 : 252-253
- [72] Jurukovski V, Markova NG, Karaman-Jurukovska N, Randolph RK, Su J, Napoli JL et al. Cloning and characterization of retinol dehydrogenase transcripts expressed in human epidermal keratinocytes. *Mol Genet Metab* 1999; 67 : 62-73
- [73] Kastner P, Krust A, Mendelsohn C, Garnier JM, Zelent A, Leroy P et al. Murine isoforms of retinoic acid receptor gamma with specific patterns of expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 : 2700
- [74] Kilcoyne R. Effects of retinoids in bone. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19 : 212-216
- [75] Kim HJ, Bogdan NJ, Brown C, Bryce GF. Effect of topically applied retinoic acid on collagen gene expression in the UVB-irradiated hairless mouse. [abstract]. *J Invest Dermatol* 1989; 92 : 458A
- [76] Kim HJ, Bogdan NJ, D'Agostaro LJ, Gold LJ, Bryce GF. Effect of topical retinoic acid on the levels of collagen mRNA during the repair of UVB-induced dermal damage in the hairless mouse and the possible role of TGF beta as a mediator. *J Invest Dermatol* 1992; 98 : 359-363
- [77] King I, Tabiwo A. Long-term effects of all-trans retinoic acid on epidermal glycosaminoglycans, glycoprotein, and protein synthesis in vitro. In : Retinoids. Advances in basic research and therapy. New York : Springer-Verlag, 1981 : 473
- [78] Kligman A, Dogadkina D, Lauker R. Effects of topical tretinoin on non sunexposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29 : 25-33
- [79] Kligman A, Fulton J, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969; 99 : 469
- [80] Kligman A, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15 : 836-859
- [81] Kligman LH, Duo CH, Kligman AM. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connect Tissue Res* 1984; 12 : 139-150
- [82] Kozawa O, Suzuki A, Tokuda H, Kotoyori J, Ito Y, Oiso Y. Effect of retinoic acid on prostaglandin F<sub>2</sub> alpha-induced prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in osteoblast-like cells. *Horm Metab Res* 1994; 26 : 374-378
- [83] Krust A, Kastner P, Petkovich M, Zelent A, Chambon P. A third human retinoic acid receptor, hRAR gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 : 5310-5314
- [84] Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper J. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996; 134 : 1023-1029
- [85] Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo LL. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987; 117 : 333-341
- [86] Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen K et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24 : 434-437
- [87] Le Motte P, Keidel S, Apfel C. Characterization of synthetic retinoids with selectivity for retinoic acid or retinoid X nuclear receptors. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1289 : 298-304
- [88] Leachman SA, Inogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol* 1999; 135 : 961-965
- [89] Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (suppl) : S22-S24
- [90] Lee K, Kim S, Ryoo Y, Kim B. All-trans-retinoic acid down-regulates elastin promoter activity elevated by ultraviolet B irradiation in cultured skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1998; 17 : 182-189
- [91] Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Sulimovic L, Morel P, Lefrancq H. Aggravation of acne by isotretinoin. 6 cases, predictive factors. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998; 125 : 496-499
- [92] Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Weber MJ, Morel P, Vexiau P. Acne, hyperandrogenism and oral isotretinoin resistance. 23 cases. Therapeutic implications. *Ann Dermatol Vénéréol* 1997; 124 : 692-695
- [93] Lehucher-Ceyrac D, De La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999; 198 : 278-283
- [94] Levin A, Sturzenbecker LJ, Kazmer S, Bosakowski T, Huselton C, Allenby G et al. 9-cis-retinoic acid stereoisomers binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature* 1992; 355 : 359-361
- [95] Leyden JJ, McGinley K. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and *Propionibacterium acnes* in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982; 272 : 331-337
- [96] Li G, Walch E, Yang X, Lippman SM, Clifford JL. Cloning and characterization of the human retinoid X receptor alpha gene: conservation of structure with the mouse homolog. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269 : 54-57
- [97] Lianou P, Bassaris H, Vlachodimitropoulos D, Tsambaos D. Acitretin induces an increased adherence of *S. aureus* to epithelial cells. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 : 330-332
- [98] Lomo J, Smeland EB, Ulven S, Natarajan V, Blomhoff R, Gandhi U et al. RAR-, not RXR ligands inhibit cell activation and prevent apoptosis in B-lymphocytes. *J Cell Physiol* 1998; 175 : 68-77
- [99] Look J, Landwehr J, Bauer F, Hoffmann AS, Bluethmann H, LeMotte P. Marked resistance of RAR gamma-deficient mice to the toxic effects of retinoic acid. *Am J Physiol* 1995; 269 (1 Pt 1) : E91-E98
- [100] Lucker GP, Koopman RJ, Steijlen PM, Van der Valk P. Treatment of palmoplantar lichen nitidus with acitretin. *Br J Dermatol* 1994; 130 : 791-793
- [101] Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36 week, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 : 56-63
- [102] Marcoux C, Bourlond A, Decroix J. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie : rémission sous acitrétine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991; 118 : 217-221
- [103] Marliere V, Beylot-Barry M, Beylot C, Doutre MS. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-wilkinson disease) by acitretin: report of a case. *Dermatology* 1999; 199 : 153-155
- [104] McGregor F, Wagner E, Felix D, Soutar D, Parkinson K, Harrison PR. Inappropriate retinoic acid receptor-beta expression in oral dysplasias: correlation with acquisition of the immortal phenotype. *Cancer Res* 1997; 57 : 3886-3888
- [105] McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999; 140 : 656-660
- [106] McKenna KE, Walsh MY, Burrows D. Treatment of unilateral Darier's disease with topical isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24 : 425-427
- [107] Mestre JR, Subbaramiah K, Sacks PG, Schantz SP, Tanabe T, Inoue H et al. Retinoids suppress phorbol ester-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 1997; 57 : 1081-1085
- [108] Michel S, Jomard A, Demarchez M. Pharmacology of adapalene. *Br J Dermatol* 1998; 139 (suppl 52) : 3-7
- [109] Nagpal S, Patel S, Asano A, Johnson A, Duvic M, Chandratana R. Tazarotene-induced gene (TIG1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997; 106 : 269-274
- [110] Nazzaro V, Blanchet-Bardon C, Mimos C, Revuz J, Puissant A. Papillon-Lefevre syndrome. Ultrastructural study and successful treatment with acitretin. *Arch Dermatol* 1988; 124 : 533-539
- [111] Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen S. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol* 1987; 89 : 38-43
- [112] Ochando N, Lagarde J, Couval E, Black D, Ane M, Gall Y. Évaluation clinique et paraclinique des effets du rétinaldéhyde topique dans le photovieillessement cutané. *Nouv Dermatol* 1994; 13 : 525-535
- [113] Olsen EA, Katz HI, Levine N, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC et al. Sustained improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen: effect of once-weekly and three-times-weekly applications. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 : 227-230
- [114] Paik J, Vogel S, Piantadosi R, Sykes A, Blaner WS, Swisshelm K. 9-cis-retinoids: biosynthesis of 9-cis-retinoic acid. *Biochemistry* 2000; 39 : 8073-8084



- [115] Park S, Gray W, Hernandez I, Jacobs M, Ord R, Sutharalingham M et al. Phase I trial of all-trans retinoic acid in patients with treated head and neck squamous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 847-854
- [116] Peck G, Elias P, Wetzel B. Effects of retinoic acid on embryonic chick skin. *J Invest Dermatol* 1977 ; 69 : 463-476
- [117] Petkovich M, Brand N, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987 ; 330 : 444-450
- [118] Pichon V, Theissen O, Loeb JP. Coma acidocétosique mode de découverte d'une pancréatite aiguë sévère chez un patient non diabétique prenant de l'acitrétine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996 ; 15 : 1230-1231
- [119] Pierard-Franchimont C, Henry F, Fraiture A, Fumal I, Pierard G. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1 % adapalene and 0.05 % tretinoin in facial acne. *Dermatology* 1999 ; 198 : 218-222
- [120] Piletta P, Jaconi S, Siegenthaler G, Didierjean L, Saurat JH. Topical glucocorticosteroids modulate the expression of CRABP I and II in human skin differently. *Exp Dermatol* 1994 ; 3 : 23-28
- [121] Plet A, Evain D, Anderson W. Effect of retinoic acid treatment of F9 embryonal carcinoma cells on the activity and distribution of cyclic AMP-dependant protein kinase. *J Biol Chem* 1982 ; 257 : 889-893
- [122] Popa C, Dicker AJ, Dahler AL, Saunders NA. Cytochrome P450, CYP26A1, is expressed at low levels in human epidermal keratinocytes and is not retinoic acid-inducible. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 460-468
- [123] Rajan G, Seifert B, Prummer O, Joller-Jemelka HJ, Burg G, Dummer R. Incidence and in-vivo relevance of anti-interferon antibodies during treatment of low-grade cutaneous T-cell lymphomas with interferon alpha-2a combined with acitretin or PUVA. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 543-548
- [124] Rizvi N, Marshall J, Dahut W, Ness E, Truglia J, Loewen G et al. A phase I study of LGD1069 in adults with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 1658-1664
- [125] Rizvi N, Marshall J, Ness E, Yoe J, Gill G, Truglia J et al. Phase I study of 9-cis-retinoic acid (ALTR 1057 capsules) in adults with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 1437-1442
- [126] Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, Hatz H, Lowe N, Madison K, Nigra T et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 584-588
- [127] Rogers A, Herndon B, Newbern P. Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A. *Cancer Res* 1973 ; 33 : 1003-1009
- [128] Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Menzin H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 513-518
- [129] Saiag P, Pavlovic M, Clerici T, Feauveau V, Nicolas JC, Emile D et al. Treatment of early AIDS-relates Kaposi's sarcoma with oral all-trans retinoic acid: results of a sequential non-randomized phase II trial. *AIDS* 1998 ; 12 : 2169-2176
- [130] Saurat JH, Didierjean L, Masgran E, Piletta P, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D et al. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 770-774
- [131] Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988 ; 177 : 218-224
- [132] Scher R, Saito W, Dodge R, Richmeister W, Fine R. Fenretidine-induced apoptosis of human head and neck squamous carcinoma cell lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 ; 118 : 464-471
- [133] Schnitzler L, Schubert B, Verret JL. Evaluation of oral retinoid preventive action on human cutaneous epitheliomas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1980 ; 107 : 667-663
- [134] Schwartz E, Croickshank F, Mezick J, Kligman L. Topical all-trans-retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 975-978
- [135] Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong R. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 (suppl) : S15-S18
- [136] Shalita A. Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management. *Dermatologica* 1987 ; 175 (suppl 1) : 151-157
- [137] Sidell N, Chang B, Bhatti L. Upregulation by retinoic acid of interleukin-2-receptor mRNA in human T lymphocytes. *Cell Immunol* 1993 ; 146 : 28-37
- [138] Siegenthaler G, Saurat JH, Salomon D, Merot Y. Skin cellular retinoid binding proteins and retinoid responsive dermatoses. *Dermatologica* 1986 ; 173 : 163-173
- [139] Sitzmann JH, Bauer FW, Cunliffe WJ, Holland DB, Lemotte PK. In situ hybridization analysis of CRABP II expression in sebaceous follicles from 13-cis retinoic acid-treated acne patients. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 241-248
- [140] Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma Stages I and II. *Blood* 1998 ; 92 : 3578-3581
- [141] Standeven A, Teng M, Chandraratna R. Lack of involvement of retinoic acid receptor alpha in retinoid-induced skin irritation in hairless mice. *Toxicol Lett* 1997 ; 92 : 231-240
- [142] Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 211-214
- [143] Szondy Z, Reichert U, Fesus L. Retinoic acid regulate apoptosis of T lymphocytes through an interplay between RAR and RXR receptors. *Cell Death Differ* 1998 ; 5 : 4-10
- [144] Takahashi N. Antioxydant properties of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (fenretidine). *Biol Pharm Bull* 2000 ; 23 : 222-225
- [145] Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 682-684
- [146] Tashima T, Gageshika H, Tsuji M, Fukasawa H, Kawashi E, Hashimoto Y et al. Polyenyldene thiazolinedione derivatives with retinoid activities. *Chem Pharm Bull* 1997 ; 45 : 1805-1813
- [147] Taskapan O, Dogan B, Baloglu H, Harmanyeri Y. A case of verrucous epidermal naevus successfully treated with acitretin. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 475-476
- [148] Taube B, Billeaud C, Labreze C, Entressangle B, Fontan D, Taieb A. Sjögren-Larsson syndrome: early diagnosis, dietary management and biochemical studies in two cases. *Dermatology* 1999 ; 198 : 340-345
- [149] Tavakkol A, Griffiths CE, Keane KM, Palmer RD, Voorhees JJ. Cellular localization of mRNA for cellular retinoic acid-binding protein II and nuclear retinoic acid receptor-gamma 1 in retinoic acid-treated human skin. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 146-150
- [150] Thacher S, Vasudevan J, Chandraratna L. Therapeutic applications for ligands of retinoids receptors. *Curr Pharm Res* 2000 ; 6 : 25-28
- [151] Thorne E, Lufano L, Broateng F, Sampson AR. Effect of tretinoin emollient cream on photodamaged skin: relationship between clinical improvement and skin irritation. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 655-656
- [152] Tian K, Norris AW, Lin CL, Li E. The isolation and characterization of purified heterocomplexes of recombinant retinoic acid receptor and retinoid X receptor ligand binding domains. *Biochemistry* 1997 ; 36 : 5669-5676
- [153] Torma H, Karlsson T, Michaelsson G, Rollman O, Vahlquist A. Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor alpha, retinoid X receptor alpha and thyroid hormone receptor alpha in lesional psoriatic skin. *Acta Derm Venereol* 2000 ; 80 : 4-9
- [154] Torma H, Lontz W, Liu W, Rollman O, Vahlquist A. Expression of cytosolic retinoid-binding protein genes in human skin biopsies and cultured keratinocytes and fibroblasts. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 243-249
- [155] Tsou H, Lee X, Si S, Peacocke M. Regulation of retinoic acid receptor expression in dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 1994 ; 211 : 74-81
- [156] Vahlquist A, Torma H. Metabolic interactions between synthetic and natural retinoids. In : Saurat JH ed. Retinoids: 10 years on. Basel : Karger, 1991 : 69-78
- [157] Vahlquist C, Lithell H, Michaelsson G, Selinus I, Vahlquist A, Vessby B. Plasma fat elimination tissue lipoprotein lipase activity and plasma fatty acid composition during sequential treatment with etretinate and isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 1987 ; 67 : 139-144
- [158] Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 84-89
- [159] Van de Kerkhof PC, Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Happle R. Acitretin in the treatment of erythrokeratoderma variabilis. *Dermatologica* 1990 ; 18 : 330-333
- [160] Van Ditzhuijsen TJ, Van Haelst UJ, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC, Yap S. Severe hepatotoxic reaction with progression to cirrhosis after use of a novel retinoid (acitretin). *J Hepatol* 1990 ; 11 : 185-188
- [161] Van Voorst Vader PC, De Jong MC, Blanken R, Kallenberg CG, Vermey A, Scheres JM. Epidermodysplasia verruciformis: Langerhans cells, immunologic effect of retinoid treatment and cytogenetics. *Arch Dermatol Res* 1987 ; 279 : 366-373
- [162] Walmsley S, Northfelt D, Melosky B, Conant M, Friedman-Kien A, Wagner B. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 ; 22 : 235-246
- [163] Wang CC, Straight S, Hill DL. Destabilization of mouse liver lysosomes by vitamin A compounds and analogues. *Biochem Pharmacol* 1976 ; 25 : 471
- [164] Weinstein G, Krueger G, Lowe N, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, and duration of therapeutic effect. A double-blind clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 85-92
- [165] Weiss J, Ellis C, Headington J, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988 ; 259 : 527-532
- [166] Westin S, Kurokawa R, Nolte RT, Wisely GB, McInerney EM et al. Interactions controlling the assembly of nuclear-receptor heterodimers and co-activators. *Nature* 1998 ; 395 : 199-202
- [167] White JA, Ramshaw H, Taimi M, Stangle W, Zhang A, Everingham S et al. Identification of the human cytochrome P450, P450RAI-2, which is predominantly expressed in the adult cerebellum and is responsible for all-trans-retinoic acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 6403-6408
- [168] Widschwendter M, Berger J, Daxenbichler G, Muller-Holzner E, Widschwendter A, Mayr A et al. Loss of retinoic acid receptor beta expression in breast cancer and morphologically normal adjacent tissue but not in the normal breast tissue distant from the cancer. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4158-4161
- [169] Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 (suppl) : S25-S33
- [170] Wozel G, Chang A, Zultak M, Czarnetzki BM, Happle R, Barth J et al. The effect of topical retinoids on the leukotriene-B4-induced migration of polymorphonuclear leukocytes into human skin. *Arch Dermatol Res* 1991 ; 283 : 158-161
- [171] Yamamoto O, Bhawan J, Hara M, Gilchrist B. Keratinocytes degeneration in human facial skin: documentation of new ultrastructural markers for photodamage and their improvement during topical tretinoin therapy. *Exp Dermatol* 1995 ; 4 : 9-19
- [172] Yuspa S, Kichti U. Retinoids and skin carcinogenesis. In : Saurat JH ed. Retinoids: new trends in research and therapy. Basel : Karger, 1985 : 56-65
- [173] Zhang X, Chen L, Hardwick J. Promoter activity and regulation of the CYP4F2 leukotriene B4 omega-hydroxylase gene by peroxisomal proliferators and retinoic acid in HepG2 cells. *Arch Biochem Biophys* 2000 ; 378 : 364-376
- [174] Zhao Q, Chasse SA, Devarakonda S, Sierk ML, Ahvazi B, Rastinejad F. Structural basis of RXR-DNA interactions. *J Mol Biol* 2000 ; 18 : 296
- [175] Zouboulis C, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 792-797



# Techniques anesthésiques utilisées en dermatologie chirurgicale

G. Reuter

**Résumé.** – Tout acte de dermatologie chirurgicale nécessite une anesthésie. La méthode la plus utilisée est l'anesthésie locale ou locorégionale. Les méthodes disponibles sont l'anesthésie de contact, l'infiltration périlésionnelle et l'anesthésie locorégionale. L'anesthésie de contact, l'infiltration périlésionnelle et l'anesthésie locorégionale pour les branches terminales du nerf trijumeau (face), et pour les doigts et les orteils, sont réalisées par l'opérateur. Leur pratique nécessite une bonne connaissance de la pharmacologie des substances utilisées et de leurs effets secondaires. Dans certains cas d'autres techniques doivent ou peuvent être employées : anesthésie par intumescence, analgésie, anesthésie générale. L'anesthésie par le protoxyde d'azote, de connaissance fort ancienne, est peut-être une méthode appelée à se développer.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Dermatologie chirurgicale ; Anesthésie locale ; Anesthésie locorégionale ; Anesthésie par intumescence ; Analgésie

## Introduction

Le but de l'anesthésie est d'éviter la douleur au cours d'une intervention chirurgicale. Les premières anesthésies ont été réalisées par Morton en 1846 avec de l'éther. En 1844, Colton et Wells démontrent l'activité analgésique du protoxyde d'azote et l'utilisent en dentisterie. Ces premières techniques anesthésiques s'apparentent aux anesthésies générales. En 1860, Niemann isole la cocaïne à partir de la feuille de coca et, en 1884, Freud et Koller l'utilisent comme anesthésiant local. En 1899, Bier applique l'anesthésie spinale à la cocaïne à la chirurgie. La procaine est synthétisée en 1905 par Einhorn. La lignocaïne est synthétisée en 1943 par Lofgren et Lindquist, premier anesthésiant local efficace avec un minimum de toxicité. Les connaissances sur la pharmacologie des anesthésiants locaux se développent à partir de 1965 et de nouvelles molécules permettent d'étendre les possibilités de l'anesthésie locorégionale.

En dermatologie chirurgicale, tous les modes d'anesthésie peuvent être mis en œuvre, mais le plus souvent il s'agit d'une anesthésie locale ou locorégionale administrée par l'opérateur. Il est donc essentiel que l'opérateur ait une bonne connaissance du mode d'action et de la toxicité des produits qu'il utilise, et des limites dans lesquelles il peut prendre en charge lui-même l'anesthésie de son patient<sup>[22]</sup>.

Le mode d'anesthésie choisi doit toujours tenir compte :

- de l'acte chirurgical à effectuer : sa durée, sa localisation anatomique ;
- du patient : son âge, son état général, les traitements en cours ;
- de l'environnement : cabinet, chirurgie ambulatoire en clinique, patient hospitalisé.

Le patient doit être amplement informé sur le mode d'anesthésie choisi, la durée de cette anesthésie, les effets secondaires éventuels.

## Anesthésie locale

L'anesthésie locale est largement utilisée en dermatologie chirurgicale,<sup>[12]</sup> surtout en infiltration cutanée directe, par contact et pour des blocs nerveux périphériques. Pour obtenir des anesthésies sur de plus grandes surfaces, la technique par intumescence est parfois utile. Ces types d'anesthésie sont habituellement réalisés par l'opérateur.

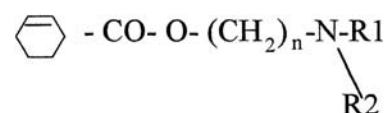
### DÉFINITION ET PHARMACOLOGIE

Les anesthésiques locaux sont des substances qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ils réalisent un bloc de l'influx nerveux en empêchant la dépolarisation de la membrane de la fibre nerveuse. Cet effet est lié à une modification de la perméabilité des membranes nerveuses aux ions sodium et potassium, ions dont le transport actif est à l'origine du potentiel d'action des fibres nerveuses.

Au plan pratique, il faut noter que l'action bloquante des anesthésiques locaux ne se limite pas aux nerfs, mais (pour peu que la concentration soit suffisante) touche toutes les structures excitables : muscles lisses des vaisseaux, myocarde, cellules des ganglions cérébraux.

La structure chimique des anesthésiques locaux permet de distinguer deux grandes familles de substances, les esters et les amides.

Les esters correspondent à la formule générale

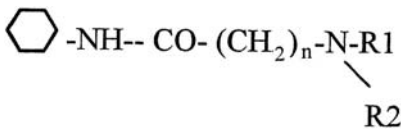


Appartiennent à cette famille la cocaïne, la chlorprocaine, la tétracaïne. Ces substances sont métabolisées par des enzymes plasmatiques et les métabolites excrétés par les urines. Les esters ne sont plus employés.

Tableau 1. – Classification des substances anesthésiques. [17] Par convention, la classification se fait par rapport à la procaine qui n’est plus utilisée en pratique

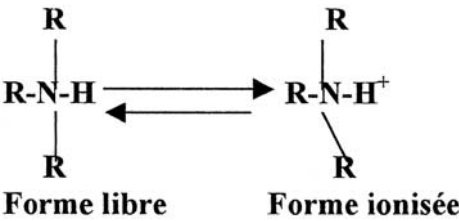
Anesthésique	Toxicité	Puissance analgésique	Durée d’action
Procaine	1	1	45-60 minutes
Lidocaïne	2	4	60 minutes-3 heures
Bupivacaïne	10	16	3-30 heures
Étidocaïne	10	16	2-18 heures
Mépivacaïne	2	4	1-6 heures

Les amides correspondent à la formule générale



Appartiennent à cette famille la lidocaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la bupivacaïne et l’éditocaïne. Ces substances sont métabolisées dans le foie par des enzymes microsomiales. Les anesthésiants locaux sont des bases faibles, partiellement ionisées. Le rapport de concentration entre les molécules ionisées et non ionisées dépend du pH du milieu. Les molécules non ionisées sont les seules qui sont transportées jusqu’à la fibre nerveuse à travers la myéline car seule cette forme est liposoluble. Ce sont les molécules qui sont ionisées qui induisent l’interruption de la conduction nerveuse ; cette forme de la molécule est hydrosoluble. Les molécules non ionisées sont lipophiles et donc transportées à travers la membrane cellulaire, ensuite en fonction du pH intracellulaire se crée un équilibre entre forme ionisée et non ionisée, la forme ionisée étant la forme active. Le rapport des concentrations entre formes ionisée et non ionisée dépend du pKa (constante propre à chaque molécule) et du pH du milieu. L’équilibre entre les deux formes est régi par l’équation :

pH = pKa + log concentration forme libre / concentration de la forme ionisée



Quand le pH de la solution augmente, la concentration en forme ionisée s’élève. Le pKa de la plupart des anesthésiques locaux est compris entre 8 et 9.

PHARMACODYNAMIE ET ACTIVITÉ ANESTHÉSIQUE [9] (Tableau 1)

Puissance anesthésique

La puissance analgésique et la toxicité de ces substances est rapportée par convention à la procaine (qui n’est plus utilisée), mais cette méthode permet de comparer les substances entre elles. La puissance anesthésique est corrélée à la lipophilie de la molécule. La classification est élaborée in vitro sur des nerfs isolés.

Latence d’action

Elle dépend des propriétés physicochimiques de chaque molécule. Elle est corrélée à la dose et à la concentration, avec de très grandes variations individuelles.

Durée d’action

Elle varie en fonction de la molécule et de la voie d’administration (quasi immédiate en injection intradermique à 2 heures pour l’anesthésie de contact).

Facteurs modifiant l’activité anesthésique

- Dose : c’est la dose totale administrée qui conditionne la qualité et la durée de l’anesthésie plus que le volume ou la concentration.
- Adjuvants vasoconstricteurs : ils permettent une action prolongée et une diminution de la résorption sanguine, et diminuent les concentrations plasmatiques donc les effets toxiques de surdosage (effets portant essentiellement sur le système nerveux central).
- Modifications de pH de la solution : l’alcalinisation par adjonction de bicarbonate de sodium diminue la douleur à l’injection due à l’acidité du produit. L’acidité locale des tissus infectés diminue l’efficacité des anesthésiants locaux. [20]

PRODUITS DISPONIBLES

Anesthésie de contact

- Emla® crème et patch
- Xylocaïne® visqueuse®

Autres modes d’anesthésie

Produits disponibles en ville

- Lidocaïne : Xylocaïne® solution injectable : 0,5 %, 1 %, 2 % en flacon de 20 ml. Un flacon à 0,5 % contient 100 mg de lidocaïne, à 1 % 200 mg, à 2 % 400 mg.
- Xylocaïne® adrénaline solution injectable : 1 % et 2 % avec 100 µg (0,1 mg) d’adrénaline par flacon.
- Mésocaïne® : 0,5 % et 1 % en ampoules de verre de 5 ml, soit 25 mg et 50 mg par ampoule.
- Lidocaïne Aguettant® : 0,5 %, 1 % et 2 % en flacons de 20 ml, et ampoules de 5 ml pour la solution à 1 %.
- Lidocaïne adrénaline Aguettant® avec 0,20 mg d’adrénaline pour 20 ml à 1 % et 0,25 mg pour 20 ml à 2 %. Les produits Aguettant® ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale.

Produits réservés à l’usage hospitalier

- Bupivacaïne : Marcaïne® solution injectable : 0,25 % et 0,50 % en flacons de 20 ml. Un flacon à 0,25 % contient 50 mg de bupivacaïne et 1 flacon à 0,50 % en contient 100 mg.
- Marcaïne® adrénaline, solution injectable : Marcaïne® à 0,5 % avec 0,1 mg d’adrénaline par flacon.
- Bupivacaïne Aguettant® et Bupivacaïne adrénaline Aguettant® avec des présentations et doses identiques à ceux de la Marcaïne®.
- Chlorhydrate de bupivacaïne Dakota Pharm® à 0,25 % et 0,5 % en flacons de 10 ml.
- Étidocaïne : Duranest® à 1 % et Duranest® adrénaline à 1 % avec 0,1mg d’adrénaline par flacon de 20ml.
- Mépivacaïne : Carbocaïne® à 1 % et 2 % en ampoules de 20 ml.
- Ropivacaïne : Naropeine® en ampoules à 2 mg, 7,5 mg et 10 mg/mL.

Produits réservés à l’usage dentaire

Articaïne : Alphacaïne-SP®

SÉCURITÉ D’UTILISATION [11]

- Deux éléments sont essentiels :
- ne pas injecter en intravasculaire, d’où l’importance de l’aspiration avant injection.
  - ne pas dépasser les doses maximales admises (Tableau 2).

MÉTHODES D’ANESTHÉSIE LOCALE

Anesthésie de contact [5, 16]

L’anesthésiant est déposé sur la peau ou sur une muqueuse. Ce type d’anesthésie est utile pour des gestes très superficiels, l’action

Tableau 2. – Doses maximales admises

Produit	Adulte	Enfant
Lidocaïne	4,5 mg/kg	2,5 mg/kg
Lidocaïne + Adrénaline	7,0 mg/kg	3,0 à 4,5 mg/kg
Bupivacaïne 0,5 %	175 mg	0
Bupivacaïne 0,5 % + adrénaline	250 mg	0

anesthésiante étant limitée à une profondeur n'excédant pas 1 mm. Sur les muqueuses, les solutions ou gels de lidocaïne sont efficaces et permettent ensuite de compléter l'anesthésie par injection.

Sur la peau, le seul produit actif actuellement disponible est un mélange eutectique<sup>a</sup> de lidocaïne et de prilocaïne (Emla®) dans une émulsion huile dans eau.

La durée d'application dépend du site à anesthésier : 90 à 120 minutes sur la peau, 5 à 10 minutes sur les muqueuses.

Les doses recommandées sont de 1 à 2 ml/10 cm<sup>2</sup> de peau. Il faut tenir compte des quantités administrées par voie transcutanée si l'anesthésie est complétée par une injection d'anesthésiant dans le calcul de la dose totale administrée pour ne pas atteindre des doses toxiques. Le produit a des propriétés méthémoglobinisantes et est contre-indiqué chez des patient prenant de la dapsonne, des sulfamides, du métoclopramide et chez le nourrisson en association avec le paracétamol.<sup>[15]</sup>

### ■ Anesthésie par infiltration locale<sup>[22]</sup>

C'est la technique la plus souvent utilisée en dermatologie chirurgicale. L'injection se fait lentement avec une aiguille fine de 30 G pour limiter la douleur à l'injection. L'injection se fait d'abord au niveau de la jonction dermohypodermique en circonscrivant la zone à anesthésier, puis plus profondément dans l'hypoderme en aspirant avant d'injecter pour éviter une injection intravasculaire. L'anesthésie peut être complétée par une injection intradermique. L'injection intradermique donne une anesthésie quasi immédiate, mais est douloureuse si l'anesthésie est débutée par elle.

L'anesthésie par infiltration a tendance à déformer les tissus ; il est donc utile de dessiner au crayon dermatographique l'intervention projetée.

Ce type d'anesthésie est habituellement réalisé avec de la lidocaïne à 1 % avec, en l'absence de contre-indication, une solution adrénalinée. L'adrénaline permet d'utiliser des quantités plus faibles d'anesthésiants et diminue le saignement du champ opératoire. L'hémostase doit être rigoureuse si l'adrénaline est utilisée car il y a un risque de saignement secondaire.

L'utilisation de préparations adrénalinées est théoriquement contre-indiquée aux extrémités, doigts et orteils. Dans ces zones existe une riche vascularisation anastomotique, qui normalement n'expose pas au risque de nécrose ; néanmoins, chez un patient diabétique ou artéritique, un tel risque n'est pas exclu, en particulier aux orteils.

### Particularités en fonction du site anatomique

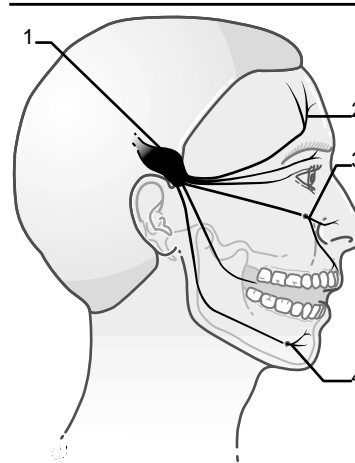
Dans certaines localisations, la ponction transcutanée est douloureuse :

- extrémité des doigts ou des orteils ;
- pointe et aile du nez, ainsi que la columelle ;
- lèvres ;
- régions palmoplantaires.

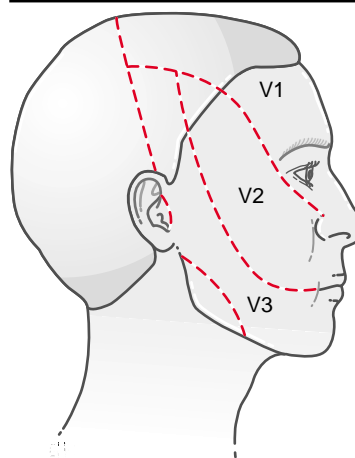
Pour les doigts, les orteils, le nez et les lèvres, une anesthésie par bloc de branche est préférable.

Pour les régions palmoplantaires, une injection initiale profonde poussée très lentement permet de diminuer la douleur.

<sup>a</sup> Un mélange eutectique est un mélange de deux substances cristallisées dont la mixture devient fluide à température ambiante.



**Figure 1** Branches terminales du nerf trijumeau. Innervation sensitive de la face. 1. Ganglion de Gasser ; 2. nerf frontal ; 3. nerf sous-orbitaire ; 4. nerf mandibulaire.



**Figure 2** Territoires sensitifs de la face.

Dans certains sites, l'anesthésie est appréhendée par le patient : organes génitaux masculin et féminin ; région mamelonnaire.

En fait, dans ces zones, la laxité tissulaire est importante et une infiltration très lente est peu douloureuse. Une anesthésie de contact préalable rassure le patient.

### ■ Anesthésie locorégionale<sup>[23]</sup>

L'anesthésie locorégionale consiste à injecter un anesthésiant local au voisinage d'un nerf, d'un plexus nerveux ou d'un ganglion nerveux pour obtenir une anesthésie dans la zone innervée par la structure nerveuse visée. Ce type d'anesthésie permet d'anesthésier des zones bien plus vastes que par infiltration tissulaire. Des quantités relativement faibles d'anesthésiant sont efficaces. L'anesthésie des grands plexus nerveux (cervical, brachial, sacré) ou des grands tronc nerveux des membres (bloc sciatique, bloc huméral) ou du ganglion de Gasser pour la cinquième paire crânienne, tout comme les anesthésies intraveineuses des membres sous garrot, sont des techniques qui ne sont accessibles qu'en bloc opératoire, effectuées par un anesthésiste.

Ce sont essentiellement les anesthésies tronculaires des branches terminales de la cinquième paire de nerfs crâniens qui sont utiles pour le dermatologue. Il s'agit des blocs des nerfs sus-orbitaires, sous-orbitaires et mentonniers.

Ces blocs permettent de réaliser des anesthésies dans les territoires de la face. Leur réalisation est simple et connaît peu d'échecs.

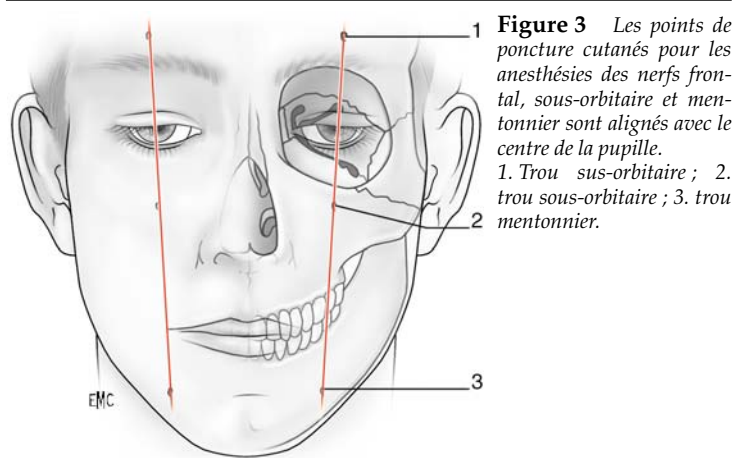
L'anesthésie tronculaire des nerfs digitaux ou des orteils est également utile et de réalisation aisée.

### Anesthésie locorégionale de la face<sup>[10, 19]</sup>

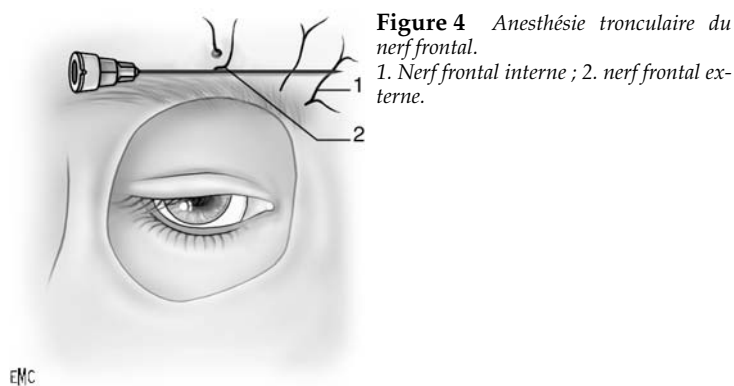
– Rappel anatomique.

L'innervation sensitive de la face est assurée par le nerf trijumeau ou cinquième paire de nerfs crâniens. Les branches, au nombre de trois, sont issues du ganglion de Gasser (Fig. 1, 2).





**Figure 3** Les points de poncture cutanés pour les anesthésies des nerfs frontal, sous-orbitaire et mentonnier sont alignés avec le centre de la pupille.  
1. Trou sous-orbitaire ; 2. trou sous-orbitaire ; 3. trou mentonnier.



**Figure 4** Anesthésie tronculaire du nerf frontal.  
1. Nerf frontal interne ; 2. nerf frontal externe.

Le nerf ophtalmique participe à l'innervation de la face par ses trois branches terminales :

- le nerf lacrymal, pour l'innervation du tiers externe de la paupière supérieure et de l'angle externe de l'œil ;
- le nerf frontal, qui pénètre dans la partie superficielle de la face par le foramen sus-orbitaire, pour l'innervation du reste de la paupière supérieure, la région frontale et la région temporale ;
- le nerf nasal, pour l'innervation de l'espace intersourcilier et le dos du nez

Le nerf maxillaire pénètre dans la face par le trou sous-orbitaire et devient nerf sous-orbitaire, qui innervent la paupière inférieure, la face latérale du nez et la lèvre supérieure.

Le nerf mandibulaire pénètre dans la face par le trou mentonnier et innervent les téguments d'une partie des joues, de la lèvre inférieure et du menton.

Foramen sus-orbitaire, trou sous-orbitaire et trou mentonnier sont situés sur une droite passant par le centre de la pupille (Fig. 3).

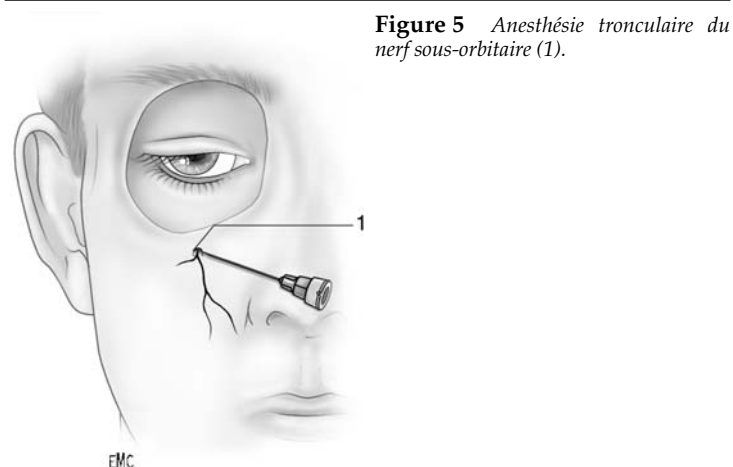
- Bloc dans le territoire du nerf ophtalmique : bloc du nerf frontal.

Le nerf frontal émerge de l'orbite par le foramen sus-orbitaire palpé à 2 cm de la racine du nez, sur l'arcade sourcilière. Il se divise en trois rameaux : frontal externe, frontal interne et supratrochléaire. Le foramen sus-orbitaire est inconstant, parfois remplacé par une simple encoche.

Le patient doit être couché à l'horizontale, la tête en position centrale, l'opérateur placé derrière la tête, regardant les pieds du patient. Le sourcil est récliné vers le bas.

L'aiguille de 30 G est enfoncée au niveau du foramen sus-orbitaire à l'aplomb de la pupille, centrée puis retirée de 1 mm pour ne pas cathétériser le foramen afin de ne pas léser le nerf ; 3 ml de lidocaïne à 1 % sont injectés, pour le bloc du nerf frontal externe, puis l'aiguille est pivotée pour raser la table externe de l'os vers la racine du nez et une injection traçante est réalisée avec 2 ml de produit pour bloquer le nerf frontal interne (Fig. 4).

L'anesthésie intéresse le front et la région temporale.



**Figure 5** Anesthésie tronculaire du nerf sous-orbitaire (1).



**Figure 6** Point de poncture cutané (flèche) correspondant au trou sous-orbitaire (partie supérieure de la fosse canine).

Les incidents possibles sont rares : diffusion de l'anesthésiant vers le muscle releveur de la paupière supérieure, responsable d'une paralysie transitoire ; lésion neuronale par compression en cas d'injection dans le canal.

- Bloc dans le territoire du nerf maxillaire.

Le nerf sous-orbitaire débouche dans la fosse canine par le trou sous-orbitaire localisé sous le rebord orbitaire inférieur, à 2 cm en dehors de l'aile du nez. Le trou sous-orbitaire est situé à l'aplomb de la pupille. Deux voies d'abord sont possibles, transcutanée et orale.

**Voie transcutanée** (Fig. 5, 6) : le point de ponction est à 0,5 cm en dessous du trou qui est facilement palpé et à 1 cm en dehors de l'aile du nez ; l'aiguille de 30G est dirigée légèrement en haut et en dehors.

**Voie orale** (Fig. 7) : le point de ponction est entre l'implantation de la prémolaire et de la première molaire, dans le sillon gingivojugal ; l'aiguille de 30G est enfoncée parallèle aux dents jusqu'au contact osseux et retirée de 1 mm.

Le territoire anesthésié comprend la lèvre supérieure, la partie antérieure de la joue, l'aile du nez et la paupière inférieure.

Les incidents possibles sont rares : dysesthésies liées à une injection intracanalair ; hématomes dus à une effraction de l'artère infraorbitaire ; œdème palpébral ; beaucoup plus rarement, diplopie ou trouble visuel.

- Bloc du nerf mandibulaire : nerf mentonnier.

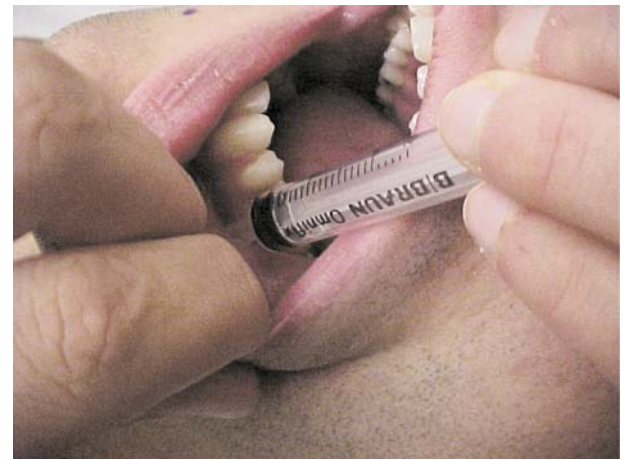
Le nerf mentonnier sort de la mandibule par le trou mentonnier, repéré à l'apex de la première prémolaire.

Deux voies d'abord sont possibles, transcutanée et orale.

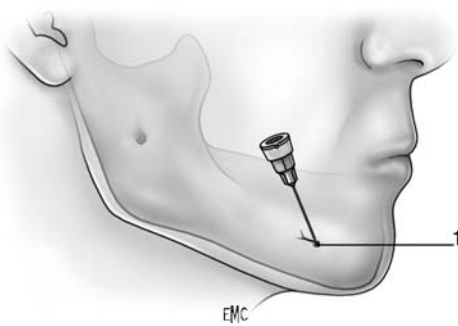
**Voie transcutanée** (Fig. 8, 9) : le trou mentonnier se trouve sur une droite alignée avec les trous sus- et sous-orbitaires. Le trou mentonnier étant repéré, l'aiguille est introduite perpen-



**Figure 7** Anesthésie tronculaire du nerf sous-orbitaire : voie orale.



**Figure 10** Anesthésie tronculaire du nerf mentonnier : voie orale.



**Figure 8** Anesthésie tronculaire du nerf mentonnier : voie percutanée.  
1. Trou mentonnier.



**Figure 9** Anesthésie tronculaire du nerf mentonnier : point de poncture cutané (flèche).

diculairement à la peau, dirigée suivant un angle de 45° en dedans, en bas et en avant jusqu'au contact osseux, puis retirée de 1 mm.

**Voie orale (Fig. 10) :** le point de ponction est dans le sillon gingivolabial entre les implantations de la première et de la deuxième molaire. L'aiguille est enfoncée perpendiculairement jusqu'au contact osseux et retirée de 1 mm.

Le territoire anesthésié comprend la lèvre inférieure et le menton.

Incidents possibles : paresthésie par injection canalaire.

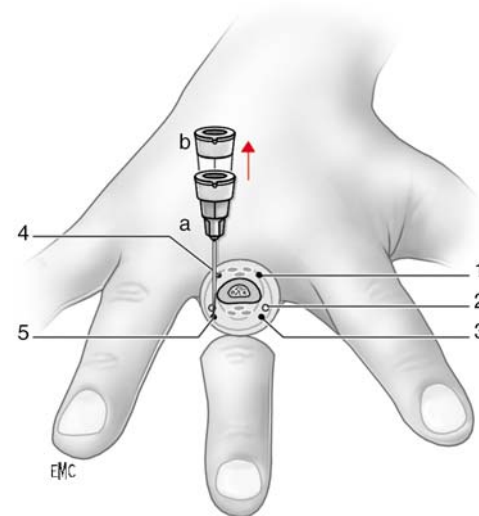
#### Bloc anesthésique des doigts et des orteils

Les doigts et les orteils sont innervés par quatre nerfs digitaux : deux dorsaux, l'un latéral, l'autre médial, et deux nerfs palmaires ou plantaires, latéral et médial.

Pour réaliser un bloc, il faut anesthésier les quatre nerfs.

Deux techniques peuvent être utilisées.

**Bloc des nerfs digitaux (Fig. 11) :** l'aiguille est enfoncée à la face dorsale perpendiculairement à la peau, tangentielle au rebord



**Figure 11** Anesthésie tronculaire des doigts.  
1. Nerf digital dorsal latéral ; 2. artère digitale latérale ; 3. nerf digital palmaire latéral ; 4. nerf digital dorsal médial ; 5. nerf digital palmaire médial.

de la phalange qu'elle dépasse jusqu'au derme palmaire ou plantaire. De 1 à 1,5 ml sont injectés en retirant l'aiguille de 2 à 3 mm pour bloquer le rameau palmaire ou plantaire. Ensuite, l'aiguille est retirée jusqu'au derme dorsal où 1 à 1,5 ml sont injectés pour bloquer le rameau dorsal. L'opération est répétée du côté controlatéral du doigt ou de l'orteil.

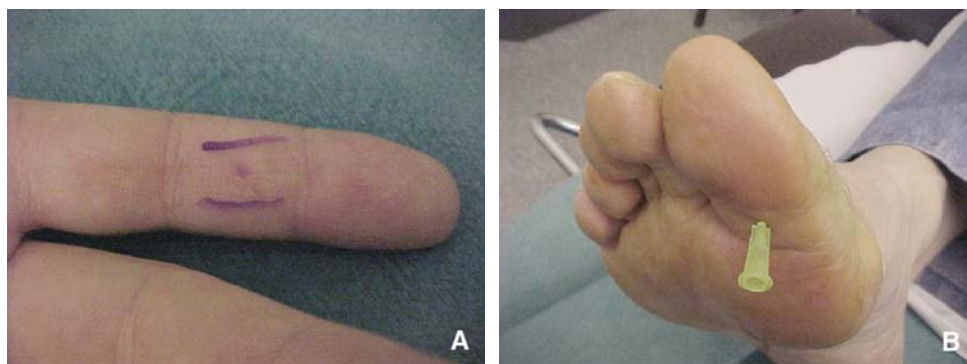
**Anesthésie transthécale :** <sup>[21]</sup> l'injection est réalisée à travers le tendon fléchisseur, à la face palmaire ou plantaire de la phalange proximale ou médiane. Avec une aiguille de 25 ou 30G, la peau de la face palmaire est ponctionnée au milieu de la phalange jusqu'au contact osseux, puis l'aiguille est retirée de 1 mm et 3 ou 4 ml sont injectés. Le liquide va diffuser dans la gaine tendineuse et bloquer les quatre nerfs. Seule la partie dorsale proximale du doigt ou de l'orteil n'est pas anesthésiée par cette technique ; si besoin est, cette zone peut être anesthésiée secondairement par infiltration sous-cutanée. Pour l'anesthésie de l'appareil unguéal, le pouce de la main libre est utilisé pour faire pression en position proximale par rapport à l'aiguille, ce qui facilite la diffusion du liquide vers l'extrémité distale. Le liquide diffuse dans la gaine tendineuse et réalise un bloc des quatre nerfs. Cette technique est peu douloureuse, efficace et reproductible (Fig. 12).

Les blocs nerveux qui viennent d'être décrits sont de réalisation facile. Ce sont les seuls à utiliser en pratique.

Le produit utilisé est en général la lidocaïne à 1 %, parfois adrénalinée pour la face si l'opérateur a l'expérience de ces techniques et repère facilement et avec précision les points de ponction. Pour les opérateurs moins entraînés, le produit sans adrénaline diffusant plus, la réalisation du bloc en est facilitée.

Pour les doigts et les orteils, des produits non adrénalinés sont utilisés, lidocaïne à 1 % ou bupivacaïne à 0,5 %, ce dernier produit



**Figure 12** Anesthésie transthécale.

A. Doigt.

B. Orteil.

étant plus toxique, et pouvant donner une anesthésie motrice de laquelle le patient doit être prévenu, mais avec une action plus prolongée que la lidocaïne, ce qui peut limiter la douleur au réveil.

### Temps de latence des anesthésies tronculaires

Le temps de latence pour la prise d'une anesthésie tronculaire est supérieur à celui d'une anesthésie par infiltration locale. Ce temps de latence est variable en fonction du site anatomique, de chaque individu, de la précision anatomique de l'injection. Il peut varier entre 2 et 15 minutes en moyenne.

### ■ Anesthésie par intumescence <sup>2</sup>

Cette technique a été utilisée à l'origine pour effectuer des liposuccions sans anesthésie générale ; elle a été développée en France par Namias, Letessier et Cartier.

Cette technique anesthésique peut s'appliquer avec ou sans sédation, associée à d'autres techniques opératoires comme les *liftings* de la face, la phlébectomie, <sup>[4]</sup> les dermabrasions du visage, la chirurgie de la calvitie, la prise de greffes de grande surface.

L'anesthésie par intumescence consiste à injecter de grandes quantités de fluides anesthésiants très dilués avec de l'adrénaline également très diluée.

Les solutions anesthésiantes sont injectées dans les tissus cibles, soit manuellement, soit à l'aide d'une pompe à l'aide de microcanules à bout mousse.

Cette technique permet de dépasser les doses maximales prescrites pour les anesthésies classiques en les étendant jusqu'à 35 mg/kg de lidocaïne.

### Préparations

Différentes préparations peuvent être utilisées.

Solution à 0,1 % de lidocaïne et à 1/1 000 000 d'épinéphrine :

- 1 000 ml de sérum salé à 9 % ;
- 50 ml de lidocaïne à 2 % ;
- 1 ml d'épinéphrine à 1/100 ;
- 12,5 ml de solution de bicarbonate de sodium à 8,4 %.

Solution à 0,05 % de lidocaïne et à 1/1 000 000 d'épinéphrine :

- 1 000 ml de sérum salé à 9 % ;
- 50 ml de lidocaïne à 1 % ;
- 12,5 ml de solution de bicarbonate de sodium à 8,4 %.

### Inconvénients et incidents

Le principal inconvénient de la technique est la distorsion des tissus, dont il faut tenir compte lors de l'intervention.

Des accidents mortels <sup>[13]</sup> ont été décrits pour des doses importantes injectées, certains opérateurs ayant préconisé des doses maximales

de lidocaïne de 55 mg/kg, l'analyse de ces accidents graves révélant des symptômes de surdosage avec un effet toxique sur le système nerveux central.

### ACCIDENTS DE L'ANESTHÉSIE LOCALE ET PRISE EN CHARGE

Les complications sont rares ; elles sont exceptionnellement graves. Toutefois, ces complications doivent être connues. Il faut toujours en faire la prévention, savoir et pouvoir les traiter rapidement.

La complication la plus fréquente est le malaise vagal, la plus exceptionnelle est l'allergie aux anesthésiques locaux. La toxicité pharmacologique ne survient qu'au-delà de certaines doses bien établies et porte essentiellement sur le système nerveux central et plus accessoirement sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Certaines interactions médicamenteuses avec les anesthésiques locaux peuvent se manifester avec des doses importantes d'anesthésiques. L'anesthésie locale doit être adaptée au terrain du patient : état général, enfant, femme enceinte. Les complications locales dues à l'injection d'anesthésiques locaux sont en général bénignes, pour peu que l'on ait informé le patient de la possibilité de leur survenue.

### ■ Malaise vagal

C'est la manifestation adverse la plus fréquente aux anesthésiques locaux. Le malaise vagal peut survenir avant, pendant ou après l'anesthésie ; il peut même survenir lorsque l'intervention est terminée. Il peut être récurrent, d'où l'intérêt de toujours garder le patient sous surveillance pendant un certain temps (de 15 à 30 minutes) après l'intervention.

### Symptomatologie

- Pâleur, sensation de malaise, nausées, vertiges, douleurs abdominales, sueurs froides.
- Bradychardie.
- Chute de la tension artérielle.
- Perte de connaissance et quelquefois convulsions.

### Prévention

- Garder toujours le contact verbal avec le patient.
- N'opérer le patient qu'en position couchée.
- Prémédication par des benzodiazépines : pas toujours efficace (elles peuvent masquer les symptômes liés à un surdosage d'anesthésiques).

### Traitement

- Arrêt de l'élément déclenchant.
- Tête basse, jambes surélevées, rassurer le patient, oxygénation au masque.
- Si perte de connaissance supérieure à 1 minute : sulfate d'atropine (sympathicolytique), 0,50 mg par voie intraveineuse,

<sup>b</sup> Ce paragraphe est largement inspiré du texte de Namias aujourd'hui disparu, qui a été un des promoteurs et un précurseur de l'utilisation de cette technique.



éventuellement renouvelable car des doses insuffisantes d'adrénaline aggravent la bradycardie par stimulation parasympathique centrale (encadré 1).

### ■ Toxicité systémique liée à un surdosage

#### Symptomatologie

Elle se manifeste surtout par des effets sur le système nerveux central (Fig. 13) et des effets cardiovasculaires.

#### Encadré 1 Sulfate d'atropine

- Effets secondaires : tachycardie, palpitations, état confusionnel (chez les personnes âgées), troubles de l'accommodation, diplopie, rétention urinaire, crise de glaucome.
- En cas de vomissements : position latérale de sécurité, aspiration buccale.
- Interactions médicamenteuses : antiparkinsoniens anticholinergiques ; imipraminiques ; phénothiazines ; antihistaminiques H1 ; disopyramide (Isorythm®, Rythmodan®).
- Contre-indications : glaucome, hypertrophie prostatique, bronchite chronique, troubles du rythme cardiaque, insuffisance coronarienne, hyperthyroïdie. Femme enceinte au-delà du troisième trimestre ou allaitante.

Effets sur le système nerveux central : la symptomatologie clinique observée lors de tels accidents suit une gradation parallèle à l'augmentation des taux sériques d'anesthésiques :

- paresthésies de la lèvre ou de la langue ;
- bourdonnements d'oreille ;
- nausées avec goût métallique ;
- diplopie ;
- somnolence ;
- fasciculations des extrémités et de la face ;
- nystagmus ;
- empâtement de la voix ;
- état d'excitation ;
- convulsions ;

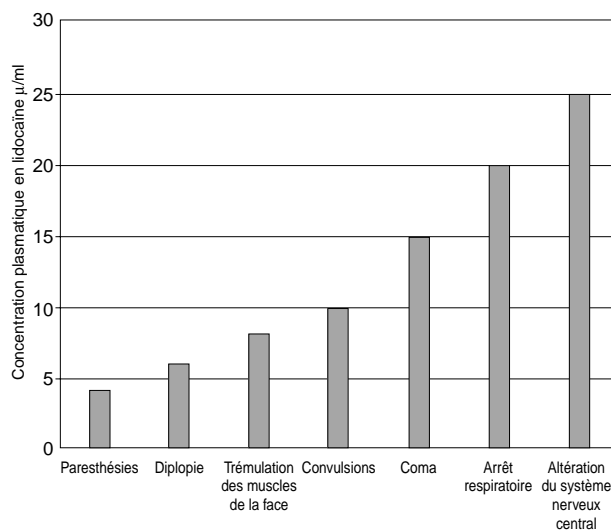


Figure 13 Toxicité systémique de la lidocaïne.

– apnée ;

– coma.

Effets cardiovasculaires : ils sont rares et apparaissent pour des concentrations plasmatiques supérieures à celles qui provoquent des manifestations neurologiques. Le principal facteur déclenchant est la vitesse d'injection. Ils se manifestent par des troubles du rythme et de la conduction :

– hypotension avec bradycardie, choc ;

– allongement de PR, élargissement de QRS à l'électrocardiogramme.

Certains effets sont liés à l'utilisation d'un vasoconstricteur (adrénaline) :

– tachycardie ;

– hypertension artérielle ;

– bronchospasme.

L'adrénaline, en diminuant le passage vasculaire des anesthésiques, diminue le risque d'effets toxiques sur le système nerveux central.

#### Prévention

La majorité des accidents par surdosage sont dus à une injection accidentelle intravasculaire directe. Il faut donc veiller à éviter une telle injection intravasculaire par le test de l'aspiration avant d'injecter le produit.

Il faut également tenir compte des facteurs liés au terrain : [5] réduction des doses chez l'enfant, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale et chez les porteurs de cholinestérases atypiques. En pratique, après une administration unique par infiltration tissulaire, il n'y a pas d'accidents toxiques décrits liés à un défaut de métabolisme ou d'excrétion à condition de respecter les doses maximales recommandées (Tableau 2). Le sujet âgé en bonne santé ne pose pas de problèmes particuliers.

Chez la femme enceinte, il n'y a pas de risque tératogène connu. Certains auteurs préconisent de ne pas utiliser de solutions adrénalinées. En cas de grossesse, le seuil de convulsion aux anesthésiques locaux est abaissé.

Dans certaines cardiopathies avec des troubles du rythme et/ou de la conduction, il est recommandé de demander un avis cardiologique avant de procéder à l'anesthésie locale.

Certaines interférences médicamenteuses sont importantes à connaître.

La prémédication par des benzodiazépines peut masquer les signes de toxicité neurologique et un surdosage peut alors entraîner un arrêt cardiaque brutal. Le diazépam peut augmenter la fraction libre bupivacaïne (non liée aux protéines plasmatiques) par compétition de la fixation sur les protéines.

La cimétidine exerce une inhibition non compétitive du métabolisme de la bupivacaïne.

Les bêtabloquants, les barbituriques, le dantrolène qui est un myorelaxant (Dantrium®), le vérapamil utilisé dans l'angor et les tachycardies supraventriculaires (Arpamyl®, Isoptine®, Novapamyl®, Veratrol®), les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'isoniazide, le chloramphénicol et la prométhazine peuvent accentuer l'effet convulsivant des anesthésiques locaux.

#### Traitement des effets toxiques neurologiques

– Oxygénothérapie.

– Ventilation assistée.

– Aspiration.

– Position latérale de sécurité.

– Atropine.

– Éphédrine si collapsus.

– Anticonvulsivants : benzodiazépine (diazépam, clonazépam), barbituriques par voie veineuse ou sous-cutanée.

En cas d'arrêt circulatoire :

- Alerter les secours par téléphone.
- Assurer la liberté des voies respiratoires : canule de Goedel, aspiration.
- Oxygéner au masque ou ambu en ventilation assistée.
- Massage cardiaque externe.
- Adrénaline par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

### ■ Accidents anaphylactiques

Pour les molécules de la famille des amides, il existe dix cas mondiaux documentés ; l'allergie vraie aux aminoesters est beaucoup plus fréquente.

*Allergie au latex* : provoquée par les gants de l'opérateur ou les particules de latex en suspension dans l'air des salles d'opération. Les sujets à risque sont le personnel soignant, les enfants multiopérés, les atopiques, les patients allergiques aux fruits exotiques.

Ces accidents sont caractérisés par la survenue d'une urticaire, d'un bronchospasme, d'un choc anaphylactique avec collapsus.

### Traitement des accidents anaphylactiques

- Arrêt de l'allergène.
- Oxygénation.
- Antihistaminique par voie veineuse.
- Adrénaline, 0,2 mg par voie intraveineuse ou 1 mg par voie sous-cutanée pour normaliser la pression artérielle.
- Position de Trendelenburg.
- Voie veineuse : 15 ml/kg de sérum salé hypertonique.

### En cas de bronchospasme :

- Oxygénothérapie.
- Nébulisation de bêta-2 mimétique : salbutamol en solution aérosol, 5 mg/4 ml de sérum physiologique.
- Corticothérapie : méthylprednisolone, 1 mg/kg par voie intraveineuse.

### ■ Complications locales de l'anesthésie locale

Elles sont habituellement bénignes : hématomes ; œdème localisé ; plus rarement, infection, rupture de l'aiguille ; le fragment restant dans les tissus doit être enlevé.

*Injection accidentelle de corps étranger* : il ne faut pas cathétériser le bouchon caoutchouté des flacons pour prélever le produit ; un fragment de caoutchouc peut pénétrer dans la seringue et être injecté, donnant lieu à la formation d'un granulome à corps étranger, à un abcès ou à un phlegmon.

*Nécroses secondaires des extrémités* : elles sont liées à l'utilisation de solutions adrénalinées (risque théorique chez un patient n'ayant pas d'artérite) ou dues à de trop grandes quantités de produit injecté, produisant une compression vasculaire chez des sujets à risque (artérites, syndrome de Raynaud).

Les complications de l'anesthésie locale sont peu fréquentes. Il faut avant tout éviter le surdosage (n'utiliser que des préparations de lidocaïne à 1 % ou de bupivacaïne à 0,25 %).

La majorité des interventions en dermatologie chirurgicale peuvent se faire avec un maximum de 10 ml de Xylocaïne® à 1 %, y compris les anesthésies locorégionales.

Il faut savoir faire face rapidement à la survenue d'un malaise vagal et posséder l'équipement nécessaire (encadré 2) au traitement des différentes complications possibles.

## DOULEUR ET INJECTION DES ANESTHÉSIAUX LOCAUX <sup>[14]</sup>

L'injection d'anesthésiaux locaux est douloureuse. Cette douleur est attribuée à l'acidité des solutions commerciales. Les solutions adrénalinées sont plus acides (pour la conservation de l'adrénaline) que les solutions non adrénalinées et par conséquent l'injection de solutions adrénalinées est plus douloureuse.

## Encadré 2 Matériel nécessaire

- Téléphone
- Bouteille d'oxygène
- Masque
- Ambu
- Canules oropharyngées de différentes tailles
- Source de vide et sondes d'aspiration
- Matériel de prise de voie veineuse
- Atropine : 0,5 mg/ml
- Adrénaline : 1 mg/ml
- Éphédrine : 30 mg/ml
- Solumédrol® : 20 mg
- Polaramine® : 5 mg/ml
- Rivotril® : 1 mg/ml
- Glucose à 30 %
- Salbutamol aérosol : 5 mg/2,5 ml

**Parmi ces produits certains ne sont pas disponibles en pharmacie de ville car réservés à un usage hospitalier : il s'agit de l'éphédrine et du salbutamol à la dose recommandée en cas de bronchospasme.**

**Pour l'adrénaline, seule l'Anahelp® est disponible en pharmacie de ville.**

Le pH des solutions commerciales d'anesthésiant local peut être ramené à 7,3 par adjonction de bicarbonate de sodium (100 mEq/l) et l'injection d'une telle solution diminue la douleur à l'injection. La préparation se fait habituellement en extemporané. Cette manipulation entraîne la création d'un produit qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché ; elle n'est donc pas recommandée pour des raisons médico-légales.

La douleur est également réduite par l'utilisation d'aiguilles de petite calibre (30G) et par une injection lente.

Anesthésies locales, locorégionales des branches sous-cutanées terminales de l'innervation sensitive de la face et anesthésie par intumescence sont des modes d'anesthésie administrées habituellement par l'opérateur. Les autres méthodes anesthésiques nécessitent la présence d'un anesthésiste et se font en principe au bloc opératoire.

## Sédation <sup>[7, 8]</sup>

Cette technique utilise des drogues identiques par leurs mécanismes à celles utilisées en anesthésie générale. La sédation se différencie de l'anesthésie générale par la conservation du réflexe respiratoire. La sédation est souvent utilisée en conjonction avec une anesthésie locale ou locorégionale.

La sédation légère est un état minimal de dépression de la conscience où le patient respire spontanément et est capable de répondre de façon normale à des ordres verbaux.

Cette technique peut s'avérer utile pour des interventions au laser comme le resurfaçage du visage ou des procédés chirurgicaux à visée esthétique, la pratique de certains lambeaux de recouvrement.

À condition de bien sélectionner les patients, la sédation est une méthode d'analgesie très utile. Le dermatologue qui veut y recourir doit bien connaître les critères de sélection des patients qu'il adresse à l'anesthésiste ; il doit également avoir une bonne connaissance des drogues utilisées et de leurs effets secondaires potentiels.

## CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS

Il est important de connaître les antécédents du patient, leurs traitements actuels éventuels. Il est prudent de refuser les patients ayant des problèmes médicaux non encore entièrement évalués. Les patients sélectionnés devraient être de statut 1 ou 2 selon les critères de l'American Society of Anesthesiologists) (Tableau 3).

Tableau 3. – Sélection des patients avant sédation selon les critères de l’American Society of Anesthesiologists (ASA)

Statut ASA	Critères
1	État de santé normal
2	Maladie métabolique sans gravité ou organique bien compensée
3	Maladie métabolique mal équilibrée ou organique mal compensée
4	Maladie invalidante
5	Affection avec risque vital

En cas de procédure ambulatoire ou d’hospitalisation de jour, le patient doit pouvoir joindre un des médecins de l’équipe rapidement pendant les premières 24 heures. Le patient doit être accompagné pour rejoindre son domicile ; il ne doit pas conduire lui-même un véhicule.

PRODUITS UTILISÉS

Il faut disposer de produits analgésiants et de leurs antagonistes (Tableau 4).

EFFETS SECONDAIRES

- Risque de basculer vers un état d’anesthésie générale avec perte de la conscience et arrêt respiratoire impliquant la mise en place d’une respiration assistée.
- Nausées et vomissements pendant la période de réveil.

La sédation bien conduite est fort utile pour certains procédés de dermatologie chirurgicale. Les facteurs essentiels d’une bonne sécurité de la méthode sont une sélection rigoureuse des patients, une équipe bien entraînée à cette méthode et la possibilité de faire face rapidement aux complications dans des locaux adaptés.

Cette technique d’analgésie peut être utilisée en association avec une anesthésie locale ou locorégionale.

Anesthésie générale

Elle est de moins en moins utilisée en dermatologie chirurgicale, sauf chez l’enfant où elle s’avère quelquefois nécessaire.

Anesthésie au protoxyde d’azote

C’est une méthode d’anesthésie fort ancienne qui a été appliquée à la dentisterie dès 1863.

Les dentistes des États-Unis l’ont beaucoup utilisée et certains l’utilisent encore.

Actuellement, c’est surtout un mélange équimoléculaire d’oxygène et de protoxyde d’azote, appelé « MEOPA » qui est utilisé. Le

MEOPA est commercialisé sous les nom de Kalinox®, Medimix®, Entonox®.

Du fait d’une utilisation détournée à visée de stupéfiant, il a en France depuis le 30 mars 1998 le statut de médicament sans autorisation de mise sur le marché. Son utilisation est donc soumise à une procédure d’autorisation temporaire d’utilisation.

L’administration se fait par inhalation pendant une durée inférieure à 30 minutes et nécessite une surveillance du patient avec monitoring de la saturation en oxygène. L’efficacité du mélange se manifeste après 3 minutes. Le produit peut être utilisé chez l’adulte et l’enfant à partir de 4 ans.

Les indications sont : analgésie lors de l’aide médicale d’urgence (traumatologie, brûlés, transport de patient douloureux), préparation des actes douloureux de courte durée chez l’adulte et chez l’enfant ( ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle).

Les contre-indications sont :

- hypertension intracrânienne ;
- altération de l’état de conscience non évalué ;
- pneumothorax ;
- bulles d’emphysème ;
- embolie gazeuse ;
- accident de plongée ;
- distension gazeuse abdominale ;
- fracture des os de la face ;
- premier trimestre de la grossesse.

Pendant la durée d’administration, une surveillance continue de l’état de vigilance du patient est impérative.

Les patients soumis à un traitement psychotrope doivent faire l’objet d’une évaluation préalable par un anesthésiste.

L’utilisation chez l’enfant de moins de 4 ans doit être faite par un anesthésiste.

Dans l’avenir, ce produit sera peut-être utilisé pour réaliser des interventions sous sédation.

Le produit semble pouvoir être utilisé avec sécurité,<sup>[1, 3]</sup> en particulier chez l’enfant, avec peu d’effets secondaires.<sup>[6, 18]</sup>

Cas particulier de l’anesthésie chez l’enfant

Chez l’enfant, l’anesthésie topique ne pose pas de problèmes particuliers, à condition de respecter les doses maximales admissibles et les contre-indications. Elle est souvent insuffisante pour réaliser le geste projeté.

Tableau 4. – Produits sédatifs utilisés

Classe thérapeutique	Dénomination commune internationale	Propriétés	Doses
Benzodiazépines	Midazolam	Excellent sédatif	IV : 0,025 à 0,1mg/kg IM :mêmes doses à administrer 20 à 30 minutes avant l’intervention
Antagonistes des benzodiazépines	Flumazénil	Suppression partielle ou totale de l’effet des benzodiazépines	IV : 0,2 mg en 15 secondes, puis 0,1mg à répéter si nécessaire
Barbituriques	Thiopental	Analgésie postopératoire	IV : 3 à 5 mg/kg
Opiacés agonistes	Morphine		IV : 2 à 4 mg
	Mépidrine		IV : 0,5 à 1 mg/kg
	Fentanyl	Suppression de l’effet des opiacés agonistes	IV, IM,SC : 0,4 à 2mg
Opiacés antagonistes	Naloxone		
Hypnotiques sédatifs	Propofol	Action rapide	
Anesthésiants généraux	Kétamine	Effets secondaires désagréables	IV : 5 à 10 mg

IV : voie intraveineuse ; IM : voie intramusculaire ; SC : voie sous-cutanée.



L'anesthésie locale par injection est tout à fait réalisable avec de la lidocaïne à 1 % adrénalinée. La dose maximale injectable avant l'âge de 12 ans est de 3 mg/kg ; après 12 ans, les doses sont identiques à celle de l'adulte.

Chez les enfants de moins de 5 ans, l'anesthésie locale est d'utilisation difficile et il faut avoir recours à une anesthésie générale ; l'hospitalisation de jour est alors une bonne indication.

L'anesthésie au protoxyde d'azote sous forme de MEOPA si elle obtient une autorisation de mise sur le marché est parfaitement applicable chez l'enfant et pourra dans le futur constituer une alternative à l'anesthésie générale.

Quand une anesthésie est projetée chez un enfant, quelle que soit la méthode utilisée, il est essentiel d'expliquer toute la procédure aux parents et à l'enfant lui-même avec un langage qui lui est accessible. Il faut savoir susciter les questions de l'enfant s'il n'en pose pas spontanément.

Pour une anesthésie locale, il est souhaitable d'autoriser la présence d'un des parents pendant l'intervention (il faut prendre le risque d'avoir à faire face à un malaise vagal du parent présent).

Pour une anesthésie générale, l'utilisation de masques colorés et/ou parfumés aide à l'induction.

Il faut aussi autoriser l'enfant à emmener un nounours, une poupée ou son chiffon préféré en salle d'intervention et veiller en cas d'anesthésie générale à ce qu'il le retrouve dès le réveil.

Conclusion

Pour les actes de dermatologie chirurgicale, l'anesthésie est souvent pratiquée par l'opérateur. Il est essentiel qu'il connaisse parfaitement les produits utilisés, leurs effets secondaires et la manière d'y faire face. La formation continue dans ce domaine est fondamentale car les techniques de traitements des accidents évoluent rapidement.

L'analgésie-sédation ne doit être pratiquée qu'en bloc opératoire, avec de préférence la présence ou la possibilité d'intervention rapide d'un anesthésiste-réanimateur.

L'utilisation du protoxyde d'azote, à condition qu'elle reçoive une autorisation de mise sur le marché en bonne et due forme avec des indications précises, est une méthode d'avenir, en particulier pour les interventions chez l'enfant.

En respectant des règles de sécurité simples, et en disposant de locaux et de matériel adaptés, les actes de dermatologie chirurgicale seront pratiqués avec un minimum de complications.

Références

[1] Allen GD. The margin of safety in nitrous-oxygen analgesia. *J Am Podiatr Assoc* 1974; 64: 687-692

[2] Ball AJ, Ferguson S. Analgesia and analgesic drugs in paediatrics. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 586-590

[3] Berge TI. Acceptance and side effects of nitrous oxygen sedation for oral procedures. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 201-206

[4] Bush RG, Hammond KA. Tumescant anesthetic technique for long saphenous stripping. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 626-628

[5] Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream: A review of topical anesthetic/analgesic efficacy of eutectic mixture of local anesthetics (EMLA). *Drugs* 1993; 46: 126-151

[6] Carbajal R. Analgésie chez l'enfant par utilisation d'un mélange (50/50) de protoxyde d'azote/oxygène. *Arch Pédiatr* 1999; 6: 578-585

[7] Christian M, Yeung L, Williams R, Lapinski P, Moy BS, Moy R. Conscious sedation in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2000; 26: 923-928

[8] Christian M, Yeung L, Williams R, Moy BS, Moy R. Conscious sedation in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 665-670

[9] Eledjam JJ, Viel E, Bruelle P, de La Coussaye JE. Pharmacologie des anesthésiques locaux. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-réanimation* 1996; 1636-320-A-10

[10] Germain H. L'anesthésie régionale de la tête et du cou. In: *Précis d'anesthésie locorégionale*. Paris: Masson, 1988; 71-89

[11] Grognard C. Communication personnelle.

[12] Grognard C. Anesthésie locale en dermatologie. *Ann Dermatol Vénéreol* 1999; 126: 369-372

[13] Hanke CW, Coleman WP3rd. Morbidity and mortality related to liposuction. Questions and answers. *Dermatol Clin* 1999; 17: 899-902

[14] Howe NR, Williams JM. Pain of injection and duration of anesthesia for intradermal infiltration of lidocaine, bupivacaine and etidocaine. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 459-464

[15] Huang W, Vidimos A. Topical anesthetics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 286-298

[16] Juhlin L, Olsson MJ. Optimal application times of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream before dermabrasion of vitiliginous skin. *Eur J Dermatol* 1995; 5: 368-370

[17] Mahler LE, Cousins MG. Local anesthetics and their current clinical use. *Drugs* 1979; 18: 185-205

[18] Pietrement C, Salomon R, Monceaux F, Petijean C, Niaudet P. Analgésie par un mélange protoxyde d'azote/oxygène pour biopsie rénale transcutanée chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2001; 8: 145-149

[19] Randle HW, Salassa JR, Roenigk RK. Local anesthesia for cutaneous lesions of the head and neck. Practical applications of peripheral nerve blocks. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 231-235

[20] Stewart JH, Cole GW, Klein JA. Neutralized lidocaine with epinephrine for local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1080-1083

[21] Torok PJ, Flinn SD, Shin AY. Tansthecal digital block at the proximal phalan. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26: 69-71

[22] Winton GB. Anesthesia for dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 41-54

[23] Zelter LK. The management of pain associated with paediatric procedures. *Paediatr Clin North Am* 1989; 36: 941-964

# Thalidomide en dermatologie

E Laffitte  
J Revuz

**Résumé.** — Le thalidomide possède différents modes d'action, les principaux étant un effet hypnosédatif, une action immunomodulatrice, en diminuant la production de « tumor necrosis factor »  $\alpha$  et en modifiant l'équilibre entre les populations lymphocytaires, et une action antiangiogène.

Le thalidomide est utilisé dans de nombreuses pathologies inflammatoires cutanées. Son efficacité a été prouvée dans l'érythème noueux lépreux, les aphtoses sévères, l'infiltration lymphocytaire de Jessner-Kanoff, le lupus érythémateux cutané résistant et les réactions chroniques du greffon contre l'hôte ; d'autres indications dermatologiques sont potentiellement intéressantes, telles que le prurigo, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, la sarcoïdose cutanée, l'érythème polymorphe chronique ou récidivant, les pseudolymphomes.

Des indications extradermatologiques voient actuellement le jour, les principales étant une action anticancéreuse, avec notamment une efficacité dans le myélome résistant aux autres traitements et une diminution des signes généraux liés au cancer, et les pathologies inflammatoires rhumatologiques.

Les effets secondaires du thalidomide sont d'une part majeurs avec un effet tératogène et une neuropathie axonale, et d'autre part mineurs, soit fréquents, neurologiques (somnolence) ou digestifs (douleurs abdominales), soit rares, cutanés ou endocriniens.

Sa prescription en France, strictement hospitalière et contrôlée par l'Agence du médicament, se fait sous surveillance neurologique, et, chez les femmes en âge de procréer, sous contraception efficace et surveillance de l'absence de grossesse.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** thalidomide, lèpre, aphtose, lupus cutané, tératogénicité, neuropathie.

## Introduction

Le thalidomide a été synthétisé en 1954 par la firme pharmaceutique allemande Grünenthal et commercialisé en Europe en octobre 1957 comme sédatif antiémétique et hypnotique non barbiturique. Son action rapide et sa faible toxicité à haute dose dans les études pharmacologiques, réalisées chez le rat, en firent entre 1957 et 1961 la molécule sédatrice de choix à administrer aux femmes enceintes. L'effet tératogène majeur du thalidomide fut rapporté en 1961 devant la survenue fréquente d'une malformation congénitale exceptionnelle jusqu'alors, la phocomélie, dénommée ainsi car les membres des enfants malformés ressemblaient à des nageoires de phoque. On estime que 5 000 à 6 000 cas de phocomélie furent attribuables au thalidomide durant cette période. La molécule fut alors retirée du marché [39].

En 1965, l'efficacité spectaculaire du thalidomide dans l'érythème noueux lépreux fut découverte par Sheskin, ce qui entraîna une utilisation de plus en plus large, quoique contrôlée ; ainsi l'efficacité du thalidomide dans de nombreuses pathologies inflammatoires cutanées et/ou viscérales a été rapportée. Les mécanismes d'action

sont peu à peu invoqués et étudiés à défaut d'être tous élucidés [26, 44]. Deux principales voies de recherche sont actuellement explorées : une action immunomodulatrice par inhibition de la production de *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  dans certaines pathologies inflammatoires ; une action antiangiogène qui semble être une voie d'avenir dans la lutte anticancéreuse.

## Étude pharmacologique

### PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES

Le thalidomide, ou  $\alpha$ -N-phtalimido-glutarimide, est un dérivé de l'acide glutamique. La molécule est un mélange de deux isomères : la forme S(-) lévogyre et la forme R(+) dextrogyre. Une différence d'activité pourrait exister entre les deux énantiomères : la forme R serait responsable de l'effet sédatif ; la forme S serait responsable des effets immunomodulateurs en inhibant le TNF $\alpha$ , antiangiogène et tératogène [41]. Cette différence n'a cependant pas d'incidence pratique, car in vivo une interconversion entre les deux énantiomères aboutit à un état d'équilibre (mélange racémique) en 2 heures [11].

### PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Les données pharmacocinétiques sont actuellement incomplètes, la plupart des études ayant été réalisées chez l'animal.

Emmanuel Laffitte : Interne des hôpitaux de Paris.

Jean Revuz : Professeur des Universités.

Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

L'absorption orale est très rapide, avec un pic plasmatique à 4 heures chez le volontaire sain. La biodisponibilité absolue n'a pu être déterminée du fait de l'absence de forme à usage parentéral. La biodisponibilité relative chez l'animal varie de 67 à 93 %. Des études chez l'animal ont montré que le thalidomide se répartissait dans tous les organes avec une prédilection pour le tractus digestif, les reins et la peau [5].

La principale voie métabolique est probablement une hydrolyse non enzymatique, aboutissant à la production d'au moins 12 dérivés, dont certains pourraient avoir une activité pharmacologique propre. Des produits hydroxylés ont aussi été détectés, faisant probablement intervenir des enzymes de la famille des cytochromes P450 hépatiques.

L'élimination du thalidomide et de ses métabolites ne se fait pas majoritairement par voie urinaire, aucune information n'étant donnée avec certitude dans ce domaine. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 9 heures [5].

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le thalidomide augmente l'action des barbituriques, de la chlorpromazine et de l'alcool, mais n'altère pas la pharmacocinétique des hormones œstroprogestatives.

## Modes d'action

Le thalidomide possède différents modes d'action, qui sont distincts et dont le mécanisme n'est pas toujours élucidé [26, 44].

### ACTION HYPNOSÉDATIVE

Les propriétés sédatives du thalidomide sont mal expliquées. Le thalidomide agit par un mécanisme différent des barbituriques, peut-être par une activation des centres du sommeil grâce à une action sur des récepteurs à l'acide gamma-aminobutyrique. Cette action sédative serait préférentiellement liée à l'énantiomère R(+) [5].

### ACTION IMMUNOMODULATRICE

Le thalidomide est capable de modifier des processus inflammatoires et de moduler certaines réactions immunitaires, les résultats des expériences in vivo et in vitro étant parfois contradictoires. Les effets du thalidomide sont clairement différents de ceux des corticoïdes, de la ciclosporine, du tacrolimus ou des inhibiteurs des phosphodiésterases tels que la pentoxifylline.

#### ■ Action sur l'immunité cellulaire

Le thalidomide semble avoir à la fois des effets inhibiteurs et stimulants sur les différents effecteurs de l'immunité cellulaire :

- action inhibitrice sur les cellules mononucléées en diminuant leurs capacités de chimiotactisme, de phagocytose et sur la prolifération lymphocytaire induite par les stimulations allogénique, superantigénique ou mitogénique ;
- action stimulatrice et modulatrice sur l'équilibre entre les différentes classes de lymphocytes ; des études in vitro montrent qu'en présence de thalidomide, la réponse lymphocytaire CD8<sup>+</sup> cytotoxique est stimulée par rapport à la réponse lymphocytaire CD4<sup>+</sup> ; le thalidomide agit de plus in vitro sur des lymphocytes T *helper* activés en détournant une réponse de type Th1 vers une réponse de type Th2 ; cette action passe par une stimulation de la synthèse d'interleukine 4 par les lymphocytes Th2 et une inhibition de la synthèse d'interféron  $\gamma$  par les Th1 ; cet effet n'est pour l'instant pas retrouvé in vivo mais pourrait être d'un grand intérêt dans différentes pathologies médiées par une dysrégulation des sous-populations lymphocytaires T *helper*.

#### ■ Action sur la production de cytokines

Une des propriétés les plus importantes du thalidomide est la diminution de synthèse du TNF $\alpha$  par les monocytes humains

stimulés en augmentant la dégradation de son acide ribonucléique messager [28]. Cette propriété a été confirmée in vivo chez les patients souffrant d'érythème noueux lépreux (ENL), chez les patients tuberculeux et ceux infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1. L'activité anti-TNF $\alpha$  est due à l'énantiomère S, dont des dérivés stabilisés ayant une activité anti-TNF $\alpha$  plus puissante ont été synthétisés ; ils ne sont pas utilisables chez l'homme du fait de leur toxicité.

Des résultats contradictoires ont cependant été obtenus in vitro et in vivo dans les pathologies à taux de TNF $\alpha$  élevé. In vitro, il a été démontré un effet bidirectionnel, dose-dépendant, sur la production de TNF $\alpha$ , en fonction du type cellulaire et de la méthode d'activation cellulaire. In vivo, plusieurs auteurs ont récemment décrit une action délétère du thalidomide, accompagnée d'une augmentation des taux de TNF $\alpha$  chez la souris après injection de lipopolysaccharide [20] et chez l'homme dans une étude sur le syndrome de Lyell [42].

### ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Elle se fait par le biais d'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, d'une diminution de la génération de radicaux superoxydes et hydroxyles, et une possible inhibition de la synthèse de C1q [5].

### ACTION DANS L'INFECTION À VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE 1

Le thalidomide a la capacité d'inhiber la réplication du VIH-1 dans les monocytes de patients infectés. Cette action serait médiée par l'inhibition du TNF $\alpha$ , dont le rôle serait important dans la réplication virale, l'expression du génome et la propagation de l'infection.

### ACTION DANS LA RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

Le thalidomide agirait dans la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) en intervenant à un stade précoce de reconnaissance antigénique et d'activation des lymphocytes T du donneur, en inhibant la réponse lymphocytaire normale. La molécule est essentiellement efficace dans la GVH chronique, et peu ou pas dans la GVH aiguë.

Au total, le thalidomide a une action modulatrice complexe sur le système immunitaire : dans des conditions d'activation du système monocyte/macrophage et de concentrations élevées de TNF $\alpha$ , comme dans l'ENL, la fonction d'inhibition du TNF $\alpha$  serait prépondérante et bénéfique ; les fonctions stimulatrices seraient délétères dans les situations où la stimulation des cellules T prend part au phénomène pathologique et bénéfiques lorsque les fonctions des lymphocytes T seraient déficientes.

### ACTION SUR L'ANGIOGÈNE

L'activité antiangiogène du thalidomide a été démontrée in vivo sur un modèle de cornée de lapin [9]. Cette propriété est indépendante de l'action sur le TNF $\alpha$ . Elle est médiée par l'inhibition de la production de facteurs angiogènes : le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et le *fibroblast growth factor  $\beta$*  (bFGF). L'effet antiangiogène du thalidomide semble dû à l'un de ses métabolites, l'activation métabolique étant espèce-dépendante et impossible chez certaines souches de rat et de souris, espèces pour lesquelles le thalidomide n'aurait ni effet antiangiogène ni effet tératogène. Les propriétés tératogènes du thalidomide semblent en effet liées en partie à l'effet antiangiogène, ce qui illustre à nouveau la difficulté d'obtenir des dérivés actifs dénués d'effets indésirables.

L'activité antiangiogène du thalidomide semble particulièrement intéressante dans la lutte anticancéreuse, en induisant une hypoxie tumorale par la diminution de la densité de néovaisseaux intratumoraux, la progression tumorale et le risque de métastases dans des modèles in vitro. Ces diverses données expérimentales doivent cependant être interprétées avec prudence : elles ont été



réalisées sur des modèles murins, alors qu'il n'y a pas d'effet tératogène dans la majorité des souches de souris, et que la tératogénèse est attribuée à l'effet antiangiogène.

## Indications dermatologiques

Le thalidomide est utilisé dans différentes pathologies, essentiellement cutanées. Certaines indications ont fait l'objet d'essais contrôlés ou d'études ouvertes comportant suffisamment de patients pour affirmer son efficacité ; d'autres indications, moins bien étudiées, sont potentiellement intéressantes, et de nombreuses petites séries rapportent son efficacité de façon anecdotique. De plus, des indications extradermatologiques semblent progressivement voir le jour.

### INDICATIONS CLAIREMENT ÉTABLIES

#### ■ Érythème noueux lépreux ou réaction lépreuse de type 2

L'ENL survient dans le cadre de lèpres lépromateuse et *borderline*. Le thalidomide n'est pas le seul traitement de ce type de réaction, mais il est l'un des plus efficaces et des plus rapidement actifs. Il agit par une diminution du TNF $\alpha$ , dont l'élévation est corrélée à l'intensité des symptômes de l'ENL. Il n'a pas d'action directe sur *Mycobacterium leprae*.

Avec un traitement d'attaque de 300 à 400 mg pendant 7 jours, on observe généralement une amélioration des signes aigus (fièvre, douleurs articulaires, névrites) en 24 à 48 heures, la disparition des signes cutanés s'observant en 6 à 10 jours ; sous traitement d'entretien de 25 à 100 mg/j de durée variable, les patients sont asymptomatiques en 21 jours en moyenne [36]. D'autres ont une expérience moins favorable, le thalidomide devant être associé à des stéroïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de la clofazimine pour certains patients [24].

#### ■ Aphtones et ulcérations muqueuses sévères

Le thalidomide est utilisé depuis 1979 dans le traitement des aphtones majeures récidivantes et des ulcérations muqueuses de la maladie de Behçet, sans être efficace sur ses manifestations systémiques ou oculaires [18]. Deux études contrôlées ont été réalisées dans cette indication, avec des rémissions complètes obtenues dans 15 à 50 % des cas [18, 35]. D'autres études ouvertes ou de suivi [26] ont cherché à déterminer les doses d'attaque et d'entretien nécessaires au contrôle de la maladie.

En pratique, des doses de 25 à 400 mg/j de thalidomide ont été utilisées mais une dose standard en attaque de 100 mg/j est suffisante dans la majorité des cas pour obtenir une rémission complète ; on procède alors à une décroissance progressive pour atteindre une dose d'entretien de 50 mg deux ou trois fois par semaine, un sevrage pouvant être tenté après un certain temps ; mais compte tenu de son caractère purement suspensif, la récurrence survient en règle dans les 20 jours suivant l'arrêt du traitement [35].

Le thalidomide est également efficace à 200 mg/j dans les ulcérations buccales [22] et œsophagiennes [21] au cours de l'infection par le VIH. Après rémission complète, des doses d'entretien de 100 mg trois fois par semaine ne semblent cependant pas être suffisantes pour prévenir la récurrence [23].

Quelques observations rapportent une efficacité dans les manifestations muqueuses de la maladie de Crohn et plusieurs études ouvertes indiquent également une efficacité dans plus de 70 % des cas de maladie de Crohn corticodépendante pour des doses de 50 à 300 mg/j de thalidomide [26].

#### ■ Infiltrat lymphocytaire cutané de Jessner et Kanoff

Aucun des traitements utilisés dans cette pathologie, en particulier les antipaludéens de synthèse et les dermocorticoïdes, ne s'est

montré efficace. En 1995, un essai contrôlé a été réalisé chez 28 patients [17]. Une rémission complète a été obtenue dans 75 % des cas après 2 mois de traitement avec 100 mg/j de thalidomide, versus 16 % dans le bras contrôle. L'efficacité était purement suspensive, une récurrence survenant 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Un traitement d'entretien de 25 à 50 mg une à cinq fois par semaine est souvent suffisant pour éviter les récurrences.

#### ■ Lupus érythémateux cutané

Aucun essai contrôlé n'a été publié à ce jour ; cependant, plusieurs revues de la littérature [25, 26, 39, 44] et plusieurs essais ouverts rapportent l'efficacité du thalidomide dans le lupus érythémateux discoïde chronique et le lupus cutané subaigu. Il peut être actif sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux systémique mais ne semble pas efficace sur les lésions viscérales.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces études :

- le taux d'échec semble inférieur à 20 % et plus important chez l'homme avec des lésions hyperkératosiques ;
- l'âge, le nombre des lésions et l'échec des traitements précédents n'influencent pas les résultats ;
- une dose initiale de 100 à 200 mg/j est suffisante dans la plupart des cas pour obtenir un effet en 2 semaines et une rémission complète en 1 ou 2 mois ;
- un traitement d'entretien de 25 à 50 mg/j est nécessaire pour la plupart des patients ;
- les rechutes sont contrôlées de la même façon ;
- le thalidomide doit être réservé à des lésions résistantes à 3 mois de traitement par antipaludéens de synthèse ou à des patients chez qui existe une contre-indication absolue aux antipaludéens de synthèse.

#### ■ Réactions du greffon contre l'hôte

Plusieurs observations rapportent l'efficacité du thalidomide dans différentes formes de la GVH, essentiellement chroniques [39]. Les meilleures réponses thérapeutiques semblent être obtenues dans les formes chroniques à prédominance cutanée et pauciviscérales. L'amélioration, rarement spectaculaire, est observée en 6 à 8 semaines ; il ne semble pas y avoir de phénomène d'échappement sous thalidomide. À l'arrêt du traitement, la rechute est possible, le plus souvent après arrêt brutal.

Le thalidomide est utilisé à fortes doses, de 800 à 1 600 mg/j, dans des cas de GVH chroniques résistantes aux traitements immunosuppresseurs ou à haut risque de mortalité, avec des taux de réponse de 20 à 60 % des cas [33, 40]. Un seul essai contrôlé a été publié, étudiant la prévention de la GVH chronique chez 59 greffés de moelle, par des doses de 400 mg/j de thalidomide [6]. Les conclusions sont surprenantes, puisque l'incidence de GVH chronique et la mortalité étaient significativement plus importantes dans le groupe traité que dans le groupe placebo, ce fait illustrant la multiplicité d'effets contradictoires du thalidomide et la nécessité d'essais contrôlés pour étudier ses effets.

Le thalidomide n'est donc pas un traitement de première intention de la GVH chronique, mais pourrait être indiqué dans les formes résistantes aux traitements immunosuppresseurs, à prédominance cutanée, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait prouvé son efficacité. Il est volontiers utilisé dans la GVH chronique de l'enfant afin d'éviter les effets des corticoïdes sur la croissance et la maturation osseuse. Il n'a pas sa place dans la prévention de la GVH chronique ou dans le traitement de la GVH aiguë.

### INDICATIONS DERMATOLOGIQUES POTENTIELLEMENT INTÉRESSANTES

#### ■ Prurigo

Plusieurs formes de prurigo ont été étudiées.

### Prurigo nodulaire

Le thalidomide est efficace dans le prurigo nodulaire pour des doses de 300 à 400 mg/j<sup>[26]</sup>, mais l'incidence des neuropathies sous thalidomide pourrait être particulièrement élevée dans cette indication<sup>[43]</sup>, ce qui incite à une certaine prudence.

### Prurigo du dialysé

Dans un essai contrôlé chez 29 patients dialysés souffrant de prurigo résistant aux traitements, 55 % des patients ont eu une diminution notable du prurit sous 100 mg/j de thalidomide, contre aucun sous placebo<sup>[37]</sup>.

### Prurigo actinique

Affection rare en Europe et plus fréquente en Amérique latine, le prurigo actinique (*prurigo actinico* des Amérindiens) est très sensible au thalidomide, à des doses de 100 à 300 mg/j<sup>[39]</sup>.

### ■ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

En dehors du traitement des ulcérations buccales et œsophagiennes, le thalidomide semble avoir un intérêt dans d'autres domaines au cours de l'infection à VIH.

### Maladie de Kaposi

Malgré une action antiangiogène intéressante, le thalidomide s'est avéré décevant dans la maladie de Kaposi, avec des taux de réponse inférieurs à 30 %<sup>[13]</sup>.

### Cachexie au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida)

Le thalidomide pourrait permettre un gain de poids et une augmentation de l'appétit des patients traités au stade sida avec des taux parallèlement diminués de TNF $\alpha$ <sup>[8]</sup>.

### ■ Érythème polymorphe chronique ou récidivant

Dans une série rétrospective de 26 patients<sup>[7]</sup>, tous étaient répondeurs à 100 mg/j, avec un délai de guérison raccourci en moyenne de 15 jours dans les formes récidivantes, et une absence de récurrence avec un traitement d'entretien à faibles doses dans les exceptionnelles formes chroniques.

### ■ Sarcoïdose cutanée

Une dizaine d'observations rapportant l'efficacité du thalidomide pour des doses de 100 à 400 mg/j ont été publiées, citées par Tseng et al<sup>[39]</sup>. Une seule étude rétrospective sur dix patients retrouvait une réponse complète pour trois patients et incomplète pour quatre patients, l'efficacité étant purement suspensive<sup>[12]</sup>. L'absence de traitement satisfaisant de l'atteinte cutanée de la sarcoïdose rend cette approche thérapeutique intéressante, sous la réserve que des résultats négatifs n'ont probablement pas été publiés.

### ■ Pseudolymphomes

L'étude de Benchikhi et al rapporte l'efficacité de 100 mg/j de thalidomide chez cinq patients souffrant de pseudolymphome, ou infiltrat lymphocytaire cutané bénin, maladie de Jessner-Kanoff exclue<sup>[3]</sup>.

### ■ Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

Bien que le syndrome de Lyell soit une pathologie à taux sérique de TNF $\alpha$  élevé, l'étude contrôlée de Wolkenstein et al réalisée sur 22 patients<sup>[42]</sup> a montré le caractère délétère du thalidomide dans cette indication, une surmortalité significative étant observée dans le groupe traité. Un effet paradoxal d'élévation du TNF $\alpha$  a été observé dans cette étude en parallèle avec l'aggravation de la maladie.

## AUTRES INDICATIONS CUTANÉES

L'efficacité du thalidomide est rapportée de façon anecdotique dans des affections, souvent inflammatoires<sup>[26, 39]</sup>. Celles le plus fréquemment rapportées sont :

- l'histiocytose langerhansienne ;
- le pyoderma gangrenosum ;
- la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde cicatricielle ;
- le pemphigus muqueux ;
- la porphyrie cutanée tardive ;
- le lichen, le lichen érosif buccal ;
- la maladie de Weber-Christian ;
- le syndrome de Melkersson-Rosenthal.

## Indications extracutanées

Deux voies de recherche sont actuellement explorées, bien qu'il y ait peu d'études cliniques confirmant des résultats *in vitro* encourageants : les pathologies inflammatoires rhumatologiques et la cancérologie.

### PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES RHUMATOLOGIQUES

Des résultats encourageants avec le thalidomide ont été obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde (400-600 mg/j) et la spondylarthrite ankylosante résistante<sup>[26]</sup>. Cependant, aucune étude contrôlée n'a confirmé ces résultats jusqu'à ce jour.

### CANCÉROLOGIE

L'utilisation du thalidomide comme drogue anticancéreuse est à l'étude dans différents protocoles cliniques de polychimiothérapie de tumeurs solides. Le thalidomide pourrait de plus avoir une place en monothérapie dans la prise en charge du myélome réfractaire aux traitements classiques<sup>[38]</sup>. Une autre approche intéressante consiste en l'utilisation palliative du thalidomide dans les signes généraux liés au cancer : l'utilisation de doses de 100 à 200 mg/j permettant dans certains cas une disparition des sueurs nocturnes, une reprise de poids avec une amélioration de l'anorexie et de la cachexie, et un meilleur sommeil<sup>[10]</sup>.

## Effets secondaires

### EFFETS SECONDAIRES MAJEURS

#### ■ Effet tératogène

On considère que la période dangereuse se situe principalement entre le 27<sup>e</sup> jour et le 55<sup>e</sup> jour suivant la conception. La fréquence des malformations après une prise pendant cette période est différemment appréciée selon les auteurs, de 15 à 100 %<sup>[4]</sup>, mais pourrait se situer aux alentours de 30 %. La plupart des organes peuvent être atteints, mais dans environ trois quarts des cas seuls les membres seraient touchés.

Les données les plus récentes suggèrent que l'activité embryotoxique pourrait être liée à la formation, sous l'effet de la prostaglandine H-synthétase, enzyme espèce-dépendante, d'un métabolite tératogène. Ce métabolite induirait la production de radicaux libres responsables d'une oxydation de l'acide désoxyribonucléique et d'autres macromolécules dans les cellules embryonnaires. L'activité antiangiogénique pourrait aussi prendre part aux défauts de développement des membres.

L'effet tératogène du thalidomide s'exprime aussi par l'intermédiaire du lapin mâle traité, la molécule étant précocement excrétée dans le sperme, et pénétrant chez la femelle par voie vaginale<sup>[27]</sup>. Un tel fait n'a pas été décrit pour l'homme, chez qui l'étude de l'excrétion du thalidomide dans le sperme n'a pas été réalisée à notre connaissance.

La possibilité d'un effet mutagène du thalidomide a été soulevée en 1994 suite à deux observations de malformations de membres chez

des enfants issus de pères victimes du thalidomide. L'imputabilité du thalidomide dans les deux cas observés est très discutable et plus de 350 victimes du thalidomide répertoriées en Angleterre ont eu des enfants normaux. De grandes études réalisées chez l'homme et l'animal n'ont pas retrouvé d'effet mutagène. La majorité des auteurs s'accordent donc à dire aujourd'hui que le thalidomide n'est pas mutagène<sup>[1, 2]</sup>, ce qui lève les craintes de malformation congénitale à distance de prise de la molécule. Cependant, l'Agence du médicament française n'a pour l'instant pas statué à ce sujet et préconise toujours une certaine prudence, devant l'absence d'études récentes de l'effet du thalidomide sur la fertilité chez le mâle.

### ■ Neuropathie périphérique

C'est le principal problème du thalidomide si l'on considère que la tératogénicité peut être contrôlée par les méthodes contraceptives. La fréquence des neuropathies périphériques est difficile à estimer, allant de 0,5 à 70 % selon les auteurs<sup>[31, 43]</sup>. Il s'agit d'une neuropathie axonale, essentiellement sensitive bilatérale et symétrique à début distal qui s'exprime cliniquement par des paresthésies distales à type de fourmillements. Les signes cliniques et électriques apparaissent d'abord aux membres inférieurs puis supérieurs. Si le traitement est arrêté dès les premiers symptômes, l'atteinte est habituellement réversible ; parfois même, le thalidomide a été réintroduit à faibles doses avec succès et sans récurrence de l'atteinte nerveuse. En cas d'atteinte sévère, la récupération est en général partielle.

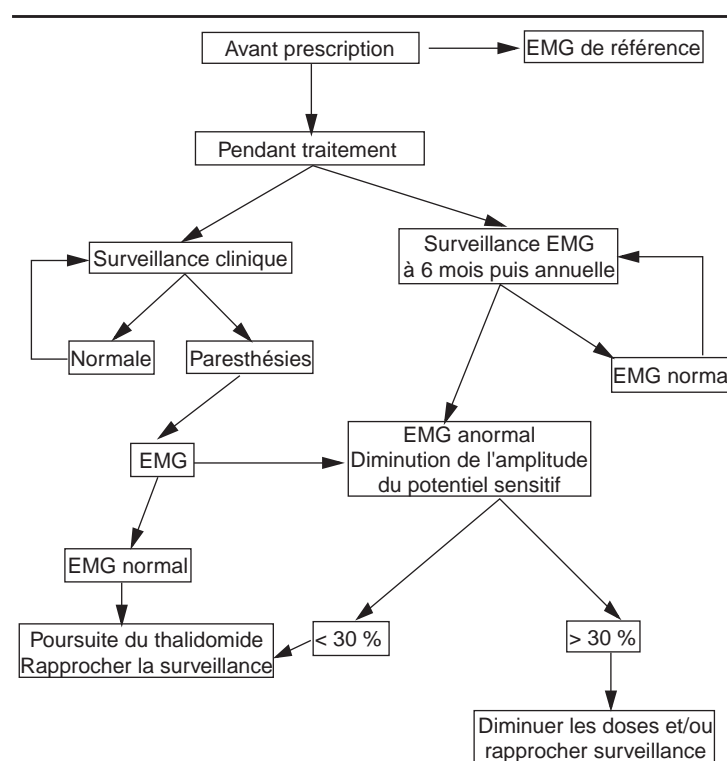
L'électromyogramme (EMG) révèle une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs périphériques sans diminution des vitesses de conduction ; les signes moteurs sont tardifs. Les territoires nerveux le plus précocement touchés sont les nerfs saphènes externe et médian. La diminution de 50 % du potentiel d'action du nerf saphène externe est en partie corrélée à l'atteinte sensorielle et pourrait constituer un critère prédictif, et certains auteurs s'accordent pour interrompre le traitement à ce moment. Lors d'une diminution de l'ordre de 30 %, il convient de surveiller de près les patients ou de diminuer les doses<sup>[15]</sup> (fig 1).

Le mécanisme de cette neuropathie est mal élucidé. Les données sont contradictoires quant à un effet-dose : certains auteurs n'observent la survenue de neuropathie que pour des doses cumulées de 40 à 50 g mais, dans de nombreux cas, les symptômes apparaissent dans les premiers mois, pour des doses cumulées faibles. Il est possible qu'il existe une susceptibilité individuelle mais il n'a pas été trouvé de corrélation avec les différences génétiques du métabolisme du thalidomide. Une étude prospective récente réalisée sur 144 patients traités par thalidomide pour des indications dermatologiques retrouvait une neuropathie certaine dans 25 % des cas, le premier signe de neuropathie survenant dans 80 % des cas avant 1 an. La dose moyenne quotidienne administrée était le principal facteur déterminant, étant significativement différente chez les patients avec neuropathie par rapport aux patients sans neuropathie (80 mg/j  $\pm$  32 versus 50 mg/j  $\pm$  29 ;  $p = 10^{-4}$ )<sup>[30]</sup>. Le risque de neuropathie sous thalidomide semblerait donc négligeable à des doses très faibles (de l'ordre de 25 mg/j) et augmenterait pour des doses supérieures. Les patients ayant un autre facteur de risque de neuropathie (sujets âgés, alcooliques) doivent avoir une surveillance accrue. La présence d'une neuropathie lépreuse dans le cadre d'un ENL ne contre-indique pas le thalidomide, au contraire, puisque le thalidomide améliore les symptômes neurologiques en supprimant le processus inflammatoire autour du nerf.

## EFFETS SECONDAIRES MINEURS

### ■ Effets secondaires fréquents

Ces effets apparaissent en début de traitement, cèdent le plus souvent lors d'une diminution des doses et sont résolutifs à l'arrêt. Ils sont neuropsychiques dans 33 à 100 % des cas : somnolence (45 à 90 %), asthénie, vertiges, céphalées, troubles de la libido, syndrome dépressif ; et digestifs : constipation (15 à 50 %), augmentation de l'appétit et prise de poids (30 %), xérostomie, douleurs abdominales, météorisme, nausées et vomissements<sup>[4]</sup>.



Arrêt si paresthésie et/ou signes sensitifs objectifs + diminution > 50 % de l'amplitude du potentiel sensitif

1 Neuropathies et thalidomide : proposition de surveillance et de conduite à tenir. La poursuite du thalidomide en cas de survenue de neuropathie doit être prudente et sous surveillance rapprochée. Ce schéma se propose d'être un guide et non une règle rigide. En fonction des indications, on peut être amené à être plus ou moins exigeant sur les critères d'arrêt du thalidomide. EMG : électromyogramme.

### ■ Effets secondaires rares

Les effets rapportés les moins anecdotiques sont d'ordre endocrinien et cutané.

#### Effets endocriniens

L'action du thalidomide sur le système endocrinien a été observée chez l'animal et chez l'homme : hypothyroïdie lors d'utilisation prolongée, augmentation de l'élimination urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes associée à une hypoglycémie, stimulation de la production d'adrenocorticotrophique hormone et de prolactine, les plus fréquents étant une aménorrhée secondaire disparaissant à l'arrêt, décrite chez quelques femmes au début du traitement<sup>[16, 32]</sup>. À l'inverse, deux cas d'hémorragie génitale sous thalidomide ont été rapportés<sup>[29]</sup>.

#### Effets cutanés

Différentes manifestations cutanées ont été rapportées<sup>[26]</sup> : éruptions maculopapuleuses, prurit, œdème du visage et des membres, érythème palmaire, un cas de lésion orale lichénoïde. Deux cas de syndrome d'hypersensibilité (éruption maculopapuleuse diffuse, polyadénopathies, hyperéosinophilie 10 et 20 jours après la prise de thalidomide) ont été rapportés chez deux patients insuffisant rénaux terminaux atteints de prurigo nodulaire et trois cas chez des patients infectés par le VIH. Plus récemment, deux observations d'éruptions érythémateuses et pustuleuses ont été rapportées, ne répondant pas aux critères de pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Les manifestations cutanées chez les patients infectés par le VIH sont plus fréquentes : 27 % dans une étude prospective de 56 patients, le traitement ayant dû être arrêté dans 43 % des cas<sup>[19]</sup>. Il s'agissait d'éruptions maculopapuleuses, parfois fébriles, survenant en moyenne 10 jours après le début du traitement, associées à un taux de lymphocytes CD4 bas. La grande fréquence des toxidermies sur ce terrain est bien connue avec d'autres médicaments.



### Autres effets secondaires notables

Plusieurs cas de neutropénie ont été rapportés, chez des patients infectés par le VIH<sup>[19]</sup> ou des patients traités par fortes doses de thalidomide pour une GVH chronique<sup>[25]</sup>.

Deux auteurs ont récemment rapporté la survenue de thromboses artérielles ou veineuses chez sept patients<sup>[14, 34]</sup>. Cependant, tous ces patients avaient au moins un facteur de risque thrombotique et l'imputabilité du thalidomide dans ces événements est faible.

### SURDOSAGE

La toxicité aiguë du thalidomide est si faible que les études toxicologiques faites dans les années 1950 sur le rongeur n'ont pu déterminer de dose létale 50. Des surdosages accidentels ou volontaires n'ont eu aucune conséquence grave, même pour des doses de 14 g.

## Modalités pratiques d'utilisation

### DÉLIVRANCE

La seule forme existante est la forme orale, produite en France par les laboratoires Laphal, sous forme de gélules blanches dosées à 50 mg. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché ; la délivrance du médicament est faite par une pharmacie hospitalière après prescription d'un médecin hospitalier, selon deux types d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

#### ■ Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour cinq indications

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen dont l'ENL.
- Aphotoses sévères.
- Infiltration lymphocytaire de la peau (maladie de Jessner-Kanoff).
- Lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques.
- Réactions chroniques du GVH.

Les patients sont suivis en cohorte et non nommément désignés.

#### ■ Autorisation temporaire d'utilisation nominative

Pour toute autre indication, les malades sont nommément désignés et un accord préalable de l'Agence du médicament (service des ATU) doit être obtenu.

### CONDUITE DU TRAITEMENT

La conduite et la surveillance du traitement sont clairement définies et standardisées.

#### ■ Avant la prescription

Une information précise concernant les risques tératogènes doit être donnée au patient qui doit remplir un accord de soins et de contraception. Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit recourir à une méthode efficace : pilule œstroprogestative sans oubli, stérilet, ligature des trompes. Il est recommandé d'y associer une méthode additionnelle (diaphragme, préservatif, cape cervicale). Un dosage de *human chorionic gonadotrophin*  $\beta$  plasmatique doit être

contrôlé au plus tard 3 jours avant le début du traitement. Chez l'homme, la contre-indication de toute relation sexuelle risquant d'induire une grossesse doit être clairement précisée. Dans les deux cas, un EMG de référence doit être réalisé.

#### ■ Pendant la prescription

L'absence de troubles du cycle et la négativité d'un test de grossesse datant de moins de 3 jours doivent être vérifiées chez la femme en âge de procréer tous les mois. Un don de sang est contre-indiqué durant toute la période du traitement ainsi qu'un don de sperme chez l'homme. Un EMG doit être pratiqué au sixième mois de traitement, puis une fois par an ou en cas de survenue d'anomalie clinique. La prise est recommandée le soir au coucher étant donnée la possible somnolence induite.

#### ■ En fin de traitement

Chez la femme, une grossesse est possible sans risques dès le premier cycle suivant l'arrêt du traitement ; chez l'homme, la recommandation actuelle en France est d'attendre 3 mois après arrêt du traitement avant de tenter d'induire une grossesse, ce délai correspondant à un cycle de spermatogenèse.

Les posologies dans les principales indications sont résumées dans les tableaux I et II. Une conduite à tenir concernant les neuropathies sous thalidomide est proposée sur la figure 1.

## Thalidomide sur Internet

Plusieurs sites traitant du thalidomide sont actuellement consultables sur Internet :

– The Thalidomide Victims Association of Canada. Site de l'association canadienne des victimes du thalidomide. Cette organisation représente environ 125 victimes canadiennes du thalidomide, et propose différentes informations concernant le thalidomide, des questions d'actualité concernant le grand public. Adresse URL : <http://www.thalidomide.ca>

– Current Bibliographies in Medicine 97-4 : Thalidomide : Potential Benefits and Risks. Site de la National Library of Medicine ; 1 495 références sur le thalidomide classées par thème. Adresse URL : <http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/thalidomide.html#10>

– US Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research. Site de la FDA, rubrique thalidomide. Ce site propose différentes informations sur le thalidomide, les indications et le mode de prescription aux États-Unis. Adresse URL : <http://www.fda.gov/cder/news/thalinfo>

– Thalidomide : potential benefits and risk, open public scientific workshop. Le texte complet d'une conférence internationale d'experts ayant eu lieu les 9 et 10 septembre 1997 à Bethesda, Maryland, États-Unis, organisée par la FDA et l'institut national de la santé (National Institutes of Health). Adresse URL : <http://www.fda.gov/oashi/patrep/nih99>

Remerciements. – Les auteurs tiennent à remercier le Docteur Élisabeth Eléfant, centre de renseignements sur les agents tératogènes, centre hospitalier universitaire Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, le Docteur Kai Zwillingenberger de la compagnie Grünenthal et le Docteur Sophie Ochonisky pour les renseignements et les informations fournis.

Tableau I. – Indications clairement établies du thalidomide.

Indication	Dose d’attaque	Dose d’entretien	Remarques	Degré de preuve
Érythème noueux lépreux (ENL) ou réactions lépreuses de type 2	100-400 mg/j en deux prises jusqu’à sédation des signes, 7 jours en moyenne	Diminution progressive jusqu’à la dose moyenne de 50 mg deux fois par semaine	Pas de contre-indication en cas de neuropathie lépreuse dans le cadre d’un ENL : le thalidomide traite le processus inflammatoire périnerveux et améliore les symptômes neurologiques	Trois études contrôlées randomisées en double insu contre placebo et de grandes séries [24, 36]
Aphtoses et ulcérations muqueuses sévères	100-200 mg/j pendant 1 mois	Diminution progressive jusqu’à la dose moyenne de 50 mg deux fois par semaine, sauf pour l’infection à VIH	Notamment aphtoses observées au cours de l’infection par le VIH et la maladie de Behçet Pas d’action sur les manifestations systémiques dans la maladie de Behçet	Deux études contrôlées dont une randomisée en double insu contre placebo [18, 35]
Lupus cutané	100-200 mg/j pendant 1 mois	50 mg/j à 50 mg deux fois par semaine	Indication en cas de contre-indication, ou pour des lésions résistantes à 3 mois de traitement par antipaludéens de synthèse Pas d’action sur les manifestations systémiques du lupus	Aucun essai contrôlé Grandes études ouvertes [25, 26, 39, 44]
Infiltration lymphocytaire cutanée de Jessner-Kanoff	100-200 mg/j pendant 1 mois	50 mg/j à 50 mg deux fois par semaine	Efficacité purement suspensive, une récurrence survenant 2 à 3 semaines après l’arrêt du traitement	Une étude contrôlée croisée, randomisée en double ins contre placebo [17]
GVH après greffe de moelle allogénique	600-800 mg/j chez l’adulte 12 mg/kg/j chez l’enfant		Indication dans les formes chroniques à prédominance cutanée résistantes aux traitements immunosuppresseurs. Pas d’indication dans la prévention de la GVH chronique ou dans la GVH aiguë	Plusieurs études ouvertes [33, 40]

VIH : virus de l’immunodéficience humaine ; GVH : réaction du greffon contre l’hôte.

Tableau II. – Indications dermatologiques potentiellement intéressantes du thalidomide.

Indications	Doses utilisées	Degrés de preuve
Prurigo nodulaire	100-400 mg/j	Études ouvertes
Prurigo du dialysé	100 mg/j	Une étude contrôlée [37]
Prurigo actinique	100-300 mg/j	Études ouvertes
Érythème polymorphe chronique ou récidivant	100 mg/j	Études ouvertes [7]
Sarcoïdose cutanée	100-400 mg/j	Plusieurs observations et une étude rétrospective [12]
Pseudolymphome ou infiltrat lymphocytaire cutané bénin	100 mg/j	Une étude ouverte, maladie de Jessner-Kanoff exclue [3]
Infection par le VIH - Ulcérations buccales et œsophagiennes	100-200 mg/j pendant 1 mois puis diminution progressive, mais 100 mg trois fois par semaine pour contrôler les récurrences	Trois études contrôlées [16, 21, 22, 23]
- Maladie de Kaposi	100 mg/j	Une étude ouverte, efficacité médiocre [13]
- Cachexie au cours du sida		Quatre études contre placebo [8]

VIH : virus de l’immunodéficience humaine ; sida : syndrome de l’immunodéficience acquise.

Références ➤

## Références

- [1] Ashby J. Thalidomide is not a mutagen. *Nature* 1997 ; 389 : 118
- [2] Ashby J, Tinwell H, Callander R, Kimber I, Clay P, Galloway S et al. Thalidomide: lack of mutagenic activity across phyla and genetic endpoints. *Mutat Res* 1997 ; 396 : 45-64
- [3] Benchikhi H, Joly P, Souteyrand P, Wechsler J, Revuz J, Bagot M. Traitement des infiltrats lymphocytaires cutanés bénins par thalidomide. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 (suppl) : S134
- [4] BIAM. Thalidomide. <http://www.biam2.org/biam/www/Sub4839.html#SubEII> 1999
- [5] Boutin F, Bonnet F. Le thalidomide : pharmacochimie et pharmacie clinique. *Lyon Pharm* 1995 ; 46 : 419-423
- [6] Chao NJ, Parker PM, Niland JC, Wong RM, Dagis A, Long GD et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996 ; 2 : 86-92
- [7] Cherouati K, Claudy A, Souteyrand P, Cambazard F, Vaillant L, Moulin G et al. Traitement par thalidomide de l'érythème polymorphe chronique formes récidivantes et subintrantes. Étude rétrospective de 26 malades. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 375-377
- [8] Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1740-1750
- [9] D'Amato R, Loughnan M, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 4082-4085
- [10] Deaner P. Thalidomide for distressing night sweats in advanced malignant disease. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 208-209
- [11] Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality* 1995 ; 7 : 44-52
- [12] Estines O, Revuz J, Wolkenstein P, Bressieux JM, Roujeau JC, Cosnes A. Sarcoidose : traitement par thalidomide chez 10 sujets. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 (suppl 2) : S10-S11
- [13] Fife K, Howard M, Gracie F, Phillips R, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1999 ; 9 : 751-755
- [14] Flageul B, Walach D, Bachelez H, Cavellier-Balloy B, Dubertret L. Thalidomide et thromboses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl 3) : S43
- [15] Gardner-Medwin J, Smith N, Powel R. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994 ; 53 : 828-832
- [16] Gompel A, Frances C, Piette J, Blanc A, Cordoliani F, Piette A, et al. Ovarian failure with thalidomide treatment in complex aphthosis: comment on the concise communication by Ordi et al. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2259-2260
- [17] Guillaume J, Moulin G, Dieng M, Poli F, Morel P, Souteyrand P et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1032-1035
- [18] Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 443-450
- [19] Haslett P, Tramontana J, Burroughs M, Hempstead M, Kaplan G. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 1223-1227
- [20] Ishikawa M, Kanno S, Takayanagi M, Takayanagi Y, Sasaki K. Thalidomide promotes the release of tumor necrosis factor-alpha and lethality by lipopolysaccharide in mice. *Bio Pharm Bull* 1998 ; 21 : 638-640
- [21] Jacobson J, Greenspan J, Spritzler J, Fox L, Fahey J, Jackson JB et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcer in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 61-67
- [22] Jacobson J, Greenspan J, Spritzler J, Keeter N, Fahey J, Jackson JB et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1487-1493
- [23] Jacobson J, Spritzler J, Fox L, Fahey J, Jackson JB, Chernoff M et al. Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcer. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 343-346
- [24] Jadhav V, Patki A, Mehta J. Thalidomide in type-2 lepra reaction- a clinical experience. *Indian J Lepr* 1990 ; 62 : 316-320
- [25] Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz D, Mifsud E. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 461-466
- [26] Laffitte E, Revuz J. Thalidomide. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 : 603-613
- [27] Lutwak-Mann C, Schmid K, Keberle H. Thalidomide in rabbit semen. *Nature* 1967 ; 214 : 1018-1020
- [28] Moreira A, Sampaio E, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith K, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 1675-1680
- [29] Nougé J, Nougé M, Bazex J, Hayek J, Bidouze H. Survenue d'une hémorragie génitale au cours d'un prurigo nodulaire traité par thalidomide. *Ann Dermatol Vénéréol* 1983 ; 110 : 551-532
- [30] Ochonisky S, Bastuji-Garin S, Bouche P, Gherardi R, Djerradine Z, Poli F et al. Neuropathies au thalidomide : étude prospective d'une cohorte de 144 patients. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000 ; 127 (suppl 4) : S71
- [31] Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 66-69
- [32] Ordi J, Cortes F, Martinez N, Mauri M, Torres ID, Vilardell M. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2273-2275
- [33] Parker P, Chao N, Nademanee A, O'Donnell M, Schmidt G, Snyder D et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995 ; 86 : 3604-3609
- [34] Pouaha J, Granel F, Trechot P, Truchetet F, Barbaud A, Schmutz J. Thalidomide et thromboses. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 (suppl 2) : S178
- [35] Revuz J, Guillaume J, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 923-927
- [36] Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years'experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980 ; 19 : 318-322
- [37] Silva S, Viana P, Lugon N, Hoette M, Ruzany F, Lugon J. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994 ; 67 : 270-273
- [38] Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Robertson P, Eddlemon P et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1565-1571
- [39] Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz M, Shupack J. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 969-979
- [40] Vogelsang G, Farmer E, Hess A, Altamonte V, Beschoner W, Jabs D et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1055-1058
- [41] Wnendt S, Zwingenberger K. Thalidomide's chirality. *Nature* 1997 ; 385 : 303-304
- [42] Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau J, Dugué C, Boudeau S, Vaillant L et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998 ; 352 : 1586-1589
- [43] Wulf C, Hoyer H, Asboe-Hansen G, Brodthagen H. Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol* 1985 ; 112 : 475-480
- [44] Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1996 ; 46 : 177-211



# Thérapie cellulaire en dermatologie

A.-C. Knol, B. Dréno

*La thérapie cellulaire en dermatologie, actuellement en plein essor, s'adresse essentiellement aux patients atteints de mélanome et aux patients souffrant de pertes cutanées. Les protocoles d'immunothérapie antitumorale se sont largement développés au cours des dernières années, permettant ainsi de proposer plusieurs options aux patients atteints de mélanome et pouvant en bénéficier. On distingue en effet l'immunothérapie passive, basée sur l'injection de lymphocytes T générés et sélectionnés ex vivo à partir du sang ou de la tumeur, de l'immunothérapie active, destinée à induire in vivo une immunisation antitumorale. Bien que les modalités optimales de ce mode de thérapie aux résultats encourageants ne soient pas encore toutes identifiées, le suivi immunologique précis des patients ainsi traités constitue une avancée majeure dans ce domaine. D'autre part, des études récentes suggèrent que la photochimiothérapie extracorporelle, largement utilisée dans le traitement des lymphomes cutanés T de type Sézary, constitue une forme de thérapie cellulaire : ces observations sont en effet basées sur le fait que des cellules dendritiques chargées en matériel issu des lymphocytes tumoraux en apoptose seraient générées au cours de ce processus, induisant ainsi une immunisation antitumorale. La thérapie cellulaire en dermatologie comprend enfin les techniques d'ingénierie tissulaire de la réparation cutanée, qui s'adressent aux brûlés et aux patients souffrant de plaies chroniques. Si les substituts épidermiques sont très largement utilisés depuis plus de 20 ans, l'utilisation des peaux totales reconstruites, technique prometteuse, n'est pas encore validée en routine.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Immunothérapie ; Mélanome ; TIL ; Kératinocytes ; Réparation cutanée ; Photochimiothérapie extracorporelle

## Plan

■ Introduction	1
■ Immunothérapie cellulaire en dermatologie	1
Immunothérapie cellulaire passive ou adoptive	2
Immunothérapie cellulaire active ou vaccinothérapie cellulaire	3
■ Photochimiothérapie extracorporelle	4
■ Réparation cutanée	4
■ Conclusion	8

## ■ Introduction

Sujet en vogue, la thérapie cellulaire est une technologie à la pointe du progrès médical. Elle a vu le jour au cours des années 1980 en hématologie, avec le développement des techniques de greffe de moelle osseuse. D'autres formes de thérapie cellulaire sont apparues au cours des dernières années, faisant intervenir différents types cellulaires (cellules souches hématopoïétiques, cellules nerveuses, cellules endothéliales...) ; si certaines d'entre elles en sont encore au stade expérimental, elles demeurent porteuses de nombreux espoirs thérapeutiques.

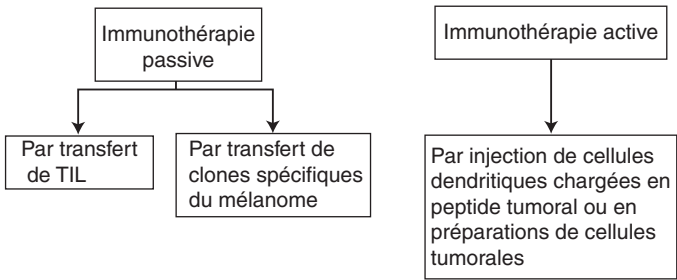
Dans le domaine de la dermatologie, la thérapie cellulaire comprend aussi bien l'immunothérapie cellulaire que la photochimiothérapie extracorporelle (PCE) mais aussi les thérapies de reconstitution cutanée.

## ■ Immunothérapie cellulaire en dermatologie

Dans le domaine de la dermatologie, l'immunothérapie cellulaire concerne essentiellement le mélanome. Au stade de tumeur primitive, le traitement classique du mélanome repose principalement sur la chirurgie et éventuellement les traitements adjuvants. Au stade métastatique, le pronostic devient sombre, les chimiothérapies classiques n'ayant encore à ce jour que des taux de réponse de l'ordre de 15-20 % avec une survie globale de moins de 15 % à ce stade, faisant ainsi rechercher d'autres voies thérapeutiques. Le mélanome est en effet une tumeur fréquemment étudiée en raison d'observations cliniques suggérant son antigénicité (régression spontanée), de l'identification d'antigènes du mélanome, mais aussi grâce à la disponibilité de lignées tumorales et de clones cellulaires T qu'il est possible d'obtenir à partir des cellules sanguines ou des lymphocytes ganglionnaires, utilisables pour les études immunologiques in vitro <sup>[1]</sup>. De nombreux antigènes de tumeur, reconnus par des lymphocytes T, ont ainsi pu être identifiés et caractérisés au cours de ces 15 dernières années <sup>[2, 3]</sup>, rendant possible le développement de protocoles d'immunothérapie antitumorale (Tableau 1). Le terme d'immunothérapie cellulaire désignait initialement le transfert adoptif de cellules effectrices du système immunitaire afin d'augmenter ou de restaurer une réponse antitumorale. Cette approche, basée sur l'injection au patient de lymphocytes T générés et sélectionnés ex vivo à

**Tableau 1.**  
Classification des antigènes de mélanome.

Antigènes de la famille cancer-testis	Antigènes de différenciation	Protéines structurellement anormales	Antigènes ubiquitaires surexprimés
Famille MAGE	Melan-A/Mart-1	CDK4	HER-2/neu
Famille BAGE	Tyrosinase	B-caténine	MUC1
Famille GAGE	Gp100	Caspase 8	P53
Famille LAGE	Gp75/TRP-1	Famille Ras	Télomérase
Famille RAGE	TRP-2		PRAME
NY-ESO-1			
Na88-A			



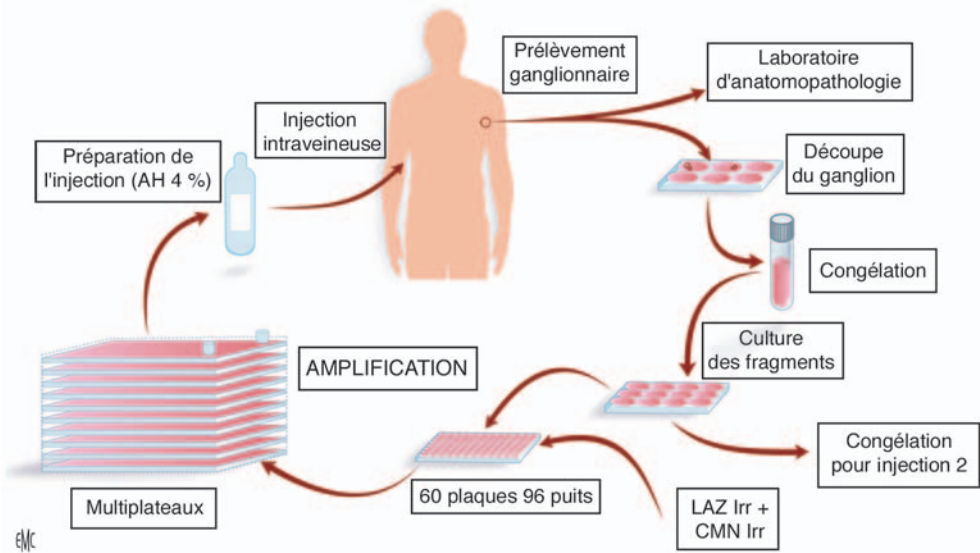
**Figure 1.** Schéma récapitulant les différents protocoles d'immunothérapie cellulaire du mélanome. TIL : *tumour infiltrating lymphocytes*.

partir du sang ou de la tumeur, a été dénommée immunothérapie « passive », par opposition à l'immunothérapie « active », destinée à induire in vivo une immunisation antitumorale (Fig. 1).

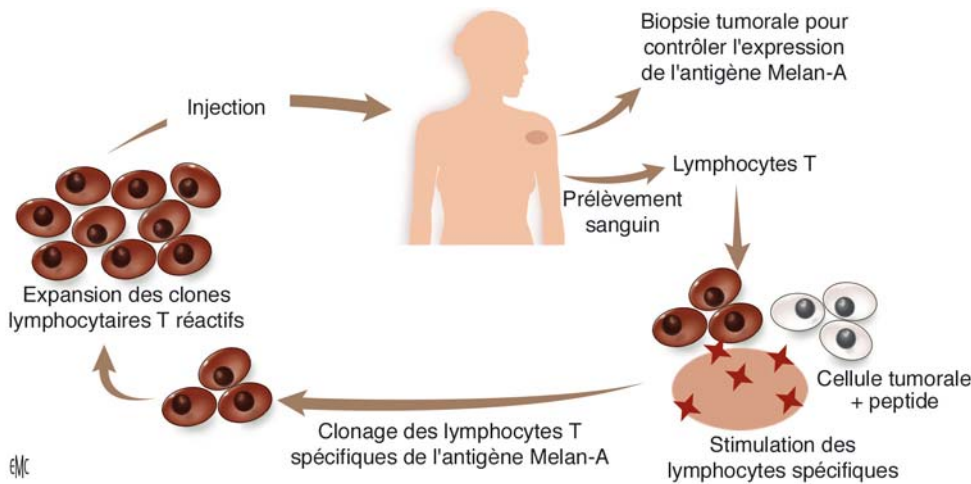
### Immunothérapie cellulaire passive ou adoptive

Développée en cancérologie au début des années 1980 sur la base des travaux de S. Rosenberg, l'immunothérapie cellulaire passive consistait à générer et expandre, ex vivo, des cellules mononucléées du sang périphérique en présence de fortes doses d'interleukine (IL) 2, les cellules *lymphokine-activated killer* (LAK). Ces cellules présentaient une forte activité cytotoxique in vitro contre des lignées tumorales, et leur efficacité in vivo dans des modèles murins avait été démontrée [4, 5]. Chez l'homme, les essais cliniques basés sur la réinjection de ces cellules LAK en présence d'IL2 ont permis d'obtenir des résultats encourageants, notamment dans le mélanome [6-9]. Il s'est cependant rapidement avéré que l'activité cytotoxique des LAK n'était pas complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)-restreinte et que, par conséquent, les cellules réinjectées n'étaient pas spécifiques

de la tumeur. Les travaux ont donc plus particulièrement porté sur l'expansion des populations lymphocytaires infiltrant la tumeur ou *tumour infiltrating lymphocytes* (TIL). Ces populations de TIL, spécifiques de la tumeur, présentent en général une activité antitumorale in vivo plus importante qu'un nombre similaire de cellules LAK activées non spécifiquement. L'identification de ces TIL a ainsi permis le développement d'essais d'immunothérapie adoptive chez l'homme, par transfert de TIL. Ces lymphocytes, isolés à partir des fragments de la tumeur du patient, sont amplifiés en grandes quantités par culture ex vivo puis réinjectés au patient par voie intraveineuse, en combinaison avec des injections d'IL2, destinée à favoriser la survie et la multiplication des TIL in vivo [10-12] (Fig. 2). Le but de ces protocoles était de permettre la colonisation de la tumeur par des lymphocytes T activés spécifiques d'antigènes tumoraux afin qu'ils provoquent au sein de la tumeur une réponse immunitaire entraînant la destruction des cellules tumorales. Un certain nombre d'études ont souligné l'intérêt de ces essais [11-13] : l'étude de Rosenberg a montré que 34 % des patients atteints de mélanome métastatique et traités par TIL et IL2 présentaient une réponse clinique partielle ou complète, alors que 17 % des patients recevant de l'IL2 seule répondaient au traitement [14]. Cependant, en raison des rechutes rapides, les essais se sont tournés vers les patients présentant une charge tumorale moins élevée avec une utilisation en situation adjuvante [13]. L'étude de B. Dréno a ainsi été mise en place afin d'évaluer l'efficacité clinique de ce traitement après un curage ganglionnaire locorégional chez des patients atteints de mélanome de stade III (American Joint Committee on Cancer [AJCC]) : cette étude a montré une corrélation entre le nombre de ganglions envahis et l'efficacité des TIL, avec une augmentation significative de la survie globale dans la sous-population de patients recevant des TIL et n'ayant qu'un seul ganglion envahi [13]. Cependant, la pertinence de ces essais n'a longtemps reposé que sur l'évaluation clinique, car il est demeuré longtemps impossible de savoir si les TIL migraient bien vers le site de la tumeur et s'ils



**Figure 2.** Schéma illustrant la production de *tumour infiltrating lymphocytes* (TIL) à usage thérapeutique.



**Figure 3.** Schéma illustrant la production de clones T spécifiques du mélanome, à usage thérapeutique.

contenaient réellement des lymphocytes spécifiques d'antigènes de tumeur pour tous les patients, et en quelle proportion. Le développement de nouvelles techniques a ainsi relancé l'intérêt pour la thérapie adoptive en permettant de quantifier les lymphocytes T spécifiques d'antigènes de mélanome injectés à des patients atteints de ce cancer. Deux études ont en effet montré que ces lymphocytes pouvaient survivre plusieurs semaines à plusieurs mois chez les patients et coloniser la tumeur [15, 16]. Par ailleurs, une étude s'est plus particulièrement intéressée à la spécificité des TIL injectés à des patients atteints de mélanome de stade III [17]. Cette étude a été réalisée chez 27 patients recevant des TIL et de l'IL2, pour lesquels la lignée tumorale a pu être établie. La coculture in vitro des TIL avec les cellules tumorales permet en effet de détecter et de quantifier les lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux. Ces travaux ont ainsi montré que 19 des 27 patients avaient reçu des lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux, et que la survie sans rechute était significativement corrélée avec l'injection de TIL spécifiques, mais que ce bénéfice concernait principalement la sous-population de patients recevant des TIL et n'ayant qu'un seul ganglion envahi [17]. Ces résultats suggèrent donc que le transfert de TIL induit un bénéfice thérapeutique qui dépend du stade de l'envahissement ganglionnaire mais aussi de la présence de lymphocytes T spécifiques de la tumeur au sein des TIL injectés. Dans le mélanome malin, de nombreux antigènes tumoraux sont désormais connus et peuvent être utilisés comme cibles pour l'immunothérapie. L'antigène Melan-A, qui appartient à la famille des antigènes de différenciation mélanocytaire, constitue une cible antigénique idéale, en raison de sa forte immunogénicité et de son haut niveau d'expression par de nombreuses tumeurs [2]. La régression des métastases exprimant Melan-A ou la perte d'expression de Melan-A par les cellules tumorales a été démontrée chez les patients atteints de mélanome après vaccination avec un peptide Melan-A ou avec des cellules dendritiques (CD) chargées en peptide Melan-A, montrant ainsi le potentiel clinique des immunothérapies ciblant cet antigène [18]. Récemment, quatre études ont montré l'intérêt du transfert adoptif de lymphocytes spécifiques du mélanome (Fig. 3) : ces études ont établi que les cellules injectées pouvaient survivre in vivo pendant de longues périodes allant de 7 à 60 jours selon les études [15, 19-21]. Ces transferts étaient suivis, dans certains cas, d'une diminution d'expression de Melan-A par la tumeur, suggérant que les lymphocytes T spécifiques de Melan-A avaient migré dans la tumeur. De plus, des régressions ou des stabilisations de la maladie ont été observées dans certains cas [19, 20, 22].

### Immunothérapie cellulaire active ou vaccinothérapie cellulaire

Actuellement en plein développement, la vaccinothérapie cellulaire est une nouvelle forme d'immunothérapie cellulaire, qui bénéficie d'acquis scientifiques récents. À l'origine, ce traitement était fondé sur l'utilisation de cellules tumorales

autologues ou allogéniques inactivées par irradiation [23]. Aujourd'hui, de nouveaux outils permettent l'élaboration de stratégies plus complexes, telles que la vaccination par CD autologues chargées d'antigène tumoral. Les CD appartiennent à la famille des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et constituent une population très minoritaire dans la circulation puisqu'elles ne représentent que 0,5 % des cellules mononucléées. La culture de cellules souches hématopoïétiques CD34<sup>+</sup> (CSH) en milieu liquide peut générer des quantités élevées de CD, le plus souvent en présence des cytokines *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) et *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ . Les CD peuvent également être obtenues à partir de cellules mononucléées circulantes. Par culture de cellules mononucléées adhérentes (essentiellement des monocytes) pendant 1 semaine en présence de sérum de veau, de GM-CSF et d'IL4, on obtient des « mono-CD ». La question du choix entre CD dérivées de CSH CD34<sup>+</sup> et mono-CD s'est souvent posée, mais s'il existe des différences, les deux types conviennent pour les essais thérapeutiques [24]. Originaires de la moelle osseuse, les CD présentent initialement un phénotype immature, caractérisé par une forte capacité d'internalisation de l'antigène. Une fois l'antigène capturé, elles subissent un processus de maturation et migrent vers le ganglion de drainage le plus proche où elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup> mais aussi CD4<sup>+</sup>. Les CD matures sont intéressantes pour le développement d'une immunité antitumorale. Il existe divers modes de chargement des CD en matériel tumoral : d'une part, en ce qui concerne les antigènes *human leukocyte antigen* (HLA)-restreints, qui sont des molécules simples, des peptides chimiquement définis peuvent être synthétisés pour l'utilisation thérapeutique. Ces peptides se forment à partir de protéines synthétisées par la cellule tumorale et s'associent à la molécule HLA au niveau de sa séquence hypervariable. D'autre part, la totalité des antigènes d'une tumeur peut être utilisée, à l'aide de préparations cellulaires globales, de manière à utiliser tout le potentiel antigénique de la tumeur, bien que les antigènes tumoraux soient minoritaires parmi les constituants sains. Ces préparations cellulaires peuvent être réalisées à partir de lysats cellulaires ou bien de corps apoptotiques, les deux conduisant à une expression des antigènes internalisés par les CD et ainsi à la génération de réponses immunitaires [25, 26]. Les études rapportent cependant des résultats controversés, tantôt en faveur des corps apoptotiques, tantôt en faveur des lysats [27-30]. Dans la CD mature, les processus d'internalisation étant diminués, il apparaît donc logique de charger des CD immatures en préparations de cellules tumorales. En revanche, si l'antigène est sous forme peptidique, la simple exposition aux CD matures semble suffire. En ce qui concerne le mode d'administration, l'objectif logique serait de faire parvenir les CD au niveau du ganglion lymphatique. Chez la souris [31] et le singe [32], les injections sous-cutanées ou intradermiques permettent d'atteindre ce but, contrairement à l'injection intraveineuse. Chez l'homme, l'injection intraveineuse de CD radiomarquées montre qu'elles



sont retenues un temps dans les poumons puis se déplacent vers le foie et la rate. Après injection intradermique, seul un petit pourcentage est recruté dans le ganglion [33]. En revanche, l'injection intraganglionnaire de CD radiomarquées montre qu'une dizaine de ganglions sont ainsi ciblés [34, 35]. Par ailleurs, il a été montré que l'immunisation contre un antigène tumoral est meilleure lorsque l'injection est intradermique ou intralymphatique que lorsqu'elle est intraveineuse [36].

Depuis une dizaine d'années, de nombreux essais thérapeutiques de phases I et II ont utilisé la vaccination par CD dans le mélanome : la description des essais ayant donné lieu à publication est fournie dans le [Tableau 2](#) [18, 35, 37-58]. Ces essais diffèrent quant à la CPA choisie (la mono-CD est la plus fréquente), aux quantités de cellules injectées (entre 0,1 10<sup>6</sup> et 100 10<sup>6</sup>), à la voie d'injection (intraveineuse, sous-cutanée, intradermique, intralymphatique ou intraganglionnaire) et à la périodicité d'injection (entre 1 semaine et 1 mois d'intervalle) ; et enfin, quant aux peptides choisis, la plupart du temps s'agissant de peptides de classe I. Toutes ces études ont permis de montrer que la vaccination par CD était non toxique à court et moyen terme, qu'elle permettait d'induire une activation lymphocytaire T, caractérisée par la production d'interféron- $\gamma$ , et qu'une réponse clinique, sous la forme d'une stabilisation de la masse tumorale, était parfois observée. Ces résultats paraissent donc encourageants, bien que chez certains patients, la réponse immunologique ne soit pas accompagnée d'une réponse clinique. Afin d'évaluer le bénéfice de la vaccination par CD par comparaison avec les autres thérapies, des essais de phase III chez l'homme seront nécessaires. En attendant de passer à ce type d'essai, les travaux actuels visent à potentialiser les protocoles existants. Une autre approche très prometteuse est représentée par les cellules hybrides, fusion d'une cellule tumorale et d'une CPA. Ces cellules sont le plus souvent obtenues par des méthodes physiques comme l'électrofusion ou chimiques avec le polyéthylène glycol, qui demeurent difficiles à standardiser. L'évaluation des capacités de ces cellules hybrides à stimuler les réponses immunitaires T a montré que ces populations hybrides généraient plus efficacement une réponse primaire T qu'un mélange de CD et de cellules tumorales, ceci ayant été montré par la production d'IFN- $\gamma$  [59]. Une première étude a porté sur 17 patients atteints de mélanome au stade métastatique et réfractaires aux traitements traditionnels qui ont reçu des injections sous-cutanées de ces cellules hybrides à 1 mois d'intervalle, sans effet secondaire notable [60]. Parmi ces patients ainsi traités, un patient a présenté une réponse partielle ; chez un autre patient, certaines métastases ont régressé malgré une progression globale de la maladie, et enfin chez un troisième patient, la maladie s'est stabilisée durant 6 mois.

Récemment, une étude de phase I/II a porté sur 11 patients atteints de mélanome au stade métastatique, qui ont reçu des injections mensuelles intradermiques ou sous-cutanées de CD allogéniques matures fusionnées avec des cellules tumorales du mélanome autologue, ainsi que des injections sous-cutanées d'IL2 pendant 6 jours après chaque vaccination [61]. Parmi ces patients, dix ont vu leur maladie progresser et un patient a connu une stabilisation de courte durée. Chez deux patients étudiés plus en détail, il n'a pas été trouvé de preuve en faveur de l'induction d'une réponse immunitaire spécifique en analysant la prolifération et la cytotoxicité de leurs lymphocytes T contre les cellules tumorales autologues. Enfin, un nouvel essai a porté sur dix patients atteints de mélanome métastatique, qui ont reçu au maximum cinq injections sous-cutanées de 0,25 à 1 10<sup>6</sup> cellules hybrides aussi appelées dendritomes, à 3 mois d'intervalle [62]. Un patient a montré une réponse partielle 12 semaines après la première injection, qui s'est transformée en réponse complète 9 mois plus tard. Deux autres patients ont connu une stabilisation de leur mélanome pendant 9 et 4 mois. De plus, chez huit patients, il a été observé une réponse immunitaire sous la forme d'une augmentation de la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T. Ces vaccinations par « dendritomes » peuvent donc être administrées aux patients atteints de mélanome métastatique en toute sécurité et semblent induire une réponse immunologique et une réponse clinique.

## ■ Photochimiothérapie extracorporelle

Les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE) constituent un groupe hétérogène de désordres lymphoprolifératifs, caractérisé par un épidermotropisme, c'est-à-dire l'infiltration de l'épiderme par des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> matures et activés. Les LCTE se présentent sous deux formes : le mycosis fongoïde (MF), caractérisé par la présence de plaques érythémateuses et de progression lente, et le syndrome de Sézary. Le syndrome de Sézary est une forme plus agressive de LCTE et d'évolution plus rapide, d'emblée leucémique et caractérisée par la présence des cellules de Sézary au noyau cérébriforme. À ce stade, le pronostic des patients n'est pas favorable et les options thérapeutiques sont limitées. Le traitement vise à détruire le clone T dominant, présent dans la peau, le sang et les ganglions lymphatiques. Ainsi, le syndrome de Sézary représente actuellement la principale indication de la PCE. La PCE est une technique de thérapie cellulaire basée sur les effets conjugués d'une molécule photoactivable et des ultraviolets (UV) A. Elle consiste à réinjecter chez le patient des cellules mononucléées autologues prélevées par cytophérèse et irradiées avec des UVA en présence d'une molécule photoactivable, le 8-méthoxypsoralène (8MOP). L'activité thérapeutique peut être modulée en fonction de la dose d'UVA délivrée mais aussi en fonction de la concentration de psoralène. La PCE est utilisée depuis 1987 pour le traitement des LCTE de type Sézary, et de nombreuses études ont fait la preuve de son efficacité, rapportant des taux de réponse allant de 30 à 70 % [63-68]. Les taux de réponse complète sont cependant plus faibles, allant de 0 à 33 %. McKenna et al. soulignent que les différents taux de réponse pourraient être liés à des critères d'entrée divergents, tels que la présence d'un clone T périphérique, l'intervalle entre le diagnostic et le traitement, le protocole de PCE utilisé, sa durée ou la définition de la réponse au traitement [69]. De plus, la survie moyenne des patients traités varie en fonction de la présence de lymphadénopathie et du degré d'envahissement hématologique. Certaines études ont rapporté des moyennes de survie allant de 30 à 60 mois [70, 71]. D'autres ont rapporté des survies moyennes plus longues, mais les patients ne souffraient pas tous d'érythrodermie, ou recevaient d'autres traitements en combinaison avec la PCE [65, 67]. Si les mécanismes d'action de la PCE sont demeurés longtemps mal connus, de nombreuses preuves tendent à suggérer que la PCE serait une forme d'immunothérapie spécifique. En effet, des études récentes montrent que des CD sont générées au cours de la PCE et suggèrent que celles-ci phagocyteraient les lymphocytes T tumoraux apoptotiques, induisant ainsi une réponse immune antitumorale après réinjection au patient [72-74].

## ■ Réparation cutanée

La peau, qui recouvre la totalité de la surface corporelle, est l'organe le plus étendu du corps humain. D'épaisseur variable selon les zones du corps, elle assure plusieurs fonctions : barrière contre les agressions extérieures, photoprotectrice, hormonale, neurosensorielle et immunologique. La peau est ainsi composée de trois feuillets distincts : l'épiderme en surface, composé à 90 % des kératinocytes ; le derme, tissu conjonctif formé de fibroblastes, qui est séparé de l'épiderme par la jonction dermoépidermique. Les kératinocytes sont des cellules épithéliales qui subissent une différenciation particulière ou kératinisation, aboutissant à la formation de cellules anucléées et aplaties, les cornéocytes. La culture des kératinocytes humains a été décrite pour la première fois en 1975 par Rheinwald et Green [75]. L'application clinique de cette découverte a été rendue possible grâce à la préparation de ces cellules en feuillets épithéliaux. La première application de ces épithéliums autologues cultivés a ainsi pu être réalisée en 1981 pour traiter les grands brûlés [76]. Depuis, différents modèles de reconstruction cutanée ont été développés dont dérivent les solutions actuellement proposées pour traiter le remplacement des pertes cutanées (grands brûlés et plaies chroniques telles que les ulcères de

**Tableau 2.**

Protocoles de vaccinothérapie utilisant des cellules dendritiques (CD).

Premier auteur	Patients	Type de cellules utilisé	Voie et nombre	Réponse clinique objective
Schadendorf 2006	53 patients stade IV, 41 évaluable	mono-CD chargées en peptides MAGE1, MAGE3, Melan-A, gp100, tyrosinase	2 à > 8 injections s.c. de 4 10 <sup>6</sup> cellules à 2 semaines d'intervalle pour les 5 premières puis toutes les 4 semaines	2 RP
Escobar 2005	20 patients stades III et IV	mono-CD chargées en lysats de cellules tumorales	4 injections à 10 j d'intervalle de 3-5 10 <sup>6</sup> cellules à 15-20 10 <sup>6</sup> cellules	11 stabilisations et 2 RP
Fay 2005	11 patients HLA-A2 stade IV	CD34-CD pulsées avec Melan-A, tyrosinase, gp100, MAGE3, Flu-MP et KLH	4 injections s.c. de 0,25 10 <sup>6</sup> cellules/kg/injection	3 RC
Di Nicola 2004	6 patients stade IV	CD34-CD transduites avec le virus d'Ankara codant pour le gène humain tyrosinase	1 injection i.v. 1 10 <sup>8</sup> 3 injections s.c. à 14 j d'intervalle	1 RP
Vilella 2004	11 patients stade IV	mono-CD chargées en lysats de lignées de mélanome allogéniques	injections de 4 10 <sup>6</sup> IN par mois	1 RP et 2 RM
Bedrosian 2003	27 patients	mono-CD pulsées avec MART-1 27-35 gp100 et tyrosinase	4 injections i.v., i.d., ou i.n. de 5 à 50 10 <sup>6</sup> cellules	9 stabilisations et 3 RM
Smithers 2003	22 patients stade IV	mono-CD pulsées avec des peptides préparés à partir du mélanome autologue (métastases)	jusqu'à 8 injections à 2 semaines d'intervalle de 1 à 10 10 <sup>6</sup> cellules	1 RC, 2 RP et 1 stabilisation
Lesimple 2003	7 patients HLA-A2 stade IV	mono-CD pulsées avec MAGE3 A2	4 injections à 1 mois d'intervalle de 5 10 <sup>7</sup> cellules 1 en s.c., 2-3 en i.n., 4 en intralymphatique	aucune
Nagayama 2003	10 patients stade IV	mono-CD pulsées avec des lysats préparés à partir de la tumeur autologue	10 injections i.d. par semaine de 1 10 <sup>7</sup> cellules	1 stabilisation et 2 RP
Schuler-Thurner 2002	22 patients stade IV, 16 évaluable	mono-CD pulsées avec MAGE3, tyrosinase, FluNP, FluPB1 ou MAGE4, 10 GnTV, tyrosinase, gp100, Melan-A, FVFTL, ou MAGE1, gp100, FluNP et MAGE-3DR13, MAGE-3DP4, tyrosinase DR4, gp100DR4	5 injections s.c. à 14 j d'intervalle	1 RC
Banchereau 2001	18 patients HLA-A2 stade IV, 17 évaluable	CD34-CD pulsées avec Melan-A, tyrosinase, gp100, MAGE3, Flu-MP et KLH	4 injections s.c. à 14 j d'intervalle avec escalade de dose de 0,1 à 1 10 <sup>6</sup> cellules/kg/injection	3 RC et 1 RP
Gajewski 2001	15 patients HLA-A2 stade IV	PBMC pulsés avec MAGE3 ou Melan-A, irradiés	1 10 <sup>8</sup> cellules injectées en s.c. 1 cycle toutes les 3 semaines	1 RC et 1 RP
Jonuleit 2001	11 patients stade IV, 8 évaluable	mono-CD pulsées avec Melan-A, tyrosinase, ou MAGE1, tyrosinase	3 injections de 8 10 <sup>6</sup> cellules puis 3 injections de 12 10 <sup>6</sup> cellules à 2 semaines d'intervalle, en i.n.	aucune
Lau 2001	16 patients HLA-A2 stade IV	mono-CD pulsées avec tyrosinase, gp100, Melan-A	2 injections i.v. à 2 semaines d'intervalle de 1 à 80 10 <sup>7</sup> cellules	1 RC
Schuler-Thurner 2000	12 patients stade IV, 8 évaluable	mono-CD pulsées avec MAGE3 A2 et Influenza matrix A2	3 à 5 injections tous les 14 j de 6 à 12 10 <sup>6</sup> cellules en s.c. et en i.v.	aucune
Panelli 2000	10 patients HLA-A2 stade IV, 7 évaluable	mono-CD pulsées avec Melan-A et gp100	4 injections i.v. à 3 semaines d'intervalle de 6 à 20 10 <sup>7</sup> cellules	1 RP
Ranieri 2000	28 patients HLA-A2, 23 évaluable	mono-CD pulsées avec tyrosinase, gp100, Melan-A et Influenza matrix	4 injections i.v. à 1 semaine d'intervalle de 0,5 à 1,5 10 <sup>6</sup> cellules	2 RC et 1 RP
Mackensen 2000	14 patients stade IV, 13 évaluable	CD34-CD pulsées avec MAGE1 et 3 ou Melan-A, gp100, tyrosinase	au moins 4 injections i.v. de 5 à 50 10 <sup>6</sup> cellules toutes les 2 semaines et plus si réponse	aucune
Lotze 2000	28 patients stade IV	mono-CD pulsées avec tyrosinase et gp100	4 injections i.v. toutes les semaines de 1 à 3 10 <sup>6</sup> cellules	1 RC
Thurner 1999	13 patients stade IV, 11 patients évaluable	mono-CD pulsées avec MAGE3 A1	5 injections s.c., i.d. et i.v. à 14 j d'intervalle de 3 à 12 10 <sup>6</sup> cellules	aucune
Nestle 1998	16 patients stade IV	mono-CD pulsées avec tyrosinase, Melan-A, gp100 ou MAGE1 MAGE3 ou lysat tumoral autologue	jusqu'à 10 injections de 1 10 <sup>6</sup> CD en i.n.	2 RC et 3 RP
Chakraborty 1998	11 patients stade IV, 10 évaluable	mono-CD pulsées avec lysat tumoral autologue	4 injections i.d. tous les mois avec escalade de doses de 5 10 <sup>5</sup> à 10 <sup>7</sup> cellules	1 RP
Lotze 1997	6 patients HLA-A2 stade IV	mono-CD pulsées avec tyrosinase et gp100	4 injections i.v. toutes les semaines de 1 à 3 10 <sup>6</sup> cellules	2 RC et 1 RP
Mukherji 1995	3 patients stade IV	mono-CD pulsées avec MAGE1	4 injections i.d. à 1 mois d'intervalle et 1 injection i.v.	aucune

i.v. : intraveineuse ; i.d. : intradermique ; s.c. : sous-cutanée ; i.n. : intraganglionnaire ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RM : réponse minime.

**Tableau 3.**

Récapitulatif des différents substituts cutanés disponibles.

Nom du substitut	Type de substitut	Remarques
Epicel®	épidermique	autologue
Epibase®	épidermique	autologue
Transderm®	épidermique	allogénique
Cryoceal®	épidermique	cryoconservé
Integra®	dermique	acellulaire
Dermagraft®	dermique	cellulaire
Transcyte®	dermique	cryoconservé
Alloderm®	dermique	issu de peau de donneur, sans trame synthétique
Dermagen®	dermique	en cours d'évaluation chez les brûlés
Apligraf®	dermoépidermique	fibroblastes cultivés dans une solution de collagène
OrCel™	dermoépidermique	fibroblastes cultivés dans une éponge poreuse préformée
Polyactive™	dermoépidermique	cryoconservé

jambe). Actuellement, on distingue trois types de substituts cutanés, répertoriés dans le [Tableau 3](#) :

- les substituts épidermiques, autologues (Epibase® [77], Epicel®), directement dérivés de la technique de Rheinwald et Green [75] ou allogéniques (CryoCeal® et TransDerm®), cultivés sur une couche nourricière de fibroblastes ;
- les substituts dermiques, acellulaires (Integra®), cellulaires (Transcyte®, qui est cryoconservé et Dermagraft®, Alloderm®, issus de peau de donneur et donc sans trame synthétique) ;
- les substituts dermoépidermiques, composés d'une culture de fibroblastes dans un réseau de collagène aboutissant à la formation d'un derme équivalent qui est ensuite recouvert de

kératinocytes, constituant ainsi une peau totale reconstruite ou substitut cutané « complet » (Apligraf®, Polyactive™ et OrCel™).

La première technique permet de reconstruire une couche cornée, favorisant ainsi le rétablissement de la barrière cutanée. Elle offre également l'avantage de produire des feuillets épidermiques en 15 jours à 3 semaines, permettant ainsi de sauver des grands brûlés. Ces feuillets étant cependant fragiles, un essai récent a rapporté le développement d'un support de fibrine pour faciliter la manipulation des greffons [78].

Même si la fonction barrière est remplie par l'épiderme, la nécessité de greffer un derme est désormais reconnue : en effet, à moyen et long terme, ce sont les fibroblastes qui jouent le rôle le plus important, en participant à la synthèse et au remodelage de la matrice extracellulaire mais aussi à la croissance et à la différenciation épidermique. C'est en effet en France, dans l'Institut de recherche sur la peau de L. Dubertret, que les possibilités d'application à l'homme du modèle « derme et épiderme » ont été évaluées [79]. De cette étude sont apparus trois points importants :

- que la qualité esthétique de la greffe dépend de l'homogénéité de l'épiderme de culture ;
- que la greffe d'un derme équivalent permet de préparer le lit de greffe avant la pose d'un feuillet épidermique ;
- et enfin que la présence de fibroblastes vivants accélère la réapparition d'un néoderme fonctionnel aux propriétés mécaniques rétablies.

De plus, ce modèle de peau reconstruite est en constante amélioration puisqu'il peut être complété par des mélanocytes, des adipocytes mais aussi des follicules pileux.

Depuis une dizaine d'années, de nombreux essais thérapeutiques ont utilisé les substituts cutanés pour traiter les pertes cutanées occasionnées par des brûlures ou des plaies chroniques telles que les ulcères veineux et les ulcères du pied des patients diabétiques : la description des essais ayant donné lieu à publication est fournie dans le [Tableau 4](#).

Epicel® est indiqué dans le traitement des brûlures étendues en complément des autogreffes. Le processus de production

**Tableau 4.**

Récapitulatif des essais cliniques ayant utilisé des substituts cutanés.

Premier auteur	Patients	Type de substitut utilisé	SCT moyenne atteinte	Résultat	Nature de l'étude
Rue 1993	16 patients brûlés	Epicel®	68 %	recouvrement de 4,7 % de la SCT	essai clinique
Sheridan 1995	5 patients brûlés	Epicel®	94 %	deux rejets de greffe recouvrement de 12,5 % de la SCT	rétrospective
Carsin 2000	30 patients brûlés ou sévèrement traumatisés	Epicel®	78 %	recouvrement de 26 % de la SCT	rétrospective
Noordenbos 1999	14 patients brûlés	Transcyte®	ND	réépithélialisation complète en 11,4 jours	prospective randomisée
Demling 1999	10 patients brûlés au visage	Transcyte®	> 50 % de la surface faciale	réépithélialisation complète en 7 jours	prospective randomisée
Kumar 2004	33 patients brûlés	Transcyte®	ND	réépithélialisation complète en 7,5 jours	randomisée
Eaglstien 1995	15 patients après ablation d'un cancer cutané	Apligraf®	ND	taux de prise de la greffe A : 80 %	ouverte
Falanga 1998	293 patients souffrant d'ulcères veineux	Apligraf®	ND	63 % de cicatrisation à 6 mois	prospective randomisée multicentrique
Falanga 1999	120 patients souffrant d'ulcères veineux	Apligraf®	ND	47 % de cicatrisation à 24 semaines	randomisée prospective contrôlée
Gentzkow 1996	50 patients diabétiques souffrant d'ulcère du pied	Dermagraft®	ND	50 % de cicatrisation complète à 8 semaines	prospective randomisée multicentrique
Marston 2003	314 patients diabétiques souffrant d'ulcère du pied	Dermagraft®	ND	30 % de cicatrisation complète	randomisée contrôlée multicentrique
Omar 2004	18 patients souffrant d'ulcères veineux	Dermagraft®	ND	50 % de cicatrisation complète à 12 semaines	étude pilote

SCT : surface corporelle totale ; ND : non déterminé.



nécessite une biopsie de peau du patient ainsi qu'un temps de culture de 2 à 3 semaines. Les feuillets sont fins et fragiles et doivent être manipulés avec précaution. De nombreux essais cliniques ouverts ont rapporté l'utilisation d'Epitel<sup>®</sup> chez les brûlés [80-84]. Un essai clinique a notamment porté sur 16 patients, atteints sur en moyenne 68 % de la surface corporelle (de 42 à 85 %) et d'âge moyen de 29 ans (de 10 à 56 ans). En moyenne, les cultures d'épiderme ont permis le recouvrement de 4,7 % de surface corporelle (de 0 à 18,6 %) [85]. Une autre étude a porté sur cinq patients brûlés : l'âge moyen était de 11,5 ans (de 7 mois à 37 ans), avec une atteinte moyenne de 94 % de la surface corporelle (de 90 à 96 %). Le taux de recouvrement définitif moyen était de 12,5 % (de 11,2 à 15 %) [86]. Des essais ont également rapporté l'utilisation d'Epitel<sup>®</sup> chez des enfants avec un taux moyen de recouvrement de 45 % (de 18 à 57 %) [87]. Enfin, une étude a été réalisée pendant 5 ans sur 30 patients souffrant de brûlures importantes ou de traumatismes sévères. Les lésions recouvraient en moyenne 78 +/- 10 % de la surface corporelle avec en moyenne 65 +/- 16 % de brûlures du 3<sup>e</sup> degré. Epitel<sup>®</sup> a permis la couverture permanente d'une moyenne de 26 +/- 15 % de la surface corporelle totale, comparé à 25 +/- 10 % pour les autogreffes (différence non significative) [88].

Transcyte<sup>®</sup> est préconisé pour le recouvrement temporaire de plaies de profondeur intermédiaire, mais aussi pour le recouvrement de plaies excisées chirurgicalement avant une autogreffe. Une étude randomisée a comparé l'utilisation du sulfadiazine d'argent et de Transcyte<sup>®</sup> chez 14 patients brûlés [89]. Les plaies traitées avec Transcyte<sup>®</sup> cicatrisaient plus rapidement que celles traitées avec le sulfadiazine d'argent (en moyenne 11,4 jours à 90 % de réépithélialisation contre 18,14 jours ;  $p = 0,002$ ). L'utilisation de Transcyte<sup>®</sup> a également été comparée à la bacitracine dans le traitement des brûlures du visage [90]. Sur 21 patients inclus dans l'étude, dix ont été traités avec Transcyte<sup>®</sup>. Les auteurs ont rapporté une diminution de la durée de cicatrisation (0,35 +/- 0,1 h contre 1,9 +/- 0,5 h) et une diminution de la durée de réépithélialisation (7 +/- 2 j contre 13 +/- 4 j) chez les patients traités avec Transcyte<sup>®</sup>. Un essai randomisé récent a comparé l'utilisation de Transcyte<sup>®</sup> à deux autres méthodes de cicatrisation (le sulfadiazine d'argent et Biobrane<sup>®</sup>, une maille de Nylon<sup>®</sup> attachée à une fine membrane de silicone) chez 33 enfants brûlés [91]. La durée moyenne de réépithélialisation était de 7,5 jours avec Transcyte<sup>®</sup>, contre 9,5 jours avec Biobrane<sup>®</sup> et 11,2 jours avec sulfadiazine. Le nombre de plaies nécessitant une autogreffe était de 5 % avec Transcyte<sup>®</sup>, contre 24 % avec sulfadiazine et 17 % avec Biobrane<sup>®</sup>. Dans tous les cas, on remarque le petit nombre de patients dans chaque étude, limitant la valeur de l'évaluation clinique.

Alloderm<sup>®</sup> est une allogreffe « décellularisée » dans laquelle le compartiment épidermique a été enlevé. Des études cliniques ont montré que chez les brûlés, Alloderm<sup>®</sup> permet le maintien d'autogreffes viables ultrafines [92-94]. Le substitut cutané pour les brûlures est appliqué sur la lésion excisée et une autogreffe est appliquée au cours de la même opération, permettant ainsi un recouvrement complet de la plaie [94]. Une étude sur 1 année a été conduite sur six enfants ayant été traités avec Alloderm<sup>®</sup>. Tous les patients avaient reçu un derme allogénique avec une autogreffe, mais aussi des autogreffes conventionnelles en contrôle. Cette étude n'a pas révélé de différence entre les sites traités et les sites contrôles [95].

Apligraf<sup>®</sup> est une peau équivalente utilisée dans le traitement des ulcères veineux et des maux perforants plantaires diabétiques. Une étude ouverte a évalué l'intérêt d'Apligraf<sup>®</sup> dans le traitement des plaies chirurgicales consécutives à l'ablation d'un cancer cutané. L'étude a porté sur 15 patients et a rapporté un taux de prise de la greffe de 80 %, une absence de toxicité et de rejet [96]. Une étude multicentrique randomisée sur l'utilisation d'Apligraf<sup>®</sup> a été conduite chez 293 patients souffrant d'ulcères veineux : les patients recevaient Apligraf<sup>®</sup> et une thérapie compressive ou bien une thérapie compressive seule [97]. L'examen à 6 mois a révélé que la cicatrisation des patients traités par Apligraf<sup>®</sup> et thérapie compressive était plus efficace que la thérapie compressive seule (63 % contre 49 %,  $p$

$= 0,02$ ). De plus, la durée de cicatrisation était fortement réduite avec Apligraf<sup>®</sup> (61 jours contre 181 jours,  $p = 0,003$ ). Aucun signe ou symptôme de rejet n'a été observé. Un autre essai clinique multicentrique a porté sur 120 patients souffrant d'ulcères veineux depuis plus de 1 an : l'examen à la semaine 24 a montré que le traitement par Apligraf<sup>®</sup> et thérapie compressive était 2,5 fois plus efficace que le traitement sans Apligraf<sup>®</sup> (47 % contre 19 %,  $p < 0,005$ ) [98]. Il a également été montré par cette équipe que le traitement d'ulcères veineux réfractaires par Apligraf<sup>®</sup> permettait d'atteindre un taux de cicatrisation de 74 % [99]. La peau totale reconstruite est une technique prometteuse, bien que chez le grand brûlé, les résultats soient décevants et que cette technique reste encore rarement utilisée dans les cas d'ulcères de jambe. La place de ce substitut cutané complexe, coûteux et long à obtenir reste donc à définir.

Dermagraft<sup>®</sup> est un équivalent dermique indiqué dans le traitement des ulcères veineux et des maux perforants plantaires diabétiques. Une première étude multicentrique randomisée a été conduite sur 50 patients diabétiques souffrant de maux perforants plantaires [100]. En ce qui concerne les maux perforants plantaires diabétiques, une étude comparative avec des soins conventionnels a montré qu'Apligraf<sup>®</sup> augmentait le taux de cicatrisation à 3 mois (56 contre 38 %) et raccourcissait la durée de cicatrisation (65 contre 90 j) [101]. Les sujets ayant reçu une application hebdomadaire de Dermagraft<sup>®</sup> pendant 8 semaines cicatrisaient significativement mieux et plus vite ( $p = 0,056$ ) que les sujets traités par des méthodes de cicatrisation traditionnelles (50 % des patients traités par Dermagraft<sup>®</sup> présentaient une cicatrisation complète à 8 semaines contre 8 % des patients contrôles,  $p = 0,03$  ; le pourcentage de cicatrices refermées à 50 % était plus important : 75 % contre 23 %,  $p = 0,018$ ). Une deuxième étude randomisée plus importante a porté sur 281 patients diabétiques souffrant de maux perforants plantaires, et a montré que le taux de cicatrisation avec Dermagraft<sup>®</sup> était plus important que celui du groupe contrôle [102].

Une troisième étude randomisée multicentrique a été réalisée aux États-Unis, regroupant 35 centres et 314 patients diabétiques souffrant de maux perforants plantaires, afin d'évaluer la cicatrisation complète durant 12 semaines [103]. Les patients recevaient, soit Dermagraft<sup>®</sup>, soit un traitement conventionnel associé à une mise en décharge. L'examen réalisé à la 12<sup>e</sup> semaine a montré que 30 % des patients traités par Dermagraft<sup>®</sup> (39 sur 130) présentaient une cicatrisation complète contre 18,3 % des patients contrôles (21 sur 115) ( $p = 0,023$ ). Enfin, une étude pilote récente a porté sur 18 patients souffrant d'ulcères veineux : dix d'entre eux ont été traités par Dermagraft<sup>®</sup> et thérapie compressive [104]. Cette étude montrait que 50 % des patients traités par Dermagraft<sup>®</sup> (cinq sur dix) avaient complètement cicatrisé à la fin des 12 semaines de l'étude, contre 12,5 % des patients traités par thérapie compressive seule (un sur huit), mais cette différence n'était pas significative au vu de la faiblesse des effectifs.

Apligraf<sup>®</sup> [105-108] et OrCel<sup>®</sup> [109] ont été également utilisés dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse (EB). L'EB est une maladie génétique rare, caractérisée par la formation de bulles sur la peau et les muqueuses externes, en réponse à un traumatisme mécanique [110]. Il existe trois formes d'EB, en fonction du niveau de formation de la bulle. Dans la forme la plus sévère, l'épidermolyse bulleuse dystrophique DEB, les fibrilles d'ancrage, qui assurent l'attachement de la membrane basale au derme, sont anormales. Le composant majeur de ces fibrilles est le collagène VII [111], dont le précurseur est codé par le gène COL7A1 [112], défectueux dans toutes les formes de DEB [113-115]. Si Apligraf<sup>®</sup> et OrCel<sup>®</sup> ont été utilisés avec succès pour traiter des patients atteints d'EB, il est peu probable que les produits issus de l'ingénierie tissulaire aient un effet à long terme, l'EB étant une maladie génétique. Dans le but de développer une approche ex vivo par thérapie génique pour la DEB, Hovnanian et al. ont rapporté la restauration de l'expression de procollagène VII dans des kératinocytes de DEB. Le locus humain entier COL7A1 inclus dans un chromosome artificiel a été transféré aux kératinocytes par micro-injection, ce

qui a permis la détection de la biosynthèse et de la sécrétion de procollagène VII in vitro durant 1 année [116]. Ces résultats démontrent ainsi l'utilité des vecteurs d'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique pour restaurer la production de collagène VII dans la peau de patients atteints de DEB et pourraient ainsi permettre de développer de futurs protocoles de thérapie génique.

Enfin, la thérapie cellulaire dans le domaine de la réparation cutanée s'adresse également au vitiligo. Le vitiligo est caractérisé par une perte de la pigmentation de la peau due à une destruction des mélanocytes. Depuis 1952, plusieurs traitements chirurgicaux ont été développés pour les formes stables de vitiligo et résistantes aux traitements conventionnels [117]. Deux types de techniques chirurgicales sont actuellement disponibles : les greffons tissulaires et les greffons cellulaires, toutes deux basées sur le même principe : transplanter des mélanocytes autologues d'une zone de peau pigmentée vers une zone dépigmentée. Les greffons tissulaires sont obtenus, soit à partir de punches d'épaisseur variable, soit à partir de bulles de succion, et permettent une bonne repigmentation de la zone traitée (en général, plus de 70 % de repigmentation) dans 68 à 91 % des cas [118-122]. Ils ne permettent cependant de traiter qu'une surface limitée. Les greffons cellulaires sont indiqués dans le traitement des lésions étendues ou multiples, et comprennent les cocultures kératinocytes/mélanocytes [123, 124], les suspensions de kératinocytes et mélanocytes non cultivés [125-127] et les suspensions de mélanocytes cultivés [128-130]. Ces techniques ont permis une bonne repigmentation dans 22 à 85 % des cas, mais en raison du nombre peu élevé d'études, les résultats sont à prendre avec précaution. Enfin, une étude récente versus placebo basée sur l'application d'une suspension de kératinocytes/mélanocytes enrichis d'acide hyaluronique a montré une différence hautement significative en faveur du greffon cellulaire après 3, 6 et 12 mois [127]. En effet, après 3 mois, 55 % des zones traitées étaient repigmentées à au moins 70 %, après 6 mois, 57 % des zones et après 12 mois, 77 % des zones, tandis que la repigmentation d'au moins 70 % des zones traitées n'a jamais été observée dans le groupe placebo. Enfin, dans plus de 90 % des cas, les auteurs ont observé un profil de repigmentation diffus après traitement, indiquant que les mélanocytes transplantés sont essentiellement à l'origine de cette repigmentation.

## ■ Conclusion

La thérapie cellulaire, dans le domaine de la dermatologie, est actuellement en plein essor. Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes immunologiques mis en jeu, les patients atteints de mélanome et pouvant bénéficier d'un traitement par immunothérapie cellulaire sont désormais mieux identifiés. Par ailleurs, l'activation prochaine de plusieurs essais multicentriques va permettre d'évaluer l'intérêt de cette approche sur des populations de patients plus importantes. Il est également important de souligner que cette approche, initialement développée dans le domaine du mélanome, s'étend désormais à d'autres tumeurs comme celle du rein et du poumon. En ce qui concerne la reconstruction in vitro de la peau, son intérêt dans le traitement des grands brûlés n'est plus à discuter. Si les autogreffes cutanées constituent la technique de référence, les substituts de peau sont encore des techniques en développement dont aucune n'a fait ses preuves dans le traitement des brûlures. Dans le domaine des plaies chroniques, l'importance des substituts cutanés est en constante augmentation, du fait du vieillissement de la population. Leur intérêt reste cependant controversé notamment en raison de leur coût élevé et des obligations réglementaires strictes. Les recommandations du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) du 23/12/2004 soulignent que l'utilisation large des feuillets de kératinocytes allogéniques ne peut pas être recommandée, en l'absence d'études probantes.



## ■ Références

- [1] Parmiani G, Anichini A, Fossati G. Cellular immune response against autologous human malignant melanoma: are in vitro studies providing a framework for a more effective immunotherapy? *J Natl Cancer Inst* 1990;**82**:361-70.
- [2] Boon T, Coulie PG, Van den Eynde B. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunol Today* 1997;**18**:267-8.
- [3] Parmiani G. Melanoma antigens and their recognition by T cells. *Keio J Med* 2001;**50**:86-90.
- [4] Mazumder A, Rosenberg SA. Successful immunotherapy of natural killer-resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive transfer of syngeneic lymphocytes activated in vitro by interleukin 2. *J Exp Med* 1984;**159**:495-507.
- [5] Mule JJ, Ettinghausen SE, Spiess PJ, Shu S, Rosenberg SA. Antitumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 in vivo: survival benefit and mechanisms of tumor escape in mice undergoing immunotherapy. *Cancer Res* 1986;**46**:676-83.
- [6] Lotze MT, Rosenberg SA. Results of clinical trials with the administration of interleukin 2 and adoptive immunotherapy with activated cells in patients with cancer. *Immunobiology* 1986;**172**:420-37.
- [7] Topalian SL, Rosenberg SA. Therapy of cancer using the adoptive transfer of activated killer cells and interleukin-2. *Acta Haematol* 1987;**78**(suppl1):75-6.
- [8] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Vetto JT, et al. A new approach to the therapy of cancer based on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Surgery* 1986;**100**:262-72.
- [9] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;**313**:1485-92.
- [10] Tessie MH, Pandolfino MC, Jotereau F, Boudart D, Litoux P, Dreno B. Home therapy with autologous tumour-infiltrating lymphocytes and subcutaneous interleukin-2 in metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 1996;**32A**:735-6.
- [11] Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;**319**:1676-80.
- [12] Topalian SL, Solomon D, Avis FP, Chang AE, Freerksen DL, Linehan WM, et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. *J Clin Oncol* 1988;**6**:839-53.
- [13] Dreno B, Nguyen JM, Khammari A, Pandolfino MC, Tessier MH, Bercegeay S, et al. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2002;**51**:539-46.
- [14] Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:1159-66.
- [15] Yee C, Thompson JA, Byrd D, Riddell SR, Roche P, Celis E, et al. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:16168-73.
- [16] Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;**298**:850-4.
- [17] Labarriere N, Pandolfino MC, Gervois N, Khammari A, Tessier MH, Dreno B, et al. Therapeutic efficacy of melanoma-reactive TIL injected in stage III melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2002;**51**:532-8.
- [18] Mackensen A, Herbst B, Chen JL, Kohler G, Noppen C, Herr W, et al. Phase I study in melanoma patients of a vaccine with peptide-pulsed dendritic cells generated in vitro from CD34(+) hematopoietic progenitor cells. *Int J Cancer* 2000;**86**:385-92.
- [19] Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;**3**:666-75.
- [20] Meidenbauer N, Marienhagen J, Laumer M, Vogl S, Heymann J, Andreesen R, et al. Survival and tumor localization of adoptively transferred Melan-A-specific T cells in melanoma patients. *J Immunol* 2003;**170**:2161-9.



- [21] Vignard V, Lemerrier B, Lim A, Pandolfino MC, Guilloux Y, Khammari A, et al. Adoptive transfer of tumor-reactive Melan-A-specific CTL clones in melanoma patients is followed by increased frequencies of additional Melan-A-specific T cells. *J Immunol* 2005; **175**:4797-805.
- [22] Yee C, Thompson JA, Roche P, Byrd DR, Lee PP, Piepkorn M, et al. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of T-cell-mediated vitiligo. *J Exp Med* 2000; **192**:1637-44.
- [23] Chan AD, Morton DL. Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccines: present status. *Semin Oncol* 1998; **25**:611-22.
- [24] Meidenbauer N, Andreesen R, Mackensen A. Dendritic cells for specific cancer immunotherapy. *Biol Chem* 2001; **382**:507-20.
- [25] Berard F, Blanco P, Davoust J, Neidhart-Berard EM, Nouri-Shirazi M, Taquet N, et al. Cross-priming of naive CD8 T cells against melanoma antigens using dendritic cells loaded with killed allogeneic melanoma cells. *J Exp Med* 2000; **192**:1535-44.
- [26] Abdel-Wahab Z, DeMatos P, Hester D, Dong XD, Seigler HF. Human dendritic cells, pulsed with either melanoma tumor cell lysates or the gp100 peptide(280-288), induce pairs of T-cell cultures with similar phenotype and lytic activity. *Cell Immunol* 1998; **186**:63-74.
- [27] Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998; **392**:86-9.
- [28] Ronchetti A, Rovere P, Iezzi G, Galati G, Heltai S, Protti MP, et al. Immunogenicity of apoptotic cells in vivo: role of antigen load, antigen-presenting cells, and cytokines. *J Immunol* 1999; **163**:130-6.
- [29] Hoffmann TK, Meidenbauer N, Dworacki G, Kanaya H, Whiteside TL. Generation of tumor-specific T-lymphocytes by cross-priming with human dendritic cells ingesting apoptotic tumor cells. *Cancer Res* 2000; **60**:3542-9.
- [30] Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med* 1999; **5**:1249-55.
- [31] Eggert AA, Schreurs MW, Boerman OC, Oyen WJ, de Boer AJ, Punt CJ, et al. Biodistribution and vaccine efficiency of murine dendritic cells are dependent on the route of administration. *Cancer Res* 1999; **59**:3340-5.
- [32] Barratt-Boyes SM, Watkins SC, Finn OJ. Migration of cultured chimpanzee dendritic cells following intravenous and subcutaneous injection. *Adv Exp Med Biol* 1997; **417**:71-5.
- [33] Morse MA, Coleman RE, Akabani G, Niehaus N, Coleman D, Lysterly HK. Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies. *Cancer Res* 1999; **59**:56-8.
- [34] Mackensen A, Krause T, Blum U, Uhrmeister P, Mertelsmann R, Lindemann A. Homing of intravenously and intralymphatically injected human dendritic cells generated in vitro from CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells. *Cancer Immunol Immunother* 1999; **48**:118-22.
- [35] Lesimple T, Moisan A, Carsin A, Ollivier I, Mousseau M, Meunier B, et al. Injection by various routes of melanoma antigen-associated macrophages: biodistribution and clinical effects. *Cancer Immunol Immunother* 2003; **52**:438-44.
- [36] Fong L, Brockstedt D, Benike C, Wu L, Engleman EG. Dendritic cells injected via different routes induce immunity in cancer patients. *J Immunol* 2001; **166**:4254-9.
- [37] Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (CD) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the CD study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006; **17**:563-70.
- [38] Escobar A, Lopez M, Serrano A, Ramirez M, Perez C, Aguirre A, et al. Dendritic cell immunizations alone or combined with low doses of interleukin-2 induce specific immune responses in melanoma patients. *Clin Exp Immunol* 2005; **142**:555-68.
- [39] Fay JW, Palucka AK, Paczesny S, Dhodapkar M, Johnston DA, Burkeholder S, et al. Long-term outcomes in patients with metastatic melanoma vaccinated with melanoma peptide-pulsed CD34(+) progenitor-derived dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2006; **55**:1209-18.
- [40] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Mortarini R, Baldassari P, Guidetti A, Gallino GF, et al. Boosting T cell-mediated immunity to tyrosinase by vaccinia virus-transduced, CD34(+) derived dendritic cell vaccination: a phase I trial in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; **10**:5381-90.
- [41] Vilella R, Benitez D, Mila J, Lozano M, Vilana R, Pomes J, et al. Pilot study of treatment of biochemotherapy-refractory stage IV melanoma patients with autologous dendritic cells pulsed with a heterologous melanoma cell line lysate. *Cancer Immunol Immunother* 2004; **53**:651-8.
- [42] Bedrosian I, Mick R, Xu S, Nisenbaum H, Faries M, Zhang P, et al. Intranasal administration of peptide-pulsed mature dendritic cell vaccines results in superior CD8<sup>+</sup> T-cell function in melanoma patients. *J Clin Oncol* 2003; **21**:3826-35.
- [43] Smithers M, O'Connell K, MacFadyen S, Chambers M, Greenwood K, Boyce A, et al. Clinical response after intradermal immature dendritic cell vaccination in metastatic melanoma is associated with immune response to particulate antigen. *Cancer Immunol Immunother* 2003; **52**:41-52.
- [44] Nagayama H, Sato K, Morishita M, Uchimaru K, Oyaizu N, Inazawa T, et al. Results of a phase I clinical study using autologous tumour lysate-pulsed monocyte-derived mature dendritic cell vaccinations for stage IV malignant melanoma patients combined with low dose interleukin-2. *Melanoma Res* 2003; **13**:521-30.
- [45] Schuler-Thurner B, Schultz ES, Berger TG, Weinlich G, Ebner S, Woerl P, et al. Rapid induction of tumor-specific type 1 T helper cells in metastatic melanoma patients by vaccination with mature, cryopreserved, peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells. *J Exp Med* 2002; **195**:1279-88.
- [46] Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 2001; **61**:6451-8.
- [47] Gajewski TF, Fallarino F, Ashikari A, Sherman M. Immunization of HLA-A2<sup>+</sup> melanoma patients with MAGE-3 or MelanA peptide-pulsed autologous peripheral blood mononuclear cells plus recombinant human interleukin 12. *Clin Cancer Res* 2001; **7**:895s-901s.
- [48] Jonuleit H, Giesecke-Tuettenberg A, Tuting T, Thurner-Schuler B, Stuge TB, Paragnik L, et al. A comparison of two types of dendritic cell as adjuvants for the induction of melanoma-specific T-cell responses in humans following intranodal injection. *Int J Cancer* 2001; **93**:243-51.
- [49] Lau R, Wang F, Jeffery G, Marty V, Kuniyoshi J, Bade E, et al. Phase I trial of intravenous peptide-pulsed dendritic cells in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2001; **24**:66-78.
- [50] Schuler-Thurner B, Dieckmann D, Keikavoussi P, Bender A, Maczek C, Jonuleit H, et al. Mage-3 and influenza-matrix peptide-specific cytotoxic T cells are inducible in terminal stage HLA-A2.1<sup>+</sup> melanoma patients by mature monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2000; **165**:3492-6.
- [51] Ranieri E, Kierstead LS, Zarour H, Kirkwood JM, Lotze MT, Whiteside T, et al. Dendritic cell/peptide cancer vaccines: clinical responsiveness and epitope spreading. *Immunol Invest* 2000; **29**:121-5.
- [52] Panelli MC, Wunderlich J, Jeffries J, Wang E, Mixon A, Rosenberg SA, et al. Phase I study in patients with metastatic melanoma of immunization with dendritic cells presenting epitopes derived from the melanoma-associated antigens MART-1 and gp100. *J Immunother* 2000; **23**:487-98.
- [53] Lotze MT, Hellerstedt B, Stolinski L, Tuetting T, Wilson C, Kinzler D, et al. The role of interleukin-2, interleukin-12, and dendritic cells in cancer therapy. *Cancer J Sci Am* 1997; **3**(suppl1):S109-S114.
- [54] Lotze MT, Shurin M, Esche C, Tahara H, Storkus W, Kirkwood JM, et al. Interleukin-2: developing additional cytokine gene therapies using fibroblasts or dendritic cells to enhance tumor immunity. *Cancer J Sci Am* 2000; **6**(suppl1):S61-S66.
- [55] Thurner B, Haendle I, Roder C, Dieckmann D, Keikavoussi P, Jonuleit H, et al. Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp Med* 1999; **190**:1669-78.
- [56] Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998; **4**:328-32.
- [57] Chakraborty NG, Sporn JR, Tortora AF, Kurtzman SH, Yamase H, Ergin MT, et al. Immunization with a tumor-cell-lysate-loaded autologous-antigen-presenting-cell-based vaccine in melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 1998; **47**:58-64.
- [58] Mukherji B, Chakraborty NG, Yamasaki S, Okino T, Yamase H, Sporn JR, et al. Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:8078-82.



- [59] Trevor KT, Cover C, Ruiz YW, Akporiaye ET, Hersh EM, Landais D, et al. Generation of dendritic cell-tumor cell hybrids by electrofusion for clinical vaccine application. *Cancer Immunol Immunother* 2004; **53**:705-14.
- [60] Krause SW, Neumann C, Soruri A, Mayer S, Peters JH, Andreessen R. The treatment of patients with disseminated malignant melanoma by vaccination with autologous cell hybrids of tumor cells and dendritic cells. *J Immunother* 2002; **25**:421-8.
- [61] Haenssle HA, Krause SW, Emmert S, Zutt M, Kretschmer L, Schmidberger H, et al. Hybrid cell vaccination in metastatic melanoma: clinical and immunologic results of a phase I/II study. *J Immunother* 2004; **27**:147-55.
- [62] Wei Y, Sticca RP, Holmes LM, Burgin KE, Li J, Williamson J, et al. Dendritoma vaccination combined with low dose interleukin-2 in metastatic melanoma patients induced immunological and clinical responses. *Int J Oncol* 2006; **28**:585-93.
- [63] Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; **316**:297-303.
- [64] Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**:573-9.
- [65] Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, DeNardo BJ, Macey WH, Bromley PG, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**:946-57.
- [66] Prinz B, Behrens W, Holzle E, Plewig G. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma--the Dusseldorf and Munich experience. *Arch Dermatol Res* 1995; **287**:621-6.
- [67] Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Kinney MC, Shyr Y, Wilson DC, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**:935-45.
- [68] Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, Fraser-Andrews EA, Chinn S, Dean A, et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001; **98**:1298-301.
- [69] McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006; **154**:7-20.
- [70] Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1995; **131**:1003-8.
- [71] Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**:427-33.
- [72] Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2001; **941**:1-1.
- [73] Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, et al. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer* 2001; **91**:438-47.
- [74] Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N, et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; **99**:2929-39.
- [75] Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; **6**:331-43.
- [76] Bell E, Ehrlich HP, Sher S, Merrill C, Sarber R, Hull B, et al. Development and use of a living skin equivalent. *Plast Reconstr Surg* 1981; **67**:386-92.
- [77] Soler C. Genevri Biotechnology Center: production of autologous epidermal sheets (Epibase). *Ann Dermatol Venereol* 2002; **129**:1239-41.
- [78] Ronfard V, Rives JM, Neveux Y, Carsin H, Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix. *Transplantation* 2000; **70**:1588-98.
- [79] Coulomb B, Friteau L, Baruch J, Guilbaud J, Chretien-Marquet B, et al. Advantage of the presence of living dermal fibroblasts within in vitro reconstructed skin for grafting in humans. *Plast Reconstr Surg* 1998; **101**:1891-903.
- [80] Phillips TJ, Gilchrist BA. Clinical applications of cultured epithelium. *Epithelial Cell Biol* 1992; **1**:39-46.
- [81] Limova M, Mauro T. Treatment of leg ulcers with cultured epithelial autografts: clinical study and case reports. *Ostomy Wound Manage* 1995; **41**:54-60 (48-50, 52).
- [82] Leigh IM, Purkis PE. Culture grafted leg ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1986; **11**:650-2.
- [83] Cuono C, Langdon R, McGuire J. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet* 1986; **1**:1123-4.
- [84] Herzog SR, Meyer A, Woodley D, Peterson H. Wound coverage with cultured autologous keratinocytes: use after burn wound excision, including biopsy follow-up. *J Trauma* 1988; **28**:195-8.
- [85] Rue 3<sup>rd</sup> LW, Cioffi WG, McManus WF, Pruitt Jr. BA. Wound closure and outcome in extensively burned patients treated with cultured autologous keratinocytes. *J Trauma* 1993; **34**:662-8.
- [86] Sheridan RL, Tompkins RG. Cultured autologous epithelium in patients with burns of ninety percent or more of the body surface. *J Trauma* 1995; **38**:48-50.
- [87] Chalumeau M, Saulnier JP, Ainaud P, Lebever H, Stephanazzi J, Lecoadou A, et al. Initial general management and surgery of six extensively burned children treated with cultured epidermal autografts. *J Pediatr Surg* 1999; **34**:602-5.
- [88] Carsin H, Ainaud P, Le Bever H, Rives J, Lakhel A, Stephanazzi J, et al. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients. *Burns* 2000; **26**:379-87.
- [89] Noordenbos J, Dore C, Hansbrough JF. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1999; **20**:275-81.
- [90] Demling RH, DeSanti L. Management of partial thickness facial burns (comparison of topical antibiotics and bio-engineered skin substitutes). *Burns* 1999; **25**:256-61.
- [91] Kumar RJ, Kimble RM, Boots R, Pegg SP. Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using Transcyte. *ANZ J Surg* 2004; **74**:622-6.
- [92] Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns* 1995; **21**:243-8.
- [93] Wainwright D, Madden M, Luteran A, Hunt J, Monafó W, Heimbach D, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1996; **17**:124-36.
- [94] Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, Atkinson YH, Nag A. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis. *Transplantation* 1995; **60**:1-9.
- [95] Sheridan R, Choucair R, Donelan M, Lydon M, Petras L, Tompkins R. Acellular allografts in burns surgery: 1-year results of a pilot trial. *J Burn Care Rehabil* 1998; **19**:528-30.
- [96] Eaglstein WH, Iriondo M, Laszlo K. A composite skin substitute (graftskin) for surgical wounds. A clinical experience. *Dermatol Surg* 1995; **21**:839-43.
- [97] Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggicomo F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol* 1998; **134**:293-300.
- [98] Falang V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999; **7**:201-7.
- [99] Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. *Dermatol Surg* 2001; **27**:915-9.
- [100] Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; **19**:350-4.
- [101] Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001; **24**:290-5.
- [102] Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artif Organs* 1997; **21**:1203-10.
- [103] Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2003; **26**:1701-5.
- [104] Omar AA, Mavor AI, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; **27**:666-72.

- [105] Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol* 2000;**136**:1225-30.
- [106] Fivenson DP, Scherschun L, Cohen LV. Apligraf in the treatment of severe mitten deformity associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Plast Reconstr Surg* 2003;**112**:584-8.
- [107] Fivenson DP, Scherschun L, Choucair M, Kukuruga D, Young J, Shwayder T. Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:886-92.
- [108] Phillips J, Rockwell WB. Surgical treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the hand: use of tissue-engineered skin (Apligraf). *Ann Plast Surg* 2003;**50**:441-2.
- [109] Eisenberg M, Llewelyn D. Surgical management of hands in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: use of allogeneic composite cultured skin grafts. *Br J Plast Surg* 1998;**51**:608-13.
- [110] Trent JT, Kirsner RS. Epidermolysis bullosa: identification and treatment. *Adv Skin Wound Care* 2003;**16**:284-90.
- [111] Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1993;**101**:252-5.
- [112] Christiano AM, Hoffman GG, Chung-Honet LC, Lee S, Cheng W, Uitto J, et al. Structural organization of the human type VII collagen gene (COL7A1), composed of more exons than any previously characterized gene. *Genomics* 1994;**21**:169-79.
- [113] Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, Petit E, Rivers CA, Prost C, et al. Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation. *Am J Hum Genet* 1997;**61**:599-610.
- [114] Mecklenbeck S, Hammami-Hausli N, Hopfner B, Schumann H, Kramer A, Kuster W, et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999;**112**:398-400.
- [115] Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol* 2001;**137**:1458-61.
- [116] Mecklenbeck S, Compton SH, Mejia JE, Cervini R, Hovnanian A, Bruckner-Tuderman L, et al. A microinjected COL7A1-PAC vector restores synthesis of intact procollagen VII in a dystrophic epidermolysis bullosa keratinocyte cell line. *Hum Gene Ther* 2002;**13**:1655-62.
- [117] van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology* 2001;**202**:162-6.
- [118] Falabella R. Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1649-55.
- [119] Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1 000 patients. *Dermatology* 1999;**198**:133-9.
- [120] Olsson MJ, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. *Acta Derm Venereol* 1997;**77**:463-6.
- [121] Kim HY, Kang KY. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:412-7.
- [122] Koga M. Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1656-8.
- [123] Falabell R, Escobar C, Borrero I. Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:230-6.
- [124] Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, Taddeucci P, Biagioli M. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 1998;**37**:595-8.
- [125] Olsson MJ, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Br J Dermatol* 1998;**138**:644-8.
- [126] Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:191-4.
- [127] van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeke C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;**140**:1203-8.
- [128] Olsson MJ, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. *Br J Dermatol* 1995;**132**:587-91.
- [129] Lontz W, Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment cell transplantation for treatment of vitiligo: a progress report. *J Am Acad Dermatol* 1994;**30**:591-7.
- [130] Kaufmann R, Greiner D, Kippenberger S, Bernd A. Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1998;**78**:136-8.

## Pour en savoir plus

- Le site de l'AFM : [http://www.afm-france.org/ewb\\_pages/t/therapie\\_cellulaire.php](http://www.afm-france.org/ewb_pages/t/therapie_cellulaire.php).
- Le site de la Société française des plaies et de la cicatrisation : <http://www.sffpc.org/index.php>.
- Le site de la classification des antigènes de mélanome : <http://www.cancerimmunity.otg/database/Tcallepitopes.htm>.
- Jotereau F, Labarrière N, Gervois N, Pandolfino MC, Dreno B. [Passive immunotherapy of melanoma]. *Bull Cancer* 2003;**90**:583-6.
- Pandolfino MC, Labarrière N, Tessier MH, Cassidanius A, Bercegeay S, Lemarre P, et al. High-scale expansion of melanoma-reactive TIL by a polyclonal stimulus: predictability and relation with disease advancement. *Cancer Immunol Immunother* 2001;**50**:134-40.
- Soler C. [Genevri Biotechnology Center: production of autologous epidermal sheets (Epibase)]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**:1239-41.
- Lakhel A, Bargues L, Stephanazzi J, Lambert F, Bey E, Moussaoui A, et al. [Cutaneous substitutes]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**:1205-10.
- Thérapie cellulaire de W.Vainchenker et J.Reiffers*. Collection FMC de la revue Hématologie; 2005.
- Hervé P, Tiberghien P. *Thérapie cellulaire : réglementation et controverses*. Amgen Biotech Médecine, n° 10; 1998.

A.-C. Knol (aknol@nantes.inserm.fr).  
Inserm U601, 9, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France.

B. Dréno.  
Clinique dermatologique, Centre hospitalier universitaire Hôtel Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France.  
Unité de thérapie cellulaire et génique (UTCg), Centre hospitalier universitaire Hôtel Dieu, 9, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Knol A.-C., Dréno B. Thérapie cellulaire en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-955-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



# Traitements antifongiques

C. Lacroix, M. Feuilhade de Chauvin

*Les infections mycosiques vues en dermatologie sont essentiellement des mycoses superficielles touchant la peau, les phanères ou les muqueuses. Il s'agit en pratique quotidienne des dermatophytoses, des candidoses et du pityriasis versicolor. L'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement des mycoses en dermatologie bénéficie de la recherche des nouveaux antifongiques actifs sur les mycoses systémiques. Actuellement, nous disposons de plusieurs familles d'antifongiques : polyènes (amphotéricine B, nystatine), analogues pyrimidiques (flucytosine), griséofulvine, azolés (imidazolés, kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), allylamine (terbinafine), thiocarbamates (tolnaftate), morpholines (amorolfine), hydroxypyridine (ciclopiroxolamine), dont les molécules sont utilisées par voie systémique et/ou par voie locale. Le choix de la molécule dépend de son spectre d'activité, de sa toxicité, de ses données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et des interactions possibles avec d'autres médicaments. De nouvelles molécules très actives associées à de nombreuses formulations galéniques permettent aujourd'hui d'adapter la formulation au type de lésion et souvent d'en raccourcir la durée de traitement, facilitant ainsi l'observance des patients. Cependant, le succès thérapeutique n'est observé que si le diagnostic de mycose est correctement posé et si le traitement antifongique est accompagné des mesures additives adaptées au type de mycose.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Antifongique ; Amorolfine ; Azolés ; Ciclopiroxolamine ; Griséofulvine ; Polyène ; Terbinafine

## Plan

■ Introduction	1
■ Dermatophytoses	2
Dermatophytoses des zones pileuses	2
Peau glabre	3
Onychomycoses à dermatophytes	4
■ Candidoses	5
Candidoses cutanées	5
Candidoses des muqueuses	5
Candidose mucocutanée chronique	6
Folliculite éruptive des héroïnomanes	6
■ Infections à <i>Malassezia</i> sp.	6
Pityriasis versicolor	6
Folliculite à <i>Malassezia</i>	7
■ Piedra blanche	7
■ Alternarioses	7
■ Mycoses dites « d'importation » qui ne peuvent être contractées en Europe	7
Scytalidioses	7
Tinea nigra	7
Mycétomes	8
Chromomycoses	8
Sporotrichoses	8
Blastomycose	8
■ Conclusion	8

## ■ Introduction

Les infections mycosiques vues en dermatologie sont essentiellement des mycoses superficielles touchant la peau, les phanères ou les muqueuses. Il s'agit en pratique quotidienne des dermatophytoses, des candidoses et du pityriasis versicolor. Cependant, le dermatologue peut être amené à traiter des mycoses d'importation dites « tropicales » nécessitant des traitements spécifiques ou des mycoses invasives avec présence de localisations cutanées chez des patients souvent immunodéprimés, hospitalisés dans des services d'hématologie, de réanimation ou de cancérologie. Les antifongiques représentent une classe thérapeutique relativement récente, le premier antifongique actif dans le traitement des mycoses systémiques humaines, l'amphotéricine B, ayant été découvert en 1953. Ces 15 dernières années, cette classe thérapeutique s'est enrichie de nouvelles molécules plus actives, moins toxiques, de spectre plus large et de nouvelles formes galéniques permettant d'améliorer le pourcentage de succès thérapeutique des infections fongiques. Certains antifongiques possèdent une action systémique et sont utilisés par voie digestive ou intraveineuse pour le traitement de mycoses systémiques ou superficielles (Tableau 1). D'autres sont utilisés localement dans le traitement des mycoses superficielles.

Le succès thérapeutique est généralement obtenu après confirmation du diagnostic par un examen mycologique, grâce à un traitement antifongique accompagné de mesures facilitant son action au sein du site infectieux.





**Tableau 1.**

Spectre d'action in vitro des antifongiques d'action systémique.

	Dermatophytes	<i>Candida</i> spp.	<i>Malassezia</i> spp.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
Griséofulvine	+++	-	-	-	-
Amphotéricine B	-	+++	-	+++	+++
Kétoconazole	++	+++	+++	+	-
Itraconazole	++	+++	+++	++	++
Fluconazole	++	+++ (sauf <i>C. krusei</i> )	++	+++	-
Voriconazole	++	+++	++	++	+++
Posaconazole	++	+++	++	++	+++
Caspofungine	+	+++	?	-	+++
Terbinafine	+++	+/-	++ (inactif per os)	-	+

## “ Points importants

### Les différentes familles d'antifongiques utilisés en dermatologie

Polyènes : nystatine, amphotéricine B  
 Analogues pyrimidiques : flucytosine  
 Griséofulvine  
 Azolés : imidazolés, kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole  
 Allylamine : terbinafine  
 Thiocarbamates : tolnaftate  
 Morpholines : amorolfine  
 Hydroxypyridine : ciclopiroxolamine  
 Echinocandines : caspofungine

### Les principales cibles des antifongiques

Ergosterol membranaire : polyènes, azolés, allylamine, thiocarbamates, morpholines  
 Division cellulaire : flucytosine, griséofulvine  
 Métabolisme cellulaire : hydroxypyridines  
 Paroi : echinocandines

## ■ Dermatophytoses <sup>[1]</sup> (Fig. 1)

### Dermatophytoses des zones pileuses

En cas d'atteinte pileuse, un traitement systémique est indispensable en association à un traitement local.

### Folliculite du tronc et des membres

*Trichophyton rubrum* est le dermatophyte le plus souvent responsable de folliculite subaiguë ou chronique des jambes, cuisses, du pubis ou des fesses, du dos de la main. Le traitement de choix est la terbinafine pendant 2 à 4 semaines. N'importe quel antifongique local actif sur les dermatophytes peut être associé. Cependant l'association terbinafine topique-terbinafine orale permet d'obtenir des concentrations supérieures de terbinafine au site infecté et une meilleure efficacité.

En cas de folliculite très inflammatoire, parfois due à d'autres dermatophytes, zoophiles ou telluriques, ou après prescription erronée de corticoïdes locaux, la prescription de griséofulvine (4 semaines) est préférable pour son action anti-inflammatoire et son action fongistatique. La lyse trop brutale du dermatophyte par la terbinafine risque de majorer la réaction immunitaire locale vis-à-vis du dermatophyte. Pour les mêmes raisons, le choix de l'antifongique topique est un imidazolé (sauf kétoconazole) ou la ciclopiroxolamine.

Le kétoconazole par voie orale, bien qu'efficace, n'est plus guère utilisé dans cette indication en raison de son risque potentiel d'hépatite médicamenteuse.

La recherche et le traitement des foyers dermatophytiques associés sont utiles pour éviter les autoréinfections.

### Teignes du cuir chevelu et de la barbe (Fig. 2)

La conduite thérapeutique est identique qu'il s'agisse de teignes dites « tondantes » ou de teignes inflammatoires (kérion pour le cuir chevelu et sycosis pour la barbe).

La griséofulvine demeure le médicament de première intention dans le traitement des teignes <sup>[2]</sup>. Elle est active dans toutes les formes cliniques, tondante, favique ou inflammatoire, et sur tous les types de parasitisme pileux (endothrix, ectothrix, favique). Prescrit à la dose journalière de 20 mg/kg, le traitement est actif en 6 à 8 semaines <sup>[3]</sup>. Les comprimés doivent être écrasés dans un peu de liquide si l'enfant ne sait pas avaler de comprimés et la prise doit être accompagnée d'un corps gras (fromage, beurre, Nutella®, etc.) pour une meilleure absorption.

En cas de teigne à *Microsporum canis*, dont certaines souches sont de sensibilité moindre aux antifongiques, nous conseillons d'augmenter la dose de griséofulvine à 25 mg/kg/j (en 2 prises). De même, en présence d'une teigne très inflammatoire (due à *Trichophyton mentagrophytes* par exemple), il est parfois utile de doubler la dose de griséofulvine pour bénéficier de ses propriétés anti-inflammatoires.

En cas d'intolérance à la griséofulvine, le kétoconazole (4 à 7 mg/kg/j) peut être utilisé bien que son action semble inférieure dans les teignes microsporiques mais sa prescription impose une surveillance des fonctions hépatiques.

D'autres molécules présentent un intérêt dans le traitement des teignes mais ne possèdent pas, à ce jour en France, d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication : le fluconazole à la dose de 6 mg/kg/j pendant 3 à 6 semaines et l'itraconazole à la dose de 3 à 5 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines ont montré leur efficacité dans les teignes endothrix et microsporiques. Leur présentation sous forme de suspension buvable est bien adaptée aux enfants.

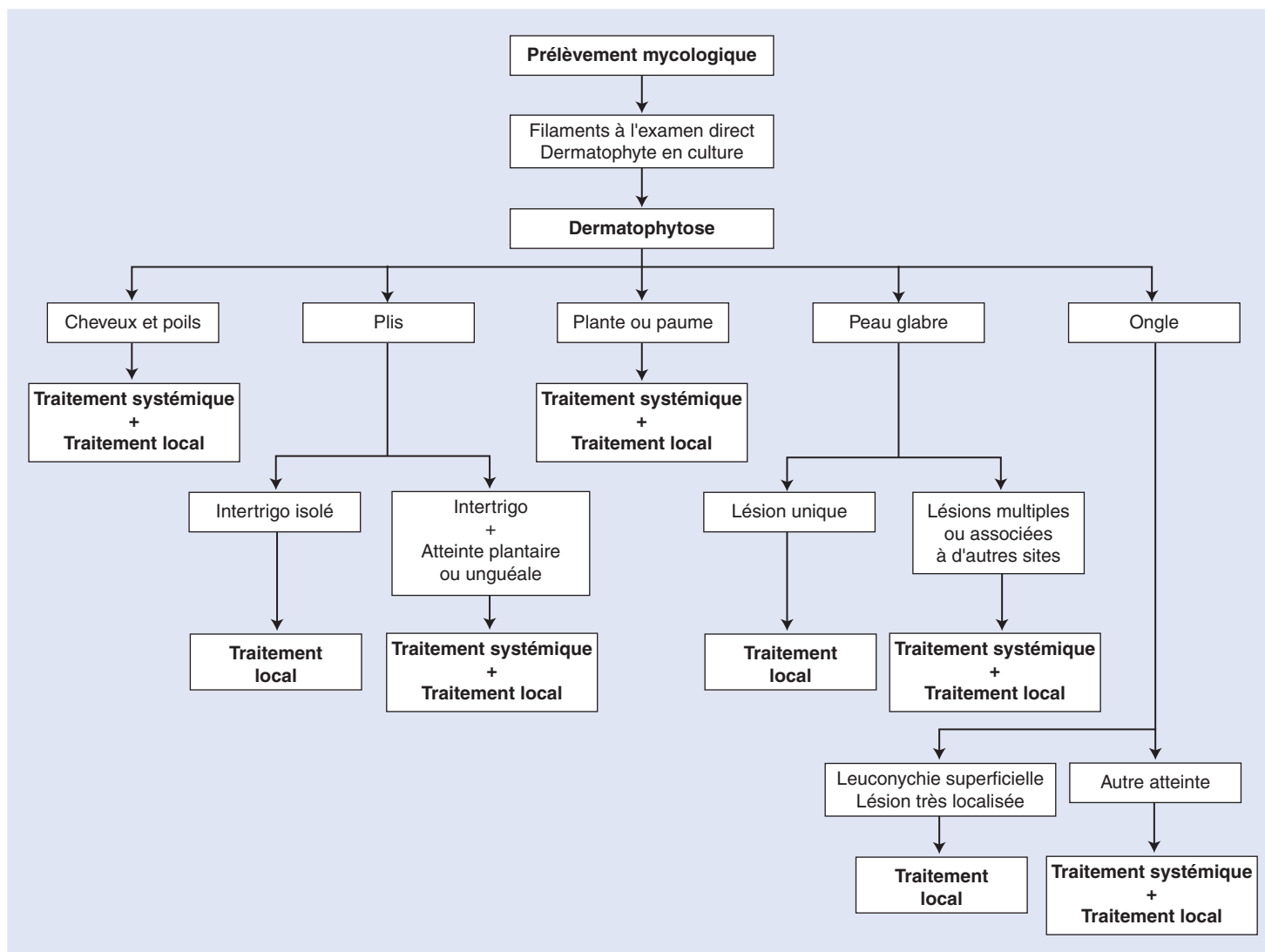
La terbinafine (3 à 6 mg/kg/j pendant 2-4 semaines), bien tolérée chez l'enfant, est plus efficace sur les teignes endothrix que sur les teignes microsporiques et inflammatoires.

Aucun antifongique systémique ne doit être prescrit à une femme enceinte ou allaitant et à un nourrisson (< 1 an) dont les fonctions hépatiques sont encore immatures.

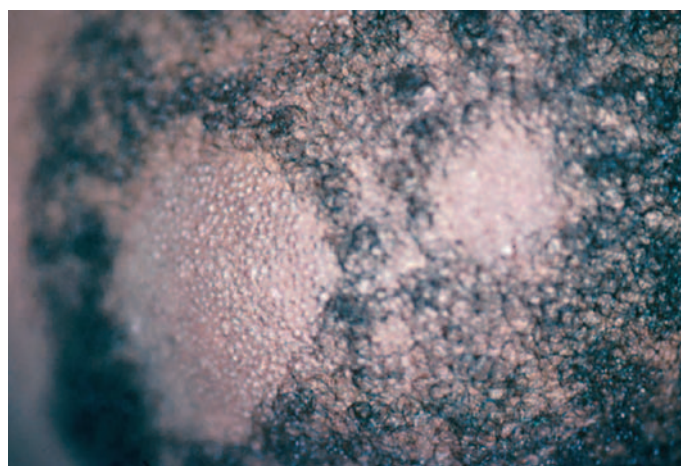
Qu'il s'agisse de teignes dites « tondantes » ou de teignes inflammatoires ou kérion, un traitement local et des recommandations doivent être associées à la prescription de griséofulvine dont l'action est fongistatique.

Le tolnaftate (Sporiline®) présenté sous forme de lotion huileuse est intéressant pour les cheveux crépus, facilitant la pénétration du médicament et le coiffage. Un shampooing antifongique (Ketoderm® gel, Sebiprox®) peut être utilisé deux fois par semaine en complément en précisant de laisser agir celui-ci pendant 10 à 15 minutes avant rinçage.

En présence d'une teigne inflammatoire, il est préférable de ne pas utiliser des antifongiques topiques trop actifs (ciclopiroxolamine, kétoconazole), qui risquent de majorer la réaction immunitaire, et de privilégier les « anciens » antifongiques comme l'éconazole.



**Figure 1.** Arbre décisionnel. Suspicion de dermatophytose.



**Figure 2.** Teigne du cuir chevelu tondante à grandes plaques due à *M. langeronii*.

L'administration de corticoïdes systémiques ou locaux n'est pas utile et peut s'avérer néfaste. Le corticoïde facilite le développement du dermatophyte et sa pénétration dans les tissus profonds. Nous observons un grand nombre de kérions résultant d'une corticothérapie locale intempestive administrée sur des teignes tondantes « banales » à l'origine.

Des mesures additives sont indispensables afin d'obtenir une guérison rapide et définitive. Elles consistent à dégager aux ciseaux les zones infectées jusqu'en zone saine en cas de teigne

microsporique ou de kérion. Une épilation des cheveux persistants sur le kérion peut être utile. Un « détressage » des nattes africaines et l'utilisation d'un kératolytique dans les formes croûteuses permettent une meilleure action des antifongiques topiques. La désinfection des bonnets, cagoules, casquettes, peigne, brosse, tondeuse, etc. à l'aide de poudres et solutions d'antifongiques évite les récurrences et les transmissions via les brosses et les tondeuses. Si le dermatophyte en cause est anthropophile, la famille est examinée et les membres atteints traités. Si le dermatophyte est zoophile, l'animal responsable doit être traité. Rappelons que les mesures d'éviction scolaire définies par l'arrêté du 3 mai 1989 (JO du 31 mai 1989) ont été revues par le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France en 2003

([www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladie\\_enfant/accueil.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladie_enfant/accueil.htm)) qui stipule qu'en cas de teigne du cuir chevelu, l'enfant doit faire l'objet d'une éviction scolaire sauf s'il présente un certificat médical attestant d'une consultation et de la prescription d'un traitement adapté.

## Peau glabre

Les dermatophytoses de la peau glabre résultent soit d'une extension cutanée à partir d'un foyer souvent situé aux pieds (dermatophytes anthropophiles), soit d'une contamination directe ou indirecte à partir d'un animal (dermatophytes zoophiles) ou du sol (dermatophytes telluriques).

En cas de lésion unique un traitement local est souvent suffisant. Tout antifongique actif sur les dermatophytes peut être utilisé. La forme galénique est choisie en fonction de la



**Figure 3.** Onychomycose à *T. rubrum*.

localisation du caractère plus ou moins sec de la lésion. En cas de lésions multiples, d'atteinte des poils, de lésions inflammatoires ou si l'amélioration est insuffisante sous traitement local, un traitement systémique est nécessaire [4]. Peuvent être prescrits soit la terbinafine (250 mg/j pendant 2 semaines), soit la griséofulvine, en particulier si les lésions sont inflammatoires (1 g/j pendant 3 à 4 semaines) ou s'il s'agit d'un enfant.

## Plis

Les lésions des plis sont principalement dues à des dermatophytes à transmission interhumaine.

Le traitement d'un intertrigo dermatophytique (espaces interorteils, pli inguinal) sans autre localisation associée ne justifie pas la prescription d'un antifongique systémique [4]. Le choix de la forme galénique de l'antifongique local dépend du type de lésion : lotion, gel, ou poudre si les lésions sont humides et crème si les lésions sont sèches.

Des conseils de prévention doivent être prodigués pour éviter les récurrences : désinfection des chaussures, etc. et de tous les sites de recontamination, connaissance des lieux de contamination (piscine, salle de bain, douches publiques, tatamis, etc.).

Le choix thérapeutique est à reconsidérer si d'autres lésions cutanées dermatophytiques sont associées (atteintes plantaires et/ou unguéales).

## Paumes et plantes

Les dermatophytoses des plantes sont parfois primaires ou représentent l'extension d'un intertrigo des espaces interorteils sur les plantes. L'atteinte des paumes résulte le plus souvent d'une contamination de la main à partir d'une dermatophytose des pieds (sans doute par grattage du pied).

Un antifongique local est habituellement insuffisant pour guérir ces lésions hyperkératosiques sèches ou vésiculobulleuses. Un traitement systémique est nécessaire pour éviter les rechutes [4]. En pratique la terbinafine est prescrite pendant 2 semaines associée à un antifongique local, terbinafine (2 fois par jour × 2 semaines) ou autre (2 fois par jour × 4 semaines), et à un kératolytique si les lésions sont très hyperkératosiques.

Des mesures préventives des récurrences doivent compléter le traitement médical : désinfection des chaussures, chaussons, gants, informations sur les lieux de contamination (piscine, salle de bain, douches publiques, tatamis, etc.).

La durée du traitement est à reconsidérer si une atteinte unguéale est associée.

## Onychomycoses à dermatophytes

La majorité des onychomycoses sont situées aux ongles des orteils (80 %). Elles sont essentiellement dues à *T. rubrum* (> 80 % des cas) (Fig. 3), *T. mentagrophytes var interdigitale* (10 % des cas) et plus rarement à *Epidermophyton floccosum*, *T. violaceum* (patients originaires du Maghreb) et *T. soudanense* (patients

originaires d'Afrique noire). Tous sont des dermatophytes à transmission interhumaine et l'onychomycose représente toujours une extension à l'appareil unguéal d'une dermatophytose du pied. L'onychomycose à dermatophyte ne guérit jamais spontanément.

Le principe de la prise en charge d'une onychomycose dermatophytique repose sur l'association thérapeutique : avulsion chimique ou mécanique et/ou solution filmogène et/ou traitement systémique [5-9].

Trois antifongiques actifs par voie systémique sont disponibles en France dans cette indication : la terbinafine, le kétoconazole et la griséofulvine. La terbinafine est l'antifongique systémique le plus efficace sur les dermatophytes responsables d'onychomycose et celui dont la durée de prescription est la plus courte. C'est le médicament de première intention [7]. Elle est prescrite à la dose de 250 mg/j en une prise au cours du repas pendant 6 semaines à 3 mois pour les ongles des mains et pendant 3 à 6 mois pour les ongles des orteils.

Cependant, la guérison clinique ne s'observe qu'après la repousse complète de l'ongle (4 à 6 mois pour les mains, 9 à 12 mois pour les orteils), le patient doit être prévenu de ce « délai » [10]. En pratique dermatologique, le kétoconazole et la griséofulvine, sauf chez l'enfant, ne sont plus prescrits dans cette indication.

D'autres antifongiques systémiques ont montré une activité intéressante dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes avec des schémas séquentiels d'administration, mais aucun d'entre eux ne possède en France d'AMM dans l'indication onychomycose : l'itraconazole administré en « pulses » de 400 mg/j 1 semaine par mois pendant 2, 3 ou 4 mois pour les ongles des orteils [11], et le fluconazole à la dose de 150 à 450 mg/j 1 fois par semaine pendant 6 à 12 mois [12]. Cependant les taux de guérison sont inférieurs à ceux de la terbinafine dans le traitement immédiat des onychomycoses et dans leur suivi à long terme.

Pour le traitement local des onychomycoses, trois médicaments sont disponibles : deux vernis Mycoster® solution filmogène 8 % (principe actif : ciclopirox) et Loceryl® solution filmogène 5 % (principe actif : amorolfine) et l'Amycor Onychoset® qui permet de ramollir la partie infectée de l'ongle et d'en assurer le découpage de manière indolore.

Le ciclopirox acide s'applique quotidiennement et l'amorolfine une fois par semaine [6]. La ciclopiroxolamine Mycoster® sous forme de crème a l'AMM pour l'onychomycose mais la formulation solution filmogène lui est habituellement préférée.

Un traitement local est suffisant dans les cas de leuconychies superficielles et dans les atteintes unguéales très limitées. Cependant, dans la majorité des cas, un traitement systémique est indispensable : si l'hyperkératose est importante, si l'atteinte est latérale, en cas de dermatophytome et s'il y a atteinte de la région matricielle [5-8].

La grande majorité des échecs dans le traitement des onychomycoses dermatophytiques est due à une pénétration insuffisante des antifongiques, locaux ou systémiques, ne permettant pas d'obtenir une concentration efficace sur le dermatophyte dans les parties infectées de l'ongle. Cette pénétration est limitée par une hyperkératose importante de la tablette et du lit de l'ongle ou par une onycholyse qui limite la diffusion des antifongiques du lit vers la tablette ou vice-versa. Ces deux facteurs doivent être combattus mécaniquement et/ou par kératolyse chimique. De plus, l'appareil unguéal est allégé et se renouvelle plus rapidement, en éliminant les éléments fongiques. Si l'atteinte unguéale est limitée, un traitement local par une solution filmogène ou une crème (bifonazole Amycor®, ciclopiroxolamine Mycoster®) sous occlusion peut alors devenir pleinement efficace. Si l'atteinte est plus importante, une bithérapie antifongique locale et systémique laisse espérer une guérison totale. La solution filmogène a notamment une action complémentaire de l'antifongique systémique dans les zones latérales mal vascularisées où celui-ci parvient difficilement. Ce sont d'ailleurs les zones habituelles de rechute.

Toute autre localisation dermatophytique associée (intertrigo, etc.) doit être traitée dans le même temps et les moyens de prévention des récurrences conseillés.



## ■ Candidoses [13-15]

Quelle que soit la localisation de la candidose, infection opportuniste, les facteurs favorisants doivent être systématiquement recherchés afin, dans la mesure du possible, d'obtenir leur suppression. Tous les foyers détectés doivent être traités simultanément pour éviter les récides. Le traitement des candidoses en dermatologie fait appel aux traitements locaux mais certains cas justifient l'utilisation d'un antifongique systémique. La localisation, le terrain du patient, l'ancienneté et le caractère récidivant des lésions sont pris en compte dans la décision thérapeutique.

### Candidoses cutanées

Les candidoses cutanées sont des infections des grands plis (plis inguinaux, axillaires, sous-mammaires, etc.) et des petits plis (plis interfessiers, interdigitaux, commissures labiales, etc.) avec souvent une extension à la peau adjacente. *Candida albicans* est l'espèce pratiquement toujours responsable des candidoses cutanées. Les antifongiques locaux actifs sur les *Candida* sont suffisants pour traiter l'infection. Les formes lotion, solution, lait, et poudre doivent être préférées aux crèmes et pommades plus occlusives. Les formes galéniques contenant de l'alcool doivent être évitées sur ces lésions inflammatoires. Un bon séchage des plis est conseillé ainsi que l'éradication des facteurs locaux favorisants (contact avec l'eau, macération, irritation, etc.) et des sites réservoirs parfois associés (tube digestif, vagin).

### Candidose congénitale du nourrisson

Un traitement local est suffisant lorsque la candidose cutanée est isolée sans signe systémique associé [14]. Si une dissémination profonde est suspectée, un traitement systémique est discuté en milieu hospitalier.

### Onychomycoses à *Candida*

L'onychomycose candidosique peut être primaire et est presque toujours due à *C. albicans* (Fig. 4). Elle siège essentiellement aux mains et débute par un périonyxis d'évolution subaiguë ou chronique avec dystrophie secondaire de la tablette unguéale. Plus rarement, c'est une onycholyse distolatérale d'installation douloureuse. L'onychomycose candidosique peut être secondaire par surinfection d'une onychopathie d'autre étiologie (paronychie chronique, psoriasis, etc.). Différentes espèces de *Candida* en sont responsables.



**Figure 4.** Onychomycose à *Candida albicans*.

Le traitement du périonyxis avec onychis proximal secondaire peut être local et associe un séchage soigneux des mains ou le double port de gants (gants en coton sous les gants en plastique) lors des contacts avec l'eau et l'application d'un antifongique local [5, 6, 13]. En cas d'onycholyse latérodistale, le découpage de l'ongle est indispensable. Les formes gel et lotion appliquées en légers massages sur le pourtour de l'ongle et l'ongle paraissent mieux adaptées que la crème dans la journée car elles possèdent un pouvoir asséchant et une pénétration cutanée plus rapide. L'antifongique doit être appliqué plusieurs fois par jour et si possible après chaque lavage des mains pendant 4 à 6 mois jusqu'à guérison de l'ongle. En cas d'atteinte polydactylique ou d'échec, un traitement systémique avec le kétoconazole (200 à 400 mg/j) peut être prescrit sous surveillance biologique hépatique. Le fluconazole (150 à 450 mg 1 jour/semaine) et l'itraconazole (400 mg/j 1 semaine/mois) ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance mais ne possèdent pas, en France, d'AMM dans cette indication [11, 12]. La terbinafine n'est pas recommandée dans les candidoses unguéales au vu des résultats obtenus in vitro et in vivo. En pratique, dans notre expérience, si le périonyxis est important ou ancien, si plusieurs doigts sont atteints, si les facteurs favorisants ne peuvent être supprimés facilement pour des raisons professionnelles, nous associons d'emblée un traitement local et un traitement systémique.

### Candidoses des muqueuses

#### Muqueuse digestive [14, 15]

##### Terrain immunocompétent

Une candidose buccale (« muguet ») chez un patient immunocompétent peut survenir après une prise prolongée d'un antibiotique à large spectre, l'utilisation d'aérosols de corticoïdes, en cas de sécheresse de la muqueuse buccale (syndrome sec, prise de médicaments contenant de l'atropine, antidépresseurs, etc.). *Candida albicans* est l'espèce habituellement responsable (Fig. 5).

Un traitement local est le plus souvent suffisant : amphotéricine B suspension orale (4 à 6 cuillères à café en 2 à 3 prises/j). La nystatine suspension orale (moins efficace) ou le miconazole gel buccal (risque d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants, les antidiabétiques oraux, etc.) peuvent également être prescrits. Dans tous les cas, ces produits doivent être pris à distance des repas et boissons et maintenus le plus longtemps possible en contact avec la muqueuse avant d'être avalés. La durée du traitement est de 2 à 3 semaines, parfois plus en fonction des résultats clinicobiologiques. La désinfection de l'ensemble du tube digestif doit être obtenue par la prise associée de gélules d'amphotéricine B (6 à 8 gélules/j en 2 à 3 prises) ou de comprimés de nystatine (8 à 12 cp/j en 3 à 4 prises). En cas d'échec ou de mauvaise compliance, un traitement systémique peut être proposé : en pratique, fluconazole en suspension orale ou en gélules à la dose de 100 à 200 mg/j (voire 400 mg/j), en une prise unique, pour une durée de 7 jours. Le kétoconazole n'est plus prescrit, bien qu'efficace, en raison du risque d'hépatotoxicité justifiant une surveillance des fonctions hépatiques.

Dans le cas de port d'une prothèse dentaire, celle-ci doit être traitée, par un brossage avec la suspension buvable d'amphotéricine B par exemple, suivi d'un rinçage.

##### Terrain immunodéprimé

Chez le patient atteint de sida, neutropénique, traité par corticothérapie générale, le traitement systémique est souvent choisi d'emblée, associé ou non à un traitement local. En cas de candidose œsophagienne associée, le traitement systémique est indispensable : fluconazole (100 à 400 mg/j), itraconazole (200 mg/j), et en cas d'intolérance ou d'échec, voriconazole posaconazole ou caspofungine aux doses recommandées. La possibilité de sélectionner des souches de *Candida* ayant une résistance primaire aux azolés (*C. krusei*, *C. glabrata*) et le risque

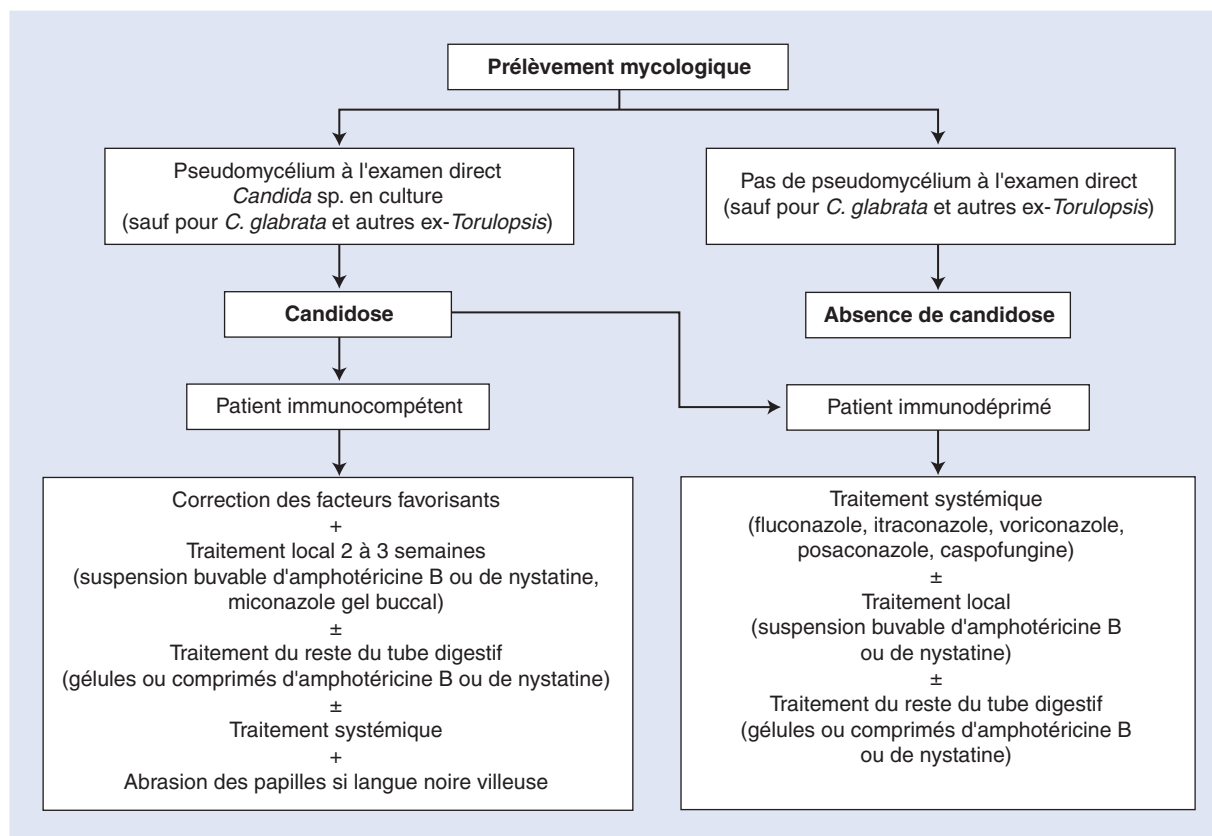


Figure 5. Arbre décisionnel. Suspicion de candidose buccale.

d'acquisition d'une résistance secondaire doivent faire préférer des traitements courts, discontinus, à doses efficaces.

### Langue noire villosa

Cette pathologie, témoin d'une hypertrophie et d'une oxydation des papilles linguales, n'est pas toujours le fait d'une infection fongique. C'est pourquoi celle-ci doit être confirmée par un prélèvement mycologique.

Au traitement de l'infection fongique est associée une abrasion des papilles hypertrophiées par l'application locale d'une solution de trétinoïne (par exemple Locacid® 0,1 %) ou d'une solution d'acide trichloracétique à 10 % suivie de raclages quotidiens de la langue avec un abaisse-langue ou une brosse à dents [16].

### Muqueuse génitale

#### Vulvovaginale (Fig. 6)

La vulvovaginite candidosique chez une femme n'ayant pas de pathologie associée est une infection opportuniste qui relève le plus souvent d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire locale dans la phase progestative du cycle. Ce n'est pas une infection sexuellement transmissible.

Le traitement prend en compte la sévérité des symptômes, le caractère primaire ou récidivant de l'épisode, le mode de contraception et l'existence ou non d'une grossesse. Lors de l'épisode aigu, le traitement associe celui de la vaginite (ovules, capsule, comprimé vaginal) et de la vulvite (crème, lait, émulsion). Il est préférable de prescrire des ovules peu dosés ou à libération prolongée en cas de symptomatologie bruyante. Dans le cas des vulvovaginites récidivantes, la prévention des récurrences est faite par l'administration d'un ovule antifongique ou la prise orale de fluconazole (150 mg), à la date estimée des récurrences. L'utilisation irritante de savons acides pour la toilette, ou de douche intravaginale est à proscrire. Il peut être utile de changer le stérilet [15, 17, 18].

Le partenaire n'est traité que s'il présente une balanite candidosique prouvée mycologiquement.

### Balanite

Elle peut résulter d'une contamination sexuelle ou révéler un diabète méconnu qui doit être recherché. L'application d'antifongiques locaux (crème, lait, lotion, émulsion) est suffisante pour guérir le patient [15].

### Candidose mucocutanée chronique

C'est une infection rare qui justifie un bilan immunitaire et la recherche de pathologies associées.

Le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et la caspofungine ont été utilisés avec succès en thérapeutique et en prévention des récurrences mais il n'y a pas de schéma thérapeutique défini à ce jour [13, 14].

### Folliculite éruptive des héroïnomanes

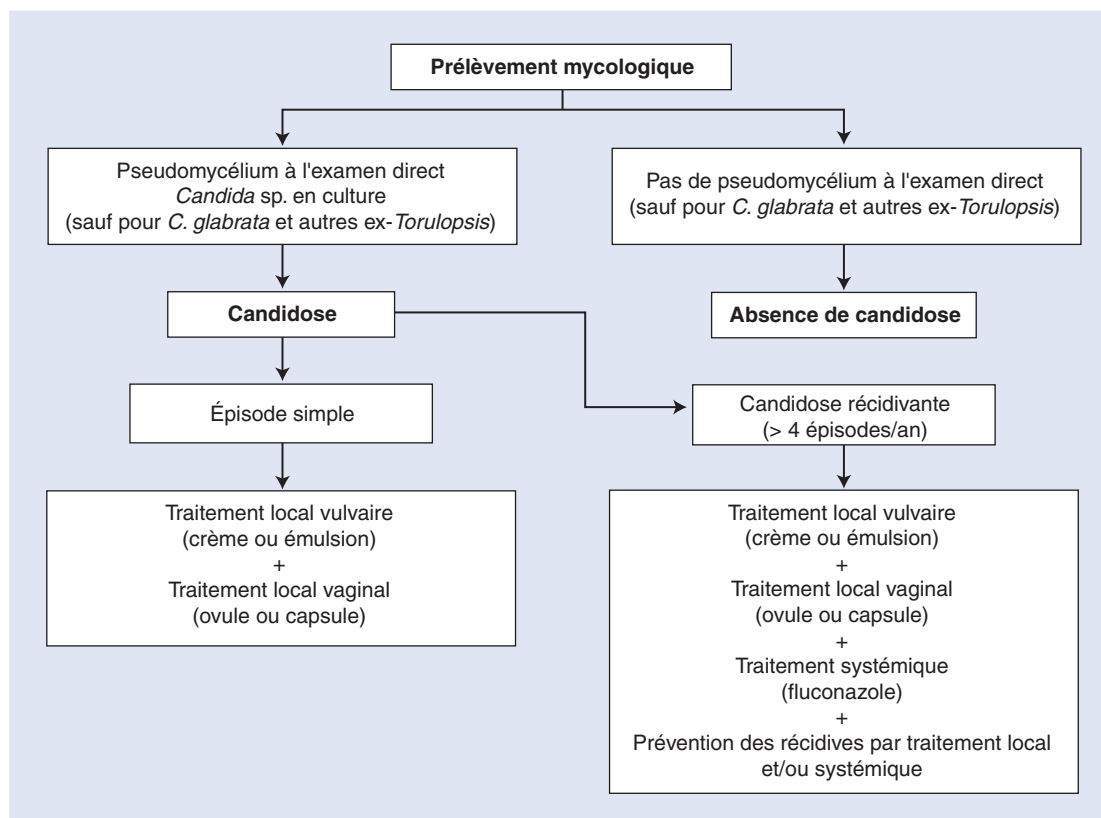
Cette infection aiguë des zones folliculaires (cuir chevelu et barbe essentiellement) décrite dans les années 1980 chez des toxicomanes utilisant l'héroïne par voie intraveineuse, est devenue rare. Quelques cas sont diagnostiqués de façon sporadique (en particulier après injection de méthadone intraveineuse). Elle témoigne d'une candidose disséminée dont la prise en charge est hospitalière.

## ■ Infections à *Malassezia* sp.

### Pityriasis versicolor

C'est une infection opportuniste due aux levures de *Malassezia*, normalement présentes dans l'infundibulum des follicules pilosébacés qui, sous forme pseudofilamenteuse, se développent dans la couche cornée.

En pratique, le traitement des formes localisées est l'application de kétoconazole gel moussant : (une à deux applications espacées d'une semaine) en laissant agir le médicament 15 minutes avant rinçage. D'autres antifongiques topiques sont également actifs sur *Malassezia* : imidazolés, ciclopiroxolamine,



**Figure 6.** Arbre décisionnel. Suspicion de candidose vulvovaginale.



**Figure 7.** Folliculite à *Malassezia* sp.

tolnaftate, terbinafine mais nécessitent des applications biquotidiennes, pendant plusieurs semaines [19].

Dans les formes profuses, récidivantes ou folliculaires, un traitement systémique par kétoconazole (200-400 mg/j) pendant 10 jours est justifié.

La terbinafine per os est inefficace dans cette indication.

### Folliculite à *Malassezia* (Fig. 7)

Elle est due à l'obstruction du follicule par un amas de levures de *Malassezia* sp.

D'après la littérature et l'expérience personnelle, le meilleur traitement est le kétoconazole par voie orale (200-400 mg/j) associé à des applications locales. Cependant, à l'arrêt du traitement, les rechutes sont habituelles.

En cas de contre-indication au kétoconazole, des études, limitées, montrent l'efficacité de l'itraconazole et du fluconazole [20].

## ■ Piedra blanche

Cette infection est due à des *Trichosporon* sp. qui forment de petites concrétions blanchâtres sur la tige pileuse des cheveux et

des poils. Le traitement repose sur le rasage des poils et/ou l'application d'un antifongique imidazolé local.

## ■ Alternarioses

Les alternarioses cutanées surviennent presque toujours chez des patients immunodéprimés (corticothérapie générale au long court, greffés rénaux, etc.).

Il n'existe aucun schéma thérapeutique standardisé pour le traitement des alternarioses sous-cutanées. La réduction de l'immunosuppression ou l'ablation chirurgicale d'une lésion unique apparaissent les plus efficaces. Différents antifongiques systémiques ont été utilisés dont l'itraconazole qui aurait la meilleure activité [21, 22].

## ■ Mycoses dites « d'importation » qui ne peuvent être contractées en Europe

Nous n'évoquons que les atteintes cutanées diagnostiquées chez un patient immunocompétent.

Les formes viscérales ou disséminées diagnostiquées chez des immunodéprimés, lorsqu'elles existent, relèvent d'une hospitalisation et d'autres traitements systémiques.

### Scytalidioses (Fig. 8)

Dues à des moisissures phytopathogènes des zones tropicales et subtropicales provoquant des atteintes cutanées identiques à celles de *Trichophyton rubrum*, les scytalidioses cutanées et unguéales résistent actuellement à tout traitement antifongique disponible en dermatologie. L'amphotéricine B utilisée localement possède une certaine efficacité [23, 24].

### Tinea nigra

C'est une infection fongique superficielle, sous forme de macules brunes ou noires des paumes et plus rarement des





**Figure 8.** Scytalidiose des plantes due à *Scytalidium dimidiatum*.

plantes, due au développement de champignons noirs dans la couche cornée.

Le traitement consiste en l'application de dérivés imidazolés locaux et d'un kératolytique pendant 2 à 3 semaines [25].

## Mycétomes

Les mycétomes fongiques sont dus à l'envahissement des tissus sous-cutanés par divers champignons sous forme de grains (noirs ou blancs). L'atteinte osseuse sous-jacente est un élément de gravité et de difficulté thérapeutique.

Le traitement médical seul des mycétomes fongiques est encore très décevant et une chirurgie est presque toujours nécessaire. S'il n'existe aucun schéma thérapeutique établi, le kétoconazole (300-400 mg/j pendant au moins 10 mois) et l'itraconazole (200-400 mg/j pendant plusieurs mois) sont les molécules les plus employées avec des résultats variables [26]. Les nouveaux triazolés ouvrent de nouvelles perspectives. Deux cas de mycétomes (sans atteinte osseuse) ont été traités avec succès par du voriconazole, et récemment, le posaconazole a obtenu une AMM dans cette indication en cas d'échec de l'itraconazole. Nous manquons encore de recul pour évaluer l'efficacité de ces nouvelles molécules. L'action médicamenteuse est de réduire la lésion pour que la chirurgie soit la moins mutilante possible [27, 28].

## Chromomycoses

Le traitement de ces mycoses sous-cutanées dues à des phaeohyphomycètes ou champignons noirs n'est pas standardisé. Le meilleur traitement reste l'exérèse chirurgicale, possible en cas de lésion limitée. Pour des lésions plus importantes, la 5-fluorocytosine et l'itraconazole permettent un affaïssissement et une diminution des lésions mais sans réelle guérison. Des succès thérapeutiques sont rapportés à Madagascar [29] (et dans notre expérience) avec la terbinafine prescrite à dose élevée (500 mg à 1 g/j) pendant 6 à 12 mois. Le posaconazole possède une AMM dans le traitement des chromomycoses chez des patients intolérants ou réfractaires à l'itraconazole. Des études sont nécessaires pour confirmer son efficacité. Le but est de réduire la lésion le plus possible pour permettre son exérèse chirurgicale.

## Sporotrichoses

Cette infection débute par un chancre cutané, témoin de l'inoculation traumatique du champignon, à partir duquel la dissémination par voie lymphatique est marquée par l'apparition de « gommages ».

Le traitement des sporotrichoses cutanéolymphatiques est l'itraconazole (200-400 mg/j) pendant 3 à 6 mois [30]. En cas

d'intolérance, le fluconazole (400 mg/j pendant 6 mois) est proposé mais semble moins efficace.

## Blastomycose

Cette infection existe aux États-Unis et au Canada (depuis le « middle east » jusqu'aux régions des grands lacs et la vallée du Saint-Laurent), plus rarement en Afrique noire et Afrique du Nord. Elle est responsable de lésions granulomateuses des zones découvertes (pathologie d'inoculation).

L'itraconazole (200-400 mg/j pendant au moins 6 mois) est le traitement des blastomycoses cutanées. Le kétoconazole (400-800 mg/j) et le fluconazole (400-800 mg/j) sont des alternatives à l'itraconazole mais d'efficacité moindre.

## ■ Conclusion

L'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement des mycoses en dermatologie reste limité. Il devrait pouvoir s'enrichir des nouveaux antifongiques actifs sur les mycoses systémiques mais en l'absence d'AMM en dermatologie et en raison de leur coût leur utilisation reste limitée.

Les succès thérapeutiques sont possibles dans les dermatomycoses courantes. Les échecs thérapeutiques relèvent d'une mauvaise utilisation de ces traitements ou d'un diagnostic erroné ou bien concernent des champignons particulièrement résistants comme les moisissures (*Scytalidium*, *Fusarium*).

Il demeure indispensable d'établir un diagnostic correct de mycose avant toute prescription thérapeutique en s'aidant des résultats d'un prélèvement mycologique bien effectué. Il ne faut pas oublier d'associer aux antifongiques prescrits quelques mesures complémentaires pour faciliter leur action au site infecté ou pour prévenir les récurrences comme la suppression des facteurs favorisants ou la désinfection des sites de recontamination afin d'obtenir une guérison définitive.



## ■ Références

- [1] Weitzman I, Summerbell R. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:240-59.
- [2] Bennett ML, Fleischer AB, Loveless JW, Feldman SR. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:304-9.
- [3] Gupta AK, Adam P, Dlova N, Lynde CW, Hofstadter S, Morar N, et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton* species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. *Pediatr Dermatol* 2001;18:433-8.

- [4] Lacroix C, Feuilhade de Chauvin M. Dermatophyties. In: Dubertret L, editor. *Thérapeutique dermatologique*. Paris: Médecine-Science Flammarion; 2001. p. 182-7.
- [5] Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;**148**:402-10.
- [6] Feuilhade de Chauvin M, Baran R, Chabasse D. Les onychomycoses. III. *Traitement J Mycol Med* 2001;**11**:205-15.
- [7] Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**(6Pt2):S21-S26.
- [8] Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:415-29.
- [9] Onychomycoses : modalités de diagnostic et de prise en charge. *Ann Dermatol Venerol* 2007;**134**:S7-S16.
- [10] Molin L, Tarstedt M, Engman C. Oral terbinafine treatment for toenail onychomycosis: follow-up after 5-6 years. *Br J Dermatol* 2000;**143**:682-3.
- [11] DeDoncker P, Gupta AK, Marynissen G, Stoffels P, Heremans A. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycoses: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:969-74.
- [12] Gupta A, Scher R, Rich P. Fluconazole for the treatment of onychomycosis: an update. *J Dermatol* 1998;**37**:815-20.
- [13] Hay RJ. The management of superficial candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**(6Pt2):S35-S42.
- [14] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:161-89.
- [15] Lacroix C, Feuilhade de Chauvin M. Candidoses. In: Dubertret L, editor. *Thérapeutique dermatologique*. Paris: Médecine-Science Flammarion; 2001. p. 105-9.
- [16] Korber A, Dissemmond J. Images in clinical medicine. Black hairy tongue. *N Engl J Med* 2006;**354**:67.
- [17] Eckert LO. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med* 2006;**355**:1244-52.
- [18] Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;**351**:876-83.
- [19] Gupta AK, Kogan N, Batra R. Pityriasis versicolor: a review of pharmacological treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2005;**6**:165-78.
- [20] Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:785-98.
- [21] Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, Sanchez Reus F, Rodriguez V, Alomar A, et al. Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:653-9.
- [22] Gallelli B, Viviani M, Nebuloni M, Marzano AV, Pozzi C, Messa P, et al. Skin infection due to *AUernaria* species in kidney allograft recipients: report of a new case and review of the literature. *J Nephrol* 2006;**19**:668-72.
- [23] Willinger B, Kopetzky G, Harm F, Apfalter P, Makristasthis A, Berer A, et al. Disseminated infection with *Natrasia mangiferae* in an immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:478-80.
- [24] Lacroix C, Kac G, Dubertret L, Morel P, Derouin F, Feuilhade de Chauvin M. Scytalidiosis in Paris, France. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:852-6.
- [25] Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;**364**:1173-82.
- [26] McGinnis MR. Mycetoma. *Dermatol Clin* 1996;**14**:97-104.
- [27] Lacroix C, De Kerviler E, Morel P, Derouin F, Feuilhade de Chauvin M. *Madurella mycetomatis* mycetoma treated successfully with oral voriconazole. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1067-8.
- [28] Loulergue P, Hot A, Dannaoui E, Dallot A, Poiree S, Dupont B, et al. Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:1106-7.
- [29] Esterre P, Queiroz-telles F. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. *Curr Opin Infect Dis* 2006;**19**:148-52.
- [30] Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:684-7.

C. Lacroix (claire.lacroix@sls.aphp.fr).

M. Feuilhade de Chauvin.

Laboratoire de mycologie-parasitologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lacroix C., Feuilhade de Chauvin M. Traitements antifongiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-906-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

